



ÉVALUATION DE L'ATTEINTE DE LA CIBLE PHARMACODYNAMIQUE DE PIPÉRACILLINE-TAZOBACTAM POUR LA POPULATION AVEC OBÉSITÉ : UNE ÉTUDE RANDOMISÉE CONTRÔLÉE OUVERTE DE FAISABILITÉ

Sabrina Larocque¹, Juliette Fournier¹, Justine Brasseur-Masse¹, Brittany Bernard¹, Guiva Annane^{1,2}, Louis-Patrick Haraoui^{3,4,5}, Anis Ouyahia⁶, Amélie Marsot^{1,2,7}, Benoît Crevier⁶

¹Faculté de pharmacie, Université de Montréal; ²Laboratoire STP2, Faculté de pharmacie; ³Département de microbiologie et maladies infectieuses, Université de Sherbrooke; ⁴Centre de recherche Charles-Le Moyne; ⁵Humans & the Microbiome Program, Canadian Institute for Advanced Research; ⁶Département de pharmacie, CISSS Montérégie-Centre; ⁷Centre de recherche CHU Sainte-Justine

Introduction

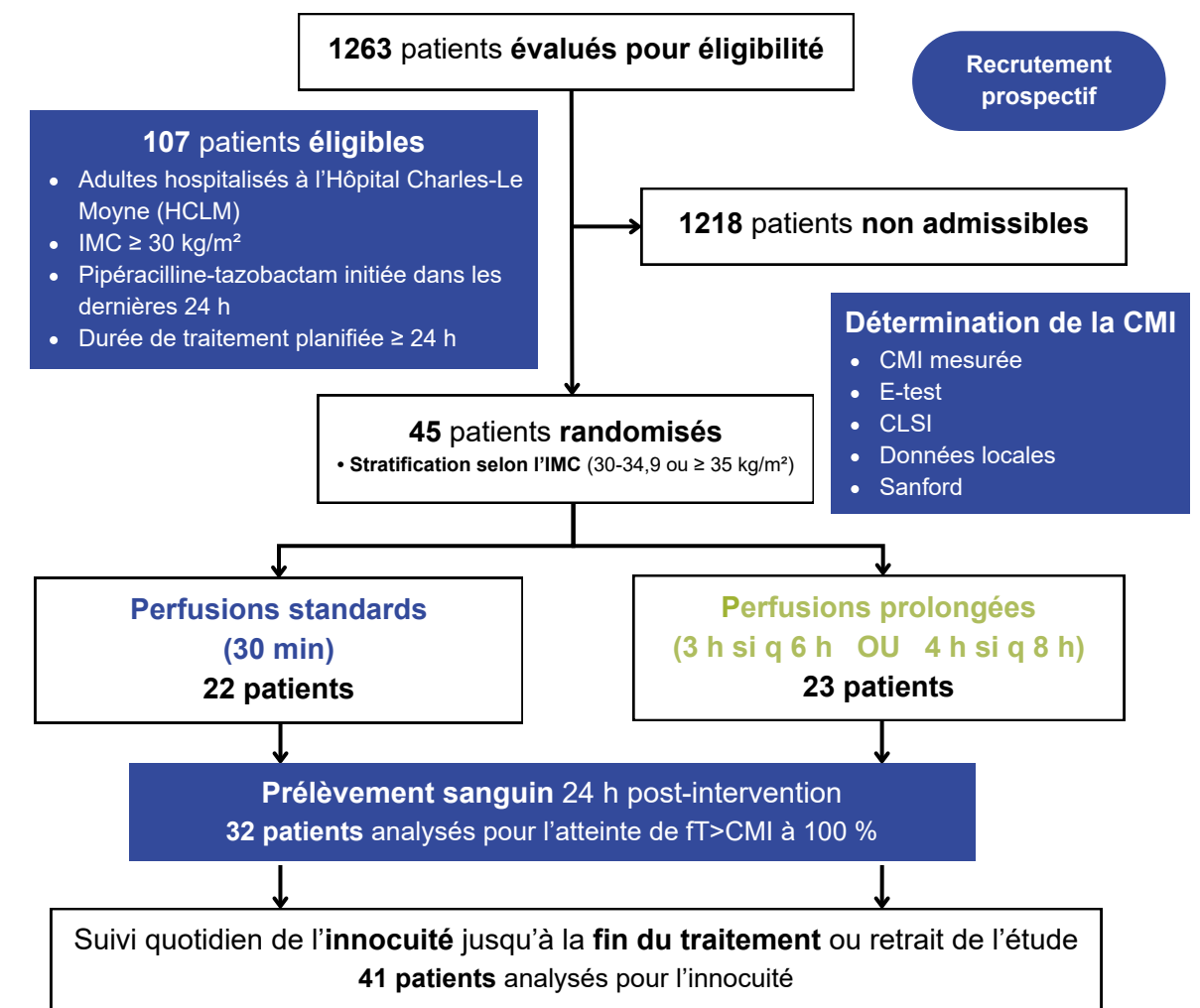
La **pipéracilline-tazobactam** est un antibiotique bêta-lactame dont l'efficacité peut être caractérisée par le paramètre pharmacodynamique du temps durant lequel la concentration libre de pipéracilline reste supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) au cours de l'intervalle de dosage (**ft>CMI**).

Les données sur l'usage de **perfusions prolongées** afin d'optimiser ce paramètre chez les **patients obèses (IMC ≥ 30 kg/m²)** demeurent à ce jour limitées.

Objectifs et méthode

- Valider la **faisabilité** du protocole d'une **étude randomisée contrôlée ouverte**.
- Évaluer la **proportion de patients** qui atteindront le paramètre **ft>CMI à 100 % à 24 h post-intervention** de l'administration de pipéracilline-tazobactam sous perfusions prolongées ou sous perfusions standards.

Figure 1 : Procédure de l'étude randomisée contrôlée ouverte



Résultats

Tableau 1 : Données démographiques de la population

	Standards	Prolongées
Âge (ans)	64,7	62,9
Sexe masculin	40,9 %	60,9 %
Poids réel (kg)	97,8 ± 15,7	103,3 ± 20,0
IMC moyen (kg/m ²)	37,1 ± 7,8	37,1 ± 7,1
Créatinine moyenne (mcmol/L)	88 ± 47	121 ± 85
CICr moyenne (mL/min)	84,9 ± 50,6	77,1 ± 40,8
CMI moyenne (mg/L)	11,3 ± 10,5	15,1 ± 11,7
Nb de doses pré-dosage	4,2 ± 1,2	6,1 ± 1,3
Posologie la plus fréquente	4 g IV q 6 h	4 g IV q 6 h

Figure 2 : Atteinte de ft>CMI de 100 %

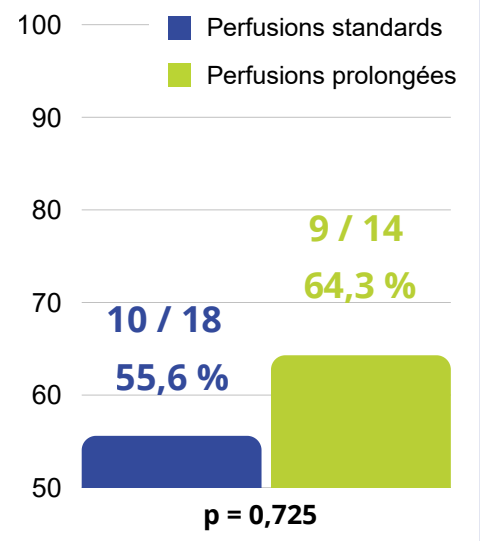


Tableau 2 : Issues de faisabilité

	Standards	Prolongées	Cible
Taux de recrutement	42,1 %		≥ 30 %
Taux d'adhésion au protocole de prélèvement	81,8 %	73,9 %	≥ 80 %
Déviations au protocole	31,8 %	60,9 %	< 20 %

Figure 3 : Répartition des causes de déviation

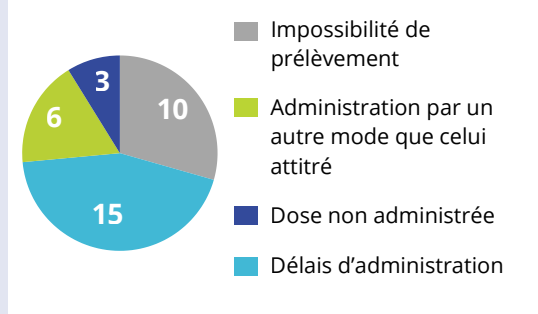
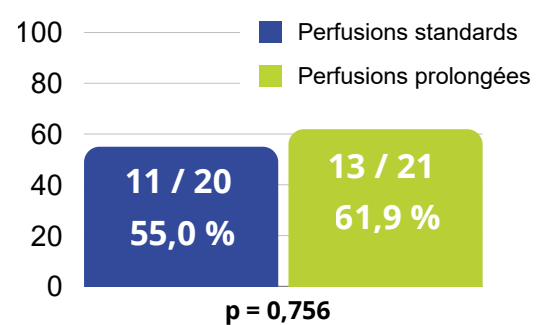


Tableau 3 : Autres issues exploratoires

	Standards	Prolongées	Valeur p
Durée de traitement (jr)	5,1 ± 3,8	5,3 ± 3,7	0,889
Nb d'escalades	2 (9,1 %)	0 (0,0 %)	0,233
Nb de désescalades	8 (36,4 %)	6 (26,1 %)	0,530

Figure 4 : Proportion de patients avec au moins 1 effet indésirable



Discussion

Atteinte des objectifs de faisabilité

- Total requis de **72 patients** séparés entre les groupes afin de démontrer une supériorité dans une étude subséquente.
- **Déviations au protocole** majoritairement dues à des délais d'administration de doses de plus d'une heure.

Tendance vers une atteinte supérieure de la ft>CMI à 100 %

- Issue exploratoire encourageante en contexte de faisabilité.
- Le **faible taux de résistance** bactérienne à l'HCLM pourrait expliquer le seuil plus élevé requis pour détecter une différence significative entre les groupes.
- **Seuil de 100 %** potentiellement plus exigeant à atteindre que ceux de 50-70 % utilisés dans la littérature.

Résultats cohérents avec la littérature actuelle

- Hites *et al.* (2014), Alobaid *et al.* (2017) et Chung *et al.* (2015) **supportent l'utilisation de perfusions prolongées** et/ou d'augmentation de dose chez la population obèse.
- Aucun bénéfice additionnel des perfusions prolongées selon Sturm *et al.* (2014), justifiant l'analyse approfondie de cette controverse.

Innocuité rassurante pour une étude ultérieure

- **Aucun effet indésirable grave** tel une réaction allergique ou des convulsions rapporté au cours de l'étude.

Conclusion

Cette **première étude randomisée contrôlée** évaluant la pipéracilline-tazobactam en perfusions prolongées pour la population obèse démontre la **faisabilité du protocole**.

Les résultats suggèrent une **tendance favorable** aux perfusions prolongées quant à la cible pharmacodynamique de **ft>CMI de 100 %** et à l'**innocuité**, et soutiennent la réalisation d'une **étude de plus grande envergure** visant à confirmer ces observations.

Références

- World Health Organization. Obesity and Overweight. Published May 7, 2025. Accessed May 29, 2025. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Chung EK, Cheatham SC, Fleming MR, Healy DP, Shea KM, Kays MB. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin and tazobactam administered by prolonged infusion in obese and nonobese patients. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(8):899-908. doi:10.1002/jcph.505
- Alobaid AS, Wallis SC, Jarrett P, et al. Population Pharmacokinetics of Piperacillin in Nonobese, Obese, and Morbidly Obese Critically Ill Patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(3):e01276-16. Published 2017 Feb 23. doi:10.1128/AAC.01276-16
- Sturm AW, Allen N, Rafferty KD, et al. Pharmacokinetic analysis of piperacillin administered with tazobactam in critically ill, morbidly obese surgical patients. *Pharmacotherapy*. 2014;34(1):28-35. doi:10.1002/ptar.1324
- Hites M, Taccone FS, Wolff F, et al. Broad-spectrum β-lactams in obese non-critically ill patients. *Nutr Diabetes*. 2014;4(6):e119. Published 2014 Jun 23. doi:10.1038/ndt.2014.15
- Veillette JJ, Winans SA, Maskiewicz VK, Truong J, Jones RN, Forland SC. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High-Dose Piperacillin-Tazobactam in Obese Patients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2021;46(3):385-394. doi:10.1007/s13318-021-00677-1