



HAL
open science

Influence des différents descripteurs de poids sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques utilisés en adaptation de posologie comparaison d'une population obèse versus non obèse

Sara Gendarmia

► **To cite this version:**

Sara Gendarmia. Influence des différents descripteurs de poids sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques utilisés en adaptation de posologie comparaison d'une population obèse versus non obèse. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04769973

HAL Id: dumas-04769973

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04769973v1>

Submitted on 6 Nov 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année: 2024

**INFLUENCE DES DIFFÉRENTS DESCRIPTEURS DE POIDS SUR LES CAPACITÉS
PRÉDICTIVES DES MODÈLES PHARMACOCINÉTIQUES UTILISÉS EN
ADAPTATION DE POSOLOGIE : COMPARAISON D'UNE POPULATION OBÈSE
VERSUS NON OBÈSE**

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

SPÉCIALITÉ : PHARMACIE HOSPITALIÈRE,

OPTION DÉVELOPPEMENT ET SÉCURISATION DES PRODUITS DE SANTÉ

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 22/10/2024

Par Mme Sara GENDARMIA

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Présidente du jury :

Mme le Pr Marie JOYEUX FAURE (tutrice pédagogique)

Membres :

M. le Dr Romain GARREAU (directeur de thèse)

M. le Pr Laurent BOURGUIGNON

M. le Dr Alain LENOIR

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS-CHERCHEURS – Année 2024 / 2025

Doyen de la Faculté – Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie – Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	Delphine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	Benoît	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
AHU	AMEN	Axelle	IBS – UMR 5075 CEA, CNRS, UGA	
PU E	BAKRI	Abdelaziz	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	Jean-Didier	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	BATANDIER	Cécile	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	Oui
MAST	BELLET	Béatrice		
MCF	BOUCHERLE	Benjamin	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	LRB - INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	Sandrine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	Jean	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	Anne	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	Wilhem	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	Benoît	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	Oui
PU E	CALOP	Jean		
MCF	CAVAILLÈS	Pierre	IAB-UMR 5309 CNRS – INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	Sébastien	CR UGA – INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	Benoit	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	Jérôme	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
PU-PH	CORNET	Muriel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU E	DANEL	Vincent		
PU E	DECOUT	Jean-Luc	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU	DEMEILLIERS	Christine	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PU E	DROUET	Christian		Oui
PU E	DROUET	Emmanuel		Oui
MCF	DURMORT	Claire	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
CDD ENS	DURVILLE	Sabine		
PU	FAURE-JOYEUX	Marie	HP2 – INSERM U1042	Oui

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PRCE	FITE	Andrée		
MCU-PH	GARNAUD	Cécile	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis		
PU-PH	GERMI	Raphaële	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
PU	GÈZE	Annabelle	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF E	GILLY	Catherine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	Christelle	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIE	Matthias	LECA – UMR CNRS 5553	
PU E	GRILLOT	Renée		
MCF	GUIEU	Valérie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	Aurélie	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA – INSERM U1055	Oui
CDD ENS	SALOMEZ-IHL	Cordelia	TIMC	
MCF	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	Sylvain	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	Serge	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	LEENHARDT	Julien	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	Jean-Luc	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	Caroline	IAB UMR INSERM U1209-CNRS 5309-UGA	
MAST	LOGEROT	Sophie	TIMC-IMAG	
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	Laurence		
CDD ENS	MEYNET	Anthony		
MCU-PH	MINOVÉS	Mélanie	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	Bello	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	Edwige	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	Farid	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
ATER	PAUL-TRAVERSAZ	Manon	TIMC	
MCF	PERES	Basile	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEUCHMAUR	Marine	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	Eric	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
CDD EC	PEYRONNEL	Célian	HP2	

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
PU	RACHIDI	Walid	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
CDD ENS	RAVELLE-CHAPUIS	Ludovic		
PU	RAVELET	Corinne	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	Christophe	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU E	ROUSSEL	Anne-Marie		Oui
PU-PH	SÈVE	Michel	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	Florence	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	Monika	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	Nicolas	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
PHU	TRUFFOT	Aurélie	IBS – UMR 5075 CEA CNRS UGA	
MCF	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	Elisa	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	
MCF	WARTHER	David	DPM – UMR 5063 CNRS	
PU E	WOUESSIDDJEWE	Denis	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BGE : Biosciences et bioIngénierie pour la santé

BIOMICS : Biomicrotechnologie et Génomique Fonctionnelle

CDD EC : CDD Enseignant Chercheur

CDD ENS : CDD Enseignant

CEA : Centre d'Etudes Nucléaires

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

EMBL : European Molecular Biology Laboratory

GIN : Grenoble Institut des Neurosciences

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LRB : Laboratoire Radiopharmaceutiques Biocliniques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCF E : Maître de Conférences des Universités Émérite

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PE : Professeur émérite

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU E : Professeur des Universités Émérite

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

PHU : Praticien Hospitalier-Universitaire

TheMAS : Techniques pour l'Évaluation et la Modélisation des Actions en Santé

TheRex : Thérapeutiques recombinantes expérimentales

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UGA : Université Grenoble Alpes

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

À la Présidente du Jury, Madame Joyeux-Faure,

De m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

À mon directeur de thèse, Romain Garreau,

Tu m'as accompagnée depuis l'externat, jusqu'à ce travail de thèse. La boucle est bouclée. Tu as une pédagogie exceptionnelle et une patience à complimenter également...! Je te souhaite plein de belles choses pour la suite. Avec toute ma sincère gratitude.

Aux membres de mon Jury,

Alain, merci d'avoir accepté de juger ce travail, mais aussi pour l'accueil chaleureux et bienveillant que j'ai reçu à Aubenas en début de parcours. Rébecca et Florent, je vous adresse également une pensée amicale.

Laurent, ta capacité à encourager la réflexion avec pédagogie est rare et précieuse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, et pour les moments moins académiques de rires et de partages.

A tous mes co-internes, un grand merci. L'internat est une belle expérience de camaraderie. Merci pour les rires partagés, les cafés qui ont réchauffé nos journées, et les débats qui ont animé nos pauses.

Table des matières

Introduction.....	11
1. PARTIE THÉORIQUE : OBÉSITÉ, PHARMACOCINÉTIQUE	13
1.1. L'obésité	13
1.1.1. Définition de l'obésité	13
1.1.2. Caractéristiques physiopathologiques de l'obésité	14
1.1.3. Épidémiologie de l'obésité dans le monde, impact sur la santé publique.....	16
1.2. Pharmacocinétique et obésité	16
1.2.1. Rappels généraux de pharmacocinétique et influence de l'obésité	16
1.2.2. Absorption	17
1.2.3. Distribution.....	17
1.2.4. Métabolisme / élimination.....	18
1.3. Prise en charge médicamenteuse du sujet obèse.....	21
1.4. Relation entre clairance et marqueur de masse corporelle.....	23
1.5. Les différentes métriques de masse corporelle : avantages et limites	24
1.5.1. Masse corporelle totale.....	25
1.5.2. Méthode de calcul du poids idéal	25
1.5.3. Méthode de calcul de la masse maigre.....	25
1.5.4. Méthode de calcul de la surface corporelle.....	27
2. PARTIE EXPÉRIMENTALE: MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE	28
2.1. Contexte	28
2.2. Matériel et méthodes.....	29
2.3. Résultats	32
2.4. Discussion	42
2.5. Conclusion	46
BIBLIOGRAPHIE.....	48
ANNEXES.....	51
SERMENT DE GALIEN.....	53

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Composition corporelle d'un adulte de poids normal .	14
Figure 2 : Évolution de la trajectoire pondérale et complications de l'obésité	15
Figure 3 : Corrélation entre covariables de taille corporelle et clairance	23
Figure 4 : Relation entre clairance des médicaments et poids corporel total : moyenne pondérée pour la clairance chez les adultes	24
Figure 5 : Graphique de la masse maigre (FFM) mesurée par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) vs (a) la FFM prédite de la population et (b) la FFM prédite individuelle, calculées à l'aide du modèle FFM	27
Figure 6 : Comparaison des méthodes paramétriques et non paramétriques dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques	29
Figure 7 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la daptomycine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B)	37
Figure 8 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la daptomycine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B)	37
Figure 9 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la lévofloxacine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B)	38
Figure 10 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la lévofloxacine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B)	38
Figure 11 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la vancomycine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B)	39
Figure 12 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la vancomycine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B)	39
Figure 13 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la ciprofloxacine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B)	40
Figure 14 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la ciprofloxacine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B)	40
Figure 15 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la daptomycine avec le IBW non obèses (A) VS obèses (B)	51

Figure 16 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonctions des valeurs observées pour la lévofloxacine avec le IBW non obèse (A) VS obèses (B)..... 51

Figure 17 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la vancomycine avec le IBW non obèses (A) VS obèses (B)..... 52

Figure 18 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la ciprofloxacine avec le IBW non obèses (A) VS obèses (B). 52

LISTE DES ÉQUATIONS

Équation 1 : Formule de l'IMC.....	13
Équation 2 : Formule de la clairance hépatique	19
Équation 3 : Clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault.....	19
Équation 4 : Formule de l'additivité des clairances.	20
Équation 5 : Formule de Devine	25
Équation 6 : Formule de Janmahasatian	26
Équation 7 : Formule du biais.....	31
Équation 8 : Formules de la MAE et MAPE	31
Équation 9 : Formule de la RMSE	31

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Tableau des catégories d'IMC et classifications associées.....	13
Tableau 2 : Résumé des modifications physiologiques chez les patients obèses pouvant modifier la PK des médicaments.....	20
Tableau 3 : Table récapitulative des caractéristiques des patients de la population étudiée	33
Tableau 4 : Résultats des MAE et RMSE par molécule après modélisation des paramètres PK selon les métriques de masse corporelle.....	35
Tableau 5 : Marqueurs d'erreurs de prédiction selon la molécule, l'obésité et la métrique de masse corporelle.	41

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAG : alpha-1-glycoprotéine acide

C : Concentration

Cl : Clairance

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CYP : Cytochromes P450

DFG : Débit de Filtration Glomérulaire

DPI : Dossier Patient Informatisé

FFM : Fat Free Mass, masse maigre

GBD : Global Burden of Disease Group

HCL : Hospices Civils de Lyon

IBW : Ideal Body Weight, poids idéal

IMC : Indice de Masse Corporelle

LBM : Lean Body Mass, masse maigre

MAE : Mean Absolute Error, erreur absolue moyenne

MAPE : Mean Absolute Percentage Error, pourcentage de l'erreur absolue moyenne

MIPD : Model Informed Precision Dosing, suivi thérapeutique aidé par un modèle

OATP : Organic-anion-transporting polypeptides, polypeptide transporteur d'anions organiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PA : Principe Actif

PK/PD : Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

RMSE : Root Mean Square Error, racine de l'erreur quadratique moyenne

SC : Surface Corporelle

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

T_{1/2} : Temps de demi-vie

TBW : Total Body Weight, poids total

UGT : Uridine Diphosphate Glucuronosyltransférase

Vd : Volume de Distribution

Introduction

L'obésité est une pathologie dont la prévalence ne cesse d'augmenter depuis le siècle dernier. Le Global Burden of Disease Group (GBD) rapportait en 2017 que « depuis 1980, la prévalence de l'obésité a doublé dans plus de 70 pays et n'a cessé d'augmenter dans la plupart des autres pays » (1). Des statistiques récentes indiquent que le surpoids et l'obésité concernent près de 2 milliards de personnes dans le monde soit près de 30% de la population (2). D'après les projections de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), entre 25 % et 29 % de la population française pourrait être en situation d'obésité d'ici 2030 (3).

Cette évolution rend cruciale la question de la prise en charge thérapeutique des patients obèses par rapport à la population générale et soulève quelques questions. Si l'obésité se manifeste par une augmentation évidente du poids corporel, d'autres paramètres physiologiques sont-ils également modifiés ? Ces altérations entraînent-elles des modifications pharmacocinétiques chez ces patients, et ces dernières sont-elles proportionnelles à l'augmentation du poids ? Bien que l'adaptation des posologies guidée par des modèles pharmacocinétiques permette de guider la prise de décisions thérapeutiques, celle-ci demeure délicate, puisque souvent basée sur des descripteurs simples tels que le poids total. Or, ces descripteurs ne permettent pas toujours une prédiction précise des concentrations plasmatiques dans cette population.

L'utilisation de descripteurs alternatifs de poids, tels que la masse maigre, ou le poids idéal peuvent être proposés pour affiner ces prédictions et mieux ajuster les posologies. Cependant, il reste à déterminer dans quelle mesure ces différents descripteurs influencent la performance des modèles pharmacocinétiques, en particulier chez les patients obèses.

Cette thèse vise à explorer et comparer l'influence de ces descripteurs du poids sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques chez des patients obèses et non obèses. En comparant les prédictions basées sur différents marqueurs corporels avec les concentrations médicamenteuses observées, nous chercherons à identifier le marqueur de masse corporelle le plus pertinent, s'il en est un, pour optimiser la prise en charge des patients obèses. De plus, nous étudierons si le comportement de différents médicaments aux propriétés physicochimiques variées est uniformément affecté par ces variations physiopathologiques, ou si des ajustements spécifiques sont nécessaires selon le type de médicament.

1. PARTIE THÉORIQUE : OBÉSITÉ, PHARMACOCINÉTIQUE

1) L'obésité

1.1.1. Définition de l'obésité

L'obésité est un état physiopathologique caractérisé par une accumulation excessive de tissu adipeux. Elle est considérée comme une maladie chronique par l'OMS depuis 1997 car sa survenue affecte le bien-être physique, social et psychologique d'un individu (4). C'est une pathologie d'origine multifactorielle, de nature évolutive et sans tendance spontanée à la guérison. Chez l'adulte, pour évaluer la corpulence, on utilise un index corrélé à la masse grasse : l'indice de masse corporelle ou IMC. C'est un indicateur simple sur lequel se base l'obésité dans sa définition actuelle. Il met en relation le poids et la taille et se calcule selon la formule suivante (Eq.1) :

$$IMC (kg/m^2) = \frac{poids}{taille^2}$$

Équation 1 : Formule de l'IMC

L'IMC permet une stratification des patients. Pour les adultes, un IMC normal est situé entre 18,5 et 25. L'obésité correspond à un IMC supérieur à 30 (5). Les différentes classifications selon l'IMC sont présentées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Tableau des catégories d'IMC et classifications associées

IMC (kg/m ²)	Classification
≤18.5	Dénutrition
18.5 à 25	Corpulence normale
25 à 30	Surpoids
30 à 35	Obésité modérée
35 à 40	Obésité sévère
≥ 40	Obésité morbide ou massive

1.1.2. Caractéristiques physiopathologiques de l'obésité

Le poids total d'une personne est constitué de la masse grasse et de la masse maigre, qui représentent respectivement 15 % et 85 % du poids total chez un adulte de poids normal.

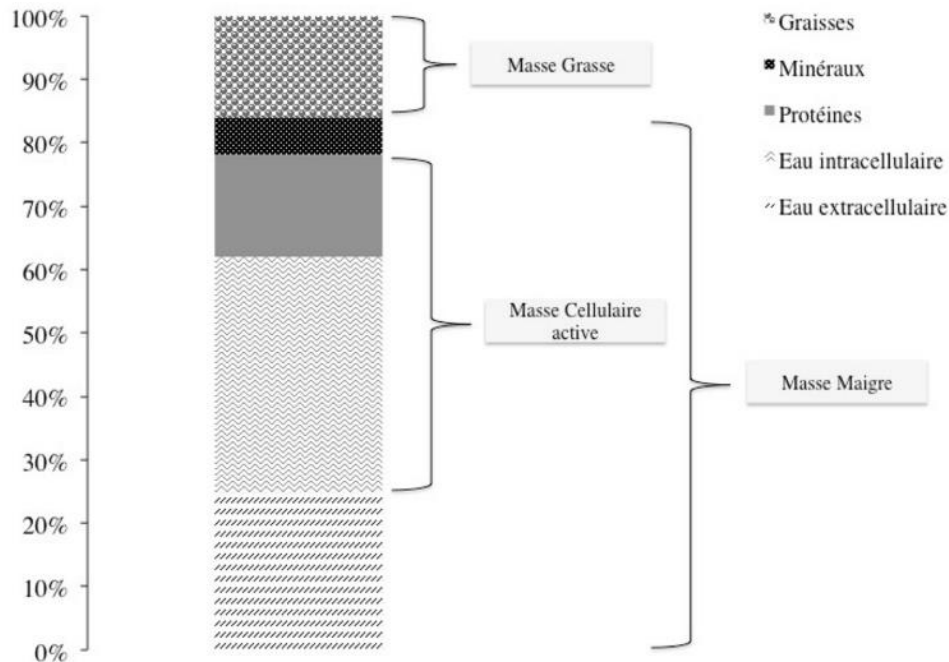


Figure 1 : Composition corporelle d'un adulte de poids normal(6).

Chez le sujet obèse, la masse grasse augmente beaucoup, alors que la masse maigre connaît une augmentation moindre et non linéaire. La masse maigre représente environ un tiers de l'excès de poids total, contre deux tiers pour la masse grasse.

Les causes de l'obésité sont multiples et les facteurs contributifs ne sont pas encore tous complètement identifiés. Toutefois, il est généralement admis que certains changements relatifs à notre environnement, comme la disponibilité alimentaire, la sédentarité et les polluants jouent un rôle majeur. De plus, des prédispositions génétiques sont souvent en cause dans la survenue de l'obésité (7).

L'obésité suit un processus dynamique évoluant pendant plusieurs années, cf figure 2. Dans sa forme classique, la maladie débute par une phase de constitution caractérisée par un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques de l'organisme.

Puis, une phase d'aggravation est observée au cours de laquelle le tissu adipeux s'accroît, objectivé par une franche augmentation du poids. Le tissu adipeux sécrète des adipokines (cytokines produites par les adipocytes) et perturbe l'homéostasie : l'apparition d'une inflammation chronique et d'une fibrose modifient durablement son architecture. Après quelques années, il est observé une phase de stabilisation de l'IMC, appelée plateau pondéral, alors que la progression des complications de l'obésité se poursuit (8).

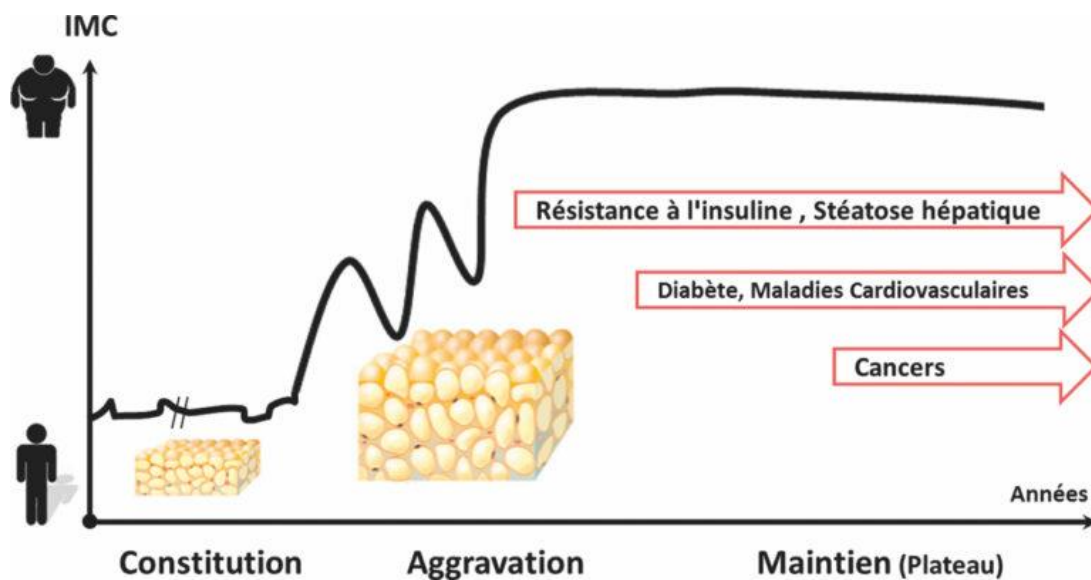


Figure 2 : Évolution de la trajectoire pondérale et complications de l'obésité (7)

1.1.3. Épidémiologie de l'obésité dans le monde, impact sur la santé publique

L'obésité est une pathologie ubiquitaire et pourrait être, en cela, qualifiée de pandémie (9). La proportion de patients en surpoids ou souffrant d'obésité a connu une augmentation spectaculaire au cours des dernières décennies. Longtemps perçue comme un problème principalement lié aux pays riches, l'obésité atteint aujourd'hui des niveaux de prévalence parmi les plus élevés au monde dans certains pays à revenus intermédiaires. Entre 1990 et 2022, la prévalence d'adultes obèses a plus que doublé, passant de 7 % à 16 %. Parmi ces personnes, 5,2 % souffrent d'une obésité sévère. L'obésité a quadruplé chez les 18-24 ans et a été multipliée par 3 chez les 25-34 ans. Par ailleurs, 20 % des personnes âgées de plus de 65 ans sont également touchées (10).

L'obésité est un facteur de risque pour le développement d'autres pathologies chroniques telles que les maladies cardiovasculaires, la stéatose hépatique non alcoolique, la diabète de type 2 et certains cancers (11).

2) Pharmacocinétique et obésité

1.2.1. Rappels généraux de pharmacocinétique et influence de l'obésité

La pharmacocinétique se définit comme l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme. Elle peut être décomposée en quatre phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination.

L'étude de la pharmacocinétique des médicaments est essentielle car elle permet de comprendre la variabilité interindividuelle d'exposition pour une même dose de médicament dans une population. La compréhension de cette variabilité et des facteurs pouvant l'influencer permet de définir la posologie, la fréquence d'administration, la forme galénique et la voie d'administration.

1.2.2. Absorption

L'étape d'absorption désigne le passage du principe actif (PA) dans la circulation générale. Lorsque l'on administre un médicament à effet systémique, il est nécessaire qu'il traverse les barrières biologiques, afin de pénétrer dans la circulation sanguine. Les principaux déterminants de l'étape d'absorption sont le pH de l'estomac, le temps de vidange gastrique et la motilité intestinale.

Une étude réalisée par Brill et al. sur les modifications pharmacocinétiques chez le sujet obèse a montré une accélération du temps de vidange gastrique dans le groupe obèse (12). De même, une autre étude a montré que le temps de demi-vidange gastrique des solides et des liquides est significativement plus court chez les personnes obèses par rapport aux personnes de corpulence normale (13). De plus, selon certaines études, le pH de l'estomac est modifié chez le sujet obèse, ce qui modifie l'absorption de certains PA (14).

Tout cela converge vers une variabilité de l'absorption prévisible dans la population obèse.

1.2.3. Distribution

La distribution du médicament dans l'organisme est caractérisée par le volume de distribution (Vd). Il s'agit d'un volume théorique représentant l'espace dans lequel le principe actif (PA) se répartit. Un grand Vd correspond à une forte concentration de PA dans le compartiment extravasculaire. La concentration (C) de médicament dans le plasma comprend à la fois le médicament libre et celui lié aux protéines plasmatiques. Dans la plupart des tissus, seule la fraction libre du médicament dans le plasma traverse les membranes cellulaires et les parois vasculaires. Le transfert du médicament entre les différents compartiments dépend de ses propriétés physicochimiques, notamment sa lipophilie, caractérisée par le log P. Le profil de distribution et d'absorption peut être estimé grâce à la classe BDDCS (Biopharmaceutic Drug Disposition Classification System). Ce système de classification divise les composés en quatre classes en fonction de leur perméabilité et de leur solubilité. La classe 1 correspond à des médicaments ayant une forte solubilité et une forte perméabilité, tandis que la classe 4 correspond à des principes actifs ayant une faible solubilité et une faible perméabilité (15).

Chez le sujet obèse, il existe une surcharge hémodynamique (16). En effet, la demande métabolique accrue imposée par l'augmentation du tissu adipeux, et dans une moindre mesure de la masse maigre, entraîne une circulation hyperdynamique avec une augmentation du volume sanguin (17).

Ainsi, l'obésité entraîne une augmentation du volume de distribution des médicaments, cf table 2.

1.2.4. Métabolisme / élimination

Les cytochromes P450 (CYP) sont les principales enzymes métabolisant les médicaments et sont responsables de près de 75 % du métabolisme des médicaments. Deux études portant sur l'influence de l'obésité sur l'expression du CYP3A4 ont montré que l'augmentation de l'IMC et la stéatose hépatique sont corrélées à une diminution de la quantité de ces enzymes au niveau de l'intestin et du foie (18,19). Par ailleurs, on retrouve une augmentation des protéines circulantes telles que la leptine, le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-1 bêta (IL-1 β), l'interleukine-6 (IL-6), la CRP, et l'alpha-1-glycoprotéine acide (AGP) (20). L'obésité est donc associée à un état pro-inflammatoire.

Les transporteurs sont des protéines transmembranaires qui facilitent le passage des médicaments à travers les barrières biologiques. Ils interviennent lors de l'absorption, de la distribution tissulaire et de l'excrétion des médicaments notamment. Les transporteurs sont exprimés différemment en fonction des tissus corporels. Leur importance dans la régulation de la sécrétion ou de la réabsorption tubulaire rénale des médicaments ou de leurs métabolites est de plus en plus reconnue (21). Une étude a examiné l'effet de l'obésité sur les transporteurs hépatiques et a montré la diminution de OATP1B1, un transporteur hépatique, avec l'augmentation du poids corporel (22).

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme. La clairance (Cl) se définit comme le volume de sang totalement épuré d'une substance par unité de temps. La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. La demi-vie dépend du volume de distribution et de la clairance.

La clairance hépatique (Cl_H) d'un médicament peut être définie comme le volume de sang passant par le foie qui est épuré de médicament, par unité de temps. Il existe trois paramètres majeurs à considérer pour quantifier l'élimination d'un médicament par le foie : le débit sanguin à travers l'organe (Q), la fraction libre du médicament dans le sang (f_u), qui influence la métabolisation du médicament par les enzymes ; et la capacité intrinsèque des enzymes hépatiques à métaboliser le médicament, exprimée sous forme de clairance intrinsèque (Cl_{int}). En tenant compte de ces trois paramètres, la clairance hépatique peut être exprimée selon l'équation 2. L'augmentation du volume sanguin discutée plus tôt mène à une augmentation du débit hépatique et donc de la clairance hépatique.

$$Cl_H = Q_H \times \frac{f_u Cl_{int}}{Q_H + f_u Cl_{int}}$$

Équation 2 : Formule de la clairance hépatique

La fonction rénale est approximée par débit de filtration glomérulaire (DFG). Le DFG est estimé par les concentrations sériques de créatinine.

La formule de Cockcroft-Gault peut être utilisée pour estimer la clairance de la créatinine (Eq.3) :

$$Cl_{créatinine} = a \times \frac{(140 - \text{âge}) \times \text{poids}}{[\text{créatinine sérique}]} \quad \text{avec } a = \begin{cases} 1.04 \text{ Femme} \\ 1.23 \text{ Homme} \end{cases}$$

Équation 3 : Clairance de la créatinine selon Cockcroft-Gault (23)

Le poids corporel total est donc un facteur direct dans l'estimation de la clairance rénale d'après Cockcroft. Il a été montré que la clairance de certains médicaments semble plus élevée chez les patients obèses que chez les patients non obèses (12).

Les clairances sont additives, ainsi pour un médicament éliminé par le foie (H) et par le rein (R), la clairance se calcule selon l'équation 4. Par voie de conséquence, les perturbations induites par l'obésité sur la clairance rénale et la clairance hépatique sont cumulatives.

$$CL = CL_H + CL_R$$

Équation 4 : Formule de l'additivité des clairances.

Finalement, les modifications pharmacocinétiques induites par l'obésité peuvent être résumées telles que décrites dans le tableau 2.

Tableau 2 : Résumé des modifications physiologiques chez les patients obèses pouvant modifier la PK des médicaments (6).

Modifications physiologiques	Conséquences
<p>Composition corporelle Augmentation de la masse maigre, de la masse grasse, du volume sanguin circulant du volume des organes (rein notamment)</p>	<p>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</p>
<p>Modifications cardiovasculaires Augmentation de la volémie, du débit cardiaque</p>	<p>Augmentation de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire : clairance rénale de médicaments filtrés et sécrétés</p>
<p>Modifications du métabolisme hépatique Augmentation du débit sanguin, infiltration graisseuse, et inflammation locale ; fibrose périportale et zones de nécrose</p>	<p>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 glucuroconjugués et sulfoconjugués</p>
<p>Fixation aux protéines Stable, mais dyslipidémies associées</p>	<p>Augmentation de la fraction libre de certains médicaments (opiacés et anesthésiques locaux)</p>
<p>Modifications digestives Vitesse de vidange gastrique et mobilité Prise associée de médicaments (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique) avec modification du PH digestif</p>	<p>Variabilité de l'absorption et de la vitesse d'absorption des médicaments</p>

3) Prise en charge médicamenteuse du sujet obèse

Les essais cliniques, qui servent à définir les doses standards des médicaments, incluent souvent un nombre restreint de patients obèses. Cette sous-représentation limite la possibilité de généraliser les résultats à cette population, qui, tel qu'exposé précédemment, présente de nombreuses spécificités.

Pour certains médicaments, des lignes directrices spécifiques ont été élaborées pour prendre en compte les particularités des patients obèses. En anesthésie notamment, des recommandations spécifiques ont été établies pour l'utilisation du propofol, en se basant sur la masse maigre (FFM) (24). Cependant, pour d'autres traitements, en l'absence de données suffisantes, l'ajustement des doses reste souvent empirique, basé sur le poids corporel total.

L'équipe de Mbui et al. a montré qu'une administration de 2.5 mg/kg/j de miltefosine chez des enfants atteints de leishmaniose viscérale ne permettait pas d'atteindre une réponse thérapeutique satisfaisante. Les auteurs de l'étude rapportent un taux d'échec thérapeutique de 41% contre seulement 14% chez les adultes traités avec des doses similaires (25). Dans une seconde étude, les auteurs proposent d'adapter les posologies de miltefosine sur l'utilisation d'un marqueur de masse corporelle ayant une corrélation plus élevée avec la clairance du médicament : la masse maigre. L'adaptation des posologies de miltefosine se basant sur la FFM avec un exposant allométrique permet d'obtenir des niveaux d'exposition similaires pour les adultes et les enfants. En effet, lorsque l'on administre 100 mg/j pendant 28 jours chez les adultes, la concentration médiane de miltefosine atteint 70 µg/mL au cours de la dernière semaine de traitement. En revanche, chez les enfants traités à une dose de 2,5 mg/kg/jour pendant la même période, la concentration médiane est seulement de 24 µg/mL (26). Cette méthode d'ajustement posologique utilisant la FFM permet non seulement assurer une exposition optimale à la miltefosine pour les deux groupes d'âge, mais aussi d'améliorer les résultats cliniques chez les enfants.

De manière similaire, ces problématiques sont aussi rencontrées chez les patients obèses ou l'adaptation des posologies repose généralement sur la masse corporelle totale.

1.3.1. Utilisation de doses fixes chez l'obèse

Il existe un certain nombre d'études qui concluent à une augmentation des taux d'échecs chez les patients obèses à cause de concentrations sous-optimales. Ces mêmes études soulignent la difficulté à en expliquer les mécanismes sous-jacents (27). Une étude sur des patients atteints d'ostéomyélite a conclu que la clairance de la clindamycine intraveineuse augmentait avec le poids corporel, suggérant que l'obésité chez les patients pourrait entraîner des concentrations infra-thérapeutiques de clindamycine en raison d'une clairance accrue et de la nécessité de doses plus élevées (28). Une autre étude portant sur 293 patients présentant une infection de la peau et des tissus mous a montré que sous antibiothérapie à dose fixe, la population obèse montre un taux d'échec plus important, et plus l'IMC est important, plus le taux d'échec augmente (29).

Cela est corroboré par une revue de la littérature portant sur l'utilisation de ceftazidime chez le sujet obèse, qui montre que chez les patients obèses, on observe des taux d'échecs thérapeutiques plus importants, et des durées d'hospitalisation plus longues que parmi les non obèses. Seulement 25% à 33% des patients sont dans les concentrations thérapeutiques lorsque les doses standards sont appliquées (30).

1.3.2. Ajustement des doses en fonction du poids corporel total

L'utilisation du poids corporel total (TBW, total body weight) pour ajuster les doses de médicaments est une approche couramment adoptée en pratique clinique. Toutefois, cette méthode peut entraîner des administrations de doses très élevées si elles sont calculées en fonction du poids total chez les patients obèses.

Une étude s'intéressant à l'utilisation de rifampicine chez des patients atteints d'infections ostéo-articulaires a démontré que l'administration de 20 mg/kg/jour de rifampicine multipliait par 11 le risque de présenter un effet indésirable (31).

Ces études démontrent les limites de l'adaptation posologique basée sur le poids total. En effet, bien que l'augmentation de la masse corporelle s'accompagne d'une augmentation de

la clairance (hépatique et rénale), cette relation n'est pas linéaire chez les patients obèses (32).

Ainsi, il paraît pertinent d'étudier quelles autres métriques de masse corporelle pourraient permettre de mieux décrire l'évolution de la clairance.

4) Relation entre clairance et marqueur de masse corporelle

Une étude récente s'est intéressée à la corrélation entre la clairance des médicaments et les différentes métriques de masse corporelle. Les auteurs ont mené une revue de la littérature sur les modèles de pharmacocinétique de population afin d'évaluer dans quelle mesure l'intégration d'un descripteur de la masse corporelle pouvait améliorer l'ajustement des modèles aux données observées. Différents marqueurs de poids corporels ont ainsi été étudiés et leur capacité à refléter l'évolution de la clairance a été évaluée. Les résultats sont présentés en figure 4. Le poids total est le marqueur le plus couramment étudié. Le poids idéal et la masse maigre présentent des bons résultats mais sont moins étudiés.

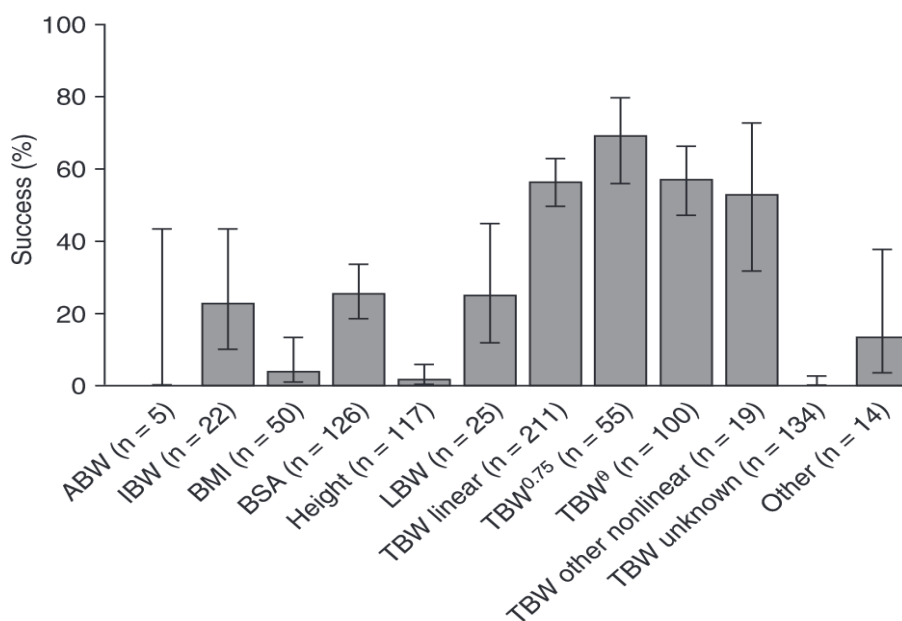


Figure 3 : Corrélation entre covariables de masse corporelle et clairance.

ABW = poids corporel ajusté ; IMC = indice de masse corporelle ; BSA = surface corporelle ; IBW = poids idéal ; LBW = masse corporelle maigre ; n = nombre de modèles ; TBW = poids corporel total (32).

D'après cette même méta-analyse, les auteurs ont étudié la corrélation entre l'évolution de la clairance des médicaments et les différentes métriques de masse corporelle. On observe que l'évolution de la clairance en fonction de l'augmentation du poids total (trait plein noir) ne suit pas une relation linéaire, mais logarithmique (figure 4). De plus, nombre de descripteurs tels que la masse maigre (Lean body weight (LBW)), ou la surface corporelle (Body surface area (BSA) en anglais) semblent être des covariables intéressantes à explorer pour estimer la clairance des médicaments.

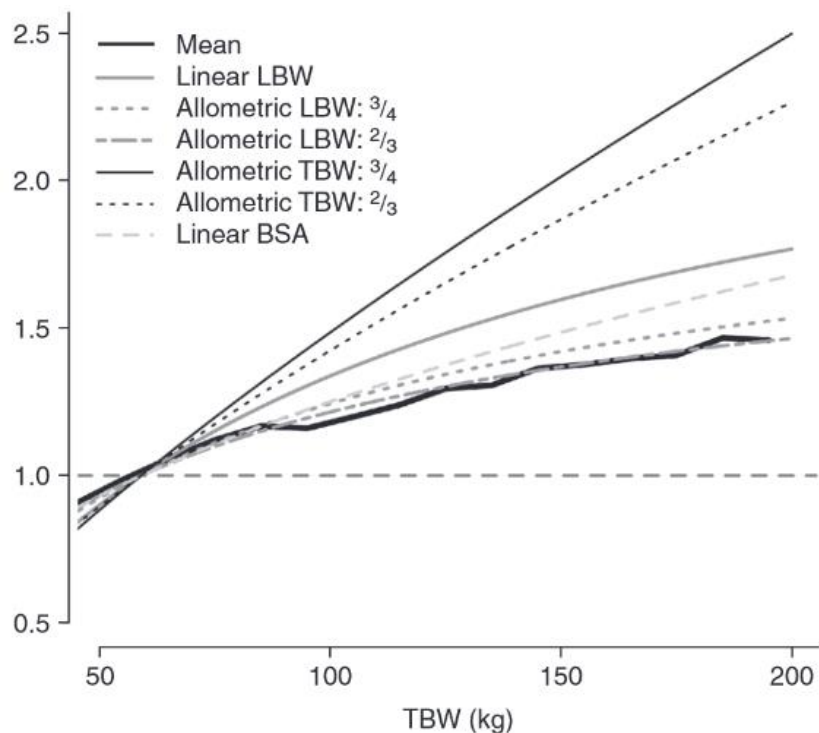


Figure 4 : Relation entre clairance des médicaments et poids corporel total : moyenne pondérée pour la clairance chez les adultes

BSA = surface corporelle ; LBW = masse corporelle maigre ; TBW = poids corporel total (33).

5) Les différentes métriques de masse corporelle : avantages et limites

La masse corporelle peut être approchée selon plusieurs métriques qui peuvent influencer l'estimation des profils pharmacocinétiques. Le bon choix de métrique permet d'optimiser l'adaptation posologique l'efficacité et la sécurité des médicaments.

1.5.1. Masse corporelle totale

Le poids corporel total représente la somme du poids de tous les composants du corps. Il est issu d'une mesure directe, donc facile à obtenir et communément utilisé. Cette mesure corporelle est généralement corrélée aux modifications de clairance des médicaments dans des classes de poids usuelles. Cependant, lorsque l'on ajuste les doses au poids corporel total, la distribution volumétrique de certains médicaments peut être surestimée.

1.5.2. Méthode de calcul du poids idéal

Le poids idéal (Idéal Body Weight, IBW), est calculé en fonction de la taille et du sexe. Il est supposé correspondre à un poids corrélé à une santé optimale. Il existe plusieurs formules, et celle préférée dans ce travail est la formule de Devine. Le poids idéal peut sous-estimer les besoins chez les patients obèses car il est fixe pour une taille donnée.

$$IBW = X + 0.89 \text{ kg/cm au dessus de } 152 \text{ cm, avec } X = \begin{cases} 50 \text{ pour les hommes} \\ 45.5 \text{ pour les femmes} \end{cases}$$

Équation 5 : Formule de Devine (1974)

1.5.3. Méthode de calcul de la masse maigre

La masse maigre (FFM) représente la portion du poids corporel dépourvue de graisse. Elle inclut les muscles, les os, les organes et le tissu conjonctif. Il existe une différence entre la FFM et le Lean Body Weight (LBW) : le LBW inclut des graisses essentielles comme celles présentes dans les membranes cellulaires, le système nerveux central et la moelle osseuse. En comparaison, la FFM est généralement de 2 à 5 % inférieure à la LBM (34).

Les posologies basées sur la masse corporelle maigre commencent à être intégrées dans la pratique clinique. Cependant, la mesure de la FFM requiert l'utilisation de l'impédancemétrie ou de techniques d'imagerie trop complexes pour une utilisation

quotidienne (34). Dans ce contexte, des formules permettant d'estimer la FFM ont été développées.

Avant 2004, la FFM était calculée grâce à l'équation de James, or, cette dernière avait une relation parabolique avec le poids total et pouvait aboutir à des valeurs de poids négatives chez les sujets obèses. Depuis, l'équipe de Janmahasatian a proposé une nouvelle formule, basée sur une approche semi-mécaniste pour estimer la FFM. Cette formule, validée sur un jeu de données externes, montre une très bonne corrélation avec les mesures réalisées par absorptiométrie, comme le montre la figure 5.

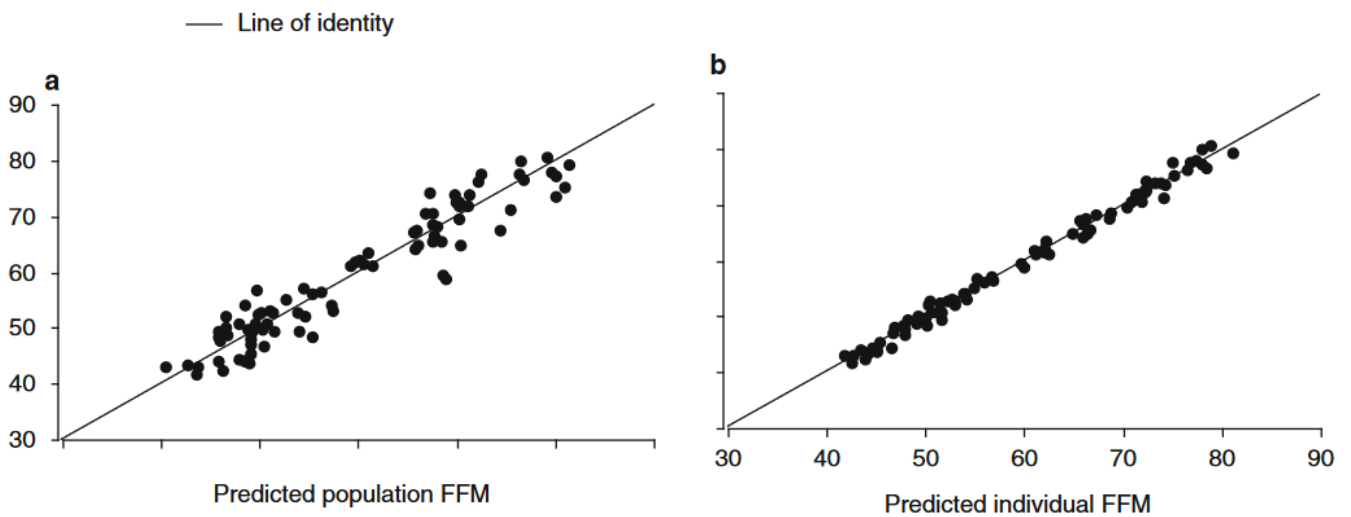


Figure 5 : Graphique de la masse maigre (FFM) mesurée par absorptiométrie à rayons X à double énergie (DXA) vs (a) la FFM prédite de la population et (b) la FFM prédite individuelle, calculées à l'aide du modèle FFM (33).

Elle est calculée selon l'équation 6 ci-dessous, et a comme limite d'exclure les patients qui pèsent moins de 40 kg.

$$FFM_{Jan} = \frac{9270 \times \text{Poids}}{\alpha + \beta \times IMC} \text{ avec } \begin{cases} \alpha = 6680 ; \beta = 216 & (\text{Homme}) \\ \alpha = 8780 ; \beta = 244 & (\text{Femme}) \end{cases}$$

Équation 6 : Formule de Janmahasatian

1.5.4. Méthode de calcul de la surface corporelle

La surface corporelle (SC) est une estimation de la superficie totale de la peau d'un individu. Par défaut, elle est fixée à 1,73 m², calibrée sur un individu moyen mesurant 1 mètre 70 et pesant 70 kg. Elle est souvent utilisée pour les calculs de doses de chimiothérapie. Elle n'est pas informative sur la composition corporelle. Il existe plusieurs formules pour la calculer. Parmi les plus utilisées sont les formules de Boyd et de Dubois. Elle ne sera pas développée dans le présent travail.

2. PARTIE EXPÉRIMENTALE: MODÉLISATION PHARMACOCINÉTIQUE

1) Contexte

Le suivi thérapeutique aidé par un modèle, (Model Informed Precision Dosing, ou MIPD en anglais) consiste à combiner les informations des dosages médicamenteux des patients avec des modèles mathématiques afin d'optimiser et personnaliser les posologies. Plusieurs logiciels existent, dont le logiciel BestDose® qui a la particularité d'utiliser une approche non paramétrique c'est à dire n'utilisant pas d'a priori sur la distribution des paramètres pharmacocinétiques. Cela permet de capturer les profils PK de certains patients atypiques (35). Comme illustré par Neely et al. , l'utilisation d'une approche paramétrique ne permet pas de prédire les paramètres du patient en haut à droite (Figure 6, B), là où l'approche non paramétrique prédit plus précisément les paramètres pharmacocinétiques, y compris ceux des patients atypiques (Fig. 6 A).

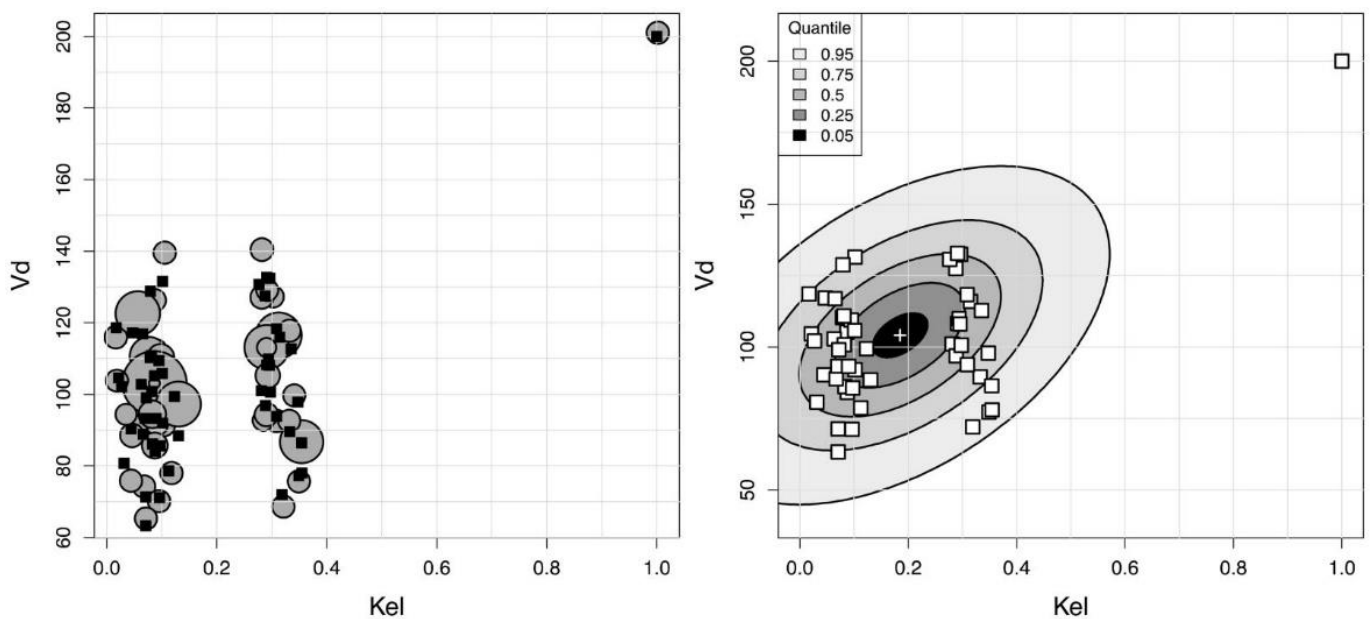


Figure 6 : Comparaison des méthodes non paramétriques (A) et paramétriques (B) dans l'estimation des paramètres pharmacocinétiques (35).

(A) Prédictions V_d/K_{el} selon une approche non paramétrique. Les carrés noirs et les cercles représentent les valeurs observées et leur probabilité, respectivement.

(B) Prédictions de V_d/K_{el} selon une approche paramétrique. Les carrés et la croix représentent les valeurs observées et la moyenne. Les ellipses correspondent aux valeurs estimées.

Actuellement, le développement des modèles pharmacocinétique ainsi que leur utilisation via des logiciels de MIPD repose essentiellement sur l'utilisation du poids total comme covariable de masse corporelle, du volume de distribution et de la clairance de la créatinine selon Cockcroft et Gault. Cependant, comme démontré en première partie, la corrélation entre le poids total et clairance et le Vd ne semble pas être bien linéaire. Le poids corporel ne semble pas être une métrique appropriée pour l'extrapolation des doses entre une population non obèse et obèse (ou de l'adulte à l'enfant). Devant l'absence de recommandations claires concernant les métriques de masse corporelle à utiliser dans l'adaptation de posologie, un travail visant à étudier les relations entre les métriques de masse corporelle et les estimations des concentrations a été entrepris.

2) Matériel et méthodes

Population étudiée et médicaments observés

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective monocentrique. Les patients étaient inclus s'ils avaient bénéficié d'au moins deux occasions de dosage pour de la daptomycine, vancomycine, ciprofloxacine, ou lévofloxacine entre janvier 2019 et juillet 2024. Les critères de non-inclusion étaient un âge inférieur à 18 ans et la grossesse chez les femmes. En cas de recours à une technique de dialyse entre les occasions de dosages, les patients étaient également exclus. Cette étude étant descriptive et observationnelle, aucun calcul de puissance n'a été réalisé. Parmi les hypothèses initiales, il a été supposé que l'inclusion de 30 patients par molécule (120 patients total) suffirait à avoir un échantillon représentatif de la population.

Les molécules étudiées ont été choisies en raison de leurs différences en termes de volume de distribution et de solubilité. Les molécules étudiées ici appartiennent à la classe 3 ou 4 de la classification BDDCS (36). La daptomycine ($\log P = -5,6$) et la vancomycine ($\log P = -3,1$) sont hydrophiles avec de faibles volumes de distribution (10 L et 60 L). La lévofloxacine ($\log P = 2,1$) et la ciprofloxacine ($\log P = 0,28$) sont davantage lipophiles, avec des volumes de distribution plus importants (100 L et 200 L).

Recueil et traitement des données

Le recueil des données était composé de données anthropométriques telles que l'âge, le sexe, le poids, la taille, et de paramètres biologiques comme la créatinine sérique et la fonction rénale (estimée via la formule de Cockcroft et Gault). Les données pharmacocinétiques recueillies comprenaient : le médicament utilisé, la dose administrée, le moment de l'administration, l'heure de prélèvement, la concentration mesurée, ainsi que la durée de perfusion pour les injections intraveineuses. Les données ont été collectées rétrospectivement entre juin et juillet 2024. Les différentes métriques de masse corporelle ont été recalculées en utilisant les formules de Devine pour le poids idéal ou Janmahasatian pour la masse maigre.

La clairance de la créatinine a été recalculée en utilisant les nouvelles métriques de masse corporelle.

Modélisation et calcul des métriques de masse corporelle

Les modélisations pharmacocinétiques ont été réalisées avec BestDose[®], en utilisant des modèles spécifiques à chaque molécule, à l'exception de la ciprofloxacine pour laquelle le modèle de la lévofloxacine a été utilisé, en l'absence de modèle dédié. Les concentrations prédites par le modèle ont été recueillies à chaque ajustement de posologie. Pour chaque patient, trois simulations ont été effectuées : la première, basée sur le poids total, avait été réalisée dans le cadre de l'activité de routine, tandis que les simulations basées sur le poids idéal et la masse maigre ont été ajoutées spécifiquement pour cette étude.

Analyses statistiques

Les capacités prédictives du modèle ont été évaluées en comparant les valeurs observées et prédites, et en les visualisant par des outils graphiques. Les erreurs de prédictions ont été évaluées par l'utilisation du biais (Eq.7), de l'erreur moyenne absolue (MAE, Eq.8) et de la racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE, Eq.9). Le calcul d'indices relatifs (pourcentage de biais (Eq.11) et le pourcentage d'erreur moyenne absolue [MAPE, Eq.8]) ont aussi été effectués pour tenir compte des différences de concentrations possibles entre les concentrations plasmatiques prélevées au pic et les concentrations résiduelles.

$$\text{biais} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i) \quad ; \quad \text{biais (\%)} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{(Y_i - \hat{Y}_i)}{Y_i}$$

Équation 7 : Formule du biais

$$MAE = \frac{1}{n} \sum |Y_i - \hat{Y}_i| \quad ; \quad MAPE = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \frac{|Y_i - \hat{Y}_i|}{Y_i} * 100$$

Équation 8 : Formule de la MAE et MAPE

$$RMSE = \sqrt{\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2}$$

Équation 9 : Formule de la RMSE

3) Résultats

Description de la population étudiée

Au total, 114 patients ont été inclus, dont 72 hommes (63 %) et 42 femmes (37 %). L'âge moyen des participants était de 64 ± 17 ans. Le poids moyen des patients était de 86 ± 26 kg et leur taille moyenne de $168 \text{ cm} \pm 10$. L'indice de masse corporelle (IMC) moyen était de $30,2 \text{ kg/m}^2$, avec un écart-type de 9 kg/m^2 . Parmi les 114 patients, 54 avaient un IMC $> 25 \text{ kg/m}^2$, soit 47%. La créatininémie (médiane [IQR]) était de $77,5 [55 - 108] \mu\text{mol/L}$ et la clairance de la créatinine était de $83 [55 - 127] \text{ mL/min}$.

Au total, 30 patients ont été analysés dans chaque groupe de traitement pour la vancomycine, la daptomycine et la lévofloxacine. En revanche, seuls 24 patients ont pu être observés pour la ciprofloxacine en raison d'une disponibilité limitée de données.

Parmi ces 30 patients, la moitié de l'effectif avait un IMC supérieur à 30 kg/m^2 pour la daptomycine, la vancomycine, la lévofloxacine. Pour la ciprofloxacine, 11 patients sur 24 présentaient un IMC supérieur à 30 kg/m^2 . Concernant les données pharmacologiques, 323 concentrations médicamenteuses ont été analysées, ce qui représente respectivement 102, 99, 63 et 59 dosages pour la daptomycine, la vancomycine, la lévofloxacine et la ciprofloxacine. Une description plus exhaustive de la population étudiée est disponible dans la table 3.

Tableau 3 : Table récapitulative des caractéristiques des patients de la population étudiée, les variables quantitatives ont été décrites selon la moyenne et l'écart-type, sauf indication contraire.

	Population Totale (N = 114)	Daptomycine N = 30	Vancomycine N = 30	Lévoﬂoxacine N = 30	Ciproﬂoxacine N = 24
Données anthropométriques					
Nb H/F	72/42	20/10	21/9	17/13	14/10
Age (années)	64 ± 17	66 ± 17	63 ± 13	62 ± 17	63 ± 20
Taille (centimètre)	168 ± 10	168 ± 12	168 ± 9	170 ± 9	168 ± 9
Poids (kg)	86 ± 26	86 ± 19	91 ± 35	82 ± 21	85 ± 27
IMC (kg/m ²)	30.2 ± 9	30.5 ± 7	32.1 ± 12	28.6 ± 7	29.6 ± 8
< 18	7 (6.1%)	0 (0%)	1 (3.3%)	4 (13.3%)	2 (8.3%)
18 - 25	23 (20.2%)	7 (23.3%)	6 (20%)	4 (13.3%)	6 (25%)
25 - 30	30 (26.3%)	8 (26.7%)	8 (26.7%)	9 (30%)	5 (20.8%)
30 - 35	31 (27.2%)	10 (33.3%)	8 (26.7%)	8 (26.7%)	5 (20.8%)
> 35	23 (20.2%)	5 (16.7%)	7 (23.3%)	5 (16.7%)	6 (25%)
Pharmaco-Biologie					
Créatinine (µmol/L)	78 [55 - 108]	83 [64 - 101]	112 [75 - 225]	67 [53 - 85]	61 [48 - 85]
Clairance créatinine (ml/min)	83 [55 - 127]	78 [55 - 97]	61 [27 - 106]	97 [80 - 129]	103 [63 - 157]
Nombre de prélèvements	323	102	99	63	59
Nombre de prélèvements par patient	2.5	3.8	2.6	1.6	1.8

IMC, Index de Masse Corporelle ; AUC, Area Under The Curve. Toutes les données sont exprimées en moyenne ± écart-type ou médiane [Range Interquartile]

Observés à l'échelle globale, les résultats ont indiqué une meilleure précision des dosages issus de la modélisation avec la masse maigre ; l'erreur moyenne absolue était de 3.94 mg/L et l'erreur relative de 15.51%.

L'utilisation du poids idéal (IBW) donnait lieu aux moins bonnes prédictions avec une MAE de 4.74 mg/L pour une erreur relative de 16.49%.

Les simulations avec le poids corporel total (TBW) présentaient une performance intermédiaire. La FFM permettait d'améliorer la précision de 5.7% comparativement au TBW tandis que le poids idéal diminuait la précision de 13%.

Les valeurs de RMSE obtenues pour le poids corporel total (TBW), le poids idéal (IBW) et la masse maigre (FFM) étaient respectivement de 9.9 mg/L (28.9%), 12.5 mg/L (36.2%) et 9.3 mg/L (27.1%).

L'analyse en sous-groupe par molécule a montré que la masse maigre estimée par la formule de Janmahasatian était le meilleur descripteur pour la daptomycine : MAE de 8.16 mg/L (16.4%) et la lévofloxacine : 0.55 mg/L (7.86 %) contre respectivement 8.89 mg/L (18.2%) ; 1.11 mg/L (12.5%) pour le TBW.

Tous les résultats par molécule sont disponibles dans la **Table 4**.

Tableau 4 : Résultats des MAE et RMSE par molécule après modélisation des paramètres PK selon les métriques de masse corporelle.

Antibiotique	Marqueur corporel	Biais (mg/L)	MAE (mg/L)	RMSE (mg/L)
Daptomycine	TBW	7.19 (9.9%)	8.89 (18.2%)	16.90 (37.4%)
	IBW	8.31 (4.5%)	11.02 (22.9%)	21.58 (47.7%)
	FFM	5.03 (3%)	8.16 (16.4%)	15.59 (34.5%)
Lévoﬂoxacine	TBW	0.82 (8.4%)	1.11 (12.5%)	1.83 (35.4%)
	IBW	0.6 (6.6%)	0.74 (9.3%)	1.16 (22.5%)
	FFM	0.29 (2.1%)	0.55 (7.9%)	0.87 (16.8%)
Vancomycine	TBW	0.57 (0.2%)	3.21 (10.6 %)	4.78 (42.9%)
	IBW	1.05 (1.8%)	3.19 (10.5%)	4.90 (43.71%)
	FFM	-0.05 (-2.4%)	3.66 (12.4%)	5.56 (49.9%)
Ciproﬂoxacine	TBW	0.48 (9.3%)	0.78 (24.8%)	1.66 (55.3%)
	IBW	0.34 (8.2%)	0.65 (23%)	1.47 (48.9%)
	FFM	0.20 (2.2%)	0.68 (27.3%)	1.45 (48.6%)

MAE, Mean Absolute Error; **RMSE**, Root Mean Squared Error; **TBW**, Total Body Weight; **IBW**, Ideal Body Weight; **FFM**, Free Fat Mass. La valeur du biais, de la MAE et du RMSE sont données en mg/L, la valeur entre parenthèse correspond à l'erreur relative en pourcentage.

L'obésité entraîne des écarts beaucoup plus importants dans la prédiction des concentrations de daptomycine pour l'ensemble des marqueurs, comme l'illustrent les figures 7 et 8. Les valeurs correspondantes sont répertoriées dans le tableau 5.

La FFM est le marqueur de poids corporel pour lequel les concentrations estimées sont les plus proches de celle observées, chez les obèses et les non obèses. Le poids total possède des performances intermédiaires, le poids idéal aboutit aux moins bonnes prédictions.

Pour la lévofloxacine, la FFM permet les meilleures estimations : MAE de 0.61 mg/L (7%) et une RMSE de 0.82 mg/L (15%) chez les sujets obèses (cf fig. 10), suivie du poids idéal : cf figure 16 en annexe. Le poids total se distingue par ses mauvaises estimations dans le groupe obèse avec une MAE de 1.48 mg/L (14.4%) et une RMSE de 2.15 mg/L (39.2%), cf fig 9.

Pour la vancomycine, dans le groupe obèse, les prédictions sont plus éloignées des dosages observés que dans le groupe non obèse pour tous les marqueurs. La FFM est le moins bon marqueur, chez les obèses avec une MAE de 4.72 mg/L (15.3%) contre 3.90 mg/L (12.6%) pour le TBW. Le TBW est la métrique avec laquelle les concentrations prédites sont les plus proches des concentrations mesurées. Les biais sont très faibles : 1.12 mg/L (3.11%) pour le TBW chez le sujet non obèse et 0.16 mg/L (-1.98%) chez le sujet obèse. En revanche, les RMSE sont très élevées, respectivement 3.58 mg/L (33.3%) et 5.51 mg/L (49%) pour les catégories précédemment évoquées.

Enfin, pour la ciprofloxacine, les prédictions sont meilleures chez les obèses que dans le groupe non obèse. Les trois marqueurs de masse corporelle donnent lieu à des erreurs de prédictions très comparables chez les obèses.

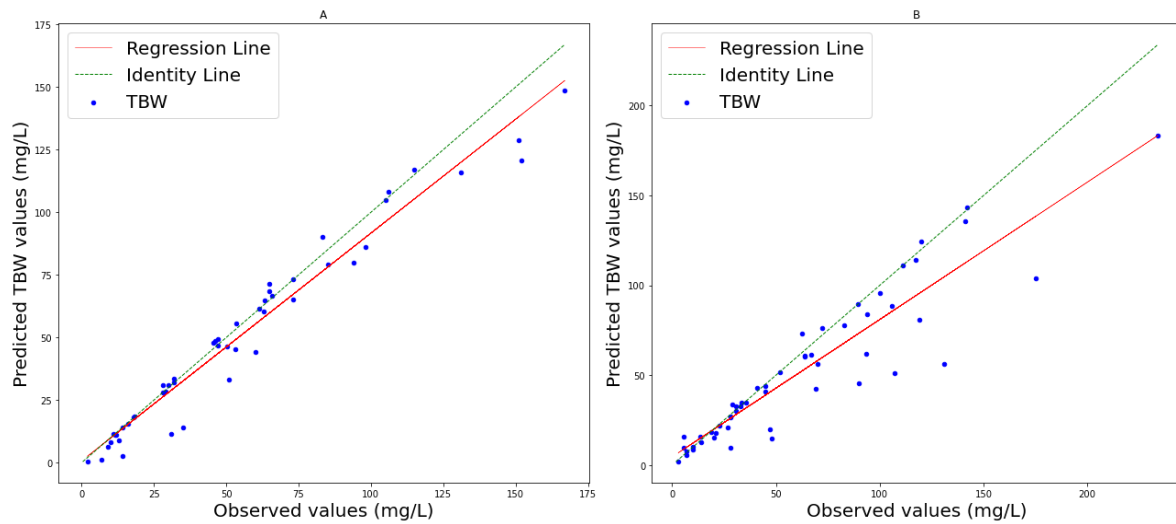


Figure 7 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la daptomycine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B).

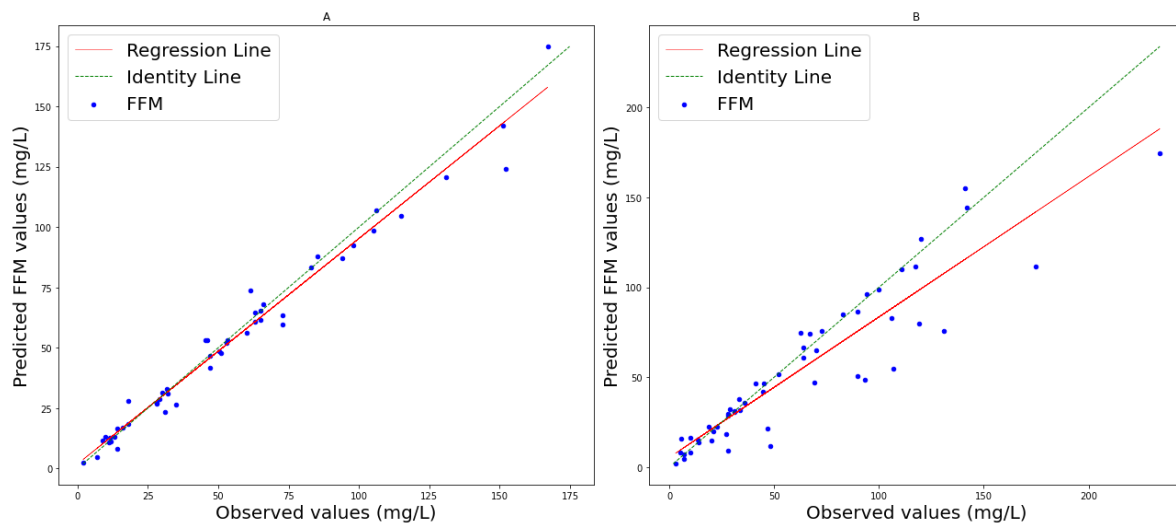


Figure 8 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la daptomycine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B).

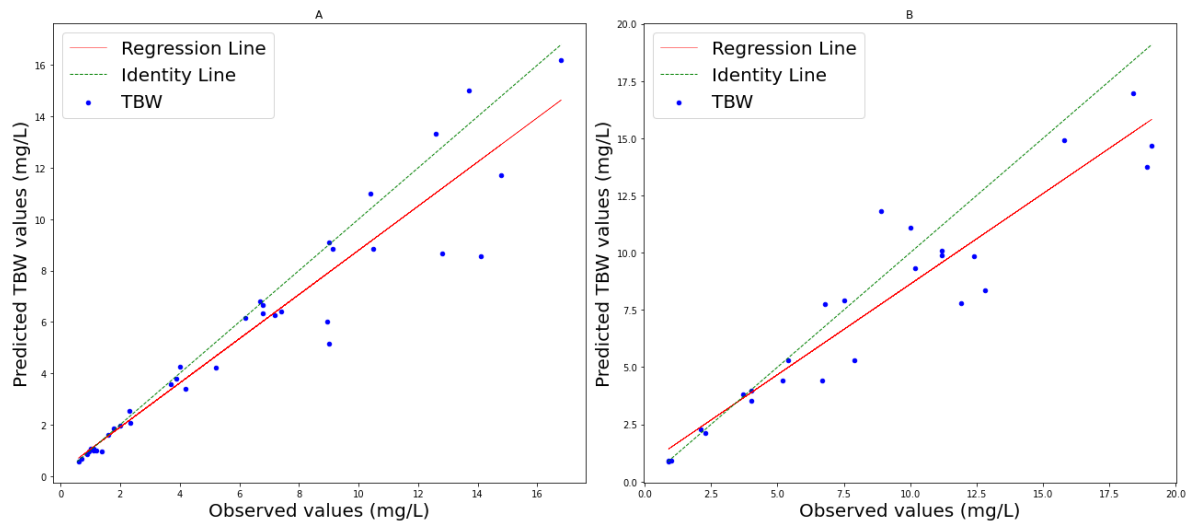


Figure 9 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la lévofloxacine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B).

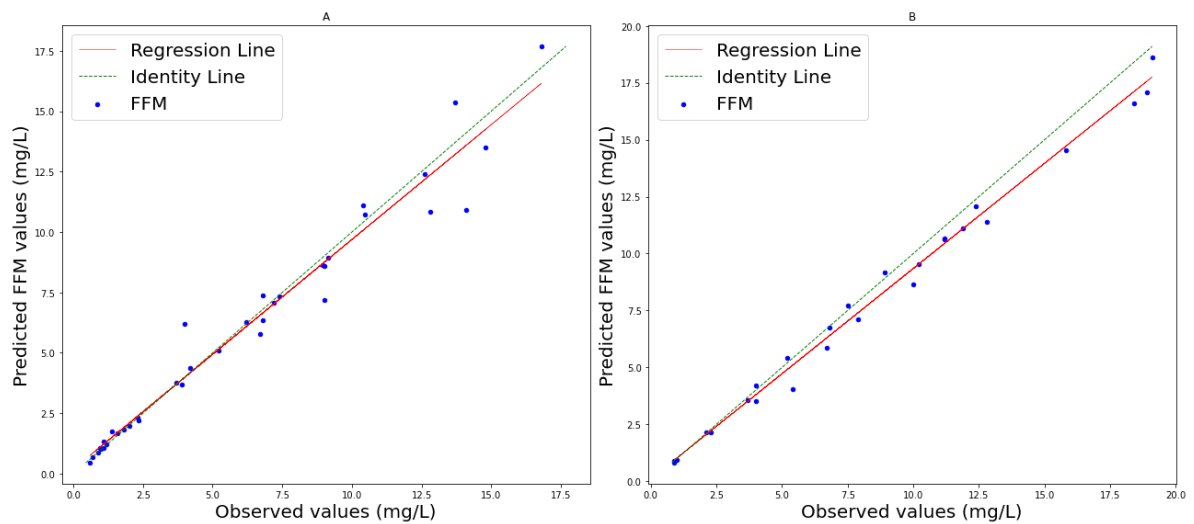


Figure 10 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la lévofloxacine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B).

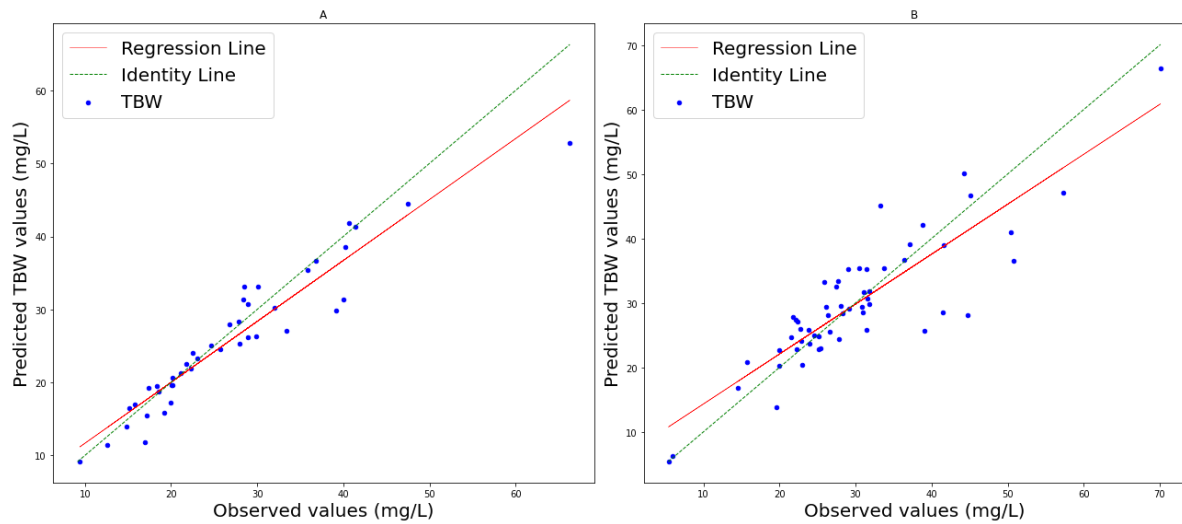


Figure 11 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la vancomycine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B).

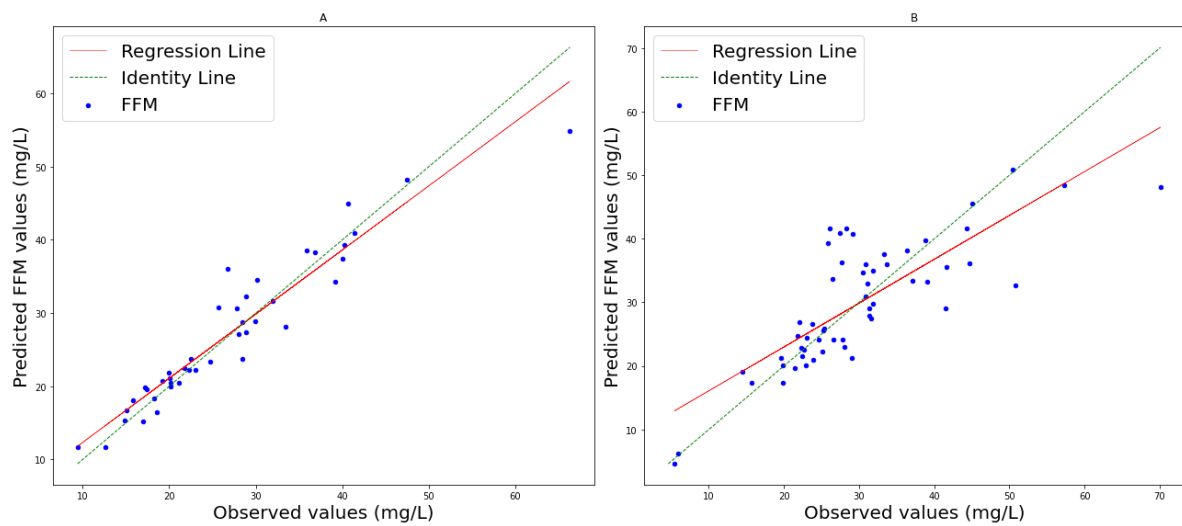


Figure 12 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la vancomycine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B).

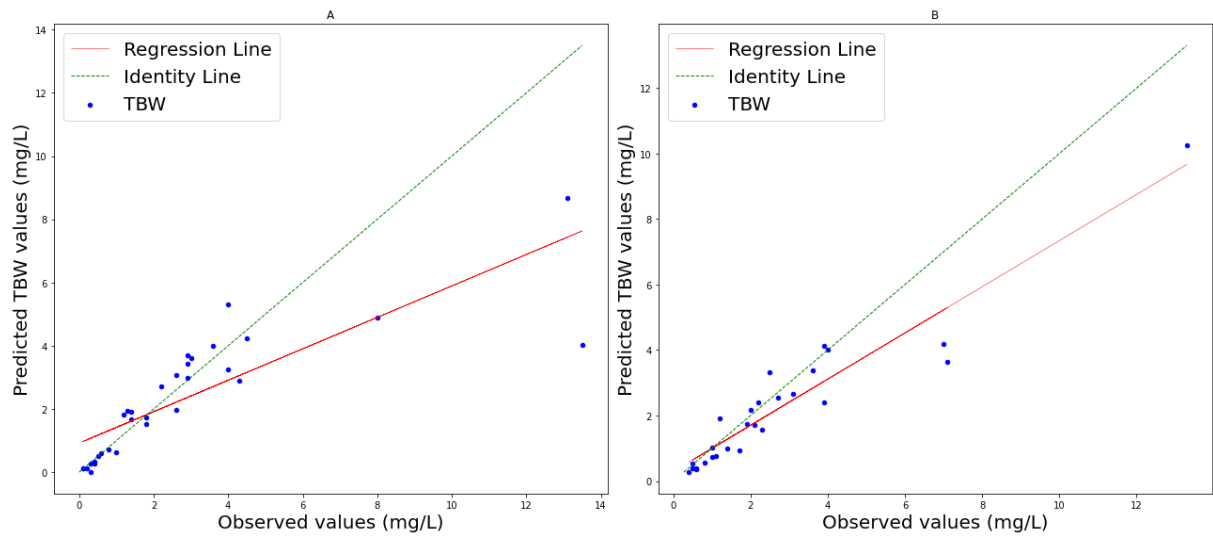


Figure 13 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la ciprofloxacine avec le TBW non obèses (A) VS obèses (B).

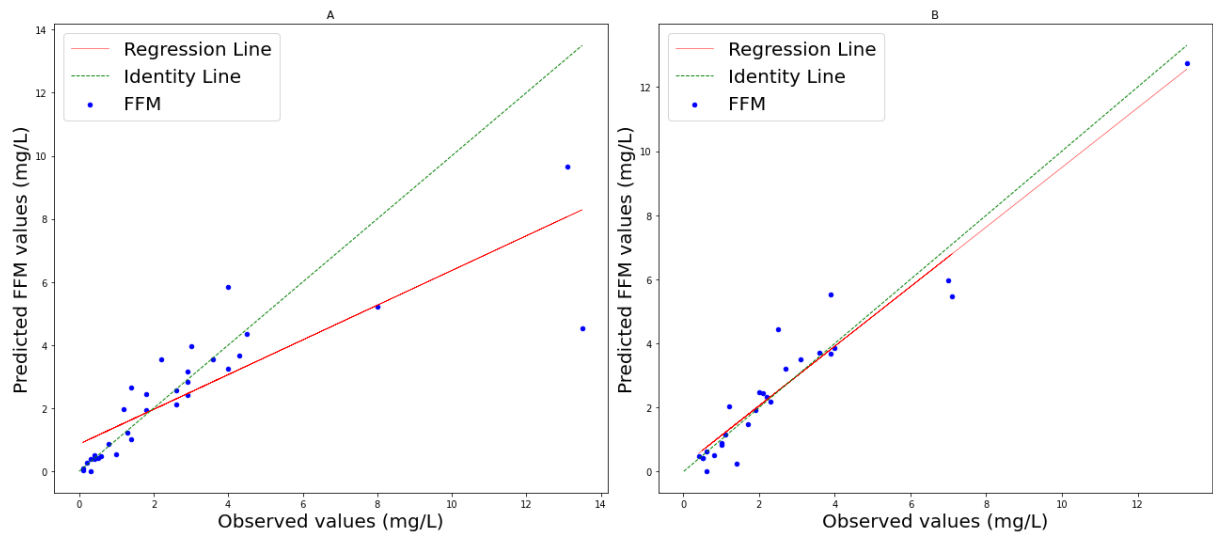


Figure 14 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la ciprofloxacine avec la FFM non obèses (A) VS obèses (B).

Tableau 5 : Marqueurs d'erreurs de prédiction selon la molécule, l'obésité et la métrique de masse corporelle.

Antibiotique	IMC	Marqueur corporel	Biais	MAE (erreur relative)	RMSE (erreur relative)
Daptomycine	<30	TBW	4.2 (11.8%)	5.82 (15%)	9.36 (23%)
		IBW	7.79 (4.15%)	9.71 (23.3%)	20.65 (50.7%)
		FFM	1.71 (0.71%)	4.34 (10.3%)	6.65 (16.31%)
	>30	TBW	9.95 (8.1%)	11.73 (21%)	21.64 (44.4%)
		IBW	8.79 (4.88%)	12.23 (22.5%)	22.40 (46%)
		FFM	8.1 (5.11%)	11.69 (22%)	20.67 (42.4%)
Lévofloxacine	<30	TBW	0.66 (8.37%)	0.85 (11.2%)	1.56 (33.4%)
		IBW	0.56 (6.82%)	0.7 (9.8%)	1.23 (26.2%)
		FFM	0.11 (-0.48%)	0.51 (8.4%)	0.9 (19.2%)
	>30	TBW	1.0 (8.53%)	1.48 (14.4%)	2.15 (39.2%)
		IBW	0.64 (6.3%)	0.78 (8.45%)	1.06 (19.4%)
		FFM	0.54 (5.8%)	0.61 (7.0%)	0.82 (15.0%)
Vancomycine	<30	TBW	1.12 (3.11%)	2.29 (8%)	3.58 (33.3%)
		IBW	0.69 (0.77%)	2.27 (8.1%)	3.64 (33.8%)
		FFM	-0.24 (-2.37%)	2.24 (8%)	3.24 (30.1%)
	>30	TBW	0.16 (-1.98%)	3.90 (12.6%)	5.51 (49%)
		IBW	1.32 (2.53%)	3.89 (12.3%)	5.62 (50%)
		FFM	0.1 (-2.39%)	4.72 (15.3%)	6.80 (60.5%)
Ciprofloxacine	<30	TBW	0.46 (4.6%)	0.88 (25.4%)	1.99 (62%)
		IBW	0.54 (10.6%)	0.78 (22.9%)	1.86 (57.9%)
		FFM	0.37 (2.64%)	0.84 (30.2%)	1.86 (58%)
	>30	TBW	0.5 (14.9%)	0.66 (24%)	1.14 (42.0%)
		IBW	0.11 (5.3%)	0.49 (23.18%)	0.78 (28.7%)
		FFM	-0.01 (1.6%)	0.48 (23.9%)	0.72 (26.5%)

4) Discussion

Il existe un dilemme thérapeutique lorsqu'il s'agit de traiter un patient obèse. D'une part, l'administration de doses standards s'avère souvent insuffisante pour atteindre des concentrations thérapeutiques optimales, compromettant ainsi l'efficacité du traitement. D'autre part, l'utilisation de doses ajustées en fonction du poids total peut entraîner des concentrations plasmatiques excessives, augmentant le risque d'effets indésirables potentiellement graves. Cette situation crée une impasse où il est difficile de trouver un équilibre entre efficacité et sécurité du traitement. De plus, la relation entre l'augmentation du poids total et les modifications de volume de distribution et de clairance n'est pas linéaire, ce qui complexifie les extrapolations à partir de la population générale.

L'une des solutions potentielles à ce problème serait de baser l'adaptation des doses sur des marqueurs alternatifs de masse corporelle, mieux corrélés aux modifications pharmacocinétiques que l'on connaît chez le sujet obèse. Ainsi, les valeurs de Vd et clairance définis seraient plus proches de la réalité physiopathologique du sujet obèse et pourraient permettre de mieux prédire la concentration du médicament dans l'organisme. Cela permettrait par la même, de réduire les risques d'effets secondaires. De plus, il est bien établi que les médicaments réagissent différemment in vivo en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques. C'est pourquoi nous avons sélectionné quatre molécules aux propriétés variées afin d'étudier plusieurs éventualités thérapeutiques.

Lorsque l'on regarde les résultats à l'échelle globale, on observe que les métriques de masse corporelle choisies influencent la précision des prédictions. Les meilleures prédictions sont observées lors de la simulation avec la FFM, qui améliore les prédictions de 5% relativement au poids total, qui est utilisé en routine.

Les prédictions des modèles incluant le poids corporel total (TBW) présentent des capacités de prédiction intermédiaires. Chez les individus de poids corporel normal : IMC [18.5 ; 25], il est généralement admis que l'utilisation du poids corporel total permet d'assurer des concentrations satisfaisantes (37).

Les résultats, à cette granularité, suggèrent que le FFM pourrait être une alternative avantageuse à envisager.

L'IBW ne varie pas à poids et taille donnés, il peut être imprécis pour les individus avec des compositions corporelles non standards tels que les patients obèses qui comptent pour près de moitié dans cette étude. Les écarts observés entre dosages prédits et observés pour l'IBW dans cette étude sont les plus grands, ce qui suggère une moins bonne adéquation de ce descripteur pour toutes les molécules et corpulences confondues.

Lorsque l'on observe les résultats par molécule, pour la daptomycine, la FFM est le marqueur corporel le plus précis pour prédire les concentrations plasmatiques. Il s'agit d'une molécule hydrophile qui a donc tendance à se distribuer majoritairement dans les tissus non gras. Il paraît donc logique que la FFM soit le marqueur optimal. Logiquement, il devrait en être de même pour la vancomycine.

Pourtant, pour la vancomycine, molécule hydrophile également de classe BDDCS 3, la FFM est la métrique qui aboutit aux plus grands écarts de prédiction. Le poids total et le poids idéal présentent des performances quasiment similaires. Dans une étude menée par Crass et al., on retrouve que la clairance de la vancomycine peut être décrite par une combinaison linéaire de l'âge, de la créatinine sérique, du sexe et du poids corporel allométrique, avec des doses capées à 4500 mg/jour (38). Une autre étude démontre que la masse corporelle n'est pas le bon paramètre à prendre en compte pour ajuster les posologies de vancomycine. Dans cette même étude, aucune relation n'a pu être établie entre la clairance de la vancomycine et les mesures traditionnelles de masse corporelle (39).

Quand on observe les résultats en fonction de l'IMC, pour la daptomycine, dont la distribution dans les tissus adipeux est faible, on observe une différence marquée entre les patients obèses et non obèses. Il existe une plus grande variabilité dans la prédiction de la concentration de daptomycine chez les patients obèses, objectivée par des paramètres de dispersion supérieurs dans ce groupe comparé aux non obèses. Pour exemple, l'erreur moyenne chez les non obèses est de 4.34 mg/L (10.3%) contre 11.69 mg/L (22%) chez les obèses en considérant la FFM.

L'obésité a un impact négatif sur la capacité de prédiction des trois marqueurs.

Les résultats pour la vancomycine montrent également une tendance à des écarts plus élevés chez les patients obèses.

Pour la lévofloxacine, l'obésité entraîne une légère augmentation des erreurs, mais celle-ci reste relativement modérée. Le poids corporel total (TBW) semble plus affecté par l'obésité que les autres métriques.

Les dosages de lévofloxacine conservent une bonne précision, même chez les obèses. Étant lipophiles, la distribution chez le sujet obèse reste plus homogène que pour les molécules hydrophiles.

Enfin, contrairement aux autres molécules, la ciprofloxacine montre une diminution des erreurs chez les obèses par rapport aux non obèses. Une des pistes d'explication se trouve peut-être dans l'utilisation d'un modèle générique et non dédié à la molécule.

En combinant ces observations, il apparaît que l'optimisation des doses dans les populations obèses dépend non seulement du choix de la métrique de masse corporelle utilisée pour ajuster les doses, mais aussi des caractéristiques physico-chimiques des médicaments.

La variabilité des résultats est probablement multifactorielle : le choix et l'application des descripteurs de taille, l'interaction de l'obésité avec d'autres covariables et les caractéristiques physico-chimiques des médicaments étudiés. Actuellement, peu de descripteurs de taille ont été développés spécifiquement pour ajuster les doses chez les patients obèses (40). La plupart ont été dérivés et l'adaptation de ces descripteurs à des fins pharmacocinétiques a souvent été réalisée ad hoc, ou dans certains cas, aucune adaptation n'a été effectuée et la métrique a été utilisée dans sa forme initiale.

Malgré ces lacunes, il semble que la FFM serait la plus appropriée, parmi les marqueurs testés, pour bien décrire les paramètres pharmacocinétiques chez les sujets obèses et donc prédire de façon optimale les posologies à administrer.

Ce travail présente cependant plusieurs limites. Il existe une première limite inhérente au type d'étude : le recueil de données rétrospectif engendre une limitation de ressources et de potentielles erreurs de données. Pour la ciprofloxacine, le modèle de la lévofloxacine a été utilisé, faute de modèle spécifique, ce qui peut engendrer des biais, rattrapés par l'estimation bayésienne des paramètres pharmacocinétiques.

Par ailleurs, il faut souligner l'existence de plusieurs marqueurs de masse corporelle prometteurs, notamment les descripteurs allométriques, qui ne sont pas étudiés dans le présent travail. La méta-analyse de Mc Leay suggère en effet que la masse maigre élevée à un exposant allométrique de $2/3$ est le meilleur indicateur de l'évolution de la clairance en fonction du poids corporel. Cet indicateur tient compte à la fois de la composition corporelle et des principes de mise à l'échelle allométrique liés aux variations des taux métaboliques en fonction de la taille (32).

Par ailleurs, la taille de l'échantillon est limitée, notamment en sous-groupes.

Quatre molécules aux propriétés physico-chimiques complémentaires ont été testées mais ne couvrent pas toute la diversité des paramètres physico-chimiques des médicaments existants. Tous les médicaments étudiés ici ne sont pas métabolisés. Il eût été pertinent d'étudier également des molécules des classes 1 et 2 de la BDDCS. Enfin, la clairance de la créatinine a été recalculée avec la métrique de masse corporelle étudiée, ce qui a pu minimiser l'estimation de la fonction rénale et par voie de conséquence, biaiser l'estimation des paramètres pharmacocinétiques.

5) Conclusion

L'obésité est une maladie en pleine progression. D'ici 2030, il est estimé que près de 25 % de la population française sera concernée. Les modifications physiopathologiques liées à l'obésité peuvent modifier la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie des médicaments. Bien que ces modifications PK soient bien connues au niveau d'une population, elles demeurent mal connues à l'échelle individuelle. L'adaptation des posologies représente un défi chez les patients en situation d'obésité. Des études récentes ont démontré une relation log-linéaire entre la masse corporelle et la clairance des médicaments.

Une étude rétrospective observationnelle a été menée dans le but d'étudier l'influence des métriques de masse corporelle sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques utilisés pour réaliser les adaptations de posologies. L'estimation des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine, la vancomycine, la lévofloxacine, ainsi que la ciprofloxacine a été réalisée avec le logiciel BestDose®. Ces estimations ont été effectuées en utilisant les trois métriques de masse corporelle suivantes : le poids total (TBW), le poids idéal (IBW) et la masse maigre (FFM). Les performances prédictives ont été évaluées pour chaque médicament et une analyse en sous-groupe chez les patients avec un IMC supérieur ou inférieur à 30 a été réalisée.

Les résultats de notre étude montrent que l'utilisation de la masse maigre permettait une meilleure estimation des concentrations, avec une erreur absolue (MAE) respective de 8.2 mg/L (16.4%), 0.68 mg/L (27.3%) et 0.55 mg/L (7.9%) pour la daptomycine, la ciprofloxacine et la lévofloxacine. De manière intéressante, l'estimation des concentrations de vancomycine était similaire pour les 3 indicateurs de masse corporelle, avec une MAE de 3mg/L. De plus, l'obésité affectait négativement la capacité de prédiction des modèles dans la plupart de nos observations.

Notre étude montre que la masse maigre semble être un marqueur d'intérêt pour adapter les posologies de médicaments. Néanmoins, les métriques de masse corporelle et les médicaments étudiés ne sont pas exhaustifs. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer et étendre ces résultats à tous les médicaments.

THÈSE SOUTENUE PAR : Sara GENDARMIA

TITRE :

Influence des différents descripteurs de poids sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques utilisés en adaptation de posologie : comparaison d'une population obèse versus non obèse.

CONCLUSION :

L'obésité est une maladie en pleine progression. D'ici 2030, il est estimé que près de 25 % de la population française sera concernée. Les modifications physiopathologiques liées à l'obésité peuvent modifier la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie des médicaments. Bien que ces modifications PK soient bien connues au niveau d'une population, elles demeurent mal connues à l'échelle individuelle. L'adaptation des posologies représente un défi chez les patients en situation d'obésité. Des études récentes ont démontré une relation log-linéaire entre la masse corporelle et la clairance des médicaments.

Une étude rétrospective observationnelle a été menée dans le but d'étudier l'influence des métriques de masse corporelle sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques utilisés pour réaliser les adaptations de posologies. L'estimation des paramètres pharmacocinétiques de la daptomycine, la vancomycine, la lévofloxacine, ainsi que la ciprofloxacine a été réalisée avec le logiciel BestDose®. Ces estimations ont été effectuées en utilisant les trois métriques de masse corporelle suivantes : le poids total (TBW), le poids idéal (IBW) et la masse maigre (FFM). Les performances prédictives ont été évaluées pour chaque médicament et une analyse en sous-groupe chez les patients avec un IMC supérieur ou inférieur à 30 a été réalisée.

Les résultats de notre étude montrent que l'utilisation de la masse maigre permettait une meilleure estimation des concentrations, avec une erreur absolue (MAE) respective de 8.2 mg/L (16.4%), 0.68 mg/L (27.3%) et 0.55 mg/L (7.9%) pour la daptomycine, la ciprofloxacine et la lévofloxacine. De manière intéressante, l'estimation des concentrations de vancomycine était similaire pour les 3 indicateurs de masse corporelle, avec MAE de 3mg/L. De plus, l'obésité affectait négativement la capacité de prédiction des modèles dans la plupart de nos observations.

Notre étude montre que la masse maigre semble être un marqueur d'intérêt pour adapter les posologies de médicaments. Néanmoins les métriques de masse corporelle et les médicaments étudiés ne sont pas exhaustifs. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer et étendre ces résultats à tous les médicaments.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 09/10/24

**LE DOYEN DE LA
FACULTÉ DE PHARMACIE**

Pr Michel SÈVE

Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR / LA DIRECTRICE DE THÈSE

Dr Romain GARREAU

LE TUTEUR / LA TUTRICE UNIVERSITAIRE

Dr Marie JOYEUX FAURE

BIBLIOGRAPHIE

1. GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med*. 6 juill 2017;377(1):13-27.
2. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr Bethesda Md*. 1 janv 2019;10(suppl_1):S4-9.
3. Laville - MIEUX PREVENIR ET PRENDRE EN CHARGE.pdf [Internet]. [cité 8 oct 2024]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_laville.pdf
4. Burki T. European Commission classifies obesity as a chronic disease. *Lancet Diabetes Endocrinol*. juill 2021;9(7):418.
5. Berton M, Bettonte S, Stader F, Battegay M, Marzolini C. Repository Describing the Anatomical, Physiological, and Biological Changes in an Obese Population to Inform Physiologically Based Pharmacokinetic Models. *Clin Pharmacokinet*. 1 sept 2022;61(9):1251-70.
6. Lloret-Linares C, Hachon L. Adaptation posologique chez le sujet obèse. 2015;
7. Pi-Sunyer FX. The obesity epidemic: pathophysiology and consequences of obesity. *Obes Res*. déc 2002;10 Suppl 2:97S-104S.
8. chevalier.n@chu-nice.fr. Item 253 - Obésité de l'adulte [Internet]. Société Française d'Endocrinologie. 2022 [cité 23 août 2024]. Disponible sur: <https://www.sfendocrino.org/item-253-obesite-de-ladulte/>
9. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. mai 2019;15(5):288-98.
10. Obésité et surpoids [Internet]. [cité 21 août 2024]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
11. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. juill 2017;10(3):207-15.
12. Brill MJE, Diepstraten J, van Rongen A, van Kralingen S, van den Anker JN, Knibbe CAJ. Impact of obesity on drug metabolism and elimination in adults and children. *Clin Pharmacokinet*. 1 mai 2012;51(5):277-304.
13. Lu CX, An XX, Yu Y, Jiao LR, Canarutto D, Li GF, et al. Pooled Analysis of Gastric Emptying in Patients With Obesity: Implications for Oral Absorption Projection. *Clin Ther*. oct 2021;43(10):1768-88.
14. Steenackers N, Wauters L, Van der Schueren B, Augustijns P, Falony G, Koziolk M, et al. Effect of obesity on gastrointestinal transit, pressure and pH using a wireless motility capsule. *Eur J Pharm Biopharm*. 1 oct 2021;167:1-8.

15. Bocci G, Oprea TI, Benet LZ. State of the Art and Uses for the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): New Additions, Revisions, and Citation References. *AAPS J.* 23 févr 2022;24(2):37.
16. Collis T, Devereux RB, Roman MJ, de Simone G, Yeh J, Howard BV, et al. Relations of stroke volume and cardiac output to body composition: the strong heart study. *Circulation.* 13 févr 2001;103(6):820-5.
17. Vasan RS. Cardiac function and obesity. *Heart.* oct 2003;89(10):1127-9.
18. Ulvestad M, Skottheim IB, Jakobsen GS, Bremer S, Molden E, Asberg A, et al. Impact of OATP1B1, MDR1, and CYP3A4 expression in liver and intestine on interpatient pharmacokinetic variability of atorvastatin in obese subjects. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2013;93(3):275-82.
19. Jamwal R, de la Monte SM, Ogasawara K, Adusumalli S, Barlock BB, Akhlaghi F. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Diabetes Are Associated with Decreased CYP3A4 Protein Expression and Activity in Human Liver. *Mol Pharm.* 2 juill 2018;15(7):2621-32.
20. Crake RLI, Strother MR, Phillips E, Doogue MP, Zhang M, Frampton CMA, et al. Influence of serum inflammatory cytokines on cytochrome P450 drug metabolising activity during breast cancer chemotherapy: a patient feasibility study. *Sci Rep.* 11 mars 2021;11:5648.
21. Yeung CK, Shen DD, Thummel KE, Himmelfarb J. Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport. *Kidney Int.* mars 2014;85(3):522-8.
22. Wegler C, Prieto Garcia L, Klinting S, Robertsen I, Wiśniewski JR, Hjelmesaeth J, et al. Proteomics-Informed Prediction of Rosuvastatin Plasma Profiles in Patients With a Wide Range of Body Weight. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2021;109(3):762-71.
23. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
24. Friesen JHP. Propofol pharmacokinetic model and lean body weight scalar for dose estimation in morbid obesity. *Br J Anaesth.* août 2019;123(2):e159-60.
25. Mbui J, Olobo J, Omollo R, Solomos A, Kip AE, Kirigi G, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of an Allometric Miltefosine Regimen for the Treatment of Visceral Leishmaniasis in Eastern African Children: An Open-label, Phase II Clinical Trial. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 24 avr 2019;68(9):1530-8.
26. Dorlo TPC, Huitema ADR, Beijnen JH, de Vries PJ. Optimal dosing of miltefosine in children and adults with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 2012;56(7):3864-72.
27. Conway EL, Sellick JA, Kurtzhals K, Mergenhagen KA. Obesity and Heart Failure as Predictors of Failure in Outpatient Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2017;61(3):e02389-16.
28. N B, V P, V J, E C, S U, D S, et al. Population pharmacokinetics of clindamycin orally and intravenously administered in patients with osteomyelitis. *Br J Clin Pharmacol [Internet].*

déc 2012 [cité 8 oct 2024];74(6). Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22486719/>

29. Conway EL, Sellick JA, Kurtzhals K, Mergenhagen KA. Obesity and Heart Failure as Predictors of Failure in Outpatient Skin and Soft Tissue Infections. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 2017;61(3):e02389-16.
30. Fanton D'Andon C, Correia P, Rigail J, Kably B, Perinel-Ragey S, Launay M. Ceftazidime dosing in obese patients: is it time for more? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* avr 2022;18(4):277-84.
31. Valour F, Lustig S, Ferry T. [Not Available]. *Rev Prat.* nov 2016;66(9):993-1000.
32. McLeay SC, Morrish GA, Kirkpatrick CMJ, Green B. The relationship between drug clearance and body size: systematic review and meta-analysis of the literature published from 2000 to 2007. *Clin Pharmacokinet.* 1 mai 2012;51(5):319-30.
33. Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051-65.
34. Sinha J, Al-Sallami HS, Duffull SB. An Extension of Janmahasatian's Fat-Free Mass Model for Universal Application Across Populations of Different Ethnicities. *Clin Pharmacokinet.* sept 2020;59(9):1161-70.
35. Neely MN, van Guilder MG, Yamada WM, Schumitzky A, Jelliffe RW. Accurate detection of outliers and subpopulations with Pmetrics, a nonparametric and parametric pharmacometric modeling and simulation package for R. *Ther Drug Monit.* août 2012;34(4):467-76.
36. Benet LZ, Broccatelli F, Oprea TI. BDDCS Applied to Over 900 Drugs. *AAPS J.* 5 août 2011;13(4):519-47.
37. MacDonald J, Moore J, Davey V, Pickering S, Dunne T. The weight debate. *J Intensive Care Soc.* août 2015;16(3):234-8.
38. Crass RL, Dunn R, Hong J, Krop LC, Pai MP. Dosing vancomycin in the super obese: less is more. *J Antimicrob Chemother.* 1 nov 2018;73(11):3081-6.
39. Pai MP, Derstine BA, Lichty M, Ross BE, Sullivan JA, Su GL, et al. Relationships of Vancomycin Pharmacokinetics to Body Size and Composition Using a Novel Pharmacomorphomic Approach Based on Medical Imaging. *Antimicrob Agents Chemother.* 24 oct 2017;61(11):e01402-17.
40. Green B, Duffull SB. What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol.* août 2004;58(2):119-33.

ANNEXES

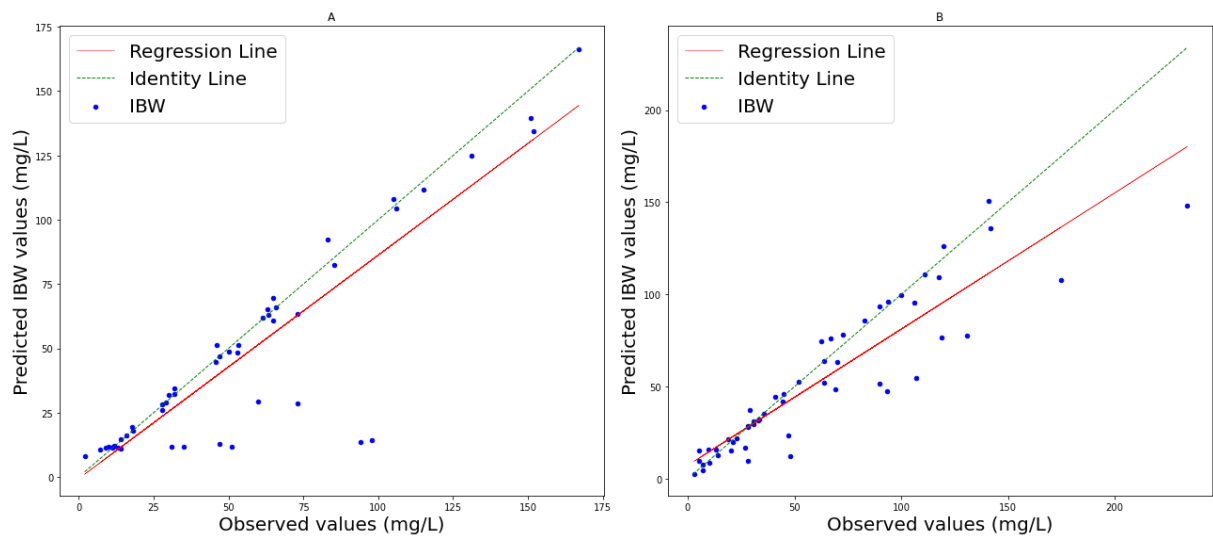


Figure 15 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la daptomycine avec le IBW non obèses (A) VS obèses (B).

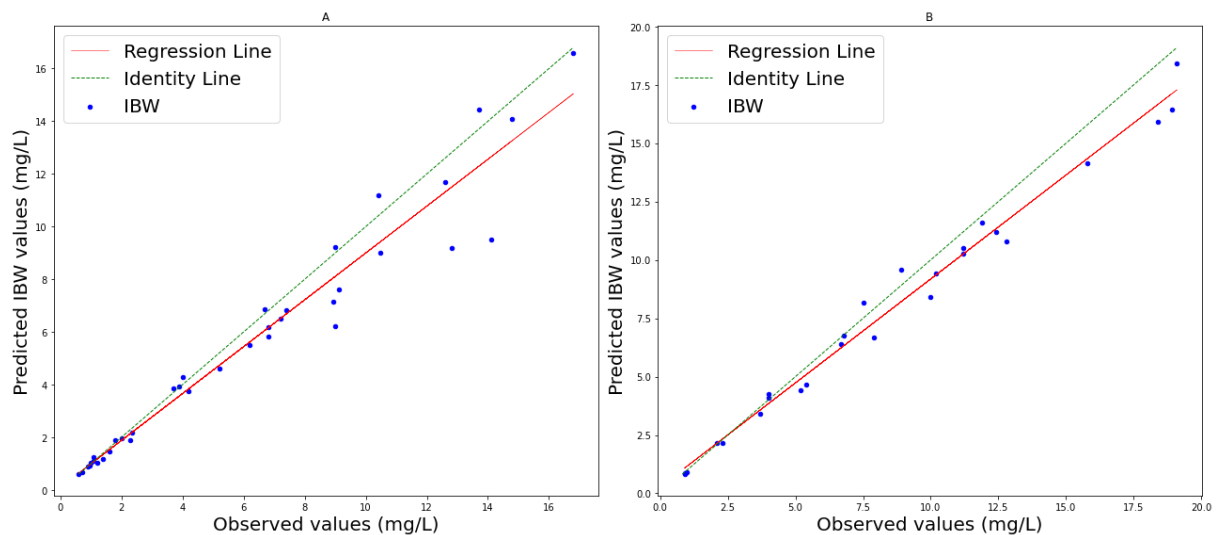


Figure 16 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonctions des valeurs observées pour la lévofloxacine avec le IBW non obèse (A) VS obèses (B).

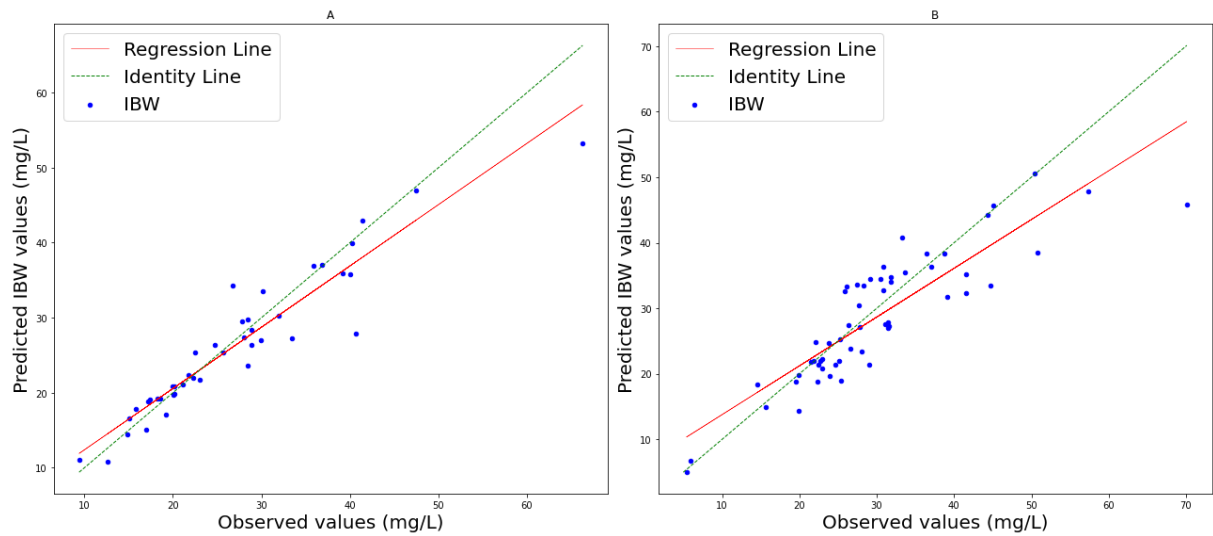


Figure 17 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la vancomycine avec le IBW non obèses (A) VS obèses (B).

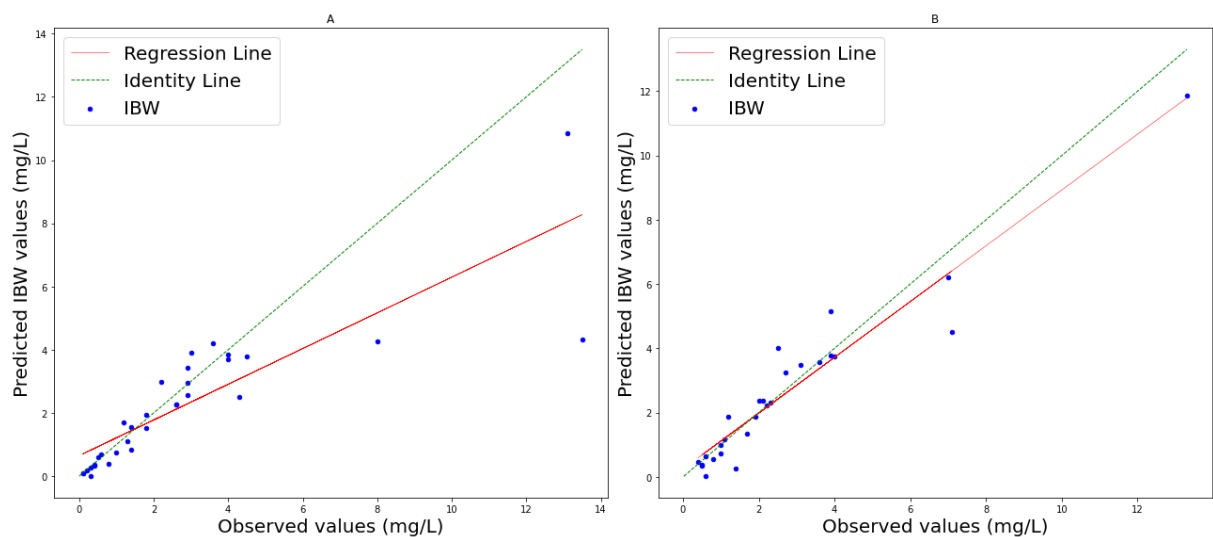


Figure 18 : Représentation graphique des valeurs prédites en fonction des valeurs observées pour la ciprofloxacin avec le IBW non obèses (A) VS obèses (B).

SERMENT DE GALIEN

*Université Grenoble Alpes
UFR de Pharmacie de Grenoble*



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Mme Sara GENDARMIA

Influence des différents descripteurs de poids sur les capacités prédictives des modèles pharmacocinétiques utilisés en adaptation de posologie

RÉSUMÉ :

L'obésité, dont la progression rapide constitue un enjeu majeur de santé publique à l'échelle mondiale, a vu sa prévalence doubler au cours des 20 dernières années. En plus de représenter un facteur de risque pour de nombreuses maladies chroniques, le surpoids et l'obésité entraînent des modifications physiologiques significatives pouvant affecter la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) des médicaments.

Plusieurs équipes ont démontré que l'utilisation de doses fixes présentait des risques de sous dosage et d'inefficacité thérapeutique. Au contraire, il a été démontré que l'adaptation au poids total des patients pouvait aussi mener à des prises en charges sous optimales avec notamment des risques de surdosages, engendrant une augmentation des effets indésirables. Les travaux de ces équipes montrent qu'il existe une relation complexe entre clairance des médicaments et masse corporelle. Les travaux de McLeay et al. (2012), ont permis de montrer que la relation entre la masse corporelle et la clairance des médicaments était log-linéaire. Ils ont aussi démontré que des métriques de masse corporelle telles la masse maigre ou la surface corporelle permettait de mieux capturer ces variations comparativement au poids total.

L'utilisation du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) permet de mesurer les concentrations de médicaments dans le sang ou d'autres fluides biologiques. En pratique clinique, il est également possible de combiner le STP avec l'utilisation de modèles mathématiques qui permettent d'intégrer des informations supplémentaires telles que la fonction rénale, la masse corporelle ou encore le sexe du patient dans le but d'optimiser et individualiser les traitements. Cette pratique, dénommée MIPD (Modélisation et Individualisation des Posologies) a démontré des performances supérieures au STP en antibiothérapie et permet de diminuer les effets indésirables et les coûts chez les patients de réanimation. Néanmoins, aucune étude n'a évalué l'influence des différentes métriques de masse corporelle sur les capacités prédictives de ces modèles.

Cette étude rétrospective observationnelle a été menée afin d'évaluer l'influence des marqueurs de masse corporelle sur les performances prédictives des modèles pharmacocinétiques. En utilisant un logiciel basé sur une approche non paramétrique (BestDose®), nous avons estimé les concentrations de daptomycine, lévofloxacine, vancomycine et ciprofloxacine. Les concentrations ont été estimées en utilisant les métriques

de masse corporelle suivantes : le poids total (TBW), le poids idéal (IBW) et la masse maigre (FFM). Les concentrations estimées ont été comparées aux concentrations médicamenteuses observées. Les capacités prédictives ont été analysées pour chaque molécule, métrique corporelle et selon l'IMC ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$).

Les résultats de l'étude montrent que la FFM s'est avérée être le meilleur indicateur pour prédire les concentrations médicamenteuses, toutes molécules et toutes corpulences confondues. Les prédictions sont améliorées d'environ 5.84% entre le poids total et la masse maigre. L'analyse plus détaillée a révélé des résultats variés selon les médicaments étudiés. Par exemple, pour la vancomycine, le poids total présentait de meilleurs résultats. De manière générale, l'obésité altère la précision des prédictions dans la plupart des cas. Toutefois, la FFM reste le marqueur corporel le plus fiable pour prédire les concentrations observées. Cela souligne l'importance d'individualiser les traitements et d'explorer d'autres marqueurs prometteurs. Parmi ces derniers, les modèles incorporant des exposants allométriques sont particulièrement intéressants, car ils tiennent compte des relations non linéaires entre les paramètres physiologiques et les caractéristiques individuelles des patients.

En conclusion, cette étude démontre l'utilité de la FFM pour l'ajustement des doses médicamenteuses chez les patients obèses. Toutefois, les marqueurs de poids étudiés ici ne sont pas exhaustifs et d'autres paramètres doivent être pris en compte pour améliorer la précision des modèles pharmacocinétiques. De plus amples recherches sont nécessaires pour étendre ces résultats à d'autres médicaments, notamment ceux qui sont largement métabolisés, qui ne sont pas étudiés ici.

MOTS CLÉS : pharmacocinétique, antibiotique, clairance, poids total, métrique masse corporelle

SPÉCIALITÉ : Pharmacie hospitalière, option DSPS