

Adaptation posologique chez le sujet obèse

Dosing in Obese Subject

C. Lloret-Linares · L. Hachon

Reçu le 23 janvier 2015 ; accepté le 21 mai 2015
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

Résumé L'excès pondéral, du fait de sa prévalence et de ses comorbidités multiples, est tel que nous soignons de plus en plus de patients obèses, nous incitant à nous interroger sur le juste dosage des médicaments. Dans cette mise au point sont abordées les modifications physiologiques liées à l'obésité et les modifications de pharmacocinétique associées, notamment du fait de modifications de distribution et de métabolisme des médicaments. Dans la plupart des situations, il n'existe pas de recommandations particulières concernant l'adaptation des doses des médicaments chez les sujets obèses. Une prescription *off-label* en l'absence de recommandations peut être envisagée si elle est suffisamment documentée. Elle doit cependant rester prudente, car les modifications physiologiques associées à l'obésité n'impliquent pas nécessairement un risque de sous-dosage.

Mots clés Obésité · Pharmacocinétique · Métabolisme · Adaptation des doses

Abstract The excess of body-weight, by its prevalence and its associated-complications, explain that more and more obese patients are treated, encouraging a reflexion about dosing consideration. In this review, we focus on the physiological changes linked with obesity and the associated changes in drug pharmacokinetics, especially as changes in drug distribution and metabolism occur. In many situations, no recommendation exists for adjusting drug dosage in obese subjects. An "off-label" prescription, when dosage recommendations are lacking, is possible if sufficiently documen-

ted. However it must remain careful, as physiological changes linked to obesity are not necessarily associated with a risk of drug under-dosing.

Keywords Obesity · Pharmacokinetics · Metabolism · Dosing

Introduction

L'obésité, définie par un excès de masse grasse ayant des conséquences pour la santé et donc reconnue comme une maladie à part entière par l'OMS en 1997, est quantifiée par le calcul de l'indice de masse corporelle (IMC : rapport du poids sur le carré de la taille, exprimé en kilogramme par mètre carré [kg/m^2]) supérieur à $30 \text{ kg}/\text{m}^2$. L'obésité morbide est définie par un IMC supérieur à $40 \text{ kg}/\text{m}^2$. L'enquête épidémiologique ObÉpi-Roche 2012 menée dans la population adulte française (18 ans et plus) montre que sa prévalence n'a cessé d'augmenter au fil des années [1]. L'IMC moyen a progressé de $1,1 \text{ kg}/\text{m}^2$ en 15 ans, passant de $24,3 \text{ kg}/\text{m}^2$ en 1997 à $25,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ en 2012. Ainsi, la prévalence de l'obésité en France est de 15 % en 2012 contre 8,5 % en 1997. L'obésité morbide affecte actuellement 1,2 % de la population française. Cette augmentation concerne de nombreux autres pays. Entre 1980 et 2008, l'IMC moyen des sujets du monde entier a augmenté de $0,4 \text{ kg}/\text{m}^2$ par décennie pour les hommes et $0,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ pour les femmes [2]. Ainsi, 205 millions d'hommes et 297 millions de femmes étaient obèses en 2008 [2,3].

L'excès pondéral, du fait de sa prévalence et des comorbidités multiples qui lui sont associées, est tel que nous soignons de plus en plus de patients obèses, nous incitant à nous interroger sur le juste dosage des médicaments. À l'heure de la médecine personnalisée avec la recherche d'outils, tels que la pharmacogénétique, permettant de prédire la réponse aux traitements et d'en définir la « juste » dose, la connaissance des variabilités de métabolisme et de réponse des médicaments chez les obèses est une priorité de santé publique.

C. Lloret-Linares (✉)

Unité de recherche thérapeutique, service de médecine interne A, hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, F-75010 Paris, France
e-mail : celia.lloret-linares@lrh.aphp.fr

C. Lloret-Linares · L. Hachon

Inserm U1144, variabilité de réponse aux psychotropes, université Paris-Diderot, F-75013 Paris, France

Paris-Descartes, F-75006 Paris, France

Il s'agit d'une question difficile à traiter. La réflexion doit tenir compte, d'une part des modifications physiologiques associées à l'excès de poids et d'autre part des propriétés physicochimiques et des voies d'élimination variées des médicaments.

Dans cette mise au point seront abordées les modifications physiologiques liées à l'obésité et les modifications de pharmacocinétique qui lui sont associées, notamment du fait de modification de distribution et de métabolisme des médicaments. Nous prendrons les exemples des anti-infectieux et des médicaments utilisés en analgésie-sédation pour illustrer la complexité de cette réflexion.

Modifications physiologiques liées à l'obésité

Les modifications physiologiques associées à l'obésité sont rappelées dans le Tableau 1, avec leurs impacts potentiels sur la pharmacocinétique des médicaments.

Composition corporelle

Rappelons que le poids (la « masse corporelle »), représenté par un seul chiffre exprimé en kilogrammes, est un ensemble très hétérogène de composants (Fig. 1) [4]. Outre l'augmentation de la masse grasse, la composition corporelle du sujet obèse est caractérisée par une augmentation de la masse maigre qui porte à la fois sur la masse cellulaire active et sur le compartiment hydrique extracellulaire. La masse maigre

n'augmente pas de façon linéaire avec l'excès de poids, mais représente 20 à 40 % de l'excès de masse corporelle totale.

La valeur de l'IMC est hautement corrélée à la masse grasse mesurée, mais cet indice peut omettre de mettre en évidence des différences de masse grasse importantes (différences de composition corporelle liées à l'âge, à l'activité sportive et à l'origine géographique). La variabilité de composition corporelle entre sujets ayant le même IMC est considérable et explique la difficulté de trouver un bon indice de corpulence pour l'adaptation des posologies chez les sujets obèses.

Fonction cardiaque et vasculaire

Vascularisation du tissu adipeux

Les adipocytes sont entourés d'un réseau de capillaires, caractérisés par une haute perméabilité et une pression hydrostatique plus basse, favorisant le transport de molécules entre adipocytes et plasma. Le débit sanguin artériel au repos est généralement de 2 à 3 ml/min par 100 g de tissu adipeux, mais peut être augmenté d'un facteur 10. Ce débit augmente après l'ingestion d'un repas, mais il reste néanmoins toujours inférieur à celui observé dans le muscle squelettique (50 à 75 ml/min par 100 g) [5]. L'eau de l'espace interstitiel du tissu adipeux représente 10 %. Ce compartiment pourrait avoir des répercussions importantes chez les personnes obèses souffrant d'insuffisance cardiaque, si ce supplément de volume était redistribué dans la circulation. Cependant, la modulation du débit sanguin dans le tissu

Tableau 1 Modifications physiologiques observées chez les patients obèses pouvant modifier la PK des médicaments	
Modifications physiologiques	Conséquences
Composition corporelle Augmentation de la masse maigre, de la masse grasse, du volume sanguin circulant du volume des organes (rein notamment)	Augmentation du volume de distribution des médicaments liposolubles et hydrosolubles Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés
Modifications cardiovasculaires Augmentation de la volémie, du débit cardiaque	Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés
Modifications du métabolisme hépatique Augmentation du débit sanguin, infiltration graisseuse, et inflammation locale ; fibrose périportale et zones de nécrose	Diminution de la clairance de médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé Modification variable des réactions de phase I Augmentation de la clairance des médicaments glucuronocconjugués et sulfoconjugués
Fixation aux protéines Stable, mais dyslipidémies associées	Augmentation de la fraction libre de certains médicaments (opiacés et anesthésiques locaux)
Modifications digestives Vitesse de vidange gastrique et mobilité Prise associée de médicaments (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique) avec modification du PH digestif	Variabilité de l'absorption et de la vitesse d'absorption des médicaments

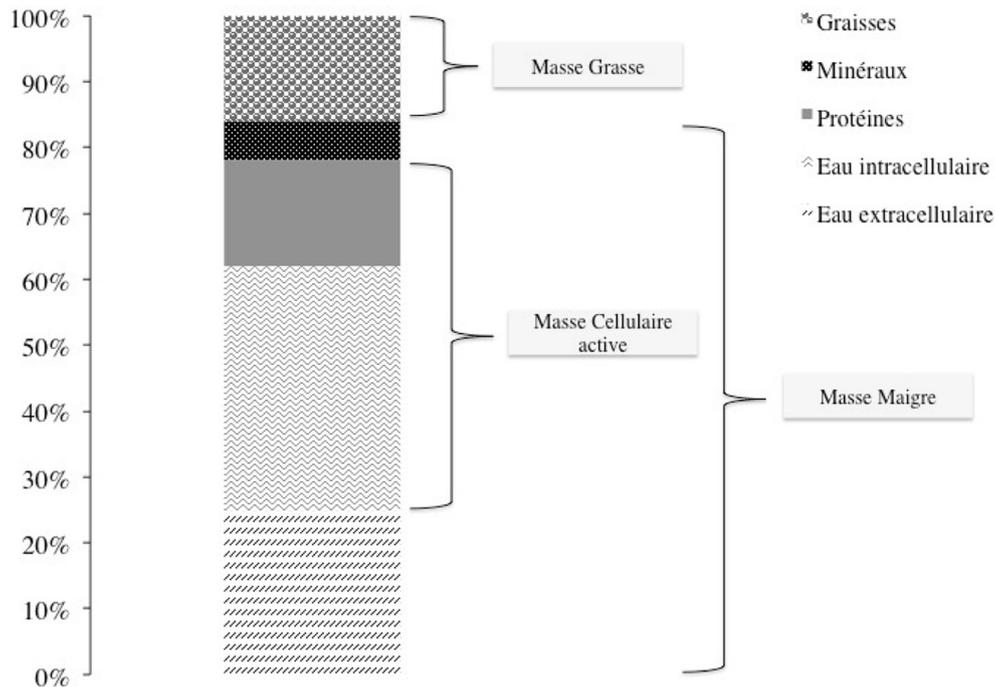


Fig. 1 Composition d'un adulte de poids normal

adipeux empêche généralement que cela ne se produise, et ce secteur vasculaire reste peu accessible aux médicaments.

Débit cardiaque

Le débit cardiaque et l'augmentation du débit sanguin systémique augmentent avec la masse grasse, mais les exigences vasculaires accrues du tissu adipeux n'en sont pas responsables, la perfusion par unité de tissu adipeux diminuant avec l'augmentation de la masse grasse. Les augmentations concomitantes de la masse maigre, du volume sanguin total, du volume systolique et de la masse ventriculaire gauche avec l'obésité interviennent dans la détermination de ce phénomène [5]. En effet, l'obésité s'accompagne d'une augmentation du débit cardiaque, car la demande métabolique est accrue avec l'excès de poids. Elle entraîne une augmentation du travail cardiaque en rapport avec une augmentation du volume d'éjection, le rythme cardiaque n'augmentant pas. Les majorations progressives des pressions de remplissage ventriculaires gauches et de son volume peuvent favoriser la dilatation, puis l'augmentation de la masse myocardique et une hypertrophie ventriculaire gauche, elle-même à risque de dysfonction diastolique [6].

Fonction hépatique

La stéatose hépatique survient quand le taux d'absorption des acides gras hépatiques à partir du plasma et leur synthèse de novo sont supérieurs à leurs taux d'élimination et de

transport via les lipoprotéines [7]. La surcharge lipidique explique en grande partie l'augmentation du volume du foie. Elle est associée à de nombreuses anomalies du métabolisme du glucose, des acides gras et des lipoprotéines, qui participent, avec l'excès de tissu adipeux, au développement de l'insulinorésistance, des dyslipidémies et d'autres facteurs de risque cardiométaboliques associés à la stéatose hépatique [7]. La stéatose hépatique est associée à une inflammation du tissu hépatique et peut évoluer vers la stéatose hépatique non alcoolique (*non-alcoholic steatohepatitis*, NASH) qui associe, à la stéatose hépatique, des altérations des hépatocytes (telles qu'une ballonnisation ou une nécrose), la présence d'agrégats de cytokératine, un infiltrat inflammatoire lobulaire contenant de façon prédominante des polynucléaires neutrophiles [7]. À un stade plus évolué, une fibrose sinusoidale ou centrolobulaire s'installe avec un risque de cirrhose, dont la prévalence ne cesse de croître.

Fonction rénale

L'obésité est associée à une augmentation de la pression artérielle systémique, du débit plasmatique rénal, du débit de filtration glomérulaire et du taux d'excrétion d'albumine [8]. L'excès de pression transcapillaire hydrostatique favorise une hyperfiltration et peut engendrer un syndrome néphrotique, voire une insuffisance rénale [8]. La glomérulopathie liée à l'obésité a été définie morphologiquement comme une « glomérulomégalie » avec ou sans hyalinose segmentaire et focale. Rappelons que l'augmentation de la

taille des différents organes (reins, foie et cœur) avec le poids n'est pas linéaire. En particulier l'augmentation de la taille des reins n'est pas aussi importante que celle des autres organes, dont l'augmentation de taille est en partie liée aux dépôts lipidiques [9].

Protéines de l'inflammation, adipokines et obésité

Le tissu adipeux hypertrophié et des cellules inflammatoires en son sein, telles que les macrophages, expriment des facteurs pro- et anti-inflammatoires, des cytokines inflammatoires, incluant des protéines de la phase aiguë de l'inflammation [10]. Ainsi, l'obésité est considérée comme un état inflammatoire chronique évoluant à bas bruit, à l'instar de nombreuses pathologies qui lui sont associées comme, entre autres, l'athérosclérose, le diabète de type II et certaines maladies hépatiques. Par ailleurs, les adipocytes produisent une quantité notable de molécules identifiées comme étant des « adipokines », dont certaines ont un statut d'hormone. Les productions de cytokines et d'adipokines sont étroitement liées.

Modification de distribution des médicaments chez les patients obèses

Modifications de l'absorption des médicaments

La plupart des médicaments étant administrés par voie intraveineuse en réanimation, nous abordons ici très brièvement les modifications potentielles d'absorption entérale des médicaments chez les sujets obèses, qui pourraient faire l'objet d'une mise au point à elles seules. L'effet de premier passage des médicaments est susceptible d'être modifié au même titre que l'est leur métabolisme hépatique, discuté plus loin dans cette mise au point. Il est par ailleurs évident que la chirurgie de l'obésité, du fait de modifications du circuit digestif, notamment dans le cas des chirurgies de malabsorption (*bypass* gastrique, diversion biliopancréatique), expose au risque de modifications de l'absorption des médicaments. Celles-ci semblent liées aux propriétés physicochimiques de la molécule, à sa galénique, au lieu préférentiel d'absorption par l'intestin grêle et probablement au délai depuis la chirurgie [11].

Facteurs déterminants de la distribution des médicaments

La distribution tissulaire dépend de différents facteurs :

- la perfusion sanguine tissulaire ;
- la diffusion tissulaire dépendante elle-même des caractéristiques physicochimiques du médicament (degré de

lipophilie) et des mécanismes de passage transmembranaire (par exemple, le cerveau et la barrière hématoencéphalique ont une paroi vasculaire composée de capillaires continus difficilement franchissables) pouvant impliquer des transporteurs membranaires ;

- la liaison aux protéines plasmatiques ;
- l'éventuelle élimination du médicament par le tissu considéré.

Distribution et obésité

Les modifications du volume de distribution induites par l'obésité sont multifactorielles et influencées par les modifications de la composition corporelle abordées précédemment. Elles dépendent en effet de l'augmentation de la masse grasse, de la masse maigre, du volume sanguin et de la taille des principaux organes. Elles sont à l'origine d'une augmentation du volume du compartiment central. Cela peut nécessiter d'administrer une dose initiale plus importante d'un médicament pour obtenir le même effet pharmacologique. Cependant, chez les sujets obèses, l'augmentation du volume de distribution à l'équilibre d'un composé donné dépend de l'affinité relative du composé pour les différents tissus.

Médicaments hydrosolubles et obésité

La distribution des agents hydrosolubles, dont les volumes de distribution sont souvent moins importants que ceux des agents liposolubles, n'est en règle générale que peu modifiée. Cependant, l'étude des aminosides, de l'ibuprofène, du paracétamol, par exemple, montre une nette augmentation du volume de distribution à l'état stable dans la population obèse [12–15]. Cette augmentation a été attribuée à la contribution relative des liquides extracellulaires dans le tissu adipeux et à l'augmentation de la masse maigre. L'étude de la distribution de l'antipyrine, utilisée comme marqueur de l'eau totale, montre que si son volume de distribution rapporté au poids corporel est significativement plus bas chez les sujets obèses, ce même volume rapporté au poids idéal est statistiquement plus élevé, ce qui traduit bien une augmentation de l'eau totale, mais qui n'est pas exactement parallèle à l'augmentation du poids corporel [15]. Par conséquent, on doit s'attendre chez un sujet obèse à une augmentation de la distribution des agents hydrosolubles (curares par exemple) sans que l'on puisse cependant utiliser les schémas posologiques habituels rapportés au poids corporel. Certains auteurs utilisent comme facteurs de corpulence, entre le poids idéal et le poids réel, un poids ajusté prenant en compte 40 % de l'excès pondéral, afin de prédire les données pharmacocinétiques de médicaments hydrosolubles, tels que les antibiotiques [16].

Médicaments liposolubles et obésité

La distribution des agents dans le tissu adipeux dépend de leur liposolubilité exprimée le plus souvent par le coefficient P de partage octanol/eau, bien que ce paramètre ne soit peut-être pas toujours un très bon reflet de la liposolubilité in vivo [17]. Certains agents, avec un coefficient P traduisant une bonne affinité pour les lipides et la capacité de franchir les barrières lipidiques, ne présentent pas obligatoirement une distribution importante dans le tissu adipeux comme, par exemple, le propofol, dont le coefficient LogP est inférieur à 20 [18]. Dans ce cas, le volume de distribution à l'état stable de ces agents est augmenté chez le sujet obèse, de façon proportionnelle à celle du poids corporel. D'autres agents se distribuent de façon préférentielle dans le tissu adipeux par rapport à d'autres tissus, tels que le midazolam (LogP = 34), le thiopental (LogP = 89) [17,19]. Dans ce cas, l'augmentation du volume de distribution à l'état stable est proportionnellement plus importante que celle du poids corporel.

Liaison aux protéines des médicaments et obésité

Les concentrations d' α 1-glycoprotéine acide peuvent doubler chez le sujet obèse par rapport à celles observées chez les sujets de poids normal [20]. Cela entraîne une diminution de la fraction libre, active, des agents faiblement basiques qui se lient à cette protéine comme, par exemple, l'érythromycine, la lidocaïne, la bupivacaïne, l'alfentanil, le fentanyl (en partie), le sufentanil, et être source d'une diminution du métabolisme hépatique.

Autres

D'autres dysfonctionnements cardiaques et vasculaires surviennent plus fréquemment chez les sujets obèses et contribuent à accroître les différences de physiologie, notamment cardiovasculaire, qui existent avec les sujets de poids normal : insuffisance veineuse, thromboses veineuses et embolies pulmonaires, dysfonction endothéliale, hypertension artérielle pulmonaire, accidents vasculaires cérébraux, coronaropathie, arythmies cardiaques.

Modification de l'élimination des médicaments chez les patients obèses

Enzymes, transporteurs, généralités

Les réactions de phase I, par les enzymes de la famille des cytochromes P450, et les réactions de phase II, dont les enzymes catalysent des réactions de conjugaison, ont pour point commun de permettre au médicament de perdre toute

activité pharmacologique, sauf pour différentes exceptions où le métabolisme permet l'obtention de la forme active du médicament (ex. : la codéine). Le foie participe largement à l'élimination et à l'excrétion des médicaments par le biais du système biliaire, de même que les reins via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire (sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation).

Des transporteurs interviennent dans les phases d'absorption, de distribution et d'élimination des médicaments et surtout de leurs dérivés conjugués, puisqu'ils sont présents au niveau de plusieurs membranes cellulaires. Il s'agit des transporteurs ABC (*ATP-binding cassette*), tels que la P-glycoprotéine (P-gp) et la superfamille des transporteurs de solutés (SoLute Carriers [SLC]).

Enzymes, transporteurs et obésité

Certains médicaments sont hautement métabolisés par certains cytochromes et leur pharmacocinétique informe sur leur activité. Brill et al. ont récemment effectué la revue de la littérature d'études pharmacocinétiques de ces substrats chez des patients obèses et non obèses, permettant d'envisager les modifications de l'activité de ces enzymes [21]. Le Tableau 2 illustre les résultats de ces différentes études. Notons que les effectifs de patients avec une obésité morbide (IMC > 40 kg/m²) étaient faibles dans ces études. Le CYP3A4 et le transporteur P-gp sont impliqués dans le métabolisme et l'efflux de nombreux médicaments, au niveau entérocytaire et hépatocytaire. Nous les prenons en exemple pour illustrer l'effet de l'obésité sur leur activité.

L'activité du CYP3A4 a été largement étudiée chez les patients obèses, avec des résultats parfois contradictoires. En effet, Brill et al. ont montré une diminution de la clairance de nombreux substrats du CYP3A4 [21]. Ulvestad et al. ont d'ailleurs décrit une diminution du contenu hépatique et intestinal en CYP3A4 avec l'IMC [22]. En revanche, dans une étude récente, Brill et al. ont évalué la pharmacocinétique du midazolam administré par voie orale et par voie intraveineuse chez des sujets obèses et des sujets non obèses [23]. Ils ont montré que la biodisponibilité du midazolam était supérieure chez les sujets obèses, tandis que la clairance n'était pas modifiée (après administration orale ou intraveineuse), ces données allant dans le sens d'une diminution de l'effet de premier passage, voire d'une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients obèses.

Le substrat spécifique de la P-gp le plus connu est la digoxine. S'agissant d'un médicament à marge thérapeutique étroite, des études pharmacocinétiques ont tenté de prédire sa « juste posologie » selon des critères clinicobiologiques. Le poids a été proposé comme déterminant de la digoxinémie dans différents travaux. Cependant, la clairance totale de la digoxine est comparable entre sujets de poids normal

Tableau 2 Effet de l'obésité sur l'activité des enzymes de phases I et II			
Enzymes de phase I			
CYP1A2	Caféine (<i>n</i> = 5) Théophylline (<i>n</i> = 3)	Tendance à une augmentation de la clairance des substrats	Résultats contradictoires
CYP2C9	Glimépéride (<i>n</i> = 1) Glipizide (<i>n</i> = 1) Ibuprofène (<i>n</i> = 1) Phénytoïne (<i>n</i> = 1)	Légère augmentation de la clairance des substrats	Légère diminution de la clairance des substrats
CYP2C19	Diazépam (<i>n</i> = 1) Déméthyl diazépam (<i>n</i> = 1)	Résultats contradictoires	Légère diminution de la clairance
CYP2D6	Dexfenfluramine (<i>n</i> = 2) Nébivolol (<i>n</i> = 1)	Tendance à une augmentation de la clairance des substrats	Absence de données
CYP2E1	Chlorzoxazone (<i>n</i> = 5) Enflurane (<i>n</i> = 2) Sévoflurane (<i>n</i> = 2) Halothane (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairances égales ou supérieures
CYP3A4	Taranabant (<i>n</i> = 1) Docétaxel (<i>n</i> = 2) Carbamazépine (<i>n</i> = 2) Érythromycine (<i>n</i> = 2) Midazolam (<i>n</i> = 1) Alprazolam (<i>n</i> = 1) Ciclosporine (<i>n</i> = 2) Trazodone (<i>n</i> = 1) Alfentanil (<i>n</i> = 1)	7/13 études : diminution de la clairance des substrats 4/13 études : diminution non significative de la clairance	Diminution de la clairance des substrats
Xanthine oxydase	Caféine (<i>n</i> = 1) 6 mercaptopurine (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	
Enzymes de phase II			
UGT1A9, 1A6, 2B15	Paracétamol (<i>n</i> = 4)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairances égales ou légèrement diminuées
UGT1A9, 2B7, 2B15	Oxazépam (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Augmentation significative de la clairance
UGT sulfoconjugaison	Garénoxacine (<i>n</i> = 1)	Augmentation significative de la clairance des substrats	Clairances égales ou légèrement diminuées

n : nombre d'études rapportées avec ces substrats.

et sujets obèses [24]. Par ailleurs, la perte de poids, et notamment la perte de masse grasse, ne modifie ni les concentrations, ni la clairance de la digoxine administrée par voie intraveineuse, suggérant l'absence d'influence de l'obésité et de la masse grasse sur l'élimination majoritairement rénale (sécrétion tubulaire) de la digoxine et sur l'activité de la P-gp [25].

Influence de l'obésité sur le débit sanguin hépatique

La stéatose hépatique favorise le rétrécissement des capillaires sinusoidaux et une altération de la morphologie fonctionnelle du foie. Cependant, l'augmentation du volume plasmatique et du débit cardiaque peuvent maintenir le débit sanguin hépatique.

Les produits à clairance intrinsèque élevée (supérieure à 1,5 l/min), tels que le propofol et le sufentanil, sont très dépendants du flux sanguin hépatique et en sont un marqueur potentiel [21]. La clairance du propofol est supérieure chez les patients obèses par rapport aux sujets de poids normal; en revanche lorsque la clairance est ajustée sur le poids, les clairances ne sont pas différentes. S'agissant du sufentanil, sa clairance n'est pas différente entre sujets obèses et de poids normal, mais la normalisation sur le poids révèle une diminution de celle-ci, traduisant la présence de manifestations mécaniques locales, volontiers compensées par l'augmentation des débits sanguins. Cette observation est également vraie pour le fentanyl, dont la clairance est supérieure chez les sujets obèses par rapport aux non obèses, mais inférieure lorsqu'elle est ajustée au poids [26].

Influence de l'obésité sur la clairance rénale

De nombreux médicaments, tels que les antibiotiques et les héparines de bas poids moléculaire éliminés par filtration glomérulaire, ont une clairance augmentée chez les patients obèses. La clairance de la vancomycine, par exemple, est effectivement corrélée au poids corporel total [27,28]. Toutefois les différences de clairance apparaissent significatives, dans certains cas, uniquement lorsque le degré d'obésité est important. Après normalisation sur le poids, la filtration glomérulaire est comparable à celle des sujets de poids normal, supposant qu'il n'y ait pas de facteur autre que l'excès de masse corporelle, tel qu'une augmentation de l'activité de transporteurs, dans la détermination de la filtration glomérulaire des patients obèses.

L'estimation de la clairance de la créatinine est souvent utilisée pour prédire l'élimination des médicaments à élimination rénale dominante, ajuster les posologies et définir les intervalles d'administration [29,30]. Cependant, les modifications physiologiques et la masse musculaire n'augmentent pas de façon linéaire avec le poids corporel total. Ainsi, la clairance de la créatinine calculée à l'aide de l'équation de Cockcroft-Gault, directement corrélée au poids, est surestimée chez les patients obèses. À l'inverse l'équation MDRD (*modification of diet in renal disease* = $175 \times [\text{créatinine } (\mu\text{mol/l} \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203} \times 0,742 \text{ [si femme]} \times 1,212 \text{ [si noir]}]$) tient compte de l'âge, du sexe, de la créatininémie et de l'ethnie, et risque de sous-estimer l'augmentation du débit de filtration glomérulaire liée à l'obésité [31].

Certains auteurs ont trouvé que la surface corporelle était un bon outil pour ajuster des posologies de médicaments, notamment hydrophiles [30]. Effectivement la surface corporelle n'augmente pas linéairement avec l'obésité, à l'image de l'excès de masse non grasse déterminant l'excès de filtration glomérulaire. Pour les mêmes raisons, une mesure de la masse musculaire ou de l'eau corporelle totale serait pertinente pour expliquer les variations de clairance de certains médicaments à élimination rénale.

Différents travaux sont en faveur d'une augmentation de la sécrétion tubulaire des médicaments. Cependant, les clairances normalisées par le poids corporel sont comparables ou légèrement inférieures chez les patients obèses en comparaison aux patients non obèses [21].

Peu d'études renseignent sur l'influence de l'obésité sur la réabsorption tubulaire des médicaments, mais celle-ci pourrait être diminuée. Des médicaments comme la gentamicine et le phénobarbital pourraient être concernés par une diminution de leur réabsorption tubulaire, mais il s'agit d'une étape assez limitée de l'élimination des médicaments et les conséquences cliniques d'une moindre réabsorption tubulaire sont probablement faibles.

Modifications de la pharmacodynamie des médicaments liées à l'obésité

Modifications physiologiques de l'obésité

La liste d'exemples de conséquences directes de l'obésité sur la pharmacodynamie des médicaments est longue, car elle inclut des mécanismes physiopathologiques à l'origine de la pathologie traitée.

Certaines situations sont moins évidentes, mais pourraient être source d'une variabilité importante de la réponse. L'inflammation associée à l'obésité s'accompagne d'un excès de risque de dépression et des modifications des circuits neuro-naux [32]. Les modifications du comportement alimentaire le sont également [33]. Dès lors, des modifications de la réponse à des traitements psychotropes, par rapport à des patients non obèses, sont possibles. De la même façon que se pose la question de l'influence de l'obésité, des adipokines et cytokines sur l'expression et l'activité des enzymes et transporteurs des médicaments, on peut s'interroger sur le passage des médicaments au niveau de la barrière hématoencéphalique. À ce jour, il n'y a cependant pas d'étude chez l'homme permettant de discuter cette hypothèse.

Complications de l'obésité

Le syndrome d'apnée du sommeil est fréquent chez les patients obèses. Il affecte 4 à 50 % des patients, et cette prévalence augmente avec le degré de sévérité de l'obésité [34]. Il s'accompagne d'un risque de 18 à 31 % d'hypoventilation alvéolaire avec hypoxémie chez les sujets ayant un IMC supérieur ou égal à 40 kg/m² [34]. La prise en compte de cette hypoxémie lors de la prescription de médicaments favorisant une dépression respiratoire est évidente. Il est légitime de suspecter une augmentation du risque d'hypoxie chez ces patients. Ce risque est bien connu des anesthésistes, qui ont rapporté des épisodes fréquents de désaturation en postopératoire de chirurgie chez les patients obèses et un risque accru d'extubation difficile [35]. Cependant, ceux-ci pourraient concerner autant les patients souffrant d'un syndrome d'apnée du sommeil que ceux en étant indemnes, suggérant que les apnées du sommeil ne sont pas un facteur indépendant de risque de désaturation dans cette population [36].

Compte tenu de l'épaisseur du tissu sous-cutané des sujets obèses, la diffusion des antibiotiques à leur niveau pourrait être altérée, et dans un contexte de chirurgie viscérale, un doublement de la dose d'antibiotiques en prévention d'infection du site opératoire a été proposé par certaines équipes [37]. De la même façon, il est raisonnable de s'interroger sur le risque potentiel de la voie d'administration sous-cutanée chez les sujets obèses. Peu de travaux permettent de l'évaluer, mais ils dépendent certainement des caractéristiques physicochimiques des médicaments et de leur marge

thérapeutique [38,39]. Il semble toutefois que la pharmacocinétique et la pharmacodynamique des héparines de bas poids moléculaire administrées par voie sous-cutanée soient comparables entre sujets obèses et non obèses [39]. Rappelons que l'utilisation d'aiguilles de longueur suffisante est recommandée lorsqu'une injection par voie intramusculaire doit être réalisée chez des patients obèses.

Génétique de l'obésité

Les déterminants de l'obésité sont multiples. D'un extrême à l'autre, il existe des formes purement génétiques, liées à de rarissimes mutations (par exemple mutation du gène de la leptine ou de son récepteur) ou à des formes purement comportementales. Entre ces deux extrêmes, toutes les situations se rencontrent, mais la règle est une interaction de facteurs environnementaux, comportementaux et génétiques. Certains polymorphismes génétiques pourraient d'une part favoriser l'obésité et d'autre part influencer la pharmacodynamique de différents médicaments en termes de tolérance et d'efficacité. Le génotypage d'une population de patients obèses nous avait permis d'observer que l'allèle G du gène *OPRM1* (*opioid receptor mu 1*) codant pour le récepteur mu était plus fréquent chez des patients massivement obèses [40]. Ce polymorphisme a été associé à une diminution de la sensibilité à la douleur mécanique, une moindre efficacité de la morphine, une augmentation des quantités de morphine et de fentanyl nécessaires à l'analgésie [40].

Adaptation posologique chez le sujet obèse

Les données de la littérature concernant l'adaptation posologique chez le sujet obèse ne sont pas aussi importantes qu'elles devraient l'être au vu du problème de santé publique que représente l'obésité, et les études, souvent anciennes et de méthodologies variées, ne permettent pas toujours de répondre à des questions concernant les médicaments que nous utilisons dans notre pratique actuelle. Une difficulté pour le praticien est l'absence fréquente de recommandations, alors même que des modifications de pharmacocinétiques sont probables et démontrées dans la littérature.

Exemple des antibiotiques

L'efficacité des antibiotiques dépend de la concentration plasmatique du médicament, de sa pénétration au site infectieux et du respect des intervalles d'administration nécessaires. L'adaptation des doses, si elle est indiquée, est particulièrement nécessaire et doit être précoce chez les patients présentant un choc septique. En effet, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des antibiotiques peuvent être affectées par les modifications physiopatholo-

giques qui accompagnent cet état. Le traitement du choc septique augmente la pression intraglomérulaire et la perméabilité capillaire, favorisant un troisième secteur et résultant en une clairance rénale plus élevée [41]. À ce jour, cependant, la réflexion concernant les paramètres pharmacocinétiques est davantage adaptée au traitement des bactériémies.

Vancomycine et aminoglycosides

Ils ont été largement étudiés dans la population obèse, puisque leurs marges thérapeutiques justifient la réalisation d'un monitoring thérapeutique [30]. Le volume de distribution des aminoglycosides est augmenté (de 9 à 58 %) et peut être estimé à partir d'un poids corporel ajusté (poids corporel ajusté : poids idéal + 40 % [poids mesuré-poids idéal]), justifiant une majoration de la posologie à cet indice plutôt qu'au poids corporel total. Sa clairance augmente (de 15 à 90 %) avec l'obésité, mais l'adaptation du rythme d'administration des antibiotiques ne se justifie plus après augmentation de la posologie initiale.

Le volume apparent de distribution et la clairance corporelle totale de la vancomycine sont augmentés chez les patients obèses (de 13 à 50 % et de 130 à 150 %, respectivement) et sont davantage corrélés avec le poids corporel total qu'avec le poids corporel idéal. Ainsi, l'adaptation de la posologie sur le poids corporel total est justifiée pour limiter les modifications de clairance.

Ces changements observés dans les paramètres pharmacocinétiques de la vancomycine et des aminosides chez les patients obèses peuvent ainsi nécessiter un écart par rapport aux doses recommandées couramment administrées aux personnes non obèses.

β -lactamines

Malgré l'utilisation fréquente de cette classe d'antibiotiques, les données pharmacocinétiques sont rares et concernent davantage les céphalosporines que les pénicillines ; mais compte tenu des caractéristiques physicochimiques proches de ces molécules, elles sont probablement superposables.

Une augmentation du volume de distribution et de la clairance est observée avec ces molécules et sont variables, respectivement de 42 à 68 % et de 14 à 63 % [30]. Une part de l'élévation du volume de distribution est expliquée par une distribution partielle dans le tissu adipeux (12 à 21 % des concentrations plasmatiques). Certains auteurs, ayant doublé les posologies de β -lactamines chez des patients présentant une obésité morbide, ont observé des caractéristiques pharmacocinétiques comparables à celles du sujet de poids normal [37]. Par ailleurs, il semble que la posologie des céphalosporines devrait être augmentée chez les patients obèses pour obtenir des concentrations sériques et tissulaires similaires aux patients non obèses, élément

a priori pertinent pour la bonne évolution d'une infection à point de départ cutané [37].

Carbapénèmes

Les modifications pharmacocinétiques des carbapénèmes se majorent à mesure que l'IMC s'élève (volume de distribution et clairance), conduisant au risque d'une diminution de l'effet attendu. L'élévation de la clairance paraît multifactorielle. Un seul facteur de correction tenant compte de données anthropométriques ne permet pas à lui seul d'obtenir des concentrations souhaitées et de proposer une attitude thérapeutique simple. Toutefois, malgré leurs pharmacocinétiques différentes dans l'obésité, les schémas posologiques recommandés dans la population générale du doripénème et du mérépénème semblent adéquats chez les patients obèses [42,43].

Fluoroquinolones

Des modifications variables des paramètres pharmacocinétiques de la ciprofloxacine ont été observées et ressemblent fortement à celles observées avec les aminosides [30]. Un ajustement comparable, par voie orale ou intraveineuse, tenant compte de 40 % de l'excès de poids (poids corporel ajusté), a été proposé, en particulier pour améliorer la pénétration tissulaire de l'antibiotique.

Daptomycine

Les caractéristiques pharmacocinétiques de cet antibiotique prescrit à la posologie de 4 mg/kg dans deux groupes comparables, mais avec un IMC différent (44 versus 22 kg/m²), ont révélé une augmentation de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe de 60 %, tandis que la clairance et le volume de distribution n'étaient pas modifiés [30,44]. La pharmacodynamie de la daptomycine dépend certes de sa pharmacocinétique, mais aucun des paramètres pharmacocinétiques ne permet de prédire un risque de toxicité. Celle-ci doit donc toujours être redoutée.

Autres anti-infectieux : linézolide, sulfisoxazole, antituberculeux, antifongiques

Les données de la littérature sont éparses et insuffisantes pour appuyer des recommandations. Cependant, les quelques données disponibles concernant ces médicaments suggèrent qu'une adaptation posologique ne serait pas nécessaire, à l'exception des patients souffrant d'obésité morbide [45].

Exemple des médicaments utilisés en analgésie-sédation

Des recommandations spécifiques concernant l'anesthésie des patients obèses existent, notamment dans le contexte

de chirurgie bariatrique [46]. La prescription de médicaments anesthésiques doit toujours être précédée d'une évaluation préopératoire rigoureuse, afin d'identifier de façon individuelle les conséquences physiopathologiques de l'obésité (cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques) et d'adapter leur prescription.

Le degré de lipophilie est variable d'un médicament à l'autre et les coefficients d'extraction hépatique des médicaments sont variés. C'est pourquoi il existe des recommandations de prescription pour chaque molécule [47]. Le choix de la posologie initiale dépend de l'absorption et de la distribution du médicament, tandis que le choix de la posologie d'entretien dépend de la distribution et de la clairance du médicament.

Le Tableau 3, inspiré d'une adaptation de doses des anesthésiques proposée par Ingrande et Lemmens, inclut par ailleurs les modifications pharmacocinétiques ayant motivé les propositions d'adaptation des doses. Ces données pharmacocinétiques illustrent la variabilité de la pharmacocinétique des médicaments entre eux et combien les modifications pharmacocinétiques chez les patients obèses ne se font pas dans le même sens.

Les médicaments anesthésiques ayant une demi-vie courte et leur effet pharmacodynamique pouvant être suivi de façon simple, leur dose est souvent adaptée à l'effet, limitant le risque de toxicité de ces médicaments.

Autre exemple : l'amiodarone

La pharmacocinétique de l'amiodarone a pour particularités son volume de distribution élevé en rapport avec une lipophilie importante (jusqu'à 84 l/kg) et le temps prolongé nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre. La notion de dose de charge est quelque peu trompeuse, étant donné qu'il peut s'écouler plusieurs semaines avant obtention de concentrations à l'équilibre. La distribution tissulaire importante de l'amiodarone suggère qu'il soit nécessaire de prescrire des doses plus élevées chez les patients obèses. Cependant, il n'existe pas d'étude pharmacocinétique de l'amiodarone chez les patients souffrant d'obésité et, si elle était réalisée, les informations en découlant devraient être interprétées avec prudence, compte tenu de la variabilité interindividuelle marquée des paramètres pharmacocinétiques chez les patients de poids normal. Devant l'absence de données, le clinicien n'a guère le choix que d'utiliser des schémas posologiques recommandés couramment.

En bref

On conçoit volontiers que l'administration d'un médicament chez un sujet obèse nécessite une réelle réflexion quant au choix de sa posologie, voire de sa classe. Les éléments de réflexion étant nombreux, il importe de savoir identifier les situations thérapeutiques à risque.

Tableau 3 Pharmacocinétique des principaux médicaments anesthésiques et recommandations (selon Ingrande et Lemmens [47])									
Médicament	Vd (l)		Vd (l/kg TBW)		Clairance (ml/min)		Demi-vie		Recommandations
	Témoins	Obèses	Témoins	Obèses	Témoins	Obèses	Témoins	Obèses	
Thiopental	–	–	1,4	4,7	197,2	416,3	6,3 h	27,8 h	DI réduite
Propofol	13,0	17,9	2,09	1,8	28,3	24,3	4,1 h	4,05 h	DI et DM fondées sur le poids corporel total
Diazépam	90,1	291,9	1,533	2,81	1 600	2 300	40 h	95 h	DI fondée sur le poids corporel total, DM
Lorazépam	77	131	1,23	1,25	4 000	6 000	23,9 h	33,5 h	sur poids idéal
Midazolam	114	311	1,74	2,66	530	42	2,27 h	5,94 h	Dose adaptée sur le poids corporel total
Atracurium	8,5	8,6	0,141	0,067	404	444	19,8 min	19,7 min	Dose adaptée sur le poids corporel idéal
Vécuronium	59,0	44,7	0,99	0,47	325	260	130 min	119 min	Réduction de la vitesse de perfusion
Rocuronium	–	–	0,14	0,09	0,45	0,03	70 min	75 min	DI fondée sur le poids corporel total, puis DM réduite
Sufentanil	346	547	4,8	5,8	1 780	1 990	135 min	208 min	Dose adaptée sur le poids corporel idéal
Rémifentanil	6,8	7,5	0,1	0,07	2 700	3 100	–	–	

TBW : masse corporelle totale ; DI : dose lors de la phase d'induction ; DM : dose lors de la phase de maintenance.

Médicaments à marge thérapeutique large

Il est attendu que la variabilité liée à l'obésité ait peu d'impact sur la pharmacocinétique et donc sur la pharmacodynamique. La plupart des médicaments ont un marqueur pharmacodynamique d'efficacité simple et permettent d'adapter la dose. C'est par exemple le cas de l'HbA1C ou de l'auto-surveillance glycémique, qui permettent d'apprécier l'efficacité des médicaments antidiabétiques. Et pour ces mêmes médicaments, il n'y a aucune recommandation quant à la prescription de doses suprathérapeutiques chez les sujets obèses. Les doses recommandées dans la population générale doivent être prescrites.

Médicaments à marge thérapeutique étroite

La prescription est difficile, et ce d'autant plus que le médicament présente déjà une variabilité de pharmacocinétique dans la population générale. Ce sont des situations qui ont motivé le monitoring thérapeutique afin d'adapter la posologie (ex. : les antivitaminés K) ou qui ont un marqueur pharmacodynamique assez rapide permettant d'ajuster la posologie en temps réel (ex. : la morphine, les analgésiques opioïdes).

Situations particulières

Dans la plupart des situations, il n'existe pas de recommandations particulières et l'efficacité ou la toxicité d'une dose

inadaptée ne peuvent être appréciées que tardivement (ex. : antibiotiques), au risque de compromettre la bonne évolution du patient. Par ailleurs, les conséquences néfastes potentielles d'une non-adaptation de la dose peuvent rester méconnues en l'absence de travaux, car elles impliqueraient un essai de plusieurs années pour la mesure de son critère d'efficacité (ex. : antiagrégants plaquettaires).

S'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique relativement large, en l'absence d'adaptation posologique proposée dans le résumé des caractéristiques du produit, il pourrait être pertinent de s'appuyer sur les données de la littérature afin de documenter une prescription *off-label* (ex. : antibiotiques).

À l'inverse, dans une situation où une adaptation de la dose au poids ou à un autre indice de corpulence est recommandée, cette adaptation peut s'avérer inappropriée pour des situations d'obésité morbide (ex. : anticancéreux, immunoglobulines), mais il semble raisonnable de s'appuyer sur des recommandations nationales ou internationales, à ce jour, souvent en attente.

Conclusion

Les modifications physiologiques associées à l'obésité peuvent affecter le devenir du médicament à différents niveaux, et il n'y a pas de règle unique concernant l'adaptation posologique chez les sujets obèses. Ceux-ci sont une population à risque, non seulement du fait des incertitudes thérapeutiques

que nous pouvons avoir, mais aussi du fait de leur terrain et de leurs comorbidités. L'individualisation de la prescription et la vigilance sont particulièrement nécessaires dans ce contexte.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- ObÉpi-Roche (2012) http://www.roche.fr/content/dam/corporate/roche_fr/doc/obepi_2012.pdf
- Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al (2011) National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 377:557–67
- Ng M, Fleming T, Robinson M, et al (2014) Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 384:766–81
- Lee SY, Gallagher D (2008) Assessment methods in human body composition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 11:566–72
- Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al (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* 113:898–18
- Guerra F, Mancinelli L, Angelini L, et al (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:e16630
- Abd El-Kader SM, El-Den Ashmawy EM (2015) Non-alcoholic fatty liver disease: the diagnosis and management. *World J Hepatol* 7:846–58
- Felizardo RJ, da Silva MB, Aguiar CF, et al (2014) Obesity in kidney disease: a heavyweight opponent. *World J Nephrol* 3:50–63
- Young JF, Luecke RH, Pearce BA, et al (2009) Human organ/tissue growth algorithms that include obese individuals and black/white population organ weight similarities from autopsy data. *J Toxicol Environ Health A* 72:527–40
- Bouloumie A, Curat CA, Sengenès C, et al (2005) Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8:347–54
- Padwal R, Brocks D, Sharma AM (2010) A systematic review of drug absorption following bariatric surgery and its theoretical implications. *Obes Rev* 11:41–50
- Schwartz SN, Pazin GJ, Lyon JA, et al (1978) A controlled investigation of the pharmacokinetics of gentamicin and tobramycin in obese subjects. *J Infect Dis* 138:499–505
- Abernethy DR, Divoll M, Greenblatt DJ, et al (1982) Obesity, sex, and acetaminophen disposition. *Clin Pharmacol Ther* 31:783–90
- Abernethy DR, Greenblatt DJ (1985) Ibuprofen disposition in obese individuals. *Arthritis Rheum* 28:1117–21
- Abernethy DR, Greenblatt DJ (1986) Drug disposition in obese humans. An update. *Clin Pharmacokinet* 11:199–213
- Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ (2010) Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clin Pharmacokinet* 49:71–87
- Greenblatt DJ, Arendt RM, Abernethy DR, et al (1983) In vitro quantitation of benzodiazepine lipophilicity: relation to in vivo distribution. *Br J Anaesth* 55:985–9
- Servin F, Farinotti R, Haberer JP, et al (1993) Propofol infusion for maintenance of anesthesia in morbidly obese patients receiving nitrous oxide. A clinical and pharmacokinetic study. *Anesthesiology* 78:657–65
- Brand L, Mark LC, Snell MM, et al (1963) Physiologic disposition of methohexital in man. *Anesthesiology* 24:331–5
- Zini R, Riant P, Barre J, et al (1990) Disease-induced variations in plasma protein levels. Implications for drug dosage regimens (Part II). *Clin Pharmacokinet* 19:218–29
- Brill MJ, Diepstraten J, van Rongen A, et al (2012) Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet* 51:277–304
- Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, et al (2013) Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther* 93:275–82
- Brill MJ, van Rongen A, Houwink AP, et al (2014) Midazolam pharmacokinetics in morbidly obese patients following semi-simultaneous oral and intravenous administration: a comparison with healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 53:931–41
- Abernethy DR, Greenblatt DJ, Smith TW (1981) Digoxin disposition in obesity: clinical pharmacokinetic investigation. *Am Heart J* 102:740–4
- Ewy GA, Groves BM, Ball MF, et al (1971) Digoxin metabolism in obesity. *Circulation* 44:810–4
- Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E, et al (1991) Pharmacokinetics of sufentanil in obese patients. *Anesth Analg* 73:790–3
- Bauer LA, Black DJ, Lill JS (1998) Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 54:621–5
- Dvorchik B, Arbeit RD, Chung J, et al (2004) Population pharmacokinetics of daptomycin. *Antimicrob Agents Chemother* 48:2799–807
- Pai MP, Cojutti P, Pea F (2014) Levofloxacin dosing regimen in severely morbidly obese patients (BMI ≥ 40 kg/m²) should be guided by creatinine clearance estimates based on ideal body weight and optimized by therapeutic drug monitoring. *Clin Pharmacokinet* 53:753–62
- Pai MP, Bearden DT (2007) Antimicrobial dosing considerations in obese adult patients. *Pharmacotherapy* 27:1081–91
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al (1999) A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 130:461–70
- Miller AA, Spencer SJ (2014) Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain Behav Immun* 42:10–21
- Blum K, Han D, Femino J, et al (2014) Systematic evaluation of “compliance” to prescribed treatment medications and “abstinence” from psychoactive drug abuse in chemical dependence programs: data from the comprehensive analysis of reported drugs. *PLoS One* 9:e104275
- Balachandran JS, Masa JF, Mokhlesi B (2014) Obesity hypoventilation syndrome epidemiology and diagnosis. *Sleep Med Clin* 9:341–7
- Juvin P, Lavaut E, Dupont H, et al (2003) Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg* 97:595–600
- Ahmad S, Nagle A, McCarthy RJ, et al (2008) Postoperative hypoxemia in morbidly obese patients with and without obstructive sleep apnea undergoing laparoscopic bariatric surgery. *Anesth Analg* 107:138–43
- Toma O, Suntrup P, Stefanescu A, et al (2011) Pharmacokinetics and tissue penetration of cefoxitin in obesity: implications for risk of surgical site infection. *Anesth Analg* 113:730–7
- Shah DK, Missmer SA, Correia KF, et al (2014) Pharmacokinetics of human chorionic gonadotropin injection in obese and normal-weight women. *J Clin Endocrinol Metab* 99:1314–21

39. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, et al (2002) The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin in obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 72:308–18
40. Lloret Linares C, Hajj A, Poitou C, et al (2011) Pilot study examining the frequency of several gene polymorphisms involved in morphine pharmacodynamics and pharmacokinetics in a morbidly obese population. *Obes Surg* 21:1257–64
41. May CN, Calzavacca P, Ishikawa K, et al (2012) Novel targets for sepsis-induced kidney injury: the glomerular arterioles and the sympathetic nervous system. *Exp Physiol* 97:1168–77
42. Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, et al (2014) Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem in morbidly obese patients hospitalized in an intensive care unit. *J Clin Pharmacol* 54:324–30
43. Kays MB, Fleming MR, Cheatham SC, et al (2014) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of doripenem and meropenem in obese patients. *Ann Pharmacother* 48:178–86
44. Dvorchik BH, Damphousse D (2005) The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol* 45:48–56
45. Bhalodi AA, Papasavas PK, Tishler DS, et al (2013) Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 57:1144–9
46. Schumann R, Jones SB, Cooper B, et al (2009) Update on best practice recommendations for anesthetic perioperative care and pain management in weight loss surgery, 2004–2007. *Obesity (Silver Spring)* 17:889–94
47. Ingrande J, Lemmens HJ (2010) Dose adjustment of anaesthetics in the morbidly obese. *Br J Anaesth* 105:i16–i23