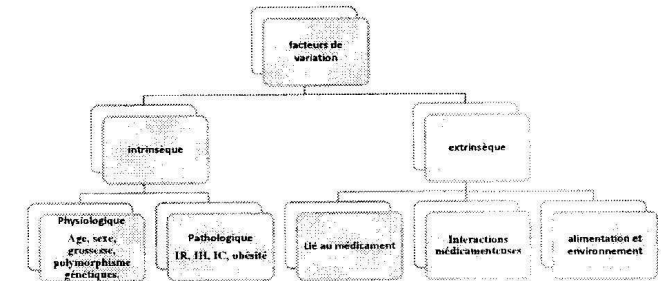


Facteurs de variabilité de l'activité des médicaments

Dr Bouaoua
2015-2016

Introduction

- L'activité des médicaments présente des variations importantes,
- elle peut être modifiée par plusieurs facteurs:
 - liés au médicaments ou
 - liés au sujet (physiologiques, génétiques et pathologiques)
- La variation de l'activité peut être quantitative ou qualitative



Facteurs lié au médicaments

- 1- PA: taille des particules, chiralité, propriétés physicochimiques, énatio-sélectivité
- 2- facteurs pharmaceutiques: formulation
- 3- modalité d'administration: quantité d'eau ingérée, nature de boissons ingérés
- 4- modalité d'administration (trop rapprochés ou trop éloignés) rythme nyctéméral (corticoïdes)
- 5- variation temporelle (chronesthésie) de la susceptibilité d'un organe vis-à-vis d'une substance

Variations temporelles

- Chrono pharmacocinétique:
- Modification du pH, la sécrétion digestive, la motricité digestive, la perméabilité ionique au cours du cycle nyctéméral
- Chrono pharmacodynamie:
- Exp: variabilité de la fixation des b-bloquant dans la journée

Facteurs liés au sujet

- L'observance: respect de la prescription médicale et du bon usage des médicaments
- Intérêt: éviter les rechutes, les complications et l'hospitalisation
- Une mauvaise observance: se traduit par une modification de posologie, abondant du TRT ou ajout d'autres médicaments
- **Facteurs influençant l'observance:** nature et effet des traitements, les modalités d'utilisation et le cout du traitements

Variations physiologiques « Age »

Absorption:

- Nouveau né: pH élevé, temps de vidange élevé
- Agé: pH élevé, diminution de la vidange gastrique, la motilité intestinale, nombre des cellules, le débit sanguin intestinal

Distribution:

- NN: albumine **diminuée**, Compartiment adipeux réduit, bilirubine, quantité d'eau et la perméabilité de BHE **augmenté**
- Agé: diminution d'albumine et d'eau, Augmentation de la masse graisseuse, modification de poids des organes

Variations physiologiques « Age »

Métabolisme:

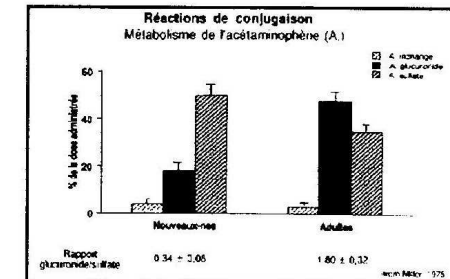
- NN: activité métabolique diminuée (1^{er} mois) puis augmente (8ans)
- Agé: activité métabolique diminuée; diminution de l'effet de premier passage hépatique.

Excrétion:

- NN: Filtration glomérulaire mature au 7^{ème} mois, pH urinaire bas
- Agé: diminution du débit de la filtration glomérulaire et de la réabsorption tubulaire

Variations physiologiques « Sexe »

- Diminution de l'oxydation des œstrogènes et benzodiazépines chez la femme



Grossesse

Absorption:

diminution de motilité gastro-intestinale, diminution de sécrétion acide de 40 %, augmentation du débit cardiaque et de ventilation, augmentation de temps de vidange gastrique et de transit intestinal

Distribution:

augmentation du volume plasmatique, augmentation du nombre de compartiments et la surcharge lipidique, hypo albuminémie de dilution

Métabolisme:

la progestérone stimule l'activité microsomale, l'oestrogène augmente le T_{1/2} vie de la rifampicine,

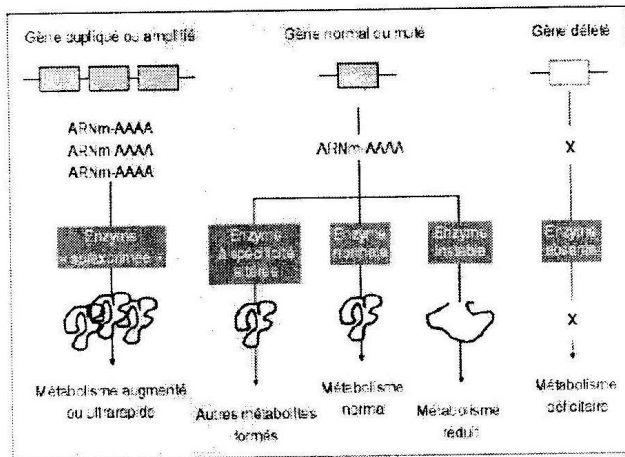
Excrétion:

augmentation du débit rénal et de la filtration glomérulaire, ↓ excrétion biliaire

Variabilité d'ordre génétique

- **Pharmacogénétique**: étude de l'influence du polymorphisme au niveau d'un gène spécifique sur la réponse au traitement.
- C'est un élément important de la variabilité interindividuelle.
- **Notion de polymorphisme génétique**: Existence dans la population générale de différentes versions alléliques d'un même gène
- le variant allélique présente une fréquence >1% dans la population

Mécanisme	Conséquences	Conséquences fonctionnelles	risque
Duplication	Augmentation activité enzymatique	Augmentation de la métabolisation	Inefficacité ou toxicité
Délétion	Absence d'enzyme	Absence de métabolisation	Toxicité
Mutation	Activité enzymatique réduite	Métabolisation réduite	Toxicité

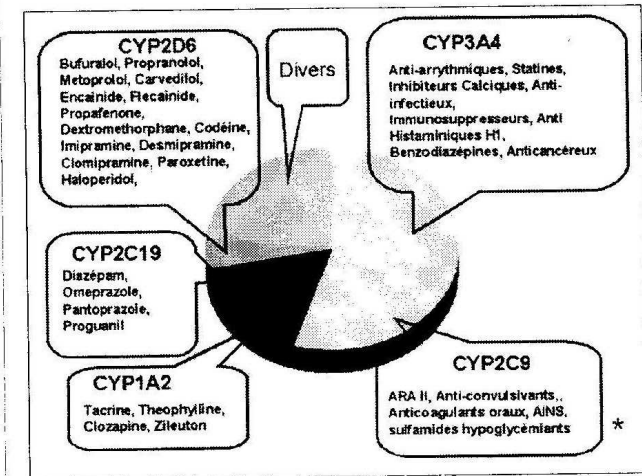


Conséquences de variabilité d'ordre génétique

absorption: mal absorption de vit B12

Métabolisme: polymorphisme d'acétylation (isoniazide) ou d'oxydation (mono-oxygénase), glutathion

- protéines: (déficit, hyperproduction, modification de structure): Déficit en G6PD
- Résistance aux récepteurs à la warfarine, vit D
- Hypersensibilité au récepteurs adrénergique en cas de trisomie 21 ou de mucoviscidose



Variabilité pharmacodynamique (dues à la sensibilité)

- Hypersensibilité inattendue: Réactions allergiques
- Réactions d'idiosyncrasie: réaction anormale non caractéristique de la pharmacologie du médicament
- Hypo sensibilité :
 - Tolérance congénitale: acétyleurs rapide
 - Tolérance acquise: opioïdes, dépresseurs du SNC
 - Conséquences d'hyposensibilité: Dépendance psychique, Dépendance physique, Accoutumance

Mécanismes d'hypo sensibilité

- Dégradation ou recapture de l'agoniste (Ach)
- Découplage fonctionnel (protéine Gs pour les récepteurs $\beta 2$ adrénergiques)
- internalisation du complexe ligand-récepteur
- Down regulation: diminution du nombre de récepteurs en cas d'administration chronique
- Les principales classes thérapeutiques entraînant une tolérance: Analgésiques opioïdes, Benzodiazépines, $\alpha 1$ agoniste $\beta 2$ agoniste, Dérivés nitrés

Influence des Etats pathologiques sur la pharmacocinétique

- **Insuffisance hépatique:** Cirrhose, Hépatite virale: Diminution de synthèse de protéines et d'enzymes \rightarrow Conséquences sur le métabolisme (adapter la posologie des médicaments ayant un effet de 1er passage hépatique important) et temps de demi vie
- **Insuffisance rénale**
- On a \nearrow T1/2 vie des médicaments, \nearrow C plasmiques
- accumulation des acides organiques et compétition avec l'albumine,
- ajuster les posologies
- Utiliser des substances à élimination biliaire.
- Utiliser des substances d'index thérapeutique large.

- **Insuffisance cardiaque:** caractérisée par une diminution du débit cardiaque et tissulaire (intestinale et débit hépatique)

Impact sur toutes les étapes ADME

- **Obésité:** ↑ de la masse grasse
- Vd ↑ pour les médicaments lipophiles et ↓ pour les médicaments hydrophiles
- Le métabolisme est peu affecté
- L'élimination est variable ($T_{1/2}$ ↑ pour la vancomycine, ↓ pour la carbamazépine)
- **Dénutrition :** Pathologies cancéreuses, chirurgies lourdes, brûlures...
- ↓ de la masse grasse, Vd ↓ pour les médicaments lipophiles et pour les médicaments hydrophiles
- Le métabolisme est peu affecté sauf en cas dénutrition sévère

Autres états pathologiques

- Ulcère gastroduodénale: modification de vitesse de V G
- Post opératoire: ↓ motilité intestinale, altération de la flore bactérienne
- Anastomoses: altération de Premier Passage Hépatique
- Cholestase: excrétion biliaire, Cycle Entero Hépatique
- Acidose: déséquilibre acido-basique
- Altération de la B H E: diabète, HTA, inflammation
- Brûlures étendus :hypo albuminémie
- immunodépression
- Hypo ou hyperthyroïdie: augmentation ou diminution du métabolisme de certains médicaments
- Etat allergique
- Etat métabolique: hypokaliémie et toxicité des digitaliques

Influence des états pathologiques sur la pharmacodynamie

- Augmentation de nombre de récepteurs en cas de déficit de transmission nerveuses ou hormonale
- Diminution du nombre de récepteurs en cas d'hyperstimulation

Facteurs liés à l'alimentation et l'environnement

- **Alimentation:**
- Vitamine K et anticoagulant
- Le jus de pamplemousse inhibent un cytochrome P450, augmente l'absorption de simvastatine, ciclosporine

environnement:

Facteurs physiques:

Phototoxicité et Photoallergie : exp sulfamides, tétracyclines, contraceptifs oraux, AINS topiques

Facteurs chimiques :

Tabac : carbures polycycliques (inducteurs enzymatiques).

Pollution : certains polluants peuvent modifier l'activité du cytochrome P450

Conduite à tenir

- Sujets âgés:
 - Eviter les formes pharmaceutiques difficile à utiliser
 - Éviter L'association des médicaments
 - Eclaircir bien l'utilisation des médicaments
 - Détecter les cumuls inutiles
 - Limiter les doses.
- Choisir les produits à 1/2 vie rapide
 65 ans : 65% de la dose standard.
 80 ans : 50% de la dose standard

Conduite à tenir

Grossesse et allaitement	Nouveau Née
<ul style="list-style-type: none"> • Grossesse: Eviter les dépresseurs de sa respiration, Les sédatifs, les AINS, les hémolyants • Allaitement: Faire allaiter juste avant une nouvelle prise. Choisir des médicaments hydrosolubles 	<p>Attention aux erreurs posologiques Vérifier bien la prescription (surface corporelle, poids, âge)</p>