



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Pharmacologie des antalgiques chez le sujet obèse



Pharmacology of analgesics in obese subjects

Célia Lloret-Linares^{a,*}, Lorry Hachon^b, Xavier Declèves^b

^a Unité de recherches thérapeutiques, service de médecine interne A, hôpital Lariboisière, AP-HP, 2, rue Ambroise-Paré, 75010 Paris, France

^b Inserm U1144, variabilité de réponse aux psychotropes, université Paris Diderot, Paris Descartes, 75013 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 24 août 2015

Disponible sur Internet le 5 janvier 2016

Mots clés :

Obésité

Pharmacocinétique

Métabolisme

Adaptation des doses

Analgésiques

Keywords:

Obesity

Pharmacokinetics

Metabolism

Dosing

Analgesics

RÉSUMÉ

L'excès pondéral, du fait de sa prévalence et de ses comorbidités multiples, est tel que nous soignons davantage de patients obèses, nous incitant à nous interroger sur la juste posologie des médicaments. Dans cette mise au point, sont abordées les modifications physiologiques liées à l'obésité et les modifications de pharmacocinétique associées, notamment du fait de l'influence de l'obésité sur la distribution et le métabolisme des médicaments. Nous aborderons les travaux existants sur la pharmacologie des antalgiques chez les patients obèses et discuterons des précautions potentielles à prendre.

© 2015 Société française de rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The excess of body-weight, by its prevalence and its associated complications, explain that more and more obese patients are treated, encouraging a reflection about dosing consideration. In this review, we focus on the physiological changes linked with obesity and the associated changes in drug pharmacokinetics, especially as changes in drug distribution and metabolism occur. We will discuss the pharmacokinetic studies on analgesics in obese subjects and the potential cautions that need to be taken.

© 2015 Société française de rhumatologie. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'excès pondéral est associé à une prévalence élevée de comorbidités articulaires et musculaires [1]. Ainsi, nous prenons en charge de plus en plus fréquemment la douleur de patients obèses, nous incitant à nous interroger sur la « juste » posologie des médicaments antalgiques dans cette population. La réflexion doit tenir compte des modifications physiologiques et pathologiques associées à l'excès de poids, des propriétés physico-chimiques des médicaments antalgiques et de leurs voies d'élimination variées.

2. Rappel général de pharmacologie

2.1. Absorption et effet de premier passage

La forme galénique du médicament est un déterminant majeur de son absorption. C'est une fois dissout que le principe actif est absorbé. Les caractéristiques physiologiques du milieu, c'est-à-dire le pH, la surface d'absorption, la vascularisation, le flux sanguin splanchnique et le péristaltisme intestinal, la conditionnent également et expliquent qu'elle soit différente en fonction du milieu considéré. L'intestin grêle en est un lieu privilégié. L'absorption intestinale est également déterminée par le métabolisme intestinal (pré-entérocytaire, entérocytaire et post-entérocytaire), la perméabilité cellulaire et le transport entérocytaire des médicaments.

Arrivée dans la circulation porte, la molécule transite par le foie où une proportion plus ou moins importante est transformée en métabolites ou éliminée directement dans la bile. Ces deux étapes sont à l'origine de l'effet de premier passage.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : celia.lloret-linares@lrh.aphp.fr (C. Lloret-Linares).

Tableau 1
Définitions.

Pharmacocinétique (PK)	Étude de la manière dont les médicaments se comportent dans l'organisme
Pharmacodynamique (PD)	Étude des effets produits par les médicaments sur les organismes
Biodisponibilité	Fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale
Cmax	Concentration maximale
Tmax	Temps pour atteindre la concentration maximale
Aire sous la courbe AUC	Aire sous la courbe traçant la concentration par rapport au temps
Volume de distribution (Vd)	Relation entre la quantité totale de médicament présente dans l'organisme et la concentration observée au niveau plasmatique : dose/concentration Il traduit l'intensité de la diffusion du médicament dans l'organisme
Clairance	Capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule : volume de plasma totalement épuré par unité de temps (débit en mL/min) ou débit sanguin \times coefficient d'extraction de l'organe
Demi-vie $t_{1/2}$	Temps nécessaire pour passer d'une concentration plasmatique à sa moitié, quel que soit le niveau de cette concentration

2.2. Distribution

La fraction restante de principe actif est distribuée par le système artériel dans l'espace extracellulaire et éventuellement dans l'espace intracellulaire où elle pourra exercer son effet thérapeutique.

Cette distribution tissulaire dépend de différents facteurs : la perfusion sanguine tissulaire, le volume du tissu considéré, la diffusion tissulaire dépendante elle-même des caractéristiques physico-chimiques du médicament (degré de lipophilie) et des mécanismes de passage transmembranaire pouvant impliquer des transporteurs membranaires, la liaison aux protéines plasmatiques et enfin, de l'éventuelle élimination du médicament par le tissu considéré.

2.3. Métabolisme des médicaments

Les réactions de phase I, représentées majoritairement par les enzymes de la famille des cytochromes P450, et les réactions de phase II, dont les enzymes catalysent des réactions de conjugaison, ont pour point commun de permettre au médicament de perdre le plus souvent toute activité pharmacologique, sauf pour différentes exceptions où le métabolisme permet au contraire l'obtention de la forme active du médicament comme c'est le cas pour les prodrogues (ex. la codéine). Le foie participe largement à l'élimination et à l'excrétion des médicaments hors de l'organisme par le biais du système biliaire, de même que le rein via la filtration glomérulaire et la sécrétion tubulaire (sous forme inchangée ou sous forme de produits de dégradation). Des transporteurs interviennent dans les phases d'absorption, de distribution et d'élimination des médicaments et surtout de leurs dérivés conjugués, étant présents au niveau de plusieurs membranes cellulaires.

2.4. Résultante de la pharmacologie

Les étapes décrites précédemment déterminent la pharmacocinétique, soit l'évolution des concentrations des médicaments avec le temps. Les principaux paramètres pharmacocinétiques sont définis dans le [Tableau 1](#). La pharmacocinétique est un déterminant majeur de la pharmacodynamique des médicaments, qui est également influencée par des facteurs intrinsèques et environnementaux. On considère classiquement qu'une augmentation

des concentrations est associée au risque d'effets secondaires et à l'inverse, une diminution des concentrations à un manque d'effet. Toutefois, des facteurs, tels que l'activité du système sympathique ou les variations des récepteurs aux opioïdes, interviennent dans la variabilité de réponse et expliquent que la relation pharmacocinétique–pharmacodynamique ne soit pas aussi simple.

3. Modifications physiologiques liées à l'obésité

3.1. Composition corporelle

Outre l'augmentation de la masse grasse, la composition corporelle du sujet obèse est caractérisée par une augmentation de la masse maigre qui porte à la fois sur la masse cellulaire active et sur le compartiment hydrique extracellulaire. Ceci est susceptible de modifier la distribution des médicaments chez les patients obèses en comparaison à des sujets de poids normal [2]. La distribution des médicaments hydrosolubles n'est, en règle générale, que peu modifiée. À l'inverse, le volume de distribution (Vd) des médicaments lipophiles est augmenté chez le sujet obèse, de façon plus ou moins proportionnelle à celle du poids corporel selon leur degré de lipophilie [2].

L'augmentation concomitante de la masse maigre et de la demande métabolique, du volume sanguin total, du volume systolique et de la masse ventriculaire gauche avec l'obésité sont impliqués dans l'augmentation du débit sanguin systémique et vont également influencer la distribution des médicaments mais également leur élimination [3].

3.2. Fonctions hépatique et rénale

La surcharge lipidique du foie est associée à de nombreuses anomalies métaboliques et potentiellement à une stéatose hépatique. L'évolution vers une stéatohépatite non alcoolique (NASH) est possible et est caractérisée, entre autres, par une altération des hépatocytes et un infiltrat inflammatoire lobulaire contenant de façon prédominante des polynucléaires neutrophiles. D'une part, les modifications anatomiques du foie peuvent modifier le débit sanguin hépatique, d'autre part, l'inflammation et/ou la stéatose peuvent modifier l'expression d'enzymes et de transporteurs impliqués dans le métabolisme et/ou l'excrétion biliaire des médicaments [4,5].

Une revue récente de la littérature montre que l'influence de l'obésité sur le métabolisme et l'élimination des médicaments diffère grandement d'une voie métabolique à l'autre [6]. La clairance des substrats du cytochrome P450 (CYP) 3A4 est inférieure chez les obèses par rapport aux patients non obèses. En revanche, la clairance des médicaments métabolisés principalement par les enzymes de type uridine diphosphate glucuronosyltransférases (UGT), xanthine oxydase, N-acétyltransférase ou CYP2E1, est plus élevée chez les sujets obèses. En outre, l'élimination des médicaments métabolisés par le CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP2D6 tend à être plus importante.

D'autre part, la masse rénale est augmentée avec l'obésité. Les modifications cardiovasculaires précédemment décrites augmentent le débit plasmatique rénal et ainsi le débit de filtration glomérulaire. L'excès de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire augmente la clairance rénale de différents médicaments à clairance rénale prédominante [6].

3.3. Tissu adipeux

Rappelons que l'obésité est considérée comme un état inflammatoire chronique évoluant à bas bruit. Le tissu adipeux est hypertrophié, et des cellules inflammatoires en son sein telles que les macrophages expriment des facteurs pro- et

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/3389808>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/3389808>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)