

Variabilité de la réponse aux médicaments

Pr Caroline Victorri-Vigneau

Dr Edouard-Jules LAFORGUE

2025 - 2026

Médicament

Pharmacocinétique



Pharmacodynamie

REPONSE



INEFFICACITE/TOXICITE



EFFICACITE/TOLERANCE



Etats physiologiques

- *Âge*
- *Grossesse*
- *Facteurs génétiques*

Médicament



Etats pathologiques

- *Insuffisance rénale*
- *Insuffisance hépatique*

Interactions médicamenteuses

- *Pharmacocinétiques*
- *Pharmacodynamiques*

REPONSE

Effets propre au médicaments (tolérance)
Alimentation



INEFFICACITE/TOXICITE



EFFICACITE/TOLERANCE

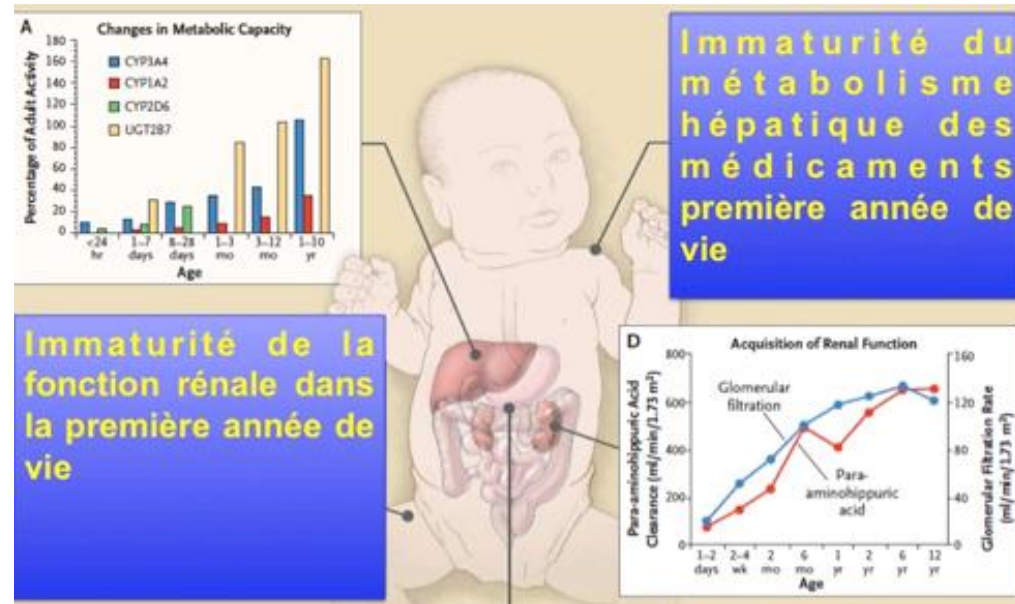
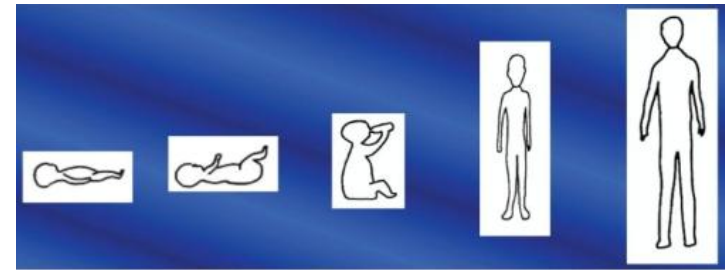


ÉTATS PHYSIOLOGIQUES

**ÉTATS PHYSIOLOGIQUES
ÂGES EXTRÊMES**

Enfants

- Population hétérogène divisée en classe d'âge
- Nait immature, développement progressif et irrégulier
- Pharmacologie des médicaments modifiée (PK, efficacité, EI)
- Certains médicaments peuvent modifier la croissance et le développement



Enfants

- Des médicaments peuvent avoir des effets spécifiques chez les enfants 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

Personnes âgées

- Absorption: diminution motilité gastro-intestinale
 - Distribution: augmentation ratio masse grasse/masse maigre: augmentation Vd des molécules lipophiles
 - Métabolisme hépatique altéré
 - Diminution du débit sanguin hépatique
 - Diminution clairance intrinsèque
 - Élimination rénale altérée
 - Diminution du débit sanguin rénal
 - Diminution sécrétion et réabsorption tubulaires
- Modifications pharmacodynamiques associées au vieillissement
 - Peuvent entraîner une augmentation de la sensibilité des sujets âgés aux médicaments (effets indésirables +++)
 - Augmentation de la sensibilité des récepteurs cholinergiques (sensibilité aux anticholinergiques)
 - Sensibilité accrue pour les BZD (état confusionnel, chutes...)

Personnes âgées

- Risque médicamenteux
 - Variabilité PK/PD
 - Polypathologies, polymédications (interactions)
Attention à la cascade médicamenteuse
Détecter les effets indésirables
 - Notion de médicaments inappropriés en gériatrie
 - Évaluation insuffisante
 - Vérifier l'observance



ÉTATS PHYSIOLOGIQUES POIDS EXTRÊME

Poids extrême

- Adaptation en fonction du poids
 - Intuitif
 - Justification théorique: demi-vie liée au V_d
 - Épidémiologie de l'obésité
- Problèmes
 - Densité corporelle inhomogène: vol corporel non corrélé au V_d
 - Modèles théoriques simples non applicables en pratique
 - Peu de données cliniques

Modifications PK chez le sujet obèse

- Absorption
 - Modifiée pour voies IM, SC et transdermiques
- Distribution
 - Modifications+++
 - Selon coefficient de partage
- Métabolisme et élimination peu affectés

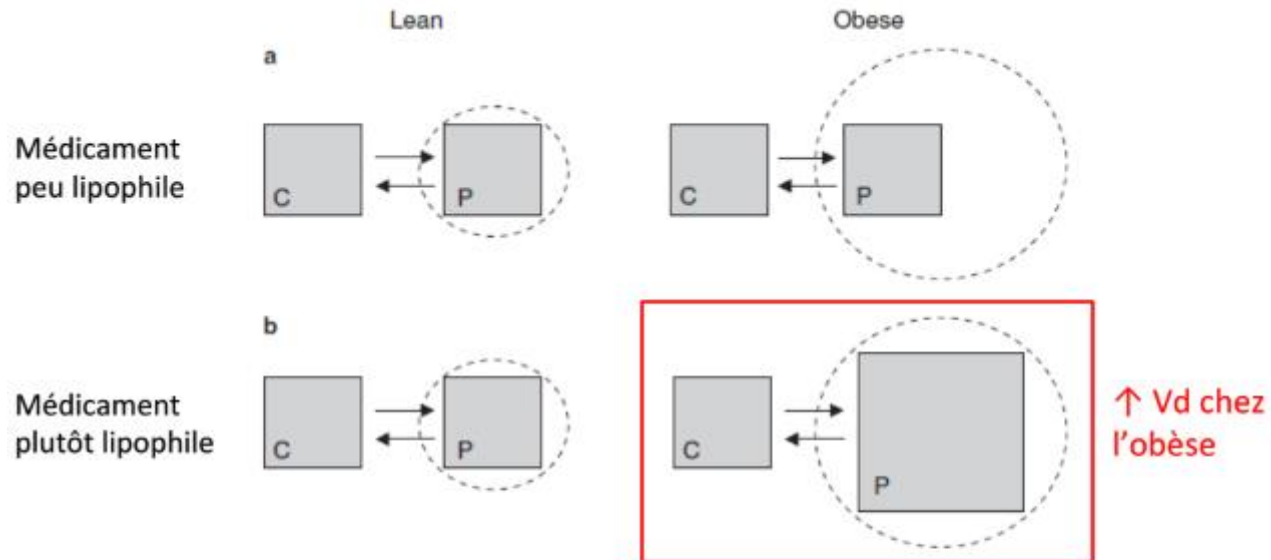


Fig. 3. Impact of obesity on the volume of distribution (V_d), assuming a two-compartment model. **(a)** Example of a drug that does not readily distribute into excess adipose tissue, such that the V_d is similar in lean and obese individuals. **(b)** Example of a drug with extensive distribution into excess adipose tissue, such that the V_d is markedly increased in obesity. The dashed circles represent the degree of adiposity. **C**=central compartment. **P**=peripheral compartment.



Adaptation chez le sujet obèse

- Adaptation médicament –dépendante
- Il y a la théorie et ce que l'on observe
- Peu de données cliniques
- Attention aux médicaments à marge thérapeutique étroite

- Sur-risque chez les patients obèses
- Variabilité pharmacodynamique?

ÉTATS PHYSIOLOGIQUES FEMMES ENCEINTES

Pourquoi se poser la question? (1)

- Effets tératogènes

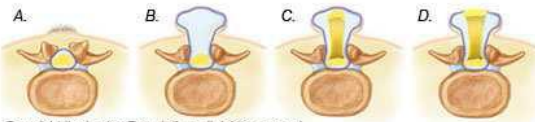


Cyst on baby's back from spina bifida



Normal newborn vertebra

- A. Spina bifida occulta
- B. Spina bifida with meningocele
- C. Spina bifida with meningocele
- D. Spina bifida with myeloschisis



Copyright the Lucina Foundation, all rights reserved.

Thalidomide




Retinoic acid embryopathy: notice the malformed external ear as well as hydrocephaly and microtia (Smith 1982).

Acide valproïque

Rétinoïdes

Pourquoi se poser la question? (2)

- Effets malformatifs d'apparition retardée



"Really?"

Yes...
desPlex[®]
to prevent ABORTION, MISCARRIAGE and
PREMATURE LABOR

*recommended for routine prophylaxis
in ALL pregnancies...*

96 per cent live delivery with **desPlex**
in one series of 1200 patients*—
—bigger and stronger babies, too.**

No gastric or other side effects with **desPlex**
— in either high or low dosage^{†,‡,§}

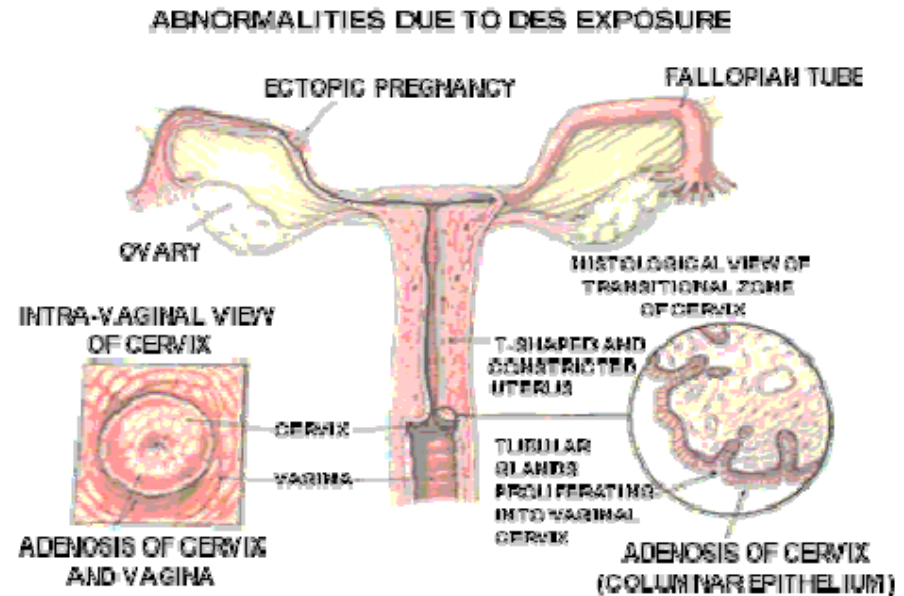
[Each **desPlex** tablet starts with 25 mg. of diethylstilbestrol, U.S.P., which is then ultramicrosized to smooth and accelerate absorption and activity. A portion of this ultramicrosized diethylstilbestrol is even included in the tablet coating to assure prompt help in emergencies. **desPlex** tablets also contain vitamin C and certain members of the vitamin B complex to aid detoxification in pregnancy and the effectuation of estrogen.]

For further data and a generous trial supply of **desPlex**, write to:
Medical Director

REFERENCES

1. Conklin, E. M., et al., *Am. J. Obst. & Gynec.*, 43:179, 1953.
2. Gilman, S., and Kasperk, A. S., *J. U. S. Med.*, 30:303, 1953.
3. Karmali, K. J., *South. M. J.*, 65:1164, 1952.
4. Fales, E. J., *Med. Times*, 82:47, 1954; *Ann. J. Surg.*, 67:75, 1954.
5. Ross, J. W., *J. Nat. M. A.*, 43:76, 1951; 43:72, 1952.

GRANT CHEMICAL COMPANY, INC., Brooklyn 26, N.Y.



DES : Diéthylstilbestrol DISTILBENE[®]

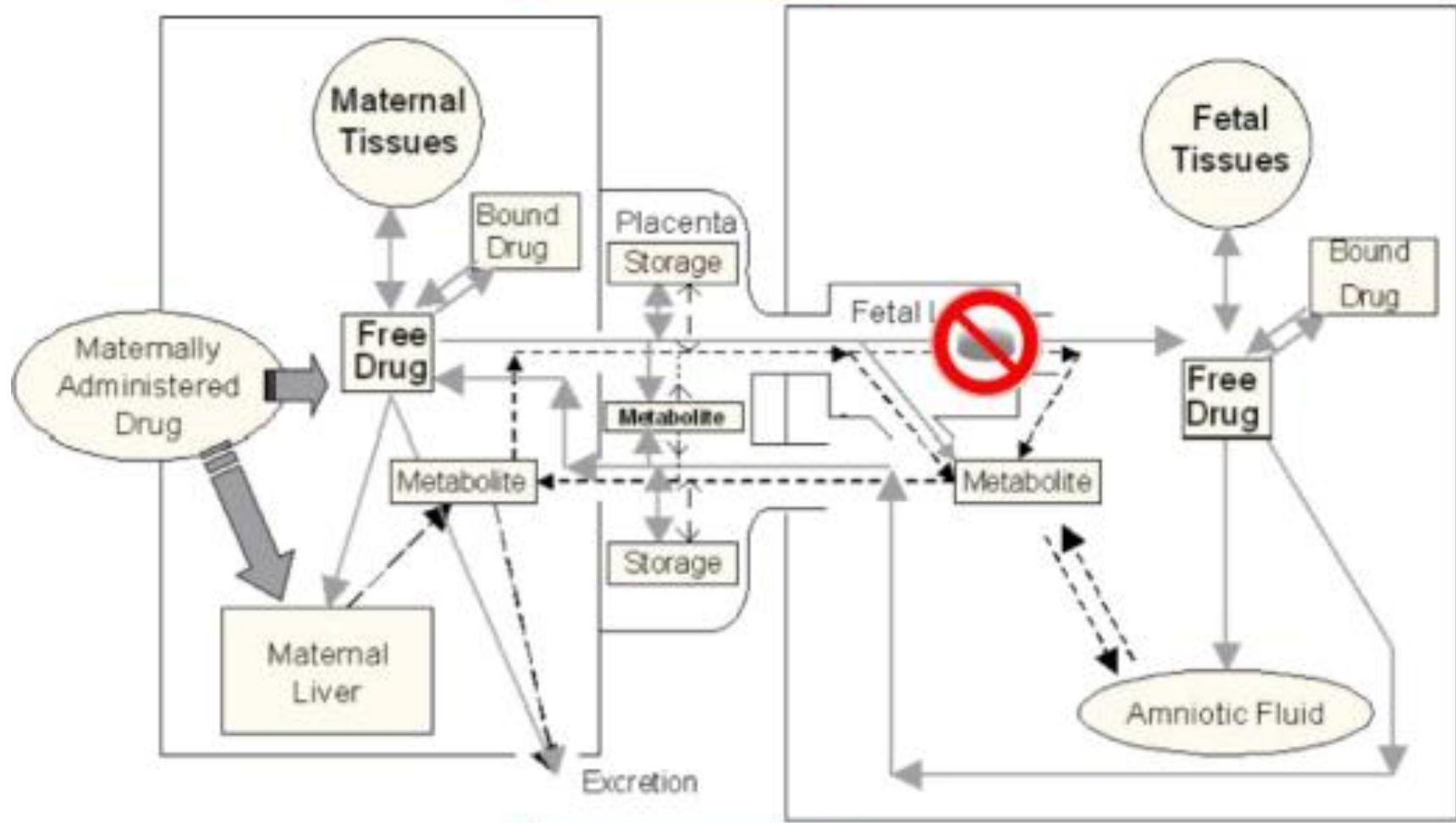
Pourquoi se poser la question? (3)



- **Effets foetotoxiques**

- Syndrome d'alcoolisation foetale
- Syndrome de sevrage néonatal à divers substances/médicaments psychotropes
- Atteinte rénale sous IEC ou AINS
- Atteinte des dents et troubles de la croissance osseuse sous tétracyclines

Diffusion passive+++
Transport actif



CYP, P-gp

Quels risques?

- Fausses-couches
- Risque tératogène
- Toxicité fœtale

- Toxicité maternelle ou inefficacité
(augmentation ou diminution de l'AUC)

L'importance de l'évaluation du risque (1)

- **2 à 3%** de malformations congénitales en population générale
 - **Moins de 5% sont liées à une cause médicamenteuse**
 - PAS de risque « zéro » !
- Moins de 30 médicaments tératogènes
 - Malformation dans 25% des cas

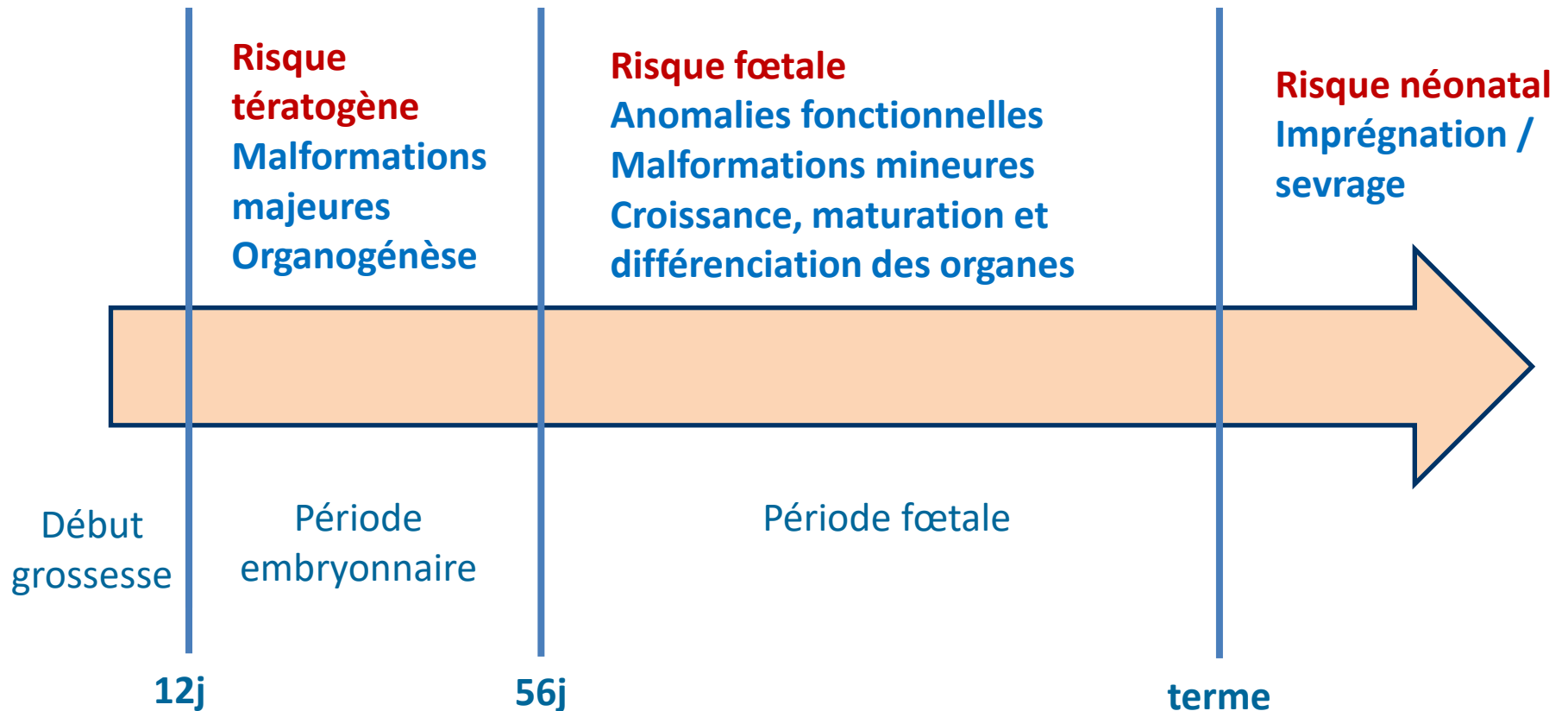
L'importance de l'évaluation du risque (2)

- Très peu de médicaments justifient d'envisager une ITG
- **Risque => sous-traiter ou arrêter un traitement chronique**
- En pratique :
 - **Évaluation du rapport bénéfice-risque +++**
 - **Prendre le temps d'évaluer la situation globale**

Foetotoxicité et toxicité néonatale

- Foetotoxicité
 - AINS: fermeture prématurée du canal artériel
 - IEC, sartans: insuffisance rénale
- Toxicité néonatale
 - Psychotropes
 - Antiépileptiques
 - bêtabloquants

Risques



Évaluation du risque

Conduite à tenir au cours de la grossesse :

- Utilisation envisageable / possible
 - Données cliniques nombreuses et rassurantes
- Utilisation à éviter par prudence
 - Données moins nombreuses mais pas inquiétantes
- Utilisation déconseillée
 - Doute chez l'Homme et/ou l'Animal; manque de données
- Utilisation contre-indiquée
 - Risque tératogène
 - Bénéfice thérapeutique inférieur au risque
 - SAUF si médicament indispensable en l'absence alternative thérapeutique

Femmes enceintes

- Modifications pharmacocinétiques
 - Diminution vidange gastrique et motilité intestinale
 - Augmentation pH
 - Vomissements
 - Augmentation du volume de distribution
- Cardio-vasculaire
 - Augmentation débit cardiaque et volémie
- Métabolique
 - Augmentation masse grasse
- Hépatique
 - Induction enzymatique

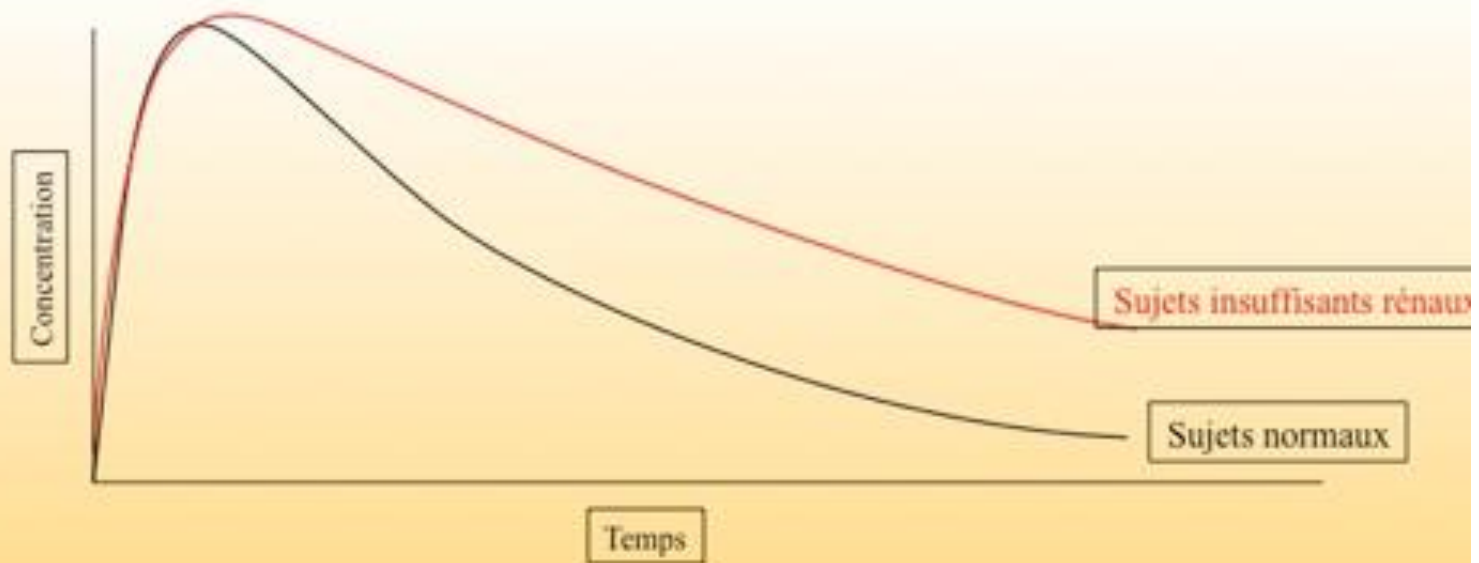
**Adaptations
posologiques**

VARIABILITÉS PATHOLOGIQUES

Insuffisance rénale

- Modifications pharmacocinétiques chez l'insuffisant rénal
 - **Diminution de la clairance rénale (diminution DFG)**
 - Autres modifications PK
 - Absorption (pH gastrique, diminution Pgp intestinale)
 - Distribution (diminution transporteurs)
 - Métabolisme (altération transport hépatique)

Insuffisance rénale



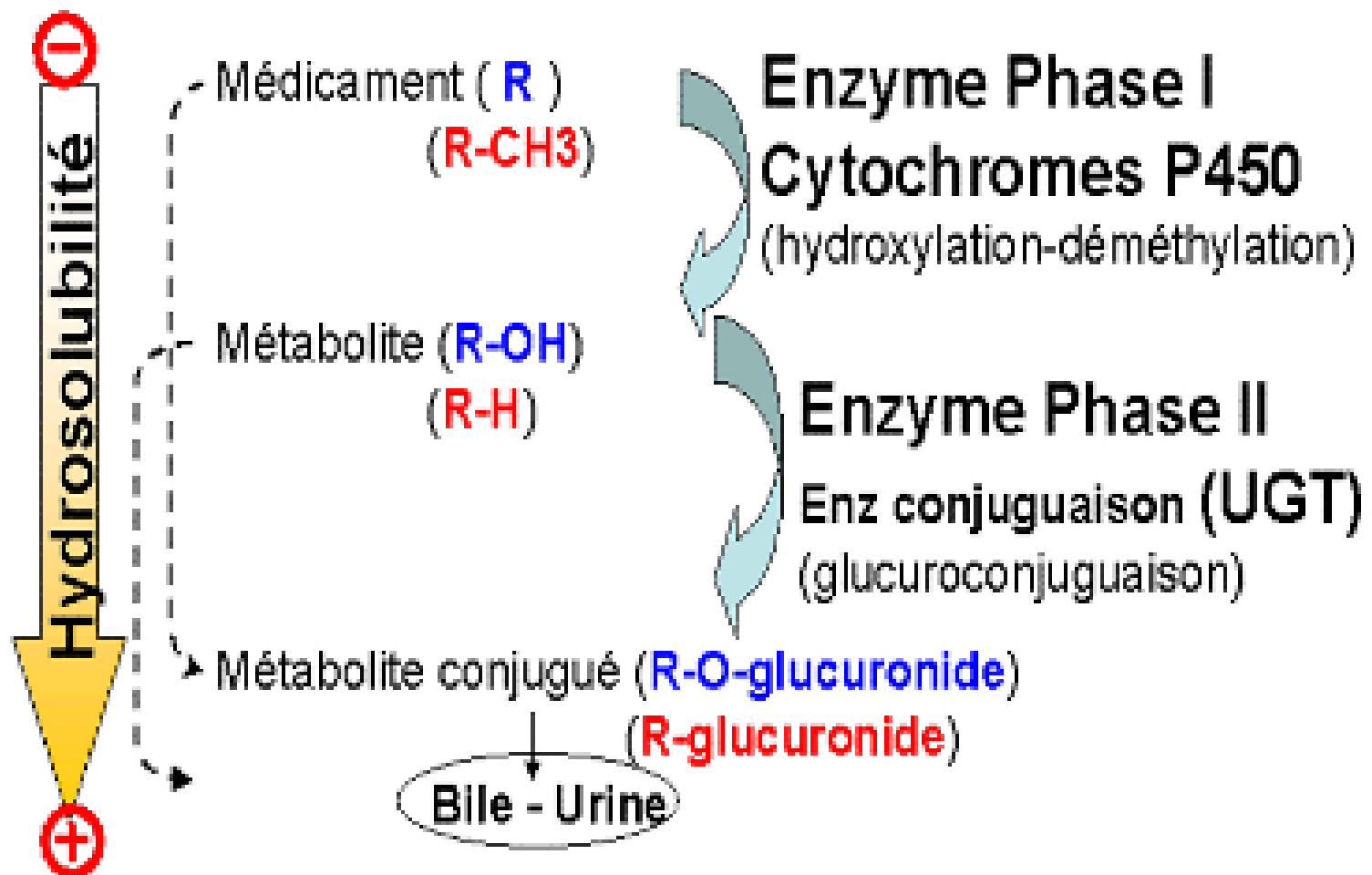
Insuffisance rénale

- Evaluer le degré d'IR: estimation du DFG
 - Cockcroft-Gault
 - MDRD
 - CKD-EPI
- Connaître la PK du médicament
 - Fraction éliminée par voie rénale
 - Métabolites actifs/toxiques
- 3 approches
 - Diminuer la dose unitaire, conserver l'intervalle (*exposition prime*)
 - Augmenter l'intervalle, conserver la dose unitaire (*C_{max} prime*)
 - Modifier l'intervalle et la dose unitaire

Insuffisance hépatique

- Plus dure à quantifier
- Modifications induites complexes
- Pharmacocinétiques
 - Absorption: F augmentée (diminution premier passage)
 - Distribution
 - Altération synthèse protéique: augmentation fraction libre
 - 3^{ème} secteur (médicaments hydrophiles)
 - Métabolisme++++
 - Débit hépatique et coefficient d'extraction hépatique
 - Elimination
 - Excrétion biliaire
- Pharmacodynamiques
 - Exemple: sensibilité accrue aux effets centraux de la morphine
 - Sensibilité aux AINS

Métabolisme des médicaments



Insuffisance hépatique

- Altérations complexes
- Variabilité inter-individuelle
- Données cliniques peu nombreuses
- En pratique
 - Clairance hépatique non mesurable
 - Évaluer l'atteinte
 - Limiter la prescription
 - STP



INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

```
graph TD; A[Interactions médicamenteuses] --> B[Pharmacodynamiques]; A --> C[Pharmacocinétiques];
```

Pharmacodynamiques

Modification de la réponse pharmacologique d'un médicament sans modifier la concentration tissulaire

- SYNERGIE**: 1 effet commun à 2 médicaments
- ANTAGONISME**: effets opposés entre 2 médicaments

Pharmacocinétiques

Un médicament modifie la pharmacocinétique d'un autre médicament

- Concentration augmentée
- Concentration diminuée

INTERACTIONS

PHARMACODYNAMIQUES

Interactions pharmacodynamiques

- **Synergie et antagonisme compétitifs: au niveau des mêmes récepteurs**
 - Association de 2 agonistes
 - Association agoniste et antagoniste
 - Association agoniste et agoniste partiel
- **Liées à des mécanismes non compétitifs: sur des cibles ou récepteurs différents**
 - Récepteurs différents
 - Modifications indirectes de la réponse à un médicament

Interactions pharmacodynamiques

- **Peuvent être recherchées**
 - Amélioration de l'efficacité thérapeutique
 - Effets synergique des ATB
 - Effets synergiques des anti-hypertenseurs
 - Venlafaxine et mirtazapine
 - Diminuer un effet indésirable
 - Anticholinergiques « correcteurs » et antipsychotiques
 - Antagoniser un surdosage
 - Naloxone et morphine

Interactions pharmacodynamiques

- **Peuvent être délétères**
 - Antagonisme: association agoniste/antagoniste
 - Morphine et naltrexone
 - Buprénorphine et méthadone
 - Bronchodilatateur et bêta-bloquants
 - Majoration du risque d'EI
 - Médicaments et torsades de pointe
 - Morphine et BZD
 - IRSS, tramadol, triptan et syndrome sérotoninergique

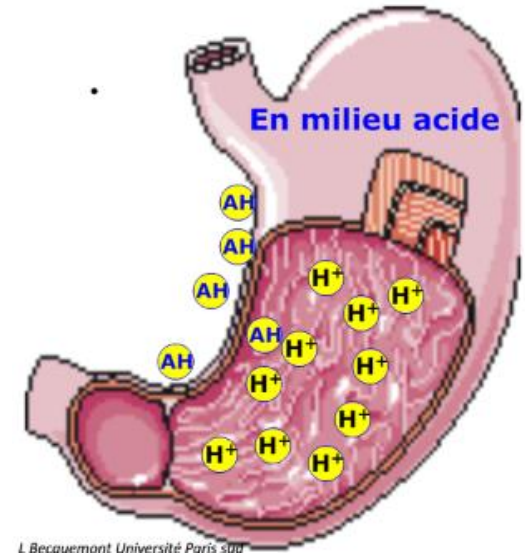
INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

Interactions pharmacocinétiques

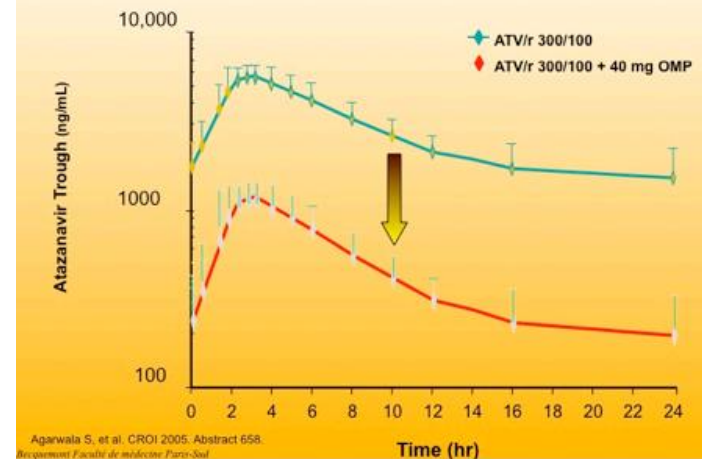
- **Un médicament modifie une ou plusieurs étapes de la pharmacocinétique de l'autre (ADME)**
- Variations inter et individuelles des capacités pharmacocinétiques
- Conséquences
 - Concentration plasmatique augmentée
 - Ou diminuée avec risque d'inefficacité
- Conséquences d'autant plus importantes que:
 - Marge thérapeutique étroite
 - Biodisponibilité faible

Absorption

- Au niveau de la résorption digestive
 - Modification du pH (IPP, anti-H₂)
 - Pansements gastriques, résines, argile..
 - Chélation, complexes insolubles, effet absorbant
 - Diminution de la résorption
 - Respecter un délai de 2 heures
 - Médicaments entraînant des TD
 - Effet de premier passage intestinal
 - Expression par les entérocytes de CYP et PgP (protéines d'efflux)



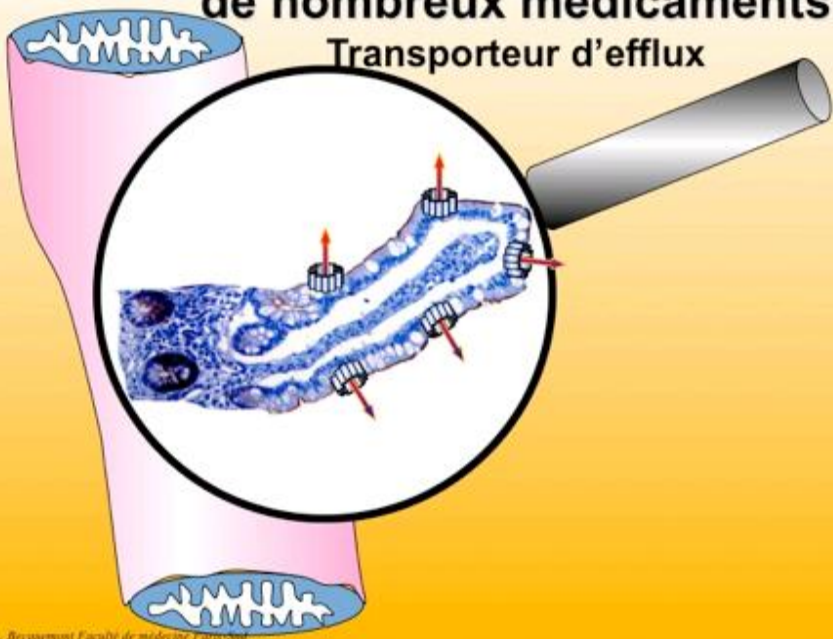
Interaction Atazanavir – Omeprazole Effet d'un antiulcéreux



Interactions modifiant la résorption

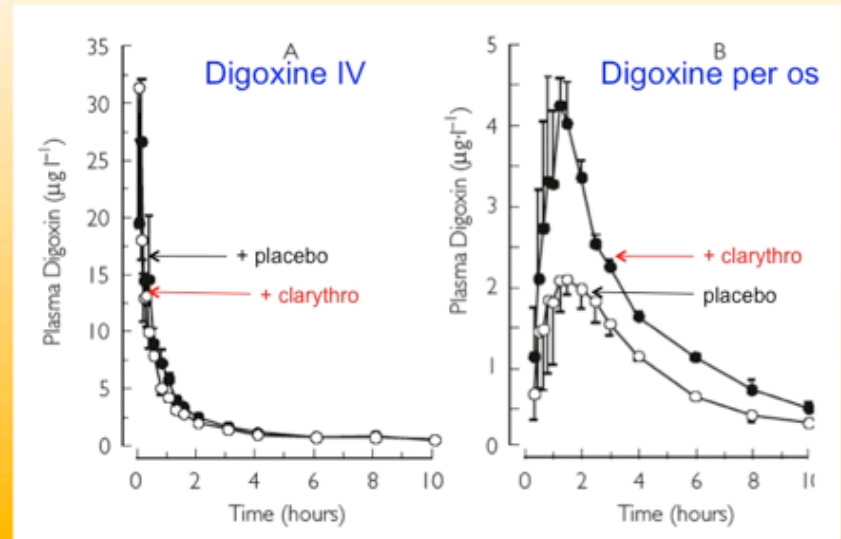
La P-glycoprotéine limite l'absorption de nombreux médicaments

Transporteur d'efflux



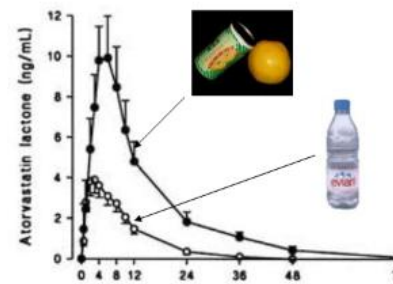
Médicaments transportés	Inhibiteurs	Inducteurs
Anti-arythmiques	Verapamil,	Rifampicine,
Statines	Quinidine,	Phenobarbital
Inhib Calciques	Amiodarone	carbamazepine
Beta bloquants		Millepertuis (St. John's wort)
Antiprotéases	Macrolides	
Immunosuppresseurs	(erythromycine, clarythromycine)	
Anti Histaminiques	Imidazolés	
Macrolides	Antiprotéases	
Quinolones		
Anticancéreux: (anthracyclines, taxanes...)		

Interaction par Inhibition de la P-glycoprotéine intestinale par la clarythromycine

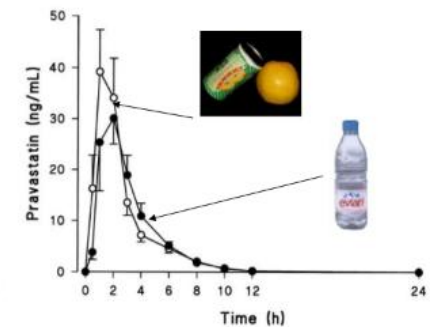


Interactions modifiant la résorption

- Transporteurs d'influx
 - Ex: jus de fruits
- Métabolisme intestinal
 - Ex: jus de pamplemousse et CYP3A4



atorvastatine

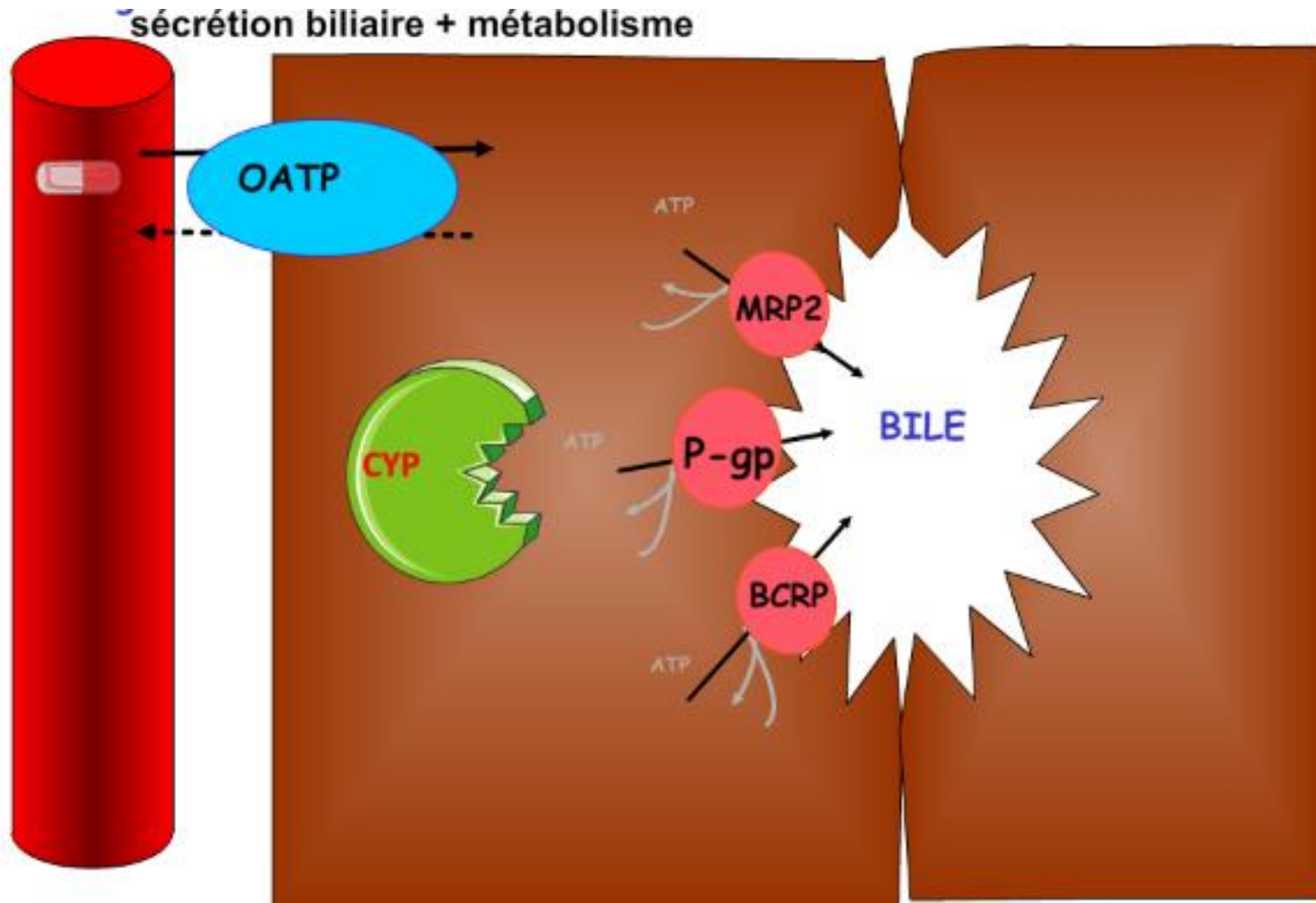


pravastatine

Liaison protéique

- En théorie, augmentation de la fraction libre active de médicament quand défixé
- Effets cliniques?

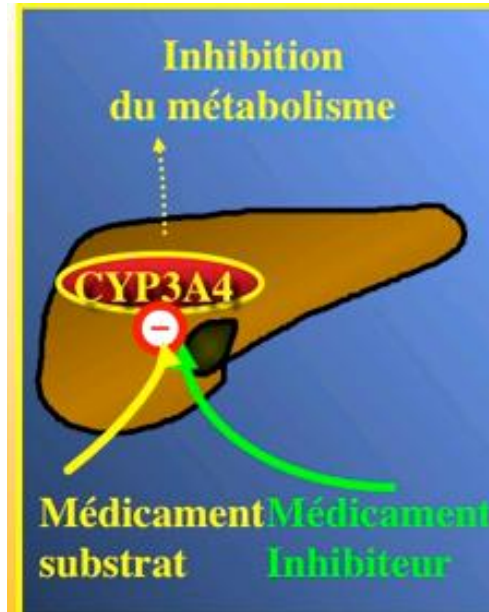
Au niveau hépatique



Interactions modifiant le métabolisme

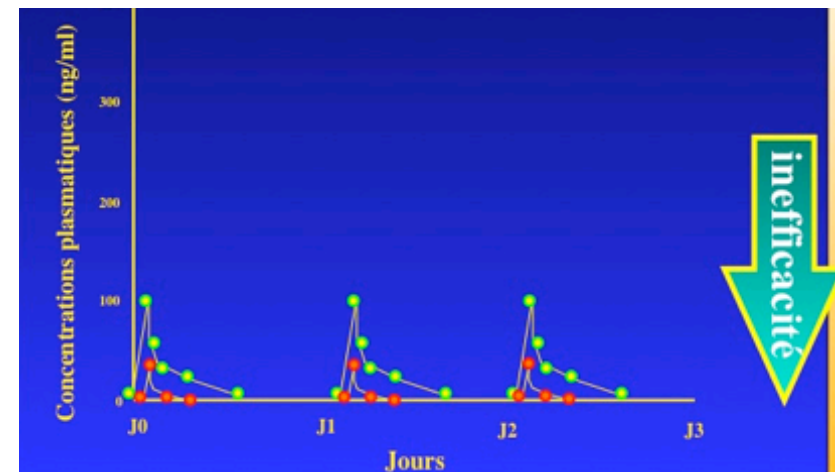
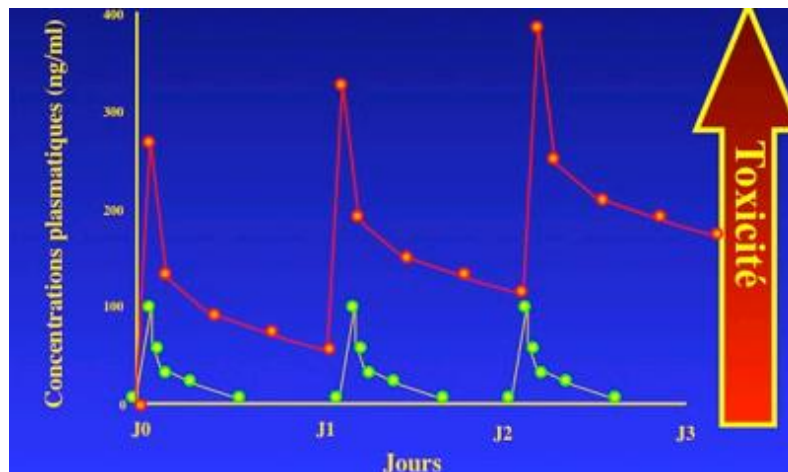
Diminution du métabolisme de la molécule mère

- Augmentation activité
- Métabolites actifs, toxiques
- Particularités des promédicaments



Augmentation métabolisme de la molécule mère

- Diminution activité
- Métabolites actifs, toxiques
- Particularités des promédicaments

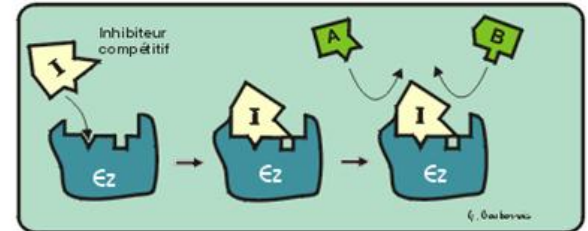


Métabolisme

- Inhibiteurs CYP3A4

- Jus de pamplemousse
- Amiodarone, diltiazem, vérapamil
- Kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole
- Ritonavir, cobicistat
- Erythromycine, clarithromycine, josamycine

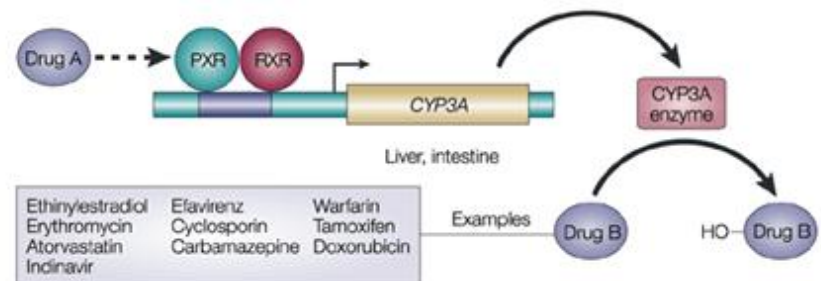
- Mécanisme de compétition entre 2 substrats



- Rapide à s'installer
- Rapide à s'estomper

- Inducteurs CYP3A4

- Millepertuis
- Rifampicine, rifabutine
- Carbamazépine, phénobarbi
phénytoïne
- Efavirenz, nevirapine, griseofulvine



Nature Reviews | Drug Discovery

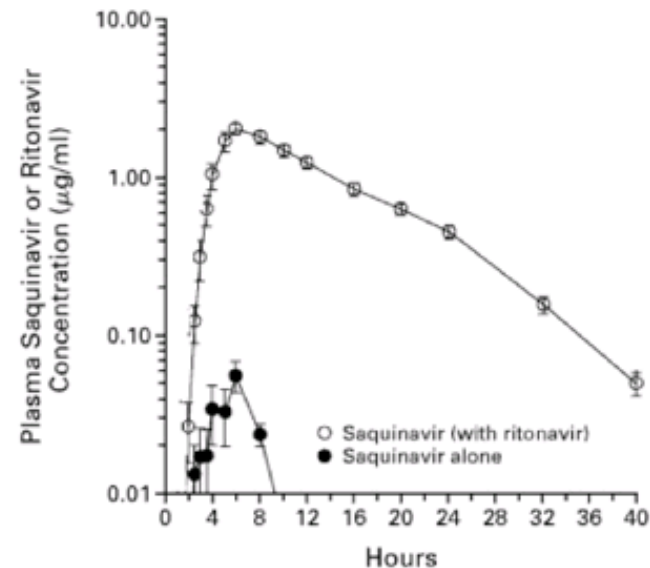
- Long à s'installer (2 semaines)
- Long à s'estomper (1 mois)

Métabolisme

- **Interaction néfaste:**
rifampicine inducteur CYP3A4, augmentation de la clairance des médicaments métabolisés par le CYP3A4
 - Grossesses sous oestroprogestatifs
 - Rejets de greffes sous cyclosporine
 - Convulsions sous anti-convulsivants

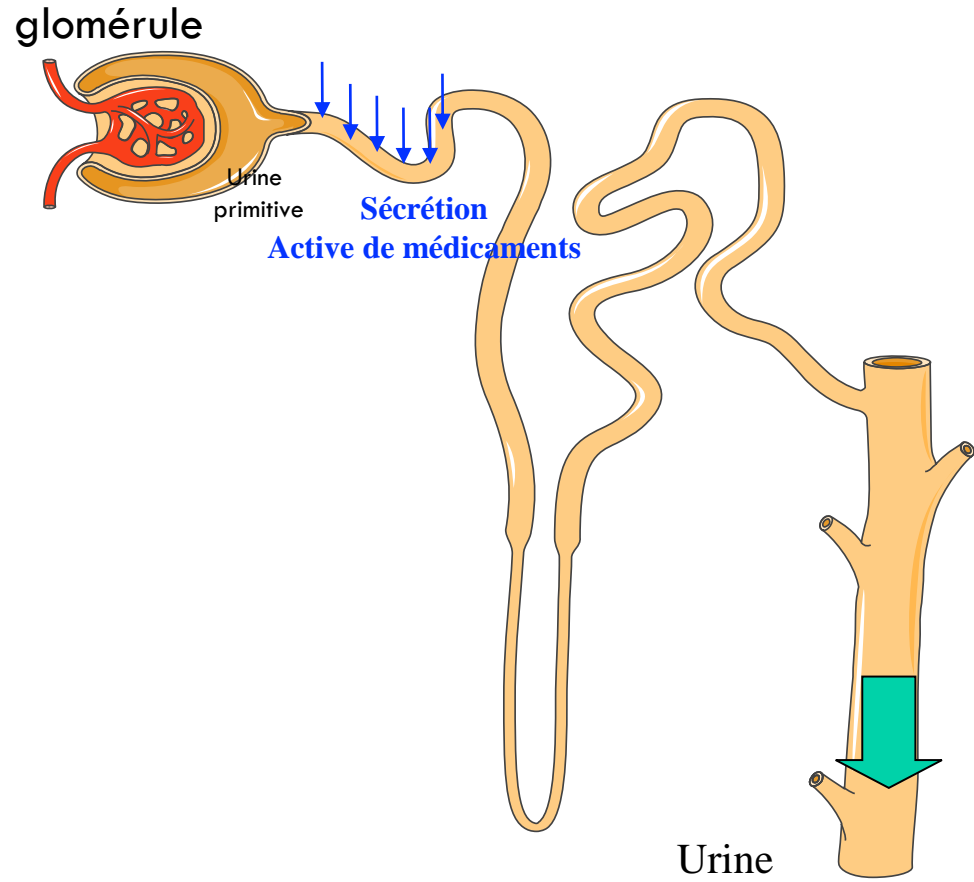
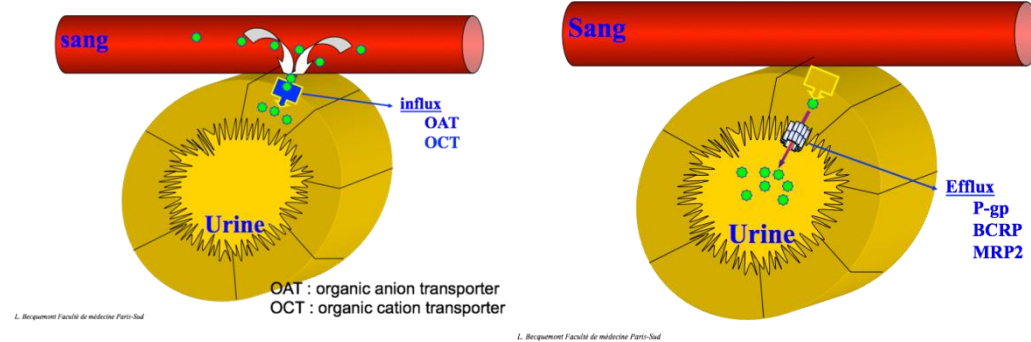
- **Interaction bénéfique:**

Le ritonavir inhibe le CYP3A4 qui métabolise le saquinavir



Interactions modifiant l'élimination

- Médicaments néphrotoxiques modifiant globalement les fonctions du rein et donc ses capacités d'élimination d'autres médicaments
- Médicaments diminuant la filtration glomérulaire: ex AINS et Li
- Médicaments inhibant la sécrétion tubulaire d'autres médicaments (probenécide)
- Médicaments inhibant la réabsorption tubulaire : médicaments modifiant le pH urinaire



INTERACTIONS ET PRESCRIPTION

Situations à risque

- **Situation à risques**

- Polymédication
- Insuffisance rénale /hépatique
- Patients âgés

- **Faible index thérapeutique**

- anticoagulants, digoxine, Li...

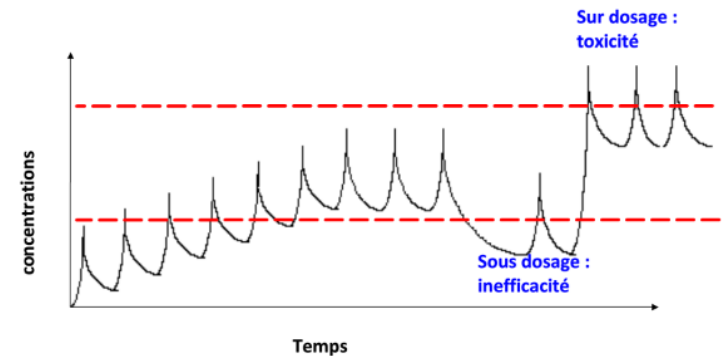
- **Inducteurs/inhibiteurs enzymatiques**

- *inhibiteurs* : antifongiques imidazolés (...«conazole»), antirétroviraux , macrolides...
- *inducteurs* : antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), rifampicine...

- **Consultation RCP**

- **Thesaurus des interactions** <http://www.anism.sante.fr>

Médicament à index thérapeutique étroit



Classement des interactions

- Contre-indication absolue
 - Conséquences cliniques fréquentes et graves
- Association déconseillée
 - Conséquences cliniques moins fréquentes mais graves
 - Prescription si nécessité absolue
- Précaution d'emploi
- Association à prendre en compte

INFLUENCE DU POLYMORPHISME GÉNÉTIQUE

**POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES
IMPLIQUÉS DANS LES VARIATIONS
PHARMACOCINÉTIQUES DES
MÉDICAMENTS**

**POLYMORPHISMES GÉNÉTIQUES
IMPLIQUÉS DANS LES VARIATIONS
PHARMACOCINÉTIQUES ET
PHARMACODYNAMIQUES DES
MÉDICAMENTS**

GÉNOTYPAGE ET HYPERSENSIBILITÉ

AUTRES SOURCES DE VARIABILITÉ

Effet propre au médicament

Variations d'ordre pharmacodynamique

Les récepteurs, cibles des médicaments sont des éléments régulés.

La variation du nombre de R = cause majeure de changement de réponse de l'organisme à un médicament

Désensibilisation = diminution de la réactivité cellulaire à un médiateur ou à une molécule exogène

Hypersensibilité (augmentation de la réactivité)

Alimentation

- Facteurs nutritionnels:

Vitamine K et anticoagulants coumariniques

Carence en apport en vitamine K = augmentation effet anticoagulant

Excès d'apport réduit l'efficacité du traitement

Carence en protéines

Augmentation de la forme libre en raison de l'hypoprotidémie renforce les effets des méd. à forte fixation protéique

Les méfaits du jus de pamplemousse ...

<i>Drug</i>	<i>Grapefruit juice influence</i>	<i>Potential risk</i>
<i>Calcium channel antagonists</i>		
Felodipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia
Nisoldipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia
Nicardipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia
Nitrendipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia
Pranidipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia
Nimoldipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia
Nifedipine	No influence	
Amlodipine	No influence	
Verapamil	Increased bioavailability	Hypotension, thchicardia
Diltiazem	No influence	
<i>CNS modulators</i>		
Diazepam	Increased bioavailability	Increased CNS depression
Triazolam	Increased bioavailability	Increased CNS depression
Midazolam	Increased bioavailability	Increased CNS depression
Alprazolam	No influence	
Carbamazepine	Increased bioavailability	Increased adverse effects
Buspirone	Increased bioavailability	Increased adverse effects
Sertraline	Increased bioavailability	Increased adverse effects
<i>HMG coA reductase inhibitors</i>		
Simvastatin	Increased bioavailability	Rhabdomyolysis, acute renal failure
Lovastatin	Increased bioavailability	Rhabdomyolysis, acute renal failure
Atorvastatin	Increased bioavailability	Rhabdomyolysis, acute renal failure
Pravastatin	No influence	
<i>Immunosupressants</i>		
Cyclosporine	Increased bioavailability	Nephrotoxicity, hypertension, cerebral toxicity
<i>HIV protease inhibitor</i>		
Saquinavir	Increased bioavailability	Increased adverse effects
<i>Phosphodiesterase-5 inhibitor</i>		
sildenafil	Increased bioavailability	Increased adverse effects
<i>Antihistamines</i>		
Terfenadine	Increased unmetabolised drug in plasma	QT prolongation, torsade de pointes
<i>Prokinetics</i>		
cisapride	Increased bioavailability	QT prolongation, torsade de pointes
<i>Antiarrhythmics</i>		
Amiodarone	Blockage of Metabolite formation	Arrhythmias

Tabac et médicaments

- Un rôle inducteur enzymatique (CYP 450) :
 - Hydrocarbures aromatiques poly-cycliques : CYP 1A1, 1A2, 2E1
 - 1A1 : localisation extra-hépatique (poumon) → polymorphisme et cancer
 - 1A2 : activation pro-carcinogènes et métabolisme médicaments (caféine...)
 - Nicotine : CYP 2E1, 2A1/2A2, 2B1/2B2 dans le cerveau (impact ?)
- Interactions potentielles :
 - Induction métabolisme :
théophylline, caféine, tacrine, imipramine, clozapine,
pentazocine, propranolol, flecaïnide, estradiol
 - Augmentation de la clairance de l'héparine (liée augmentation thrombose)
 - Diminution absorption insuline en SC (vasoconstriction cutanée)
 - Interactions pharmacodynamiques :
 - ↓ effet anti-HTA et bradycardisant des bêta-bloqueurs
 - ↓ effets sédatifs BZD
 - ↓ analgésie avec opioïdes (effet stimulant de la nicotine ?)

Conclusions

- Revue des principaux facteurs de variation de l'activité des médicaments en outre l'observance
- Montre la difficulté des adaptations de posologie.