



JNI 15^{es} Journées
Nationales
d'Infectiologie

Bordeaux
et l'interrégion Aquitaine & Limousin



du mercredi 11 au vendredi 13 juin 2014
Palais des Congrès de Bordeaux

Impact des différents montages chirurgicaux et résections sur l'absorption

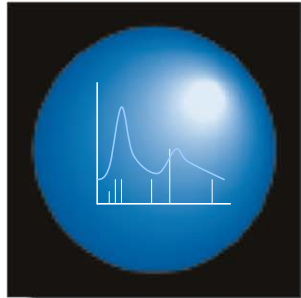
Franck Saint-Marcoux

Service de Pharmacologie, Toxicologie et Pharmacovigilance
CHU de LIMOGES

UMR 850
Faculté de Médecine
Université de Limoges



15^{es} JNI, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014



Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

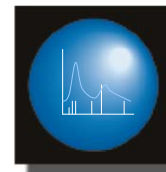
Franck SAINT-MARCOUX

Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

- Positionner clairement le rôle du STP dans la prise en charge thérapeutique des patients.
- Etablir des référentiels « interprétations et conseils ».
- Accréditation, évaluation des pratiques professionnelles (EPP) et maîtrise des dépenses de soins.
- *60^{aine} de publications depuis 2010 (Thérapie; Fundam Clin Pharmacol) et 1 livre référentiel.*



15^{es} JN, Bordeaux
du 11 au 13 juin 2014



Société Française de
Pharmacologie
et de Thérapeutique

Groupe
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

Déclaration d'intérêts de 2012 à 2014

En rapport avec le thème de la présentation

- Intérêts financiers : Non
- Liens durables ou permanents : Non
- Interventions ponctuelles : Non
- Intérêts indirects : Non

Chirurgie bariatrique et exposition aux médicaments...

- Impact direct ?

Modification des fonctions physiologiques de l'estomac ou dérivation majeure de la partie haute de l'intestin.

- Bon sens:

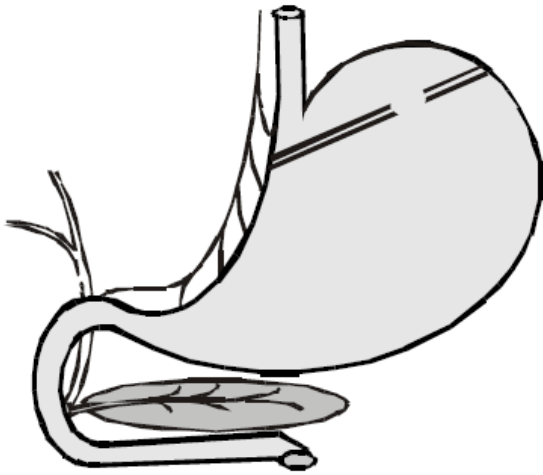
Conséquence directe, à la hausse ou à la baisse, sur la quantité totale de médicament absorbée ou sur la vitesse à laquelle celui-ci passera du tube digestif vers la circulation sanguine.

Chirurgie de restriction...

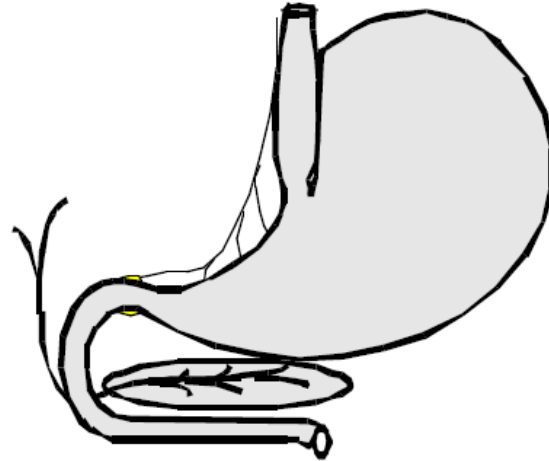
- « Anneau gastrique », « gastroplastie verticale bandée par agrafage » ou sleeve gastrectomy (« gastrectomie longitudinale en manchon »).
- Objectif:
 - Réduire la capacité gastrique (le volume utile de l'estomac).
 - et/ou, réduire la vitesse de vidange de l'estomac

→ afin d'obtenir un sentiment de satiété plus rapidement.

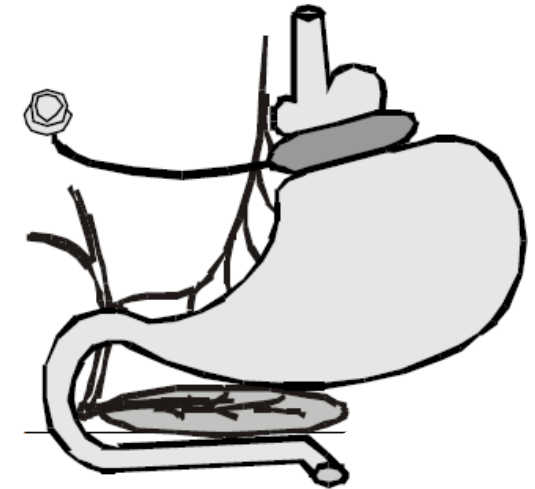
Chirurgie de restriction...



**Gastroplastie
horizontale**



**Gastroplastie
verticale avec ou
sans bandes**

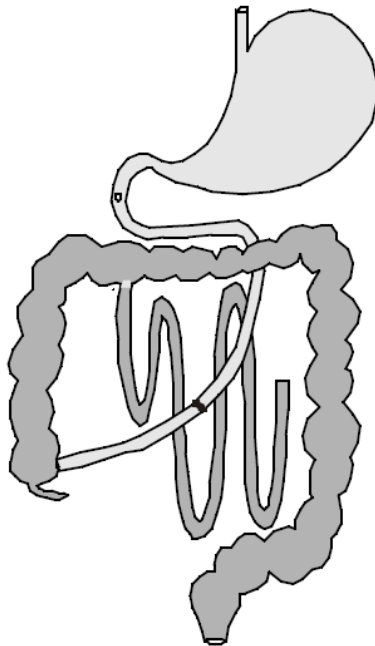


**Prothèse de restriction
gastrique**

- « petit réservoir » et « petit diamètre de l'orifice de vidange » = diminution du volume des ingestas

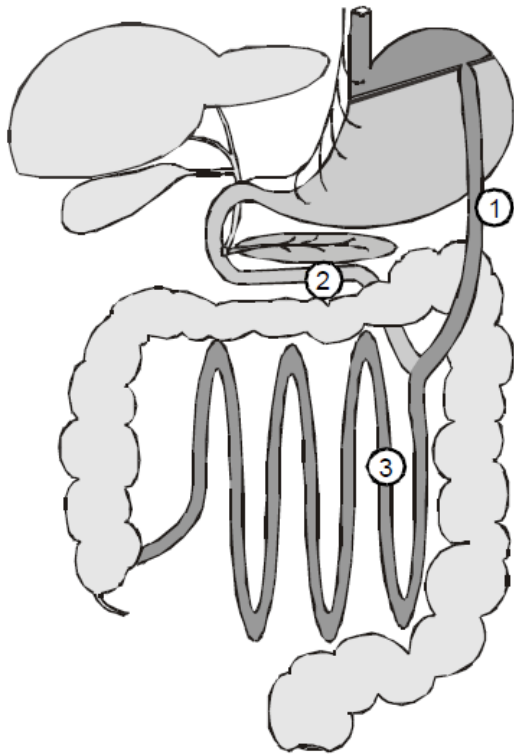
Chirurgie malabsorptive...

- Diminuer l'absorption des aliments ingérés.
- En diminuant la longueur de l'anse alimentaire et lui retirant ses enzymes digestifs.



**Dérivation jéjuno-iléale
(Jejuno-ileal bypass, JIB)**

Chirurgie restrictive et malabsorptive...



**Dérivation gastrique en Y-de-Roux (Roux-Y
Gastric Bypass
(RYGB))**

Impact des chirurgies restrictives...

- Bon sens:

Une diminution du volume gastrique et un ralentissement de la vidange gastrique = impact moindre sur l'absorption des médicaments que les procédures dites malabsorptives.

Cependant...

- Une excision non négligeable des glandes gastriques productrices d'acide = ↗ pH gastrique.
- La phase de dissolution dépend du pH du suc gastrique.
- ↗ solubilisation pour les molécules basiques et une diminution pour les molécules acides.
- Kétoconazole, rifampicine.

Cependant...

- Les médicaments présentant une grande solubilité aqueuse et une grande perméabilité membranaire sont impactés par une modification de la vidange gastrique.
- Paracétamol, acide valproïque, vérapamil ou AINS.
- Pas d'impact sur la quantité totale de médicament absorbée (aire sous la courbe inchangée), mais plutôt sur le délai d'absorption.

- L'importance des modifications de pH au niveau gastrique doit être pondérée par le fait que l'estomac ne représente qu'une faible zone d'absorption au regard de celle de l'intestin.

Impact des chirurgies malabsorptives...

- Bon sens:

Dérivation intestinale = diminue la phase de solubilisation, diminue la longueur intestinale, diminue le transit intestinal et le contact avec la muqueuse.

Cependant...

- Phénomène d'**adaptation de l'intestin** permettant d'augmenter les surfaces d'échange dans l'intestin restant.
- Le métabolisme intestinal peut également être modifié et l'action des protéines d'efflux perturbée en fonction du type de dérivation réalisée:
 - Glycoprotéine-P (Pgp).
 - Expression augmente tout au long de l'intestin = dérivation de la partie proximale augmente de façon relative le rôle de cette protéine et diminue l'absorption .

- Les molécules très lipophiles sont théoriquement les plus sensibles.
- Leur absorption dépend étroitement de la présence des acides biliaires favorisant leur solubilisation et donc leur absorption.
- Ciclosporine, tacrolimus.

Au total...

- Dans les phases de développement d'une spécialité, des épreuves de désintégration et de dissolution sont menées afin d'optimiser l'absorption de la molécule d'intérêt.
- Le galéniste tient compte des propriétés physicochimiques de la molécule.
- Par la suite, la biodisponibilité du composé est déterminée...
- ...menant finalement à la recherche des doses permettant une exposition satisfaisante.

- Tout ceci s'opère chez des patients présentant un tractus gastrointestinal parfaitement intègre.

- Une réduction des parties fonctionnelles de l'estomac entraînent nécessairement une diminution de la production acide et perturbe donc la solubilisation des composés.
- Les dérivations des parties hautes de l'intestin ont intuitivement un impact majeur:
 - Sur les formes galéniques à libération longue ou prolongée.
 - Sur les molécules avec un CEH

C'est grave docteur ?

- Molécules « à objectif d'exposition ».
- Molécules « à marge thérapeutique étroite ».
- Impact de l'obésité et l'impact d'une perte poids importante chez un obèse sur la pharmacocinétique des médicaments, sont peu prévisibles.
- Intensifier le suivi thérapeutique pharmacologique chez les patients ayant bénéficié d'une chirurgie bariatrique.

- *Seaman JS. Psychosomatics 2005.*
- *Fleischer D. Clin Pharmacokinet 1999.*
- *Dowling RH. N Engl J Med 1973.*
- *Chenhsu RY. Ther Drug Monit 2003.*
- *Knight GC. Transplant Proc 2005.*
- *Kennedy MC. Br J Clin Pharmacol 1979.*
- *Peterson DI. Obes Rev. 2010.*