

2021-2022

Thèse

pour le

Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Impacts pharmacocinétiques de l'obésité

--

Pharmacokinetic impacts of obesity

État des lieux des connaissances et création d'un outil d'adaptation des posologies au patient obèse.

Gouju Julien ■

Né le 03 03 1987 à Lisieux (14)

Sous la direction de Dr. Legeay Samuel ■

Membres du jury

| Président Pr. Lagarce Frédéric

| Directeur Dr. Legeay Samuel

| Examineur Pr. Schmidt Aline

| Examineur Dr. Rimbault-Chupin Mélina

Soutenue publiquement le :
Lundi 17 octobre 2022



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussigné(e) Mr Gouju Julien, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signé par l'étudiant(e) le 23/09/2022

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'Gouju Julien', written in a cursive style.

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle
Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce
Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILLET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUULT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie
COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne-Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine

Mise à jour 05/11/2021



FACULTÉ DE SANTÉ

UNIVERSITÉ D'ANGERS

LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérard	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine
ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie
SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

PRCE		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
PAST		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine

A Monsieur le Professeur Frédéric Lagarce

D'abord, merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie sincèrement pour votre soutien et votre accompagnement dans mes projets d'internat et post-internat. Merci également pour votre accessibilité, vos conseils et nos échanges concernant la PUI, je m'inspirerai de cela en exemple dans ma carrière à venir. Je remercie également le Professeur d'université, pour vos enseignements et votre pédagogie que je garderai pour modèle. Recevez ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Samuel Legeay

Un très grand merci sincère et chaleureux à Samuel qui m'a accompagné, guidé, dans ce projet de thèse et dans le développement d'Adapt'Obese, sans ne jamais rien m'imposer. Je savais qu'en te choisissant comme directeur de thèse je faisais le bon choix. Vraiment merci pour tes corrections et tes améliorations pertinentes, qui je suis certain, seront reconnues par les autres membres du jury à la lecture de ce travail. Je te remercie de t'être toujours rendu disponible pour m'encadrer, pour ton efficacité, ton accessibilité, qui font de toi un excellent encadrant de thèse. Merci infiniment Samuel.

A Madame la Professeure Aline Schmidt

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse, je vous en remercie sincèrement. Merci également pour l'intérêt que vous avez porté à ce sujet et ce travail, mais aussi pour l'opportunité que vous m'avez offerte de présenter ce sujet au sein de votre équipe du service d'hématologie du CHU d'Angers. Je vous remercie aussi pour vos encouragements. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Madame la Docteure Mélina Rimbault

Mélina je te remercie très sincèrement d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. Tu es le membre incontournable de la pharmacie pour juger ce travail qui est à la fois proche de la pharmacie clinique et de l'informatique. J'apprécie ta franchise, ta recherche d'amélioration et de solutions qui te caractérise si bien. Je te remercie pour nos échanges toujours très constructifs, tes conseils, ta bienveillance, ta sympathie et ta bonne humeur.

A mes encadrants de stage

Je remercie l'ensemble des mes encadrants de stage pour tout ce qu'ils m'ont appris de mon métier de pharmacien, mais aussi inculqué dans bien d'autres domaines de la vie. Merci à tous pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard, chacun de vous m'aura un peu construit, pour cela je vous en serai toujours reconnaissant.

A Charles Jourdan

Merci infiniment Charles pour ta précieuse aide dans ce projet sans laquelle Adapt'Obese n'aurait jamais vu le jour. Je te serai à jamais reconnaissant pour tout ce que tu as apporté à ce projet, pour tous tes conseils éclairés et tous ce que tu m'as appris. Tu es vraiment une personne en or et je suis très fier de te compter parmi mes amis les plus proches. Merci pour l'efficacité redoutable dont tu as fait preuve pour construire le site, c'était bluffant ! Merci aussi pour ta réactivité par la suite dans l'amélioration du site. J'espère un bel avenir à notre site internet au vu du temps consacré. Je n'oublierai jamais ce que tu as fait pour moi...

A mes co-internes

Un très grand merci les copains internes pour tous ces moments de rire, de blagues de plus ou moins bon goût, mais aussi de votre soutien dans les moments difficiles... Vous aurez chargé mon internat de bons souvenirs. Je vous remercie pour tous nos échanges qui m'ont beaucoup apporté sur le plan professionnel et personnel.

Aux préparateurs

Une grosse pensée à tous les préparateurs qui ont marqué mon internat, j'ai rencontré des personnes formidables parmi vous, des personnes qui m'ont beaucoup appris, mais aussi énormément fait rire, vous avez participé à rendre mon internat agréable.

A Toi ma femme (bien qu'on ne soit pas encore marié...)

Je n'aurais pas assez de lignes ici pour te remercier suffisamment de tout ce que tu m'apportes et fais pour moi chaque jour. Je te remercie infiniment pour ton soutien, pour m'avoir encouragé et accompagné dans la reprise de mes études de pharmacie. Merci pour les beaux moments passés et tous ceux qu'ils nous restent à venir ! Je sais que ça a été parfois difficile pour toi et que comme à ton habitude tu n'as rien laissé transparaître. Je t'embrasse tendrement et affectueusement, sans toi rien de tout ça n'aurait été possible. Je t'aime fort...

A mes enfants

Gabin, Arthur, je vous remercie affectueusement du moteur de vie que vous êtes pour moi. Avec cet investissement dans mes études et mon travail j'espère vous rendre fiers de votre papa. Même si par humour, j'ai coutume de dire que les enfants et l'internat ça n'est pas compatible, vous prouvez que c'est tout l'inverse ! (Un peu grâce à maman aussi...). Car rentrer à la maison après une journée ou une garde difficile et vous avoir dans mes bras me fait me dépasser chaque jour pour vous garantir le meilleur. Je sais que c'est parfois compliqué pour vous quand le temps ensemble manque, mais sachez que cela ne m'empêche jamais de vous aimer. J'espère néanmoins ne pas vous avoir trop souvent manqué... Je vous aime tellement.

A mes proches

Je remercie ma famille et en particulier ma maman pour ses encouragements. Merci pour tous les services et l'aide que tu nous apportes. J'espère te rendre fière, qui aurait cru que j'en arriverai là. Comme quoi personne ne décide ce qu'on l'on est. J'ai aussi une pensée pour mes grands-parents que j'espère rendre fiers de là où ils sont et à qui je pense régulièrement. Vous avez tellement été importants pour moi. Merci à mon père pour son admiration et ses encouragements. Je remercie aussi ma belle-famille en or et un merci tout particulier à Violaine pour le temps accordé à la correction de cette thèse.

Merci à Estelle, à Matthieu, à Sylvain, à Kéline, à Benoît, aux zozos de la fine équipe et tous ceux que je n'ai pas cité, mais qui bien évidemment compte dans ma vie pour tous les bons moments partagés.

A Guilaïne Baroin

Je remercie tout particulièrement Guilaïne pour son aide anglophone. Un grand merci de m'avoir offert de ton temps pour les corrections de cette thèse, mais aussi pour ta gentillesse et ta bonne humeur. Ne change rien. Je mesure régulièrement la chance que j'ai d'avoir une belle-famille comme la vôtre.

A mes voisins et amis

Les amis, quel bonheur de vous avoir dans nos vies, ainsi nous savons ce que nous faisons chaque vendredi soir ! Merci infiniment pour votre soutien notamment moral et logistique, pour votre joie de vivre, vos rires et vos sourires, pour tous les services rendus, pour les bons moments que l'on partage. Enfants comme adultes, on a encore énormément à vivre ensemble et j'ai hâte... Je vous adore !

A mon meilleur ami

Une pensée particulière pour mon ami Vincent qui est toujours à mes côtés où que je sois, jamais je ne t'oublierai. Je panse chaque jour la plaie de mon âme laissée par ton départ précipité. Là où tu es, du dois être fier de voir ton pote s'accrocher, avancer et faire face à cette tragédie. Tu me manques, je t'aime...

Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	1
1 INTRODUCTION ET CONTEXTE.....	3
1.1 <i>Définition et physiopathologie de l'obésité</i>	3
1.2 <i>Épidémiologie de l'obésité dans le monde et en France</i>	3
1.3 <i>Obésité et médicaments</i>	4
1.4 <i>Objectifs.....</i>	4
2 ÉTAT DES LIEUX DES CONNAISSANCES DES MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES LIEES A L'OBESITE	4
2.1 <i>Synthèse de la revue bibliographique sur les impacts pharmacocinétiques de l'obésité.....</i>	5
2.2 <i>Impacts pharmacocinétiques de l'obésité : revue de la littérature (Anglais).....</i>	7
1.1.1 Introduction.....	7
1.1.2 What's obesity?	9
1.1.3 Epidemiology of obesity worldwide and in France.....	9
1.1.1.1 Worldwide obesity	9
1.1.1.2 Obesity in France.....	9
1.1.4 Morbidity & mortality of obesity.....	10
1.1.5 The Chronic Low-Grade Inflammation (CLGI) state of obese subjects	11
1.1.6 Impact of obesity in pharmacokinetic	12
1.1.1.3 Absorption.....	12
2.2.1.1.1 Oral absorption	12
2.2.1.1.2 Putative influence of the gastric pH.....	12
2.2.1.1.3 Gastrointestinal motility and obesity	13
2.2.1.1.4 The hepatic first-pass effect (HFPE)	15
1.1.1.4 Transdermal and subcutaneous absorption.....	15
1.1.1.5 Distribution	16
2.2.1.1.5 Physiological modifications in obese patients	16
2.2.1.1.6 Pharmacokinetic impact of the obesity-induced physiological modifications	19
2.2.1.1.7 Hydrophilic molecules in obese patients	19
2.2.1.1.8 Lipophilic molecules for obese patients.....	20
1.1.1.6 Metabolism	24
2.2.1.1.9 Liver metabolism of Phase I	24
2.2.1.1.10 Liver metabolism of Phase II	31
2.2.1.1.11 Intestine Glucurono-conjugation	32
1.1.1.7 Renal elimination	32
2.2.1.1.12 Estimation of the renal elimination in obese patients	32
2.2.1.1.13 Impacts of the physiological changes on renal elimination function.....	34
2.2.1.1.14 Obesity-related glomerulopathy.....	34
2.2.1.1.15 Renal drugs elimination in obese patients.....	34
1.1.7 Conclusion	36
2.2.2 Bibliography.....	38

3	CREATION D'UN OUTIL EN LIGNE PERMETTANT D'AJUSTER LA DOSE DE MEDICAMENTS AUX PATIENTS OBESES : ADAPT'OBESE	53
3.1	<i>A l'origine du projet Adapt'obese</i>	53
3.2	<i>Introduction</i>	55
3.2.1	État des lieux des connaissances sur l'adaptation posologique aux sujets obèses	55
3.2.2	Développement et objectifs de l'outil en ligne Adapt'obese	56
3.3	<i>Matériels et Méthodes</i>	56
3.3.1	Construction et hébergement du site internet	56
3.3.2	Recherches bibliographiques	57
3.3.3	Formules utilisées pour les adaptations de doses	57
3.4	<i>Résultats</i>	59
3.4.1	Pages actuelles d'Adapt'obese	59
3.4.2	Utilisation et fonctionnement de l'outil d'adaptation.....	60
3.4.3	Sécurisation des propositions d'adaptations	62
3.4.4	Edition d'une nouvelle page dans Adapt'obese	63
3.4.5	Edition de nouvelle page	65
3.4.6	Politique d'utilisation du site par les utilisateurs	65
3.5	<i>Discussion</i>	66
4	CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	67
4.1	<i>Obésité et adaptation de posologie</i>	67
4.2	<i>Apports collectifs du projet</i>	67
4.3	<i>Apports personnels du projet</i>	68
4.4	<i>Quel avenir pour le projet et le site www.adaptobese.com ?</i>	68
	BIBLIOGRAPHIE	70
	TABLE DES ILLUSTRATIONS	73
	TABLE DES TABLEAUX	75
	ANNEXES	76

Liste des abréviations

AAG	<i>Alpha-1 Acid Glycoprotein</i> traduit par Acide Alpha-1-Glycoprotéine
AjBW	<i>Adjusted Body Weight</i> traduit par poids idéal ajusté
AUC	<i>Area Under the Curve</i> traduit par aire sous la courbe
BMI	<i>Body Masse Index</i> traduit par Indice de Masse Corporelle (IMC)
BSA	<i>Body Surface Area</i> traduit par surface corporelle
CG	Cockcroft & Gault
CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-Epi	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology</i>
CL	<i>Total Clearance of Elimination</i> traduit par clearance totale d'élimination
CLGI	<i>Chronic Low-Grade Inflammation</i> traduit par Inflammation chronique de faible intensité
CLr	<i>Renal Clearance</i> traduit par Clairance rénale
C _{max}	<i>Maximal Concentration</i> traduit par Concentration maximale
CRP	<i>C-Reactive Proteine</i>
C _{ss}	<i>Steady-state Concentration</i> traduit par concentration à l'état d'équilibre
CYP	Cytochrome
<i>d</i>	Dose fixe
<i>d'</i>	Dose fixe ajustée
DES	Diplôme d'Études Spécialisées
DOI	<i>Digital Object Identifier</i> traduit par Identifiant d'Objet Digital
eGFR	<i>estimated Glomerular Filtration Rate</i> traduit par débit de filtration glomérulaire estimé
E _H	<i>Hepatic Extraction rate</i> traduit par coefficient d'extraction hépatique
Fc	<i>Factor of correction</i> traduit par Facteur de correction
GFR	<i>Glomerular Filtration Rate</i> traduit par débit de filtration glomérulaire
HFPE	<i>Hepatic First-Pass Effect</i> traduit par Effet de premier passage hépatique
HON	<i>Health On the Net</i>
IBW	<i>Ideal Body weight</i> traduit par poids idéal
IL-6	InterLeukine-6
IL-8β	InterLeukine-8β
IMC	Indice de Masse Corporel traduit par <i>Body Mass Index (BMI)</i>
iNOS	<i>Inducible Nitric Oxide Synthase</i>
LBW	<i>Lean Body Weight</i> traduit par Masse maigre
MCP-1	<i>Monocyte Chemoattractant Protein-1</i>

MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MMC	<i>Migrating Motor Complex</i> traduit par Complexe moteur de migration
NAFLD	<i>Non-Alcoholic Fatty Liver Disease</i> traduit par Maladie hépatique stéatosique non-alcoolique
NASH	<i>Non-Alcoholic SteathoHepatitis</i> traduit par Stéato-hépatite non-alcoolique
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
pH	<i>Potentiel of Hydrogen</i> traduit par Potentiel Hydrogène
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
$t_{1/2}$	<i>Half-life</i> traduit par demi-vie
TBW	<i>Total Body Weight</i> traduit par poids corporel total
TNF α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
UGT	UDP-glycosyltransferase
Vd	<i>Volume of distribution</i> traduit par Volume de distribution

1 Introduction et contexte

1.1 Définition et physiopathologie de l'obésité

L'obésité est un état pathologique caractérisé par une surcharge en tissu adipeux entraînant une augmentation importante du poids corporel. L'obésité est définie et classée selon les critères de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) se basant sur l'indice de masse corporel (IMC) qui est le ratio du poids corporel total (*total body weight*, TBW) (kg) sur la surface corporelle (*body surface area*, BSA) (m^2). Il existe 3 grades de sévérité : l'obésité modérée ou de classe 1 (IMC entre 30,0-34,9 kg/m^2), l'obésité sévère ou de classe 2 (IMC entre 35,0-39,9 kg/m^2) et l'obésité morbide ou de classe 3 (IMC supérieur à 40,0 kg/m^2) (Organization 2000).

La pathologie se développe au dépend d'un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Elle est influencée par une variété de facteurs, dont les principaux sont le manque d'activité physique et la sédentarité, le contexte socio-économique, l'alimentation trop riche, trop abondante ou de mauvaise qualité, l'état psychologique, la génétique ou encore certaines pathologies et médicaments (Smith et Smith 2016; Blüher 2019). D'autres pathologies se développent au dépend de l'obésité et sont responsables de la réduction importante de l'espérance de vie des sujets obèses, ce sont les comorbidités. L'obésité favorise notamment le développement de pathologies cardio-vasculaires telles que l'hypertension artérielle, les infarctus du myocarde et l'athérosclérose. Les troubles métaboliques comme le diabète de type 2 et des dyslipidémies y sont également associés. L'obésité conduit à des atteintes organiques au niveau des reins et du foie par exemple, se traduisant par le développement d'une insuffisance rénale chronique et de stéatopathies non-alcooliques. Il a aussi été associé à l'obésité des troubles musculo-squelettiques comme l'arthrose et les rhumatismes, ainsi qu'un certain nombre de cancers de diverses localisations. Le retentissement de l'obésité sur l'état psychologique et psychiatrique est important et doit également être considéré dans l'approche thérapeutique (Blüher 2019; Bull et al. 2020; Prospective Studies Collaboration et al. 2009; Avgerinos et al. 2019; Smith et Smith 2016).

1.2 Épidémiologie de l'obésité dans le monde et en France

Depuis 1975, le nombre de personnes obèses dans le monde tout âge confondu a triplé entre 1975 et 2014. L'IMC global moyen des hommes est passé de 21,7 kg/m^2 en 1975 à 24,4 kg/m^2 en 2014 et de 21,4 kg/m^2 à 24,4 kg/m^2 chez les femmes. Il est estimé qu'en 2025, la prévalence de l'obésité dans le monde dépassera 21 % chez les femmes et atteindra 18 % des hommes (NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2016). Cette évolution mondiale de l'obésité peut être qualifiée de pandémie. Au moins 19 pays dans le monde ont une proportion d'obésité supérieure à 20 % de leur population. Les trois pays ayant la proportion d'obésité la plus importante sont les États-Unis avec plus de 35 % d'obésité, le Mexique et la Nouvelle Zélande avec plus de 30 % chacun de leur population obèse. Le nombre de personnes atteintes d'obésité sévère et morbide a aussi augmenté. En 2015, d'après l'OCDE, la prévalence de l'obésité était de 19,5 % de la population adulte (Blüher 2019; NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) 2016). En France en 2020, le taux d'obésité chez l'adulte était estimé à 17%, le nombre de personnes obèses a doublé depuis 1997.

1.3 Obésité et médicaments

L'obésité expose les patients au développement de comorbidités (diabète, maladies cardiovasculaires, cancers, etc...) qui doivent souvent être prises en charge par des traitements médicamenteux (Blüher 2019; Bull et al. 2020; Prospective Studies Collaboration et al. 2009; Avgerinos et al. 2019). Les sujets obèses sont aussi plus enclins à certaines infections, notamment nosocomiales, et l'obésité constitue un facteur de risque d'infection grave (Alobaid et al. 2016; Huttunen et Syrjänen 2013). Pourtant, peu d'études cliniques ont été menées chez les sujets obèses pour valider les doses adaptées à cette population particulière. Des adaptations de dose sont souvent réalisées de manière empirique ou sur des données bibliographiques conduites après la mise sur le marché des médicaments.

Comme vu précédemment, les sujets obèses voient leur proportion de tissu adipeux fortement augmenter ce qui, de manière assez intuitive en tant que pharmacien, nous pousse à nous demander ce qu'il advient de la distribution des médicaments au sein de cette population. Les sujets obèses sont aussi une population fréquemment touchée par des atteintes hépatiques causées par le développement de stéatopathies non-alcooliques et une insuffisance rénale chronique consécutive au diabète et à l'hypertension artérielle. Ces comorbidités fréquentes chez le sujet obèse pourraient aussi entraîner des modifications pharmacocinétiques propres à cette population.

1.4 Objectifs

L'objectif de cette thèse d'exercice en vue de l'obtention du titre de Docteur en Pharmacie est double. Il est d'abord de rassembler et de synthétiser les connaissances des impacts pharmacocinétiques de l'obésité, pour comprendre les adaptations posologiques nécessaires. En parallèle, l'objectif est de créer et de proposer un outil en ligne sous forme de calculateur de dose, qui rassemble et synthétise les données bibliographiques d'adaptations de doses chez les sujets obèses.

2 État des lieux des connaissances des modifications pharmacocinétiques liées à l'obésité

La première étape du projet a été de rassembler les données de la littérature faisant références à des modifications de paramètres pharmacocinétiques secondaires à l'obésité. L'objectif est de comprendre les changements physiopathologiques qui s'opèrent, afin de mieux appréhender les ajustements de posologies des médicaments selon leurs caractéristiques physicochimiques et pharmacocinétiques. Cette première étape constitue l'essentiel de ce travail de thèse qui réunit sous forme d'une revue de la littérature les impacts pharmacocinétiques induits par l'obésité. Cette revue, écrite en anglais afin de la soumettre à un journal international à comité de lecture, est organisée selon les quatre grandes étapes de pharmacocinétique que sont l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination. Son contenu est synthétisé en français dans le paragraphe suivant.

2.1 Synthèse de la revue bibliographique sur les impacts pharmacocinétiques de l'obésité

Les impacts pharmacocinétiques liés à l'obésité ont un retentissement sur les quatre phases pharmacocinétiques du médicament. Les études pharmacocinétiques chez les patients obèses sont complexes à mener car de nombreux paramètres interfèrent, tels que l'âge, le sexe, le degré d'obésité, l'état clinique du patient, l'administration en dose unique ou multiple, les méthodes pré-analytiques et analytiques utilisées, etc.... Pour ces raisons de nombreuses inconnues demeurent et des investigations supplémentaires sont nécessaires. Néanmoins, les connaissances sur le sujet ont été synthétisées à partir de la revue de la littérature présentée dans par la suite.

Les connaissances actuelles sur les modifications de l'absorption concernent essentiellement les voies orales. Une petite partie aborde les modifications qui pourraient intervenir pour la voie transcutanée. Les données citées dans la revue tendent à prouver une accélération de la vidange gastrique et du transit gastrointestinal qui pourrait réduire la solubilisation et l'absorption de certains médicaments, notamment ceux dont la biodisponibilité est faible. Bien que cela demande à être confirmé, une modification du pH semble aussi intervenir et pourrait également réduire la solubilisation et l'absorption de certains médicaments dépendants de l'acidité gastrique.

La distribution est très certainement la phase pharmacocinétique la plus impactée par l'obésité conduisant à la modification de la demi-vie et de l'exposition du patient au médicament. La modification du volume de distribution (V_d) est à la fois liée à l'augmentation importante du poids mais aussi et surtout au changement de composition de l'organisme. En effet, les tissus maigres comme le muscle et certains organes diminuent en proportion du TBW, laissant place à une accumulation de tissu adipeux qui définit l'obésité. Cette composition modifiée de l'organisme des sujets obèses influence la distribution des médicaments selon leur physicochimie, en particulier leur hydrophilie/lipophilie caractérisée par le LogP. Ainsi, pour une même dose, une molécule hydrophile chez un patient obèse verra son V_d total similaire ou légèrement augmenté par rapport à celui d'un sujet non-obèse. En revanche, le V_d rapporté au TBW sera diminué par rapport à celui d'un sujet non-obèse et le V_d rapporté au poids idéal du patient (*ideal body weight*, IBW, estimé selon son sexe et sa taille) sera lui fortement augmenté. La modification de ces paramètres démontre une faible distribution des molécules hydrophiles dans le tissu adipeux. Dans ce cas, lorsque la dose de médicament est calculée sur la base du TBW, cela conduit à une augmentation de la concentration maximale (C_{max}) et de l'exposition du patient au principe actif. En effet, la dose est augmentée sans que le V_d ne le soit. Le patient risque alors un surdosage. A l'inverse, lorsqu'une molécule est très lipophile, le V_d et le V_d rapporté au poids idéal sont fortement augmentés par rapport aux sujets non-obèses. Ces paramètres expriment une distribution importante de la molécule lipophile au niveau du tissu adipeux. Dans ce cas, sans prise en compte de la surcharge pondérale dans le calcul de la dose, le patient reçoit une dose équivalente à un sujet non-obèse pour un V_d fortement augmenté. Le patient est alors en sous-dosage. Parallèlement, la modification du V_d des molécules très lipophiles peut augmenter leur temps de demi-vie ($t_{1/2}$) et le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. Entre les molécules hydrophiles et très lipophiles, il existe un spectre d'hydrophilie-lipophilie avec des distributions intermédiaires plus ou moins étendues au tissu adipeux en excès. Dans ces cas, selon les caractéristiques physicochimiques des molécules, une part plus ou moins importante de la surcharge pondérale dans le calcul de la dose doit être prise en compte. Le plus souvent,

le poids idéal ajusté (*adjusted body weight*, AjBW) à la distribution de la molécule permet une adaptation de la dose.

Le métabolisme de phase I et de phase II est lui aussi influencé par l'obésité. L'activité métabolique de certaines voies cytochromiques diminue, c'est le cas du cytochrome P450 (CYP) 3A4 et du CYP2C19. Pour d'autres, comme le CYP2D6 et le CYP2E1, l'activité métabolique augmente. Ces modifications d'activité enzymatique avec l'obésité sont liées à des variations hépatiques d'expression des CYP. Elles semblent pouvoir être corrigées par la perte de poids, suggérant l'implication de mécanismes de régulations moléculaires réversibles. Les activités des réactions de phase II semblent quant à elle augmentées. Néanmoins, quel que soit le sens de l'évolution de l'activité cytochromique, lorsqu'elle est rapportée au TBW du patient, les capacités d'épurations hépatiques restent similaires voire inférieures à celles de sujets non-obèse. Par conséquent, l'activité métabolique des sujets obèses doit être considérée comme similaire voire inférieure à celle d'un sujet non-obèse, notamment pour les molécules dont le coefficient d'extraction est faible à modéré. En effet, pour celles-ci, l'élimination métabolique dépend peu du débit sanguin hépatique qui est augmenté avec l'obésité.

Comme pour l'épuration hépatique, l'épuration rénale doit être considérée comme similaire voire inférieure à celle de patients non-obèses. Dans cette population, la fonction rénale peut être augmentée par des mécanismes d'hyperfiltration glomérulaire conduisant au développement d'insuffisance rénale chronique. Lorsque ces capacités d'élimination rénale sont rapportées au poids des patients obèses, elles sont inférieures à celles de sujets non-obèses. Par ailleurs, les formules d'estimation de la fonction rénale comme celles de Cockcroft & Gault (CG) ou *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) ne permettent pas une estimation précise. La première surestime largement la fonction rénale alors que la seconde a tendance à la sous-estimer. Lorsque la fonction rénale d'un patient obèse semble altérée, il est préférable d'évaluer l'atteinte par l'utilisation de la formule de CG en n'utilisant non pas le TBW du patient mais sa masse maigre (*lean body weight*, LBW). Cette variante de la formule de CG permet d'estimer avec plus d'exactitude le débit de filtration glomérulaire et le degré d'atteinte de la fonction rénale.

A travers ces données bibliographiques rassemblées dans cette revue de la littérature, il apparaît clairement que des modifications pharmacocinétiques, notamment de la distribution, peuvent impacter la prise en charge des patients obèses. Ceci explique la nécessité de considérer la population obèse comme une population avec des modifications physiologiques pouvant entraîner des changements pharmacocinétiques, au même titre que les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. A l'instar des précautions prises en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la prise en charge médicamenteuse des patients obèses peut nécessiter des ajustements posologiques.

2.2 Impacts pharmacocinétiques de l'obésité : revue de la littérature (Anglais)

Pharmacokinetic of obese adults: not only an increase in weight

J. Gouju^{1, 2} ; S. Legeay^{2, 3}

1 - CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers, France

2 - UFR de Santé, Département de Pharmacie, Université d'Angers, 16 bd Daviers 49045 Angers, France

3 - Université d'Angers, MINT Inserm 1066 CNRS 6021, Angers, France

Abstract

The evolution of obesity around the world can be considered as pandemic. Between 1975 and 2014, the number of obese people tripled. Obesity is a pathophysiological state defined by a Body Mass Index (BMI) > 30 kg/m² and characterized by an adipose tissue accumulation leading to an important weight increased. Several pathologies named comorbidities such as cardiovascular disease, type 2 diabetes and cancer make of obesity the fifth cause of death in the world. Physiological changes impact the four main phases of pharmacokinetic of some drugs and leads to an inappropriate drug-dose. For absorption, the gastrointestinal transit is accelerated, and the gastric empty time is shortened, that can reduce the solubilization and absorption of some oral drugs. The drug distribution is probably the most impacted by the obesity-related changes, because the FM increase to detriment of the LBW, that leads to an important Vd increase for lipophilic drugs and low or moderately Vd increase for hydrophilic drugs. This distribution modification may require drug dose adjustments. By various mechanisms, the metabolism and elimination of drugs are impacted by obesity and should be considered as similar or lower than that non-obese patients. To better understand the necessary drug-dose adjustments in obese patients, a review of literature was conducted to highlight the main elements to consider in the therapeutic management of adult obese patients.

Keywords: pharmacokinetic, obesity, drug dose, drug adjustment

1.1.1 Introduction

Since 1975, the number of overweight and obese people continues to grow and spread across the world. Indeed, in the industrialized countries, the lifestyle changes and dietary modifications that have accompanied the automatization of the societies after World War II are mostly responsible for this pandemic. Obesity was mainly affected to developed nations during the 20th century, now extends in emerging countries especially in Asia and in South America. In addition, part of the obese population is aging and therefore more prone to multipathology and polydrug management (Blüher 2019; Abarca-Gómez et al. 2017).

Obesity is well known as a risk factor for many diseases and particularly for cardiovascular liver and renal diseases (Smith et Smith 2016; Prospective Studies Collaboration et al. 2009). These organs, when affected,

impact the pharmacokinetic profile of drugs, especially their elimination. The pharmacokinetic is divided into four principal steps. First, the drug absorption influences the initial amount of drug in the body and therefore both the pharmacodynamics and the potential adverse effects. The enteral way of administration eliminates this pharmacokinetic step. The second step is the drug distribution in the body. It is mainly characterized by the V_d which represents the theoretical volume occupied by the drug in the body. This pharmacokinetic parameter influences especially the half-life ($t_{1/2}$), the C_{max} and steady-state concentrations (C_{ss}). The distribution is one of the most pharmacokinetic phases impacted by obesity, particularly when the drugs present a high hydrophilicity. Third, the drug metabolism which includes all the chemical reactions of the biotransformation aims at increasing hydrophilicity and elimination. Drug metabolism leads to active or inactive metabolites. The fourth and last phase is the elimination, which is most often urinary and fecal, and more rarely pulmonary, cutaneous and in other secretions. These two last phases metabolism and elimination are both characterized by the same pharmacokinetic parameter, the elimination clearance (CL) corresponding to approximately plasmatic clearance, that represents the blood volume completely cleared of drug per unit of time. The drug CL can depend on metabolic clearance notably in liver and/or renal clearance (CL_r) by kidney. Frequently, in pharmacokinetic studies, the CL_r or metabolic clearance are extrapolated from plasmatic clearance. Authors use molecules that preferentially take either elimination pathway to evaluate these elimination functions. Indeed, it is easier to develop analytic methods on blood sample, which additionally can be used in therapeutic drug monitoring in clinical practice. For this reason, in metabolism and renal elimination parts, the CL is frequently used to express the metabolic and/or renal elimination capacities.

As we will present in the following, physiological changes caused by obesity can impact all these pharmacokinetic phases. Indeed, drug absorption can be modified by the gastrointestinal transit acceleration related to obesity. The body composition changes induced by the increased fat proportion can reduce the oral bioavailability of hydrophilic drugs and lead to overdoses when doses are based on the total body weight (TBW).

Conversely, the lipophilic drugs, whose doses are not adapted to TBW, can lead to underdoses and therapeutic inefficiency in obese patients. The CYP expression changes, due to the inflammatory state in several organs which appears for example on both Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) and when the blood flow increases, impact the drug metabolism and consequently its $t_{1/2}$ (Margreke J.E. Brill et al. 2012).

For the same reasons, regarding obese people, the chronic renal disease development modifies the drugs renal elimination. The renal impairment can link to an inflammatory state, an increased blood flow and to other comorbidities (diabetes, arterial hypertension and renin-angiotensin system overactivation) which can lead to a Chronic Kidney Disease (CKD) as the diabetic nephropathy-like pathogenesis (D'Agati et al. 2016).

This work aims to review the state of knowledge on the modifications of the different pharmacokinetic steps caused by obesity. The purpose of this review is to understand the reasons for iatrogenic risks and therapeutic inefficiencies caused by this pathology.

1.1.2 What's obesity?

Obesity is a pathological condition defined by an abnormal and excessive accumulation of fat tissue with a possible impact on health through comorbidities (Blüher 2019; Organization 2000; Smith et Smith 2016). Obesity is defined by a body mass index (BMI) greater than 30 kg/m². Severity of obesity is classified in three subgroups: moderate obesity or class 1 with a BMI between 30 and 34.9 kg/m², severe obesity or class 2 with a BMI between 35 and 39.9 kg/m² and morbidity obesity or class 3 with a BMI greater than 40 kg/m² (Organization 2000; *Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report* 1998).

This pathology is caused by an energy imbalance between the calories expended in favor of the calories supplied. It is therefore based on two main components: too much food intake and insufficient physical activity. Genetic predispositions can also be involved in the pathophysiology of obesity (Blüher 2019; Smith et Smith 2016).

Obesity promotes various pathologies more or less specific that are called comorbidities of obesity, such as: cardiovascular diseases, type 2 diabetes, cancers, musculoskeletal diseases etc... Through these comorbidities, the life expectancy of obese patients is significantly reduced (Smith et Smith 2016; Prospective Studies Collaboration et al. 2009).

1.1.3 Epidemiology of obesity worldwide and in France

1.1.1.1 Worldwide obesity

In 2020, WHO reported a number of obese cases multiplied by almost three since 1975. Pandemic evolution of obesity started between the 1960s and the 1970s, caused in large part by the technical improvement of mechanization of work and travels, that drastically increased physical inactivity. To this was added an increase in food intake with the development of supermarkets and a poorer food quality. Technological developments (television, computer, mechanized transport) and food abundance have accentuated the phenomena (Blüher 2019), with a climax carried by fast food. Obesity that first developed in occidental industrialized countries with the United States in the lead, is still widespread all over the world.

Nowadays, the most of countries have more obese peoples than underweight. In 2016, more than 650 Millions of adults worldwide were obese corresponding to 13 % of the world population (Blüher 2019; Abarca-Gómez et al. 2017).

1.1.1.2 Obesity in France

The last epidemiologic study on obesity conducted in France in 2020 (« Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité » 2021) estimated 17 % of obese adult meaning that 8.6 million French people were obese at this date. Since 1997, the number of obese adults doubled. Worse, the number of morbidly obese has almost been multiplied by 10 in 20 years. Furthermore, while twenty years ago the sex ratio was more favorable to women, the trend is now reversed with a proportion of obese women of 17.4 % against 16.7 % for

men. The proportion of severe or morbidly obesity among women is also higher than in men (5.9 vs 4.3 %). The prevalence of obesity increases with age and rather affects low or intermediate socio-professional categories with respectively 18 % among workers, 17.8 % among employees and 14.4 % among intermediate profession. Among executives people, only 9.9 % are obese (« Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité » 2021). These results corroborate the study conducted by the « Santé Publique France » organization, that estimated the prevalence of obesity at 17 % for both sexes, with a higher prevalence for the least educated people (« Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence » 2017).

Even more worrying, the proportion of obese children under 7 years old was 18 % in 2020 in France. It is possible that a considerable proportion of them will remain obese during their adulthood and that the prevalence still increases in the upcoming years.

1.1.4 Morbidity & mortality of obesity

Each year in worldwide, obesity contributes to the death of least 2.8 millions of people, making it the fifth leading cause of death (Smith et Smith 2016). The median survival is reduced by 2 – 4 years when obesity is moderate, and by 8 - 10 years when obesity is severe, similarly to the median survival of smoking. It is estimated that global mortality in obese people increases by 30 % for each additional BMI of 5 kg/m² (Bull et al. 2020; Prospective Studies Collaboration et al. 2009; Upadhyay et al. 2018). The vascular mortality is increased to 40 %, and the mortality related to diabetes, renal and liver diseases increase from 60 % to 120 %. The important increase of mortality involves the renal impairment and the metabolic syndrome, with hypertension, dyslipidemia and hyperglycemia (Upadhyay et al. 2018).

Obesity promotes the risk of development of more than 200 chronic diseases. The development risk of type 2 diabetes is increased to 2.9 folds with obesity compared to non-obese subjects. The diabetes prevalence in the moderately obese people is 10 times greater (De Lorenzo et al. 2019). With morbid obesity, the risk to develop diabetes 7.4 times greater than for non-obese people (Apovian 2016). The cardiovascular diseases are the most common comorbidities in obese patient. The hypertension development risk is tripled (De Lorenzo et al. 2019). In morbid obese people, the hypertension risk is 6.4 times greater than for non-obese people (Apovian 2016). The coronary heart disease risk is increased to 12 % and the stroke risk is increased to 24 %, this is related to hypertension frequently associated to obesity (Poirier, Giles, Bray, Hong, Stern, Pi-Sunyer, et Eckel 2006). The global death risk is multiplied by 2.6 folds in obese with BMI > 40 kg/m² compared with non-obese subject. The comorbidities development risks in morbid obese people are 7.4 times greater for diabetes, 6.4 times greater for hypertension, 4.4 times for arthritis, 4.2 times greater to be poor health, 1.9 times greater for hyperlipidemia. The death causes the most common in morbid obese subject are heart disease followed by cancer and diabetes (Apovian 2016). With obesity the obstructive sleep apnea prevalence is doubled compared to healthy individual, and that is associated to many comorbidities of obesity, such as diabetes, hypertension, dyslipidemia, NAFLD, coronary heart diseases (Upadhyay et al. 2018).

After surgery, obese patients have 30 % increase of the mortality risk and 50 % greater of serious complications. Furthermore, obesity is associated to an over-risk serious complication or death approximately 45 % in critical care unit for patients with trauma (Smith et Smith 2016).

Obesity is associated with an increased risk of cancer development for 13 anatomic sites including various carcinoma and adenocarcinoma of the digestive system from esophagus to colorectal. An increase in the risk of cancer of the feminine genital system has also been observed, such as endometrial adenocarcinoma, ovarian cancer and postmenopausal breast cancer (Avgerinos et al. 2019). The oncogenic effect of obesity is produced by multiple mechanisms such as the alteration of the steroid metabolism which can lead to an estrogen increase, perturbation and modification of the microenvironment which can induce inflammation, angiogenesis and epithelial-mesenchymal transition, and modifications of the metabolism especially of fatty acid which induce oxidative stress. In addition, the modification of adipokine secretion with a decrease of adiponectin and an increase of leptin secretions are also related to the development of various cancers. The insulin resistance, diabetes and the chronic low-grade inflammation have also been identified to promote tumor development (Avgerinos et al. 2019; Kolb, Sutterwala, et Zhang 2016; Iyengar et al. 2016; Quail et Dannenberg 2019).

1.1.5 The Chronic Low-Grade Inflammation (CLGI) state of obese subjects

For more than a decade, evidences linking obesity to both a CLGI state and a development of the obesity-associated diseases accumulated. This is characterized by pro-inflammatory cytokines and chemokines expression, such as $\text{TNF}\alpha$, iNOS, MCP-1, IL-6 and IL-8 β and inflammatory markers like C-Reactive Protein (CRP), alpha-1 acid glycoprotein (AAG), fibrinogen, haptoglobin, serum amyloid A that are more elevated in obese patients than non-obese subjects (Rodríguez-Hernández et al. 2013; Santos et al. 2005; Kawai, Autieri, et Scalia 2021; Hotamisligil et al. 1995; Yudkin et al. 2000; Calder et al. 2011). The macrophages are mainly pro-inflammatory secreting cells, but adipocytes also release cytokines and adipokines, such as leptin, which participate to the inflammatory environment (Kawai, Autieri, et Scalia 2021; Calder et al. 2011; Esser et al. 2014). The visceral and omental adipose tissue seems to be more inflammatory and pro-inflammatory secreting fat tissue than subcutaneous fat tissue (Fried, Bunkin, et Greenberg 1998; Kawai, Autieri, et Scalia 2021; Canello et al. 2006; Harlev et al. 2014; Harman-Boehm et al. 2007). Interestingly, a study from Hardy et al has shown in morbidly obese patients an omental adipose tissue inflammation signed by cytokines expression and macrophages infiltration independently to their BMI. Moreover, this omental fat tissue inflammation was strongly associated to an insulin resistance (Hardy et al. 2011). Taken together, these studies can explain why the waist circumference is one of the criteria defining the metabolic syndrome and that is also well correlated to comorbidity risks.

Some markers are associated or even involved in comorbidities development such as metabolic syndrome, type 2 diabetes, dyslipidemia and hypertension (Santos et al. 2005; Laaksonen et al. 2004; Esser et al. 2014). For example, IL-6 and $\text{TNF}\alpha$, through various pathways, directly inhibit insulin signaling pathway and lead to insulin resistance, diabetes, metabolic syndrome and cardiovascular diseases development (Laaksonen et al. 2004; Fernández-Real et Ricart 2003; Rask-Madsen et al. 2003; Fernandez-Real et al. 2002; Esser et al. 2014; Rodríguez-Hernández et al. 2013). It is also well demonstrated that inflammatory state promotes some cancers related to obesity (Iyengar et al. 2016; Quail et Dannenberg 2019).

Kupffer cells and the other immune cells activation linked to CLGI state, is a risk factor able to lead to a liver disease from NAFLD, to the Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH) and to cirrhosis development (Koyama et

Brenner 2017; Saltiel et Olefsky 2017; Obstfeld et al. 2010). Kupffer cells activation can also cause hepatic insulin resistance (Lanthier et al. 2010). Furthermore, inflammatory environment can modify the expression of CYP3A, which is involved in a major cytochrome-biotransformation pathway of drugs (Krogstad et al. 2021; Tabur et al. 2016). Other CYP expression seems to be affected by obesity and induce some modifications of the drug metabolism.

The CLGI state, multisystemic involvement and physiological changes related to obesity altogether lead to a pharmacokinetic modification, particularly regarding metabolism and elimination. Indeed, the NAFLD, NASH and cirrhosis impair drug metabolism and elimination. Kidney damage, when related to diabetes or hypertension, leads to impaired drug abilities. The higher level of inflammation proteins such as AAG could reduce the free-fraction of some drugs, especially the basic-drugs. The body-composition changes affect the bioavailability of some drugs, depending on whether they are hydrophilic or lipophilic in nature. Although these various pharmacokinetic effects of obesity are widely underestimated in clinical practice, they can have resounding impacts on the obese patient cares through under or over drugs dosing. This is topic of the next part.

1.1.6 Impact of obesity in pharmacokinetic

Obesity involves a multitude of pathophysiological modifications such as an increased blood flow and gastrointestinal transit, body composition changes, hepatomegaly, liver and kidney impairments. These physiological differences lead to pharmacokinetic changes of drugs which can significantly impact the doses, the clinical tolerance, and its efficacy.

We will then detail the pharmacokinetic impacts related to obesity according to the succession of the previous described pharmacokinetic phases: absorption, distribution, metabolism, and elimination.

1.1.1.3 Absorption

2.2.1.1.1 Oral absorption

The first pharmacokinetic step for drugs with oral administration is absorption, i.e. the drug amount that passes through the gut barrier to be found in the mesenteric blood flow. Absorption capacities can be influenced by several factors such as gastrointestinal pH, gastric retention time and gut motility.

2.2.1.1.2 Putative influence of the gastric pH

The gastric pH impacts the ionization state of molecules according to their acidic and basic chemical function. Thus, alkaline molecules are under an ionic state in acid medium which increases their solubility. The opposite phenomenon occurs for acid molecules. Although stomach is not the main absorption organ of drugs, it is able to modify the absorption abilities of some molecules. This is the case of many tyrosine kinase inhibitors or direct-acting antiviral for which absorption depends on gastric pH (Yu et al. 2014; 2019; van Leeuwen et al. 2014) (Yu et al. 2014; 2019; van Leeuwen et al. 2014). For example, for velpatasvir-sofosbuvir combination associated to omeprazole or famotidine, several studies reported respectively a decrease in area under the curve (AUC) between 15 % to 55 %, and between 17 % to 44 %. Gastric pH also increases C_{max} , since the same studies demonstrated a decreased of 13 % to 57 % for velpatasvir and 16 % to 45 % for sofosbuvir (Yu et al. 2019). As

well as the acid-suppressive agents intake, the $C_{\max}$ and AUC of nilotinib are respectively reduced by 27 % and 34 % and for pazopanib, they are respectively decreased by 36 % and 40 % (Yu et al. 2014). Obesity is often associated with gastroesophageal reflux disease (Maret-Ouda, Markar, et Lagergren 2020) which is frequently treated with proton pump inhibitors and antacid agents that lead to gastric-pH absorption dependent drug-drug interactions (Yu et al. 2014; 2019). Furthermore, the median gastric pH seems higher for obese people than lean people (2.6 ± 1.6 vs 1.2 ± 1.1 , $p < 0.001$) and the lowest pH seems more variable in obese people (0.2 ± 4.0 vs 0.6 ± 0.1) (Elias et al. 2021). These simple gastric-pH differences between obese and non-obese patients could lead to drug-absorption variabilities and be amplified by the use of antacid agents.

2.2.1.1.3 *Gastrointestinal motility and obesity*

In healthy subjects, the gastrointestinal contractility varies according to fasting state or fed state. In fasting state, the gut motility is divided in three phases whose durations are very different and grouped under the name "migrating motor complex" (MMC). It propagates from the mid-stomach to the ileocecal valve. The gastrointestinal motility phases are characterized by a frequency, an amplitude, and a rhythmicity of contractions. The phase I, which constitutes 20 % to 30 % of the cycle, is a period of motor quiescence. The second phase represents 40 % to 60 % of the cycle and includes intermittent and irregular contractions. The phase III lasts between 5 to 10 minutes and is characterized by rhythmic and intense contractions that spread from the proximal to the distal gut. During fed state, the gastrointestinal contractility is similar to the phase II of MMC. (Xing et Chen 2004; Hebbard et al. 1995).

Obesity seems to modify the gastrointestinal motility. Indeed, the results of studies about the gastric emptying modification in obese patients are contradictory (Cardoso-Júnior et al. 2007; Jackson et al. 2004; Lu et al. 2021). Some studies did not find any modification of the gastric emptying for obese patients (Barkin et al. 1988; Buchholz et al. 2013; French et al. 1993; Verdich et al. 2000) while others demonstrated an acceleration of the gastric emptying (Cardoso-Júnior et al. 2007; Grybäck et al. 1996; Lu et al. 2021; Tosetti et al. 1996; Wright et al. 1983; Bluemel et al. 2017) or a significant delay (Di Ciaula, Wang, et Portincasa 2012; Horowitz et al. 1983; Horowitz, Collins, et Shearman 1986; Jackson et al. 2004; Lu et al. 2021). The synthesis of studies shows a trend to gastric emptying acceleration leading to a decrease of the gastric retention. These differences between studies can be especially explained by solid, semi-solid or liquid nature of the tracer. If the gastric emptying with solid or liquid meal seems enhanced compared to semi-solid tracers (Cardoso-Júnior et al. 2007; Jackson et al. 2004; Lu et al. 2021). The gastric emptying acceleration in obese patients needs to be confirmed by further clinical studies.

Albeit controversial, the gastric emptying acceleration could be involved in the variability of oral bioavailability for obese patients. The phenomenon could theoretically modify the gastric absorption and solubilization of some drugs. Although no study has clearly demonstrated this effect, a study linked the caffeine absorption directly to the gastric-empty activity (Higaki et al. 2008). Moreover, gastric retention time impact the absorption and solubilization especially if the oral absorption is poor or depends on the gastric pH (Lu et al. 2021; Hebbard et al. 1995).

It is also noteworthy that the volume of the gallbladder in fasting state seems to be larger and its emptying is accelerated for obese patients (Di Ciaula, Wang, et Portincasa 2012). This particular physiological

adaptation could contribute to modifications of the oral bioavailability of drugs in this population. Since the bile is basic and facilitates the solubilization of lipophilic molecules, according to basic or acid properties and liposolubility of molecules, the duodenal absorption could be enhanced.

Gut motility will influence the gut absorption in small intestine: the more it is increased, the more the absorption capacity will be reduced. This will particularly be significant for drugs which already have low oral absorption. Several studies have shown that gastrointestinal motility (stomach and small intestine) was higher in obese patients than healthy volunteers (Lu et al. 2021; Steenackers et al. 2021). This increase of gut motility is associated with a decrease of the small intestine-pH, a transit shortening, and an increased contractility (frequency and amplitude) of both stomach and small intestine (Elias et al. 2021; Steenackers et al. 2021). The gut motility is not only increased, but also modified, because the phase I contractions are diminished, and the phase II contractions are increased. This leads to prominent contractile activity in the fasted state (Pieramico et al. 1992; Wisén et Hellström 1995; Xing et Chen 2004).

Even if studying the consequences of obesity on drug absorption is not easy to perform, these consequences are not often clinically significant. For example, studies on bioavailability of cyclosporine, dexfenfluramine, moxifloxacin, and trazodone have not shown any difference of bioavailability between obese people and lean people (Smit et al. 2018). The propranolol and atenolol bioavailability tends toward an increase for obese patients but without any significant difference (Bowman et al. 1986; Wójcicki et al. 2003). Nevertheless, all these molecules, except for cyclosporine, have a very high bioavailability in lean people. They are ionizable molecules and moderately liposoluble (LogP around 3) potentially explaining the absence of variability of the oral bioavailability in obese patient *versus* non obese subjects.

Propranolol, which could seem to be an exception, highlights other mechanisms of oral absorption that make obese patients complex from a pharmacokinetic point of view. Propranolol is highly bound to plasmatic proteins especially AAG, that is demonstrated to be overexpressed in obese patients (Benedek et al. 1983; Benedek, Blouin, et McNamara 1984; Glasson et al. 1980). Propranolol is also a high metabolized molecule. Thus, a high AAG binding of propranolol can preserve from the hepatic metabolism. This would explain the higher plasmatic rate falsely translated as better oral bioavailability.

Another study on the oral absorption of midazolam showed an increased bioavailability in morbidly obese patients from 28 % to 60 % (Margreke J. E. Brill et al. 2014), that contrasts with results from Greenblatt et al, who did not find any significant change. These different results could be explained by the patients of the study whose obesity was less severe (117 ± 8 kg vs 144 ± 22) (Margreke J. E. Brill et al. 2014; Greenblatt et al. 1984). The increase of the oral midazolam bioavailability can be explained by several phenomena occurring in obese patients. First, the CYP3A4 protein expression and its activity in small intestine, like in the liver of obese patients, diminishes following the BMI (Ulvestad et al. 2013). In addition, the splanchnic blood flow increases with obesity, which also promotes the passage of the gastric wall and thus preserves the midazolam from the CYP3A4-gut metabolism. Moreover, an increase of gut permeability could also participate to improve the midazolam bioavailability (Margreke J. E. Brill et al. 2014).

The increase of both gut-motility and gastro-intestinal pH for obese patients allow to modify the drug solubilization and the drug absorption especially for poorly water-soluble drugs (Lohitnavy et al. 2005; Abuhelwa,

Foster, et Upton 2016; Yu et al. 2014; 2019; van Leeuwen et al. 2014; Abuhelwa et al. 2016). They thus must be carefully considered for obese patients (Figure 1).

2.2.1.1.4 The hepatic first-pass effect (HFPE)

Although, no study clearly focused on modifications of the HFPE in obese patients, it is reasonable to hypothesize that the reduction of both the CYP3A4 expression and its activity also reduces the impact of the HFPE for highly metabolized drugs. This could be even more important as hepatic extraction ratio (E_H) is high, and the liver damages caused by NASH are advanced (Yang et al. 2007; Rostami-Hodjegan et Tucker 2002). The same phenomenon can be observed in small intestine: the impairment of the HFPE could lead to the reduction of the active metabolites for some pro-drugs or to an increase of some active drugs (Ulvestad et al. 2013; Bruyère et al. 2010). Finally, the reduction of the HFPE in obese patients could cause an under or an overdose according to the metabolism pathway of the molecule (Figure 1).

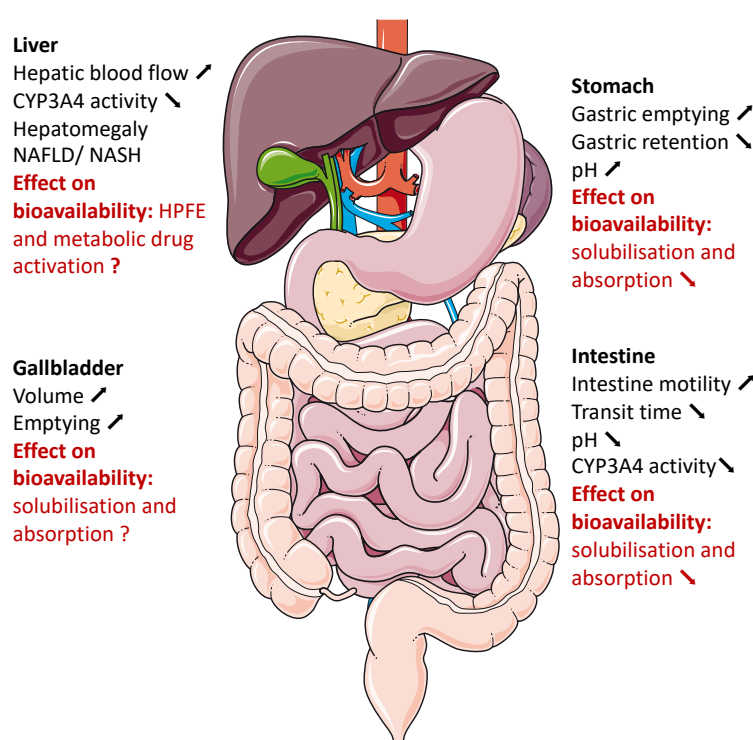


Figure 1: Functional gastrointestinal modifications related to obesity leading to bioavailability changes. "The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license"

1.1.1.4 Transdermal and subcutaneous absorption

Obesity is characterized by an excess of adipose tissue especially subcutaneously localized. This can modify the distribution of drugs administrated through skin or subcutaneously. Few studies have evaluated the influence of obesity on the pharmacokinetic profile of drugs administrated by these routes.

Studies on transdermal contraceptive delivery system showed a comparable efficacy among obese and non-obese women (Foegh et al. 2013; Sriprasert, Stanczyk, et Archer 2015; Kaunitz et al. 2015; Westhoff et al. 2014). Nevertheless, the mean concentration of ethinyl estradiol and levonorgestrel of different patches were

consistently lower for obese women (Foegh et al. 2013; Westhoff et al. 2014). The same observations have been made with nicotine transdermal system (NTS), where both the nicotine T_{max} and $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ are reduced. Although, these pharmacokinetic parameters are not necessary linked to absorption rate modifications and seem to be more caused by an increase of V_d and CL . These pharmacokinetic modifications of the nicotine transdermal system can explain the lower efficacy of some drugs that are administered by transdermal route in obese subjects (Strong et al. 2015).

1.1.1.5 Distribution

2.2.1.1.5 *Physiological modifications in obese patients*

To understand the modifications of the distribution that occurs for obese patients, it is necessary to focus on the physiological changes that are linked to obesity. Obesity is not only a weight and a volume increase. The body mass is whole constituted of heterogeneous compounds, which have various proportions according to the tissues. The composition of tissue highly determines the distribution of drugs inside of it. With obesity, the fat tissue repartition extends to the detriment of all other tissues. For a healthy adult, the TBW is an addition of two masses which compose the body: the fat mass (FM) and the lean body weight (LBW) that respectively represent approximately 15 % and 85 % of TBW. The LBW includes itself three compartments: the active cellular mass, which represents approximately 55 % of the TBW, the extracellular water, which constitutes 25 % of the TBW, and the minerals which accounts for less than 5 % of the TBW. The active cellular mass is mostly constituted by the intracellular water, which accounts for almost 40 % of the total body water, and the cellular compounds, which are especially composed by proteins and account for less than 15 % (C. Lloret-Linares et Hachon 2015) (Figure 2).

For obese people, volume and mass of some organs or tissues such as brain, spleen and lung do not vary with the increase in the body weight, while others, such as adipose tissue and liver significantly increase. Taken independently, tissues mass does not necessary evolve proportionately to the weight increase and do not represent the same proportions of body composition compared to normal weight people. For example, the mass of muscle tissue increases less than the adipose tissue following the weight gain for obese people, because obesity is characterized by a fat tissue accumulation leading to a TBW higher than normal people. Globally, the LBW, which includes extracellular water compartment and all cells excepted adipocytes (active cells), evolves weaker than FM following the increase in TBW. The proportion of FM compared to LBW is all the more elevated as obesity is important (De Baerdemaeker, Mortier, et Struys 2004; Ingrande et Lemmens 2010) (Figure 2). Nevertheless, the LBW in weight excess represents approximately 20 % to 40 % of the overweight (C. Lloret-Linares et Hachon 2015). Using tritiated water, the total body water between non-obese people and obese subjects with various degrees of obesity showed an inverse linear relationship with the percentage of the mass in excess (Gundersen et Shen 1966). Moreover, the LBW is not only affected by obesity but also by the age, the physical activity or the ethnicity that lead to this interindividual variability between obese patients. These variables modify especially the water body part and the muscle mass.

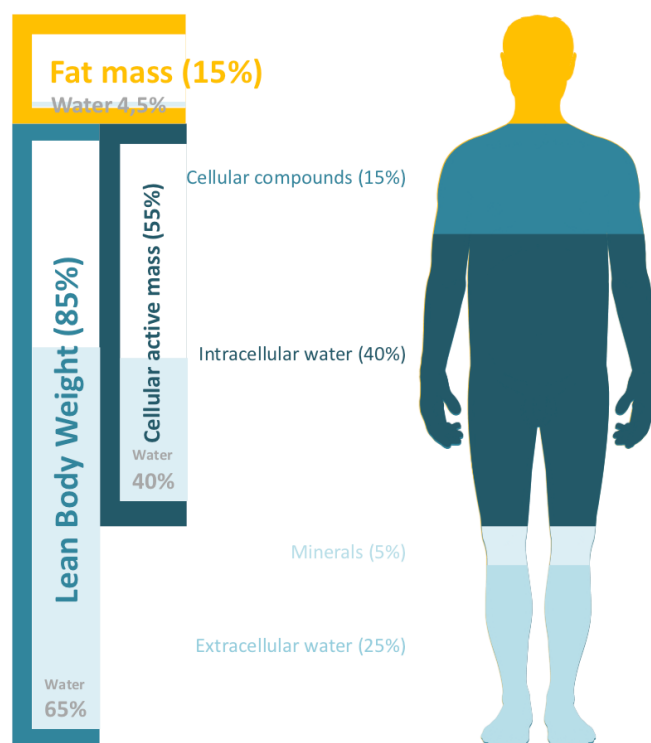


Figure 2 : Composition and water proportions of the body mass of a healthy adult. FM represents approximately 15 % of the body mass, whose 4.5 % of the body mass is water. LBW represents 85 % of the body mass, whose 65% is water. This LBW includes extracellular water for 25 % of the body mass, minerals for < 5 % of the body mass and the cellular active mass for 40 % of the body mass. This cellular active mass is constituted by the intracellular water up to 40 % of the body mass and 15 % of the cellular compounds mainly proteins. "The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license"

Finally, the weight increase caused by obesity leads to a high expansion of lipophilic compartment related to an increase in adipose tissue. But it also leads to a lower and non-linear extent expansion of hydrophilic compartment which is linked to the water contained in fat tissue, and blood volume increase. Moreover, the weight increase related to obesity is mainly linked to the FM increase. Consequently, the fat compartment proportion increases to the detriment of the LBW. The hydrophilic mass corresponding approximately to the AjBW, increases but less than FM. Finally, with all this in mind, it can be quite easily to understand that the distribution changes will take place according to the lipophilicity or hydrophilicity of drugs (Figure 3).

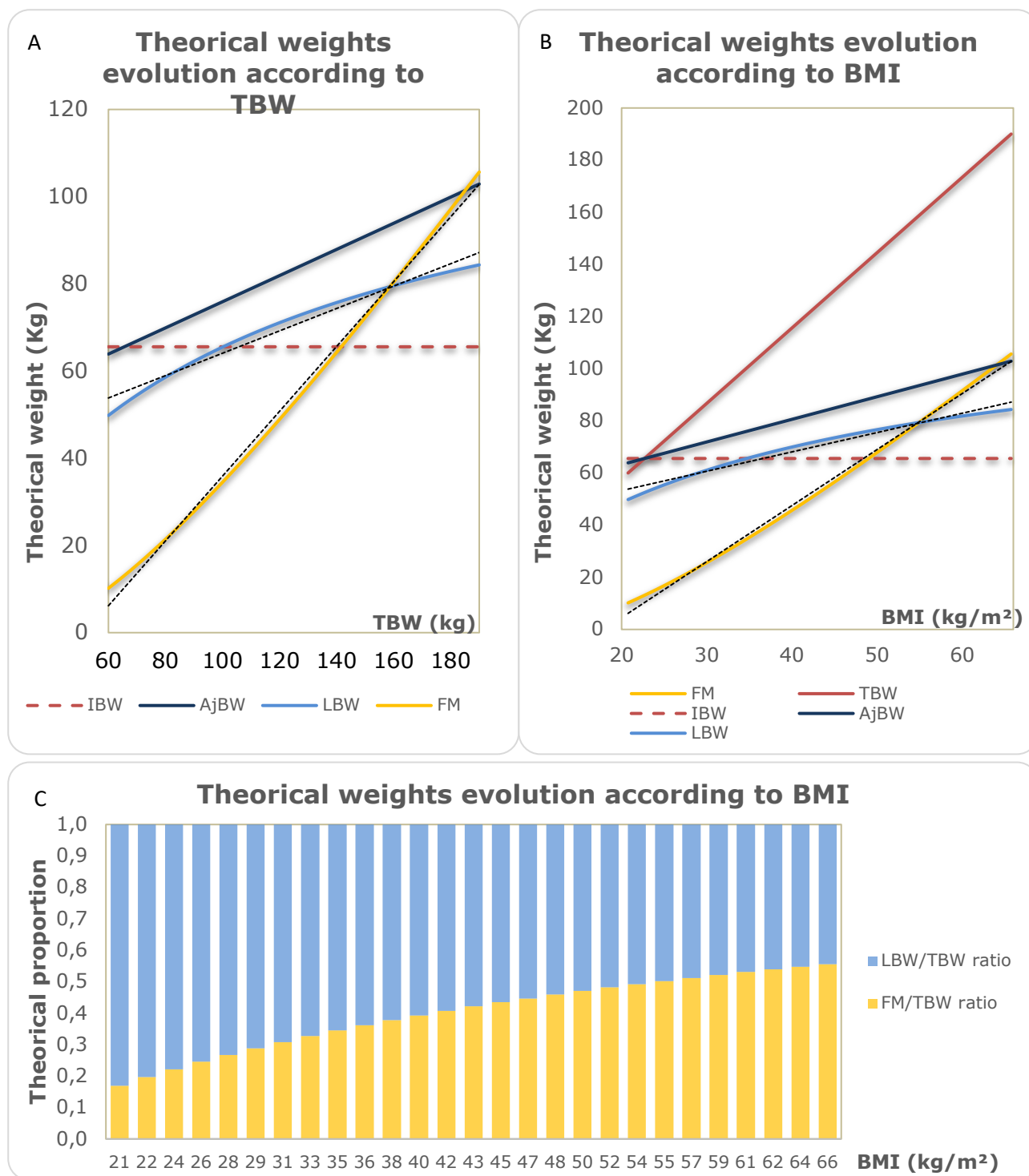


Figure 3: Effect of obesity on evolution of the LBW and the FM and the LBW/FM proportion for man measuring 170 cm. The evolution of theoretical weights is represented according to TBW (A) or BMI (B). The Ideal Body Weight (IBW) is stable. The AjBW increases linearly. LBW and FM increase nonlinearly. In obese people, the proportion TBW increase is more related to the FM increase than LBW increase. (C) The FM/TBW ratio increases with obesity to the detriment of LBW/TBW ratio.

Furthermore, cardiovascular modifications for obese patients can significantly affect the drug distribution. With the augmentation of the LBW, blood volume, systolic volume and the heart mass, the blood flow increases to compensate the metabolic demand. Moreover, vascularization of adipose tissue is formed by small and very permeable capillaries surrounding adipocytes. Blood flow of adipose tissue is significantly lower than muscle tissue

(around 20 times), thus delaying and making difficult the access in this tissue for low liposoluble drugs, especially for severe obesity (Poirier, Giles, Bray, Hong, Stern, Pi-Sunyer, Eckel, et al. 2006; Poirier, Giles, Bray, Hong, Stern, Pi-Sunyer, et al. 2006; Guerra et al. 2011).

Finally, obesity leads to a modification of the body composition, including an important increase in hydrophobic compartment associated to lower and non-proportional increase of the hydrophilic compartment. These are associated to a reduction of the diffusion in adipose tissue notably for weak lipophilic drugs. All these pathophysiological modifications make the distribution of drugs one of the most pharmacokinetic parameters affected by obesity.

2.2.1.1.6 *Pharmacokinetic impact of the obesity-induced physiological modifications*

Drugs can be divided in two categories: the hydrophilic drugs and the lipophilic drugs. Vd of hydrophilic drugs is often low and corresponds to the distribution in the LBW associated to a variable FM part. For lipophilic drugs, the distribution is both in the LBW and in the FM, in variable proportion, according to the lipophilicity of the molecule. Vd for obese patients does not proportionately increase with the TBW which includes a variable adipose distribution, especially in the extracellular liquid compartment. Schematically, the Vd of a drug for obese patients is similar to the Vd of a drug for a non-obese subject added to a volume corresponding to the incomplete distribution in the hydrophilic part of the adipose tissue. This last added volume depends on the drug, the amount of water in the adipose tissue, and the severity of obesity. The less severe is the obesity, the more the excess of adipose tissue will be loaded with water and, consequently, the more the hydrophilic drug will reach the adipose tissue.

The hydrophilic or lipophilic feature of the molecule is characterized by the LogP value. The LogP value is the decimal logarithm of the partition coefficient corresponding to the ratio of the concentrations of the solute drug in octanol and water. The more the LogP is elevated the more the molecule is lipophilic. This characteristic will be the main element conditioning the distribution of molecules for obese people. Schematically, we distinct the hydrophilic molecules for which the distribution in the excess weight is low, to the lipophilic molecules that diffuse in FM of the excess weight. If this difference is negligible for non-obese subject, it can be considerable for obese patients and leads to over or underdosage according to the features of molecules, and if the dose is calculated following the weight or not.

2.2.1.1.7 *Hydrophilic molecules in obese patients*

For drugs weight-based dosing, the lack of consideration of incomplete distribution in adipose tissue leads to an overdose risk. The use on the hydrophilic compartment probe as antipyrine shows the increase in FM to the detriment of LBW proportion related to obesity. Indeed, if the Vd of antipyrine is compared between obese and non-obese patients, it is lower when it is related to the TBW and higher when it is related to the Ideal Body Weight (IBW). This reflects an increase in the hydrophilic compartment available for the distribution of these molecules which is not proportional to the body weight but proportional to the excess of adipose tissue. These changes in Vd are followed by numerous hydrophilic molecules defined by a low LogP. For obese men, the acetaminophen, which has a LogP of 0.5, has an increased Vd (108 L vs 77 L in men), a Vd/TBW ratio that decreases (0.81 L/kg vs 1.09 L/kg) and a Vd/IBW ratio that increases (1.49 L/kg vs 1.02 L/kg) compared to non-obese subjects (Darrell

R Abernethy et al. 1982). This suggests that for obese and non-obese subjects, a same volume of body is not as favorable to the distribution of acetaminophen. Similarly, hydrophilic aminoglycosides gentamicin, tobramycin and amikacin which have LogP respectively of -4.1, -6.2 and -7.9, have a Vd/TBW ratio slightly reduced (respectively 0.17 L/kg vs 0.25 L/kg, 0.19 L/kg vs 0.26 L/kg and 0.18 L/kg vs 0.26 L/kg) for morbidly obese patients compared to non-obese patients, whereas Vd/IBW ratio increases (respectively 0.41 L/kg vs 0.26 L/kg, 0.45 L/kg vs 0.26 L/kg and 0.44 L/kg vs 0.26 L/kg) (Bauer et al. 1983). For digoxin, for which LogP is 1.3, the Vd is similar between obese and non-obese patients but Vd/TBW ratio is decreased (10.7 L/kg vs 14.3 L/kg) and Vd/IBW ratio tends to increase (16.6L/kg vs 13.9L/kg). Furthermore, no correlation was found between IBW percent and Vd. This suggests that digoxin distribution is similar in IBW of obese and non-obese patients and the excess weight is not a significant compartment for digoxin distribution (D. R. Abernethy, Greenblatt, et Smith 1981). For cimetidine (LogP = 0.4) the Vd and IBW percent are independent suggesting a low distribution in the fat tissue in excess (D. R. Abernethy, Greenblatt, Matlis, et al. 1984). For Ranitidine (LogP = 0.3), the Vd in obese patient is not significantly different to that of non-obese patients but the Vd/TBW is lower (0.80 L/kg vs 1.45 L/kg) and the Vd/IBW is higher (1.65 L/kg vs 1.45 L/kg) (Davis et al. 1990).

This makes weight-based dose schemes not applicable for obese subjects, as LBW mainly evolves with the size for non-obese subjects and is significantly modified by a second factor for obese patients which is the excess of weight. It is on this principle that the formula of the AjBW is based as follow: $AjBW = IBW + Fc (TBW - IBW)$. This formula with IBW which is estimated with Devine's formula, represents the Vd of non-obese subject, which is added with a part of the overweight, calculated with the TBW without IBW, and with a factor of correction ($Fc < 1$), which depends on the drug. Fc represents the theoretical proportion of drug that diffuses in the excess fat tissue and takes into account only a part of it in the Vd. It is therefore the reflect of the hydrophilic/lipophilic feature of the molecule. For example, for aminoglycoside, $Fc = 0.4$, for the most of cephalosporin, it is 0.3 and for busulfan, it is 0.25, estimating that the drug distribution, in mass in excess, is 40 %, 30 % and 25 % respectively (Nguyen et al. 2006). The percentage of IBW is closely correlated with BMI, which suggests that it is a good anthropometric indicator to estimated overweight in obese patients (D. R. Abernethy et Greenblatt 1986).

2.2.1.1.8 Lipophilic molecules for obese patients

Concerning the moderately lipophilic agents, which do not have a high affinity for adipose tissue, the Vd relative to weight moderately increases following the increase of the BMI. Therefore, weight-based dose of drugs does not require dose adjustment linked to the Vd. In contrast, flat dose of lipophilic drugs could theoretically lead to an underdose because for a same dose, the Vd is higher and, consequently, both the concentrations and the exposition are lower. In the same way, drugs with high LogP and high affinity for adipose tissue have their Vd significantly increased with obesity because the fat compartment increases. Among the high lipophilic drugs, benzodiazepine have a Vd highly increased in obese patients linked to the FM increased (Cheymol 1988; Cheymol1993). The Vd of diazepam (LogP = 3) increases to in obese patients compared in non-obese (291.9 L vs 90.7 L). The Vd/IBW is highly increased in obese patients (4.81 L/kg vs 1.46 L/kg) and, by contrast with hydrophilic drugs, the Vd/TBW ratio increases (2.81L/kg vs 1.53L/kg) (D. R. Abernethy et Greenblatt 1982). The Vd increase of diazepam leads to a significant $t_{1/2}$ increased, showing an important accumulation of the drug in

the fat tissue (D. R. Abernethy et al. 1981; D. R. Abernethy et Greenblatt 1982; D. R. Abernethy et al. 1983b; Cheymol 1988; Cheymol1993). For lorazepam (LogP = 2.4) and oxazepam (LogP = 2.2), the Vd increases in obese patients (D. R. Abernethy et al. 1983a). The Vd of the nitrazepam (LogP = 2.2) is increased in obese patients (290 L vs 137 L), while the Vd/TBW is similar (2.62 L/kg vs 2.22 L/kg) (D. R. Abernethy et al. 1986). Other drugs are also a good example of mechanism of accumulation as the verapamil (LogP = 3.8) for which the Vd increases in obese patients (713 L vs 301 L) and leads to a prolong $t_{1/2}$ from 3.6 h in non-obese to 10.1h in obese people (D. R. Abernethy et Schwartz 1988; Cheymol 1993). The sufentanil (LogP = 4) has an increased Vd in obese patients compared to non-obese patients (547 L vs 346 L). The Vd/TBW slightly increases (5.8 L/kg vs 4.8 L/kg) but the Vd/IBW drastically increases from 5.1L/kg to 9.1L/kg, demonstrating a fat tissue drug accumulation. This is supported by a significant $t_{1/2}$ prolongation from 135 minutes in non-obese group to 208 minutes in obese group (Schwartz et al. 1991). In patients with severe or morbid obesity, the Vd of Carbamazepine (LogP = 2.5) decreases after a weight loss which allowed them to reach the class of overweight or moderate obesity (106 L vs 78 L). Nevertheless, before and after weight loss the Vd/TBW remains similar in these patients still overweight or moderately obese (0.86 L/kg vs 0.84 L/kg) (Caraco et al. 1992). All these results are summarized in Table 1.

Drugs	LogP	Non-obese			Obese			Evolution in obese patients compared to non-obese patients (%)			Reference
		Vd (L)	Vd/TBW (L/kg)	Vd/IBW (L/kg)	Vd (L)	Vd/TBW (L/kg)	Vd/IBW (L/kg)	Vd	Vd/TBW	Vd/IBW	
Amikacin	-7,9	19	0,26	0,26	27	0,18	0,44	44	-31	69	Bauer et al. 1983
Tobramycin	-6,2	18	0,26	0,26	29	0,19	0,45	58	-27	73	Bauer et al. 1983
Gentamicin	-4,1	17	0,25	0,26	23	0,17	0,41	37	-32	58	Bauer et al. 1983
Ranitidine	0,3	79	1,45	1,45	86	0,8	1,65	9	-45	14	Davis et al. 1990)
Acetaminophen	0,5	77	1,09	1,02	108	0,81	1,49	40	-26	46	Darrell R Abernethy et al. 1982
Digoxin	1,3	937	14,3	13,9	981	10,7	16,6	5	-25	19	D. R. Abernethy, Greenblatt, et Smith 1981
Nitrazepam	2,2	137	2,22		290	2,62		112	18		D. R. Abernethy et al. 1986
Carbamazepine	2,5	78	0,84		106	0,86		36	2		Caraco et al. 1992
Diazepam	3	91	1,53	1,46	292	2,81	4,81	222	84	229	D. R. Abernethy et Greenblatt 1982
Verapamil	3,8	301			713			137			D. R. Abernethy et Schwartz 1988
Sufentanil	4	346	4,8	5,1	547	5,8	9,1	58	21	78	Schwartz et al. 1991

Table 1 : Distribution features in obese compared to non-obese patients between hydrophilic molecules (blue) and lipophilic molecules (yellow). The LogP values come from PubChem® database. The difference between obese and non-obese is reported to non-obese value express in percent: (obese value - non-obese value)/ non-obese value*100.

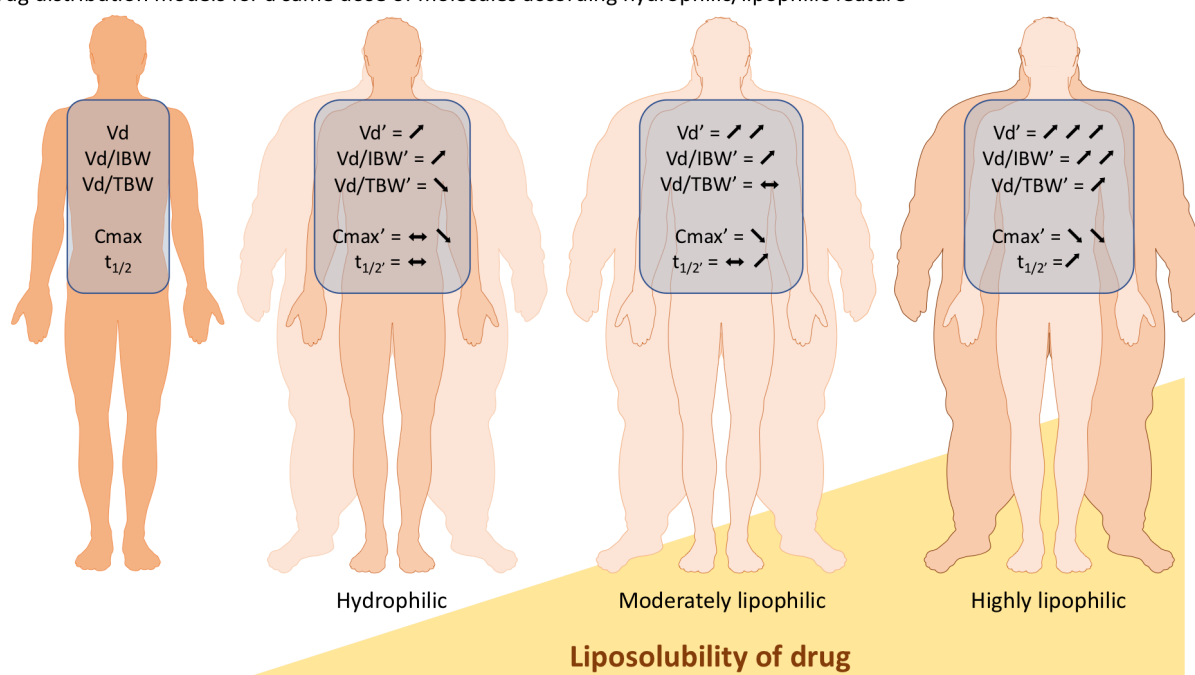
Thus, if the overweight of the fat tissue is not considered, this leads to a possible underdose. Nevertheless, one must be careful that this is only applicable once the steady state drug is reached. The adipose

tissue vascularization can especially reduce the drug distribution in adipose tissue in patients with remarkably high BMI and can delay the time allowing to reach the steady state. For drugs with an extremely high affinity for the adipose tissue, it is also possible to observe a drug accumulation and a rebound effect which could lead to overdoses particularly after repeated doses. Indeed, the V_d considerably influences all pharmacokinetic parameters and finally the pharmacodynamic properties of drugs in obese patients.

Finally, based on results presented in Table 1, the variation of the distribution of drugs in obese patients according to hydrophilic and lipophilic drugs feature is schematized in the Figure 4. The high hydrophilic drugs such as aminoglycosides mainly diffuses in LBW and slightly in the water part of the fat tissue. This represented in Figure 4 by the shade colors of the obese silhouettes on the left side, that is more intense in LBW than in FM. The V_d/TBW is decreased but the V_d/IBW is increased. The more drugs are lipophilic, the more drugs diffuse in the excess fat tissue This represented in Figure 4 by the shade colors of the obese silhouettes on the middle and the right side, that is similar or more intense in FM than in LBW. For the most liposoluble of them, it can even accumulate in the adipose tissue. In this case, the V_d/TBW and V_d/IBW are both elevated represented by obese silhouettes of the right side (Figure 4). It could be envisaged a theoretical point for which V_d/TBW does not vary following the obesity state and for which the V_d of the drug is not influenced with obesity, corresponding to middle obese silhouettes (Figure 4).

Several recommendations of dose-adjustment in obese patients have been elaborated based on this pharmacokinetic modification of the distribution. They tend to often use the maximum usual dose (fluoroquinolones) or underdose the TBW-based dose (aminoglycosides) of the lipophilic drugs and then not to consider the totality of the excess body mass (Meng et al. 2017; Tucker, Lockwood, et Nguyen 2014; Alobaid et al. 2016). In contrast, for the lipophilic drugs, they often recommended, if other pharmacokinetics are not modified, to use an increased dose or a TBW-based dose (propofol, thiopental) (Ingrande et Lemmens 2010). Regrettably, the literature suggesting dose adjustments is far too poor in comparison to the frequency and the major public health problem that obesity represents. Although the obese population is increasingly integrated into clinical trials of new molecules, it should be it systematic. Moreover, studies on drugs already marketed should be conducted in number to ensure of drug-dose in these patients.

Drug distribution models for a same dose of molecules according hydrophilic/lipophilic feature



Drug distribution models for a TBW-based dose of molecules according hydrophilic/lipophilic feature

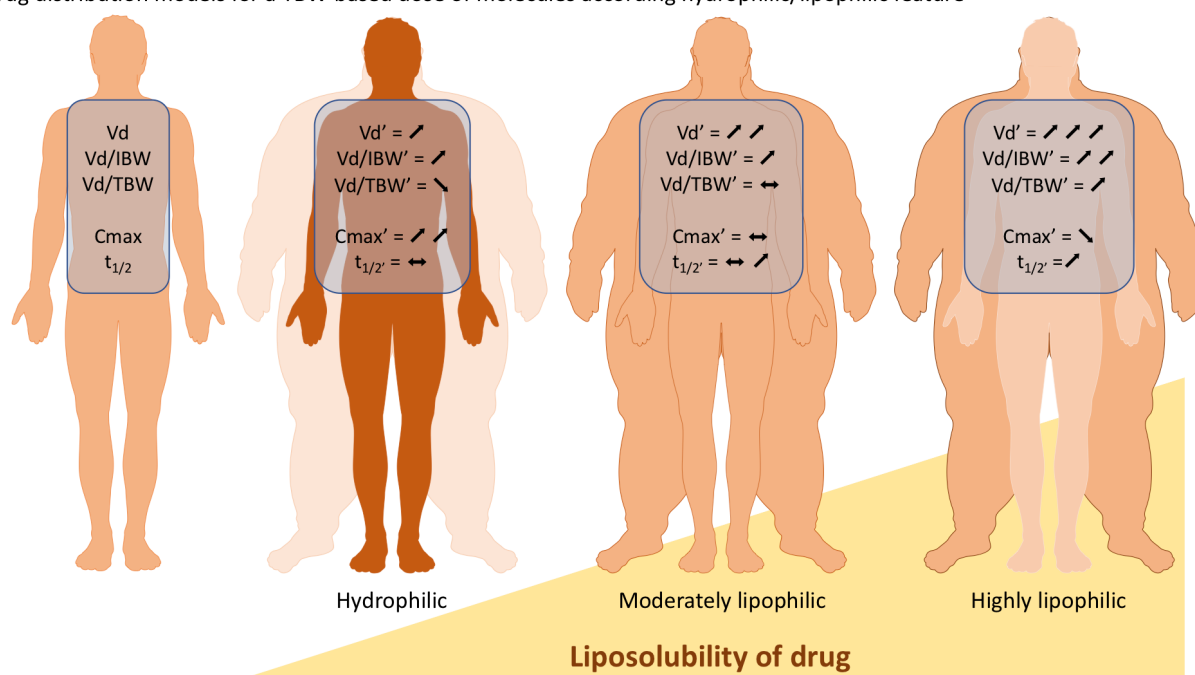


Figure 4: The drug distribution schematization according to hydrophilic/lipophilic feature of drugs. The intensity of colors represents the distribution of drugs between LBW and FM in an obese to compared to a non-obese patient to the left side of the figure. The first set of models shows the distribution for an equal dose between obese and non-obese patients. The second set of models represents the distribution of drugs whose dose is based on the weight. "The Figure was partly generated using Servier Medical Art, provided by Servier, licensed under a Creative Commons Attribution 3.0 unported license"

1.1.1.6 Metabolism

Although other organs and fluids such as intestine, kidneys, lungs and plasma have biotransformation capacities, the liver is the major organ for chemical modifications of drugs. The liver metabolism is divided into two types of chemical modifications. The phase I reactions which are modifications, most often oxidations, of chemical functional groups of drugs mainly catalyzed by the enzymes belonging to the CYP P450 superfamily. The phase II reactions which are conjugation of endogenous polar groups such as glucuronic acid, glycine, sulfate, or divers oxidized radicals. These chemical reactions are catalyzed by cytosolic enzymes mainly expressed in liver. All these biotransformation reactions aim to increase the polarity and therefore water solubility of drugs to facilitate their elimination. Indeed, while liposolubility increases the bioavailability of drugs by facilitating the passage of biological membranes during absorption and distribution, it also induces a decrease of the renal elimination.

The hepatic clearance capacities are based on two main pharmacokinetic parameters: the E_H and the liver blood flow. It is worth noting that E_H is higher ($E_H > 0.7$), the more the hepatic clearance is impacted by the hepatic blood flow.

Frequently, the liver of obese patients presents abnormalities, including fatty infiltration that is responsible for NAFLD (Ong et al. 2005; Sheka et al. 2020). It ranges from liver steatosis with poor clinical impact to NASH, which is characterized by an important liver inflammation leading to hepatic damages and impairment until cirrhosis (Sheka et al. 2020; Margreke J.E. Brill et al. 2012). NAFLD can impact the metabolism of drugs. With the increase blood volume in obesity conditions, the hepatic blood flow is higher than in non-obese people. In addition, obese people have an increase of liver volume, which can be explained by NAFLD compensation and an increased blood flow.

2.2.1.1.9 *Liver metabolism of Phase I*

The major enzymatic system of drug metabolism is constituted by CYP P450 superfamily that are subdivided into 4 families (CYP1, CYP2, CYP3 and CYP4), then subfamilies and iso-enzymes identified by one letter and one number and that preferentially metabolize certain substrates. Among CYP, CYP1–3 isoenzymes are involved in 70% to 80% of all drug-metabolism. The CYP3A4 is involved in metabolism of more than 45 % of metabolized-drugs, then CYP2D6 (25-30 %), CYP2C9 (10 %), CYP2C19 (5 %), CYP2E1 and CYP2B6 (2-4 % each), CYP2A6 and CYP1A2 (2 % each) but these estimations are variable according to studies (Ingelman-Sundberg 2005; 2004; Evans et Relling 1999). The CYP3A4 is considerably most elevated in liver than intestine, because it was estimated that, compared to liver, the total amount of CYP3A4 in intestine represented only 1 % (M. F. Paine et al. 1997). CYP3A4 represents approximately 40 % of all CYP in liver and more than 80 % in intestine (Mary F. Paine et al. 2006; Shimada et al. 1994; M. F. Paine et al. 1997; Achour, Barber, et Rostami-Hodjegan 2014). Finally, a single molecule can undergo several cytochrome-modifications of one or several isoenzymes.

2.2.1.1.9.1 *Decrease in CYP3A drug-metabolism with obesity*

A decreased of CYP3A4-dependent hepatic clearance in obese patients is well reported in the literature (Ulvestad et al. 2013; Krogstad et al. 2021; Cheng et Morgan 2001). Through various substrates mainly

metabolized by CYP3A4, several studies highlighted a CYP3A4-activity reduction from 10 % to 35 % (Cheng et Morgan 2001; Kotlyar et Carson 1999). The study of Krogstad et al. estimated that the CYP3A clearance decreases by 5 % for every 10 % of weight-increase (Krogstad et al. 2021). In another study, Hunt's suggested a reduction of CYP3A4-metabolism of erythromycin by a decreased of the exhaled $^{14}\text{CO}_2$ from $[^{14}\text{C}]\text{-N-methyl-erythromycin}$ probe (Hunt, Westerkam, et al. 1992; Hunt, Watkins, et al. 1992).

Several studies have focused on the CYP3A metabolism of benzodiazepines in obese patients. The midazolam and alprazolam CL appears to be slightly diminished in this population. This can be explained by their high E_H that allows to compensate the increased blood flow, the hepatomegaly and the decreased CYP3A-expression. In line with these results, the triazolam CL has been observed to be reduced in obese people (D. R. Abernethy, Greenblatt, Divoll, et al. 1984). Moreover, the weight loss in obese people who have undergone bariatric surgery leads to an increase of the hepatic clearance after one year and even exceeds the one of non-obese people. For the midazolam, this improvement of hepatic clearance was estimated at 1.2 times and between 1.3 and 1.4 for cyclosporine, alprazolam and triazolam. The difference between these drugs is explained by their E_H because midazolam has an intermediate E_H (approximately $E_H = 0.4$), while the other drugs have a low E_H . Actually, for the drugs with high E_H , the effect of loss weight on hepatic clearance has not been estimated because the evolution of the hepatic blood perfusion is unknown (M. J. E. Brill et al. 2016). In another study from the same team, it has been observed one year after bypass surgery that the oral clearance of midazolam was enhanced to 1.7 fold compared before surgery, without any modification of the oral bioavailability (M. J. Brill et al. 2015). By contrast, the CYP3A4 gut clearance of midazolam seems reduced with the weight loss (M. J. E. Brill et al. 2016). Similar results were found for the CYP3A4-hepatic clearance of carbamazepine in obese people which is slightly reduced (Caraco et al. 1995b) and improved by the major weight loss (Caraco et al. 1992). For several immunosuppressive drugs with CYP3A-dependent metabolism such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus and mycophenolic acid, higher doses are needed to achieve a plasmatic target concentration in patient with a gastric bypass surgery (Marterre et al. 1996; Rogers et al. 2008).

These results show that CYP3A4 activity is highly influenced by both obesity and the surgery-induced weight loss. Obesity significantly decreases the CYP3A4 hepatic drug metabolism of the molecules with low to moderate E_H because the decreased of CYP3A4 activity is not compensated by blood flow increased. The reduction of CYP3A4 activity is restored after weight loss which suggests that it involves an inhibitory regulatory mechanism of its expression which could be related to inflammatory signaling pathway induced by obesity.

The study of Ulvestad *et al.* shows a strong negative correlation of BMI and CYP3A4 mRNA and protein expression in liver and gut wall biopsies, without any significant modification of atorvastatin CL (Ulvestad et al. 2013). The decreased in the activity of CYP3A could be a response of chronic inflammatory related to obesity. A recent study was able to demonstrate a negative correlation between CYP3A4-activity and BMI, FM, waist, and hip circumference, but also with circulating inflammatory markers such as IL-6 and CRP. On the other hand, others CYP seems to be not affected by the obesity state, for some of them, their activity would even tend to increase (Krogstad et al. 2021). A study on the clopidogrel, which is a prodrug activated by various CYP (CYP2C19, CYP1A2, CYP3A4 and CYP3A5), demonstrated that the clopidogrel resistance is especially associated to obesity and higher BMI (Al-Husein et al. 2018). A negative correlation between BMI and CYP3A4 drug metabolization was

shown by the measure of the dextromethorphan/morphinan ratio. Similar with previous data, the activity was restored by weight loss induced by bariatric surgery (Rodríguez-Morató et al. 2019).

In summary, several studies highlight that the CYP3A4 activity significantly decreases with obesity and their comorbidities. This have a pharmacodynamic impact that must be considered in the therapeutic management of obese patients. This is particularly important for drugs with low or moderate E_H or in case of metabolic drug interactions. Importantly, the weight loss is accompanied by a restoration of the CYP3A4 activity, which could even be higher than the one of non-obese patients. This suggest that the decreased is not a definitive alteration, but rather a response to the physiopathological state which could implicate the CLGI signaling.

2.2.1.1.9.2 Increase in CYP2D6 drug-metabolism with obesity

Although that CYP2D6 is the second CYP most involved in hepatic phase I metabolism of drugs, few studies have been conducted, but tend to evidence an increase in CYP2D6 activity in the obese population. First, the dexfenfluramine, which undergoes a CYP2D6-dependent metabolism (Haritos et al. 1998), has a higher CL and the dexfenfluramine/dexnorfenfluramine ratio tends to decrease after oral administration in obese people probably due to a higher HFPE (Cheymol et al. 1995). Similar results have been obtained with the nebivolol (Cheymol et al. 1997). Although the E_H of this molecule is high and the CL highly depends on the blood flow, the enhance of CYP2D6 activity is probably involved (Margreke J.E. Brill et al. 2012; Lefebvre et al. 2007). By contrast with CYP3A4, the CYP2D6 metabolism pathway of dextromethorphan is not correlated with BMI or bariatric surgery (Rodríguez-Morató et al. 2019). A pharmacokinetic study on tramadol in overweight and obese patients did not show any modification excepted for the T_{max} . Particularly, oral-clearance and pharmacokinetic parameters of the *O*-desmethyltramadol metabolite were not different between the groups (Poražka et al. 2019). Additionally, the Krogstad's study did not associate CYP2D6 activity with BMI or other parameters such as weight, hip and waist circumference or fat proportion (Krogstad et al. 2021).

In summary, the impact of obesity on the CYP2D6 metabolism pathway could tend to an increase expression and/or activity, but supplementary studies are needed in order to definitely solve this tendency.

2.2.1.1.9.3 CYP2C9 drug-metabolism with obesity

The CYP2C9 which participates to approximately 10 % of the metabolism of drugs, is the third most involved cytochrome in phase I drugs metabolism (Ingelman-Sundberg 2005; 2004; Evans et Relling 1999). Among drugs metabolized by CYP2C9, phenytoin and ibuprofen were the first two ones to be studied in obese patients. It has been described a trend to a decreased metabolism for these drugs in obese patients (Darrell R. Abernethy et Greenblatt 1985; Darrell R. Abernethy 1985). For a same ibuprofen dose, the oral clearance is significantly higher in obese compared to non-obese patients and correlated with the BMI. Moreover, the C_{max} is lower in obese group than in control group while the $t_{1/2}$ is unchanged. But these parameters are also related to the parallel V_d increased and correlated to BMI (Darrell R. Abernethy et Greenblatt 1985). Similarly, in obese patients, the V_d of phenytoin is increased and the metabolic clearance tends to be increased compared to non-obese subjects. Furthermore, the $t_{1/2}$ is increased in obese people, and it can be the result of V_d expansion, which is well correlated with the BMI. Finally, pharmacokinetic modifications of phenytoin in obese patients are mainly related to the V_d increase (Darrell R. Abernethy 1985). The hypoglycemic sulfamids also named sulfonylurea are

known to be CYP2C9 targets. For an equal glimepiride dose, its MI metabolite (totally CYP2C9-dependent) has a cumulative urine excretion over 24 hours which is 30 % higher for obese patients. Nevertheless, the CL of both glimepiride and its MI metabolite are not significantly different between obese and non-obese group (Margreke J.E. Brill et al. 2012; Shukla, Chi, et Lehr 2004). The CL of glipizide that is metabolized both by CYP2C9 and CYP2C19 appears slightly increased with obesity (Jaber, Ducharme, et Halapy 1996).

The comparative analysis of CYP2C9 activity in liver of patients with obesity did not show a significant correlation with BMI (Krogstad et al. 2020; 2021). A study has found an absence of relationship between CYP2C9 drug metabolism, hepatic concentration and body weight and BMI (Kvitne et al. 2022). In an unexplained way, for obese patients who underwent bariatric surgery and during 3 weeks after this surgery, CYP2C9 activity seems to be increased, and then returns to a level similar of group of obese patients without surgery (Kvitne et al. 2022). It also has to be noted that Tabur *et al.* did not find any change of the CYP2C9 expression with obesity-associated metabolic syndrome (Tabur et al. 2016). Nevertheless, CYP2C9 gene has high allelic variability and a study that found no difference of CYP2C9 activity without regard the allelic polymorphism, shows a significant elevation of CYP2C9 activity in obese with two functional alleles versus non-obese patients with two functional alleles. In addition, this elevated activity tends to decrease after bypass surgery (Rodríguez-Morató et al. 2019).

In summary, the current knowledge does not allow to certify the impact of obesity on the CYP2C9 drug metabolism, even if several studies tend to suggest an increase in its activity in obese patients. Moreover, the weight loss induced by bariatric surgery could allow a return to a normal level of CYP2C9 activity. Other parameters such as polymorphism of gene can be taken into consideration.

2.2.1.1.9.4 *Decrease in CYP2C19 drug-metabolism with obesity*

CYP2C19-related metabolism represents 5 % of phase I drug biotransformation. However, few studies have investigated the CYP2C19 activity changes induced by obesity. The clopidogrel is a prodrug that undergoes a complex liver-metabolic biotransformation. A small part of intermediate metabolites leads to an active metabolite formation mainly mediated by CYP2C19. A clinical pharmacokinetic study showed that patients with high body weight had a reduction of around 30 % of the active metabolite compared to those with low weight. This effect was associated with a decrease in anti-platelet aggregation efficacy (Wagner et al. 2013; Jiang et al. 2015). This could be partiality related to a decrease in CYP2C19 activity but also to an elevation of carboxylesterase 1 expression level, which is the enzyme mainly involved in clopidogrel elimination (Jiang et al. 2015; Jernås et al. 2009; Nagashima et al. 2011). As other CYP, CYP2C19 drug metabolism activity is also highly affected by genetic polymorphisms. Thus, it was demonstrated by a multivariate analysis, a significant resistance of clopidogrel-induced anti-platelet aggregation effect of CYP2C19*2 and BMI > 25 kg/m² (Karaźniewicz-Łada et al. 2014). Although several metabolic pathways are involved in voriconazole metabolism, the CYP2C19 plays a preponderant role in biotransformation and elimination. In obese patient, the CL of voriconazole appears to be reduced by and correlated to BMI percentile. Like CYP3A4, the CYP2C19 decrease could be related to CLGI (Takahashi 2020). A recent study found that the omeprazole CYP2C19-mediated metabolism was lower for obese patients compared to normal and overweight patients. Moreover, following weight loss, the CYP2C19 clearance is enhanced (Kvitne et al. 2022). In the same way, the pantoprazole that is mainly metabolized by CYP2C19, shows a reduced CL by 50 % in obese children and leads to an enhanced exposure correlated to BMI (Shakhnovich et

al. 2019). With a desmethyldiazepam use, which is metabolized by CYP2C19, it was found a reduction of CL normalized to TBW of (D. R. Abernethy et al. 1982).

In summary, although that data on the CYP2C19 drug metabolism in obese people remain sparse, they tend to a reduction of its activity. In addition, the polymorphic status of the *CYP2C19* gene appears particularly important in the impact of obesity concerning this biotransformation pathway.

2.2.1.1.9.5 Increase in CYP2E1 drug-metabolism with obesity

The metabolic activity of CYP2E1 has been studied in obese patients through different drug probes such as chlorzoxazone, acetaminophen and several halogenated anesthetics: enflurane, sevoflurane and halothane.

The pharmacokinetic studies of chlorzoxazone for which metabolism is highly CYP2E1 dependent, showed an augmentation of the CL (Lucas et al. 1999). This study demonstrated an increase CL in obese patients compared to non-obese patients. The Vd normalized to weight was also increased. This can be explained by the moderate lipophilicity of the molecule. The extension of the $t_{1/2}$ is not significantly different between obese and non-obese people and even tends to be prolonged. This illustrates the importance of the storage-release phenomena of the adipose tissue in obese people (O'Shea et al. 1994). Other studies showed an increase around 40% of the CYP2E1 activity on the chlorzoxazone. Interestingly, the enhanced CYP2E1 activity is correlated to cholesterol and triglyceride level elevation but is independent to the mellitus diabetes (Lucas et al. 1998; 1999). Another study also supports a 3-fold increase of the chlorzoxazone oral clearance in morbidly obese patients. In addition to this, the oral clearance is positively associated with BMI and a steatosis involving > 50 % of hepatocytes. Due to a lack of statistical power, correlation between oral clearance and NASH could not be demonstrated but appears to be positively related. In concordance with the lower CYP3A activity in obese restored by weight loss gastroplasty-induced, CYP2E1 activity is reduced after weight loss gastroplasty-induced (Emery et al. 2003). Other studies have used the CYP2E1 activity probe of chlorzoxazone to show that the enhanced CYP2E1 metabolism was related to NAFLD in obese patients. Furthermore, these studies showed that the enhanced CYP2E1 activity is linked to an increased CYP2E1 expression and is correlated with the liver disease severity and other comorbidities development (Varela et al. 2008; Chtioui et al. 2007; Chalasani et al. 2003). The CYP2E1 activity would be increased in response to lipid overload and likely with the insulin resistance, especially because it is involved in the fatty-acid hydroxylation. This, through various mechanisms, could participate in a positive loop of the NAFLD, NASH development. The CLGI could play a role on the elevated CYP-expression (Varela et al. 2008; Aubert et al. 2011; Chalasani et al. 2003; Chtioui et al. 2007). In concordance with the restoration of the obese-induced decrease of the CYP3A activity by weight loss gastroplasty, CYP2E1 activity is reduced after weight loss gastroplasty (Emery et al. 2003).

The halogenated anesthetics through their inorganic halogenated metabolites production are good probes to study the CYP2E1 metabolism. In obese patients, several studies using them point to an increase in this cytochrome-activity related to obesity. Halothane is the halogenated anesthetic the most metabolized, up to 20%. In comparison, enflurane and sevoflurane are only metabolized up 5 %. Isoflurane and desflurane are metabolized to less than 1 % (Odin et Nathan 2005). Moreover, obesity does not have a significant impact on serum inorganic fluoride levels neither C_{max} nor AUC in comparison with enflurane (Strube, Hulands, et Halsey 1987). Similarly, inorganic fluoride levels during and after anesthesia with halothane and methoxyflurane are significantly higher

for obese patients than non-obese ones. This difference is more important for halothane than methoxyflurane anesthesia (Young et al. 1975). The enhanced-halothane metabolism by obesity was confirmed by serum levels of inorganic bromide and fluoride and trifluoro-acetic acid (Bentley et al. 1982). The C_{max} of ionic fluoride metabolite of enflurane is also significantly upper in obese compared to non-obese patients (Miller et al. 1980; Bentley et al. 1979; Strube, Hulands, et Halsey 1987). A significantly enhance of serum inorganic fluoride AUC and C_{max} after similar sevoflurane dose even though the patients were moderately obese (Higuchi et al. 1993).

The enhance of halogenated anesthetics metabolism, and especially halothane, could promote the anesthesia-induced toxicities. Dundee et al. found after repeat halothane administration that 7 of 15 obese patients (48%) had an elevation of Alanine-aminotransferase and/or Gamma-glutamyltranspeptidase *versus* 5 of 48 in non-obese group (10%) (Dundee et al. 1981; Brown 1981). Two studies reported an unexplained hepatitis after halothane anesthesia respectively for 29 out of 76 obese patients (38 %) for the first study (Walton et al. 1976) and 17 out of 26 obese patients (77 %) in the second (Voigt et al. 1997). The halothane use is not recommended for patients associating two of these factors: female gender, age ≥ 40 years, obesity with BMI ≥ 28 kg/m², positive history of liver enzymes inducing drugs, because they constitute a patient profile with a high risk of severe form (Habibollahi et al. 2011; Ray et Drummond 1991). This shows that obesity can have a considerable impact on pharmacokinetics and be an iatrogenic cause of side effects.

Although acetaminophen metabolism is mainly supported by phase II reaction UGT enzyme-dependent, a part around 5% to 10% is metabolized by the CYP2E1 (Margreke J.E. Brill et al. 2012). It is this reaction which leads to the N-acetyl-p-benzo-quinone imine production that is the metabolite responsible for the acetaminophen induced-hepatotoxicity. An increase of the total metabolic clearance of acetaminophen both in women and men compared to non-obese people has been associated with obesity (Darrell R Abernethy et al. 1982). This is supported by another study in obese teenagers with NAFLD compared to patient with an inferior BMI and without NAFLD. Indeed, the C_{max} is similar for both groups. In contrast the $t_{1/2}$ is reduced, and the CL is increased (Barshop et al. 2011). Other study showed a positive correlation between LBW elevation and both phase I metabolism mediated to CYP2E1 and phase II (van Rongen et al. 2016). Nevertheless, it appears unlikely that the elevation of acetaminophen CL is caused by an increase CYP2E1 activity alone, but it is undeniably a favoring factor of the toxicity of acetaminophen (Michaut et al. 2014).

Such as CYP3A4/5, several studies have associated CYP2E1 activity modifications to obesity and their comorbidities and the weight loss. By contrast with CYP3A4/5, which decreases with obesity and comorbidities, CYP2E1 increases. This have a potential pharmacodynamic impact of some drugs. Always the opposite to CYP3A4/5 activity, the CYP2E1 activity seems reduced with weight loss induced by bariatric surgery.

2.2.1.1.9.6 CYP1A2 drug-metabolism with obesity

Like CYP2E1, CYP1A2 is involved approximately in 2% of phase I drug metabolism reactions. Caffeine and theophylline are known as probes of CYP1A2 metabolic activity. Some studies showed that theophylline CL normalized to TBW is increased with obesity. But this could not be directly related to an increase in CYP1A activity but linked to an increase in Vd and liver blood flow, because the CL normalized to IBW does not appear modified (Jusko et al. 1979; Blouin, Elgert, et Bauer 1980; Gal et al. 1978; Alexander et al. 1962). One study found conflicting results, since they showed a decrease of CL and an increase in $t_{1/2}$ and in the drug exposition (Zahorska-

Markiewicz et al. 1996). Studies on the caffeine CL did not find a significant modification in obese people compared to non-obese people (Caraco et al. 1995a; Kamimori et al. 1987; D. Abernethy, Todd, et Schwartz 1985). A more recent study showed no difference of CYP1A2 activity between obese and non-obese children by measuring the paraxanthin concentration, which is a CYP1A2-mediated metabolite of caffeine (Chiney, Schwarzenberg, et Johnson 2011).

In summary, although the studies about the CYP1A2 in obese patients are poor, its activity does not appear to be affected by obesity.

2.2.1.1.9.7 Synthesis of the evolution of phase I hepatic metabolism

Finally, in obese patients, the capacities of phase I metabolism-mediated clearance of drugs differ according to parameters dependent and independent of the drug itself. The evolution of the cytochrome activity following obesity changes according to the cytochrome pathway. For the CYP3A, which is the major cytochrome pathway for drug CL, obesity leads to a decreased expression that causes a reduction in enzyme activity and therefore a decreased drug CL. This impairment of expression could be related to CLGI of liver and NAFLD development. Like CYP3A, others CYP such as CYP2D6 and CYP2C19 trends to be impaired. By contrast, CYP2C9 and CYP2E1 drug clearance seems increased. The variation of drug metabolic clearance is even more important as the E_H of drug is low. Indeed, for drugs with a high E_H , the clearance mainly depends on the blood flow, which is incidentally increased by obesity. The latter as well as hepatomegaly will therefore tend to increase the metabolic clearance, provided that the NAFLD is not advanced. It is important to keep in mind that these changes concerning the drug CL can lead to overdoses or under doses in the case of a drug or a prodrug. The polymorphism of CYP genes can also accentuate the impacts of drug metabolism modifications induced by obesity. Interestingly, for several CYP, the diet or the surgery-induced weight loss in obese patient seems to be accompanied by a correction of the metabolism activity (Figure 5).

It should be kept in mind that even when the absolute metabolic activity of a cytochrome is increased, the activity of CYP reported to the weight of obese subjects is not greater than in non-obese subject. Therefore, for drugs TBW-based dose, even if the CYP activity increased, it will not be able to totally compensate the increase of weight-proportional drug dose. Finally, the metabolic elimination capacities in obese people should be considered as similar and even inferior to the one of a non-obese subject requiring a specific attention concerning the calculation of a dose to be administrated in this population. In view of the hepatic risk of the obese population, vigilance is required regarding hepatotoxic drugs (Figure 5).

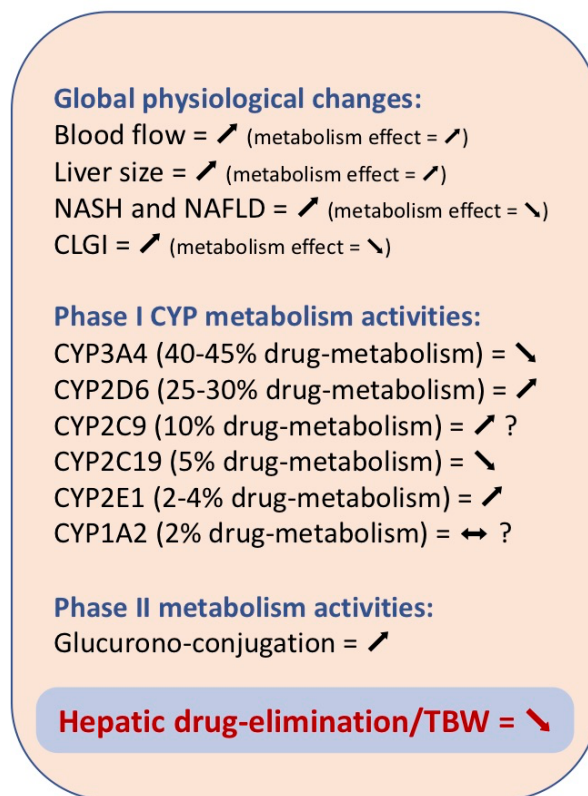


Figure 5: Hepatic drug-elimination changes related to obesity. Obesity induces global physiological modifications. The hepatic blood pressure and perfusion increase associated to a hepatomegaly, which enhance to short term the hepatic drug-elimination. The NASH/NAFLD-induced liver impairment and CLGI diminishes to middle term the hepatic drug-elimination. The CYP drug-metabolism activity significantly decreases for CYP3A4 and CYP2C19. The CYP drug-metabolism activity significantly increases or tends to increase for CYP2D6, CYP2C9 and CYP2E1. The phase II metabolism glucurono-conjugation enhances with obesity. Finally, comparatively with weight increase, the hepatic drug-elimination should be considered similar or lower than for a non-obese patient.

2.2.1.1.10 Liver metabolism of Phase II

2.2.1.1.10.1 Increase in hepatic glucurono-conjugation with obesity

Through some drug probes undergoing a high Phase II metabolism, a significant increase in glucurono-conjugation activity appears in obese patients (Margreke J.E. Brill et al. 2012). acetaminophen is a drug well known to undergo a hepatic glucuronidation. Several studies demonstrated an increase in the CL of acetaminophen by glucurono-conjugation (Barshop et al. 2011; Darrell R Abernethy et al. 1982; D. R. Abernethy et al. 1983a). A previous cited study showed a significant elevation of glucuronide clearance of acetaminophen correlated with an increase of LBW. They also found an improvement of the acetaminophen elimination by the other metabolic pathways (van Rongen et al. 2016). The morphine is also well known to be a drug undergoing glucuronidation to form M3G et M6G active metabolites. Another study found an increase in these metabolites concentration in morbidly obese patients compared to healthy volunteers. But the M3G and M6G formations similar between groups of obese and non-obese. The authors mainly attributed an accumulation related to a decrease in CL and impairment of transporters. This difference could be related to a medium to high E_H of the morphine, which makes the CL dependent on the blood flow and less to the enzymatic activity (de Hoogd et al.

2017). Nevertheless, the UGT activity on morphine decreases consecutively to the bariatric surgery-induced weight loss, like CYP3A4, CYP2C19, CYP2E1 and CYP2C9 activity that return to normal level. Here also, the mechanism could be a transcriptional regulation linked to hepatic inflammatory and steatosis (Célia Lloret-Linares et al. 2016). Garenoxacin is a fluoroquinolone mainly eliminated by biliary route after underwent a phase II metabolism (sulfate-conjugation and glucurono-conjugation) (Hayakawa et al. 2003). In obese patients, an improvement of oral CL was positively correlated with TBW. The obesity > 130 % IBW is a covariate factor for the estimation of the garenoxacin CL (Van Wart et al. 2004). A study on two benzodiazepines, lorazepam and oxazepam, which are biotransformed by glucuronidation, show a significant metabolic CL increase in obese subjects. The use of acetaminophen, which has a high UGT-depend clearance, shows an improvement of elimination. This acetaminophen CL decrease was related to glucuronidation system by correlation with CL of lorazepam and oxazepam, which are two benzodiazepines undergoing a glucuronide conjugation (D. R. Abernethy et al. 1983a).

In summary, although the number of studies on glucuronidation remains limited, they all point to an increase in activity with obesity for drugs having a low E_H rate (Figure 5). Concerning other phase II metabolism routes, the number of limited studies does not allow to conclude

2.2.1.1.11 Intestine Glucurono-conjugation

A study of Lloret-Linares showed an increase of glucuronidation of morphine in intestine of obese patients and therefore an important first pass effect on its pharmacokinetics (Célia Lloret-Linares et al. 2016), as previously presented. This suggest that is a systemic effect on the hepatic and intestine enzyme.

1.1.1.7 Renal elimination

2.2.1.1.12 Estimation of the renal elimination in obese patients

The main function of kidneys is the elimination of exogenous and endogenous molecules through urine. The renal elimination is the main route of drugs elimination, which can involve all process of the nephron: glomerular filtration, tubular secretion and tubular reabsorption. The capacity of renal elimination is characterized by the CL_r corresponding to the plasmatic renal-epuration coefficient. The CL_r is measured with the ratio of urinary concentration of the drug multiplied by the diuresis, and by the plasmatic concentration. However, the estimated glomerular filtration rate (eGFR) is generally preferred, easier to obtain in clinical practice. The best-known formulas to calculate eGFR include Cockcroft & Gault (CG), MDRD4 and (Chronic Kidney Disease Epidemiology) CKD-Epi and their application requires the serum creatinine concentration. The creatinine is a metabolite of the creatine mainly produced by muscles but also by the brain and is exclusively eliminated by kidneys though glomerular filtration. The creatinine undergoes a very slightly or no tubular reabsorption. For the following, it is important to keep in mind that creatinine elimination depends on the renal elimination capacity but also on the muscular mass. Thus, the CL_r reflects the epuration of the hydrophile compartment. Therefore, in obese patients, the muscular mass is slightly increased implying that creatinine production is similar to non-obese patient. While creatininuria reported to BSA proportionately increases in men, it remains stable in woman until a BMI threshold of 32 kg/m². From this BMI-threshold, creatininuria/BSA decreases with BMI in both sexes,

suggesting that creatinine is less produced and/or less extracted. The accuracy of eGFR estimated by CG, MDRD and CKD-Epi depends on sex, age, IMC and renal function (Fotheringham et al. 2014; Michels et al. 2010; Froissart et al. 2005). The current formulas no longer reflect the proportional relationship between gender, weight and GFR. In obese patients, they induce a sex and weight bias of eGFR formulas, because creatinuria/BSA instead of continuing to increase in obese people, it decreases. Moreover, if the FM / LBW ratio is increased, the renal elimination, that mainly depends on LBW corresponding to the hydrophilic compartment, can be biased by the inclusion of the FM in excess.

Many studies have focused on the renal elimination function in obese patients and notably aimed to determine the best estimation formula eGFR. In practice, it is widely accepted that CG overestimates the eGFR because it takes into account the weight excess in its calculation (Demirovic, Pai, et Pai 2009; Margreke J.E. Brill et al. 2012). In a study comparing MDRD4 and CG for the measured clearance in various age and ethnic groups, it has been evidenced that the eGFR using CG, calculated with TBW, is significantly overestimated (216.9 mL/min) related to CLr measured (109.5 mL/min). By contrast, when eGFR is calculated with MDRD4, it is slightly underestimated (96.9 mL/min). Interestingly, when authors estimated eGFR with the CG formula but substituting TBW by theoretical weight, which reflects LBW, the estimated eGFR were closer to the measured clearance. The IBW underestimated the eGFR (85,3ml/min), the AjBW with Fc 0.3 or 0.4 also underestimated the CLr respectively 129.4 mL/min and 141.9 mL/min. The best results were obtained with the LBW and the free fat weight respectively 102.7 mL/min and 101.5 mL/min. In this case, the mean bias compared to the measured CLr were respectively 8.1 mL/min and 6.8 mL/min (Demirovic, Pai, et Pai 2009). These results confirmed those from studies in which CG formula using LBW was identified as more accurate for the estimation of eGFR (Lim, Lim, et McDONALD 2006) and that creatinine clearance estimation is closely related to LBW (Janmahasatian et al. 2008). An analysis of pharmacokinetic studies that used several size descriptors to estimate CLr of drugs in obese people showed that in 35% of cases, the LBW is the best descriptor (Green et Duffull 2004). All these studies show that renal function basically involves the hydrophilic part of the body and that the use of TBW biased the eGFR in obese patient. Going further, from a point of view of renal elimination, the estimation of the renal-eliminated drug dose with the TBW would be like an overestimation of the CLr of the drug and thus to overdose the patient. Because the calculated dose would not correspond to the capacity of its elimination.

Moreover, most of studies show an underestimate of eGFR with MDRD while the CG_{TBW} overestimates it (Froissart et al. 2005; Verhave et al. 2005; Friedman et al. 2010; Michels et al. 2010; Aggarwal et al. 2012). In obese patients with an impairment of renal elimination function, MDRD is more powerful than CG, but tends to overestimate the eGFR (Froissart et al. 2005; Michels et al. 2010; Bouquegneau et al. 2013; 2016).

The serum cystatin-C associated to serum creatinine is also another marker used to estimate the eGFR (Marwyne et al. 2011; Teaford et al. 2020). This marker is interesting when the muscular mass is far away from the muscular mass of patients of same age and sex. Nevertheless, in clinical practice, MDRD4 is preferred to CG in patients with an abnormal creatinine basal production and abnormal muscular mass, and better characterizes obese patients.

2.2.1.1.13 Impacts of the physiological changes on renal elimination function

Obesity is associated to comorbidities which lead to impairment of renal function, such as diabetes, hypertension, and over-activation of the renin-angiotensin system. Moreover, the elevation of the blood volume increases the renal perfusion like in the liver. All these phenomena begin with a glomerular hyperfiltration, inducing glomerular lesions, and leading to chronic renal diseases. Therefore, it is important to consider the age of obese patients in renal drugs elimination function (Bouquegneau et al. 2016; D'Agati et al. 2016).

2.2.1.1.14 Obesity-related glomerulopathy

The main cause of CKD in obesity is the relationship between diabetes mellitus risk and obesity, named diabetes. The CKD development is linked to an obesity-related glomerulopathy (ORG) characterized by proteinuria, glomerulomegaly, progressive glomerulosclerosis and reduction of the renal function. Approximately 50% of patients with ORG do not have a clear clinical glucose intolerance. But they however present some diabetes-like features of glomerular changes (D'Agati et al. 2016). Among multiple factors promoting the CKD and ORG, an increase in glomerular pressure is responsible for the glomerular hyperfiltration. The systemic hypertension and renin-angiotensin overactivation system are the main actors that promote glomerular hyperfiltration and its impairment (D'Agati et al. 2016; Chagnac et al. 2019). Indeed, they promote the afferent glomerular blood flow and reduce the efferent glomerular blood flow. The metabolic disorder such as dyslipidemia is an over-risk factor of the eGFR decline (D'Agati et al. 2016; Bennouar et al. 2021). Like liver, the CLGI is involved in the rearrangement of the glomerular structure with both angiogenic and inflammatory effects (D'Agati et al. 2016; Chagnac et al. 2019).

2.2.1.1.15 Renal drugs elimination in obese patients

Although many ill-defined situations remain, the development of the obesity-related CKD previously presented suggested a pharmacokinetic alteration of the kidney drug elimination. In the literature, some studies of drug CL_r showed a more or less increase in drug total clearance although the drug-dose is based on the TBW removing the V_d-expansion explanation. But all of them reported a decreased in renal-depend drug elimination (Margreke J.E. Brill et al. 2012). For example, the vancomycin CL is 77mL/min in non-obese people while it is 197 mL/min in obese patients but, reported to TBW, the CL is similar with respectively 1.16 vs 1.19 mL/min/kg (Bauer, Black, et Lill 1998; Margreke J.E. Brill et al. 2012). Two studies about TBW-based dose of daptomycin reported its CL in obese patients as 0.82 L/h and 0.83L/h, and 0.73 L/h and 0.72 L/h in non-obese patients (Dvorchik et Damphousse 2005; Pai et al. 2007; Margreke J.E. Brill et al. 2012). In the study from Pai et al. 2007, a subgroup was constituted with 6 morbidly obese patients. In this case, the daptomycin CL is 1.01 L/h compared to 0.70L/h in non-obese subjects. The CL reported to TBW were respectively 0.43 L/min/kg vs 0.74 L/min/kg and 10.07 mL/h/kg vs 11.89 mL/h/kg (Dvorchik et Damphousse 2005; Pai et al. 2007; Margreke J.E. Brill et al. 2012). In the subgroup of 6 morbidly obese patients, the TBW-reported CL were respectively 7.82 mL/h/kg vs 10.19 mL/h/kg (Pai et al. 2007; Margreke J.E. Brill et al. 2012). As another example, the dalteparin CL in obese patients is 1.30 L/h vs 1.11 L/h in non-obese patients and the TBW-reported CL is decreased in obese patients, reaching 0.74 L/min/kg vs 0.95 L/min/kg in non-obese subjects (Yee et Duffull 2000).

The results of all these studies suggest that the CL reported to TBW decreases and therefore, for a same TBW-based dose, the kidney elimination is reduced in obese patients. The increase of total CL found in obese people can be explained by a non-proportional extend of the Vd of the hydrophilic drugs, which decreases the plasmatic drug-concentration.

As previously discussed, the use of other morphological descriptors such as LBW can estimate with more accuracy the drug CL. The eGFR estimated by CG_{TBW} or CG_{LBW} proves to be the better predictor to estimate the levofloxacin CL and the AUC of levofloxacin in obese patients (Pai, Cojutti, et Pea 2014). A study about clearance-based dose of carboplatin evidenced that the CG with AjBW gives the best prediction of the priori carboplatin doses in overweight and obese patients (Ekhardt et al. 2009). An interesting meta-analysis of the literature about the relationship between the drug CL and body size was realized. First, it showed that the body size closely following by the creatinine CLr, are both the most important physiological covariates to successfully estimated the drug CL, before gender or age for example. Furthermore, this study demonstrated that the non-linear drug CL enhances with the increase of the TBW. In addition, authors suggest that LBW with an allometric exponent should be considered to estimate the obesity-related drug CL increase. They estimated this allometric exponent to approximately 66 % of the LBW, considering the body composition and physiological changes induced by obesity and related TBW with CL (McLeay et al. 2012). These results are in agreement with those of other studies, which show that CG estimated with free FM and LBW were the most righteous (Demirovic, Pai, et Pai 2009; Han et al. 2007). A recent study using fosfomycin, which is exclusively eliminated through glomerular filtration, suggested to estimate the drug CL with AjBW, according to the Schwartz's criterion or MDRD de-indexed. The Schwartz's criterion consists in using $AjBW_{0.4}$ if TBW is superior to 1.3 IBW and using IBW if TBW is inferior to 1.3 IBW (Busse et al. 2022). The best descriptors in obese people to determinate the drug CL are still debated. Nevertheless, it is an important issue for the coming years because major pharmacokinetics parameters are influenced by obesity, and it is absolutely necessary to adjust the drug-dose for this population.

Although, the ideal parameters to estimate the CL are still debated, it clearly appears that the TBW use overestimates the drug elimination capacities of kidney, because in obese people, the CL non-proportionally increases with weight. Like liver, the renal epuration capacities reported to TBW should be considered as inferior to non-obese people. Therefore, it is necessary to be particularly vigilant with renal-eliminated molecules with TBW-based dose which leads to a risk of overdose. This is especially right if the obese patient has an impaired kidney function and even if the alteration seems weak with standard eGFR estimation. It all comes to conclude that CG_{LBW} is the formula that well reflects the CL in several studies, and that is easy to use. We advise in case of doubt about the renal function of an obese patient, to use this formula to adapt the drug-dose (Figure 6).

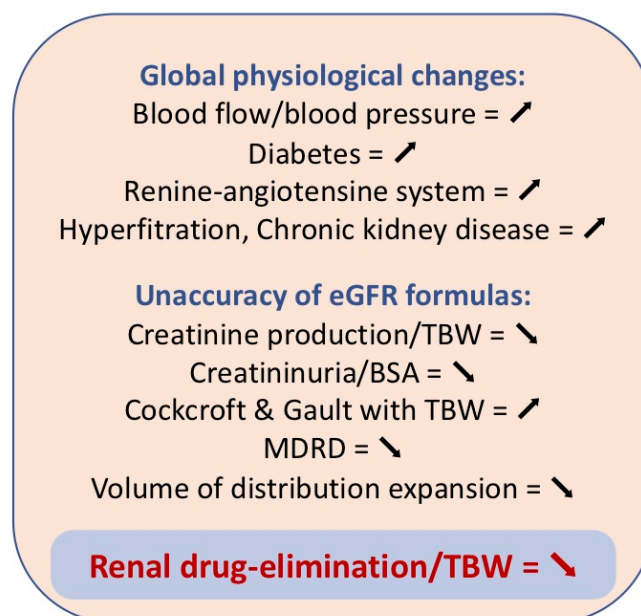


Figure 6: Renal drug-elimination changes related to obesity. Systemic and located vascular dysfunction leads to a glomerular hyperfiltration and CKD. The creatinine use as reference to estimate the eGFR is disturbed by creatinine production, creatininuria decreases and Vd increase. TBW-based CG formula overestimates the eGFR and MDRD underestimates it. Finally, comparatively with weight increase, the renal drug-elimination should be considered similar or lower than the one of a non-obese patient.

1.1.7 Conclusion

In this review, we show the various pharmacokinetic impacts related to obesity. The obesity is not a simple weight increase, it is accompanied by many physiological changes. In the absorption phase of oral drugs, the gastrointestinal modification leads to a gastric emptying and a transit acceleration. The increase in gastrointestinal pH modification increase involves a solubilization reduction of some basic-drugs and the use of antacids drugs increasing the drug-drug interaction risk. Although, modifications of the absorption related to obesity are not yet fully elucidated and require further studies, the current results tend to a decrease of oral drug absorption related to obesity. In obese people, the drug distribution is the best-known pharmacokinetic parameters and, according to hydrophilic or to lipophilic feature of drug, is the one that has the most impact on the pharmacokinetics. Indeed, the repartition of the body composition is widely modified with weight increase leading to an expansion of the FM proportion to the detriment of the LBW proportion. Many drug-dose adjustments in obese people are based on this parameter. Indeed, it allows to correct the partial distribution of hydrophilic or moderately lipophilic drugs, in order to reduce the overdose risk. For highly lipophilic drugs, the distribution changes can lead to an accumulation of drugs in fat tissue in excess, perturbing the kinetic of drug with a $t_{1/2}$ prolongment, CL reduction, and storage-release phenomena. For the lipophilic drugs, it seems necessary to consider the whole overweight in drug-dose calculation, but also to be aware of the delay to reach the steady state. The drug elimination capacities in obese patients are reduced or should be considered because their evolution is not proportional to the significant increase in weight. In liver, which is the main organ of biotransformation of drugs, the cytochrome activities are modified by obesity and some associated comorbidities. Several cytochrome activities are decreased including CYP3A4 and CYP2C19 activities which both are involved in approximately to 50 % of the metabolized-drugs metabolism. For others CYP, obesity leads to an increase as it

is the case for CYP2D6 and CYP2E1, which are involved in more than 30 % of drug-metabolism. When the extraction rate of drugs is low or moderate, the metabolic impact is important. While the extraction rate is high, the metabolism changes are hidden by the elevation of the hepatic blood flow and hepatomegaly. It is important to keep in mind that obesity associated to metabolic syndrome, dyslipidemia or diabetes are involved to a NASH and NAFLD and related to CLGI state. In practice, the hepatic drug-elimination capacities should be considered as similar or lower than the one of a healthy patient. Similarly, the renal drug-elimination is impacted by obesity, which is manifested by a glomerular hyperfiltration leading to chronic kidney impairment, like a diabetoid CKD. The decrease in creatinine production, the glomerular hyperfiltration and the accuracy decrease of the current eGFR formula leads to overestimate the renal function of obese patients. Like liver, in practice, the renal drug-elimination should be considered as similar, or inferior compared to a healthy patient. When the kidney elimination function seems subnormal in obese patient with current eGFR, the impairment can be easily evaluated by CG where TBW is replaced by LBW.

Although obese people composed an important part of the population in France and around the world, this review highlights the obvious lack of reliable data. Regarding to the pharmacokinetic impact of obesity and the number of patients concerned, studies on the drug-dose adjustment in obese patients should be systematically carried out. In the same way as renal or hepatic insufficiency, obesity can constitute, in practice, an important pharmacokinetic overdosing or underdosing risk. All clinicians should be aware of this risk for the care of their obese patients. When these patients do not respond to treatment or have adverse effects, obesity accountability on treatment must be mentioned and drug-dose adjustment applicated. We can only encourage pharmaceutical laboratories, health care facilities and practitioners to conduct new studies so that knowledge of the pharmacokinetic obesity and the needed drug adjustments are commensurate with their public health challenges.

2.2.2 Bibliography

- Abarca-Gómez, Leandra, Ziad A Abdeen, Zargar Abdul Hamid, Niveen M Abu-Rmeileh, Benjamin Acosta-Cazares, Cecilia Acuin, Robert J Adams, et al. 2017. « Worldwide Trends in Body-Mass Index, Underweight, Overweight, and Obesity from 1975 to 2016: A Pooled Analysis of 2416 Population-Based Measurement Studies in 128·9 Million Children, Adolescents, and Adults ». *The Lancet* 390 (10113): 2627-42. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3).
- Abernethy, D. R., et D. J. Greenblatt. 1982. « Pharmacokinetics of Drugs in Obesity ». *Clinical Pharmacokinetics* 7 (2): 108-24. <https://doi.org/10.2165/00003088-198207020-00002>.
- . 1986. « Drug Disposition in Obese Humans. An Update ». *Clinical Pharmacokinetics* 11 (3): 199-213. <https://doi.org/10.2165/00003088-198611030-00002>.
- Abernethy, D. R., D. J. Greenblatt, M. Divoll, J. S. Harmatz, et R. I. Shader. 1981. « Alterations in Drug Distribution and Clearance Due to Obesity ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 217 (3): 681-85.
- Abernethy, D. R., D. J. Greenblatt, M. Divoll, et R. I. Shader. 1982. « Prolongation of Drug Half-Life Due to Obesity: Studies of Desmethyldiazepam (Clorazepate) ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 71 (8): 942-44. <https://doi.org/10.1002/jps.2600710827>.
- . 1983a. « Enhanced Glucuronide Conjugation of Drugs in Obesity: Studies of Lorazepam, Oxazepam, and Acetaminophen ». *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine* 101 (6): 873-80.
- . 1983b. « Prolonged Accumulation of Diazepam in Obesity ». *Journal of Clinical Pharmacology* 23 (8-9): 369-76. <https://doi.org/10.1002/j.1552-4604.1983.tb02750.x>.
- Abernethy, D. R., D. J. Greenblatt, M. Divoll, R. B. Smith, et R. I. Shader. 1984. « The Influence of Obesity on the Pharmacokinetics of Oral Alprazolam and Triazolam ». *Clinical Pharmacokinetics* 9 (2): 177-83. <https://doi.org/10.2165/00003088-198409020-00005>.
- Abernethy, D. R., D. J. Greenblatt, A. Locniskar, H. R. Ochs, J. S. Harmatz, et R. I. Shader. 1986. « Obesity Effects on Nitrazepam Disposition ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 22 (5): 551-57. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02934.x>.
- Abernethy, D. R., D. J. Greenblatt, R. Matlis, et R. Gugler. 1984. « Cimetidine Disposition in Obesity ». *The American Journal of Gastroenterology* 79 (2): 91-94.
- Abernethy, D. R., D. J. Greenblatt, et T. W. Smith. 1981. « Digoxin Disposition in Obesity: Clinical Pharmacokinetic Investigation ». *American Heart Journal* 102 (4): 740-44. [https://doi.org/10.1016/0002-8703\(81\)90100-9](https://doi.org/10.1016/0002-8703(81)90100-9).
- Abernethy, D. R., et J. B. Schwartz. 1988. « Verapamil Pharmacodynamics and Disposition in Obese Hypertensive Patients ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 11 (2): 209-15.
- Abernethy, Darrell R. 1985. « Phenytoin Disposition in Obesity: Determination of Loading Dose ». *Archives of Neurology* 42 (5): 468. <https://doi.org/10.1001/archneur.1985.04060050066010>.
- Abernethy, Darrell R, Marcia Divoll, David J Greenblatt, et Barbara Ameer. 1982. « Obesity, Sex, and Acetaminophen Disposition ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 31 (6): 783-90. <https://doi.org/10.1038/clpt.1982.111>.
- Abernethy, Darrell R., et David J. Greenblatt. 1985. « Ibuprofen Disposition in Obese Individuals ». *Arthritis & Rheumatism* 28 (10): 1117-21. <https://doi.org/10.1002/art.1780281006>.
- Abernethy, Dr, El Todd, et Jb Schwartz. 1985. « Caffeine Disposition in Obesity. » *British Journal of Clinical Pharmacology* 20 (1): 61-66. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1985.tb02799.x>.
- Abuhelwa, Ahmad Y., David J. R. Foster, et Richard N. Upton. 2016. « A Quantitative Review and Meta-Models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption-Part I: Gastrointestinal PH ». *The AAPS Journal* 18 (5): 1309-21. <https://doi.org/10.1208/s12248->

Abuhelwa, Ahmad Y., Stuart Mudge, David Hayes, Richard N. Upton, et David J. R. Foster. 2016. « Population In Vitro-In Vivo Correlation Model Linking Gastrointestinal Transit Time, PH, and Pharmacokinetics: Itraconazole as a Model Drug ». *Pharmaceutical Research* 33 (7): 1782-94. <https://doi.org/10.1007/s11095-016-1917-1>.

Achour, Brahim, Jill Barber, et Amin Rostami-Hodjegan. 2014. « Expression of Hepatic Drug-Metabolizing Cytochrome P450 Enzymes and Their Intercorrelations: A Meta-Analysis ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 42 (8): 1349-56. <https://doi.org/10.1124/dmd.114.058834>.

Aggarwal, Nidhi, Anna C. Porter, Ignatius Y. S. Tang, Bryan N. Becker, et Sanjeev K. Akkina. 2012. « Creatinine-Based Estimations of Kidney Function Are Unreliable in Obese Kidney Donors ». *Journal of Transplantation* 2012: 872894. <https://doi.org/10.1155/2012/872894>.

Alexander, J. K., E. W. Dennis, W. G. Smith, K. H. Amad, W. C. Duncan, et R. C. Austin. 1962. « Blood Volume, Cardiac Output, and Distribution of Systemic Blood Flow in Extreme Obesity ». *Cardiovascular Research Center Bulletin* 1: 39-44.

Al-Husein, Belal A., Sayer I. Al-Azzam, Karem H. Alzoubi, Omar F. Khabour, Mohammad B. Nusair, et Samar Alzayadeen. 2018. « Investigating the Effect of Demographics, Clinical Characteristics, and Polymorphism of MDR-1, CYP1A2, CYP3A4, and CYP3A5 on Clopidogrel Resistance ». *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 72 (6): 296-302. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000627>.

Alobaid, Abdulaziz S., Maya Hites, Jeffrey Lipman, Fabio Silvio Taccone, et Jason A. Roberts. 2016. « Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Antimicrobials in Critically Ill Patients: A Structured Review ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 47 (4): 259-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009>.

Apovian, Caroline M. 2016. « Obesity: Definition, Comorbidities, Causes, and Burden ». *The American Journal of Managed Care* 22 (7 Suppl): s176-185.

Aubert, J., K. Begriche, L. Knockaert, M. A. Robin, et B. Fromenty. 2011. « Increased Expression of Cytochrome P450 2E1 in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Mechanisms and Pathophysiological Role ». *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 35 (10): 630-37. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2011.04.015>.

Avgerinos, Konstantinos I., Nikolaos Spyrou, Christos S. Mantzoros, et Maria Dalamaga. 2019. « Obesity and Cancer Risk: Emerging Biological Mechanisms and Perspectives ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 92 (mars): 121-35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.

Barkin, J. S., D. K. Reiner, R. I. Goldberg, R. S. Phillips, et W. R. Janowitz. 1988. « The Effects of Morbid Obesity and the Garren-Edwards Gastric Bubble on Solid Phase Gastric Emptying ». *The American Journal of Gastroenterology* 83 (12): 1364-67.

Barshop, Nicole J, Edmund V Capparelli, Claude B Sirlin, Jeffrey B Schwimmer, et Joel E Lavine. 2011. « Acetaminophen Pharmacokinetics in Children With Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 52 (2): 198-202. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181f9b3a0>.

Bauer, L. A., D. J. Black, et J. S. Lill. 1998. « Vancomycin Dosing in Morbidly Obese Patients ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 54 (8): 621-25. <https://doi.org/10.1007/s002280050524>.

Bauer, L. A., W. A. Drew Edwards, E. Patchen Dellinger, et D. A. Simonowitz. 1983. « Influence of Weight on Aminoglycoside Pharmacokinetics in Normal Weight and Morbidly Obese Patients ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 24 (5): 643-47. <https://doi.org/10.1007/BF00542215>.

Benedek, I. H., R. A. Blouin, et P. J. McNamara. 1984. « Serum Protein Binding and the Role of Increased Alpha 1-Acid Glycoprotein in Moderately Obese Male Subjects ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 18 (6): 941-46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1984.tb02567.x>.

Benedek, I. H., W. D. Fiske, W. O. Griffen, R. M. Bell, R. A. Blouin, et P. J. McNamara. 1983. « Serum Alpha 1-Acid Glycoprotein and the Binding of Drugs in Obesity ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 16 (6): 751-54. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1983.tb02258.x>.

Bennouar, Salam, Abdelghani Bachir Cherif, Mohamed Temmar, Jean-Pierre Fauvel, Mohamed Tahar Bouafia, et Samia Abdi. 2021. « Combined Effect of Obesity and Metabolic Profile on Glomerular Dysfunction in Hypertensive Subjects ». *Nephrology (Carlton, Vic.)* 26 (7): 578-85. <https://doi.org/10.1111/nep.13868>.

Bentley, J. B., R. W. Vaughan, A. J. Gandolfi, et R. C. Cork. 1982. « Halothane Biotransformation in Obese and Nonobese Patients ». *Anesthesiology* 57 (2): 94-97. <https://doi.org/10.1097/00000542-198208000-00005>.

Bentley, J. B., R. W. Vaughan, M. S. Miller, J. M. Calkins, et A. J. Gandolfi. 1979. « Serum Inorganic Fluoride Levels in Obese Patients during and after Enflurane Anesthesia ». *Anesthesia and Analgesia* 58 (5): 409-12. <https://doi.org/10.1213/00000539-197909000-00013>.

Blouin, Robert A, Janet F Elgert, et Larry A Bauer. 1980. « Theophylline Clearance: Effect of Marked Obesity ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 28 (5): 619-23. <https://doi.org/10.1038/clpt.1980.212>.

Blumel, Sena, Dieter Menne, Gabriella Milos, Oliver Goetze, Michael Fried, Werner Schwizer, Mark Fox, et Andreas Steingoetter. 2017. « Relationship of Body Weight with Gastrointestinal Motor and Sensory Function: Studies in Anorexia Nervosa and Obesity ». *BMC Gastroenterology* 17 (1): 4. <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0560-y>.

Blüher, Matthias. 2019. « Obesity: Global Epidemiology and Pathogenesis ». *Nature Reviews Endocrinology* 15 (5): 288-98. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.

Bouquegneau, Antoine, Emmanuelle Vidal-Petiot, Olivier Moranne, Christophe Mariat, Jean-Jacques Boffa, François Vrtovnik, André-Jean Scheen, Jean-Marie Krzesinski, Martin Flamant, et Pierre Delanaye. 2016. « Creatinine-Based Equations for the Adjustment of Drug Dosage in an Obese Population ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 81 (2): 349-61. <https://doi.org/10.1111/bcp.12817>.

Bouquegneau, Antoine, Emmanuelle Vidal-Petiot, François Vrtovnik, Etienne Cavalier, Marcelle Rorive, Jean-Marie Krzesinski, Pierre Delanaye, et Martin Flamant. 2013. « Modification of Diet in Renal Disease versus Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate in Obese Patients ». *Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 28 Suppl 4 (novembre): iv122-130. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft329>.

Bowman, S. L., S. A. Hudson, G. Simpson, J. F. Munro, et J. A. Clements. 1986. « A Comparison of the Pharmacokinetics of Propranolol in Obese and Normal Volunteers ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 21 (5): 529-32. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1986.tb02837.x>.

Brill, M. J. E., P. a. J. Väitalo, A. S. Darwich, B. van Ramshorst, H. P. A. van Dongen, A. Rostami-Hodjegan, M. Danhof, et C. a. J. Knibbe. 2016. « Semiphysiologically Based Pharmacokinetic Model for Midazolam and CYP3A Mediated Metabolite 1-OH-Midazolam in Morbidly Obese and Weight Loss Surgery Patients ». *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 5 (1): 20-30. <https://doi.org/10.1002/psp4.12048>.

Brill, Margreke J. E., Anne van Rongen, Aletta P. I. Houwink, Jacobus Burggraaf, Bert van Ramshorst, René J. Wiezer, Eric P. A. van Dongen, et Catherijne A. J. Knibbe. 2014. « Midazolam Pharmacokinetics in Morbidly Obese Patients Following Semi-Simultaneous Oral and Intravenous Administration: A Comparison with Healthy Volunteers ». *Clinical Pharmacokinetics* 53 (10): 931-41. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0166-x>.

Brill, Margreke J., Anne van Rongen, Eric P. van Dongen, Bert van Ramshorst, Eric J. Hazebroek, Adam S. Darwich, Amin Rostami-Hodjegan, et Catherijne A. Knibbe. 2015. « The Pharmacokinetics of the CYP3A Substrate Midazolam in Morbidly Obese Patients Before and

One Year After Bariatric Surgery ». *Pharmaceutical Research* 32 (12): 3927-36. <https://doi.org/10.1007/s11095-015-1752-9>.

Brill, Margreke J.E., Jeroen Diepstraten, Anne van Rongen, Simone van Kralingen, John N. van den Anker, et Catherijne A.J. Knibbe. 2012. « Impact of Obesity on Drug Metabolism and Elimination in Adults and Children ». *Clinical Pharmacokinetics* 51 (5): 277-304. <https://doi.org/10.2165/11599410-000000000-00000>.

Brown, B. R. 1981. « Halogenated Analgesics and Hepatotoxicity ». *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 59 (12): 422-24.

Bruyère, Arnaud, Xavier Declèves, Francois Bouzom, Kathryn Ball, Catie Marques, Xavier Treton, Marc Pocard, et al. 2010. « Effect of Variations in the Amounts of P-Glycoprotein (ABCB1), BCRP (ABCG2) and CYP3A4 along the Human Small Intestine on PBPK Models for Predicting Intestinal First Pass ». *Molecular Pharmaceutics* 7 (5): 1596-1607. <https://doi.org/10.1021/mp100015x>.

Buchholz, Vered, Haim Berkenstadt, David Goitein, Ram Dickman, Hanna Bernstine, et Moshe Rubin. 2013. « Gastric Emptying Is Not Prolonged in Obese Patients ». *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery* 9 (5): 714-17. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.03.008>.

Bull, Fiona C., Salih S. Al-Ansari, Stuart Biddle, Katja Borodulin, Matthew P. Buman, Greet Cardon, Catherine Carty, et al. 2020. « World Health Organization 2020 Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour ». *British Journal of Sports Medicine* 54 (24): 1451-62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>.

Busse, David, Jens Markus Borghardt, David Petroff, Alice Pevzner, Christoph Dorn, Nahed El-Najjar, Wilhelm Huisinga, Hermann Wrigge, Philipp Simon, et Charlotte Kloft. 2022. « Evaluating Prediction Methods for Glomerular Filtration to Optimise Drug Doses in Obese and Nonobese Patients ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 88 (6): 2973-81. <https://doi.org/10.1111/bcp.15115>.

Calder, Philip C., Namanjeet Ahluwalia, Fred Brouns, Timo Buetler, Karine Clement, Karen Cunningham, Katherine Esposito, et al. 2011. « Dietary Factors and Low-Grade Inflammation in Relation to Overweight and Obesity ». *The British Journal of Nutrition* 106 Suppl 3 (décembre): S5-78. <https://doi.org/10.1017/S0007114511005460>.

Cancello, Raffaella, Joan Tordjman, Christine Poitou, Gaël Guilhem, Jean Luc Bouillot, Danielle Hugol, Christiane Coussieu, et al. 2006. « Increased Infiltration of Macrophages in Omental Adipose Tissue Is Associated with Marked Hepatic Lesions in Morbid Human Obesity ». *Diabetes* 55 (6): 1554-61. <https://doi.org/10.2337/db06-0133>.

Caraco, Y., E. Zylber-Katz, E. M. Berry, et M. Levy. 1992. « Significant Weight Reduction in Obese Subjects Enhances Carbamazepine Elimination ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 51 (5): 501-6. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.54>.

———. 1995a. « Caffeine Pharmacokinetics in Obesity and Following Significant Weight Reduction ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 19 (4): 234-39.

———. 1995b. « Carbamazepine Pharmacokinetics in Obese and Lean Subjects ». *The Annals of Pharmacotherapy* 29 (9): 843-47. <https://doi.org/10.1177/106002809502900902>.

Cardoso-Júnior, Aloísio, Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Paulo Roberto Savassi-Rocha, Maria Cristina Vignolo, Marcelo Militão Abrantes, Aline Miranda de Almeida, Emanuela Eudes Dias, Gerival Vieira Júnior, Mariana Moreira de Castro, et Yara Vieira Lemos. 2007. « Gastric Emptying of Solids and Semi-Solids in Morbidly Obese and Non-Obese Subjects: An Assessment Using the ¹³C-Octanoic Acid and ¹³C-Acetic Acid Breath Tests ». *Obesity Surgery* 17 (2): 236-41. <https://doi.org/10.1007/s11695-007-9031-4>.

Chagnac, Avry, Boris Zingerman, Benaya Rozen-Zvi, et Michal Herman-Edelstein. 2019. « Consequences of Glomerular Hyperfiltration: The Role of Physical Forces in the Pathogenesis of Chronic Kidney Disease in Diabetes and Obesity ». *Nephron* 143 (1): 38-42. <https://doi.org/10.1159/000499486>.

Chalasani, Naga, J. Christopher Gorski, Maleeha S. Asghar, Ali Asghar, Brian Foresman, Stephen D. Hall, et David W. Crabb. 2003. « Hepatic Cytochrome P450 2E1 Activity in Nondiabetic Patients with Nonalcoholic Steatohepatitis ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 37 (3):

544-50. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50095>.

Cheng, P. Y., et E. T. Morgan. 2001. « Hepatic Cytochrome P450 Regulation in Disease States ». *Current Drug Metabolism* 2 (2): 165-83. <https://doi.org/10.2174/1389200013338676>.

Cheymol, Georges. 1993. « Clinical Pharmacokinetics of Drugs in Obesity ». *Clin. Pharmacokinet.*, 12.

Cheymol, G. 1988. « DRUG PHARMACOKINETICS IN THE OBESE ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2 (3): 239-56. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1988.tb00635.x>.

Cheymol, G., J. M. Poirier, P. A. Carrupt, B. Testa, J. Weissenburger, J. C. Levron, et E. Snoeck. 1997. « Pharmacokinetics of Beta-Adrenoceptor Blockers in Obese and Normal Volunteers ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 43 (6): 563-70. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1997.00609.x>.

Cheymol, G., J. Weissenburger, J. M. Poirier, et C. Gellee. 1995. « The Pharmacokinetics of Dexfenfluramine in Obese and Non-Obese Subjects ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 39 (6): 684-87.

Chiney, Manoj S., Sarah J. Schwarzenberg, et L'Aurelle A. Johnson. 2011. « Altered Xanthine Oxidase and N-Acetyltransferase Activity in Obese Children: Effect of Paediatric Obesity on Drug Metabolism ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 72 (1): 109-15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2011.03959.x>.

Chtioui, Haithem, David Semela, Monika Ledermann, Arthur Zimmermann, et Jean-François Dufour. 2007. « Expression and Activity of the Cytochrome P450 2E1 in Patients with Nonalcoholic Steatosis and Steatohepatitis ». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 27 (6): 764-71. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2007.01524.x>.

Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. 1998. National Heart, Lung, and Blood Institute.

D'Agati, Vivette D., Avry Chagnac, Aiko P. J. de Vries, Moshe Levi, Esteban Porrini, Michal Herman-Edelstein, et Manuel Praga. 2016. « Obesity-Related Glomerulopathy: Clinical and Pathologic Characteristics and Pathogenesis ». *Nature Reviews. Nephrology* 12 (8): 453-71. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.75>.

Davis, R. L., R. W. Quenzer, H. P. Bozigian, et C. W. Warner. 1990. « Pharmacokinetics of Ranitidine in Morbidly Obese Women ». *DICP: The Annals of Pharmacotherapy* 24 (11): 1040-43. <https://doi.org/10.1177/106002809002401101>.

De Baerdemaeker, Luc EC, Eric P Mortier, et Michel MRF Struys. 2004. « Pharmacokinetics in Obese Patients ». *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain* 4 (5): 152-55. <https://doi.org/10.1093/bjaccp/mkh042>.

De Lorenzo, Antonino, Santo Gratteri, Paola Gualtieri, Andrea Cammarano, Pierfrancesco Bertucci, et Laura Di Renzo. 2019. « Why Primary Obesity Is a Disease? » *Journal of Translational Medicine* 17 (1): 169. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1919-y>.

Demirovic, Jasmina A., Amy Barton Pai, et Manjunath P. Pai. 2009. « Estimation of Creatinine Clearance in Morbidly Obese Patients ». *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists* 66 (7): 642-48. <https://doi.org/10.2146/ajhp080200>.

Di Ciaula, Agostino, David Q.-H. Wang, et Piero Portincasa. 2012. « Gallbladder and Gastric Motility in Obese Newborns, Pre-Adolescents and Adults ». *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 27 (8): 1298-1305. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2012.07149.x>.

Dundee, J. W., P. D. McIlroy, J. P. Fee, et G. W. Black. 1981. « Prospective Study of Liver Function Following Repeat Halothane and Enflurane ». *Journal of the Royal Society of Medicine* 74 (4): 286-89.

Dvorchik, Barry H., et David Damphousse. 2005. « The Pharmacokinetics of Daptomycin in Moderately Obese, Morbidly Obese, and Matched Nonobese Subjects ». *The Journal of Clinical Pharmacology* 45 (1): 48-56. <https://doi.org/10.1177/0091270004269562>.

Ekhart, Corine, Sjoerd Rodenhuis, Jan H. M. Schellens, Jos H. Beijnen, et Alwin D. R. Huitema. 2009. « Carboplatin Dosing in

Overweight and Obese Patients with Normal Renal Function, Does Weight Matter? » *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 64 (1): 115-22. <https://doi.org/10.1007/s00280-008-0856-x>.

Elias, Khalid, Per M. Hellström, Dominic-Luc Webb, et Magnus Sundbom. 2021. « Gastrointestinal Physiology Before and After Duodenal Switch with Comparisons to Unoperated Lean Controls: Novel Use of the SmartPill Wireless Motility Capsule ». *Obesity Surgery* 31 (8): 3483-89. <https://doi.org/10.1007/s11695-021-05452-4>.

Emery, Maurice G., Jeannine M. Fisher, Jenny Y. Chien, Evan D. Kharasch, E. Patchen Dellinger, Kris V. Kowdley, et Kenneth E. Thummel. 2003. « CYP2E1 Activity before and after Weight Loss in Morbidly Obese Subjects with Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 38 (2): 428-35. <https://doi.org/10.1053/jhep.2003.50342>.

« Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité ». 2021. Odoxa. 30 juin 2021. <http://www.odoxa.fr/sondage/enquete-epidemiologique-nationale-sur-le-surpoids-et-lobesite/>.

Esser, Nathalie, Sylvie Legrand-Poels, Jacques Piette, André J. Scheen, et Nicolas Paquot. 2014. « Inflammation as a Link between Obesity, Metabolic Syndrome and Type 2 Diabetes ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 105 (2): 141-50. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.04.006>.

« Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban), 2014-2016. Volet Nutrition. Chapitre Corpulence ». 2017, juin, 43.

Evans, W. E., et M. V. Relling. 1999. « Pharmacogenomics: Translating Functional Genomics into Rational Therapeutics ». *Science (New York, N.Y.)* 286 (5439): 487-91. <https://doi.org/10.1126/science.286.5439.487>.

Fernández-Real, José Manuel, et Wifredo Ricart. 2003. « Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome ». *Endocrine Reviews* 24 (3): 278-301. <https://doi.org/10.1210/er.2002-0010>.

Fernandez-Real, José-Manuel, Michel Pugeat, Mar Grasa, Montserrat Broch, Joan Vendrell, Jocelyne Brun, et Wifredo Ricart. 2002. « Serum Corticosteroid-Binding Globulin Concentration and Insulin Resistance Syndrome: A Population Study ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 87 (10): 4686-90. <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011843>.

Foegh, Marie, David F. Archer, Frank Z. Stanczyk, Arkady Rubin, et Daniel R. Mishell. 2013. « Ovarian Activity in Obese and Nonobese Women Treated with Three Transdermal Contraceptive Patches Delivering Three Different Doses of Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel ». *Contraception* 87 (2): 201-11. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2012.08.042>.

Fotheringham, James, Nicholas Weatherley, Bisher Kavar, Damian G. Fogarty, et Timothy Ellam. 2014. « The Body Composition and Excretory Burden of Lean, Obese, and Severely Obese Individuals Has Implications for the Assessment of Chronic Kidney Disease ». *Kidney International* 86 (6): 1221-28. <https://doi.org/10.1038/ki.2014.112>.

French, S. J., B. Murray, R. D. Rumsey, C. P. Sepple, et N. W. Read. 1993. « Preliminary Studies on the Gastrointestinal Responses to Fatty Meals in Obese People ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 17 (5): 295-300.

Fried, S. K., D. A. Bunkin, et A. S. Greenberg. 1998. « Omental and Subcutaneous Adipose Tissues of Obese Subjects Release Interleukin-6: Depot Difference and Regulation by Glucocorticoid ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 83 (3): 847-50. <https://doi.org/10.1210/jcem.83.3.4660>.

Friedman, Allon N., Matthew Strother, Sara K. Quinney, Stephen Hall, Susan M. Perkins, Edward J. Brizendine, Margaret Inman, et al. 2010. « Measuring the Glomerular Filtration Rate in Obese Individuals without Overt Kidney Disease ». *Nephron. Clinical Practice* 116 (3): c224-234. <https://doi.org/10.1159/000317203>.

Froissart, Marc, Jerome Rossert, Christian Jacquot, Michel Paillard, et Pascal Houillier. 2005. « Predictive Performance of the Modification of Diet in Renal Disease and Cockcroft-Gault Equations for Estimating Renal Function ». *Journal of the American Society of*

Nephrology: JASN 16 (3): 763-73. <https://doi.org/10.1681/ASN.2004070549>.

Gal, Peter, William J. Jusko, Anthony M. Yurchak, et Barry A. Franklin. 1978. « Theophylline Disposition in Obesity ». *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 23 (4): 438-44. <https://doi.org/10.1002/cpt1978234438>.

Glasson, S., R. Zini, P. d'Athis, J. P. Tillement, et J. R. Boissier. 1980. « The Distribution of Bound Propranolol between the Different Human Serum Proteins ». *Molecular Pharmacology* 17 (2): 187-91.

Green, Bruce, et Stephen B. Duffull. 2004. « What Is the Best Size Descriptor to Use for Pharmacokinetic Studies in the Obese? ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 58 (2): 119-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02157.x>.

Greenblatt, D. J., D. R. Abernethy, A. Locniskar, J. S. Harmatz, R. A. Limjuco, et R. I. Shader. 1984. « Effect of Age, Gender, and Obesity on Midazolam Kinetics ». *Anesthesiology* 61 (1): 27-35.

Grybäck, P., E. Näslund, P. M. Hellström, H. Jacobsson, et L. Backman. 1996. « Gastric Emptying of Solids in Humans: Improved Evaluation by Kaplan-Meier Plots, with Special Reference to Obesity and Gender ». *European Journal of Nuclear Medicine* 23 (12): 1562-67. <https://doi.org/10.1007/BF01249617>.

Guerra, Federico, Lucia Mancinelli, Luca Angelini, Marco Fortunati, Alessandro Rappelli, Paolo Dessì-Fulgheri, et Riccardo Sarzani. 2011. « The Association of Left Ventricular Hypertrophy with Metabolic Syndrome Is Dependent on Body Mass Index in Hypertensive Overweight or Obese Patients ». *PloS One* 6 (1): e16630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0016630>.

Gundersen, K., et G. Shen. 1966. « Total Body Water in Obesity ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 19 (2): 77-83. <https://doi.org/10.1093/ajcn/19.2.77>.

Habibollahi, Peiman, Nastaran Mahboobi, Sara Esmaeili, Saeid Safari, Ali Dabbagh, et Seyed Moayed Alavian. 2011. « Halothane-Induced Hepatitis: A Forgotten Issue in Developing Countries: Halothane-Induced Hepatitis ». *Hepatitis Monthly* 11 (1): 3-6.

Han, P. Y., S. B. Duffull, C. M. J. Kirkpatrick, et B. Green. 2007. « Dosing in Obesity: A Simple Solution to a Big Problem ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 82 (5): 505-8. <https://doi.org/10.1038/sj.cpt.6100381>.

Hardy, Olga T., Richard A. Perugini, Sarah M. Nicoloro, Karen Gallagher-Dorval, Vishwajeet Puri, Juerg Straubhaar, et Michael P. Czech. 2011. « Body Mass Index-Independent Inflammation in Omental Adipose Tissue Associated with Insulin Resistance in Morbid Obesity ». *Surgery for Obesity and Related Diseases: Official Journal of the American Society for Bariatric Surgery* 7 (1): 60-67. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2010.05.013>.

Haritos, V. S., M. S. Ching, H. Ghabrial, A. S. Gross, P. Taavitsainen, O. Pelkonen, S. E. Battaglia, R. A. Smallwood, et J. T. Ahokas. 1998. « Metabolism of Dexfenfluramine in Human Liver Microsomes and by Recombinant Enzymes: Role of CYP2D6 and 1A2 ». *Pharmacogenetics* 8 (5): 423-32. <https://doi.org/10.1097/00008571-199810000-00007>.

Harlev, Avi, Barak Aricha-Tamir, Ruthy Shaco-Levy, Tania Tarnovscki, Nava Bashan, Assaf Rudich, Eyal Sheiner, Fernanda Press, et Arnon Wiznitzer. 2014. « Macrophage Infiltration and Stress-Signaling in Omental and Subcutaneous Adipose Tissue in Diabetic Pregnancies ». *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians* 27 (12): 1189-94. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.853734>.

Harman-Boehm, Ilana, Matthias Blüher, Henry Redel, Netta Sion-Vardy, Shira Ovadia, Eliezer Avinoach, Iris Shai, et al. 2007. « Macrophage Infiltration into Omental versus Subcutaneous Fat across Different Populations: Effect of Regional Adiposity and the Comorbidities of Obesity ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 92 (6): 2240-47. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1811>.

Hayakawa, Hiroyoshi, Yoko Fukushima, Hiroshi Kato, Hiroyuki Fukumoto, Takumi Kadota, Hiroyuki Yamamoto, Hiroyuki Kuroiwa, Junko Nishigaki, et Akira Tsuji. 2003. « METABOLISM AND DISPOSITION OF NOVEL DES-FLUORO QUINOLONE GARENOXACIN IN EXPERIMENTAL ANIMALS AND AN INTERSPECIES SCALING OF PHARMACOKINETIC PARAMETERS ».

Drug Metabolism and Disposition 31 (11): 1409-18. <https://doi.org/10.1124/dmd.31.11.1409>.

Hebbard, G. S., W. M. Sun, F. Bochner, et M. Horowitz. 1995. « Pharmacokinetic Considerations in Gastrointestinal Motor Disorders ». *Clinical Pharmacokinetics* 28 (1): 41-66. <https://doi.org/10.2165/00003088-199528010-00005>.

Higaki, Kazutaka, Sally Y. Choe, Raimar Löbenberg, Lynda S. Welage, et Gordon L. Amidon. 2008. « Mechanistic Understanding of Time-Dependent Oral Absorption Based on Gastric Motor Activity in Humans ». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 70 (1): 313-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2008.02.022>.

Higuchi, H., T. Satoh, S. Arimura, M. Kanno, et R. Endoh. 1993. « Serum Inorganic Fluoride Levels in Mildly Obese Patients during and after Sevoflurane Anesthesia ». *Anesthesia and Analgesia* 77 (5): 1018-21. <https://doi.org/10.1213/00000539-199311000-00025>.

Hoogd, Sjoerd de, Pyry A. J. Väliä, Albert Dahan, Simone van Kralingen, Michael M. W. Coughtrie, Eric P. A. van Dongen, Bert van Ramshorst, et Catherijne A. J. Knibbe. 2017. « Influence of Morbid Obesity on the Pharmacokinetics of Morphine, Morphine-3-Glucuronide, and Morphine-6-Glucuronide ». *Clinical Pharmacokinetics* 56 (12): 1577-87. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0544-2>.

Horowitz, M., P. J. Collins, D. J. Cook, P. E. Harding, et D. J. Shearman. 1983. « Abnormalities of Gastric Emptying in Obese Patients ». *International Journal of Obesity* 7 (5): 415-21.

Horowitz, M., P. J. Collins, et D. J. Shearman. 1986. « Effect of Increasing the Caloric/Osmotic Content of the Liquid Component of a Mixed Solid and Liquid Meal on Gastric Emptying in Obese Subjects ». *Human Nutrition. Clinical Nutrition* 40 (1): 51-56.

Hotamisligil, G. S., P. Arner, J. F. Caro, R. L. Atkinson, et B. M. Spiegelman. 1995. « Increased Adipose Tissue Expression of Tumor Necrosis Factor-Alpha in Human Obesity and Insulin Resistance ». *The Journal of Clinical Investigation* 95 (5): 2409-15. <https://doi.org/10.1172/JCI117936>.

Hunt, C. M., P. B. Watkins, P. Saenger, G. M. Stave, N. Barlascini, C. O. Watlington, J. T. Wright, et P. S. Guzelian. 1992. « Heterogeneity of CYP3A Isoforms Metabolizing Erythromycin and Cortisol ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 51 (1): 18-23. <https://doi.org/10.1038/clpt.1992.3>.

Hunt, C. M., W. R. Westerkam, G. M. Stave, et J. A. Wilson. 1992. « Hepatic Cytochrome P-4503A (CYP3A) Activity in the Elderly ». *Mechanisms of Ageing and Development* 64 (1-2): 189-99. [https://doi.org/10.1016/0047-6374\(92\)90106-n](https://doi.org/10.1016/0047-6374(92)90106-n).

Ingelman-Sundberg, Magnus. 2004. « Pharmacogenetics of Cytochrome P450 and Its Applications in Drug Therapy: The Past, Present and Future ». *Trends in Pharmacological Sciences* 25 (4): 193-200. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2004.02.007>.

———. 2005. « The Human Genome Project and Novel Aspects of Cytochrome P450 Research ». *Toxicology and Applied Pharmacology* 207 (2 Suppl): 52-56. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.030>.

Ingrande, J, et H.J.M. Lemmens. 2010. « Dose Adjustment of Anaesthetics in the Morbidly Obese ». *British Journal of Anaesthesia* 105 (décembre): i16-23. <https://doi.org/10.1093/bja/aeq312>.

Iyengar, Neil M., Ayca Guclalp, Andrew J. Dannenberg, et Clifford A. Hudis. 2016. « Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation ». *Journal of Clinical Oncology* 34 (35): 4270-76. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.4283>.

Jaber, L. A., M. P. Ducharme, et H. Halapy. 1996. « The Effects of Obesity on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Glipizide in Patients with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus ». *Therapeutic Drug Monitoring* 18 (1): 6-13. <https://doi.org/10.1097/00007691-199602000-00002>.

Jackson, S. J., F. E. Leahy, A. A. McGowan, L. J. C. Bluck, W. A. Coward, et S. A. Jebb. 2004. « Delayed Gastric Emptying in the Obese: An Assessment Using the Non-Invasive (13)C-Octanoic Acid Breath Test ». *Diabetes, Obesity & Metabolism* 6 (4): 264-70. <https://doi.org/10.1111/j.1462-8902.2004.0344.x>.

Janmahasatian, Sarayut, Stephen B. Duffull, Avry Chagnac, Carl M. J. Kirkpatrick, et Bruce Green. 2008. « Lean Body Mass Normalizes the Effect of Obesity on Renal Function ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 65 (6): 964-65. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03112.x>.

Jernås, Margareta, Bob Olsson, Peter Arner, Peter Jacobson, Lars Sjöström, Andrew Walley, Philippe Froguel, Philip G. McTernan, Johan Hoffstedt, et Lena M.S. Carlsson. 2009. « Regulation of Carboxylesterase 1 (CES1) in Human Adipose Tissue ». *Biochemical and Biophysical Research Communications* 383 (1): 63-67. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.03.120>.

Jiang, Xi-Ling, Snehal Samant, Lawrence J. Lesko, et Stephan Schmidt. 2015. « Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clopidogrel ». *Clinical Pharmacokinetics* 54 (2): 147-66. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0230-6>.

Jusko, William J., Mark J. Gardner, Antoinette Mangione, Jerome J. Schentag, Jeffrey R. Koup, et John W. Vance. 1979. « Factors Affecting Theophylline Clearances: Age, Tobacco, Marijuana, Cirrhosis, Congestive Heart Failure, Obesity, Oral Contraceptives, Benzodiazepines, Barbiturates, and Ethanol ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 68 (11): 1358-66. <https://doi.org/10.1002/jps.2600681106>.

Kamimori, G. H., S. M. Somani, R. G. Knowlton, et R. M. Perkins. 1987. « The Effects of Obesity and Exercise on the Pharmacokinetics of Caffeine in Lean and Obese Volunteers ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 31 (5): 595-600. <https://doi.org/10.1007/BF00606637>.

Karaźniewicz-Łada, Marta, Dorota Danielak, Błażej Rubiś, Paweł Burchardt, Grzegorz Oszkinis, et Franciszek Główna. 2014. « The Influence of Genetic Polymorphism of Cyp2c19 Isoenzyme on the Pharmacokinetics of Clopidogrel and Its Metabolites in Patients with Cardiovascular Diseases ». *The Journal of Clinical Pharmacology* 54 (8): 874-80. <https://doi.org/10.1002/jcph.323>.

Kaunitz, Andrew M., David F. Archer, Daniel R. Mishell, et Marie Foegh. 2015. « Safety and Tolerability of a New Low-Dose Contraceptive Patch in Obese and Nonobese Women ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 212 (3): 318.e1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.09.014>.

Kawai, Tatsuo, Michael V. Autieri, et Rosario Scalia. 2021. « Adipose Tissue Inflammation and Metabolic Dysfunction in Obesity ». *American Journal of Physiology. Cell Physiology* 320 (3): C375-91. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00379.2020>.

Kolb, Ryan, Fayyaz S. Sutterwala, et Weizhou Zhang. 2016. « Obesity and Cancer: Inflammation Bridges the Two ». *Current Opinion in Pharmacology* 29 (août): 77-89. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2016.07.005>.

Kotlyar, M., et S. W. Carson. 1999. « Effects of Obesity on the Cytochrome P450 Enzyme System ». *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 37 (1): 8-19.

Koyama, Yukinori, et David A. Brenner. 2017. « Liver Inflammation and Fibrosis ». *The Journal of Clinical Investigation* 127 (1): 55-64. <https://doi.org/10.1172/JCI88881>.

Krogstad, Veronica, Alexandra Peric, Ida Robertsen, Marianne K. Kringen, Maria Vistnes, Jøran Hjelmæsæth, Rune Sandbu, et al. 2021. « Correlation of Body Weight and Composition With Hepatic Activities of Cytochrome P450 Enzymes ». *Journal of Pharmaceutical Sciences* 110 (1): 432-37. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2020.10.027>.

Krogstad, Veronica, Alexandra Peric, Ida Robertsen, Marianne K. Kringen, Christine Wegler, Philip Carlo Angeles, Jøran Hjelmæsæth, et al. 2020. « A Comparative Analysis of Cytochrome P450 Activities in Paired Liver and Small Intestinal Samples from Patients with Obesity ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 48 (1): 8-17. <https://doi.org/10.1124/dmd.119.087940>.

Kvitne, Kine Eide, Veronica Krogstad, Christine Wegler, Line Kristin Johnson, Marianne K. Kringen, Markus Herberg Hovd, Jens K. Hertel, et al. 2022. « Short- and Long-term Effects of Body Weight, Calorie Restriction and Gastric Bypass on CYP1A2, CYP2C19 and CYP2C9 Activity ». *British Journal of Clinical Pharmacology*, avril, bcp.15349. <https://doi.org/10.1111/bcp.15349>.

Laaksonen, D. E., L. Niskanen, K. Nyssönen, K. Punnonen, T.-P. Tuomainen, V.-P. Valkonen, R. Salonen, et J. T. Salonen. 2004. « C-Reactive Protein and the Development of the Metabolic Syndrome and Diabetes in Middle-Aged Men ». *Diabetologia* 47 (8): 1403-10.

<https://doi.org/10.1007/s00125-004-1472-x>.

Lanthier, Nicolas, Olivier Molendi-Coste, Yves Horsmans, Nico van Rooijen, Patrice D. Cani, et Isabelle A. Leclercq. 2010. « Kupffer Cell Activation Is a Causal Factor for Hepatic Insulin Resistance ». *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 298 (1): G107-116. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00391.2009>.

Leeuwen, Roelof W. F. van, Teun van Gelder, Ron H. J. Mathijssen, et Frank G. A. Jansman. 2014. « Drug-Drug Interactions with Tyrosine-Kinase Inhibitors: A Clinical Perspective ». *The Lancet. Oncology* 15 (8): e315-326. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70579-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70579-5).

Lefebvre, Jean, Luc Poirier, Paul Poirier, Jacques Turgeon, et Yves Lacourciere. 2007. « The Influence of CYP2D6 Phenotype on the Clinical Response of Nebivolol in Patients with Essential Hypertension ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 63 (5): 575-82. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02796.x>.

Lim, Wai H, Ee M Lim, et Stephen McDONALD. 2006. « Lean Body Mass-Adjusted Cockcroft and Gault Formula Improves the Estimation of Glomerular Filtration Rate in Subjects with Normal-Range Serum Creatinine ». *Nephrology* 11 (3): 250-56. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1797.2006.00560.x>.

Lloret-Linares, C., et L. Hachon. 2015. « Adaptation posologique chez le sujet obèse ». *Réanimation* 24 (4): 367-78. <https://doi.org/10.1007/s13546-015-1086-y>.

Lloret-Linares, Célia, Eisuke Miyauchi, Huilong Luo, Laurence Labat, Jean-Luc Bouillot, Christine Poitou, Jean-Michel Oppert, et al. 2016. « Oral Morphine Pharmacokinetic in Obesity: The Role of P-Glycoprotein, MRP2, MRP3, UGT2B7, and CYP3A4 Jejunal Contents and Obesity-Associated Biomarkers ». *Molecular Pharmaceutics* 13 (3): 766-73. <https://doi.org/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00656>.

Lohitnavy, M., O. Lohitnavy, O. Thangkeattayanon, et W. Srichai. 2005. « Reduced Oral Itraconazole Bioavailability by Antacid Suspension ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 30 (3): 201-6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2005.00632.x>.

Lu, Chen-Xi, Xiao-Xiao An, Yichao Yu, Li-Rong Jiao, Daniele Canarutto, Guo-Fu Li, et Guo Yu. 2021. « Pooled Analysis of Gastric Emptying in Patients With Obesity: Implications for Oral Absorption Projection ». *Clinical Therapeutics* 43 (10): 1768-88. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.08.006>.

Lucas, D., C. Farez, L. G. Bardou, J. Vaisse, J. R. Attali, et P. Valensi. 1998. « Cytochrome P450 2E1 Activity in Diabetic and Obese Patients as Assessed by Chlorzoxazone Hydroxylation ». *Fundamental & Clinical Pharmacology* 12 (5): 553-58. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1998.tb00985.x>.

Lucas, D., R. Ferrara, E. Gonzalez, P. Bodenez, A. Albores, M. Manno, et F. Berthou. 1999. « Chlorzoxazone, a Selective Probe for Phenotyping CYP2E1 in Humans ». *Pharmacogenetics* 9 (3): 377-88. <https://doi.org/10.1097/00008571-199906000-00013>.

Maret-Ouda, John, Sheraz R. Markar, et Jesper Lagergren. 2020. « Gastroesophageal Reflux Disease: A Review ». *JAMA* 324 (24): 2536-47. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.21360>.

Marterre, W. F., S. Hariharan, M. R. First, et J. W. Alexander. 1996. « Gastric Bypass in Morbidly Obese Kidney Transplant Recipients ». *Clinical Transplantation* 10 (5): 414-19.

Marwyne, M. N. Norli, C. Y. Loo, A. G. Halim, K. Norella, T. Sulaiman, et M. I. Zaleha. 2011. « Estimation of Glomerular Filtration Rate Using Serum Cystatin C in Overweight and Obese Subjects ». *The Medical Journal of Malaysia* 66 (4): 313-17.

McLeay, Sarah C., Glynn A. Morrish, Carl M. J. Kirkpatrick, et Bruce Green. 2012. « The Relationship between Drug Clearance and Body Size: Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature Published from 2000 to 2007 ». *Clinical Pharmacokinetics* 51 (5): 319-30. <https://doi.org/10.2165/11598930-000000000-00000>.

Meng, Lina, Emily Mui, Marisa K. Holubar, et Stan C. Deresinski. 2017. « Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese

- Adults ». *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 37 (11): 1415-31. <https://doi.org/10.1002/phar.2023>.
- Michaut, Anaïs, Caroline Moreau, Marie-Anne Robin, et Bernard Fromenty. 2014. « Acetaminophen-Induced Liver Injury in Obesity and Nonalcoholic Fatty Liver Disease ». *Liver International: Official Journal of the International Association for the Study of the Liver* 34 (7): e171-179. <https://doi.org/10.1111/liv.12514>.
- Michels, Wieneke Marleen, Diana Carina Grootendorst, Marion Verduijn, Elise Grace Elliott, Friedo Wilhelm Dekker, et Raymond Theodorus Krediet. 2010. « Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size ». *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 5 (6): 1003-9. <https://doi.org/10.2215/CJN.06870909>.
- Miller, M. S., A. J. Gandolfi, R. W. Vaughan, et J. B. Bentley. 1980. « Disposition of Enflurane in Obese Patients ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 215 (2): 292-96.
- Nagashima, Shuichi, Hiroaki Yagyu, Nirei Takahashi, Tomoyuki Kurashina, Manabu Takahashi, Takeshi Tsuchita, Fumiko Tazoe, et al. 2011. « Depot-Specific Expression of Lipolytic Genes in Human Adipose Tissues ». *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis* 18 (3): 190-99. <https://doi.org/10.5551/jat.6478>.
- Nguyen, L., F. Leger, S. Lennon, et C. Puozzo. 2006. « Intravenous Busulfan in Adults Prior to Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Population Pharmacokinetic Study ». *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* 57 (2): 191-98. <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0029-0>.
- Obstfeld, Amrom E., Eiji Sugaru, Marie Thearle, Anne-Marie Francisco, Constance Gayet, Henry N. Ginsberg, Eleanore V. Ables, et Anthony W. Ferrante. 2010. « C-C Chemokine Receptor 2 (CCR2) Regulates the Hepatic Recruitment of Myeloid Cells That Promote Obesity-Induced Hepatic Steatosis ». *Diabetes* 59 (4): 916-25. <https://doi.org/10.2337/db09-1403>.
- Odin, I., et N. Nathan. 2005. « Anesthésiques halogénés ». *EMC - Anesthésie-Réanimation* 2 (2): 79-113. <https://doi.org/10.1016/j.emcar.2005.03.001>.
- Ong, Janus P., Hazem Elariny, Rochelle Collantes, Abraham Younoszai, Vikas Chandhoke, H. David Reines, Zachary Goodman, et Zobair M. Younossi. 2005. « Predictors of Nonalcoholic Steatohepatitis and Advanced Fibrosis in Morbidly Obese Patients ». *Obesity Surgery* 15 (3): 310-15. <https://doi.org/10.1381/0960892053576820>.
- Organization, World Health. 2000. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organization.
- O'Shea, D., S. N. Davis, R. B. Kim, et G. R. Wilkinson. 1994. « Effect of Fasting and Obesity in Humans on the 6-Hydroxylation of Chlorzoxazone: A Putative Probe of CYP2E1 Activity ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 56 (4): 359-67. <https://doi.org/10.1038/clpt.1994.150>.
- Pai, Manjunath P., Piergiorgio Cojutti, et Federico Pea. 2014. « Levofloxacin Dosing Regimen in Severely Morbidly Obese Patients (BMI $\geq$ 40 Kg/M²) Should Be Guided by Creatinine Clearance Estimates Based on Ideal Body Weight and Optimized by Therapeutic Drug Monitoring ». *Clinical Pharmacokinetics* 53 (8): 753-62. <https://doi.org/10.1007/s40262-014-0154-1>.
- Pai, Manjunath P., Jeffrey P. Norenberg, Tamara Anderson, Diane W. Goade, Keith A. Rodvold, Robert A. Telepak, et Renee-Claude Mercier. 2007. « Influence of Morbid Obesity on the Single-Dose Pharmacokinetics of Daptomycin ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 51 (8): 2741-47. <https://doi.org/10.1128/AAC.00059-07>.
- Paine, M. F., M. Khalighi, J. M. Fisher, D. D. Shen, K. L. Kunze, C. L. Marsh, J. D. Perkins, et K. E. Thummel. 1997. « Characterization of Interintestinal and Intraintestinal Variations in Human CYP3A-Dependent Metabolism ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 283 (3): 1552-62.
- Paine, Mary F., Heather L. Hart, Shana S. Ludington, Robert L. Haining, Allan E. Rettie, et Darryl C. Zeldin. 2006. « The Human Intestinal Cytochrome P450 "Pie" ». *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals* 34 (5): 880-86. <https://doi.org/10.1124/dmd.105.008672>.

Pieramico, O., P. Malforteiner, D. K. Nelson, B. Glasbrenner, et H. Ditschuneit. 1992. « Interdigestive Gastroduodenal Motility and Cycling of Putative Regulatory Hormones in Severe Obesity ». *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 27 (7): 538-44. <https://doi.org/10.3109/00365529209000117>.

Poirier, Paul, Thomas D. Giles, George A. Bray, Yuling Hong, Judith S. Stern, F. Xavier Pi-Sunyer, et Robert H. Eckel. 2006. « Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss ». *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 26 (5): 968-76. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000216787.85457.f3>.

Poirier, Paul, Thomas D. Giles, George A. Bray, Yuling Hong, Judith S. Stern, F. Xavier Pi-Sunyer, Robert H. Eckel, American Heart Association, et Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. 2006. « Obesity and Cardiovascular Disease: Pathophysiology, Evaluation, and Effect of Weight Loss: An Update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism ». *Circulation* 113 (6): 898-918. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016>.

Porażka, Joanna, Edyta Szalek, Wojciech Połom, Mateusz Czajkowski, Tomasz Grabowski, Marcin Matuszewski, et Edmund Grześkowiak. 2019. « Influence of Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus on the Pharmacokinetics of Tramadol After Single Oral Dose Administration ». *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics* 44 (4): 579-84. <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00543-1>.

Prospective Studies Collaboration, Gary Whitlock, Sarah Lewington, Paul Sherliker, Robert Clarke, Jonathan Emberson, Jim Halsey, Nawab Qizilbash, Rory Collins, et Richard Peto. 2009. « Body-Mass Index and Cause-Specific Mortality in 900 000 Adults: Collaborative Analyses of 57 Prospective Studies ». *Lancet (London, England)* 373 (9669): 1083-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4).

Quail, Daniela F., et Andrew J. Dannenberg. 2019. « The Obese Adipose Tissue Microenvironment in Cancer Development and Progression ». *Nature Reviews. Endocrinology* 15 (3): 139-54. <https://doi.org/10.1038/s41574-018-0126-x>.

Rask-Madsen, Christian, Helena Domínguez, Nikolaj Ihlemann, Thomas Hermann, Lars Køber, et Christian Torp-Pedersen. 2003. « Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibits Insulin's Stimulating Effect on Glucose Uptake and Endothelium-Dependent Vasodilation in Humans ». *Circulation* 108 (15): 1815-21. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000091406.72832.11>.

Ray, D. C., et G. B. Drummond. 1991. « Halothane Hepatitis ». *British Journal of Anaesthesia* 67 (1): 84-99. <https://doi.org/10.1093/bja/67.1.84>.

Rodríguez-Hernández, Heriberto, Luis E. Simental-Mendía, Gabriela Rodríguez-Ramírez, et Miguel A. Reyes-Romero. 2013. « Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation ». *International Journal of Endocrinology* 2013: 678159. <https://doi.org/10.1155/2013/678159>.

Rodríguez-Morató, Jose, Albert Goday, Klaus Langohr, Mitona Pujadas, Ester Civit, Clara Pérez-Mañá, Esther Papaseit, et al. 2019. « Short- and Medium-Term Impact of Bariatric Surgery on the Activities of CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9, and CYP1A2 in Morbid Obesity ». *Scientific Reports* 9 (1): 20405. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57002-9>.

Rogers, Christin C., Rita R. Alloway, J. Wesley Alexander, Michael Cardi, Jennifer Trofe, et Alexander A. Vinks. 2008. « Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid, Tacrolimus and Sirolimus after Gastric Bypass Surgery in End-Stage Renal Disease and Transplant Patients: A Pilot Study ». *Clinical Transplantation* 22 (3): 281-91. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0012.2007.00783.x>.

Rongen, Anne van, Pyry A. J. Väitalo, Mariska Y. M. Peeters, Djamil Boerma, Fokko W. Huisman, Bert van Ramshorst, Eric P. A. van Dongen, Johannes N. van den Anker, et Catherijne A. J. Knibbe. 2016. « Morbidly Obese Patients Exhibit Increased CYP2E1-Mediated Oxidation of Acetaminophen ». *Clinical Pharmacokinetics* 55 (7): 833-47. <https://doi.org/10.1007/s40262-015-0357-0>.

Rostami-Hodjegan, Amin, et Geoffrey T. Tucker. 2002. « The Effects of Portal Shunts on Intestinal Cytochrome P450 3A Activity ». *Hepatology (Baltimore, Md.)* 35 (6): 1549-50; author reply 1550-1551. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.33215>.

Saltiel, Alan R., et Jerrold M. Olefsky. 2017. « Inflammatory Mechanisms Linking Obesity and Metabolic Disease ». *The Journal*

of *Clinical Investigation* 127 (1): 1-4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>.

Santos, A.-C., C. Lopes, J. T. Guimarães, et H. Barros. 2005. « Central Obesity as a Major Determinant of Increased High-Sensitivity C-Reactive Protein in Metabolic Syndrome ». *International Journal of Obesity* (2005) 29 (12): 1452-56. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803035>.

Schwartz, A. E., R. S. Matteo, E. Ornstein, W. L. Young, et K. J. Myers. 1991. « Pharmacokinetics of Sufentanil in Obese Patients ». *Anesthesia and Analgesia* 73 (6): 790-93.

Shakhnovich, V., S. Abdel-Rahman, C. A. Friesen, J. Weigel, R. E. Pearce, A. Gaedigk, J. S. Leeder, et G. L. Kearns. 2019. « Lean Body Weight Dosing Avoids Excessive Systemic Exposure to Proton Pump Inhibitors for Children with Obesity: PPI Dosing for Children with Obesity ». *Pediatric Obesity* 14 (1): e12459. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12459>.

Sheka, Adam C., Oyedele Adeyi, Julie Thompson, Bilal Hameed, Peter A. Crawford, et Sayeed Ikramuddin. 2020. « Nonalcoholic Steatohepatitis: A Review ». *JAMA* 323 (12): 1175-83. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2298>.

Shimada, T., H. Yamazaki, M. Mimura, Y. Inui, et F. P. Guengerich. 1994. « Interindividual Variations in Human Liver Cytochrome P-450 Enzymes Involved in the Oxidation of Drugs, Carcinogens and Toxic Chemicals: Studies with Liver Microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians ». *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 270 (1): 414-23.

Shukla, Umesh A., Eric M. Chi, et Karl-Heinz Lehr. 2004. « Glimepiride Pharmacokinetics in Obese versus Non-Obese Diabetic Patients ». *The Annals of Pharmacotherapy* 38 (1): 30-35. <https://doi.org/10.1345/aph.1C397>.

Smit, Cornelis, Sjoerd De Hoogd, Roger J.M. Brüggemann, et Catherijne A. J. Knibbe. 2018. « Obesity and Drug Pharmacology: A Review of the Influence of Obesity on Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Parameters ». *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 14 (3): 275-85. <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1440287>.

Smith, Kristy Breuhl, et Michael Seth Smith. 2016. « Obesity Statistics ». *Primary Care: Clinics in Office Practice* 43 (1): 121-35. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.10.001>.

Sriprasert, Intira, Frank Z Stanczyk, et David F Archer. 2015. « Ethinyl Estradiol and Levonorgestrel in a Transdermal Contraceptive Delivery System ». *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 16 (12): 1901-9. <https://doi.org/10.1517/14656566.2015.1056733>.

Steenackers, N., L. Wauters, B. Van der Schueren, P. Augustijns, G. Falony, M. Koziolk, M. Lannoo, et al. 2021. « Effect of Obesity on Gastrointestinal Transit, Pressure and PH Using a Wireless Motility Capsule ». *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics: Official Journal of Arbeitsgemeinschaft Fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V* 167 (octobre): 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2021.07.002>.

Strong, David R., Sean P. David, Elaine C. Johnstone, Paul Aveyard, Michael F. Murphy, et Marcus R. Munafò. 2015. « Differential Efficacy of Nicotine Replacement Among Overweight and Obese Women Smokers ». *Nicotine & Tobacco Research: Official Journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 17 (7): 855-61. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntu256>.

Strube, P. J., G. H. Hulands, et M. J. Halsey. 1987. « Serum Fluoride Levels in Morbidly Obese Patients: Enflurane Compared with Isoflurane Anaesthesia ». *Anaesthesia* 42 (7): 685-89. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb05311.x>.

Tabur, Suzan, Serdar Oztuzcu, Elif Oguz, Seniz Demiryürek, Hasan Dagli, Belgin Alasehirli, Mesut Ozkaya, et Abdullah T. Demiryürek. 2016. « CYP Gene Expressions in Obesity-Associated Metabolic Syndrome ». *Obesity Research & Clinical Practice* 10 (6): 719-23. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2016.03.001>.

Teaford, Hilary R., Ryan W. Stevens, Andrew D. Rule, Kristin C. Mara, Kianoush B. Kashani, John C. Lieske, John O'Horo, et Erin F. Barreto. 2020. « Prediction of Vancomycin Levels Using Cystatin C in Overweight and Obese Patients: A Retrospective Cohort Study of Hospitalized Patients ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 65 (1): e01487-20. <https://doi.org/10.1128/AAC.01487-20>.

Tosetti, C., R. Corinaldesi, V. Stanghellini, R. Pasquali, C. Corbelli, G. Zoccoli, G. Di Febo, N. Monetti, et L. Barbara. 1996.

« Gastric Emptying of Solids in Morbid Obesity ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 20 (3): 200-205.

Tucker, C. E., A. M. Lockwood, et N. H. Nguyen. 2014. « Antibiotic Dosing in Obesity: The Search for Optimum Dosing Strategies: Antibiotic Dosing in Obesity ». *Clinical Obesity*, décembre, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/cob.12076>.

Ulvestad, M., I. B. Skottheim, G. S. Jakobsen, S. Bremer, E. Molden, A. Asberg, J. Hjelmæsæth, T. B. Andersson, R. Sandbu, et H. Christensen. 2013. « Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 Expression in Liver and Intestine on Interpatient Pharmacokinetic Variability of Atorvastatin in Obese Subjects ». *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 93 (3): 275-82. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.261>.

Upadhyay, Jagriti, Olivia Farr, Nikolaos Perakakis, Wael Ghaly, et Christos Mantzoros. 2018. « Obesity as a Disease ». *The Medical Clinics of North America* 102 (1): 13-33. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2017.08.004>.

Van Wart, Scott, Luann Phillips, Elizabeth A. Ludwig, Rene Russo, Diptee A. Gajjar, Akintunde Bello, Paul G. Ambrose, et al. 2004. « Population Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Garenoxacin in Patients with Community-Acquired Respiratory Tract Infections ». *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 48 (12): 4766-77. <https://doi.org/10.1128/AAC.48.12.4766-4777.2004>.

Varela, Nelson M., Luis A. Quiñones, Myriam Orellana, Jaime Poniachik, Attila Csendes, Gladys Smok, Ramón Rodrigo, Dante D. Cáceres, et Luis A. Videla. 2008. « Study of Cytochrome P450 2E1 and Its Allele Variants in Liver Injury of Nondiabetic, Nonalcoholic Steatohepatitis Obese Women ». *Biological Research* 41 (1): 81-92. <https://doi.org/S0716-97602008000100010>.

Verdich, C., J. L. Madsen, S. Toubro, B. Buemann, J. J. Holst, et A. Astrup. 2000. « Effect of Obesity and Major Weight Reduction on Gastric Emptying ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 24 (7): 899-905. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801250>.

Verhave, Jacobien C., Pierre Fesler, Jean Ribstein, Guilhem du Cailar, et Albert Mimran. 2005. « Estimation of Renal Function in Subjects with Normal Serum Creatinine Levels: Influence of Age and Body Mass Index ». *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation* 46 (2): 233-41. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2005.05.011>.

Voigt, M. D., B. Workman, C. Lombard, et R. E. Kirsch. 1997. « Halothane Hepatitis in a South African Population--Frequency and the Influence of Gender and Ethnicity ». *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 87 (7): 882-85.

Wagner, Henrik, Dominick J. Angiolillo, Jurrien M. ten Berg, Thomas O. Bergmeijer, Joseph A. Jakubowski, David S. Small, Brian A. Moser, et al. 2013. « Higher Body Weight Patients on Clopidogrel Maintenance Therapy Have Lower Active Metabolite Concentrations, Lower Levels of Platelet Inhibition, and Higher Rates of Poor Responders than Low Body Weight Patients ». *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, septembre. <https://doi.org/10.1007/s11239-013-0987-8>.

Walton, B., B. R. Simpson, L. Strunin, D. Doniach, J. Perrin, et A. J. Appleyard. 1976. « Unexplained Hepatitis Following Halothane ». *British Medical Journal* 1 (6019): 1171-76. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.6019.1171>.

Westhoff, Carolyn L., Isabel Reinecke, Keith Bangerter, et Martin Merz. 2014. « Impact of Body Mass Index on Suppression of Follicular Development and Ovulation Using a Transdermal Patch Containing 0.55-Mg Ethinyl Estradiol/2.1-Mg Gestodene: A Multicenter, Open-Label, Uncontrolled Study over Three Treatment Cycles ». *Contraception* 90 (3): 272-79. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2014.04.018>.

Wisén, O., et P. M. Hellström. 1995. « Gastrointestinal Motility in Obesity ». *Journal of Internal Medicine* 237 (4): 411-18. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1995.tb01195.x>.

Wójcicki, Jerzy, Maria Jaroszynska, Marek Drożdżik, Andrzej Pawlik, Barbara Gawrońska-Szklarz, et Rozalia Sterna. 2003. « Comparative Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propranolol and Atenolol in Normolipidemic and Hyperlipidemic Obese Subjects ». *Biopharmaceutics & Drug Disposition* 24 (5): 211-18. <https://doi.org/10.1002/bdd.357>.

Wright, R. A., S. Krinsky, C. Fleeman, J. Trujillo, et E. Teague. 1983. « Gastric Emptying and Obesity ». *Gastroenterology* 84 (4):

Xing, Jinhong, et Jiande D. Z. Chen. 2004. « Alterations of Gastrointestinal Motility in Obesity ». *Obesity Research* 12 (11): 1723-32. <https://doi.org/10.1038/oby.2004.213>.

Yang, Jiansong, Masoud Jamei, Karen Rowland Yeo, Geoffrey T. Tucker, et Amin Rostami-Hodjegan. 2007. « Prediction of Intestinal First-Pass Drug Metabolism ». *Current Drug Metabolism* 8 (7): 676-84. <https://doi.org/10.2174/138920007782109733>.

Yee, J. Y., et S. B. Duffull. 2000. « The Effect of Body Weight on Dalteparin Pharmacokinetics. A Preliminary Study ». *European Journal of Clinical Pharmacology* 56 (4): 293-97. <https://doi.org/10.1007/s002280000141>.

Young, S. R., R. K. Stoelting, C. Peterson, et J. A. Madura. 1975. « Anesthetic Biotransformation and Renal Function in Obese Patients during and after Methoxyflurane or Halothane Anesthesia ». *Anesthesiology* 42 (4): 451-57. <https://doi.org/10.1097/00000542-197504000-00015>.

Yu, Guo, Qing-Shan Zheng, Da-Xin Wang, Hong-Hao Zhou, et Guo-Fu Li. 2014. « Drug Interactions between Tyrosine-Kinase Inhibitors and Acid Suppressive Agents: More than Meets the Eye ». *The Lancet Oncology* 15 (11): e469-70. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70458-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70458-9).

Yu, Guo, Yi Zheng, Yichao Yu, Guo-Fu Li, et Hartmut Derendorf. 2019. « Gastric-Acid-Mediated Drug–Drug Interactions with Direct-Acting Antiviral Medications for Hepatitis C Virus Infection: Clinical Relevance and Mitigation Strategies ». *Drug Discovery Today* 24 (3): 845-57. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.01.003>.

Yudkin, J. S., M. Kumari, S. E. Humphries, et V. Mohamed-Ali. 2000. « Inflammation, Obesity, Stress and Coronary Heart Disease: Is Interleukin-6 the Link? » *Atherosclerosis* 148 (2): 209-14. [https://doi.org/10.1016/s0021-9150\(99\)00463-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9150(99)00463-3).

Zahorska-Markiewicz, B., M. Waluga, M. Zieliński, et M. Klin. 1996. « Pharmacokinetics of Theophylline in Obesity ». *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 34 (9): 393-95.

3 Création d'un outil en ligne permettant d'ajuster la dose de médicaments aux patients obèses : Adapt'obese

3.1 A l'origine du projet Adapt'obese

Lors de mon premier semestre d'internat effectué dans le domaine de la pharmacie clinique au sein du secteur d'analyse pharmaceutique des prescriptions du CHU d'Angers, un cas de patient obèse hospitalisé en réanimation médicale pour le traitement d'une pneumocystose a nécessité l'avis du service. La sollicitation première de l'infirmière portait sur un apport trop conséquent lié à l'administration de co-trimoxazole intraveineux utilisé pour le traitement de cette infection. Le patient pesait environ 140 kg pour une taille de 175 cm correspondant à un IMC de 45,7 kg/m² (obésité morbide). La préparation du produit pour ce patient à raison d'une posologie de 100 mg/kg/j de sulfamethoxazole conduisait à apporter plus de 4 L/j de soluté uniquement pour ce traitement, ce qui a bien évidemment posé problème. L'appel de l'IDE concernait une demande d'informations sur la stabilité du produit dans le but de réduire la dilution du produit et limiter les apports. En effet, le volume de dilution par ampoule peut être réduit à 1 ampoule pour 75 mL de solvant au lieu de 125 mL (« MMI - Protocoles injectables - Médicaments injectables - Recommandations d'utilisation - Pharmacie Interhospitalière de la Côte » 2022). Après quelques recherches, une autre partie de la solution tenait dans l'adaptation de la posologie à l'obésité du patient. En effet, pour les posologies élevées (> 40 mg/kg/j de sulfamethoxazole) une adaptation de dose est recommandée (Meng et al. 2017). L'adaptation utilise le AjBW dont la formule est explicitée dans la revue de la partie précédente concernant la revue de la littérature. L'adaptation conduisait à une réduction de la posologie de 30 % passant ainsi pour ce patient de 14 g/j à 9,8 g/j. Ceci permettait de réduire les apports de 4,3 L/j à 3 L/j selon les recommandations de préparation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), et à 1,9 L/j en réduisant la dilution à 1 ampoule dans 75 mL.

A la recherche d'un sujet pour le projet de fond de l'enseignement de pharmacie clinique durant cette période, à travers ce cas, le sujet des adaptations de posologies aux sujets obèses m'est apparu idéal. Au fur et à mesure des recherches bibliographiques concernant les traitements destinés à cette population, le manque de données rassemblées et organisées était frappant, alors même que la population de personnes obèses représente près de 17 % des adultes en France et qu'elle atteint plus de 30 % de la population de certains pays. Dans le cadre de ce projet de fond, l'idée a été de rassembler des données bibliographiques de recommandations d'adaptions dans un tableau Excel®. Sous forme de calculateur à destination du service de pharmacie clinique du CHU d'Angers, un outil permettant de calculer les ajustements de dose aux données anthropométriques de patients obèses adultes a été créé. Devant l'intérêt suscité par cette idée et ce projet, ce sujet a été développé et approfondi dans le cadre de cette thèse pour créer un outil en ligne d'ajustement posologique pour le patient obèse adulte, appelé Adapt'obese et disponible à l'adresse suivante : www.adaptobese.com.

Adapt'obese : Un outil en ligne proposant des adaptations personnalisées de doses de médicaments aux adultes obèses

J. Gouju^{1, 2} ; C Jourdan ; S. Legeay^{2, 3}

1 - CHU d'Angers, 4 rue Larrey, 49033 Angers, France

2 - UFR de Santé, Département de Pharmacie, Université d'Angers, 16 bd Daviers 49045 Angers, France

3 - Université d'Angers, MINT Inserm 1066 CNRS 6021, Angers, France

Résumé

Le développement de l'obésité à travers le monde peut être qualifié de pandémie. En effet, entre 1975 et 2014 le nombre de personnes souffrant d'obésité a triplé, jusqu'à atteindre 17 % de la population adulte en France et plus de 35 % aux États-Unis. L'obésité est un état physiopathologique défini par un IMC $> 30\text{kg/m}^2$. Elle se caractérise par une accumulation importante de tissu adipeux responsable de l'augmentation du poids. Cette accumulation entraîne des changements physiologiques capables de modifier la pharmacocinétique des médicaments pouvant conduire à l'administration de doses inappropriées. Pour cette raison certains des ajustements posologiques significatifs sont nécessaires chez le patient obèse. Les données sur ces adaptations sont peu accessibles et parfois complexes à mettre en œuvre en pratique. Pour cette raison, une application en ligne sous forme de calculateur a été développée. Il rassemble et rationalise des données de la littérature pour être plus facilement applicable par les praticiens. Le site internet Adapt'Obese recense actuellement 84 molécules et modalités d'administration incluant des antibiotiques, des antifongiques, des anticoagulants ou encore des cytotoxiques avec les références bibliographiques qui ont conduit à la proposition d'ajustement. Ainsi, grâce au sexe, à la taille et au poids du patient obèse, l'outil propose au praticien une adaptation personnalisée du médicament à son patient obèse. L'outil a été déployé en ligne et d'ores et déjà utilisable. D'autres principes actifs seront ajoutés prochainement et des améliorations des fonctionnalités sont envisagées, dans le but d'adapter les posologies chez le patient obèse, comme cela peut être réalisé chez les patients insuffisant rénaux.

Mots clés : Obésité, pharmacocinétique, adaptation de dose, ajustement posologique, outil en ligne

3.2 Introduction

3.2.1 État des lieux des connaissances sur l'adaptation posologique aux sujets obèses

A travers les données bibliographiques rassemblées dans la revue de la littérature, il apparaît clairement que des modifications pharmacocinétiques, notamment de la distribution, puissent impacter la prise en charge des patients obèses. Ceci explique la nécessité de considérer la population obèse comme une population courant des risques pharmacocinétiques lors de la prise en charge médicamenteuse, au même titre que les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. A l'instar des précautions prises en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, la prise en charge des patients obèses peut nécessiter des ajustements posologiques.

Beaucoup d'études ont été menées chez les sujets obèses sur différents principes actifs pour définir le meilleur ajustement posologique. Ces données ont fait l'objet de plusieurs revues de la littérature (Meng et al. 2017; Tucker, Lockwood, et Nguyen 2014; Green et Duffull 2004; Alobaid et al. 2016; Barras et Legg 2017; Bearden et Rodvold 2000; Cheymol 2000; Erstad 2004; Goncalves-Pereira et Paiva 2013; Grupper et Nicolau 2017; Janson et Thursky 2012; Manjunath P Pai et Bearden 2007; Polso, Lassiter, et Nagel 2014; Srinivas 2018; Wurtz, Itokazu, et Rodvold 1997). Bien que nombreuses, ces études restent très insuffisantes en comparaison de celles menées chez les insuffisants rénaux et largement en deçà de ce qui pourrait être attendu au regard de la proportion de la population concernée par l'obésité. Il apparaît néanmoins que, généralement, les doses d'entretien des molécules lipophiles peuvent être basées sur le poids total des patients obèses. Alors que les doses de principes actif hydrophiles ou modérément lipophiles nécessitent eux des ajustements. Ces ajustements vont de la prise en compte plus ou moins importante de la surcharge pondérale par l'utilisation du AjBW, à l'utilisation de la LBW ou de doses capées qui s'affranchissent de l'excès de tissu adipeux (Meng et al. 2017; Tucker, Lockwood, et Nguyen 2014; Green et Duffull 2004; Alobaid et al. 2016; Barras et Legg 2017; Bearden et Rodvold 2000; Cheymol 2000; Erstad 2004; Goncalves-Pereira et Paiva 2013; Grupper et Nicolau 2017; Janson et Thursky 2012; Manjunath P Pai et Bearden 2007; Polso, Lassiter, et Nagel 2014; Srinivas 2018; Wurtz, Itokazu, et Rodvold 1997). Bien que les cytotoxiques soient des molécules hydrophiles ou modérément lipophiles, les recommandations actuelles de l'*American Society Clinical Oncology* (ASCO) sont actuellement de ne pas réaliser d'adaptation systématique à l'obésité et d'adapter les doses aux comorbidités, aux toxicités et à l'état général du patient (Griggs et al. 2021). Leur prescription est essentiellement basée sur la surface corporelle. L'obésité a un impact modeste sur la surface corporelle et, par conséquent, sur les doses de cytotoxiques. La seule exception à la non-adaptation des anticancéreux à l'obésité concerne des molécules utilisées dans les conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques (busulfan, cyclophosphamide, étoposide et thiotépa), lorsqu'elles sont prescrites en dose poids (Bubalo et al. 2014; Simon et al. 2017).

Les recommandations et les interprétations de doses de médicaments chez le patient obèse restant assez divergentes selon les études, il apparaît nécessaire de les rassembler et de les rationaliser pour permettre leur application clinique. Il est également important de créer un outil permettant aux cliniciens d'évaluer facilement les adaptations nécessaires à leurs patients obèses, comme cela est fait en cas d'insuffisance rénale par exemple. Pour cela, l'esprit du site internet GPR® (« SiteGPR Le bon usage clinique du médicament. » 2022), qui rassemble les adaptations à l'insuffisance rénale, a semblé être une solution actuelle, facilement déployable et facilement

consultable par les praticiens. A notre connaissance, un seul site internet proposait des adaptations de doses aux sujets obèses. Il s'agit du module calculateur du site www.endocardite.org (« Calcul de posologie chez les obèses » 2022). Le module est assez rudimentaire, puisqu'il ne présente que des familles d'anti-infectieux, dont les données désuètes sont basées sur une unique revue de la littérature (Wurtz, Itokazu, et Rodvold 1997).

La synthèse, sous forme de revue des données bibliographiques d'adaptations posologiques chez le patient obèse, constituera mon projet de Diplôme d'Études Spécialisées (DES) de pharmacie hospitalière. Il sera la base bibliographique du site internet qui a été développé : www.adaptobese.com.

3.2.2 Développement et objectifs de l'outil en ligne Adapt'obese

Le constat d'inexistence d'une base à jour et proposant aux praticiens des adaptations personnalisées aux patients obèses nous a encouragé à développer le site internet www.adaptobese.com. L'objectif est avant tout de rassembler et de synthétiser les données de la littérature sur l'utilisation et l'adaptation des médicaments, pour guider les initiations de traitements chez les sujets obèses. Dans cette première étape de développement les données du site se sont restreintes aux familles les plus couramment abordées dans la littérature et qui présentent un risque important pour les patients, à savoir les anti-infectieux, les anti-coagulants et les anticancéreux. Destiné aux professionnels de santé, Adapt'obese propose des adaptations personnalisées aux données anthropométriques renseignées par le praticien sous forme d'un calculateur. Néanmoins, au vu de l'abondance et de la cohérence plus ou moins importantes des données selon les molécules, il leur appartient de réévaluer les doses selon la réponse clinique des patients. L'outil ne considère que l'obésité et en aucun cas les comorbidités associées telles que l'insuffisance rénale ou hépatique. En revanche, des pictogrammes alertent sur les risques liés à l'élimination rénale ou hépatique de la molécule ainsi que l'incitation à recourir aux suivis thérapeutiques pharmacologiques. Adapt'obese mentionne les références bibliographiques utilisées ayant conduit à proposer cette adaptation, qui est accompagnée de commentaires et de conseils associés. Il présente également les généralités sur les calculs utilisés et la pharmacocinétique du sujet obèse.

Les objectifs secondaires du site sont de sensibiliser les praticiens à l'importance de considérer l'obésité dans leur pratique et de s'interroger sur son imputabilité lors d'une réponse clinique défavorable ou de la survenue d'effets indésirables dépendants de la concentration. Il permet également de mettre en lumière pour un grand nombre de médicament des carences de connaissances pharmacocinétiques chez l'obèse. Le site pourrait ainsi être le porte-voix de ce problème encore peu considéré et ainsi encourager des industries pharmaceutiques, des établissements de santé et des praticiens à mener des études sur cette population commune.

3.3 Matériels et Méthodes

3.3.1 Construction et hébergement du site internet

Le développement d'une application en ligne permet la standardisation des saisies, la robustesse de l'outil et surtout son utilisation personnalisée et à distance par les utilisateurs et les administrateurs. La base de l'outil a été conçue sur un tableur Excel® dont une partie a été retranscrite dans le système de base de données. Ceci explique que la syntaxe des formules soit proche de celles d'Excel®. La partie métier (backend) de l'application utilise le langage PHP. Très commun et universel, il facilite la continuité du développement par n'importe quel

autre développeur informatique. Pour permettre un développement plus rapide, plus robuste et plus simple à mettre à jour, la bibliothèque Lumen a été utilisée (« Qu'est-ce que Lumen – Le framework Micro Laravel? | Software Developer India » 2022). Concernant le stockage des données, l'application PostgreSQL a été choisie. La partie graphique (frontend) s'appuie sur la bibliothèque Vue.js écrite en Javascript. Par facilité de codage, la partie stylistique de l'application utilise Bulma et FrontAwesome. La bibliothèque MathJS a plus spécifiquement été utilisée pour l'interprétation des formules (« math.js | an extensive math library for JavaScript and Node.js » 2022). L'avantage de l'ensemble de ces outils est qu'ils sont tous en accès-libre et soutenus par une communauté importante de développeurs, ce qui garantit une durée de vie élevée de l'application.

Le choix d'hébergement du site s'est porté sur un serveur loué à la société OVH et hébergé à Gravelines dans le Nord de la France. L'utilisation d'un serveur avec une dimension minimale garantie un faible coût financier et environnemental, une centralisation des mises à jour et une homogénéité de restitution de l'information.

3.3.2 Recherches bibliographiques

Les recherches bibliographiques ont été réalisées sur la plateforme PubMed®. En utilisant différents termes MeSH dont : « obesity », « obese », « pharmacokinetic », « adaptation », « drug », « dose » et le nom de principe actif ou famille de principes actifs (Annexe 1) qui ont été associés à certains des termes précédents. Nous avons écarté les données pédiatriques et les données qui concernent des résultats obtenus en post-chirurgie bariatrique.

3.3.3 Formules utilisées pour les adaptations de doses

Plusieurs formules couramment employées dans la littérature pour les adaptations pharmacocinétiques à l'obésité sont utilisées par Adapt'obese (Green et Duffull 2004; Alobaid et al. 2016; Cheymol 2000; Meng et al. 2017). Elle se basent toutes sur le sexe, la taille et le TBW :

- **L'IMC (kg/m²)** permet de qualifier la sévérité de l'obésité du patient selon les critères définis par l'OMS (Organization 2000) :

$$IMC (kg/m^2) = \frac{TBW(kg)}{Taille(m)^2}$$

- **Le poids idéal corporel (Ideal Body Weight: IBW)** estime le poids idéal du patient selon sa taille et son sexe par la formule de Devine (M. P. Pai et Paloucek 2000; Devine 1974) :

$$\text{Pour les femmes : } IBW(kg) = 45,4 + 0,89.(Taille(cm) - 152,4)$$

$$\text{Pour les hommes : } IBW(kg) = 49,9 + 0,89.(Taille(cm) - 152,4)$$

Lorsque les patients sont de petite taille, inférieure 152,4 cm la formule ne peut pas s'appliquer.

- **La masse maigre (*Lean Body Weight: LBW*)** estime la masse corporelle sans la masse grasse selon le sexe, le poids et la taille du patient (Manjunath P. Pai 2012).

$$\text{Pour les femmes : } LBW(kg) = \frac{9270.TBW}{8780 + 244.IMC}$$

$$\text{Pour les hommes : } LBW(kg) = \frac{9270.TBW}{6680 + 216.IMC}$$

- **Le poids idéal ajusté à la molécule (*Adjusted Body Weight : AjBW*)** est l'estimation du poids corporel « occupé » par un médicament hydrophile ou modérément lipophile. Il permet de prendre en compte une part de la surcharge pondérale du patient obèse dans le calcul d'une dose/poids d'un médicament. La formule utilise le TBW et le IBW, elle est donc dépendante de la taille, du poids et du sexe du patient. Pour ajuster au principe actif d'intérêt, un facteur de correction (Fc) reposant sur les caractéristiques physicochimiques du médicament est utilisé (Meng et al. 2017).

$$AjBW(kg) = IBW + Fc.(TBW - IBW)$$

Cette formule est par exemple utilisée pour les aminosides, le thiotépa et le voriconazole avec un Fc = 0,4, pour plusieurs céphalosporines avec un Fc = 0,3 et pour le busulfan, le cyclophosphamide et l'étoposide avec un Fc = 0,25.

- **La dose fixe ajustée (*d'*)**, permet de proposer un ajustement de dose à des principes actifs prescrits en dose fixe (*d*). Lors des recherches bibliographiques est apparu le problème des adaptations de dose de médicaments prescrits à dose fixe, mais qui est insuffisante chez le sujet obèse. En considérant qu'une fraction supplémentaire de la dose fixe est nécessaire pour prendre en compte une part du tissu adipeux en excès, nous avons donc adapté la formule du AjBW à des doses fixes afin de déterminer une dose fixe ajustée. Dans cette formule, le facteur Fc est aussi utilisé.

$$\text{Ainsi la dose fixe adaptée est } d' = d + \frac{d}{IBW} . Fc . (TBW - IBW)$$

$$\text{Par factorisation, } d' = d + Fc . d . \frac{TBW}{IBW} - Fc . d . \frac{IBW}{IBW}$$

$$\text{Après simplification, } d' = d . (1 - Fc + Fc . \frac{TBW}{IBW})$$

Cette formule est en particulier utilisée pour les céphalosporines prescrites à dose fixe comme la ceftriaxone ou pour le voriconazole par voie orale. Ainsi, pour une dose de ceftriaxone de 2g chez un homme pesant 140 kg et mesurant 175, la dose fixe ajustée de ceftriaxone sera augmentée à 2,6g.

3.4 Résultats

3.4.1 Pages actuelles d'Adapt'obese

Le site Adapt'obese est composé de plusieurs pages d'information sur l'objectif, la cible et le fonctionnement du site et une page concerne l'outil de proposition d'ajustement. La page d'accueil du site est la page « Calculatrice » qui est l'outil d'adaptation personnalisée des doses de médicaments aux patients obèses. C'est la page clé du site permettant de calculer des adaptations posologiques et qui est présentée dans la partie suivante. La troisième page concerne la bibliographie. Elle référence l'ensemble des molécules du site et les données bibliographiques ayant conduit aux propositions du site. La page suivante présente la théorie sur les formules utilisées leurs principes et leurs applications. L'avant-dernière page ciblent les objectifs, le cadre et les utilisateurs destinataires du site internet. Enfin, la dernière page renvoie à l'adresse courriel du site qui permet de nous contacter : adaptobese@gmail.com (Figure 7).

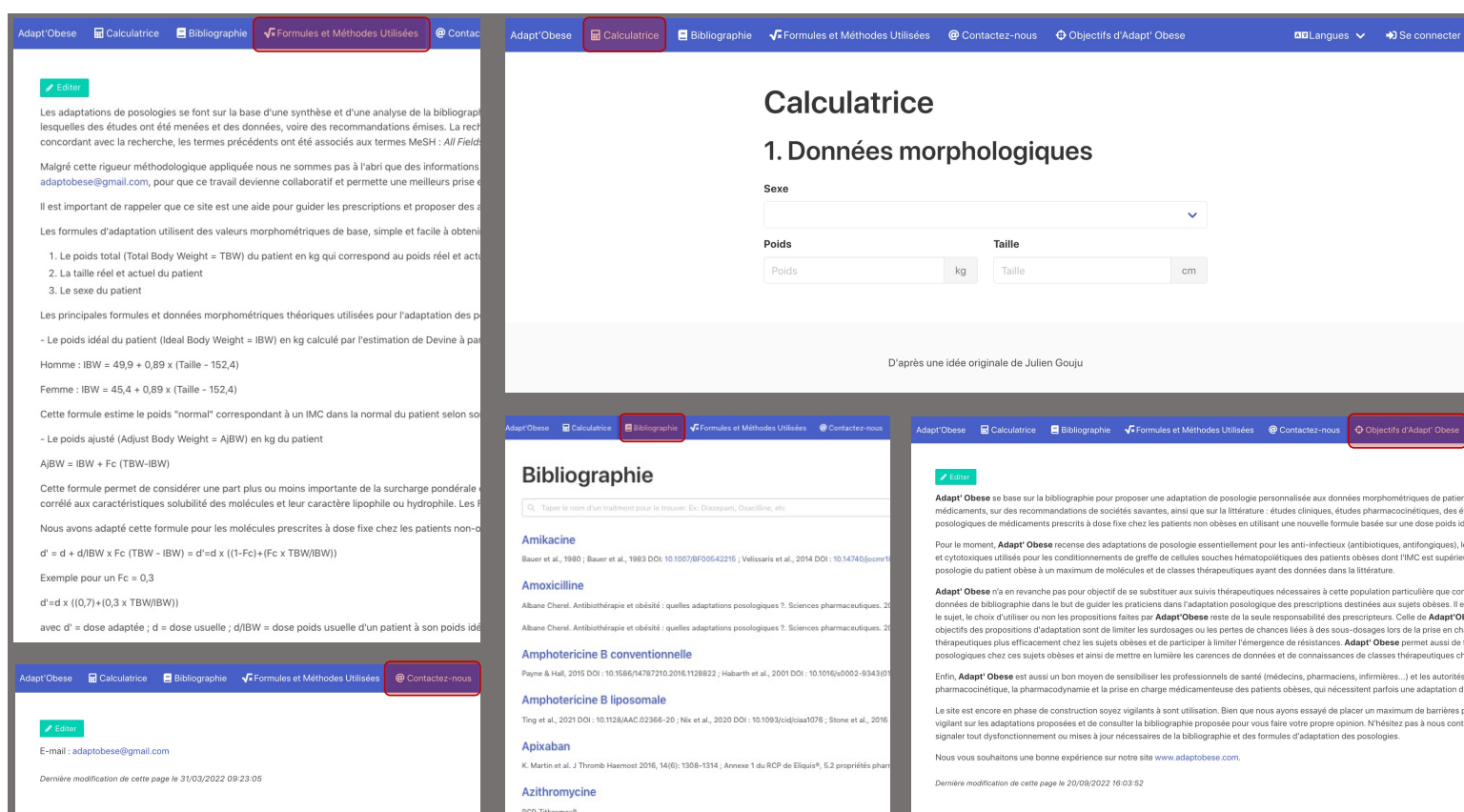


Figure 7 : Présentation des différentes pages du site Adapt'Obese. En haut à gauche présente la page « formules et méthodes utilisées », en haut à gauche page de la « calculatrice » qui est l'outil d'ajustement de dose à l'obésité. Cette page est la page d'accueil du site. L'écran en bas à gauche correspond à la capture d'écran de la page de contact. Au milieu en bas la page « bibliographie qui référence l'ensemble de la bibliographie utilisée pour la construction des adaptations. En bas à droite la page « Objectifs d'Adapt'Obese » qui présente la construction, les objectifs et la façon dont l'utilisateur doit aborder le site.

3.4.2 Utilisation et fonctionnement de l'outil d'adaptation

Actuellement, 84 molécules et modalités d'administration sont référencées sur le site. Elles concernent essentiellement des anti-infectieux, principalement des antibiotiques et des antifongiques, des anticoagulants et des cytotoxiques (Annexe 1). Ces classes thérapeutiques sont parmi les plus étudiées en clinique chez le patient obèse et ont fait l'objet de nombreuses revues de la littérature avec pour certaines l'émission de recommandations officielles (Meng et al. 2017; Tucker, Lockwood, et Nguyen 2014; Green et Duffull 2004; Alobaid et al. 2016; Barras et Legg 2017; Bearden et Rodvold 2000; Cheymol 2000; Erstad 2004; Goncalves-Pereira et Paiva 2013; Grupper et Nicolau 2017; Janson et Thursky 2012; Manjunath P Pai et Bearden 2007; Polso, Lassiter, et Nagel 2014; Srinivas 2018; Wurtz, Itokazu, et Rodvold 1997).

Les ajustements de dose à l'obésité du patient sont effectués dans l'onglet « Calculatrice » du site (Figure 8). Les calculs d'adaptations commencent par le renseignement du « sexe » du patient, son « poids » (kg) et sa « taille » (cm). Ces informations permettent les calculs de paramètres anthropométriques nécessaires aux adaptations, tels que l'IMC, l'IBW et l'AjBW. Lorsque ces champs sont remplis, un champ de recherche du principe actif apparaît ainsi que l'ensemble des molécules présentes sur le site, leur classe pharmacologique, leur voie d'administration et leur schéma d'administration. La recherche peut se faire par DCI, ou par classe pharmacologique (Aminoside, Pénicilline, Antifongique, Alkylant, etc...). Une fois la molécule d'intérêt choisie, les champs de renseignement de la « Dose journalière prescrite » et de la « Dose poids journalière prescrite » à adapter sont accessibles. La dose prescrite correspond à la dose journalière sans adaptation. Elle peut être saisie soit en dose totale soit en dose poids. Elle doit être renseignée selon l'unité proposée, (g, mg, µg ou UI pour les doses totales ou en g/kg, mg/kg, µg/kg ou UI/kg pour les doses poids) (Figure 8).

L'adaptation proposée apparaît alors dans les champs « Dose journalière ajustée » et « Dose poids journalière ajustée ». Elles sont exprimées dans la même unité que la dose journalière prescrite. Pour certaines molécules, l'adaptation se présente sous forme de texte. Par exemple, pour l'ertapénèm, la proposition est d'utiliser le méropénèm pour laquelle plus de données sont disponibles dans la littérature. C'est aussi le cas par exemple pour les anticoagulants oraux directs (AOD) où la proposition est de préférer le rivaroxaban. Pour certains médicaments, l'adaptation dépend de certaines conditions indépendantes du patient. La micafungine peut être citée en exemple, puisque son adaptation dépendra de la CMI du germe ($CMI < 0,016 \text{ mg/L}$ ou $< 0,032 \text{ mg/L}$) (Figure 8).

Deux modes de présentation des résultats d'adaptation existent. Le premier est le mode simplifié qui présente la « Dose journalière ajustée » et la « Dose poids journalière ajustée », ainsi que l'« Écart absolue entre les posologies prescrites et ajustées ». Le second mode est la présentation détaillée qui présente en plus de ces résultats, le « Poids idéal du patient », la « Masse maigre », le « Poids réaliste », l'« IMC », le « Poids d'ajustement » ainsi que l'« Équivalent de la dose prescrite pour une personne de 70kg » et l'« Équivalent de la dose ajustée pour une personne de 70 kg ». Par exemple, pour une adaptation d'amikacine chez un sujet de 140kg pour 175 cm, l'équivalent pour un homme de 70 kg de dose journalière prescrite est de 1050 mg/j et de la dose journalière ajustée est de 735 mg/j. Le but des estimations anthropométriques est de renseigner l'utilisateur sur la sévérité de l'obésité du patient et l'importance des modifications pharmacocinétiques qu'elle est susceptible d'entraîner. Les équivalents de dose pour une personne de 70 kg permettent à l'utilisateur de se

représenter plus facilement les doses qui lui sont proposées. Dans les deux modes de présentation, un champ « Commentaires » donne des informations complémentaires. Cela peut être des données supplémentaires de la littérature d'adaptation du médicament qui peuvent être envisagées, mais aussi des modalités ou des schémas d'administration qui pourraient améliorer la pharmacocinétique du produit (perfusion continue, utilisation d'une dose de charge). Un champ « Posologie usuelle journalière » rappelle les posologies du médicament selon les indications du RCP. Le plus souvent, lorsqu'elle est renseignée dans le RCP, la posologie maximale pour un sujet non-obèse est indiquée. Enfin, le champ « Sources » référence la bibliographie utilisée pour élaborer l'adaptation du médicament. Ces sources ne recommandent pas nécessairement toutes l'adaptation proposée par Adapt'Obese. Néanmoins, elles contiennent des données issues d'études du médicament chez le sujet obèse ou parfois sur sa famille chimique. Elles donnent des informations sur l'état des connaissances du médicament dans cette population et ont aidé à l'élaboration de la proposition. Afin de permettre à l'utilisateur de retrouver facilement la publication, les références sont indexées sous le format : nom du premier auteur de la publication, date de la publication et code DOI (Digital Object Identifier) de la publication (si existant) (Figure 8).

Calculatrice

1. Données morphologiques

Sexe: Homme

Poids: 140 kg

Taille: 175 cm

2. Traitement

Classe pharmacologique: Aminocyclitol
DCI: Amikacine

Voie: Intramusculaire ou intraveineuse

Schéma: Discontinue

3. Ajustement posologique

Dose journalière prescrite: 2100 mg/Jour

Dose poids journalière prescrite: 15 mg/kg/Jour

Résultats:

- Dose journalière ajustée: 1 470,1 mg/Jour
- Dose poids journalière ajustée: 10,5 mg/kg/Jour
- Ecart absolu entre les posologies: 30,0 %

Commentaires:

Adaptation de la posologie selon l'AjBW0,4 (RCP amikacine).
Contrôle des concentrations sériques. Concentration résiduelle < 5 µg/mL --> le rythme d'administration est adapté

Posologie usuelle journalière:

- 15-30 mg/kg/j
- Maximum 1500 mg/j

Source:

Bauer et al., 1980 ; Bauer et al., 1983 DOI: 10.1007/BF00542215 ; Velissaris et al., 2014 DOI: 10.14740/jocmr1858n ; Wurtz et al., 1997 DOI: 10.1086/514505 ; Polso et al., 2014 DOI: 10.1111/jcst.12200 ; Meng et al., 2017 DOI: 10.1002/phar.2023 ; Nicolau et al., 1995 DOI: 10.1128/AAC.39.3.650 ; Pai & Bearden, 2007 DOI: 10.1592/phco.27.8.1081 ; Bearden & Rodvold, 2000 DOI: 10.2165/0003088-200038050-00003 ; Albane Cherel. Antibiothérapie et obésité : quelles adaptations posologiques ? Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01962386

Figure 8 : Présentation de la page d'adaptation d'une dose d'amikacine de 15 mg/kg/j chez un homme obèse de 140 kg pour 175 cm.

3.4.3 Sécurisation des propositions d'adaptations

Plusieurs sécurités pour l'utilisateur ont été mises en place sur le site, afin de l'alerter sur des adaptations aberrantes. D'abord, les adaptations ne sont proposées que pour des patients obèses dont l'IMC est supérieur à 30 kg/m². Ainsi, si l'utilisateur entre la taille en mètre plutôt qu'en centimètre, il ne pourra pas poursuivre le calcul de l'adaptation. Pour certaines molécules, des doses prescrites ou ajustées minimales ou maximales ont été fixées pour ne pas proposer des résultats aberrants conduisant à un surdosage ou sous-dosage. Ainsi, lorsque la dose est en dehors de ces seuils, un message d'alerte apparaît. Lorsqu'un ajustement se fait sur la dose maximale usuelle, celle-ci est automatiquement renseignée dans le champ « Dose journalière prescrite », mais reste modifiable par l'utilisateur. Dans ce cas, un message d'alerte informe l'utilisateur qu'il est préférable d'utiliser cette dose pour l'adaptation. De la même manière, si la différence absolue entre la dose adaptée et la dose prescrite est supérieure à 50 %, un message d'alerte apparaît demandant à l'utilisateur de vérifier les données renseignées (Figure 9). Il est précisé que l'adaptation ne tient pas compte d'éventuelles comorbidités, comme l'insuffisance rénale ou hépatique, qui pourraient nécessiter elles aussi des adaptations. Enfin, des pictogrammes alertent l'utilisateur sur les vigilances à porter à la fonction rénale ou hépatique et le conseil ou la recommandation d'utiliser le STP (Figure 9).

The screenshot shows the 'Calculatrice' interface with the following sections:

- 1. Données morphologiques**: Sexe (Homme), Poids (1400 kg), Taille (175 cm).
- 2. Traitement**: Classe pharmacologique (Aminoside), DCI (Amikacine), Voie (Intramusculaire ou intraveineuse), Schéma (Discontinue).
- 3. Ajustement posologique**: Dose journalière prescrite (21000), Dose poids journalière prescrite (15).

Alerts and results:

- Alerte sur un écart absolu de la dose > 50 %**: A yellow banner states 'Attention l'écart entre les posologies est anormalement élevé. Veuillez contrôler la dose prescrite.'
- Pictogrammes d'alerte**: Two icons are shown: a kidney (renal function) and a liver (hepatic function).
- Results**: Dose journalière ajustée (9 030,1 mg/Jour), Dose poids journalière ajustée (6,5 mg/kg/Jour), Ecart absolu entre les posologies (57,0 %).
- Comments**: Adaptation de la posologie selon l'ajustement (RCP amikacine). Contrôle des concentrations sériques. Concentration résiduelle < 5 µg/mL --> le rythme d'administration est adapté.
- Usual Posology**: 1. 15-30 mg/kg/j, 2. Maximum 1500 mg/j.

Figure 9 : Alerte sur un écart absolu > 50 % entre la posologie prescrite et l'adaptation et pictogrammes d'alerte sur la fonction rénale et le suivi thérapeutique pharmacologique. À la suite du renseignement d'un poids aberrant du patient à adapter (1400 kg), l'écart absolu entre la dose prescrite et ajustée d'amikacine est supérieure à 50 %. Le site suggère de contrôler les informations renseignées. Des pictogrammes d'alerte sur la fonction rénale et la recommandation d'utiliser le suivi thérapeutique pharmacologique sont également présents.

3.4.4 Edition d'une nouvelle page dans Adapt'obese

La fonction d'édition d'une adaptation d'un médicament n'est accessible qu'aux administrateurs. Elle a été conçue pour être utilisée sans maîtrise particulière de codage informatique. Elle permet d'ajouter ou de modifier les données d'un médicament (Figure 10 et Figure 11).

Cette fonctionnalité présente d'abord l'ensemble des molécules référencées sur le site qu'il est possible d'éditer ou supprimer depuis cette page. Un champ permet la recherche d'une DCI ou d'une classe pharmacologique. Pour chaque principe actif référencé, il est précisé la date de dernière modification et des tris peuvent être appliqués (Figure 10).

Traitements

Edition d'une nouvelle adaptation

Edition/suppression d'une adaptation

Champ de recherche

ID	CLASSE PHARMACOLOGIQUE	DCI	VOIE D'ADMINISTRATION	SCHEMA D'ADMINISTRATION	MODIFIE LE	
20	Aminésid	Amikacine	Intramusculaire ou intraveineuse	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
87	Penicilline	Amoxicilline	Intramusculaire ou intraveineuse	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
3	Penicilline	Amoxicilline	Oral	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
64	Antifongique	Amphotéricine B conventionnelle	Intraveineuse	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
63	Antifongique	Amphotéricine B liposomale	Intraveineuse	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
76	Anticongulants oral direct	Apixaban	Oral	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
98	Macrolide	Azithromycine	Oral	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
16	Monobactam	Aztreonam	Intramusculaire ou intraveineuse	Discontinue	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer
117	Alkylant	Bisulfan	Intraveineuse	Discontinue	Il y a 5 mois	✎ Supprimer
107	Echinocardine	Caspofungine	Intraveineuse	Dose de charge	Il y a plus de 6 mois	✎ Supprimer

85 éléments trouvés

Précédent 1 2 3 4 5 Suivant Dernière

Figure 10 : Écran d'accueil de la fonction d'édition. Cet écran présente toutes les molécules référencées sur le site, facilement accessible par l'utilisation du champ de recherche. Des boutons permettent l'édition ou la suppression d'une molécule. Un bouton permet l'édition d'une nouvelle molécule.

Lorsqu'il s'agit de l'édition d'une nouvelle molécule, les dates de création et de dernière modification sont indiquées. Lors de l'ajout d'une nouvelle molécule à adapter, la classe pharmacologique (texte libre ou menu déroulant proposant les classes déjà existantes) et sa DCI doivent d'abord être créées. La voie d'administration (intraveineuse, orale, sous cutanée, intramusculaire ou intramusculaire/intraveineuse) et le schéma d'administration (discontinue, continue, dose de charge, dose d'entretien, prophylaxie, préventif, curatif) doivent être choisis dans des menus déroulants. Enfin, l'unité dans laquelle seront renseignées les doses est sélectionnée (g, mg, µg et UI). Le remplissage de l'ensemble de ces champs est nécessaire pour éditer une molécule sur le site (Figure 11).

La deuxième partie de l'édition porte sur le bornage de dose journalière prescrite du médicament qui peut être contrainte à une dose minimale et/ou maximale. C'est le cas notamment lorsque l'adaptation sur la posologie usuelle la plus élevée doit être appliquée (Figure 11).

La troisième partie de l'édition consiste à exprimer sous forme logique et mathématique les adaptations recommandées dans la littérature en utilisant la bibliothèque mathjs (« math.js | an extensive math library for JavaScript and Node.js » 2022) (Figure 11). Dans un premier temps, le séparateur de décimale utilisé est le point (noté .), le caractère multiplicateur est l'étoile (noté *) et le diviseur est le slash (noté /). Dans la majorité des cas, l'adaptation des doses proposées repose sur le calcul d'un poids théorique (TBW, LBW, AjBW) qui est ensuite factorisé à la dose poids. Par exemple, pour une adaptation exprimée sur la base d'un $AjBW_{0,4}$, il est renseigné

dans le champ « Formule poids théorique utilisé pour la posologie (kg) » la formule suivante : $poidsIdeal + 0.4 * (poids - poidsIdeal)$. Puis le poids théorique est appliqué à la dose en entrant la formule suivante : $dosePoidsJournalierePrescrite * poidsTheorique$ dans le champ « Formule dose journalière ajustée (mg/Jour) ». Parfois, l'adaptation est proposée sous forme de texte dans ce cas il est saisi ainsi dans ce dernier champ : « texte ». Lorsque des arguments logiques doivent être ajoutés pour appliquer l'adaptation, comme un IMC >35 kg/m², des fonctions logiques sont utilisées, notamment la fonction « si » exprimée ainsi : $si(<condition>, <alors>, <sinon>)$. Cette fonction peut s'additionner pour appliquer simultanément plusieurs conditions, par exemple de poids et d'IMC, ou encore appliquer des intervalles d'adaptation. Dans ce cas la formule se saisit ainsi : $si(<condition>, <alors>, si(<condition>, <alors>, si(<condition>, <alors>, [...]'<sinon>)))$.

Dates de création et de dernière édition

Référencement de la molécule et de ces modalités d'administration

Edition du traitement : Amikacine

Créé le 10/02/2021 Dernière édition il y a plus de 6 mois

Classe pharmacologique (Requis) Aminoside DCI (Requis) Amikacine Voie d'administration Intramusculaire ou intraveineuse Schéma d'administration Discontinue Unité de masse mg

Assistance de saisie de formule

Fonctions disponibles

Il existe une multitude de fonctions fournies par la bibliothèque `mathjs`. C'est très simple pour les utiliser. Quand vous cliquez sur la documentation d'une fonction il vous explique la syntaxe et vous donne un exemple. La seule chose à modifier et de retirer le `math.` devant le nom de la fonction. Ex : pour la fonction `abs(x)` le cadre syntaxe spécifie `math.abs(x)`. Dans le champs formule, il faudra écrire `abs(poids)` par exemple.

Fonctions et variables personnalisées

- `si(<condition>, <alors>, <sinon>)` : Cette fonction retourne `alors` si la `condition` est vraie, sinon elle renvoie `sinon`. Le paramètre `sinon` peut être omis. Ex : `si(poids > 2, 50, 0)` si `poids` est égale à 1 alors renvoie 50 sinon 0.
- `attention(<texte>)` : Cette fonction permet d'afficher un message au lieu d'un chiffre.

Variables personnalisées

- `poids`
- `taille`
- `sexe`
- `poidsIdeal`
- `masseMaigne`
- `poidsRealiste`
- `imc`
- `doseJournalierePrescrite`
- `poidsTheorique`
- `dosePoidsJournalierePrescrite`
- `doseJournaliereAjustee`
- `taAbolitionPharmacologie`
- `doseJournaliere70kg`

Contraintes pour la dose journalière prescrite

Valeur minimum : Valeur maximum :

Contraintes pour la dose poids journalière prescrite

Valeur minimum : Valeur maximum :

Formule poids théorique utilisé pour la posologie (kg) (Requis)

`poidsIdeal + 0.4 * (poids - poidsIdeal)`

Formule dose journalière ajustée (mg/Jour) (Requis)

`dosePoidsJournalierePrescrite * poidsTheorique`

Contraintes pour la dose journalière ajustée

Valeur minimum : Valeur maximum :

Contraintes pour la dose poids journalière ajustée

Valeur minimum : Valeur maximum :

Pictogrammes d'alerte : fonction rénale, fonction hépatique, suivi thérapeutique pharmacologique conseillé et recommandé

Alertes et recommandations

Posologie usuelle journalière

1. 15-30 mg/kg/j
2. Maximum 1500 mg/j

Adaptation de la posologie selon l'ABW0.4 (RCP amikacine).
Contrôle des concentrations sériques. Concentration résiduelle < 5 µg/mL → le rythme d'administration est adapté

Champs de saisie d'informations complémentaires : Posologie usuelle journalière, commentaires, source

Bauer et al., 1980 ; Bauer et al., 1983 DOI: 10.1007/BF00542215 ; Velissaris et al., 2014 DOI: 10.14740/jocmr1855w ; Wartz et al., 1997 DOI: 10.1086/514505 ; Polso et al., 2014 DOI: 10.1111/jcpt.12200 ; Meng et al., 2017 DOI: 10.1002/ptar.2023 ; Nicolau et al., 1995 DOI: 10.1128/AAC.39.3.650 ; Pal & Bearden, 2007 DOI: 10.1593/ptar.27.8.1081 ; Bearden & Rodwell, 2000 DOI: 10.2165/00003098-200038050-00003 ; Albane Cherel. Antibiothérapie et obésité : quelles adaptations posologiques ? Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01962386

Figure 11 : Présentation de la page d'édition d'adaptation de dose.

Des contraintes de doses peuvent aussi être appliquées à la dose et à la dose poids ajustée, notamment lorsqu'elles doivent être supérieures à une dose minimale ou inférieures à une dose maximale recommandée (Figure 11).

Si les capacités d'élimination rénale ou hépatique peuvent influencer la pharmacocinétique du principe actif, des pictogrammes d'alerte sur cette fonction organique peuvent être ajoutés. Par ailleurs, deux niveaux d'alerte sur le suivi thérapeutique pharmacologique sont proposés : le suivi conseillé et le suivi recommandé qui sont respectivement le niveau le plus faible et le plus élevé (Figure 11).

Enfin les champs, « Posologies usuelles », « Commentaires » et « Sources », sont des champs libres acceptant des mises en forme de texte : gras, souligné et italique, des couleurs, des puces, des liens externes et des formules (Figure 11).

3.4.5 Edition de nouvelle page

La fonction d'édition d'une nouvelle page sur le site n'est accessible qu'aux administrateurs. Elle permet d'ajouter ou de modifier des pages au site. Cette fonction a elle aussi été codée de manière à ce qu'une personne inexpérimentée en codage informatique puisse créer une page. Elle nécessite un intitulé (français et anglais) qui correspond par défaut au titre de la page. Un large champ libre est disponible avec les mêmes fonctions de mise en forme que dans la fonction d'édition d'adaptation de dose. La page peut être définie comme page d'accueil ou comme brouillon afin qu'elle ne soit pas visible par les utilisateurs du site, lorsque qu'elle est en construction par exemple.

3.4.6 Politique d'utilisation du site par les utilisateurs

Actuellement le site ne récupère aucune donnée de connexion des utilisateurs, qu'elles soient à des fins statistiques ou commerciales. Dans ce cadre, l'acceptation des cookies de connexions n'est pas nécessaire tout comme la création d'un compte utilisateur.

Les adaptations de doses proposées par le site ne sont que le fruit de la lecture et l'interprétation des données de la littérature citées. Elles ne constituent pour le moment pas des recommandations officielles, même si certaines propositions en sont le résultat. Le site est destiné aux professionnels de santé à des fins médicales et l'adaptation des posologies reste de leur responsabilité. Les propositions ont pour but de guider l'utilisateur dans la prise en charge des patients obèses. Néanmoins, il appartient aussi à l'utilisateur de choisir ou non l'adaptation proposée, de consulter la bibliographie pour se faire sa propre opinion et de suivre tout au long de la prise en charge l'évolution clinique du patient pour réévaluer le traitement.

3.5 Discussion

Actuellement, le site recense 84 molécules avec des modalités d'administration différentes pour lesquelles des adaptations peuvent être nécessaires. Cette base n'est pour le moment pas exhaustive. Par conséquent, l'absence d'un principe actif sur le site ne signifie pas qu'aucun ajustement ne doit être effectué. De plus, il est important de garder à l'esprit que, pour un grand nombre de médicaments, la pharmacocinétique chez le sujet obèse est totalement inconnue. Cette carence de données concernant cette population, alors même qu'elle représente un cinquième de la population adulte française, et plus d'un tiers de celle des États-Unis, laisse place à l'empirisme et à l'approximation. Pour apporter des solutions aux prescripteurs, le développement du site www.adaptobese.com sera poursuivi avec l'ajout dans la base de nouvelles molécules, telles que les antituberculeux, les antiviraux, les benzodiazépines, les anesthésiques, les antalgiques, etc.... Une veille bibliographique assidue est importante pour l'actualisation des adaptations aux nouvelles données. Néanmoins, la conduite de nombreuses études est impérative afin que les connaissances sur l'usage des médicaments chez les sujets obèses soient à la hauteur de leur représentation au sein de la population générale. Il est aussi essentiel que les sujets obèses soient systématiquement intégrés aux essais cliniques de nouvelles molécules avant leur mise sur le marché. Au vu de l'ampleur de la pathologie et de son développement démographique, ceci devrait être un prérequis à la mise sur le marché d'une nouvelle molécule par les industriels.

Le site a été développé de sorte que des personnes inexpérimentées en codage informatique puissent participer à éditer et mettre à jour des données de la base au fur et à mesure de l'avancée des connaissances. L'actualisation des données pourrait ainsi être effectuée de manière collaborative sous forme de comité scientifique par exemple, sans que des compétences particulières en informatique ne soient nécessaires. Le développement d'une version anglaise du site a également été anticipée lors de sa création et sera développée prochainement.

L'un des risques identifiés est la saisie par l'utilisateur de données erronées, telles qu'une inversion de la taille et du poids, l'entrée de la taille en mètre, une posologie dans la mauvaise unité. Pour pallier ce risque, plusieurs stratégies de sécurisation ont été mises en place comme les contraintes de doses, les pictogrammes d'alerte, les alertes sur les écarts de dose > 50 %, le verrouillage aux patients avec un IMC > 30 kg/m². Mais ceci reste un axe prioritaire d'amélioration du site internet pour garantir la sécurité des prises en charge et limiter le risque d'erreur.

Nous avons choisi, lors du développement du site, de rendre accessible nos sources et de faciliter leur consultation par les liens DOI. Nous envisageons également de développer un système de cotation de la fiabilité des données utilisées. L'une des pistes à l'étude consisterait à attribuer un score de « puissance bibliographique » selon le type de source (RCP, données fabricants, études prospectives, rétrospectives, pharmacocinétiques, cliniques, avec émission ou non de recommandation). Nous envisageons également de développer un « score de concordance/discordance » des données. En effet, au vu des données et des interprétations parfois variables des auteurs, il pourrait être une information intéressante, en particulier lorsque les études sont peu nombreuses mais s'accordent toutes. Il pourrait être calculé par un ratio de la puissance bibliographiques des études concordantes sur la puissance bibliographique globale pour la molécule d'intérêt.

Parmi les améliorations également envisagées parallèlement à l'actualisation de la base, la principale est l'amélioration du référencement du site pour les moteurs de recherche. La création d'une charte graphique et d'une identité visuelle est aussi importante pour la pérennisation du site dans la mémoire collective. Un mode hors connexion pourrait également faciliter l'utilisation de l'outil.

Bien que le projet suscite un intérêt certain parmi les professionnels rencontrés, notamment lors de la présentation en congrès (SNPHPU en 2020, GERPAC en 2022) et à différents groupes de travail de société savantes (SFPT et SFPC), nous ne bénéficions actuellement d'aucun soutien, qu'il soit financier, humain ou matériel. Malheureusement, sans participation d'autres acteurs, le projet ne pourra continuer de se développer, car la veille bibliographique et l'actualisation des données nécessitent un investissement important. Le développement du site pourrait potentiellement intégrer une formation facultaire d'études de santé. Il pourrait avoir l'intérêt d'apporter des connaissances aux étudiants sur la veille bibliographique et la littérature scientifique dans le cadre d'un projet appliqué.

4 Conclusions et perspectives

4.1 Obésité et adaptation de posologie

A l'issue de ce travail, ce qui reste le plus frappant est la carence de données dans la littérature au regard de la taille de la population concernée ; alors même que pour tous professionnels de santé, une fois évoqué, le problème devient évident et courant. Néanmoins, si le problème est évident, il n'est pas pour autant simple à résoudre. En effet, beaucoup de paramètres entrent en compte et en premier lieu les caractéristiques physicochimiques et pharmacocinétiques des médicaments. A cela s'ajoute des facteurs inter et intra patients comme l'âge, le sexe, le développement de comorbidités associées (NASH, IRC), le degré d'obésité, la iatrogénie. C'est cet enchevêtrement de facteurs qui participe à rendre complexe la résolution de la dose de médicament à utiliser chez le patient obèse. Mais, le pire serait de ne rien faire, de confondre obésité avec « force, résistance et solidité » en considérant que le patient obèse est plus à même de tolérer des doses importantes. Nous l'avons bien décrit dans ce travail, l'obésité ne signifie pas forcément Vd considérablement augmenté, ni même meilleure capacité d'élimination des médicaments. Bien au contraire, le problème doit être ramené au poids. Dans ce cas, il est plus facile de comprendre que pour un poids et une part de tissu adipeux beaucoup plus importants, la fonction et la capacité du rein ou du foie ainsi que le Vd d'un médicament hydrophile restent similaires à celle d'un patient non-obèse. Il paraît donc essentiel de mieux considérer l'obésité dans la prise en charge thérapeutique, ce qui constitue la vocation du site www.adaptobese.com.

4.2 Apports collectifs du projet

Bien que l'outil ne soit pas parfait et qu'il puisse être largement optimisé et amélioré, il constitue une avancée certaine au regard des solutions existantes avant sa création. Auparavant, aucun outil aussi accessible et aussi développé n'existait pour adapter les doses de médicaments chez le patient obèse. Les praticiens étaient livrés à de longues lectures parfois discordantes, à l'empirisme, ou à ne pas tenir compte de l'obésité de leurs patients dans la prise en charge médicamenteuse. Ce travail a permis d'actualiser les connaissances sur les modifications pharmacocinétiques qui s'opèrent chez le sujet obèse, afin de mieux aborder les raisons de la

nécessité de ces adaptations de dose. Les points de vigilance et les inconnues sur le sujet demeurent néanmoins nombreux. Le travail a aussi mis en lumière le manque important de données chez le sujet obèse. Le projet a également pour but d'encourager les lecteurs de la revue et les utilisateurs du site à mener des études dans cette population pour enrichir nos connaissances. Il est envisageable que ce projet puisse donner des idées et apporter des solutions à des problématiques similaires. Il pourrait aussi donner lieu à des sujets ou des projets pour d'autres étudiants notamment du cursus pharmacie.

4.3 Apports personnels du projet

Ce vaste sujet de thèse a été pour moi un formidable exercice qui m'a beaucoup apporté. Étant vraiment à l'origine et porteur du projet, il m'a ouvert sur des horizons encore méconnus comme la création de site internet et la mise à disposition à grande échelle d'un outil. Il m'a aussi permis d'appliquer toutes les connaissances acquises au cours de mes études de pharmacie et de biologie. Le sujet a fait appel à de nombreuses compétences pharmaceutiques et médicales sur la pharmacocinétique, la connaissance du médicament et ses usages cliniques, mais aussi informatique et bibliographique. Il m'a permis de mieux comprendre et appréhender ce qu'est l'obésité avec ses impacts et ses enjeux futurs. J'ai pu aussi rencontrer des personnes très compétentes grâce à ce projet notamment au sein de la SFPT, avec qui les échanges ont été très constructifs pour le développement du projet.

Enfin, le projet m'a donné l'opportunité de participer à deux congrès : d'abord en 2020 au congrès organisé par le SNPHPU (Syndicat National des Pharmaciens Praticiens Hospitaliers et Praticiens Hospitalier Universitaire) pour une communication orale et une communication affichée, puis en 2022 au congrès du GERPAC. J'ai eu le privilège d'être invité à la Pitié Salpêtrière par Dr Romain Guihaumou pour présenter le site internet www.adaptobese.com au groupe de travail, Suivi Thérapeutique Pharmacologique et Personnalisation des Traitements (STP-PT) de la SFPT. J'ai également présenté par visioconférence l'outil auprès du groupe de travail e-Pharmacie Clinique de la Société Française de Pharmacie Clinique (SFPC), après invitation du Pr. Rémy Collomb. Ces différentes participations à présenter l'outil montre bien l'intérêt que suscite le projet et son importance pour la communauté médicale et pharmaceutique.

4.4 Quel avenir pour le projet et le site www.adaptobese.com ?

Dans le cadre du mémoire de DES de pharmacie hospitalière, le projet sera poursuivi avec l'ajout de nouvelles molécules et l'écriture d'une revue de la littérature portant sur les ajustements de posologies qui constituera la première référence du site. Ainsi pour chaque molécule du site, les utilisateurs pourront mieux comprendre le sens de l'adaptation proposée. Nous espérons pour le site qu'il puisse être labélisé, notamment à travers la charte Health On the Net (HON) (« Health On the Net, Promotes Transparent and Reliable Health Information Online through HONcode Certification. » 2022) et référencé par des sociétés savantes pour lui apporter du crédit.

Bien que les bases soient posées et l'outil accessible en ligne, le projet n'en est qu'à ces débuts et nécessite encore beaucoup d'améliorations et d'investissement. Il exige en particulier une vaste veille continue bibliographique pour maintenir le site à jour des connaissances actuelles. Dans cette mesure, il réclame donc du temps et des moyens importants. Par ailleurs, certaines des propositions sont le fruit de lectures et d'interprétations, qu'il est préférable de construire à plusieurs spécialistes. Pour ces raisons, le premier besoin

pour la continuité de ce projet est humain. Pour remédier à cela, plusieurs solutions peuvent s'offrir à nous. Le projet pourrait d'abord susciter l'intérêt de certaines sociétés savantes qui pourraient participer à la constitution et la mise à jour de la base. Le site pourrait aussi porter intérêt à d'autres sujets ou projets facultaires d'étudiants de santé. Il pourrait également susciter l'intérêt d'autres bases de santé existantes comme Thériaque®, Posos®, GPR®, etc....

A bon entendeur...

Bibliographie

- Alobaid, Abdulaziz S., Maya Hites, Jeffrey Lipman, Fabio Silvio Taccone, et Jason A. Roberts. 2016. « Effect of Obesity on the Pharmacokinetics of Antimicrobials in Critically Ill Patients: A Structured Review ». *International Journal of Antimicrobial Agents* 47 (4): 259-68. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.01.009>.
- Avgerinos, Konstantinos I., Nikolaos Spyrou, Christos S. Mantzoros, et Maria Dalamaga. 2019. « Obesity and Cancer Risk: Emerging Biological Mechanisms and Perspectives ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 92 (mars): 121-35. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>.
- Barras, Michael, et Amy Legg. 2017. « Drug Dosing in Obese Adults ». *Australian Prescriber* 40 (5): 189-93. <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.053>.
- Bearden, David T., et Keith A. Rodvold. 2000. « Dosage Adjustments for Antibacterials in Obese Patients: Applying Clinical Pharmacokinetics ». *Clinical Pharmacokinetics* 38 (5): 415-26. <https://doi.org/10.2165/00003088-200038050-00003>.
- Blüher, Matthias. 2019. « Obesity: Global Epidemiology and Pathogenesis ». *Nature Reviews Endocrinology* 15 (5): 288-98. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0176-8>.
- Bubalo, Joseph, Paul A. Carpenter, Navneet Majhail, Miguel-Angel Perales, David I. Marks, Paul Shaughnessy, Joseph Pidala, Helen L. Leather, John Wingard, et Bipin N. Savani. 2014. « Conditioning Chemotherapy Dose Adjustment in Obese Patients: A Review and Position Statement by the American Society for Blood and Marrow Transplantation Practice Guideline Committee ». *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 20 (5): 600-616. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2014.01.019>.
- Bull, Fiona C., Salih S. Al-Ansari, Stuart Biddle, Katja Borodulin, Matthew P. Buman, Greet Cardon, Catherine Carty, et al. 2020. « World Health Organization 2020 Guidelines on Physical Activity and Sedentary Behaviour ». *British Journal of Sports Medicine* 54 (24): 1451-62. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2020-102955>.
- « Calcul de posologie chez les obèses ». 2022. Endocardite.org. 13 septembre 2022. <https://www.endocardite.org/index.php/calculateurs/doseobese>.
- Cheymol, Georges. 2000. « Effects of Obesity on Pharmacokinetics: Implications for Drug Therapy ». *Clinical Pharmacokinetics* 39 (3): 215-31. <https://doi.org/10.2165/00003088-200039030-00004>.
- Devine, BJ. 1974. « Gentamicin therapy ». *Drug Intelligence & Clinical Pharmacy* 8: 650-55.
- Erstad, Brian L. 2004. « Dosing of Medications in Morbidly Obese Patients in the Intensive Care Unit Setting ». *Intensive Care Medicine* 30 (1): 18-32. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2059-6>.
- Goncalves-Pereira, Joao, et José-Artur Paiva. 2013. « Dose Modulation: A New Concept of Antibiotic Therapy in the Critically Ill Patient? ». *Journal of Critical Care* 28 (4): 341-46. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.11.018>.
- Green, Bruce, et Stephen B. Duffull. 2004. « What Is the Best Size Descriptor to Use for Pharmacokinetic Studies in the Obese? ». *British Journal of Clinical Pharmacology* 58 (2): 119-33. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2004.02157.x>.
- Griggs, Jennifer J., Kari Bohlke, Edward P. Balaban, James J. Dignam, Evan T. Hall, R. Donald Harvey, Diane P. Hecht, et al. 2021. « Appropriate Systemic Therapy Dosing for Obese Adult Patients With Cancer: ASCO Guideline Update ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 39 (18): 2037-48. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.00471>.
- Grupper, Mordechai, et David P. Nicolau. 2017. « Obesity and Skin and Soft Tissue Infections: How to Optimize Antimicrobial Usage for Prevention and Treatment? ». *Current Opinion in Infectious Diseases* 30 (2): 180-91. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000356>.

« Health On the Net, Promotes Transparent and Reliable Health Information Online through HONcode Certification. » 2022. Health On the Net. 17 septembre 2022. <https://myhon.ch/en/>.

Huttunen, R., et J. Syrjänen. 2013. « Obesity and the Risk and Outcome of Infection ». *International Journal of Obesity* (2005) 37 (3): 333-40. <https://doi.org/10.1038/ijo.2012.62>.

Janson, Brett, et Karin Thursky. 2012. « Dosing of Antibiotics in Obesity ». *Current Opinion in Infectious Diseases* 25 (6): 634-49. <https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e328359a4c1>.

« math.js | an extensive math library for JavaScript and Node.js ». 2022. 15 septembre 2022. <https://mathjs.org/docs/reference/functions.html>.

Meng, Lina, Emily Mui, Marisa K. Holubar, et Stan C. Deresinski. 2017. « Comprehensive Guidance for Antibiotic Dosing in Obese Adults ». *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 37 (11): 1415-31. <https://doi.org/10.1002/phar.2023>.

« MMI - Protocoles injectables - Médicaments injectables - Recommandations d'utilisation - Pharmacie Interhospitalière de la Côte ». 2022. 14 septembre 2022. <https://pharmpic.ch/Recommandations-dutilisation/Medicaments-injectables/Protocoles-injectables/MMI.html>.

NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 2016. « Trends in Adult Body-Mass Index in 200 Countries from 1975 to 2014: A Pooled Analysis of 1698 Population-Based Measurement Studies with 19·2 Million Participants ». *Lancet (London, England)* 387 (10026): 1377-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).

Organization, World Health. 2000. *Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic*. World Health Organization.

Pai, M. P., et F. P. Paloucek. 2000. « The Origin of the “Ideal” Body Weight Equations ». *The Annals of Pharmacotherapy* 34 (9): 1066-69. <https://doi.org/10.1345/aph.19381>.

Pai, Manjunath P. 2012. « Drug Dosing Based on Weight and Body Surface Area: Mathematical Assumptions and Limitations in Obese Adults ». *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy* 32 (9): 856-68. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.2012.01108.x>.

Pai, Manjunath P, et David T Bearden. 2007. « Antimicrobial Dosing Considerations in Obese Adult Patients: Insights from the Society of Infectious Diseases Pharmacists ». *Pharmacotherapy* 27 (8): 1081-91. <https://doi.org/10.1592/phco.27.8.1081>.

Polso, A. K., J. L. Lassiter, et J. L. Nagel. 2014. « Impact of Hospital Guideline for Weight-Based Antimicrobial Dosing in Morbidly Obese Adults and Comprehensive Literature Review ». *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 39 (6): 584-608. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12200>.

Prospective Studies Collaboration, Gary Whitlock, Sarah Lewington, Paul Sherliker, Robert Clarke, Jonathan Emberson, Jim Halsey, Nawab Qizilbash, Rory Collins, et Richard Peto. 2009. « Body-Mass Index and Cause-Specific Mortality in 900 000 Adults: Collaborative Analyses of 57 Prospective Studies ». *Lancet (London, England)* 373 (9669): 1083-96. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60318-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60318-4).

« Qu'est-ce que Lumen – Le framework Micro Laravel ? | Software Developer India ». 2022. 12 janvier 2022. <https://www.software-developer-india.com/fr/quest-ce-que-lumen-le-framework-micro-laravel/>.

Simon, Nicolas, Valérie Coiteux, Bénédicte Bruno, Sophie Taque, Amandine Charbonnier, Laetitia Souchet, Laure Vincent, Ibrahim Yakoub-Agha, et Yves Chalandon. 2017. « Adaptation des doses de médicament des conditionnements de greffe de cellules souches hématopoïétiques dans des populations avec comorbidité : obésité, maladie rénale chronique ou hépatopathie : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) ». *Bulletin du Cancer* 104 (12): S99-105. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.07.010>.

« SiteGPR Le bon usage clinique du médicament. » 2022. SiteGPR. 14 septembre 2022. <http://sitegpr.com/fr/>.

Smith, Kristy Breuhl, et Michael Seth Smith. 2016. « Obesity Statistics ». *Primary Care: Clinics in Office Practice* 43 (1): 121-35. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2015.10.001>.

Srinivas, Nuggehally R. 2018. « Influence of Morbid Obesity on the Clinical Pharmacokinetics of Various Anti-Infective Drugs: Reappraisal Using Recent Case Studies-Issues, Dosing Implications, and Considerations ». *American Journal of Therapeutics* 25 (2): e224-46. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000401>.

Tucker, C. E., A. M. Lockwood, et N. H. Nguyen. 2014. « Antibiotic Dosing in Obesity: The Search for Optimum Dosing Strategies: Antibiotic Dosing in Obesity ». *Clinical Obesity*, décembre, n/a-n/a. <https://doi.org/10.1111/cob.12076>.

Wurtz, Rebecca, Gail Itokazu, et Keith Rodvold. 1997. « Antimicrobial Dosing in Obese Patients ». *Clinical Infectious Diseases* 25 (1): 112-18. <https://doi.org/10.1086/514505>.

Table des illustrations

FIGURE 1: FUNCTIONAL GASTROINTESTINAL MODIFICATIONS RELATED TO OBESITY LEADING TO BIOAVAILABILITY CHANGES. "THE FIGURE WAS PARTLY GENERATED USING SERVIER MEDICAL ART, PROVIDED BY SERVIER, LICENSED UNDER A CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 3.0 UNPORTED LICENSE"	15
FIGURE 2 : COMPOSITION AND WATER PROPORTIONS OF THE BODY MASS OF A HEALTHY ADULT. FM REPRESENTS APPROXIMATELY 15 % OF THE BODY MASS, WHOSE 4.5 % OF THE BODY MASS IS WATER. LBW REPRESENTS 85 % OF THE BODY MASS, WHOSE 65% IS WATER. THIS LBW INCLUDES EXTRACELLULAR WATER FOR 25 % OF THE BODY MASS, MINERALS FOR < 5 % OF THE BODY MASS AND THE CELLULAR ACTIVE MASS FOR 40 % OF THE BODY MASS. THIS CELLULAR ACTIVE MASS IS CONSTITUTED BY THE INTRACELLULAR WATER UP TO 40 % OF THE BODY MASS AND 15 % OF THE CELLULAR COMPOUNDS MAINLY PROTEINS. "THE FIGURE WAS PARTLY GENERATED USING SERVIER MEDICAL ART, PROVIDED BY SERVIER, LICENSED UNDER A CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 3.0 UNPORTED LICENSE"	17
FIGURE 3: EFFECT OF OBESITY ON EVOLUTION OF THE LBW AND THE FM AND THE LBW/FM PROPORTION FOR MAN MEASURING 170 CM. THE EVOLUTION OF THEORICAL WEIGHTS IS REPRESENTED ACCORDING TO TBW (A) OR BMI (B). THE IDEAL BODYWEIGHT (IBW) IS STABLE. THE AJBW INCREASES LINEARLY. LBW AND FM INCREASE NONLINEARLY. IN OBESE PEOPLE, THE PROPORTION TBW INCREASE IS MORE RELATED TO THE FM INCREASE THAN LBW INCREASE. (C) THE FM/TBW RATIO INCREASES WITH OBESITY TO THE DETRIMENT OF LBW/TBW RATIO.	18
TABLE 1 : DISTRIBUTION FEATURES IN OBESE COMPARED TO NON-OBESE PATIENTS BETWEEN HYDROPHILIC MOLECULES (BLUE) AND LIPOPHILIC MOLECULES (YELLOW). THE LOGP VALUES COME FROM PUBCHEM® DATABASE. THE DIFFERENCE BETWEEN OBESE AND NON-OBESE IS REPORTED TO NON-OBESE VALUE EXPRESS IN PERCENT: (OBESE VALUE - NON-OBESE VALUE)/ NON-OBESE VALUE*100.....	21
FIGURE 4: THE DRUG DISTRIBUTION SCHEMATIZATION ACCORDING TO HYDROPHILIC/LIPOPHILIC FEATURE OF DRUGS. THE INTENSITY OF COLORS REPRESENTS THE DISTRIBUTION OF DRUGS BETWEEN LBW AND FM IN AN OBESE TO COMPARED TO A NON-OBESE PATIENT TO THE LEFT SIDE OF THE FIGURE. THE FIRST SET OF MODELS SHOWS THE DISTRIBUTION FOR AN EQUAL DOSE BETWEEN OBESE AND NON-OBESE PATIENTS. THE SECOND SET OF MODELS REPRESENTS THE DISTRIBUTION OF DRUGS WHOSE DOSE IS BASED ON THE WEIGHT. "THE FIGURE WAS PARTLY GENERATED USING SERVIER MEDICAL ART, PROVIDED BY SERVIER, LICENSED UNDER A CREATIVE COMMONS ATTRIBUTION 3.0 UNPORTED LICENSE"	23
FIGURE 5: HEPATIC DRUG-ELIMINATION CHANGES RELATED TO OBESITY. OBESITY INDUCES GLOBAL PHYSIOLOGICAL MODIFICATIONS. THE HEPATIC BLOOD PRESSURE AND PERFUSION INCREASE ASSOCIATED TO A HEPATOMEGALY, WHICH ENHANCE TO SHORT TERM THE HEPATIC DRUG-ELIMINATION. THE NASH/NAFLD-INDUCED LIVER IMPAIRMENT AND CLGI DIMINISHES TO MIDDLE TERM THE HEPATIC DRUG-ELIMINATION. THE CYP DRUG-METABOLISM ACTIVITY SIGNIFICANTLY DECREASES FOR CYP3A4 AND CYP2C19. THE CYP DRUG-METABOLISM ACTIVITY SIGNIFICANTLY INCREASES OR TENDS TO INCREASE FOR CYP2D6, CYP2C9 AND CYP2E1. THE PHASE II METABOLISM GLUCURONO-CONJUGATION ENHANCES WITH OBESITY. FINALLY, COMPARATIVELY WITH WEIGHT INCREASE, THE HEPATIC DRUG-ELIMINATION SHOULD BE CONSIDERED SIMILAR OR LOWER THAN FOR A NON-OBESE PATIENT.	31

FIGURE 6: RENAL DRUG-ELIMINATION CHANGES RELATED TO OBESITY. SYSTEMIC AND LOCATED VASCULAR DYSFUNCTION LEADS TO A GLOMERULAR HYPERFILTRATION AND CKD. THE CREATININE USE AS REFERENCE TO ESTIMATE THE EGFR IS DISTURBED BY CREATININE PRODUCTION, CREATININURIA DECREASES AND V _D INCREASE. TBW-BASED CG FORMULA OVERESTIMATES THE EGFR AND MDRD UNDERESTIMATES IT. FINALLY, COMPARATIVELY WITH WEIGHT INCREASE, THE RENAL DRUG-ELIMINATION SHOULD BE CONSIDERED SIMILAR OR LOWER THAN THE ONE OF A NON-OBESSE PATIENT.	36
FIGURE 7 : PRESENTATION DES DIFFERENTES PAGES DU SITE ADAPT'OBESSE. EN HAUT A GAUCHE PRESENTE LA PAGE « FORMULES ET METHODES UTILISEES », EN HAUT A DROITE PAGE DE LA « CALCULATRICE » QUI EST L'OUTIL D'AJUSTEMENT DE DOSE A L'OBESITE. CETTE PAGE EST LA PAGE D'ACCUEIL DU SITE. L'ECRAN EN BAS A GAUCHE CORRESPOND A LA CAPTURE D'ECRAN DE LA PAGE DE CONTACT. AU MILIEU EN BAS LA PAGE « BIBLIOGRAPHIE QUI REFERENCE L'ENSEMBLE DE LA BIBLIOGRAPHIE UTILISEE POUR LA CONSTRUCTION DES ADAPTATIONS. EN BAS A DROITE LA PAGE « OBJECTIFS D'ADAPT'OBESSE » QUI PRESENTE LA CONSTRUCTION, LES OBJECTIFS ET LA FAÇON DONT L'UTILISATEUR DOIT ABORDER LE SITE.	59
FIGURE 8 : PRESENTATION DE LA PAGE D'ADAPTATION D'UNE DOSE D'AMIKACINE DE 15 MG/KG/J CHEZ UN HOMME OBESSE DE 140 KG POUR 175 CM.	61
FIGURE 9 : ALERTE SUR UN ECART ABSOLU > 50 % ENTRE LA POSOLOGIE PRESCRITE ET L'ADAPTATION ET PICTOGRAMMES D'ALERTE SUR LA FONCTION RENALE ET LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE. À LA SUITE DU RENSEIGNEMENT D'UN POIDS ABERRANT DU PATIENT A ADAPTER (1400 KG), L'ECART ABSOLU ENTRE LA DOSE PRESCRITE ET AJUSTEE D'AMIKACINE EST SUPERIEURE A 50 %. LE SITE SUGGERE DE CONTROLER LES INFORMATIONS RENSEIGNEES. DES PICTOGRAMMES D'ALERTE SUR LA FONCTION RENALE ET LA RECOMMANDATION D'UTILISER LE SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE SONT EGALEMENT PRESENTS.	62
FIGURE 10 : ÉCRAN D'ACCUEIL DE LA FONCTION D'ÉDITION. CET ECRAN PRESENTE TOUTES LES MOLECULES REFERENCEES SUR LE SITE, FACILEMENT ACCESSIBLE PAR L'UTILISATION DU CHAMP DE RECHERCHE. DES BOUTONS PERMETTENT L'ÉDITION OU LA SUPPRESSION D'UNE MOLECULE. UN BOUTON PERMET L'ÉDITION D'UNE NOUVELLE MOLECULE.	63
FIGURE 11 : PRESENTATION DE LA PAGE D'ÉDITION D'ADAPTATION DE DOSE.	64
ANNEXE 1: LISTE DES 84 MOLECULES ET MODALITES D'ADMINISTRATION REFERENCEES SUR LE SITE ADAPT'OBESSE EN SEPTEMBRE 2022. LE TABLEAU PRESENTE CLASSE PHARMACOLOGIQUE, LA DCI, LA VOIE D'ADMINISTRATION ET LE SCHEMA D'ADMINISTRATION.	78

Table des tableaux

TABLE 1 : DISTRIBUTION FEATURES IN OBESE COMPARED TO NON-OBESE PATIENTS BETWEEN HYDROPHILIC MOLECULES (BLUE) AND LIPOPHILIC MOLECULES (YELLOW). THE LOGP VALUES COME FROM PUBCHEM® DATABASE. THE DIFFERENCE BETWEEN OBESE AND NON-OBESE IS REPORTED TO NON-OBESE VALUE EXPRESS IN PERCENT: $(\text{OBESE VALUE} - \text{NON-OBESE VALUE}) / \text{NON-OBESE VALUE} * 100$21

Annexes

CLASSE PHARMACEUTIQUE	DCI	VOIE D'ADMINISTRATION	SCHEMA D'ADMINISTRATION
ALKYLANT	Busulfan	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
ALKYLANT	Cyclophosphamide	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
AMINOSIDE	Amikacine	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
AMINOSIDE	Gentamicine	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
AMINOSIDE	Streptomycine	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
AMINOSIDE	Tobramycine	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
ANTI NEOPLASIQUE	Thiotepa	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
ANTICOAGULANT ORAL DIRECT	Apixaban	ORALE	DISCONTINUE
ANTICOAGULANT ORAL DIRECT	Dabigatran	ORALE	DISCONTINUE
ANTICOAGULANT ORAL DIRECT	Edoxaban	ORALE	DISCONTINUE
ANTICOAGULANT ORAL DIRECT	Rivaroxaban	ORALE	DISCONTINUE
ANTIFONGIQUE	Amphotericine B conventionnelle	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
ANTIFONGIQUE	Amphotericine B liposomale	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
ANTIFONGIQUE	Fluconazole	INTRAVEINEUX	DOSE DE CHARGE
ANTIFONGIQUE	Fluconazole	INTRAVEINEUX	DOSE D'ENTRETIEN
ANTIFONGIQUE	Fluconazole	ORALE	DOSE DE CHARGE
ANTIFONGIQUE	Fluconazole	ORALE	DOSE D'ENTRETIEN
ANTIFONGIQUE	Flucytosine	INTRAVEINEUX	CONTINUE
ANTIFONGIQUE	Flucytosine	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
ANTIFONGIQUE	Flucytosine	ORALE	DISCONTINUE
ANTIFONGIQUE	Posaconazole	INTRAVEINEUX	DOSE DE CHARGE
ANTIFONGIQUE	Posaconazole	INTRAVEINEUX	DOSE D'ENTRETIEN
ANTIFONGIQUE	Posaconazole	INTRAVEINEUX	PROPHYLAXIE
ANTIFONGIQUE	Posaconazole	ORALE	DOSE DE CHARGE
ANTIFONGIQUE	Posaconazole	ORALE	DOSE D'ENTRETIEN
ANTIFONGIQUE	Posaconazole	ORALE	PROPHYLAXIE
ANTIFONGIQUE	Voriconazole	INTRAVEINEUX	DOSE DE CHARGE

ANTIFONGIQUE	Voriconazole	INTRAVEINEUX	DOSE D'ENTRETIEN
ANTIFONGIQUE	Voriconazole	ORALE	DOSE DE CHARGE
ANTIFONGIQUE	Voriconazole	ORALE	DOSE D'ENTRETIEN
CARBAPENEM	Ertapenem	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CARBAPENEM	Imipenem / Cilastatine	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CARBAPENEM	Meropenem	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Cefamandole	INTRAVEINEUX	PROPHYLAXIE
CEPHALOSPORINE	Cefazoline	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Cefazoline	INTRAVEINEUX	PROPHYLAXIE
CEPHALOSPORINE	Cefepime	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Cefotaxime	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Cefotaxime	INTRAVEINEUX	PROPHYLAXIE
CEPHALOSPORINE	Cefoxitine	INTRAVEINEUX	PROPHYLAXIE
CEPHALOSPORINE	Ceftaroline	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Ceftazidime	INTRAVEINEUX	CONTINUE
CEPHALOSPORINE	Ceftazidime	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Ceftriaxone	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Cefuroxime	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
CEPHALOSPORINE	Cefuroxime	INTRAVEINEUX	PROPHYLAXIE
ECHINOCANDINE	Caspofungine	INTRAVEINEUX	DOSE DE CHARGE
ECHINOCANDINE	Caspofungine	INTRAVEINEUX	MAINTENANCE
ECHINOCANDINE	Micafungine	INTRAVEINEUX	DOSE DE CHARGE
ECHINOCANDINE	Micafungine	INTRAVEINEUX	DOSE D'ENTRETIEN
FLUOROQUINOLONE	Ciprofloxacin	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
FLUOROQUINOLONE	Ciprofloxacin	ORALE	DISCONTINUE
FLUOROQUINOLONE	Levofloxacin	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
FLUOROQUINOLONE	Levofloxacin	ORALE	DISCONTINUE
GLYCOPEPTIDE	Vancomycine	INTRAVEINEUX	DOSE DE CHARGE
GLYCOPEPTIDE	Vancomycine	INTRAVEINEUX	DOSE D'ENTRETIEN

HEPARINE	Dalteparine	SOUS-CUTANÉE	CURATIVE
HEPARINE	Dalteparine	SOUS-CUTANÉE	PREVENTIVE
HEPARINE	Enoxaparine	SOUS-CUTANÉE	CURATIVE
HEPARINE	Enoxaparine	SOUS-CUTANÉE	PREVENTIVE
HEPARINE	Nadroparine	SOUS-CUTANÉE	CURATIVE
HEPARINE	Tinzaparine	SOUS-CUTANÉE	CURATIVE
INHIBITEUR DE TOPOISOMERASE II	Etoposide	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
LIPOPEPTIDE	Daptomycine	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
MACROLIDE	Azithromycine	ORALE	DISCONTINUE
MACROLIDE	Clarithromycine	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
MACROLIDE	Erythromycine	INTRAVEINEUX	CONTINUE
MACROLIDE	Erythromycine	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
MACROLIDE	Erythromycine	ORALE	DISCONTINUE
MACROLIDE	Josamycine	ORALE	CONTINUE
MACROLIDE	Roxithromycine	ORALE	DISCONTINUE
MACROLIDE	Spiramycine	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
MACROLIDE	Spiramycine	ORALE	DISCONTINUE
MONOBACTAM	Aztreonam	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
OXAZOLIDINONE	Linezolid	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
OXAZOLIDINONE	Linezolid	ORALE	DISCONTINUE
PENICILLINE	Amoxicilline	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
PENICILLINE	Amoxicilline	ORALE	DISCONTINUE
PENICILLINE	Cloxacilline	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
PENICILLINE	Cloxacilline	ORALE	DISCONTINUE
PENICILLINE	Oxacilline	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
PENICILLINE	Piperacilline/Tazobactam	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE
PENICILLINE	Temocilline	INTRAVEINEUX_INTRAMUSCULAIRE	DISCONTINUE
SULFAMIDE ANTIBACTERIEN	Sulfamethoxazole	INTRAVEINEUX	DISCONTINUE

Annexe 1: Liste des 84 molécules et modalités d'administration référencées sur le site Adapt'Obese en septembre 2022. Le tableau présente classe pharmacologique, la DCI, la voie d'administration et le schéma d'administration

Impacts pharmacocinétiques de l'obésité

RÉSUMÉ

Introduction

Le nombre d'adultes obèses dans le monde a triplé entre 1975-2014 (NCD-RisC, 2016). L'obésité est définie par un IMC > 30 kg/m² et se caractérise par une accumulation de tissu adipeux responsable de comorbidités. Ces modifications physiopathologiques peuvent impacter la pharmacocinétique de nombreux médicaments.

Sujets et Méthodes

L'objectif de ce travail a été d'établir un état des lieux des connaissances portant sur les impacts pharmacocinétiques de l'obésité par la revue de la littérature scientifique. Des ajustements posologiques nécessaires à cette population ont été mis à disposition par la création et le développement de l'outil en ligne, www.adaptobese.com.

Résultats

Le travail a conduit à la rédaction d'une revue de la littérature sur les modifications liées à l'obésité des quatre grandes phases pharmacocinétiques. Il constitue la première partie du manuscrit, prémisses au deuxième objectif de ce projet de thèse, qui est la création de l'outil en ligne d'adaptation de posologies aux patients obèses (www.adaptobese.com), dont la construction et le fonctionnement sont ici présentés.

Conclusion

Ce travail met en lumière la carence de données sur le sujet au regard de la proportion de la population obèse. Pourtant les importantes modifications pharmacocinétiques devraient conduire à considérer les patients obèses comme des patients à risque pharmacocinétique au même titre que l'insuffisance rénale ou hépatique et faire recourir à des ajustements de dose plus systématique, comme ceux proposés par le site www.adaptobese.com.

Mots-clés : obésité, pharmacocinétique, adaptation de dose, médicaments, [adaptobese.com](http://www.adaptobese.com)

Pharmacokinetic impacts of obesity

ABSTRACT

Introduction

The number of obese adults in the world tripled between 1975-2014 (NCD-RisC, 2016). Obesity is defined by a BMI > 30 kg/m² and is characterized by an accumulation of adipose tissue responsible for comorbidities. These pathophysiological changes can impact the pharmacokinetics of many drugs.

Subjects and Methods

The objective of this work was to establish an inventory of knowledge about the pharmacokinetic impacts of obesity by reviewing the scientific literature. Necessary dosage adjustments for this population have been made available through the creation and development of the online tool, www.adaptobese.com.

Results

The work led to the review of the literature about obesity-related modifications of the four pharmacokinetic phases. It constitutes the first part of this manuscript and the premise for the second objective of this thesis project, which is the creation of the online tool for adjusting dosages for obese patients (www.adaptobese.com) whose construction and operation are presented here.

Conclusion

This work highlights the lack of data about the subject regarding the proportion of the obese population. However, the significant pharmacokinetic changes should lead to considering obese patients as patients with pharmacokinetic risks in the same way as patients with renal or hepatic impairment, and resort more systematically to dose adjustments, such as those proposed by www.adaptobese.com.

Keywords : obesity, pharmacokinetic, dose-adjustment, drugs, [adaptobese.com](http://www.adaptobese.com)