

" Origine physiologique de la variabilité de réponse à un médicament"

Dr Matthieu Grégoire

Pharmacologie clinique



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



UNIVERSITÉ DE NANTES

Rappels

Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

- Administration
- Distribution
- Métabolisation
- Elimination de l'organisme
 - sous forme inchangée
 - après métabolisation
- Activité après interaction avec sa/ses cible(s)

Rappels

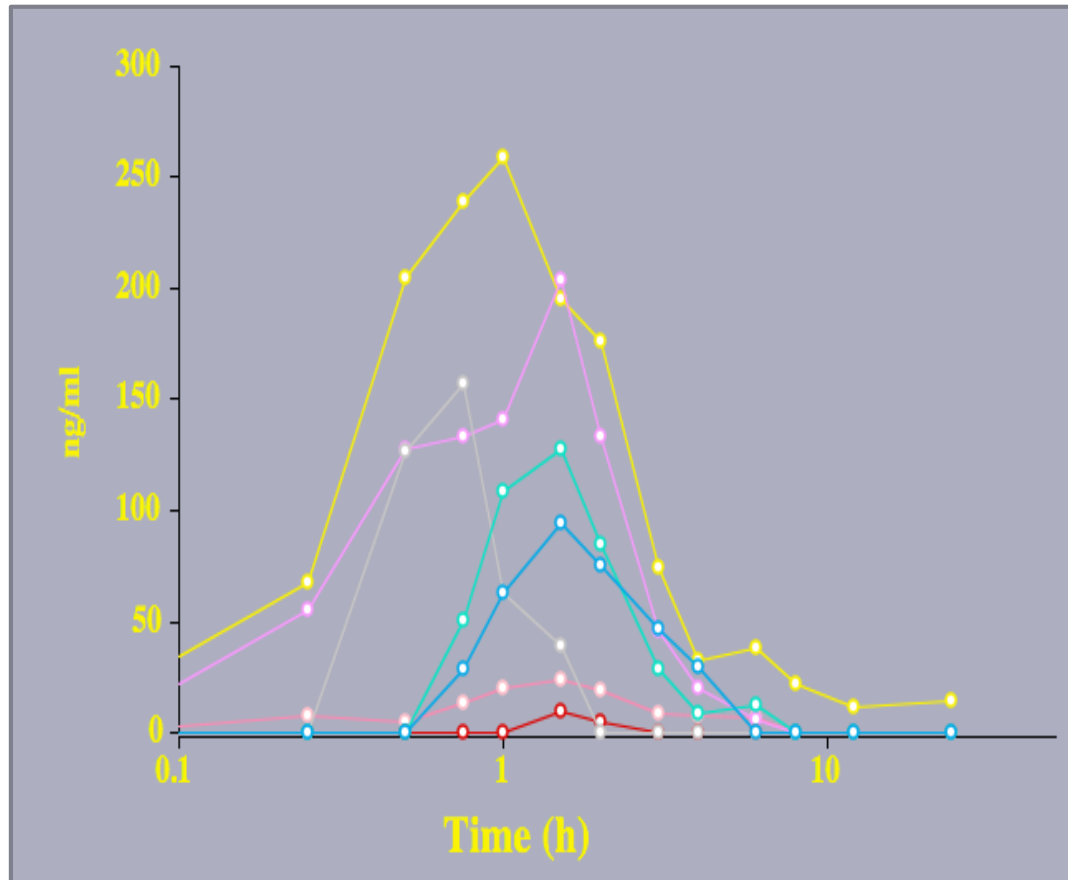
Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

- Administration
- Distribution
- Métabolisation
- Elimination de l'organisme
 - sous forme inchangée
 - après métabolisation
- Activité après interaction avec sa/ses cible(s)

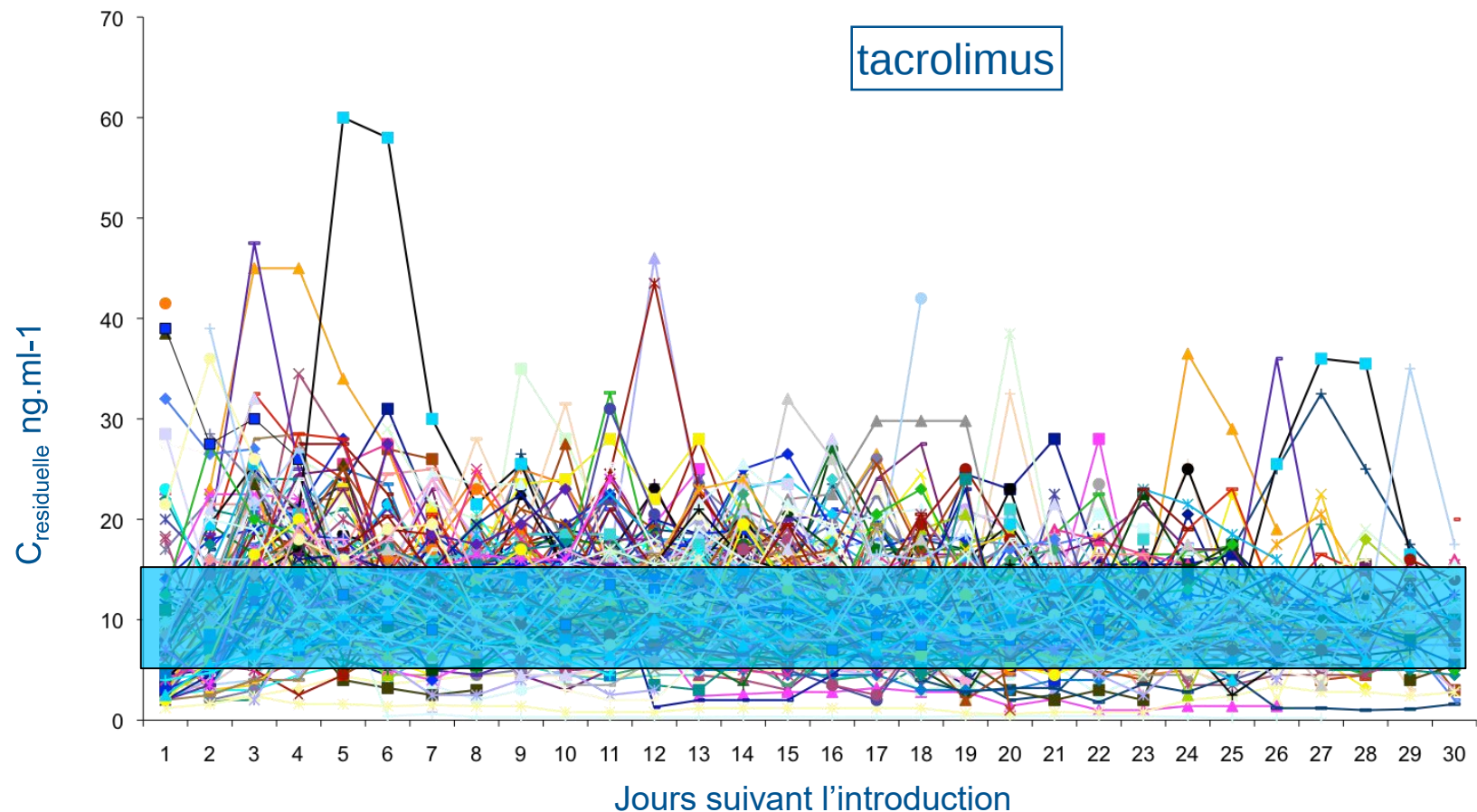
Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

Concentration plasmatique chez le sujet sain après une dose unique



Concentration plasmatique résiduelle d'un médicament dans la vie réelle



Variation pharmacocinétique

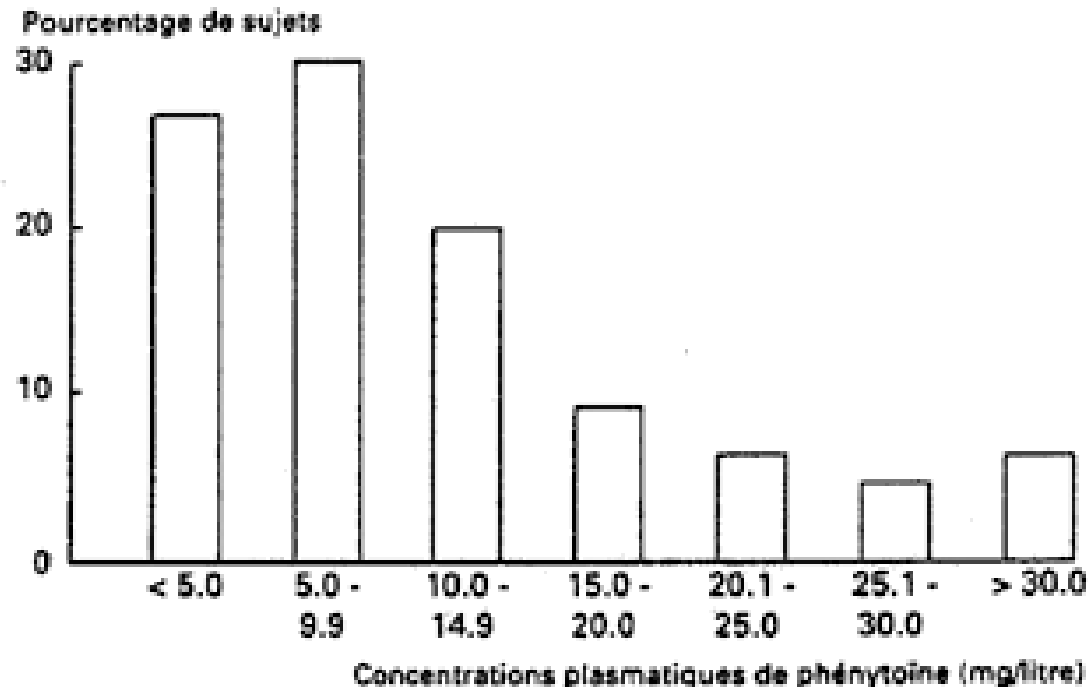


Fig. 1 – Répartition des concentrations plasmatiques de phénytoïne chez 100 sujets ambulatoires, traités de façon chronique avec 300 mg de phénytoïne par jour, illustrant les facteurs de variations d'ordre pharmacocinétique (d'après Koch-Wesser, 1975).

Variation pharmacodynamique

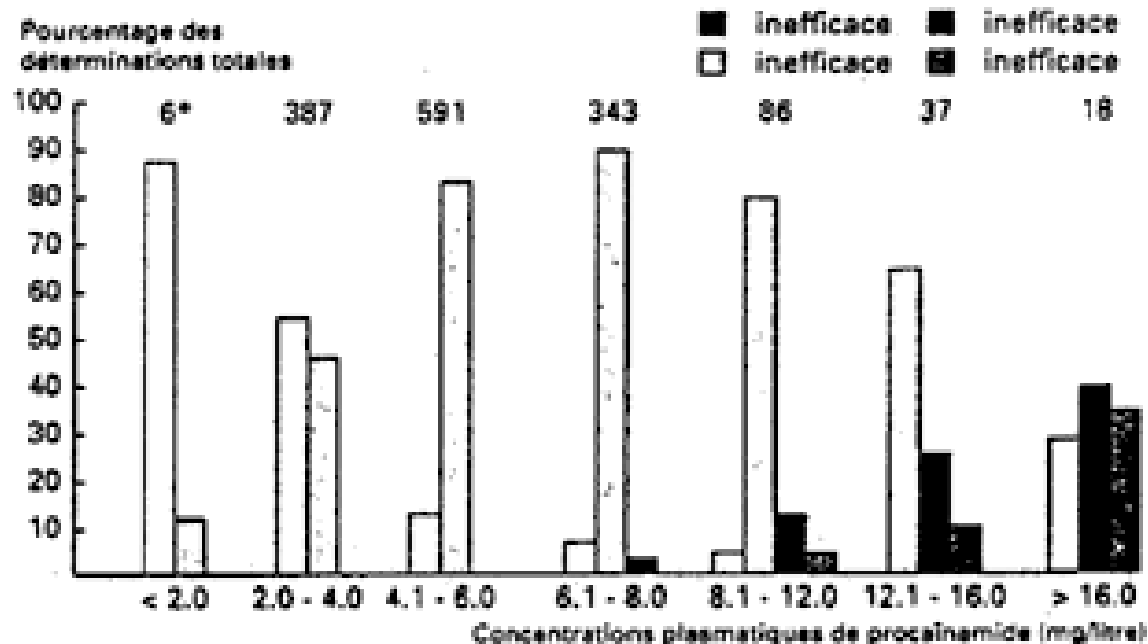


Fig. 2 – Relation entre les concentrations plasmatiques et les effets cliniques de la procainamide chez 142 sujets, illustrant les facteurs de variation d'ordre pharmacodynamique (d'après Koch-Wesser, 1971).

* nombre d'échantillons étudiés.

Origines de la variabilité physiologique

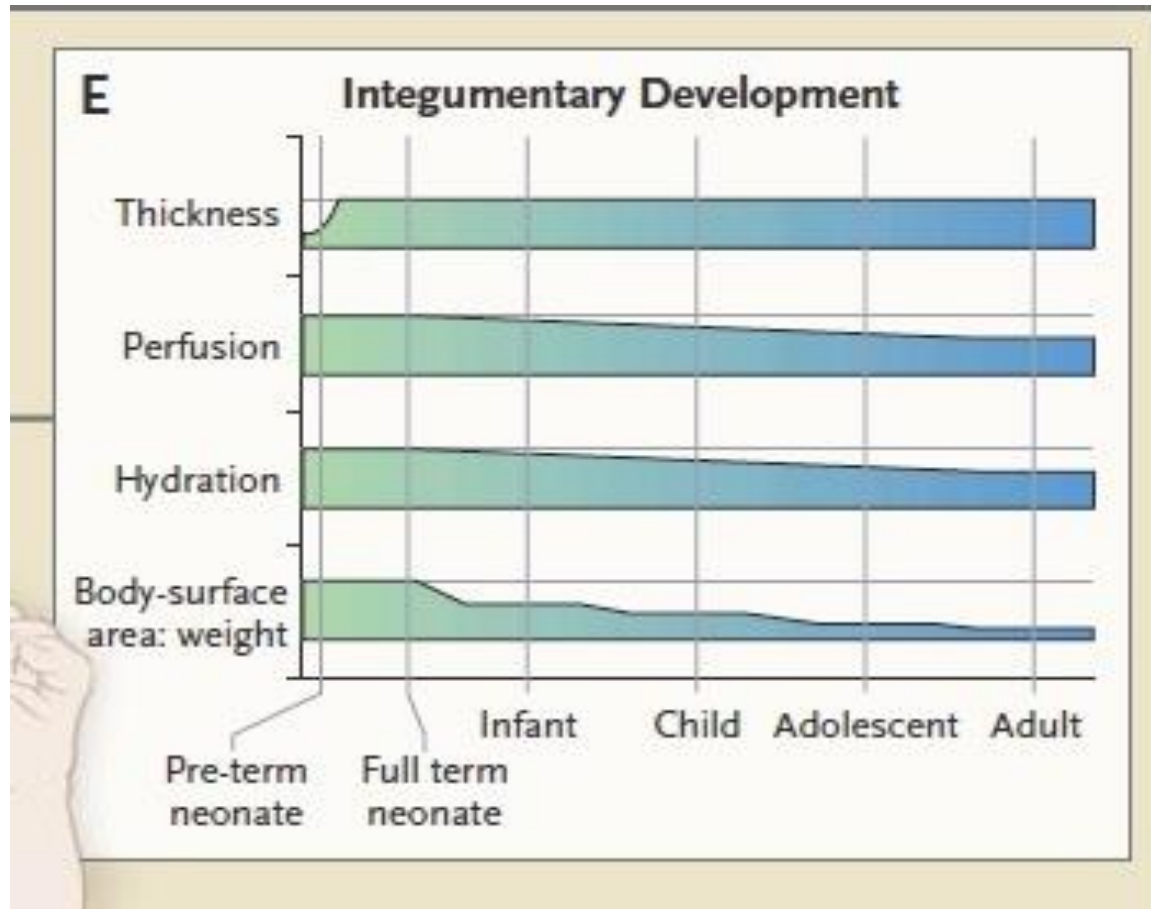
- ☐ Âge
 - ☐ Enfant
 - ☐ Sujet âgé
- ☐ Sexe
- ☐ Grossesse

Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique

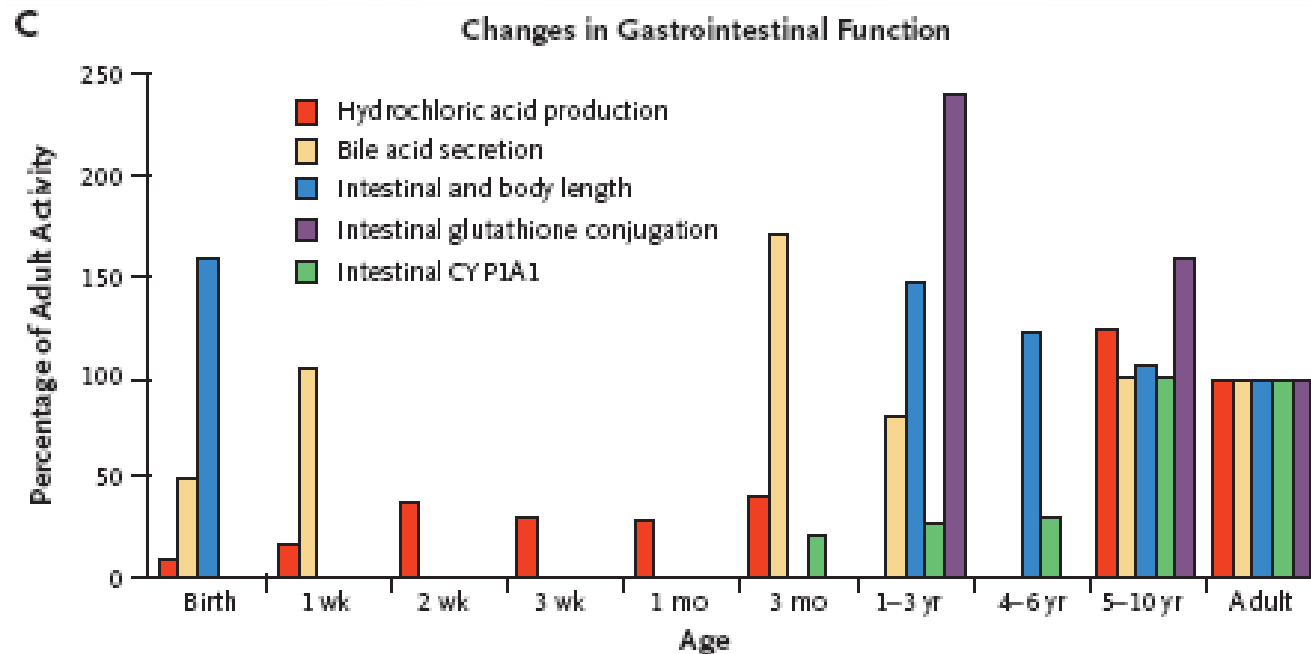
- Conséquence pharmacocinétiques
- Conséquences pharmacodynamiques



Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique: passage cutané



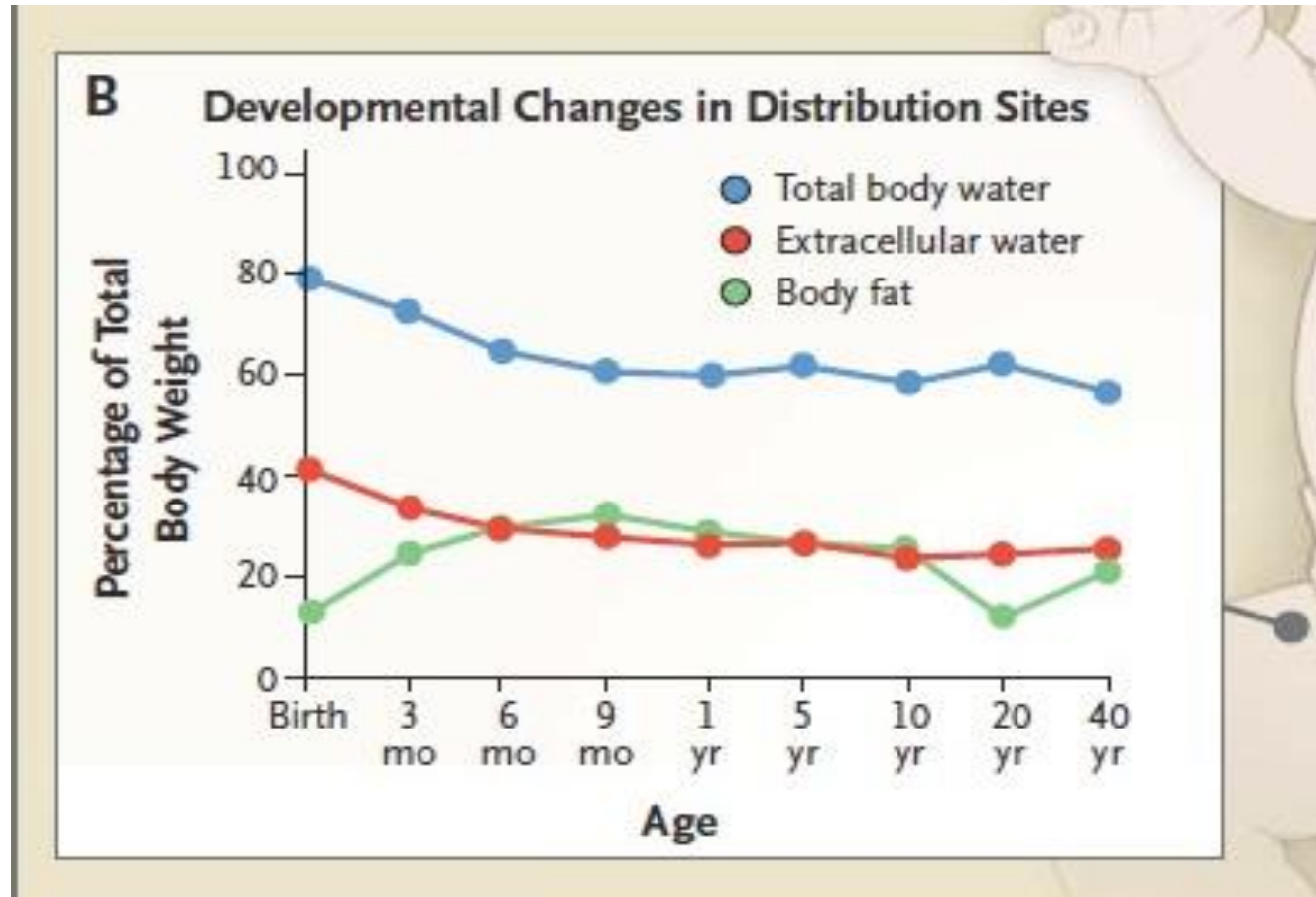
Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique: absorption



Facteurs de variabilité liés à l'immaturation physiologique: absorption

	Nouveau-nés	Nourrissons	Enfants
Temps de vidange gastrique	Retardé ↓ temps d'absorption	Augmenté	Légèrement augmenté
pH gastrique	>5 Jusqu'à 10hj de vie puis ↓ progressive	4-2	Normal (pH 3) dès 2 ans
Motilité intestinale	Réduite ↓ temps d'absorption	Augmentée	Légèrement augmentée
Fonction biliaire	Immature ↓ solubilisation lipides	Proche valeurs adultes	Valeurs adultes
Enzymes intestinales: CYP1A1, CYP 3A PgP	Immature Pas de données	Immature Pas de données	Valeurs adultes Pas de données

Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique: distribution



Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique: distribution

Chez le nouveau-né

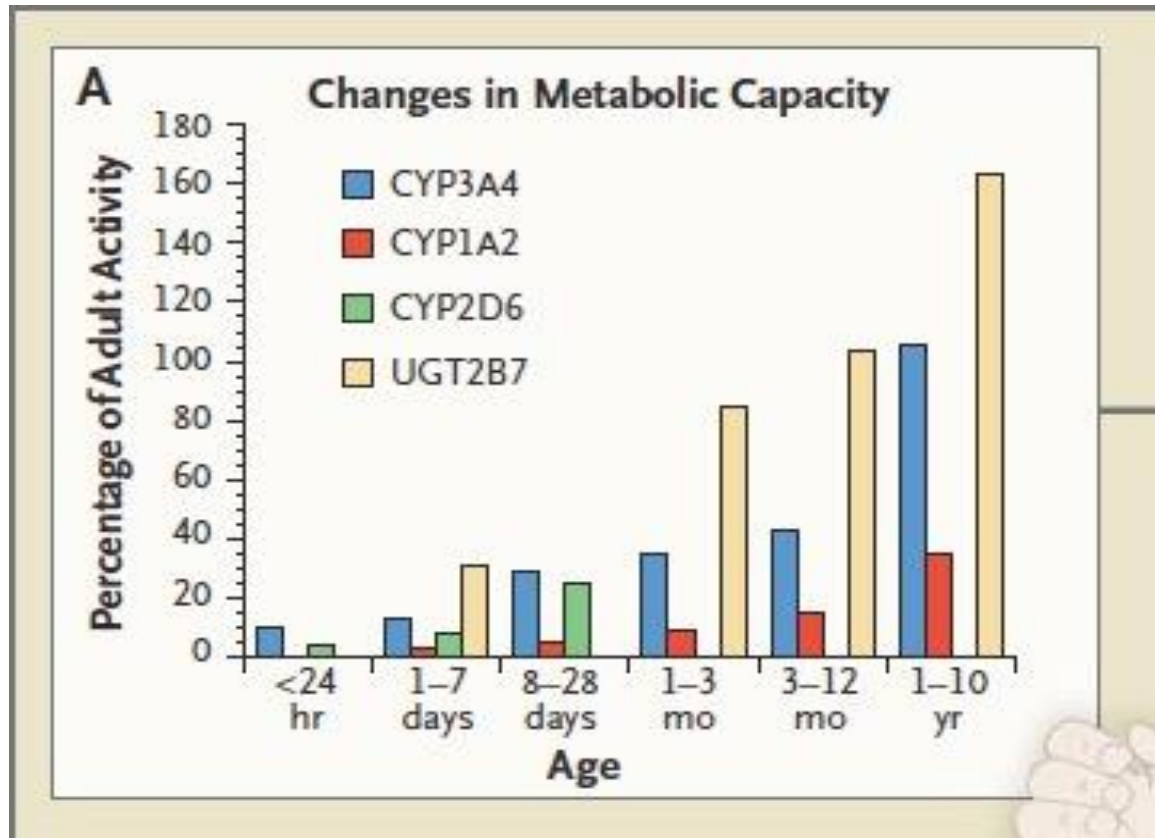
Fraction liée aux protéines est franchement abaissée:

- d'albumine plasmatique ↘
- globulines plasmatiques ↘
- présence d'albumine foetale
- bilirubine non conjuguée ↗
- acides gras libres ↗
- pH sanguin ↘.

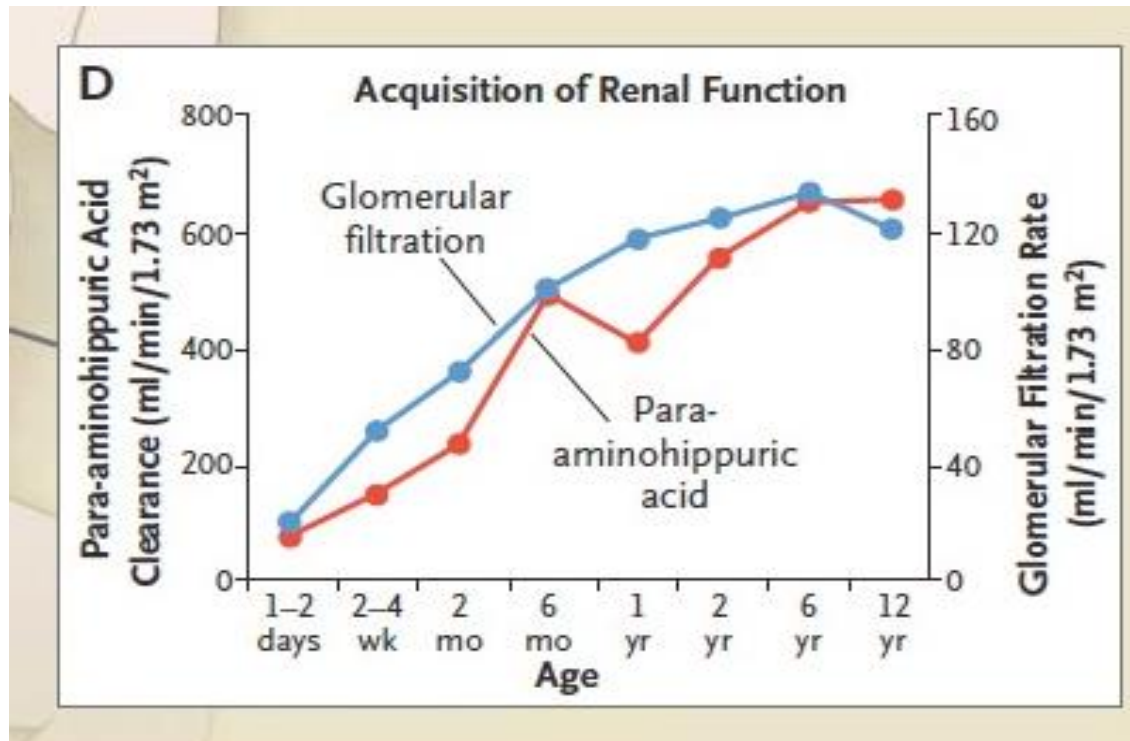


Les valeurs de **l'adulte** sont atteintes vers 10-12 mois.

Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique: métabolisme



Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique: élimination



Facteurs de variabilité liés à l'immatunité physiologique

médicaments	Nouveau né	Adulte jeune	Sujet âgé
Médicament éliminé par le rein			
gentamycine	18 h	2 h	8 h
Médicament éliminé par métabolisme hépatique			
Diazepam	50 h	20 h	75 h
phenytoïne	20 h	10 h	20 h

Attentions aux âges extrêmes de la vie !!!

Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique

Enfants: effets spécifiques non observés lorsque la croissance est terminée:

- **Glucocorticoïdes**: ralentissement de la croissance
- **Quinolones**: coloration jaune des dents définitives
- **Dérivés hormonaux**: déclenchent ou inhibent la puberté
- **↘ de la réponse à certains agonistes**: Isoprénaline, β -bloquants

Facteurs de variabilité liés à l'immaturité physiologique

Enfants: réactions paradoxales

- **Aspirine et virose**: syndrome de Reye

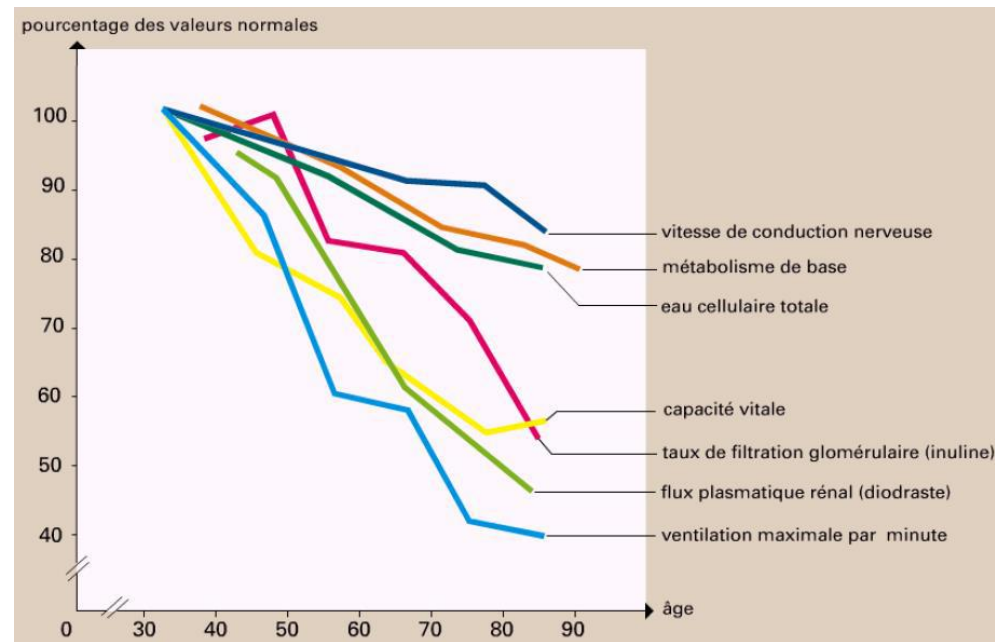
Facteurs de variabilité liés au vieillissement physiologique

- Conséquence pharmacocinétiques
- Conséquences pharmacodynamiques



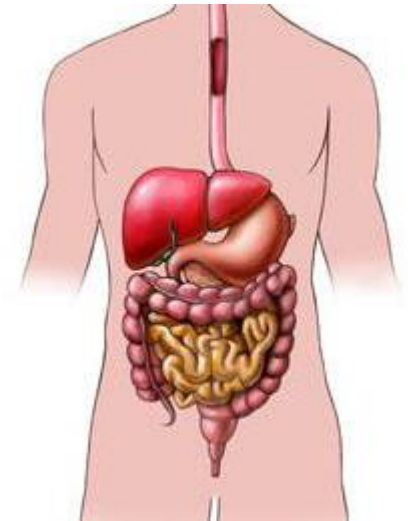
Vieillesse physiologique

- Diminution des capacités fonctionnelles des organes
- Tous les organes et ttes les fonctions
- Situation impliquant les réserves fonctionnelles (effort, stress, maladie)
- **PK:** Toutes des étapes
PD: influence du vieillissement



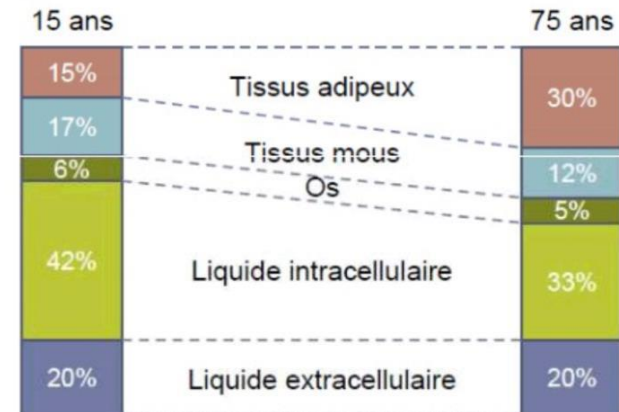
Vieillesse physiologique

- **Absorption :**
 - Modifications physiologiques pouvant modifier PK :
 - ↑ pH gastrique
 - ↓ vidange gastrique
 - ↓ motilité intestinale
 - ↓ débit sanguin
- Souvent: ↓ **vitesse d'absorption**
 - Tmax allongé
 - ↑ quantité absorbée si **1^{er} passage important** (diminution de l'activité des enzymes)
 - **Biodisponibilité augmentée**



Vieillesse physiologique

Répartition de la masse corporelle :



- **Distribution :**
 - **Vd modifié** en fonction de l'âge:
 - ↑ masse grasseuse
(détriment de m musculaire)
 - ↓ eau corporelle totale
 - ↓ perfusion sanguine des tissus

Vieillessement physiologique: l'obésité

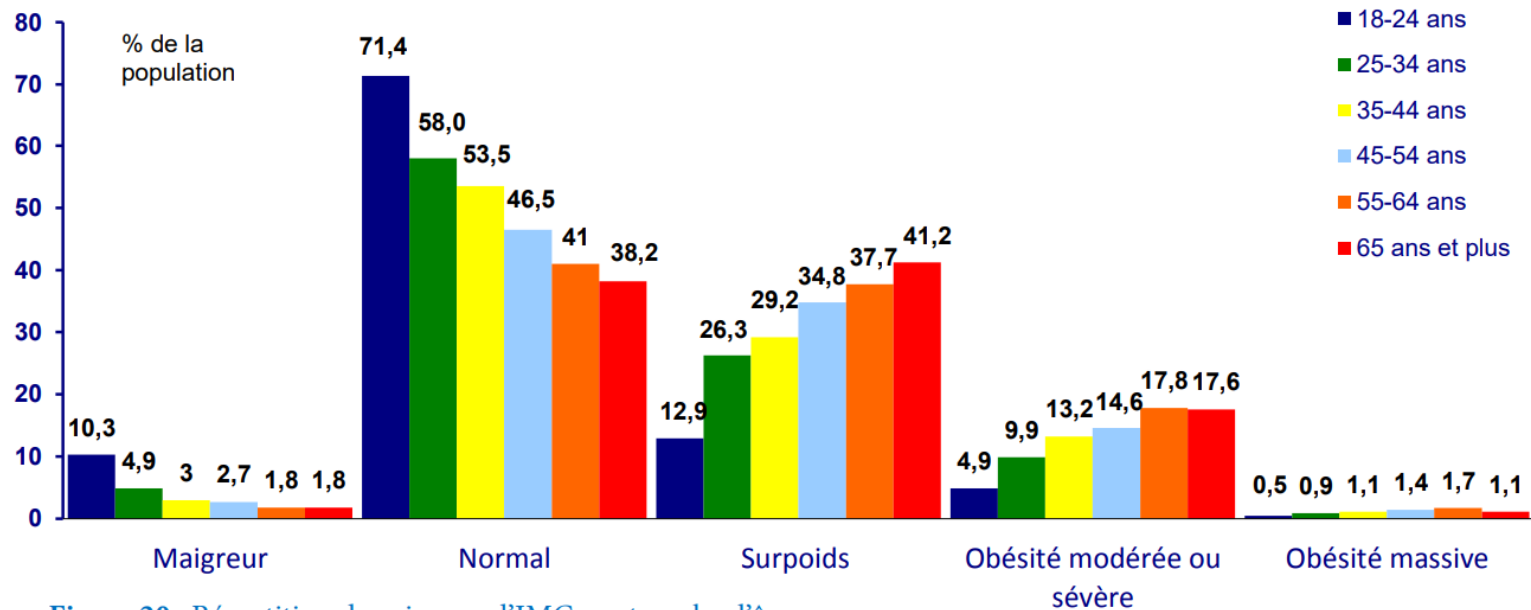
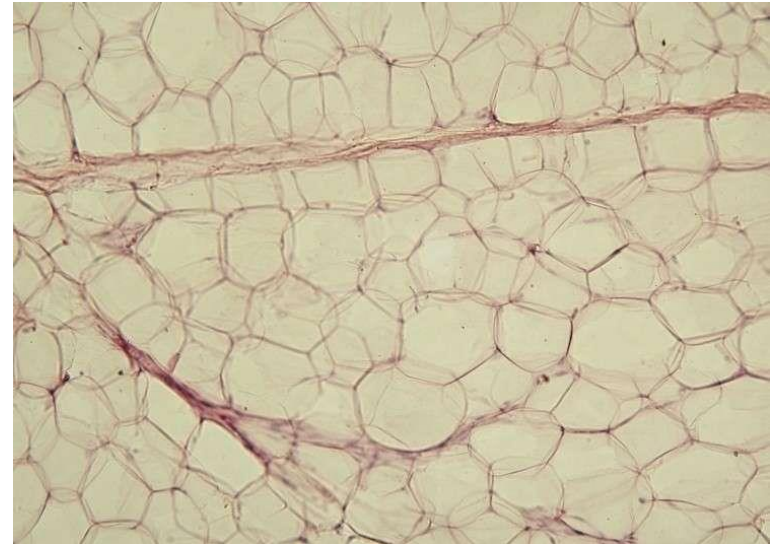


Figure 20 : Répartition des niveaux d'IMC par tranche d'âge

Vieillissement physiologique: l'obésité

→ des **sous-dosages** si utilisation des traitements aux doses habituelles (médicaments lipophiles)

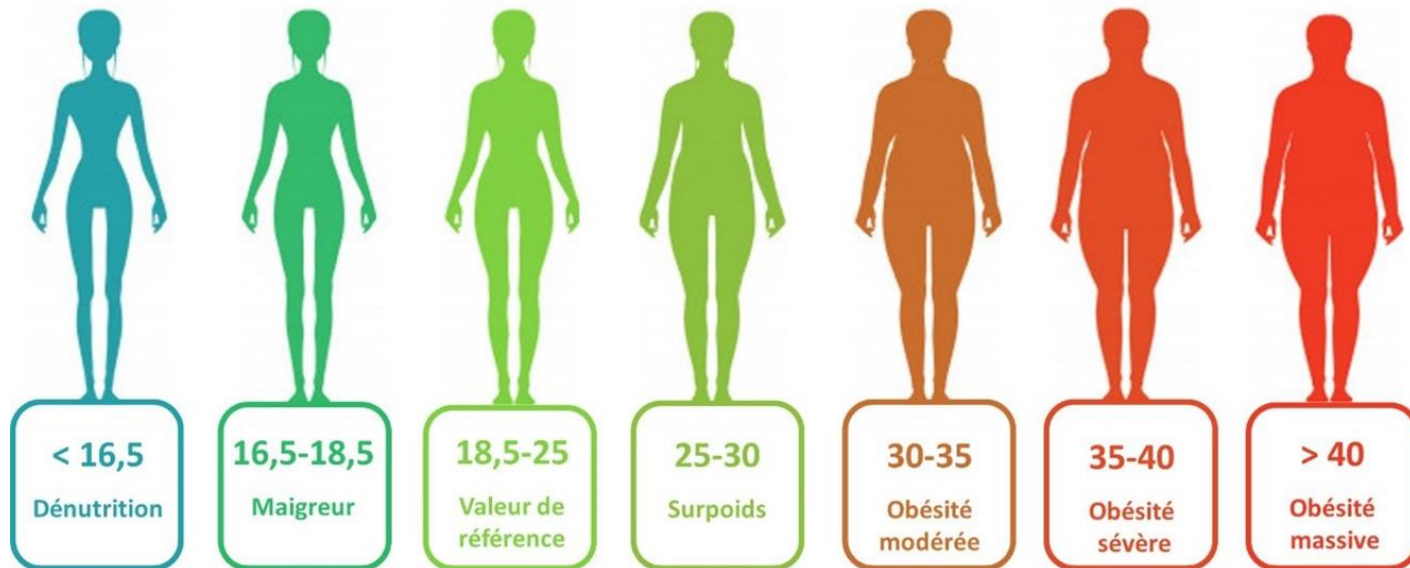
→ des **surdosages** si utilisation du poids réel lors d'une prescription en mg/kg (médicaments hydrophiles)



Vieillessement physiologique: l'obésité

IMC – Classification de l'OMS

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



Vieillessement physiologique: l'obésité



Pierre
84 ans
162 cm, 68 kg

26 kg/m²



James
31 ans
196 cm, 100 kg

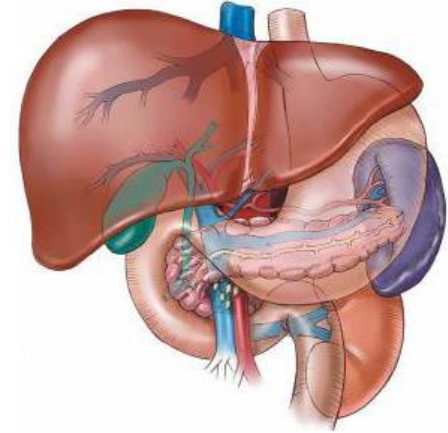
→ Pas du tout le même volume de distribution...

Vieillissement physiologique

- Modification de la **liaison aux protéines plasmatiques**:
 - ↓albuminémie
 - (↑ alpha1-glycoprotéine acide: protéines de l'inflammation)
- +++ pour les médicaments très liés aux protéines plasmatiques et ayant un index thérapeutique étroit



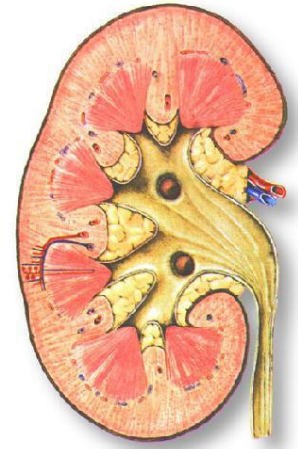
Vieillissement physiologique



- **Métabolisme :**

- ↓ masse hépatique
 - ↓ flux sanguin hépatique
 - ↓ pouvoir métabolique hépatique :
- Voies métaboliques phase I: ↓ réaction d'oxydation (↓ activité cytochrome P450)
 - Peu ou pas de modifications des réactions de phase II
 - Globalement : métabolisme hépatique ↓ 30% après 70 ans
- **Conséquences +++ pour les médicaments ayant un 1^{er} passage hépatique important (Bd ↑)**

Vieillissement physiologique



- **Élimination :**

- ↓ du nombre de néphrons fonctionnels (↓ FG)
- ↓ sécrétion tubulaire
- ↓ réabsorption tubulaire
- ↓ du flux sanguin rénal
- ↓ clairance à la créatinine : paramètre +++ pour évaluer l'état de la fonction rénale
- **adaptation posologique selon Cl**

Vieillissement physiologique: l'insuffisance rénale

Créatinine sérique

- Produite par le catabolisme musculaire
- Librement filtrée par les glomérules, faiblement sécrétée, pas réabsorbée



Jeanne

85 ans

156 cm, 51 kg

DFG = 38 mL/min

100 $\mu\text{mol/L}$



James

31 ans

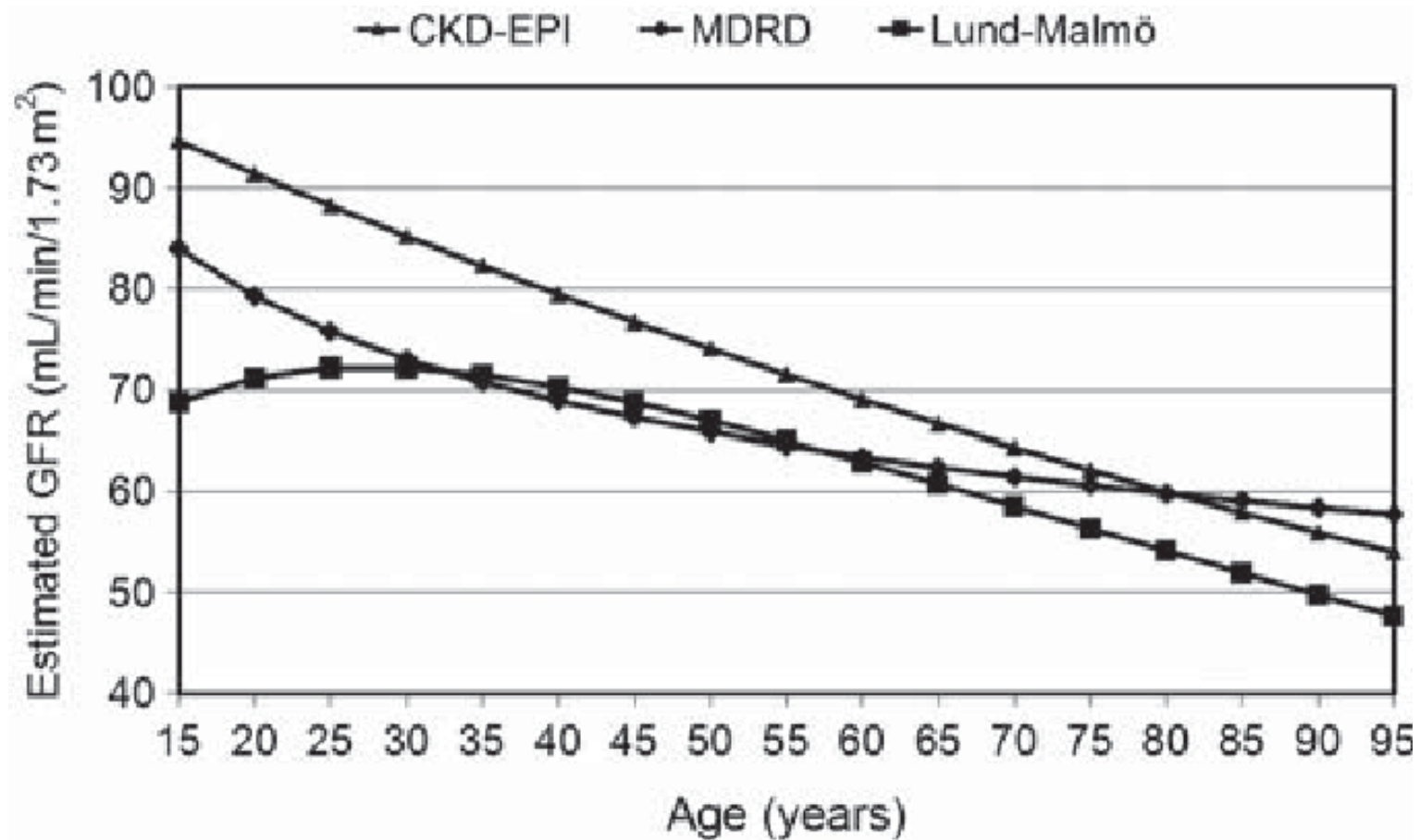
196 cm, 100 kg

DFG = 133 mL/min

Vieillissement physiologique: l'insuffisance rénale

- **Cockcroft et Gault**: dans RCP mais dépassé car mauvaise estimation du DFG chez le sujet âgé (>75 ans) et chez l'obèse
- **MDRD**: attention, exprimé en $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, correction avec la surface corporelle. Plus précise si $\text{DFG} < 60$ mL/min .
- **CKD-EPI**: attention, exprimé en $\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, correction avec la surface corporelle. Plus précise si $\text{DFG} > 60$ mL/min .
- **UV/P**: adapté à la réanimation

Vieillissement physiologique: l'insuffisance rénale



Vieillissement physiologique: l'insuffisance rénale

Stade	Description	DFG* (ml/min/1,73m ²)
Augmentation du risque	Facteurs de risque de maladie rénale (<i>diabète, HTA, antécédents familiaux, âge avancé, ethnie...</i>)	
1	Atteinte rénale (protéinurie) et DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Atteinte rénale et baisse légère du DFG	60 ≤ DFG ≤ 89
3a 3b	Baisse modérée du DFG	30 ≤ DFG ≤ 59
4	Baisse sévère du DFG	15 ≤ DFG ≤ 29
5	Insuffisance rénale (<i>dialyse ou transplantation</i>)	< 15

K/DOQI : National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002 Feb;39(2 Suppl 1):S1-266.

KDIGO : Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, De Zeeuw D, Hostetter TH, Lameire N, Eknoyan G. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2013

Vieillissement physiologique: l'insuffisance rénale

IR non diagnostiquée ou IR diagnostiquée mais aucun ajustement posologique

→ **Surdosage**: toxicité

Si IR diagnostiquée mais diminution des doses trop importante

→ **Sous-dosage**: inefficacité

Vieillissement physiologique: l'insuffisance rénale



→ **ne pas se fier au Vidal®**

Vieillesse physiologique

- **Modification de la sensibilité à de nombreux médicaments**
 - Ex: diminution de la performance des mécanismes de compensation et d'adaptation du SNC: **Sensibilité accrue aux psychotropes**
 - Ex: diminution du tonus postural (vieillesse musculaire): **Risque de chute majoré** (neuroleptiques, sédatifs, somnifères)
 - Ex: La sensibilité de certains récepteurs se modifie avec l'âge: ↓ **sensibilité des R catécholamines** (Ttt de l'asthme : $\beta 2$ mimétiques moins efficaces)

Vieillissement physiologique

- **Réduction des mécanismes compensatoires physiologiques responsables de l'équilibre homéostatique**
 - Ex: altération des récepteurs à la pression artérielle: **Risque d'hypotension orthostatique accru (anti HTA)**
 - Ex: troubles de la thermorégulation: **Risque d'hypothermie** (anesthésiques, BZD, neuroleptiques)

Facteurs de variabilité liés à la grossesse

- Conséquence pharmacocinétiques
- Conséquences pharmacodynamiques



Facteurs de variabilité liés à la grossesse

A D M E

↑ pH gastrique

↓ Remplissage gastrique
et motilité Intestinale

↑ Eau corporelle totale

↑ Flux sanguin hépatique

↑ Volume plasma

↑ Activité CYP2D6

↑ Tissu adipeux

↑ Activité CYP3A4

↓ [Albumine]

↑ DFG



Facteurs de variabilité liés à la grossesse

- **Absorption**

- ↓ Motilité GI, ↑ pH gastrique, ↑ uptake médicament par alvéole pulmonaire

- **Distribution**

- ↑ vol eau corporelle totale et ↑ vol plasmatique → ↑ **Vd mdcts hydrosolubles** (→ ↑ dose de charge)

Ex: aminosides, vancomycine, céphalosporines

- ↑ masse adipeuse → ↑ **Vd mdcts liposolubles**

Ex: amiodarone, diazepam, ondansetron,...

- ↓ Capacité de liaison de l'albumine → ↑ **fraction libre**

Facteurs de variabilité liés à la grossesse

- **Elimination**

- Progestérone et œstradiol

- **↑ métab.hépatique de certains médicaments**

Ex: phénytoïne (↓ Cp totale de 56%, ↓ fraction libre de 31%)

Facteurs de variabilité liés à la grossesse

- **Elimination**

- **Inhibe métab. hépatique d'autres médicaments**

Ex: théophylline

- Oestrogènes → cholestase → ↓ clairance médicaments éliminés par voie biliaire
- ↑ Flux sanguin rénal de 25-50%, ↑ vitesse de filtration glomérulaire de 50%

NB: parfois nécessaire de modifier les doses

Facteurs de variabilité liés à la grossesse

Prescription médicamenteuse chez la femme enceinte = évaluation du **bénéfice thérapeutique attendu** pour la mère au regard des **risques connus** (ou potentiels) pour le futur enfant en fonction de son âge gestationnel au moment du traitement

- Femmes potentiellement enceintes et enfants systématiquement **écartés des essais cliniques**
Essais sur trois espèces différentes dont une n'est pas un rongeur
Importance de la pharmacovigilance: données d'exposition
- **Éthiquement inadmissible d'exposer le fœtus aux risques** liés à l'absorption dont les conséquences sont incertaines, si l'état de la mère ne l'impose pas.

Facteurs de variabilité liés à la grossesse

Toujours se demander avant de prescrire/délivrer un médicament si **une femme est susceptible d'être enceinte**

++++

Toujours consulter le CRAT (<https://www.lecrat.fr/>) car la plupart des médicaments ne doivent pas être administrés chez une femme enceinte. (placenta = passoire)

Toujours consulter le CRAT **chez une femme allaitant** son enfant. La plupart des médicaments passent dans le lait maternel.

Facteurs de variabilité liés à la grossesse

Un médicament peut être « anodin » pour la femme et très dangereux pour le fœtus

Ex: AINS (aspirine, ibuprofène): foetotoxiques, CI M6-M9

Certains médicaments non malformatifs donnés pendant la grossesse peuvent avoir des **conséquences chez l'enfant à/après la naissance**

Ex: opiacés, syndrome de manque à l'accouchement

Ex: anti TNF, immunosuppression chez le nourrisson

Centre de référence des agents tératogène (CRAT)

ALKASELTZER® - ASPEGIC® - ASPRO® - KARDEGIC® - MODIXIS® - RESITUNE®

L'aspirine (ou acide acétylsalicylique) a de nombreuses propriétés :

- antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire à une posologie ≥ 500 mg/jour
- anti-agrégant plaquettaire à posologie plus faible.

ETAT DES CONNAISSANCES ([cliquez ici](#))

EN PRATIQUE

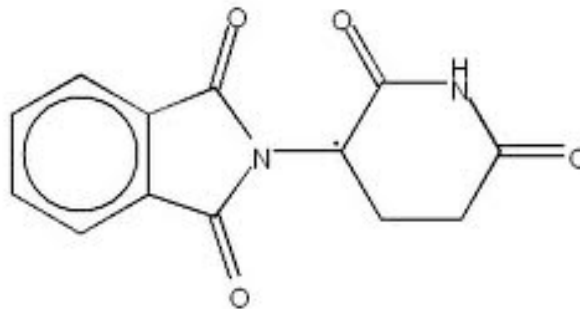
L'utilisation ponctuelle ou chronique d'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est formellement contre-indiquée à partir du début du 6ème mois de grossesse (24 SA), y compris en prise unique.

- **En prévision d'une grossesse**
 - Aux **doses anti-agrégantes plaquettaires (jusqu'à environ 300 mg/j)** : il n'est pas justifié d'arrêter ou de changer le traitement en vue d'une grossesse.
 - Aux **doses chroniques supérieures ou égales à 500 mg/j** :
 - une consultation préconceptionnelle est souhaitable pour réévaluer la prise en charge thérapeutique de la pathologie, dans la mesure où l'aspirine à posologie ≥ 500 mg/j est contre-indiquée à partir de 24 SA, y compris en prise unique (cf. [Etat des connaissances](#)).
- **Traiter une femme enceinte**
 - **Pas d'automédication** : toute prise doit être validée par un professionnel de santé.
 - Aux **doses anti-agrégantes plaquettaires (jusqu'à environ 300 mg/j)**, l'utilisation de l'aspirine tout au long de la grossesse est possible, de principe à la posologie efficace la plus faible possible.
 - Aux **fortes doses : ≥ 500 mg/j**
 - **Avant 24 SA** : l'utilisation d'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est possible ponctuellement. On évitera si possible les prises chroniques (cf. [Etat des connaissances](#)).
 - **Au-delà de 24 SA** : l'utilisation de l'aspirine à doses ≥ 500 mg/j est formellement contre-indiquée, y compris en prise unique (cf. [Etat des connaissances](#)).
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
 - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif de l'aspirine en cas d'exposition au 1er trimestre de grossesse.
 - Si la poursuite d'un traitement est nécessaire, cf. ci-dessus « Traiter une femme enceinte ».
- **Conduite à tenir en cas d'exposition à forte dose ≥ 500 mg/j au-delà de 24 SA, y compris en prise unique**
 - Un retentissement fœtal est possible et nécessite un contrôle de la vitalité et de certains paramètres fœtaux (cardiaques...) (cf. [Etat des connaissances](#)).
 - Cette surveillance sera si possible maintenue pendant le temps d'élimination complète de la molécule par la mère, c'est-à-dire au moins 5 demi-vies d'élimination plasmatique.
- **Allaitement**
 - La quantité d'aspirine ingérée via le lait varie en fonction de la posologie et de la durée du traitement maternel.

Cas du thalidomide

Effets nocifs pour le fœtus illustrés par la dramatique affaire du thalidomide® (immunomodulateur utilisé comme **hypnotique et antiémétique** pour combattre les nausées matinales)

Utilisé de 1957 à 1962 = **12 000 cas de malformations recensés** : absence d'oreille interne, paralysie des nerfs crâniens, phocomélie ...



Note: * = asymmetric carbon atom

Cas du thalidomide

Thalidomide® = un **inhibiteur de l'angiogénèse** - interférant avec le développement des vaisseaux sanguins, surtout en cas de prise au cours des 25 à 50 premiers jours de la grossesse.

Essais menés chez l'animal en 1954 pas de mise en évidence de toxicité particulière. Idem pour les essais thérapeutiques.

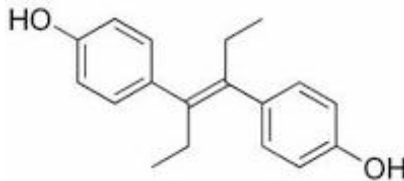
Contre indication absolue pendant la grossesse.

Cas du dystilbène



Diéthylstilbestrol DISTILBENE® prescrit dans les années 70 pour **prévenir les fausses couches = 80 000 filles exposées pendant la grossesse.**

Anomalies génitales féminines / hypofertilité / augmentation cancer du vagin et du col de l'utérus.



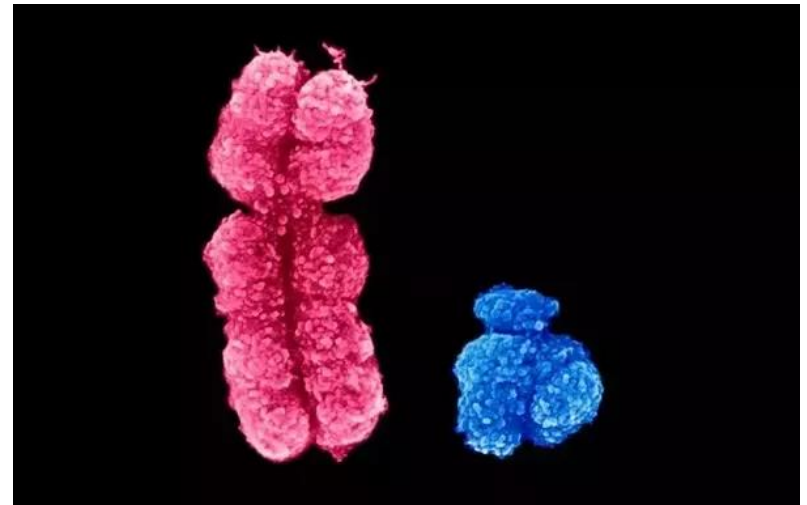
1977 **prescription pendant la grossesse interdite.**

Tératogènes

	AMM	Risque détecté
■ thalidomide	1958	1961
■ isotretinoïne	1980s	dans l'année
■ phénytoïne	1938	1968, confirmé en 1973
■ Acide valproïque	1960s	1982
■ carbamazépine	1960 (nev trij) 1970 (épilepsie)	1991
■ DES	1950	1971

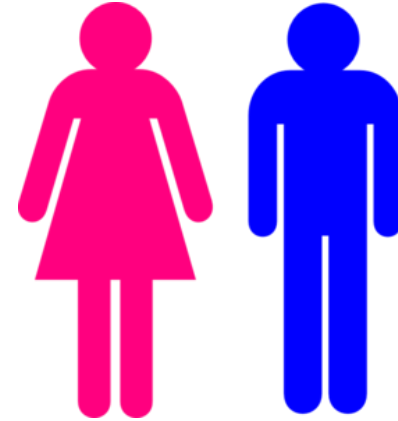
Facteurs de variabilité liés au sexe

- Conséquence pharmacocinétiques
- Conséquences pharmacodynamiques



Facteurs de variabilité liés au sexe

- Rares différences
- Légères différences en termes de volume de distribution, clairance, albuminémie



Facteurs de variabilité liés au sexe

- Plus grande sensibilité féminine à l'allongement du QT
- Effets analgésiques et dépresseurs respiratoire observés à doses plus faibles chez la femme

Facteurs de variabilité liés au sexe

- Médicaments de la sphère gynécologique
 - Contraception
 - Accouchement
 - K

" Origine physiologique de la variabilité de réponse à un médicament"

Dr Matthieu Grégoire

Pharmacologie clinique



CENTRE HOSPITALIER
UNIVERSITAIRE DE NANTES



UNIVERSITÉ DE NANTES