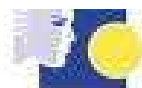


Cliquez pour modifier le style des

sous-titres du masque
LBPGH, Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (EA 4481)
Institut de Pharmacie, CHRU
Lille



Université Lille Nord de France



Centre Hospitalier Régional
Universitaire de Lille



Obésité

- **Définition** : Excès de tissus adipeux par rapport aux valeurs normales compte tenu de l'âge et du sexe.
- 2 types d'obésité existent :
 - Obésité androïde
 - Obésité gynoïde
- L'obésité va se définir par l'IMC (Index de Masse corporelle)



$$\text{IMC} = \text{Masse (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$$

Obésité

- La classification internationale pour l'adulte* donne les catégories suivantes :

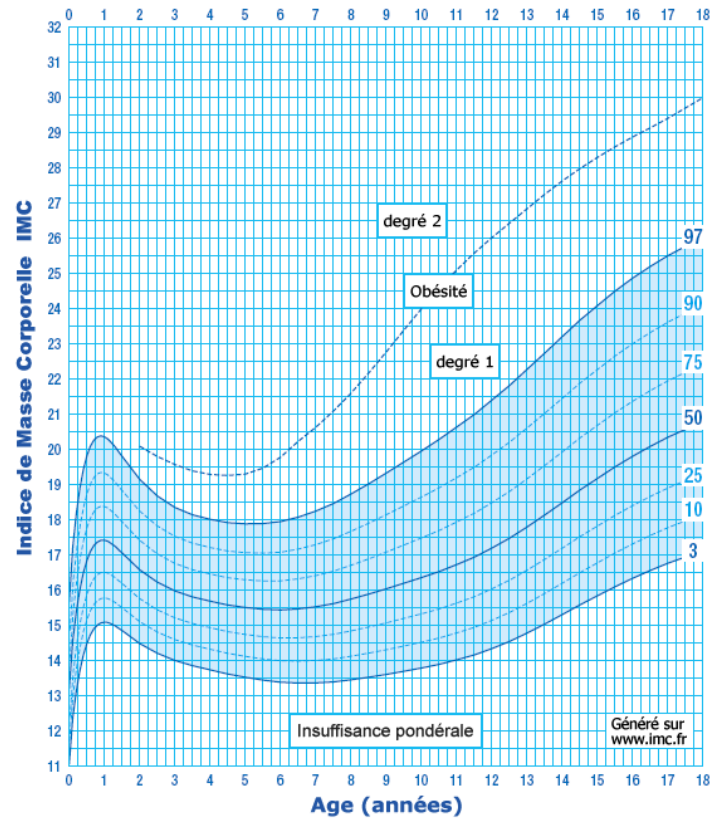
catégorie	IMC (kg/m²)
Sous poids	< 18,5
Poids normal	< 25
Surpoids	< 30
Obésité de classe I	< 35
Obésité de classe II	< 40
Obésité de classe III	≥ 40

 **Obésité morbide**

**WHO Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation*

Obésité

- Pour l'enfant, on considère que l'obésité survient quand l'IMC est supérieure au 97 percentile* selon la courbe de corpulence de l'enfant ou de l'adolescent



*<http://www.imc.fr/imc-enfant-adolescent.htm> (janvier 2011)

Obésité

- Le problème de l'IMC est qu'il ne distingue pas le tissu adipeux du tissu maigre
 - Un même IMC peut donc correspondre à des degrés d'obésité différents
- **Pourcentage d'augmentation du poids corporel par rapport au poids idéal.**

Obésité

- Le poids idéal théorique (Idéal Body Weight, IBW) se calcule facilement par la méthode de Devine*:

- **Femme**

$$IBW = 0,89 \times [Taille (cm) - 152,4] + 45,4 (Kg)$$

- **Homme**

$$IBW = 0,89 \times [Taille (cm) - 152,4] + 49,9 (Kg)$$

*Gentamicine therapy Drug intell Clin Pharm 1974, 8:
650-5

Obésité

- **A partir du poids réel et poids idéal, il est possible de faire la classification suivante :**

Catégorie	Poids réel
Poids normal	80 à 120 % de IBW
Obésité	120 à 200% de IBW
Obésité Morbide	> 200%

2000 v. Chr...



2000 n. Chr...



F. G. 1977

EVOLUTION...

Obésité

- Reconnu comme un problème de santé publique.
- La prévalence est très liée à l'environnement socioéconomique :
 - 30 % aux Etats-Unis (2006) □ 40% (2010)*
 - 15 à 20 % en Europe dont 14,5% en France (2009).**
- Touche toutes les tranches d'âges
 - Enfant (+++) □ jusqu'ici épargné
 - Adolescent
 - Adulte



*Overweight and obesity : home.Department of health and human Services: centers for Disease Control and prevention

** Etude ObEpi-Roche

L'obésité est-elle un problème, autre qu'esthétique ?



Obésité

- Favorise ou aggrave certaines pathologies :
 - Maladie endocrinienne (Diabète, Dyslipidémie)
 - Maladie cardiovasculaire (HTA et ses complications respiratoires, troubles du rythme...)
 - Atteinte respiratoire
 - Accroissement du risque infectieux, notamment en cas de chirurgie
 - Facteur favorisant la carcinogénèse

Donc,..... On traite

- Et le sujet obèse n'est pas une personne avec uniquement un poids élevé
 - Toute la pharmacocinétique du médicament est modifiée
 - Des problèmes ensuite de prise de médicament peuvent subvenir

Pharmacocinétique et obèse

- **Absorption**

- Voie orale :

- **Non modifiée** sauf peut être un retard de remplissage gastrique*

- Voie IM:

- **A éviter** car injection souvent intra-lipomateuse**

- Voie Sous Cutanée

- **A éviter** car la traversée de la couche lipophile sous cutanée

est imprévisible***

*Gastric and oesophageal emptying in obesity. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 593-598

** Antimicrobial dosing in Obese patients. *Clin Infect Disease* 1997; 25: 112-118

*** *Prise en charge des patients obèses en réanimation. Aspects physiopathologiques et thérapeutiques. Réanimation* 2006;15:439-444

Pharmacocinétique et obèse

- **Absorption**
 - Voie transdermique
 - **A éviter**, car les systèmes transdermiques ne sont pas adaptés :
 - Mauvaise diffusion à travers la couche lipidique
 - Adhésion des systèmes à la peau



En conclusion pour l'absorption, les voies d'absorption des médicaments à privilégier chez le sujet obèse sont :

- **La voie orale**
- **La voie IV**

Pharmacocinétique et obèse

- **Distribution**

- La grande difficulté est qu'il est souvent impossible de doser les médicaments dans les tissus
- Donc, pour évaluer la distribution, on calcule le volume de distribution (Vd)

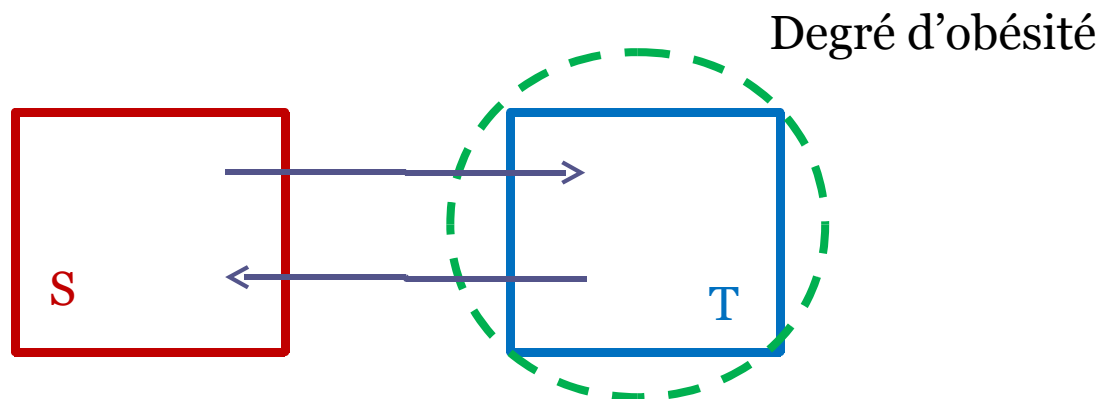
$$V_d = \frac{\textit{Quantité totale de médicament dans l'organisme}}{\textit{Concentration sanguine}}$$

Pharmacocinétique et obèse

- **Distribution**

- Ainsi, plus le V_d est grand, plus le principe actif diffuse dans les tissus.

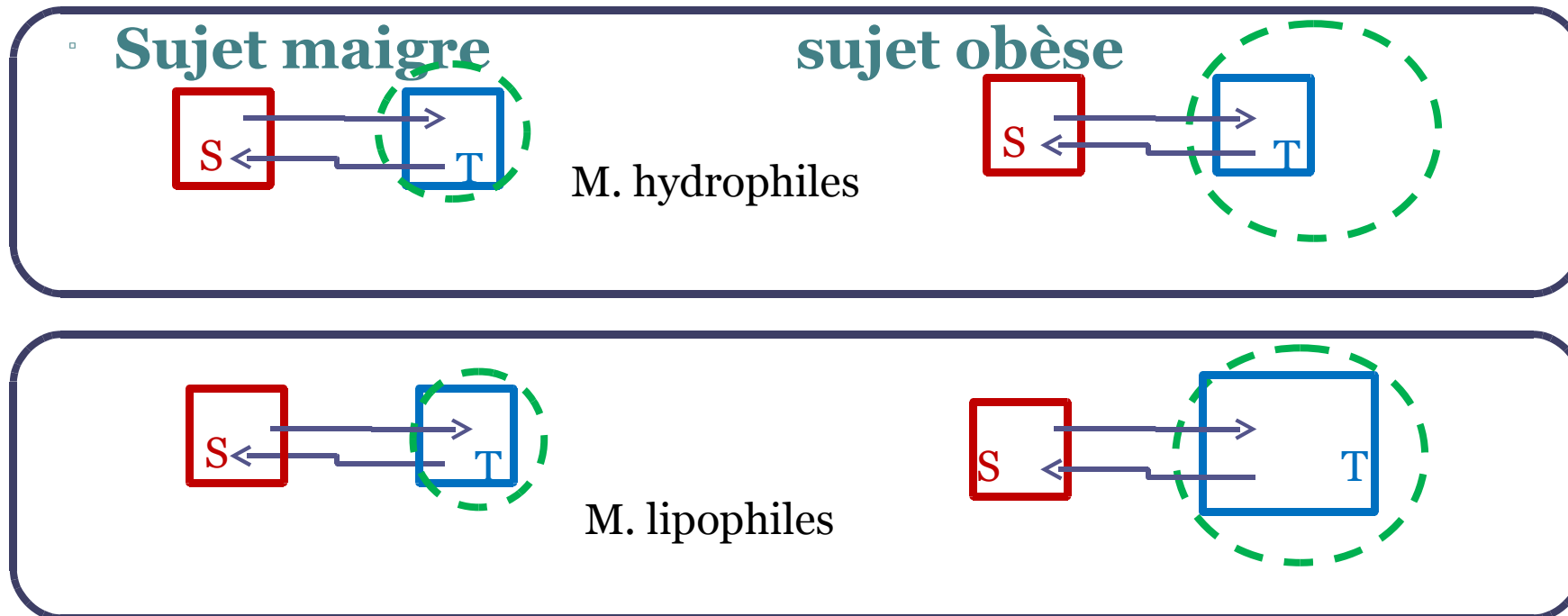
- Représentation



Pharmacocinétique et obèse

- **Distribution**

- Il existe en fait 2 types de situations*



*Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans *Clin Pharmacokinetics* 2010; 49(2): 71-87

Pharmacocinétique et obèse

- **Distribution**

- Mais attention, le Vd des molécules hydrophiles peut également augmenter

- Serait du à l'eau contenu dans le tissu adipeux (30%)*

- Un marqueur simple est de calculer le Vd normalisé

$$V_d^N = \frac{V_d}{\text{poids total}}$$

$$V_d^N$$

*Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. Clin Pharmacol 2007; 82: 505-508

- Si ce ... est identique qu'il soit maigre / qu'il soit obèse. Le

Pharmacocinétique et obèse

- **Distribution**

- La fixation sur les protéines plasmatiques :

- Albumine inchangée
 - α_1 glycoprotéine acide augmentée
 - Lipoprotéines augmentée
- Baisse de la fraction libre

→ Mais parallèlement, augmentation des triglycérides et du cholestérol qui déplace la liaison à l'albumine

□ Augmentation de la fraction libre

En conclusion pour la distribution, le Vd chez les obèses subit des modifications qui sont spécifiques de la molécule, et les propriétés physicochimiques de celle-ci n'expliquent qu'une partie de son comportement

Pharmacocinétique et obèse

- **Métabolisation**

- Les enzymes de métabolisation semblent affectées* :
 - Cyt P450 3A4 : baisse
 - Cyt P450 2E1 : Augmente
 - Les autres cytochromes non modifiés
 - glucurono conjugaisons :augmente
 - Sulfoconjugaisons : augmente

**effect of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. 1999;37(1): 8-19.*

Pharmacocinétique et obèse

- **Métabolisation**

- Les co morbidités peuvent en plus affecter la clairance hépatique :
 - Le flux sanguin splanchnique augmente de 20%
 - Stéatose, fibrose, cirrhose....

En conclusion pour la métabolisation, l'activité enzymatique est modifiée, ainsi que le débit sanguin splanchnique, le résultat sur la métabolisation est dépendant du degré d'atteinte

Pharmacocinétique et obèse

- **Elimination**

- La clairance rénale augmente chez l'obèse :
 - Débit sanguin rénal
 - Filtration glomérulaire
 - Masse rénale

De ce fait, pour mieux estimer la clairance à la créatinine, il faut chez l'obèse utiliser la formule de Corcoran-Salazar* qui tient compte de :

- Créatinine sérique (Crser)
- Sexe
- Poids réel (kg)

*Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. *Am J Med* 1988; 84: 1053-1060

Pharmacocinétique et obèse

- **Elimination**

- **Homme :**
$$Cl_{cr} = \frac{(137 - age) \times [(0.285 \times Poids) + (12,1 \times H^2)]}{(51 \times Cr_{ser})}$$

- **Femme :**
$$Cl_{cr} = \frac{(136 - age) \times [(0.287 \times Poids) + (9,74 \times H^2)]}{(60 \times Cr_{ser})}$$

- **En conclusion pour l'élimination**, ces équations ne sont pas simples à retenir, d'où l'utilisation de calculateur sur le web :

<http://www.globalrph.com/salazar.htm>. De plus, il y a encore

des travaux qui contestent les résultats obtenus par ces

équations.

*Predicting creatinine clearance and renal drug clearance in obese patients from estimated fat-free body mass. Am J Med 1988; 84: 1053-1060.

Pharmacocinétique et obèse

Si on prend toutes les modifications pharmacocinétiques décrites : on peut en tirer les grandes règles suivantes *, ** :

• Clearance : la clairance n'augmente pas proportionnellement ;

Reste très théorique, Et en pratique !!!

Très

Très

Exc

Faiblement liposolubles



Poids réel (DC)
Poids idéal (DE)

Morphine

*Effects of obesity on pharmacokinetics implications for drug therapy. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39:215-231.

**What is the best size descriptor to use for pharmacokinetic studies in the obese? *Br J Clin Pharmacol* 2004; 58:119-133

Médicaments et obèse

- **En pratique, La meilleure technique consiste à connaître les médicaments que l'on utilise, et d'appliquer des règles spécifiques :**
 - **Soit par classe, quand on peut le faire ;**
 - **Soit par molécule, dans une classe donnée, s'il n'existe pas de règle pour la classe...**
- **Prudence, Prudence...**

Opiacés

- Molécules lipophiles mais ayant une liposolubilité très différente :
 - (rapport octanol/eau de 1,5 à 1800)

□ Adaptation en fonction du Principe actif

liposolubilité	Ajustement		produit
	D. de charge	D.d'entretien	
Peu	?	?	Morphine
Moyenne	PCT	Réduction	Alfentanil, Fentanyl, sulfentanil
Importante	PI	PI	Rémifentanyl

Benzodiazépines (1)

- Molécules ayant une forte liposolubilité
 - **Adaptation en fonction de la classe** *, **
- V_d □ □ après correction par le PCT
- Cl_{cr} □ Cl_{cr} □

En dose unique, l'adaptation se fait avec le PCT

*Prolonged accumulation of diazepam in obesity. *Jclin Pharmacol* 1983; 23:369-376

** Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics, *Anesthesiology* 1984;61:27-35

En perfusion, l'adaptation s'effectue avec le PI

Benzodiazépine (2)

DCI	Paramètres		adaptation	
	Vd	Cl	Per Os	Parentérale
<i>Alprazolam</i> *	<input type="checkbox"/> à <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>DC(PCT) , DE(PI)</i>	
<i>Lorazéпам</i> *	<input type="checkbox"/> à <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>DC(PCT) , DE(PI)</i>	
<i>Oxazéпам</i> *	<input type="checkbox"/> à <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<i>DC(PCT) , DE(PI)</i>	
Clorazéпate diK	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	PCT	DC (PCT) , DE (PI)
Diazéпам**	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		
Midazolam***	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		

* *The influence of obesity on the pharmacokinetic of oral alprazolam and triazolam Clin Pharmacokinet 1984 Mar-Apr;9(2):177-83.*

***Prolonged accumulation of diazepam in obesity. J clin Pharmacol 1983; 23:369-376*

*** *Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology 1984;61:27-35*

Antibiotiques (1)

Les aminosides

- **C'est la classe la mieux étudiée chez les obèses.**
 - L'utilisation*, **, *** du :
 - PCT □ Surdosage (néphrotoxique et ototoxique)
 - PI □ Sous dosage (inefficacité)
 - Les aminosides pénètrent **PARTIELLEMENT** dans le tissu adipeux
- *Antimicrobial dosing in obese patients. *Clin infect Disease* 1997; 25: 112-118
 ** dosage adjustment for antibacterials in obese patients. *Clin Pharmacokinet* 2000;38 (5):415-426
 *** Influence of weight on aminoglycoside pharmacokinetics in normal weight and morbidly obese patients. *Eur J Clin pharmacol* 1983; 24/ 643-647.

Antibiotiques (2)

Les aminosides

- Pour cette classe, on utilise une autre méthode d'ajustement : le **poids Ajusté**

$$P_{Aj} = PI + F \times (PCT - PI)$$

- **Dans le cas des aminosides, F est égal à 0,4 (0,3 à 0,58)***
- La règle à utiliser est la suivante :
 - Si $0,9 < PI/PCT < 1,2$ □ PCT
 - Si $PI/PCT > 1,2$ □ PAj

*dosage ajustement for antibacterials in obese patients. Clin Pharmacokinet 2000;38 (5):415-426

Antibiotiques (3)

Les aminosides

- **Ainsi, la DC doit être calculée en utilisant un Vd calculé avec le poids ajusté :**

$$V_d = 0,3 \times P_{Aj} (L / kg)$$

- Comme la clairance est également modifiée, il faut ajuster la dose en fonction de la clairance de la créatinine en substituant le PCT par le PAJ dans la formule de Cockcroft et Gault*

* *Creatinine-clearance estimates for predicting gentamicin pharmacokinetic value in obese patients. Am J Hosp Pharm 1994; 51: 2125-2130.*

Antibiotiques (4)

Vancomycine

Il existe une excellente corrélation entre PCT et Vd ou entre PCT et Cl *

Donc la posologie de la Vancomycine doit être calculée à partir du PCT

Attention, comme la clairance est augmentée, il faudra réduire l'intervalle de dose : passer de 6H à 4 H environ.

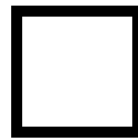
A adapter en fonction des dosages de concentrations plasmatique

** Vancomycin pharmacokinetics in obese adult patients. Pharmacotherapy 2007; 27 (8): 1081-6*

Antibiotiques (5)

Betalactamines

- **Molécules très hydrophiles donc on utilise plutôt le poids idéal mais attention, il faut adapter à CHAQUE molécule**
- **Pénicilline G *** : pas d'adaptation chez l'obèse,
 - 1-4 MUI/4H à adapter en fonction de la Clirance
- **Céfépime****
- **Céfotaxime****
- **Ceftriaxone ****



Utilisation du poids ajusté, $F = 0,3$


*The origin of the ideal body weight equations. *Annals of pharmacotherapy* 2000;34:1066-1069.

** « weighting » in on antibiotic dosing in obese patients. *Drug Therapy topics* 2006; 35 (3):9-12.

Antibiotiques (6)

Betalactamines

- Céfazoline □ Antibiotique utilisé en antibioprophylaxie de chirurgie bariatrique
 - Posologie de 1g avant opération (non obèse)
 - Pour certains la dose chez l'obèse doit être de;
 - 1g *
 - 2g **
 - > 2g ***



Attention, au respect du délais de prise

*Prophylactic cefazolin in gastric bypass surgery. *Surgery* 1981 90 (2):426-432

** Antibiotic prophylactic for surgery in morbidly obese patients *Surgery* 1989; 106 (4):750-756.

*** Perioperative antibiotic prophylaxis in the gastric bypass patient: do we achieve therapeutic levels? *Surgery* 2004;136 (4):738-747.

Antibiotiques (6)

Betalactamines

Méropénème : pas d'adaptation chez l'obèse, utilisation du PI

Ertapénème : Augmentation de la Clairance même corrigée du PCT

Dose augmentée en tenant compte du PCT

**Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics target attainment of ertapenem in normal weight, obese and extremely obese adults. Antimicrob Agents Chemother 2006; 50:1222-1227.*

Antibiotiques (7)

Linézolide *, **

- Molécule très hydrophile,
 - Vd et Cl identiques au sujet non obèse.
- **Donc, pas d'adaptation de dose : 600mg/12H**

**Pharmacokinetics and pharmacodynamics of linezolid in obese patients with cellulites. Ann Pharmacother 2005; 39: 427-432.*

*** Population pharmacokinetics of linezolid in patients treated in a compassionate-use program. Antimicrob Agents Chemother 2003; 47:548-553.*

Antibiotiques (8)

Ciprofloxacine

Deux publications, deux positions différentes

Allard et al.* considère que l'adaptation doit être effectuée en fonction du poids ajusté avec $F = 0,45$.

Hollenstein et al.** considère que l'adaptation doit être réalisée avec le PCT car il démontre que si les concentration plasmatiques sont plus élevées les concentrations intracellulaires sont identiques, hors cette

Il faut attendre pour conclure

*Intravenous ciprofloxacin disposition in obesity. *Antimicrob Chemother* 1993; 34: 935-941

** Soft tissue concentrations of ciprofloxacin in obese and lean subject following weight adjusted dosing. *Int J Obes Relat metab Dispos* 2001; 25: 354-358.

Anticoagulants (1)

Héparines de bas poids moléculaire

- **Enoxaparine :**
 - *Nombreuses études*
 - Ajustée au PCT □ Sous dosage
- **Aucun ajustement validé pour l'instant**

- **Tinzaparine *:**
 - Ajustée au PCT □ ajustement correct chez l'obèse

**Dosing in heavy-weight/obese patients with LMWH, tinzaparin: a pharmacodynamic study. Thromb.Haemost 2002; 87:817-823*

Anticoagulants (2)

Héparines de bas poids moléculaire

- **daltéparine ***:

- Ajustée au PCT **Ou** Ajustée PAj avec $F = 0,4$
- ajustement correct chez l'obèse

Obèse : prévilégier tinzaparine ou daltéparine

**Tje effect of body weight on daltéparin pharmacokinetics a preliminary study. Eur J Clin Pharmacol 2000; 56: 293-297.*

Antidiabétiques oraux(1)

Sulfamides hypoglycémiants*

- Pas d'adaptation de posologie nécessaire

Sitagliptine**

- Semble identique non obèse/obese mais prudence car l'étude sur sitagliptine est méthodologiquement mauvaise

*Glimepiride pharmacokinetics in obese versus non-obese diabetic patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38:30-35

**Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the oral DPP-4 inhibitor sitagliptin in middle-aged obese subjects *J clin pharmacol* 2006; 46: 876-886.

Antidiabétiques oraux(1)

Beta-bloquant*

- Propranolol, aténolol

ET SI NOUS ÉTIIONS
TOUS OBÈSES ?

ÇA VA
CHOU CHOU ?



C H I M U L U S