Obésité - cas clinique

P. ODOU & D. LANNOY
Institut de Pharmacie CHRU LILLE
Laboratoire de Biopharmacie, pharmacie galénique et hospitalière EA 4481
Faculté de Pharmacie LILLE 2
biopharma.univ-lille2.fr

EPU pharmaciens hospitaliers

Mars 2012

MJ, Patiente de 53 ans.

Antécédents : Hypothyroidie, Diabète de type 2, HTA, Hypercholestérolémie,

Insuffisance rénale chronique

Obésité morbide (121 kg pour 163 cm) –

Motif d'admission :

Transfert d'un autre hôpital où la patiente avait été admise deux jours auparavant pour une hernie abdominale étranglée nécessitant un traitement chirurgical, dans le décours duquel la patiente développe une péritonite secondaire. Il n'y a pas de signe de choc et épanchement péritonéal non à caractère stercoral.

Remarque : le transfert motivé pour des raisons logistiques (Scanner trop petit !).

Médicaments à l'admission (transfert) :

- L Thyroxine 300 µg/j
- Aténolol 100 mg/jour
- Glimépiride 3 mg/j
- Atorvastatine 40 mg/j
- Support vasopresseur (sevré)
- Sédatifs : Midazolam et Propofol
- AB : Ceftriaxone 2g IV 1x/j
- Amikacine 750 mg IV
- Fluconazole IV 400 mg 1x/j

Question 1 :Quels sont les techniques pour caractériser l'obésité de cette patiente ?

1) Son IMC > 40 kg/m2
3) Son poids > 100 kg
2) Son périmètre abdominale > 80 cm
4) Rapport circonférence abdominale/circonférence des épaules

Réponse 1 : Oui
Réponse 2 : Non

- Notion d'IMC

Classification	IMC	Risque de morbidité associée
Insuffisance pondérale	<18,50	Faible (mais risque accru d'autres problèmes cliniques)
Eventail normal	18,50–24,99	Moyen
Surpoids:	≥25,00	
Préobèse	25,00–29,99	Accru
Obèse, classe I	30,00–34,99	Modéré
Obèse, classe II	35,00–39,99	Important
Obèse, Classe III	≥40,00	Très important

Ici 45

Valable pour les 2 sexes, à partir de 18 ans
Mais :
- ne distingue pas le poids associé à la masse musculaire de celui associé aux tissus adipeux. Un IMC donné peut correspondre à des masses grasses différentes d'une population à une autre.
- sans atteindre un IMC de 30, un excès de poids peut avoir des inconvénients pour la santé et, à l'inverse, un authentique obèse peut être parfaitement toléré.

Réponse 3 : Oui
Réponse 4 : Non

- **Le périmètre abdominal ou tour de taille**
  - Obésité abdominale pour un tour de taille supérieur à 80 cm chez la femme et à 94 cm chez l'homme
- **Le rapport Taille/Hanches (T/H)**
  - Supérieur à 0,8 chez l'homme et à 0,95 chez la femme mais valeurs non consensuelles
  - Facteur de risque cardiovasculaire
- **La technique des plis cutanés**
  - N'est plus utilisée pour l'obésité

Question 2 : Comment adapter les posologies en fonction de l'obésité

1) A partir du poids réel du patient (TBW)
2) A partir du poids idéal du patient (IBW)
3) A partir de la Masse maigre estimée (LBW)
4) A partir de la surface corporelle (BSA)
5) A vu de nez

Méthodes indirectes

À partir du poids réel ou total (Total Body Weight TBW) :

- Body Mass Index : BMI
- Surface corporelle (body surface area BSA)
  - Pas de distinction en fonction du sexe
- Poids idéal (IBW)
- Pourcentage d'IBW
- Poids ajusté
  - Prend en compte IBW et poids réel
  - Utilisé cliniquement pour les aminosides
- Masse corporelle maigre (Lean Body Weight)
- Poids normal prédit (Adjusted Predicted Normal Weight)

Poids idéal théorique (Ideal Body Weight, IBW)

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

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

  - **Homme**

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

Tient compte du sexe et de la taille mais pas de la composition corporelle

Pour les patients obèses, on peut généralement calculer la clairance en utilisant LE POIDS IDEAL.

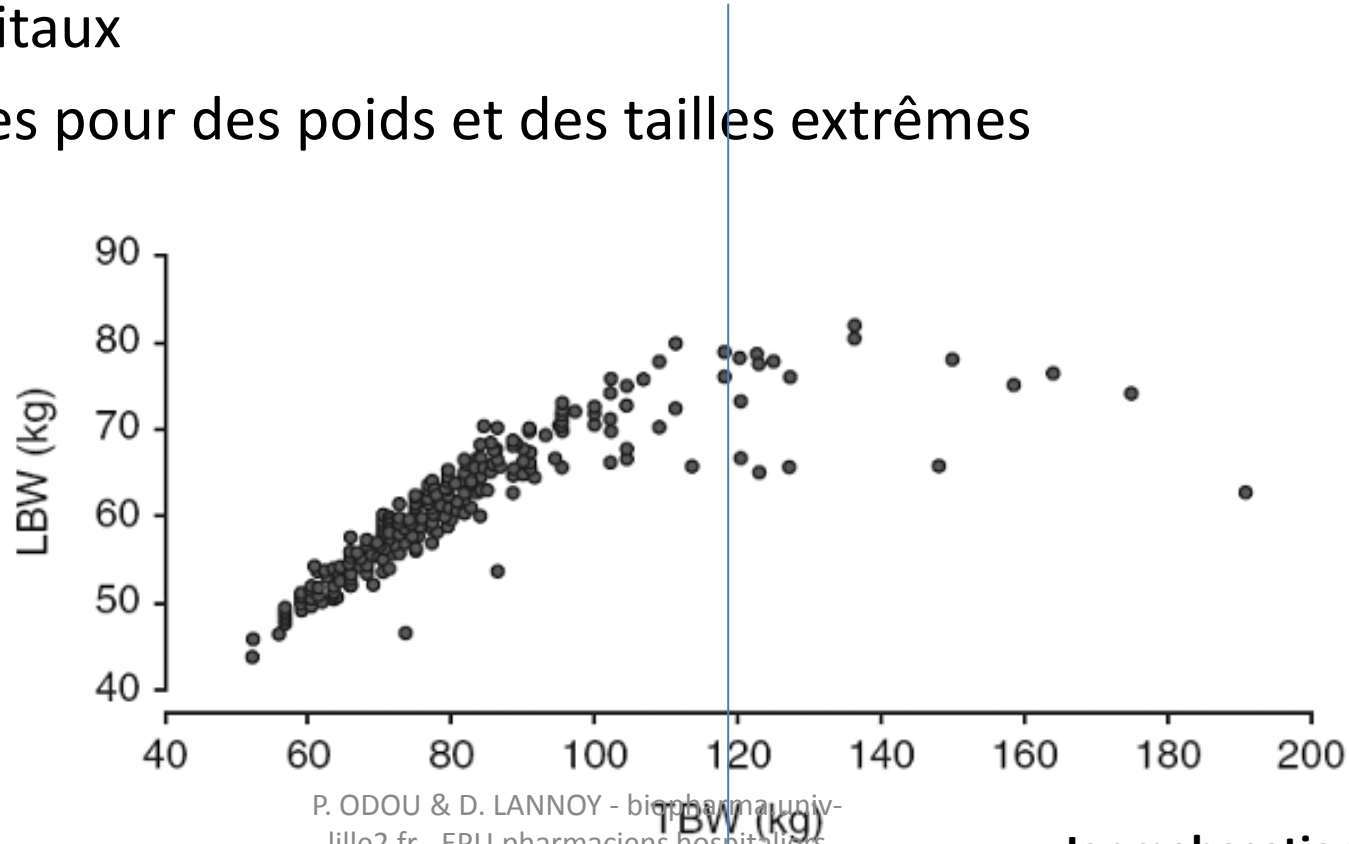
*Gentamicine therapy Drug intell Clin Pharm 1974, 8: 650-5

Formules Poids Idéal (IBW)

- <u>Formule de Lorentz (1929)</u>
  - Femme = Taille$_{(cm)}$ - 100 - [Taille$_{(cm)}$ - 150] / 2
  - Homme = Taille$_{(cm)}$ - 100 - [Taille$_{(cm)}$ - 150] / 4
- Conditions de l'utilisation de cette formule :
  - âge de supérieur à 18 ans ; taille entre 140 et 220 cm
- <u>Formule de Lorentz modifiée et tenant compte de l'âge :</u>
  - Poids idéal = 50 + [Taille(cm) - 150]/4 + [Age(an) - 20]/4
- <u>Formule de Devine (1974)</u>
  - Conditions de l'utilisation de cette formule : identique à Lorentz
- <u>Formule de Soraya Dhillon - Clinical pharmacokinetics</u>
  - Poids idéal (homme) = 50 + (2.3 x (taille en cm – 152.4)/2.54) =
    Poids idéal (homme) = **0.9xtaille(cm) - 88**
  - Poids idéal (femme) = **0.9*taille (cm) - 92.5**

Formule de masse maigre (LBW) (1)

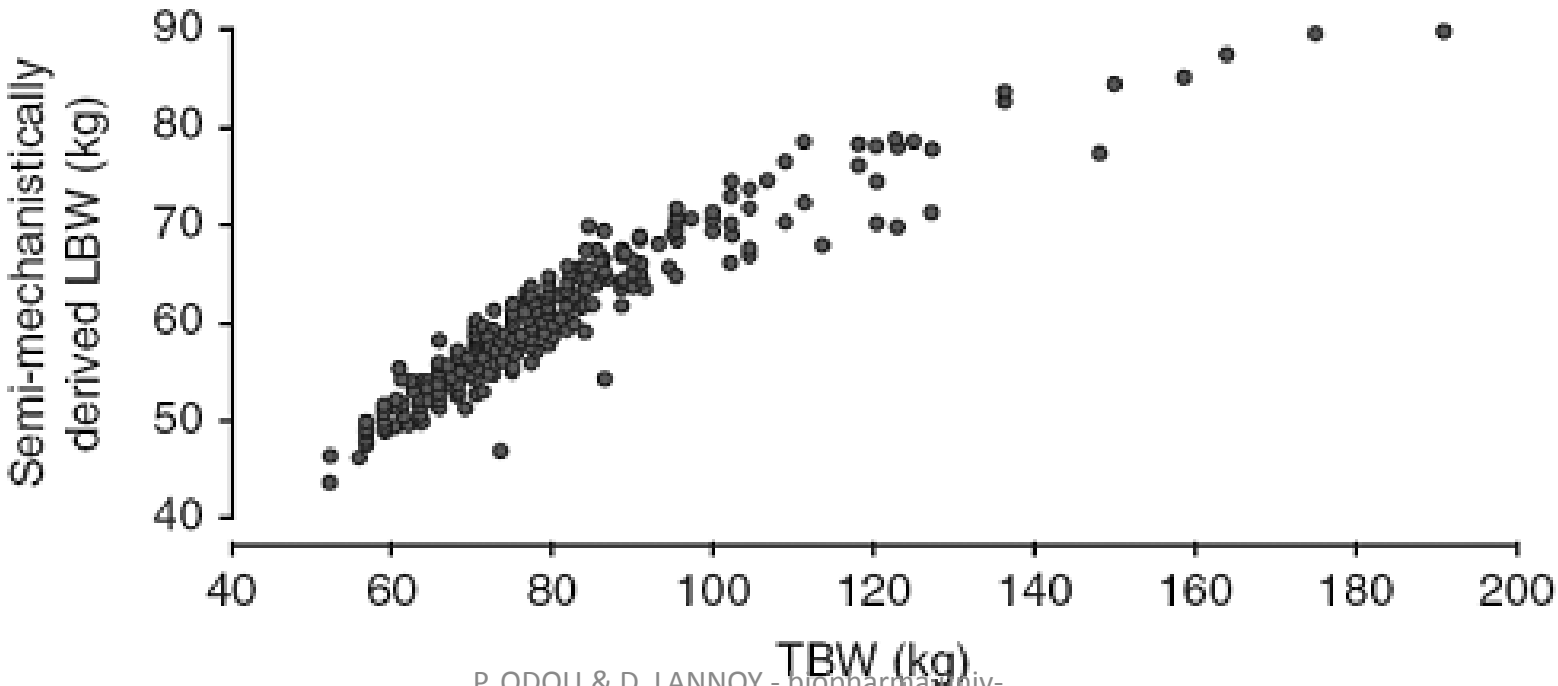
- LBW (kg) homme= 1,10xTBW - 0,0128xBMIxTBW
- LBW (kg) femme= 1,07xTBW - 0,0148xBMIxTBW
- Représente le poids des fluides extracellulaires, muscles, os et organes vitaux
- Non fiables pour des poids et des tailles extrêmes



Janmahasatian S, 2005

Formule de masse maigre (LBW) (2)

- Développement de méthodes dérivées semi-mécanistiques
  - **LBW (kg) homme = (9270xTBW)/(6680+216xBMI)**
  - **LBW (kg) femme = (9270xTBW)/(8780+244xBMI)**



Formule surface corporelle

- BSA = poids total $(kg)^{0,425}$ x taille $(cm)^{0,725}$ x 0,007184
- BSA = $(\text{poids réel x taille (cm)}/3600)^{1/2}$
  - Ne tient pas compte du sexe

Estimated Adjusted Body Weight (AjBW)

- Homme ou femme

$$AjBW = IBW + \boxed{DWCF^{*}} \times (TBW - IBW)$$

~ 0,4

Excès de poids

Dosing Weight Correction Factor

Aussi appelé « Dosing Weight » (Poids Pour Dosage), car développé pour caractériser le profil PK de médicaments en « enlevant » la masse superflue

Formule de poids normal prédit (predicted normal weight)

- PNWT (homme) = 1,57xTBW – 0,0183xBMIxTBW – 10,5
- PNWT (femme) = 1,75xTBW – 0,0242xBMIxTBW – 12,6

- Pour prédire chez le sujet obèse ou en surpoids le poids normal attendu
- Somme de LBW et une fraction de la masse en excès
- Développé spécifiquement pour caractériser la pharmacocinétique des principes actifs, incluant la masse grasse « normale »
- Peu fiable pour valeurs extrêmes de poids et de taille

Sexe	Taille (cm)	Taille (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW
F	160	1,6	52	20,3	52,2	40	52,1	52,8
	160	1,6	80	31,3	52,2	48,6	63,3	66,9
M	175	1,75	71	23,2	70	57	70,4	70,8
	175	1,75	100	32,7	70	68,2	82	86,7

BMI	Body Mass Index
IBW	Ideal Body Weight
LBW	Lean Body Weight
AJBW	Adjusted Body Weight
PNW	Predicted Normal Weight

IBW indépendant du TBW

LBW ↗ avec TBW

AJBW et PNW ↗ avec TBW

Question 3 : Quelles sont les réponses correctes sur les beta bloquants et sujet obèse ?

1) Les beta bloquants sont contre-indiqués chez le sujet en surpoids et obèse.
2) La pharmacocinétique de l'Aténolol n'est pas affectée par l'obésité.
3) Le coefficient de partage octanol/Eau est une bonne information pour adapter la dose chez l'obèse.
4) Aucun beta bloquant n'est affecté par l'obésité.

Réponse 1 : non

- Utilisation déconseillée de certains progestatifs et contraceptifs

Réponse 2 : pas si simple

- Etude prospective (Wojcicki J et al. 2003):

N=18 non obèses | N=9 obèses normolipémiques | N=16 obèses hyperlipémiques

Une dose de 80 mg de propranolol

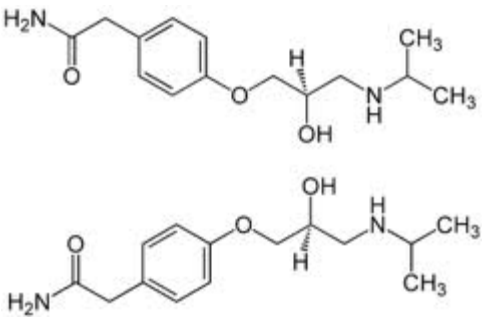
Pas de différence sur les paramètres pharmacocinétiques : AUC inf, Cmax, Tmax, t1/2, Vd/F, CL/F
Résultats similaires à Cheymol G et al. 1997

N=18 non obèses | N=9 obèses normolipémiques | N=16 obèses hyperlipémiques

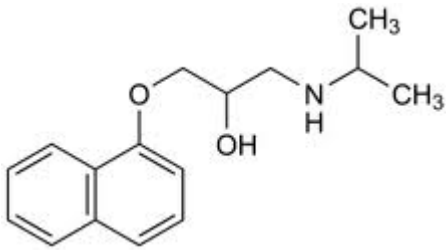
Une dose de 100 mg d'aténolol

Différence sur les paramètres pharmacocinétiques : AUC inf, Cmax et CL/F normalisé au TBW
CL/F normalisé au TBW supérieur dans le groupe non obèses
Pas de différence de Tmax, t1/2, Vd/F et CL/F

Réponse 3



Kp de 0,23



Kp de 3

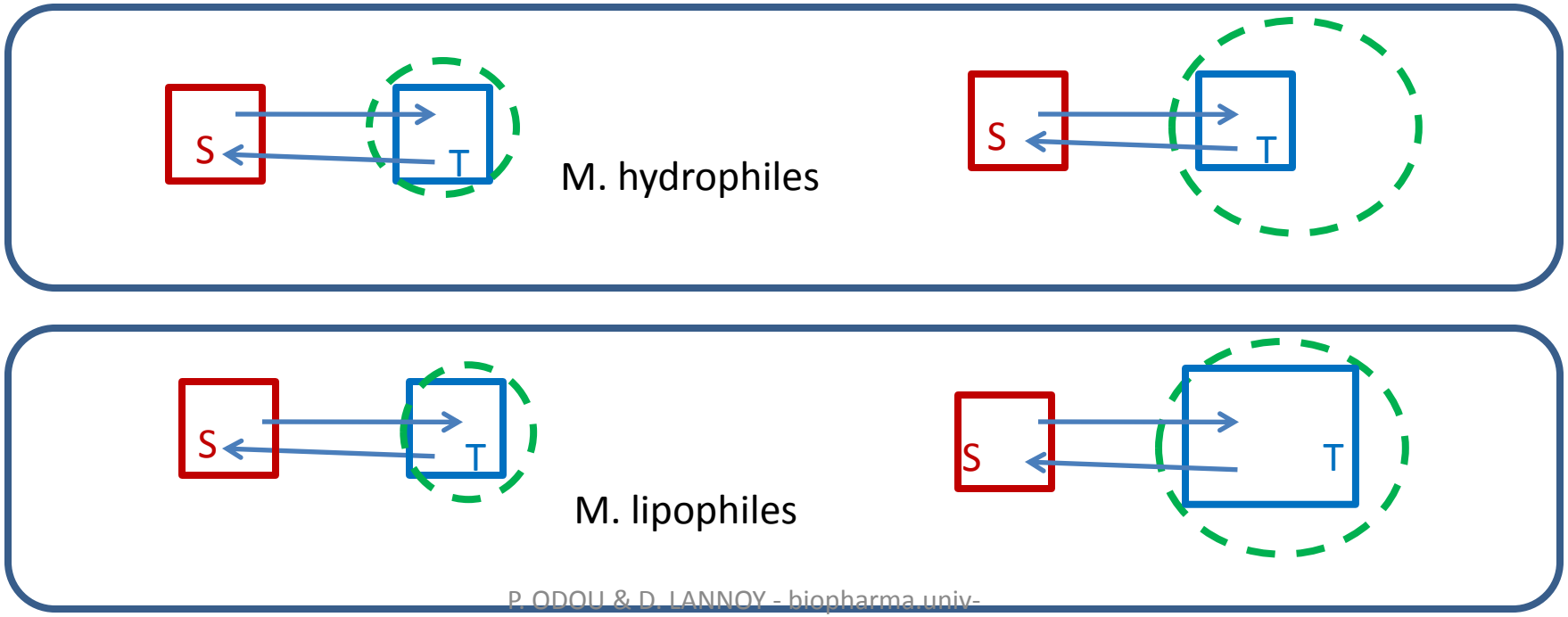
Les éléments physico chimiques ne permettent pas de prédire le PK d'un médicament chez un patient obèse

Pharmacocinétique et obèse

- **Distribution**
  - Il existe en fait 2 types de situations*

Cercle : degré d'adiposité

- **Sujet maigre** **sujet obèse**



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

Question 4 : Concernant le traitement antidiabétique

1) Le % de patients obèses parmi les patients présentant un diabète de type II est de l'ordre de 8-9%
2) La pharmacocinétique du glimépiride est modifiée chez le sujet obèse
3) Le niveau de preuves de la sécurité d'emploi d'utilisation de la metformine chez le sujet obèse est élevé
4) Les analogues d'insuline ont une pharmacocinétique similaire chez le sujet obèse et non obèse

Diabète de type 2 et obésité : etude SHIELD
28 % des diabétiques de type II sont en surpoids, 59% sont obèses

Sulfamides

- Etude prospective chez diabétiques II (Shukla UA 2004)

N=14 obèses morbides (>200% IBW)

N=14 non obèses (90-110 % IBW

8 mg de glimépiride

Pas de différence sur les paramètres pharmacocinétiques : t1/2, CL/F et Vd/F normalisés à la surface corporelle

Et les autres anti-diabétiques ? Réponse 3 faux !!

- Sitagliptine :

Drug	Dosage	C_{max}		AUC		Reference
		obese	control	obese	control	
Sitagliptin[b]	200 mg bid					
day 1		2280 nmol/L	NA	14.7 µmol • h/L	NA	75
day 28		2920 nmol/L	NA	20.4 µmol • h/L	NA	

Mêmes valeurs que celles retrouvées lors des études chez des sujets non-obèses

- Metformine :

Comparaison de 2 cohortes (obèses et non obèses, N=105pts) pour estimer les paramètres PK de population (Bardin C, 2012)

LBW meilleur descripteur du modèle PK

Réponse 4 : plutôt vrai

- Analogues de l'insuline :
  - Ralentissement de l'absorption sous cutanée
  - Doses d'insuline ou analogue supérieures au démarrage chez le sujet obèse, du fait de la résistance ; effets plus variables, et fonction des analogues
    - « lentes » : la PK/PD de Glargine et detemir non évalués chez le sujet obèse
    - « rapides » :
      - Lispro : correlation entre BMI et temps au bout duquel l'activité est maximal
      - Aspart : Augmentation du poids chez l'obèse : ↘ CL, ↗ T1/2, ↗ AUC ; forte variabilité intra-individuelle des paramètres PK
      - Glulisine : pas de correlation entre BMI et temps au bout duquel l'activité est maximal

Rappel du traitement anti-infectieux

Dès l'admission, révision des doses d'antibiotiques :

Ceftriaxone 2g IV 3x/j

Fluconazole IV 400 mg 1x/j

Amikacine 750 mg 1x/j espacer les prises en fonction

Créatinine=2,5 mg/dl

Question 5 : Quels sont les anti infectieux qui demandent un suivi thérapeutique chez les sujets obèses ?

1) Aminoside
2) Céphalosporine
3) Dérivés azolés
4) Vancomycine

Réponse 1 : Oui

- Pour les sujets obèses, il est nécessaire d'utiliser le poids pour dosage (PPD):
- Excès de poids = Poids réel – IBW

= 121 – 41,9 = 79,1 kg

PPD = IBW + 40% excès de poids

= 41,9 + (40% x 79,1) = 73,5 kg

Ce PPD considère le fait que les aminosides distribuent dans les tissus adipeux mais dans une plus faible proportion que dans le reste du corps ; ce PPD est approprié pour une injection par jour (Nicolau DC, AAC 1995).

Aminoside : Oui, en fonction de la Cl

Sexe	Taille (cm)	Taille (m)	TBW (kg)	BMI	IBW	LBW	AJBW	PNW
F	153	1,53	121	51,7	45,9	36,9	76	47,8

Clcr = 50 mL/min Clcr = 37 mL/min

Clcr = 19 mL/min

Clcr = 37,6 mL/min selon Clairance Salazar

http://www.globalrph.com/salazar.htm

Terrains particuliers

Insuffisance rénale, sujets âgés de plus de 75 ans, obésité, grossesse et allaitement : les objectifs pharmacocinétiques-pharmacodynamiques restent les mêmes quelle que soit la situation.

MAP Aminosides AFSSAPS 2011

Réponse 2 : non

- *Même modalité qu'aminoside, avec F=0,3*
- *« weighting » in on antibiotic dosing in obese patients. Drug Therapy topics 2006; 35 (3):9-12*

Réponse 3 : non

- Etude prospective chez volontaire sains en cross over recevant du voriconazole per os (Pai MP 2011)

N=8 obèses de classe II

400 mg de dose de charge puis 200 mg

400 mg de dose de charge puis 300 mg

AUC 0 à inf similaire à cohorte historique chez sujet non obèse.
Meilleure (mais modeste) corrélation entre LBW et AUC 0 à inf normalisé à la dose, comparativement à TBW
Très bonne corrélation entre Cmin et AUC 0 à infini
Très faible niveau de preuves

Réponse 4 : oui

Journal of Antimicrobial Chemotherapy Advance Access published March 1, 2012

J Antimicrob Chemother
doi:10.1093/jac/dks066

Journal of Antimicrobial Chemotherapy

Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years

Edward Grace*

Vd et Cl en fonction de TBW sont altérés chez le sujet obèse
Utiliser dosing avec F de 0,4

Cibler 25 mg/mL en perfusion continue

Retour

- Augmentation des doses de C3G et fluconazole : bon décours clinique

- La patiente revient après quelques années pour réaliser un gastric by pass.
- De la céfazoline est employé en prophylaxie avant chirurgie et après

Parmi les affirmations suivantes, la(les)quelle(s) est (sont) exacte(s) ?

1) la dose de cefazoline est consensuelle après chirurgie
2) l'atorvastatine n'a pas de modification pharmacocinétique suite au gastric by pass
3) il faut majorer les doses pour assurer une bonne thromboprophylaxie
4) il faut revoir le traitement par antithyroidien selon des recommandations de haut niveau de preuves

Réponse 1 : non

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

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

Et les statines ? Réponse 2 faux

- Impact de l'obésité peu évalué sur la PK des statines
- Les enzymes de métabolisation semblent affectées, avec baisse du cyt P450 3A4 : impact clinique avec les statines
- Etude prospective chez 12 patients recevant 20 à 80 mg le matin (Skottheim IB 2009)
  - Modification de l'AUC 0-8h, après chirurgie de type By Pass :
    - Chez 3 patients qui avaient initialement un AUC élevé : réduction de l'AUC 0-8
    - Chez 9 patients qui avaient initialement un AUC faible : augmentation de l'AUC 0-8

La capacité métabolique influence l'effet du by pass sur la biodisponibilité de l'atorvastatine.

Nécessité de retitrer la dose après intervention

Faible niveau de preuve

Réponse 3 : pas si simple

Recommandations Thromboprophylaxie

– Recommandation pour la Pratique Clinique 2005 :
  – obésité ↑ risque patient
  – chirurgie bariatrique risque élevé
– Chest 2008 : majoration doses / non obèse (grade 2C)
– Informations lacunaires +++

Quel médicament dans la thromboprophylaxie ?

- RPC 2005

– HBPM posologie risque élevé (grade A)

– Associé à moyens mécaniques

- ACCP 2008

– HBPM, HNF, fondaparinux ou combinaison avec CPI (grade 1C)

– Posologies HBPM ou HNF supérieures à celles utilisées chez patient non obèse (grade 2C)

– Seules nadroparine (Fraxiparine®) et enoxaparine (Lovenox®) sont étudiés chez obèse

Etude prospective après by pass gastrique (Kalfarentzos et coll Obes Surg 2001)

N=30 obèses de classe II	N=30 obèses de classe II
Nadroparine 5700 UI	Nadroparine 9500 UI

Absence différence ETE
Posologie basse = suffisante

Thromboprophylaxie

- Enoxaparine après SCA sans élévation du segment ST
  - Etude SYNERGY (Mahaffey KW 2010)
  - Pas de différence d'efficacité avec HNF

  "those with preserved renal function should be treated with 1 mg/kg of actual body weight every 12 h regardless of body weight"

Réponse 4 : faux

Obésité : prise en charge chirurgicale 2009

Adaptation des posologies des traitemements en cours

Après chirurgie bariatrique, il est recommandé d'adapter les posologies des traitements en cours : la chirurgie malabsorptive peut entraîner une malabsorption de divers médicaments et nécessite l'adaptation de leur posologie (par exemple les AVK, les hormones thyroïdiennes, les antiépileptiques, etc.) (accord professionnel).

Remarque

- Les cytotoxiques….

Cas des cytotoxiques

Table 3. EDA Methods

Method	Overall Use (%)*
Based on BSA using IBW	10.5
Based on BSA using AdjBW25	16.6
Based on BSA using AdjBW40	36.3
Based on BSA using MBW	11.1
Reduce mg/m2 dosing but use ABW	3.2
Cap BSA	22.3

Abbreviations: BSA, body-surface area; IBW, ideal body weight; AdjBW25, adjusted body weight (ideal body weight + 25% of obese weight); AdjBW40, adjusted body weight (ideal body weight + 40% of obese weight); MBW, mean body weight; ABW, actual body weight.
* Percentage of all EDA responses, excluding carboplatin.

- Quelles méthode pour standardiser la dose ? Etude américaine

Cap BSA : bloqué à 2
Si supérieur à 2 : prendre valeur de 2 chez le sujet obèse (Field KM, J Oncol Pract 2008)

Pas de standard de pratique

Thompson LA, J Oncol Pract 2010