

Obésité et antibiothérapie

Obesity and anti-bacterial agents

G. Mellon

© Lavoisier SAS 2016

Résumé Chez les patients obèses les paramètres pharmacologiques des antibiotiques sont modifiés, une adaptation des posologies est ainsi nécessaire afin d'éviter la survenue d'échec thérapeutique et d'émergence de bactéries résistantes. L'objectif de ce travail est de faire le point sur la pharmacologie des antibiotiques chez les sujets obèses.

Mots clés Antibiotiques · Adaptation posologique · Dosage plasmatique · Obésité · Pharmacocinétique

Abstract Among obese patients antibiotics pharmacological parameters are modified, a dose adaptation is so necessary to avoid the arisen of therapeutic failure and emergence of resistant bacteria. The objective of this work is to review the pharmacology of antibiotics to the obese subjects.

Keywords Anti-bacterial agents · Drug dosage calculations · Obesity

Introduction

L'obésité est actuellement un problème majeur de santé publique avec 500 millions d'individus obèses à travers le monde [1,2]. La prévalence mondiale de l'obésité augmente depuis les années 1970. Celle-ci est estimée à 34,9 % aux États-Unis [3], alors qu'en France, celle-ci est évaluée à 15 %, mais peut atteindre 24 % dans la tranche 55-74 ans [4].

Dans cette population, les paramètres pharmacologiques des antibiotiques sont modifiés [5], la prévalence des infections et le risque d'échecs de traitement antibiotique sont plus élevés [6,7].

Ainsi, la prise en charge infectiologique de cette population, nécessite une connaissance des modifications pharmacocinétiques et des adaptations posologiques des molécules

les antibiotiques. L'objectif de cet article est de faire le point sur les données actuelles.

Obésité et infections

Les patients obèses présentent plus d'infection en comparaison aux sujets dont l'indice de masse corporelle se situe entre 18,5 et 25 kg/m² [6]. En effet, l'obésité induirait une modification de la synthèse de facteur pro- et anti-inflammatoire tel que l'adiponectine et la leptine [8,9].

L'adiponectine est une cytokine sécrétée en moindre quantité chez les patients obèses, par les adipocytes. Elle possède des propriétés immunosuppressives en inhibant les cytokines pro-inflammatoires, induisant des médiateurs anti-inflammatoires (IL-10) et interférant dans la production d'IFN γ .

La leptine est produite en majorité par les adipocytes son taux sérique est plus élevé parmi les sujets obèses. C'est une hormone pro-inflammatoire, agissant sur la phagocytose, elle intervient dans la régulation de l'activation des monocytes et des macrophages et agit sur la réponse Th1 (immunité cellulaire).

Ainsi, le défaut d'adiponectine et l'excès de leptine aboutissent à un état pro-inflammatoire. Les infections les plus fréquentes dans cette population sont les infections respiratoires et cutanées [7]. Par ailleurs, on note un sur-risque de bactériémies [10], d'infections de cathéters centraux [10] et de site opératoire [11]. D'autre part, les sujets obèses présentent aussi des tableaux infectieux plus sévères associés à une mortalité élevée [12-16].

Enfin, l'obésité est un facteur de risque d'échec de traitement antibiotique [7]. En effet, l'absence d'adaptation de la posologie de l'antibiotique entraîne un risque de sous-dosage plasmatique majeur, facteur d'émergence de résistance bactérienne ainsi que d'échec thérapeutique [17].

Obésité et surpoids, définitions

Le poids couramment utilisé en clinique est le poids total (Total Body Weight – TBW), mais l'on distingue d'autres

G. Mellon (✉)

Service de Médecine Interne et Immunologie Clinique,
Hôpital Antoine Béclère, Hôpitaux universitaires Paris-Sud,
157, rue de la Porte de Trivaux, 92140 Clamart
e-mail : guillaume.mellon@aphp.fr

entités d'intérêt dans l'adaptation posologique, le poids idéal (Ideal Body Weight – IBW), l'excès de poids (Excess Body Weight – EBW) et le poids ajusté (Adjusted Body Weight – ABW) (Tableau 1). L'autre paramètre d'importance est l'indice de masse corporelle (IMC ou BMI), celui-ci est obtenu en divisant le poids total du patient (exprimé en kilogramme) par la taille (exprimé en mètre) au carré. Ainsi, un IMC supérieur à 25 kg/m² correspond à un surpoids, un IMC supérieur à 30 kg/m² correspond à une obésité, un IMC supérieur à 40 kg/m² correspond à une obésité morbide.

Modification pharmacocinétique chez le sujet obèse

L'absorption, la distribution, le métabolisme puis l'excrétion des antibiotiques de l'organisme résultent de plusieurs étapes, celles-ci peuvent être modifiées chez les sujets obèses.

Absorption

Les modifications de l'absorption ne sont pas clairement établies chez les patients obèses. Certaines équipes rapportant l'absence de modification [20]. Néanmoins, chez les patients obèses on observe un temps de vidange gastrique retardé, possiblement secondaire à la distension de l'estomac [21]. Cette modification anatomique pourrait, pour les molécules administrées par voie orale, aboutir à une diminution de la concentration maximale (C_{max}).

Distribution

La distribution correspond au processus de répartition de l'antibiotique dans l'ensemble des organes et des tissus. Cette étape est influencée par le sujet ainsi que par les caractéristiques physico-chimiques intrinsèques des molécules antibiotiques (caractère hydrophile/lipophile, fixation protéique). Le volume de répartition correspond au volume de distribution (V_d), celui-ci représente le volume dans lequel se distribue l'antibiotique pour être en équilibre avec la concentration plasmatique du sujet. Chez les sujets obèses on observe une augmentation du V_d [20].

Tableau 1 Formules de calcul.	
Paramètres	Formules
Poids idéal _(kg) (IBW) [18]	IBW = 45,4 + (0,89 x (taille _(cm) - 152,4)) (+4,5 _(homme))
Excès de poids _(kg) (EBW)	EBW = TBW - IBW
Poids ajusté _(kg) (ABW) [19]	ABW = IBW + (K x EBW) K = facteur de correction
Indice de masse corporelle _(kg/m²) (BMI)	BMI = TBW/(taille _(m) x taille _(m))

Par ailleurs, des modifications de répartition entre les compartiments de distribution sont observées. Les modifications de l'hémodynamique et des flux sanguins locaux ont des conséquences sur la cinétique des antibiotiques. Les tissus adipeux sont irrigués par près de 5 % du débit cardiaque alors que les tissus maigres en reçoivent 22 %. La réduction des performances cardiaques de l'obèse pourrait participer aussi à la réduction de la distribution tissulaire [22].

Métabolisme

Cette étape se déroule essentiellement au niveau hépatique et fait intervenir deux grands types de systèmes enzymatiques, les réactions de phase I et les réactions de phase II. Les conséquences de l'obésité sur le métabolisme hépatique sont actuellement mal connues, même si des conséquences morphologiques telles que la stéatose hépatique, la fibrose et la NASH sont classiquement décrites dans cette population [23].

Excrétion

Cette étape constitue la phase finale d'élimination de l'antibiotique et de ses substrats. Elle se déroule au niveau hépatique et rénal. Chez le sujet obèse, l'excrétion est modifiée par atteinte du fonctionnement rénal et hépatique [24].

Au niveau hépatique, on objective une modification de la morphologie secondaire à la surcharge lipidique (stéatose). Cette modification architecturale pourrait induire des modifications métaboliques sans que celles-ci soient actuellement démontrées [23].

Au niveau rénal, le débit de filtration glomérulaire et la clairance augmentent, cela est secondaire à l'élévation du débit de perfusion rénal et de la masse rénale. Cependant, on note que la clairance rénale n'augmente pas proportionnellement au poids corporel total [25].

Principes pharmacologiques de l'antibiothérapie

Antibiotiques bactéricide et bactériostatique

Les antibiotiques se distinguent en fonction de l'activité qu'ils exercent sur les bactéries, ainsi une molécule bactéricide tue les bactéries, alors qu'une molécule bactériostatique ralentit leur croissance.

Antibiotiques hydrophiles et lipophiles

Les caractéristiques physicochimiques (Tableau 2) des antibiotiques influencent la diffusion tissulaire des molécules. Ainsi, les molécules hydrophiles vont présenter une augmentation du volume de distribution et diffuseront moins dans les tissus adipeux, le risque de sous-dosage sera majoré. En revanche, les molécules lipophiles présentent un risque

Tableau 2 Propriétés physico-chimiques des principaux antibiotiques.	
Antibiotiques hydrophiles	Antibiotiques lipophiles
Pénicilline	Fluoroquinolone
Céphalosporine	Macrolide
Carbapénème	Oxazolidinone (linézolide)
Aminoside	Tétracycline
Glycopeptide	

de surdosage dans la mesure où le volume de distribution est augmenté pour ces composés.

Antibiotiques temps-dépendants

L'action bactéricide de ces molécules dépend du temps d'exposition et de la concentration minimale inhibitrice (CMI) de la bactérie à l'antibiotique. Ainsi le temps pendant lequel la concentration reste supérieure à la CMI ($T > CMI$) détermine l'activité. C'est le cas principalement pour les β -lactamines, qui sont considérées comme bactériostatiques et bactéricide lorsque leur concentration reste supérieure à la CMI respectivement pendant 30 % et 50 % du temps [26].

Antibiotiques concentration dépendants

La bactéricidie de la molécule dépend de la concentration sérique maximale de l'antibiotique, celle-ci augmente avec la concentration plasmatique en antibiotique, et dépend de la dose administrée. Une posologie élevée de l'antibiotique garantit dans ce cas une réduction de l'inoculum bactérien. L'exemple type des antibiotiques qui rassemblent ces propriétés est constitué par les aminosides.

Adaptation posologique de l'antibiotique chez le sujet obèse

Seules quelques familles d'antibiotique ont été étudiées avec précision chez le sujet obèse et il n'existe pas à l'heure actuelle de recommandation d'adaptation posologique. Nous présentons ici les principales données issues de la littérature.

• Pénicillines

Celles-ci sont largement utilisées, notamment dans les populations de sujet obèse. Malgré leur utilisation répandue, aucune données consensuelles n'existent quant à leur adaptation posologique. Les pénicillines sont des molécules hydrophiles, diffusant peu dans le tissu adipeux. Certains auteurs rapportent la nécessité d'une augmentation empirique des posologies, dans la mesure où ces molécules sont bien tolérées et présentent peu d'effets secondaires [27]. Il

n'existe pas de données dans la littérature concernant l'association amoxicilline/acide clavulanique. Concernant l'association pipéracilline/tazobactam, certains auteurs préconisent une augmentation de posologie dans les infections intra-abdominales chez les patients obèses [28] alors que d'autres rapportent une optimisation des paramètres pharmacocinétique et pharmacodynamique pour une posologie de 4 g/500 mg toutes les 6 h [29].

• Céphalosporines

Classiquement, ces molécules hydrophiles, nécessitent une augmentation des doses pour obtenir une efficacité thérapeutique similaire au patient non obèse. Les céphalosporines de première (céfazoline) et deuxième générations (céfotétan) sont utilisées en prophylaxie préopératoire. Ainsi, pour la céfazoline, le doublement de la posologie permet une diminution de l'incidence des infections des tissus cutanés post-opératoires [30]. Pour le céfotétan, les auteurs rapportent une incidence plus élevée d'infections cutanées au décours d'une chirurgie chez les patients obèses ayant reçu une dose standard [31].

Les céphalosporines de troisième (ceftriaxone, céfotaxime, ceftazidime) et quatrième générations (céfépime) ont leur spectre qui s'étend aux bacilles à Gram négatif. Leur utilisation est fréquente chez les patients hospitalisés. Il existe peu de données de pharmacologie concernant ces molécules, notamment pour les céphalosporines de troisième génération. Pour le céfépime les auteurs rapportent la nécessité de doses élevées (2 g/8 h) pour obtenir des critères pharmacologiques satisfaisants ($T > CMI$ 60 %) [32], alors qu'une autre équipe rapporte des concentrations plasmatiques insuffisantes aux doses usuelles [33]. Ainsi, l'utilisation du TBW est favorisée par certaines équipes [34].

Enfin, la ceftaroline, céphalosporine de cinquième génération dont la bactéricidie est temps-dépendant, a récemment obtenu son AMM en France. Son utilisation ne semble pas nécessiter d'adaptation posologique chez les sujets obèses [35].

• Carbapénèmes

Ces molécules hydrophiles, disposent d'un large spectre anti-bactérien, leur utilisation est indiquée dans la prise en charge d'infection grave dans un contexte hospitalier. Quatre principales molécules constituent cette classe, l'imipénème/cilastatine, l'ertapénème, le méropénème et le doripénème. Peu de données pharmacologiques les concernant sont disponibles dans la littérature. En effet, à notre connaissance, il n'y a pas de données disponibles concernant l'imipénème/cilastatine.

Pour l'ertapénème, une étude pharmacologique a montré qu'à la dose de 1 g/24 h, la concentration plasmatique

permettait d'obtenir un effet bactériostatique pour des bactéries dont les CMI seraient faibles, inférieures à 0,25 µg/mL [36]. Cependant, une autre étude rapporte une non-infériorité de cette molécule dans la prise en charge des infections intra-abdominales [37].

Les paramètres pharmacologiques sont modifiés [38] pour le méropénème, ainsi les auteurs rapportent la nécessité d'augmenter la posologie [39], deux cas cliniques illustrent un succès thérapeutique après administration de méropénème à forte dose (3 g/6 h) [40,41].

Enfin, Kays et al. montrent une modification des paramètres pharmacologiques pour le doripénème [38].

• Aminosides

Pour ces antibiotiques, la littérature est abondante. Ces molécules sont hydrophiles et leur efficacité est concentration dépendante. Le succès thérapeutique est corrélé au rapport du pic, ou de la concentration maximale (C_{max}) obtenue 30 minutes après l'injection de l'antibiotique et la CMI (C_{max}/CMI). Ainsi, l'objectif pharmacologique est d'obtenir C_{max}/CMI > 10. Par leur caractéristique physico-chimique, la distribution est partielle dans les tissus adipeux et l'utilisation du TBW risque d'entraîner un surdosage (néphrotoxicité, ototoxicité) alors que l'utilisation de l'IBW pourrait aboutir à un sous-dosage (inefficacité thérapeutique, mutation de clones résistants). Les auteurs recommandent le calcul et l'utilisation du ABW, avec un facteur de correction (K) égal à 0,4 afin de déterminer la dose à administrer [19].

L'index thérapeutique étant étroit pour ces molécules, il est nécessaire d'effectuer des dosages, comme recommandé par la Société de pathologie infectieuse de langue française et l'Agence nationale de sécurité du médicament [42]. Les objectifs seront d'évaluer l'efficacité thérapeutique (C_{max}) et de prévenir la toxicité en surveillant la concentration résiduelle avant l'injection à la recherche d'une accumulation plasmatique.

• Fluoroquinolones

Ces molécules lipophiles vont présenter une augmentation du volume de distribution. Les données de la littérature les concernant sont contradictoires et hétérogènes. A notre connaissance, on ne dispose pas de données pharmacologiques concernant l'ofloxacin. En revanche l'étude de la lévofloxacin, son énantiomère lévogyre retrouve des critères pharmacologiques similaires chez les sujets obèses et non obèses, avec une C_{max} et aire sous la courbe (ASC) proches [43]. Cependant, un succès clinique chez un patient dont l'IMC était de 56,2 kg/m², est rapporté après le doublement de la posologie (750 mg/12 h) dans le cadre de la prise en charge d'une pneumopathie documentée à *S. pneumoniae* [44]. Pour la ciprofloxacine, certains auteurs recommandent

une adaptation posologique en utilisant l'ABW et un facteur de correction (K) égal à 0,45 [45]. Cependant son utilisation pratique présente un intérêt limité dans la mesure où ces molécules sont administrées principalement par voie orale, sans possibilité aisée de fragmenter les comprimés. Un succès clinique est rapporté chez un sujet dont l'IMC était de 53,7 kg/m², avec l'utilisation de posologie élevée (800 mg/12h), pour la prise en charge d'une ostéomyélite documentée à *E. aerogenes* [46].

En revanche, les caractéristiques pharmacologiques de la moxifloxacine ne semblent pas affectées chez les patients obèses [47]. Devant l'absence de recommandations d'adaptation, il est nécessaire d'effectuer des dosages plasmatiques des fluoroquinolones, ainsi l'objectif du rapport aire sous la courbe (ASC) sur la CMI de la bactérie sera supérieur à 125 pour la prise en charge d'infection documenté à bacille à Gram négatif et supérieur à 40 pour des cocci à Gram positif.

• Glycopeptides

Deux principales molécules composent cette classe, la vancomycine et la teicoplanine. Celles-ci sont hydrophiles, ainsi il est rapporté une augmentation du volume de distribution et de la clairance en population obèse [48]. A notre connaissance, il n'est pas retrouvé d'étude concernant la teicoplanine dans la littérature. Concernant la vancomycine, son taux sérique semble plus élevé parmi les sujets obèses traités [49] mais certains rapportent la nécessité d'augmenter les doses afin d'obtenir des concentrations adéquates, au risque d'une néphrotoxicité accrue [50]. Cet antibiotique dont l'activité est temps-dépendante, nécessite, idéalement, une administration intraveineuse en continue. Ainsi et afin de minimiser les risques de survenue d'effets secondaires tout en optimisant l'efficacité de cette molécule, une dose de charge pourrait être administrée en utilisant le poids total (TBW) alors que la dose d'entretien utiliserait le poids ajusté (ABW). Les objectifs de vancomycémie 24 h après l'initiation des traitements seront alors, pour une infection cutanée/bactériémie : 25 mg/L et pour une infection ostéo-articulaire : 35 mg/L.

• Macrolides

Peu de données sont disponibles dans la littérature pour cette classe. Dans une étude comparative menée chez 80 sujets dont 40 obèses, un plus faible taux de réussite était rapporté pour l'éradication d'*H. pylori* lors de l'administration de clarithromycine 250 mg par jour [51], ainsi une augmentation posologique semblerait nécessaire alors que d'autres auteurs rapportent qu'un allongement de la durée pourrait être bénéfique [52].

• Oxazolidinones

Le linézolide est le premier représentant de cette famille, son action est bactériostatique et temps-dépendant. Dans une étude menée chez 20 sujets volontaires, Bhalodi et al. ne rapportent pas de nécessité d'adapter les doses du linézolide [53], ces données étant également rapportées par Stein et al. [54]. Cependant des données récentes semblent contredire ces études [55].

• Daptomycine

Cette molécule, dont l'AMM en France a été obtenue en 2007, appartient à la classe des lipopéptides, son action bactéricide est concentration-dépendant. Les caractères pharmacologiques de la daptomycine sont augmentés chez les sujets obèses [56], des succès thérapeutiques ont été rapportés sans modification de posologie [40,57].

• Tétracycline et glycylicycline

Il n'existe pas de données pharmacologiques concernant la tétracycline chez le sujet obèse. La tygécycline représente la classe des glycylicyclines, c'est une molécule lipophile, dont l'action est bactériostatique. Ainsi, il ne semble pas exister de modification pharmacologique chez le sujet obèse [58] ni de modification au niveau de la diffusion tissulaire [59].

Conclusion

La littérature est abondante, hétérogène et inégale concernant les données de pharmacologie pour les molécules antibiotiques chez les sujets obèses. Il existe des données contradictoires. Il est donc nécessaire d'adapter les posologies chez les patients en surpoids et obèses, notamment en s'appuyant sur la connaissance des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des molécules. La collaboration entre pharmacologue et clinicien doit être encouragée. Enfin, des études pharmacocliniques semblent nécessaires afin de recommander l'adaptation posologique des molécules les plus fréquemment utilisées.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

1. 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
2. Population Référence bureau (http://www.prb.org/pdf08/08WPDS_FR.pdf)
3. Ogden CL, Ogden CL, Carroll MD et al (2014) Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 311: 806-14
4. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité, http://www.rocche.fr/content/dam/corporate/rocche_fr/doc/obepi_2012.pdf
5. Falagas ME, Karageorgopoulos DE (2010) Adjustment of dosing of antimicrobial agents for bodyweight in adults. *Lancet* 375: 248-51
6. Conterweight Project Team (2005) The impact of obesity on drug prescribing in primary care. *Br J Gen Pract* 519: 743-9
7. Longo C, Bartlett G, Macgibbon B, et al (2013) The effect of obesity on antibiotic treatment failure: a historical cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 9: 970-6
8. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, et al (2004) Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 323: 630-5
9. Faggioni R, Feingold KR, Grunfeld C. (2001) Leptin regulation of the immune response and the immunodeficiency of malnutrition. *FASEB J* 14: 2565-71
10. Dossett LA, Dageforde LA, Swenson BR, et al (2009) Obesity and site-specific nosocomial infection risk in the intensive care unit. *Surg Infect (Larchmt)* 2: 137-42
11. Villar-Compte D, Mohar A, Sandoval S, et al (2000) Surgical site infections at the National Cancer Institute in Mexico: a case-control study. *Am J Infect Control* 1: 14-20
12. Kornum JB, Nørgaard M, Dethlefsen C, et al (2010) Obesity and risk of subsequent hospitalisation with pneumonia. *Eur Respir J* 6: 1330-6
13. Vaillant L, La Ruche G, Tarantola A, et al (2009) Epidemiology of fatal cases associated with pandemic H1N1 influenzae 2009. *Euro surveill* 14: 33
14. Center for Disease Control and Prevention (CDC) (2009) Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 38: 1071-74
15. Roujeau JC (2001) Necrotizing fasciitis. Clinical criteria and risk factors. *Ann Dermatol Venereol* 128: 376-81
16. Rouquette-Vincenti I, Petitjeans F, Villevieille T, et al (2001) Obesity, diabetes mellitus, and gas gangrene: a major therapeutic challenge. *Ann Endocrinol* 6: 525-8
17. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al (1998) Low dosage and long treatment duration of beta-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 5: 365-70
18. Devine BJ (1974) Gentamicin therapy. *Drug Intell Clin Pharm* 8: 650-5
19. Bearden DT, Rodvold KA (2000) Dosage adjustments for antibacterials in obese patients: applying clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 5: 415-26
20. Knibbe CA, Brill MJ, van Rongen A, et al (2015) Drug disposition in obesity: toward evidence-based dosing. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 55: 149-67
21. Jackson SJ, Leahy FE, McGowan AA, et al (2004) Delayed gastric emptying in the obese: an assessment using the non invasive (13)-C-octanoic acid breath test. *Diab Obes Metab* 6: 264-70
22. Leykin Y, Miotto L, Pellis T (2011) Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 25: 27-36
23. Lloret Linares C, Declèves X, Bergmann JF (2013) Pharmacocinétique des médicaments chez les sujets obèses *mt* 19: 215-28
24. Boulamery Velly A, Simon N, Bruguerole B (2006) Pharmacokinetic characteristics in obese patients. *Réanimation* 15: 427-32
25. Aggarwal N, Porter AC, Tang IY (2012) Creatinine based estimations of kidney function are unreliable in kidney donors. *J Transplant* 872-94

26. Drusano GL (2004) Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of 'bug and drug'. *Nat Rev Microbiol* 4: 289–300
27. Erstad BL (2004) Dosing of medications in morbidly obese patients in the intensive care unit setting. *Intensive Care Med* 30: 18–32
28. Zakrisson TL, Hille DA, Namias N (2012) Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)* 13: 38–42
29. Deman H, Verhaegen J, Willems L, et al (2012) Dosing of piperacillin/tazobactam in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 67: 782–3
30. Forse RA, Karam B, MacLean LD, et al (1989) Antibiotic prophylaxis for surgery in morbidly obese patients. *Surgery* 106: 750–6
31. Itani KM, Jensen EH, Finn TS, et al (2008) Effect of body mass index and ertapenem versus cefotetan prophylaxis on surgical site infection in elective colorectal surgery. *Surg Infect (Larchmt)* 9: 131–7
32. Rich BS, Keel R, Ho VP, et al (2012) Cefepime dosing in the morbidly obese patient population. *Obes Surg* 22: 465–71
33. Hites M, Taccone FS, Wolff F, et al (2014) Broad-spectrum β -lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes* 4: 119
34. Mann HJ, Buchwald H (1986) Cefamandole distribution in serum, adipose tissue, and wound drainage in morbidly obese patients. *Drug Intell Clin Pharm* 20: 869–73
35. Evans JD, Udeani G, Cole P, et al (2014) Ceftaroline fosamil for the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections in obese patients. *Postgrad Med* 126: 128–34
36. Chen M, Nafziger AN, Drusano GL, et al (2006) Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamic target attainment of ertapenem in normal-weight, obese, and extremely obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 1222–7
37. Zakrisson TL, Hille DA, Namias N (2012) Effect of body mass index on treatment of complicated intra-abdominal infections in hospitalized adults: comparison of ertapenem with piperacillin-tazobactam. *Surg Infect (Larchmt)* 13: 38–42
38. 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
39. 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
40. Pea F, Cojutti P, Sbrojavacca R, et al (2011) TDM-guided therapy with daptomycin and meropenem in a morbidly obese, critically ill patient. *Ann Pharmacother* 45: 37
41. Taccone FS, Cotton F, Roisin S, et al (2012) Optimal meropenem concentrations to treat multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* septic shock. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 2129–31
42. [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Autres-recommandations-impliquant-des-antibiotiques/\(offset\)/8](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Antibiotiques/Autres-recommandations-impliquant-des-antibiotiques/(offset)/8)
43. Cook AM, Martin C, Adams VR, et al (2011) Pharmacokinetics of intravenous levofloxacin administered at 750 milligrams in obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 55: 3240–3
44. Luque S, Grau S, Valle M et al (2011) Levofloxacin weight-adjusted dosing and pharmacokinetic disposition in a morbidly obese patient. *J Antimicrob Chemother* 66: 1653–4
45. Allard S, Kinzig M, Boivin G, et al (1993) Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Clin Pharmacol Ther* 54: 368–73
46. Utrup TR, Mueller EW, Healy DP, et al (2010) High-dose ciprofloxacin for serious gram-negative infection in an obese, critically ill patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Ann Pharmacother* 44: 1660–4
47. Kees MG, Weber S, Kees F, et al (2011) Pharmacokinetics of moxifloxacin in plasma and tissue of morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother* 66: 2330–5
48. Bauer LA, Black DJ, Lill JS (1998) Vancomycin dosing in morbidly obese patients. *Eur J Clin Pharmacol* 54: 621–5
49. Richardson J, Scheetz M, O'Donnell EP (2015) The association of elevated trough serum vancomycin concentrations with obesity. *J Infect Chemother* 21: 507–11
50. Lodise TP, Patel N, Lomaestro BM, et al (2009) Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity among hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 49: 507–14
51. Abdullahi M, Annibale B, Capoccia D, et al (2008) The eradication of *Helicobacter pylori* is affected by body mass index (BMI). *Obes Surg* 18: 1450–4
52. Cerqueira RM, Manso MC, Correia MR, et al (2011) *Helicobacter pylori* eradication therapy in obese patients undergoing gastric bypass surgery--fourteen days superior to seven days? *Obes Surg* 21: 1377–81
53. Bhalodi AA, Pappas PK, Tishler DS, et al (2013) Pharmacokinetics of intravenous linezolid in moderately to morbidly obese adults. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 1144–9
54. Stein GE, Schooley SL, Peloquin CA, et al (2005) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulitis. *Ann Pharmacother* 39: 427–32
55. Corcione S, Pagani N, Baietto L, et al (2015) Pharmacokinetics of high dosage of linezolid in two morbidly obese patients. *J Antimicrob Chemother* 70: 2417–8
56. Dvorchik BH, Damphousse D (2005) The pharmacokinetics of daptomycin in moderately obese, morbidly obese, and matched nonobese subjects. *J Clin Pharmacol* 45: 48–56
57. Klivanov OM, Vickery S, Nortey C (2014) Successful treatment of infective panniculitis with daptomycin in a pregnant, morbidly obese patient. *Ann Pharmacother* 48: 652–5
58. Pai MP (2014) Serum and urine pharmacokinetics of tigecycline in obese class III and normal weight adults. *J Antimicrob Chemother* 69: 190–9
59. Bulik CC, Wiskirchen DE, Shepard A, et al (2010) Tissue penetration and pharmacokinetics of tigecycline in diabetic patients with chronic wound infections described by using in vivo microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 54: 5209–13