

# " 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

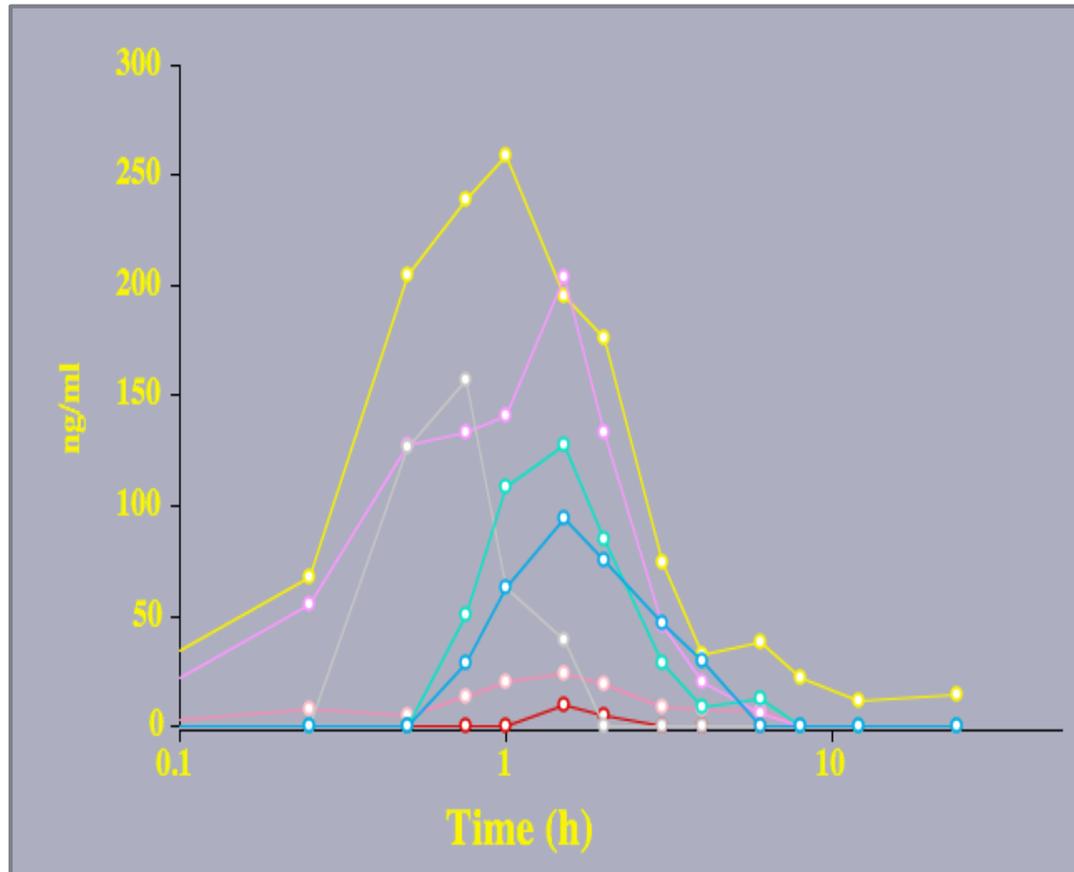
## Pharmacocinétique/Pharmacodynamie

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

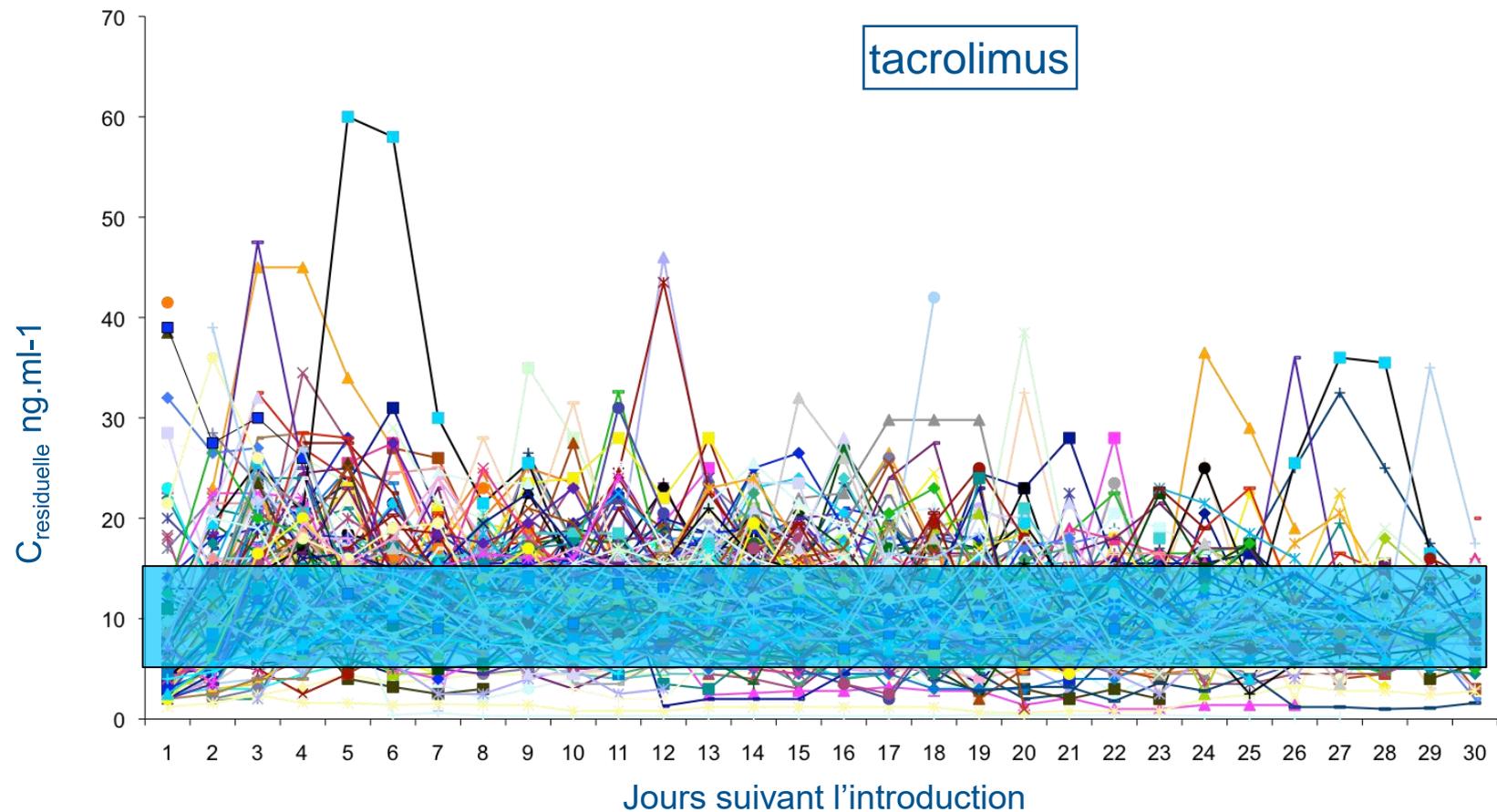
**Pharmacocinétique**

**Pharmacodynamie**

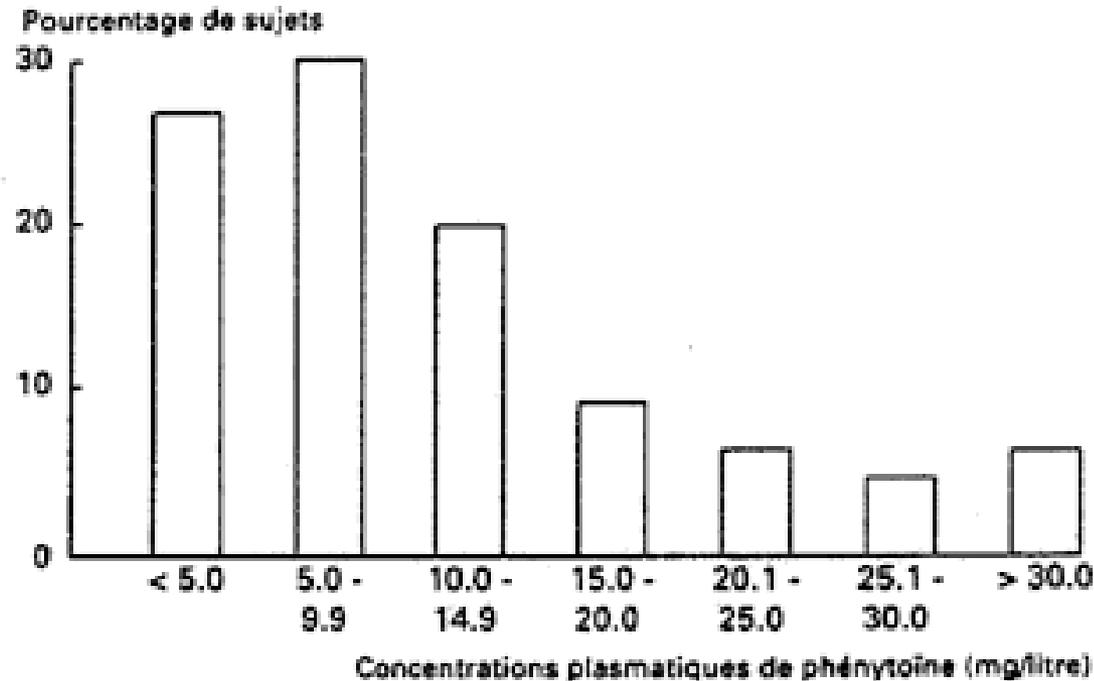
# Concentration plasmatique chez le sujet sain après une dose unique



# 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

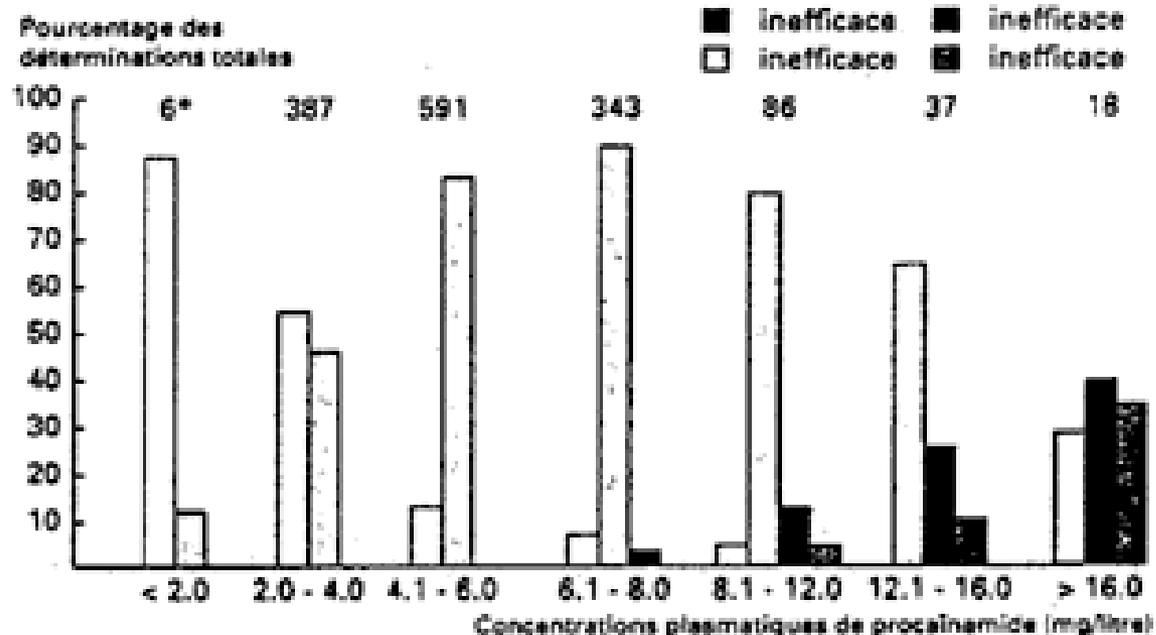


Fig. 2 - Relation entre les concentrations plasmatiques et les effets cliniques de la procainamide chez 142 sujets, illustrant les facteurs de variation d'ordre pharmacodynamique (d'après Koch-Wesser, 1971).

\* nombre d'échantillons étudiés.

# Origines de la variabilité physiologique

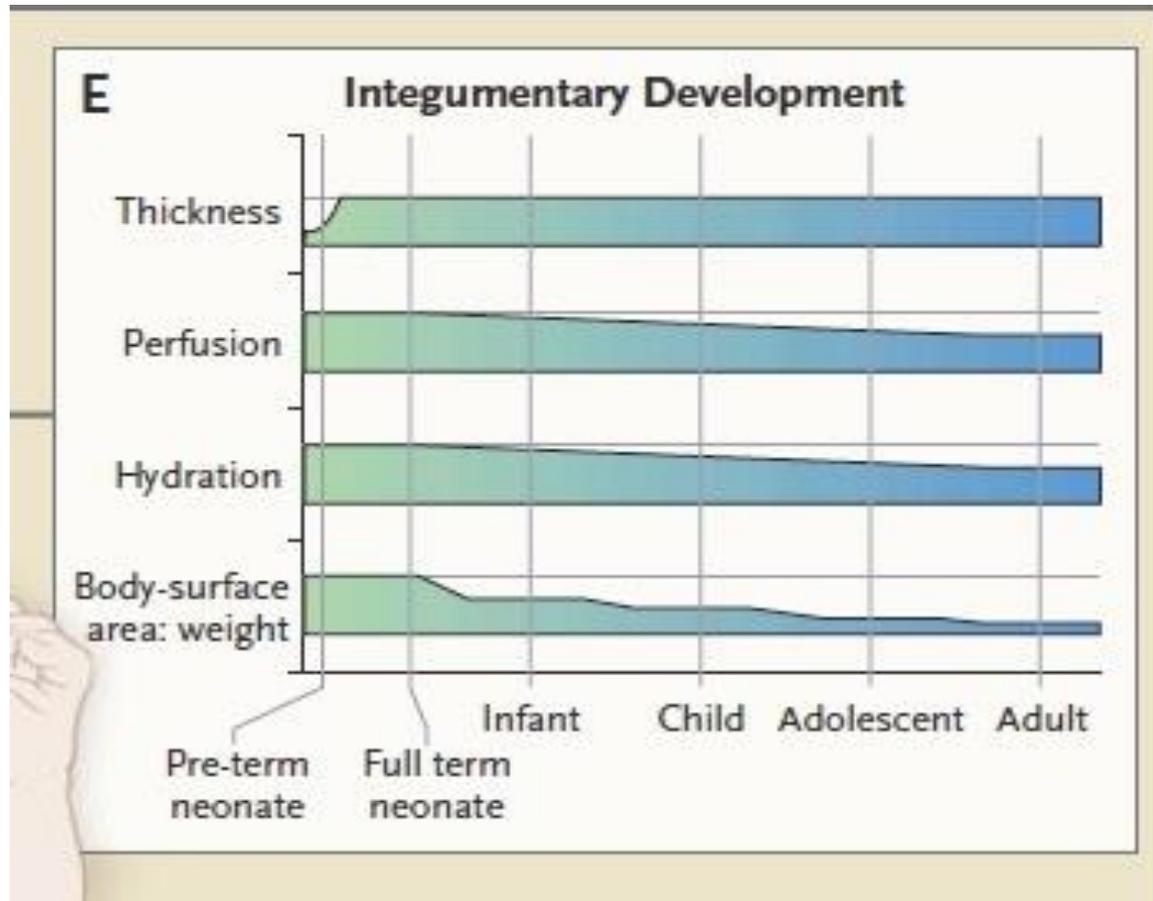
- Âge**
  - Enfant**
  - Sujet âgé**
  
- Sexe**
  
- Grossesse**

# Facteurs de variabilité liés à l'immaturation physiologique

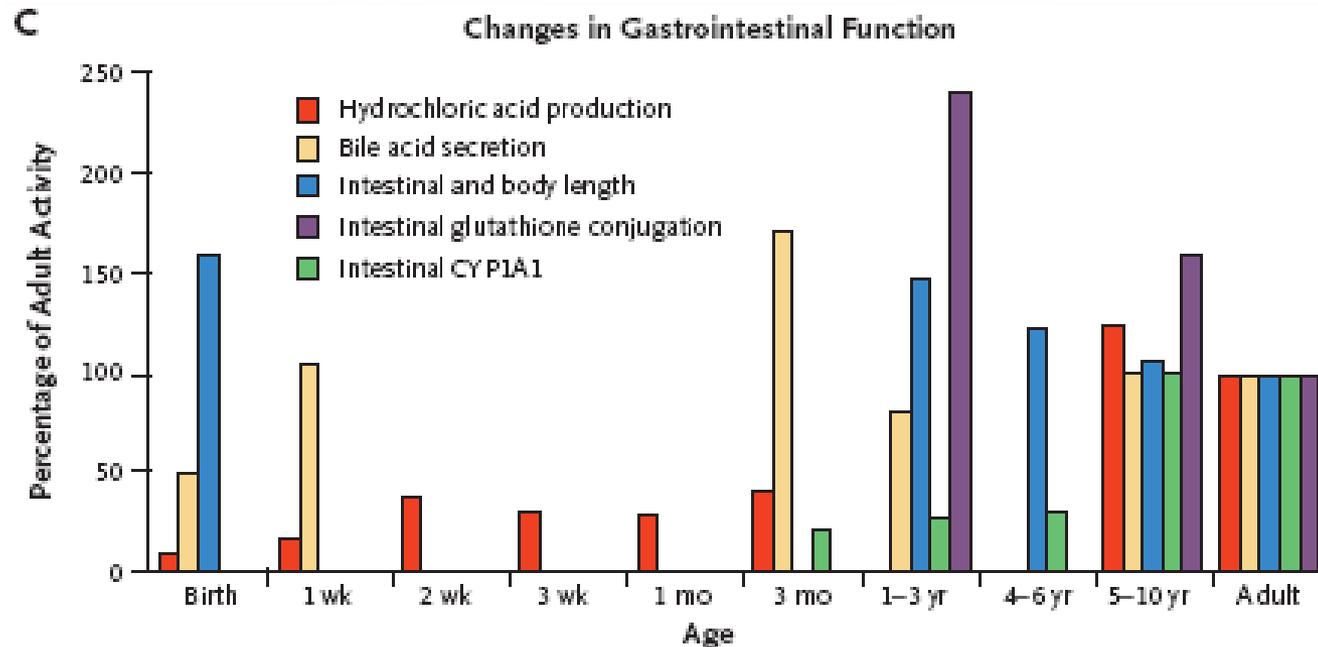
- Conséquences pharmacocinétiques
- Conséquences pharmacodynamiques



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



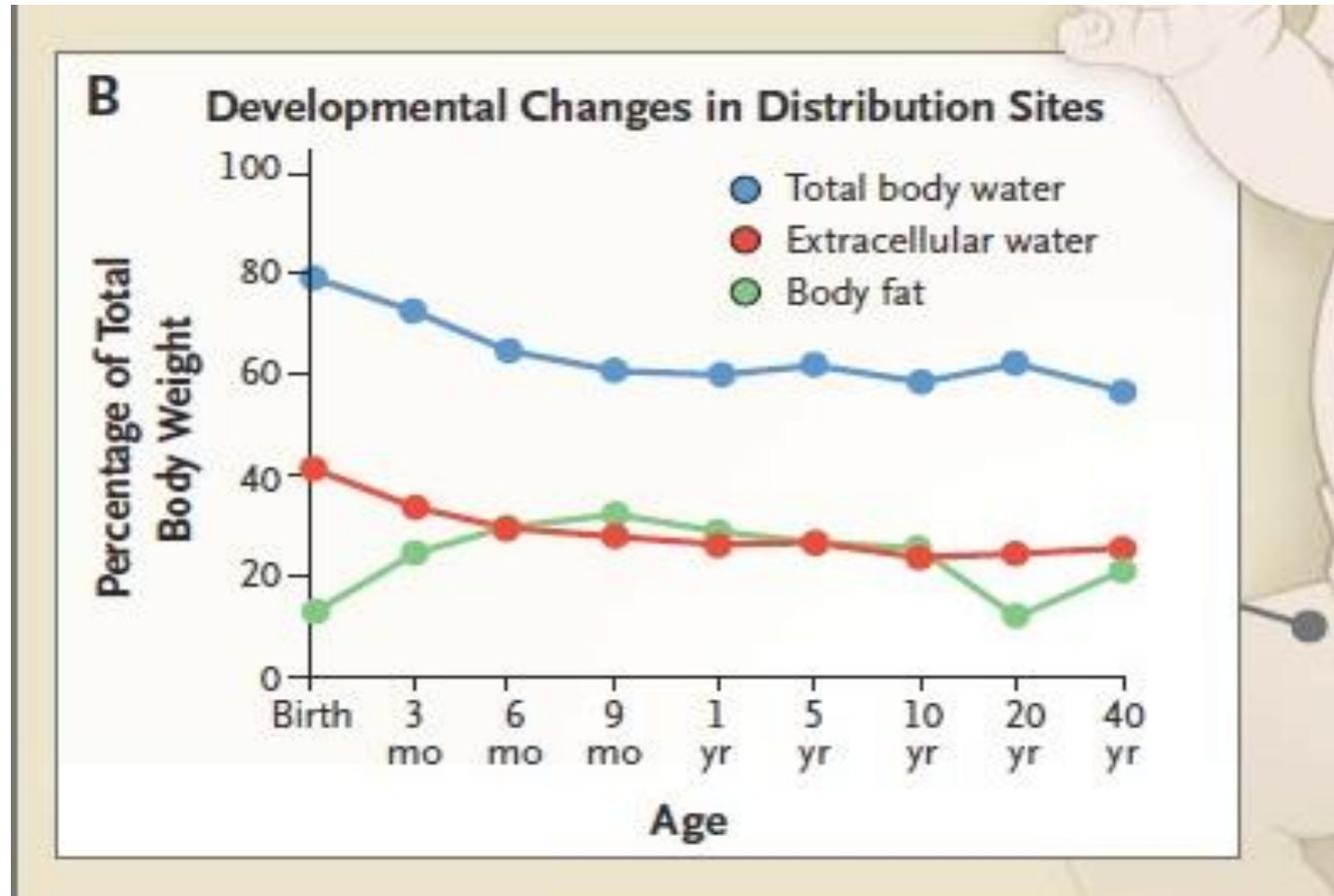
# Facteurs de variabilité liés à l'immatunité physiologique: absorption



# 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'immatunité physiologique: distribution

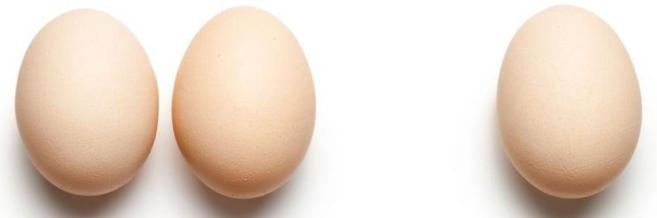


# Facteurs de variabilité liés à l'immaturation physiologique: distribution

## Chez le nouveau-né

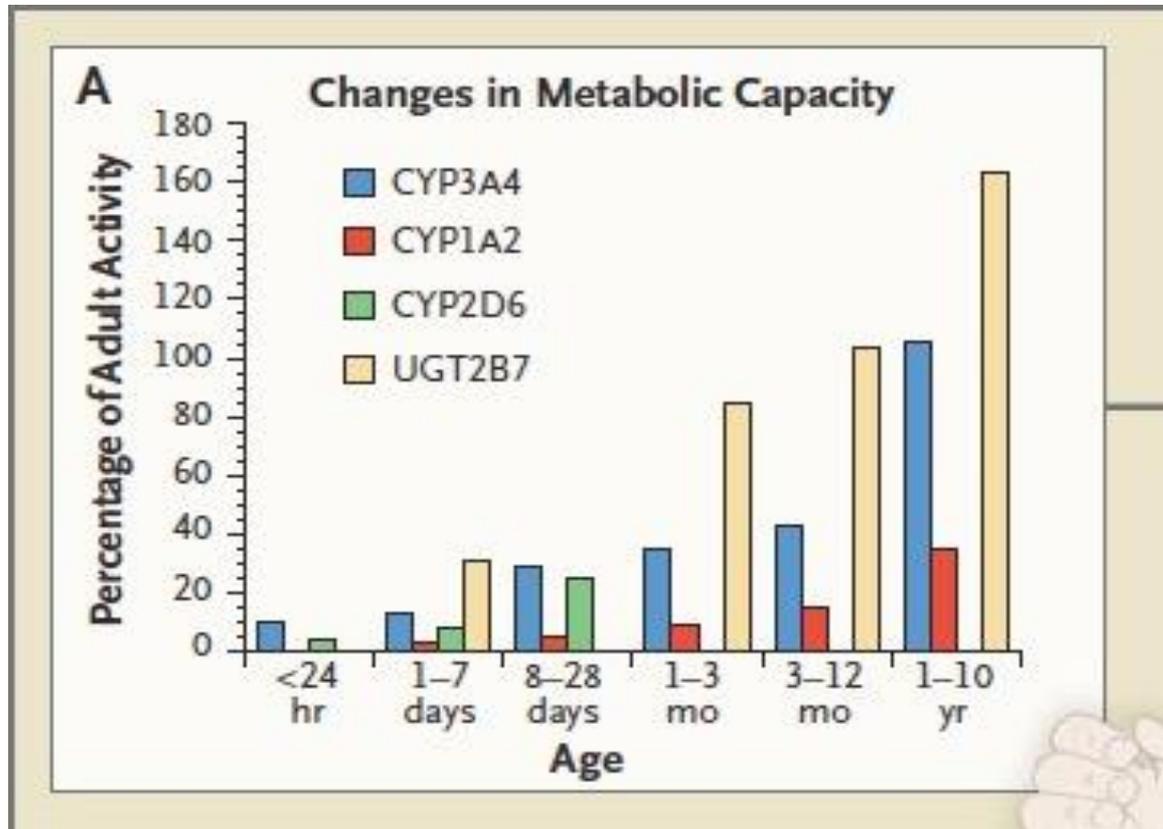
**Fraction liée** aux protéines est franchement abaissée:

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

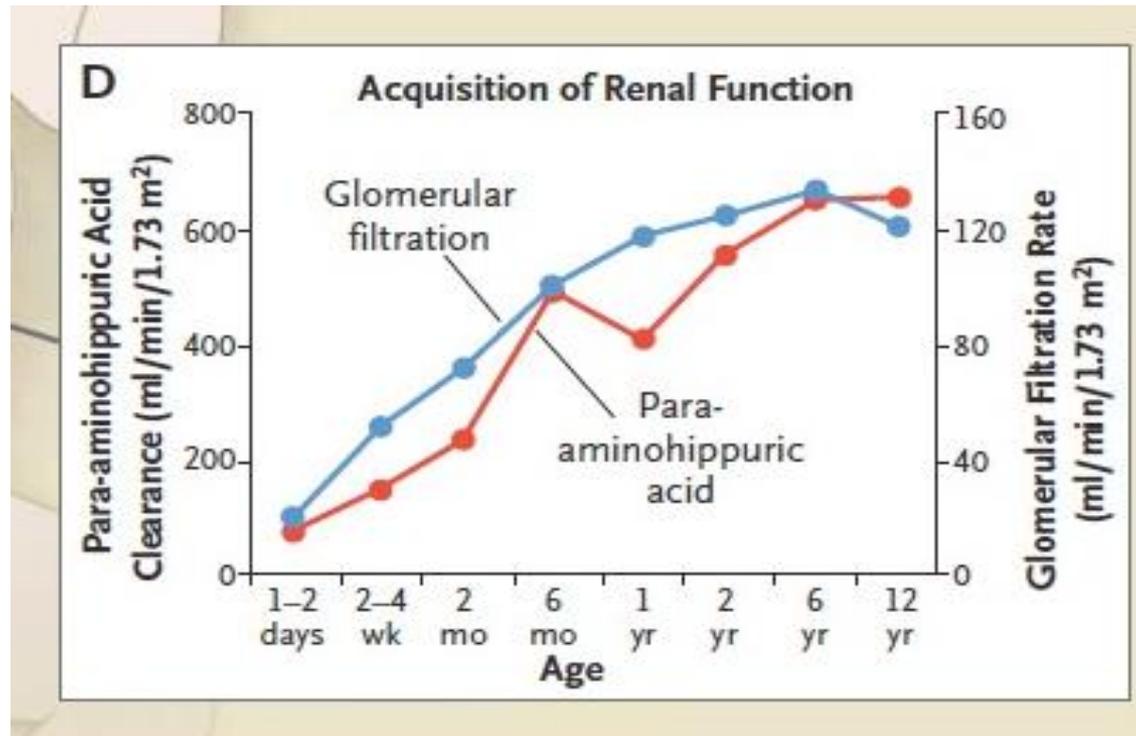


Les valeurs de **l'adulte** sont atteintes vers 10-12 mois.

# Facteurs de variabilité liés à l'immaturation physiologique: métabolisme



# Facteurs de variabilité liés à l'immatunité physiologique: élimination



# Facteurs de variabilité liés à l'immatunité physiologique

médicaments	Nouveau né	Adulte jeune	Sujet âgé
<b>Médicament éliminé par le rein</b>			
gentamycine	18 h	2 h	8 h
<b>Médicament éliminé par métabolisme hépatique</b>			
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'immaturation 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,  $\beta$ -bloquants

# Facteurs de variabilité liés à l'immaturation physiologique

Enfants: réactions paradoxales

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

# Facteurs de variabilité liés au vieillissement physiologique

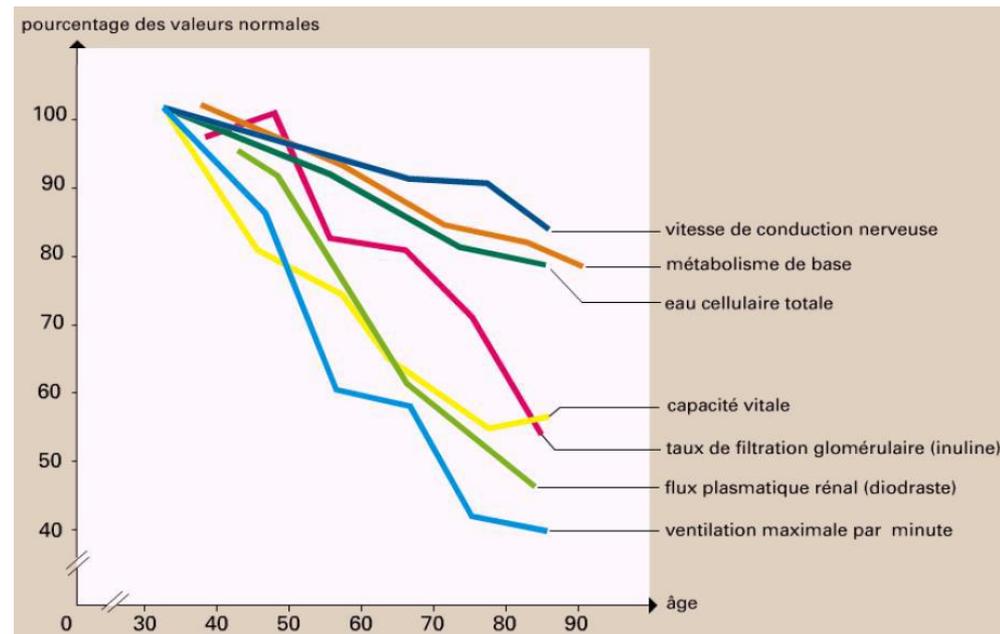
- Conséquence pharmacocinétiques
- Conséquences pharmacodynamiques



# Vieillesse physiologique

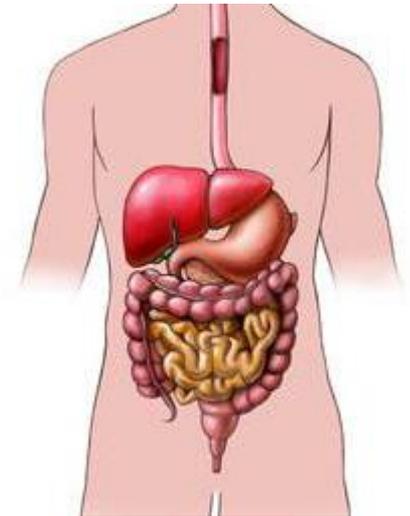
- **Diminution des capacités fonctionnelles des organes**

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



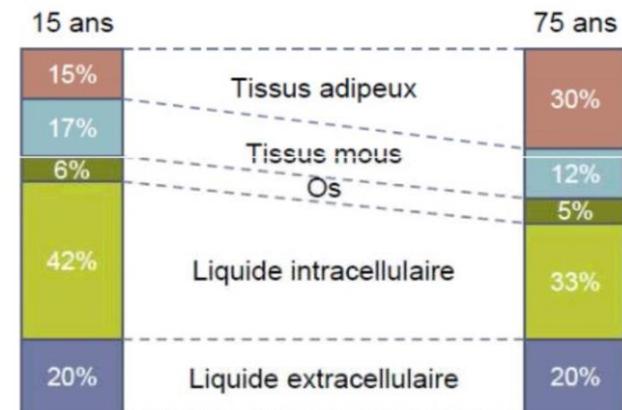
# Vieillesse physiologique

- **Absorption :**
  - Modifications physiologiques pouvant modifier PK :
    - ↑ pH gastrique
    - ↓ vidange gastrique
    - ↓ motilité intestinale
    - ↓ débit sanguin
- Souvent: ↓ **vitesse d'absorption**
  - Tmax allongé
  - ↑ quantité absorbée si **1<sup>er</sup> 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

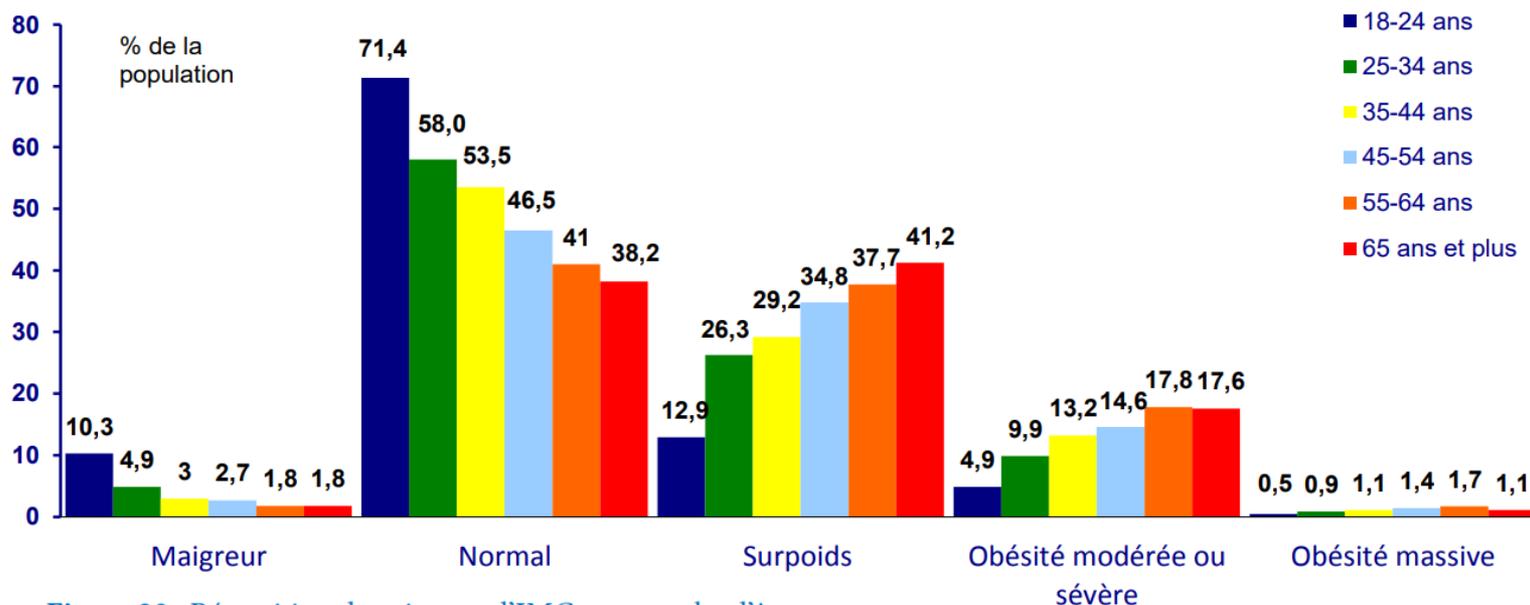
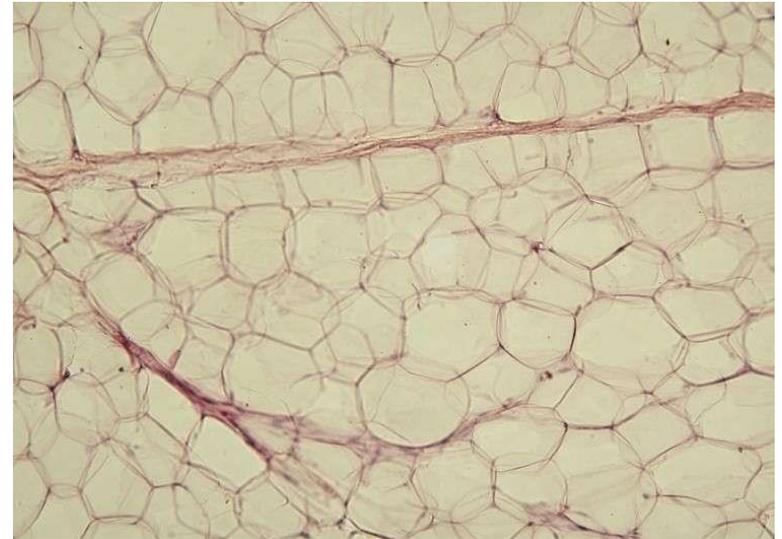


Figure 20 : Répartition des niveaux d'IMC par tranche d'âge

# Vieillesse physiologique: l'obésité

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

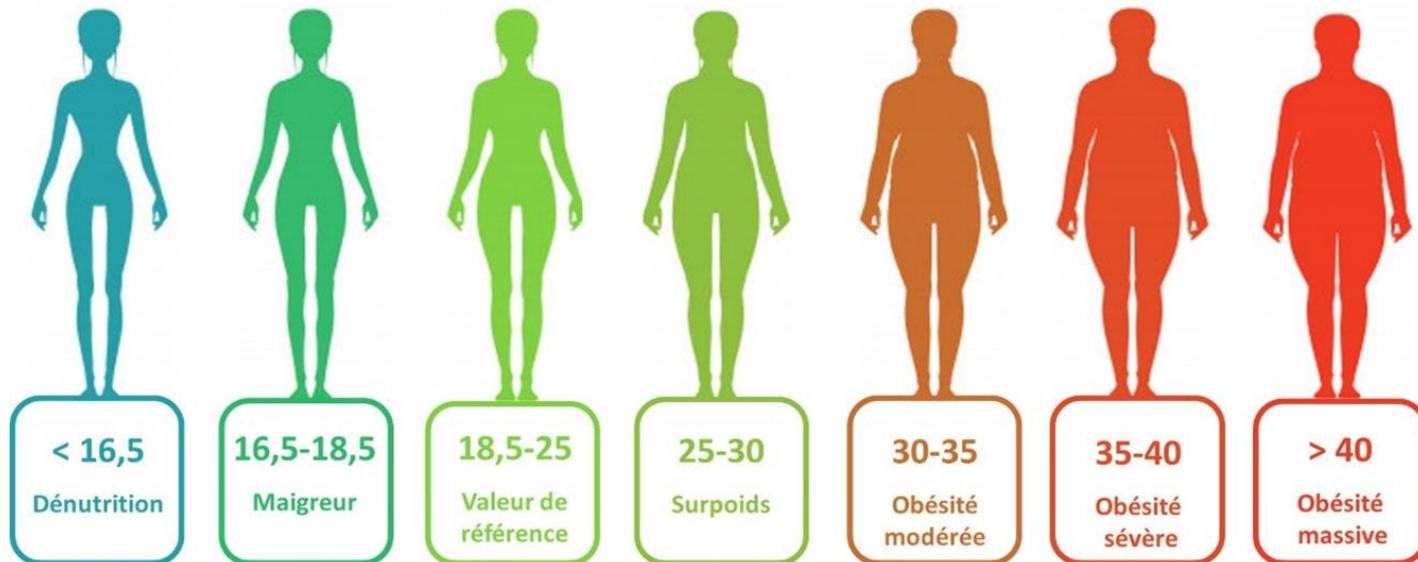
→ des **surdosages** si utilisation du poids réel lors d'une prescription en mg/kg (médicaments hydrophiles)



# Vieillesse physiologique: l'obésité

## IMC – Classification de l'OMS

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



# Vieillesse physiologique: l'obésité



Pierre

84 ans

162 cm, 68 kg

26 kg/m<sup>2</sup>



James

31 ans

196 cm, 100 kg

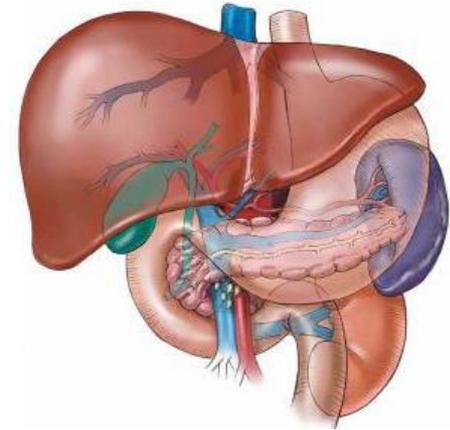
→ Pas du tout le même volume de distribution...

# Vieillesse 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



# Vieillesse physiologique



- **Métabolisme :**

- ↓ masse hépatique
- ↓ flux sanguin hépatique
- ↓ pouvoir métabolique hépatique :

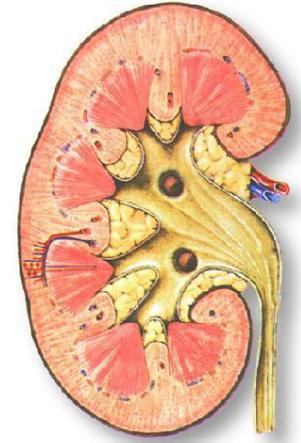
- Voies métaboliques phase I: ↓ réaction d'oxydation (↓ activité cytochrome P450)

- Peu ou pas de modifications des réactions de phase II

- Globalement : métabolisme hépatique ↓ 30% après 70 ans

- **Conséquences +++ pour les médicaments ayant un 1<sup>er</sup> passage hépatique important (Bd ↑)**

# Vieillesse 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**

# Vieillesse 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  $\mu\text{mol/L}$

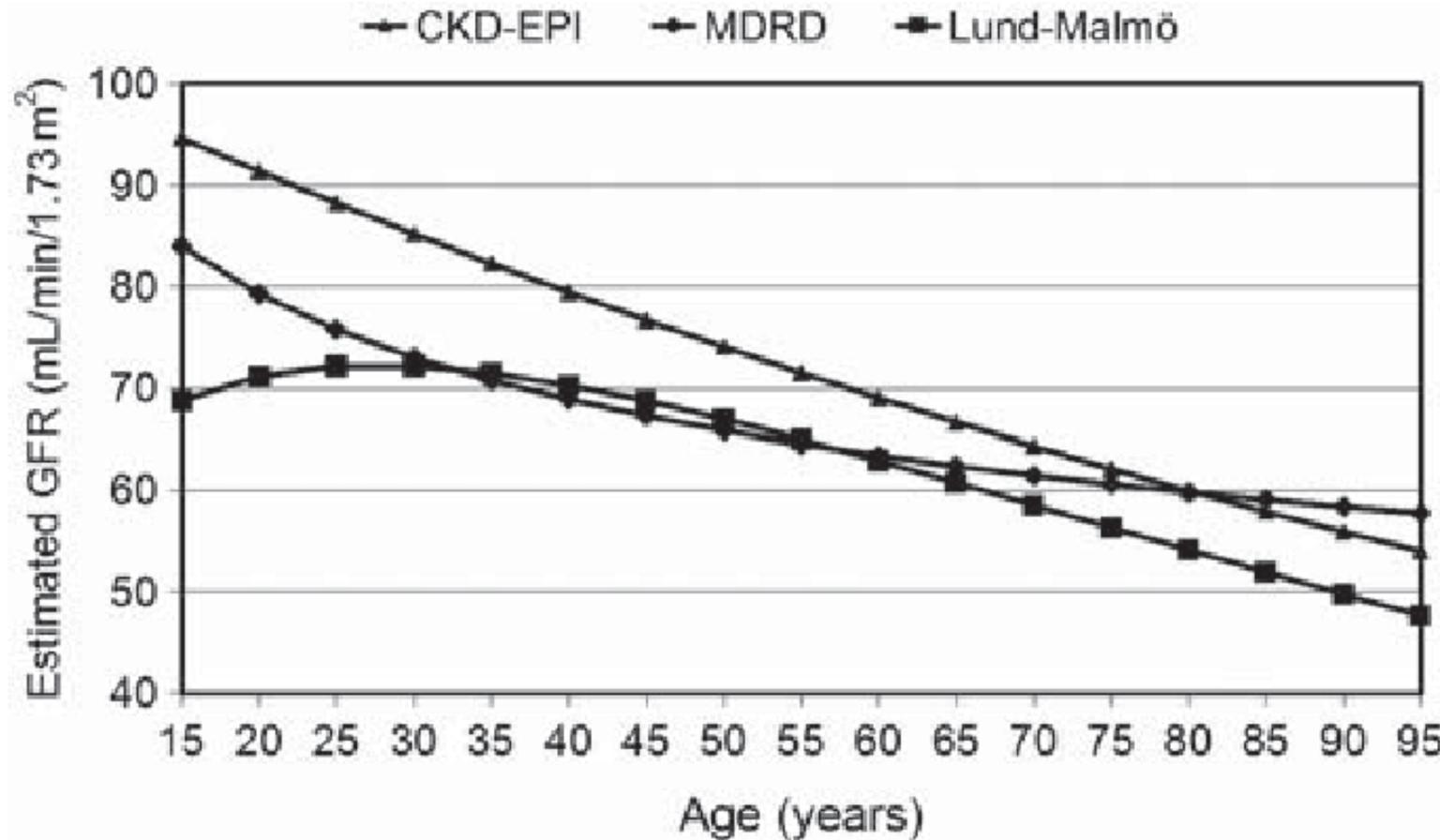


James  
31 ans  
196 cm, 100 kg  
DFG = 133 mL/min

# Vieillesse 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 mL/min/1,73m<sup>2</sup>, correction avec la surface corporelle. Plus précise si DFG < 60 mL/min.
- **CKD-EPI**: attention, exprimé en mL/min/1,73m<sup>2</sup>, correction avec la surface corporelle. Plus précise si DFG > 60 mL/min.
- **UV/P**: adapté à la réanimation

# Vieillesse physiologique: l'insuffisance rénale



# Vieillesse physiologique: l'insuffisance rénale

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

**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

# Vieillesse 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

# Vieillesse physiologique: l'insuffisance rénale



site  
ains

GPR

GUIDE DE PRESCRIPTION & REIN

→ 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)

# Vieillesse 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 plasmatisque → ↑ **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**

- Progesterone 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  $\geq 500$  mg/jour
- anti-agrégant plaquettaire à posologie plus faible.

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

EN PRATIQUE

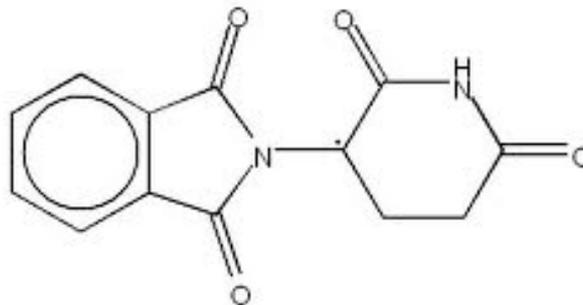
L'utilisation ponctuelle ou chronique d'aspirine à doses  $\geq 500$  mg/j est formellement contre-indiquée à partir du début du 6<sup>ème</sup> mois de grossesse (24 SA), y compris en prise unique.

- **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  $\geq 500$  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 :  $\geq 500$  mg/j**
    - **Avant 24 SA** : l'utilisation d'aspirine à doses  $\geq 500$  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  $\geq 500$  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 1<sup>er</sup> 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  $\geq 500$  mg/j au-delà de 24 SA, y compris en prise unique**
  - Un retentissement foetal est possible et nécessite un contrôle de la vitalité et de certains paramètres foetaux (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.**

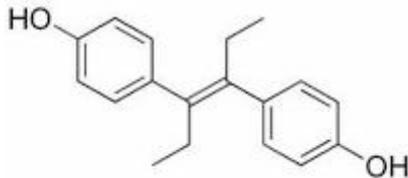
# Cas du dystilbène



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.**

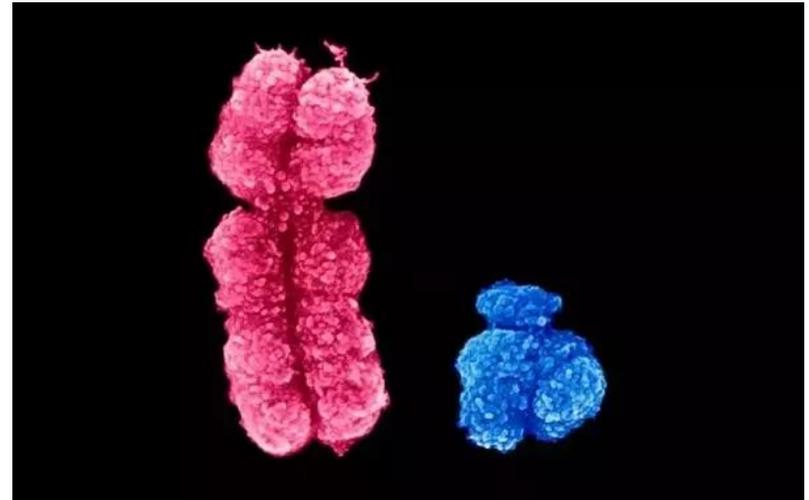


# Térogènes

	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

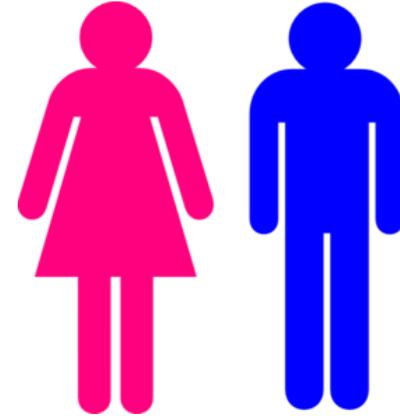
# Facteurs de variabilité liés au sexe

- 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