

Variabilité de la réponse aux médicaments

Adaptation posologique

Matthieu Roustit

Pharmacologie clinique

Faculté de Médecine et de Pharmacie, Université Joseph Fourier

Centre d'Investigation Clinique – Inserm CIC3, CHU de Grenoble

Objectif général :

- Comprendre l'adaptation posologique dans des populations particulières

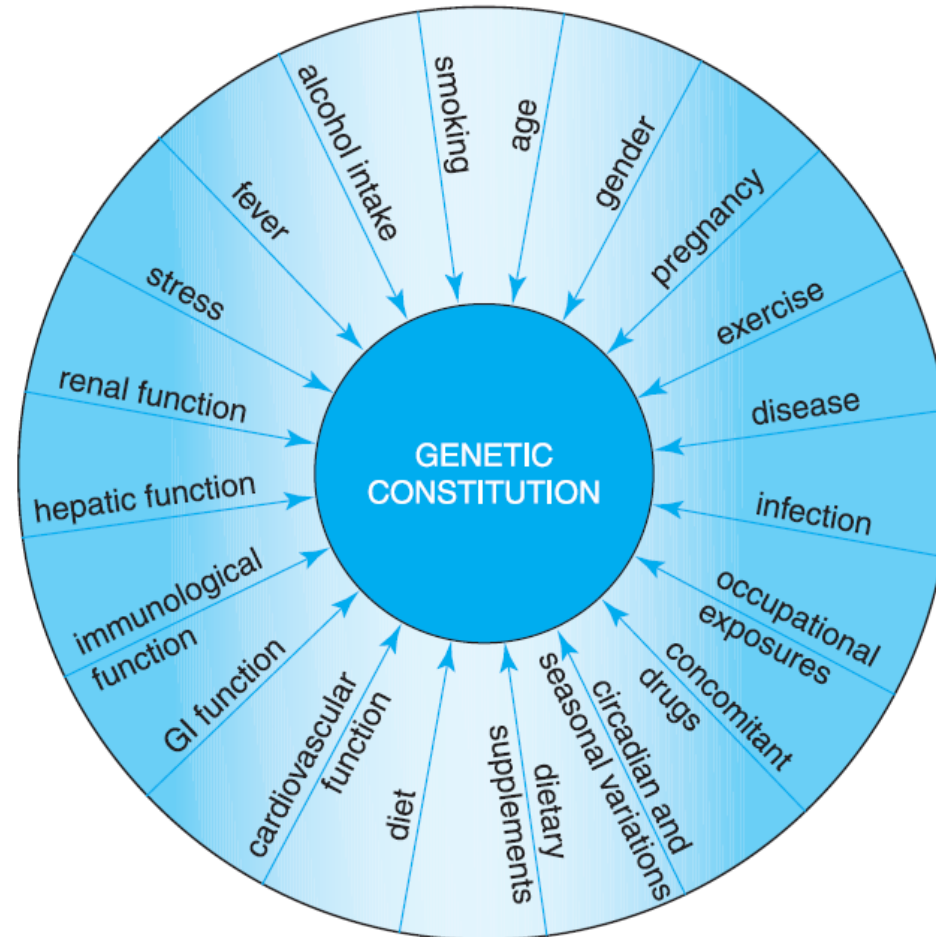
Objectifs opérationnels :

- Repérer les facteurs de la variabilité de la réponse aux médicaments

Variabilité de la réponse aux médicaments

- Interindividuelle et intra-individuelle
- Variabilités physiologiques
 - ✓ âges extrêmes
 - ✓ poids extrêmes
 - ✓ grossesse
- Variabilités pathologiques
 - ✓ insuffisance rénale
 - ✓ insuffisance hépatique
- Interactions

Variabilité génétique de la réponse



Conséquences

- Efficacité et toxicité différentes selon individus

(Marges thérapeutiques étroites+++)

→ **Nécessité d'adapter la posologie**

- Comment faire ?
 - ✓ Les données bibliographiques
 - ✓ Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP)
 - ✓ La pharmacogénétique

Les données bibliographiques

• Vidal® → résumés caractéristiques du produit

TIENAM 500mg/500mg pdre p sol p perf - laboratoire titulaire: Merck Sharp et Dohme-Chibret - PH



DC POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION [\(début page\)](#)

Posologie :

Les recommandations concernant la posologie de Tienam correspondent à la dose d'imipénem à administrer, associée à une même quantité de cilastatine.

La posologie quotidienne dépend du type et de la sévérité de l'infection, de la sensibilité du/des germe(s) en cause, de la fonction rénale et du poids du patient.

Chez l'adulte :

Les posologies ci-dessous correspondent à un poids corporel de 70 kg.

Chez le sujet ayant une fonction rénale normale :

1 à 2 g, répartis en 3 ou 4 perfusions par jour.

Dans certains cas, la posologie peut être augmentée jusqu'à 50 mg/kg/jour, sans dépasser cependant 4 g par jour.

Chez l'insuffisant rénal :

- Insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 70 et 31 ml/min/1,73 m²) : 0,50 g 3 ou 4 fois par jour, soit en moyenne 1,5 à 2 g/jour, avec une posologie maximale de 30 mg/kg/jour.
- Insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 11 ml/min/1,73 m²) : 0,50 g 2 à 3 fois par jour, soit en moyenne 1 à 1,5 g/jour, avec une posologie maximale de 20 mg/kg/jour.
- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min/1,73 m²) : 0,25 g à 0,50 g 2 fois par jour, soit en moyenne 0,5 à 1 g/jour, sans dépasser la posologie maximale de 12,5 mg/kg/jour.

Pour les patients dont la clairance de la créatinine est ≤ 5 ml/min/1,73 m², il est préférable de n'utiliser ce médicament que lorsqu'une hémodialyse est envisagée (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

Patient hémodialysé :

Compte tenu de l'épuration par la dialyse de l'imipénem et de la cilastatine, le médicament doit être administré après chaque séance de dialyse, puis toutes les 12 heures. Ces patients, et plus particulièrement ceux qui ont des antécédents neurologiques, doivent être surveillés avec attention. Les données sont insuffisantes actuellement pour recommander l'utilisation de ce médicament chez les malades sous dialyse péritonéale.

Chez l'enfant :

Les posologies recommandées chez l'enfant et le nourrisson sont les suivantes :

- chez les enfants pesant 40 kg ou plus : la posologie recommandée est celle de l'adulte ;
- chez les enfants ou nourrissons pesant moins de 40 kg : la posologie recommandée est de 60 mg/kg/jour, répartie en 4 perfusions. Des enfants âgés de 3 mois à 3 ans ont été traités à des posologies allant jusqu'à 100 mg/kg/jour réparties en 4 perfusions, sans dépasser une posologie quotidienne de 2 g.

Les données cliniques sont insuffisantes pour recommander une posologie chez les enfants de moins de 3 mois ou chez les enfants ayant une insuffisance rénale (créatininémie > 20 mg/l ou 177 μ mol/l).

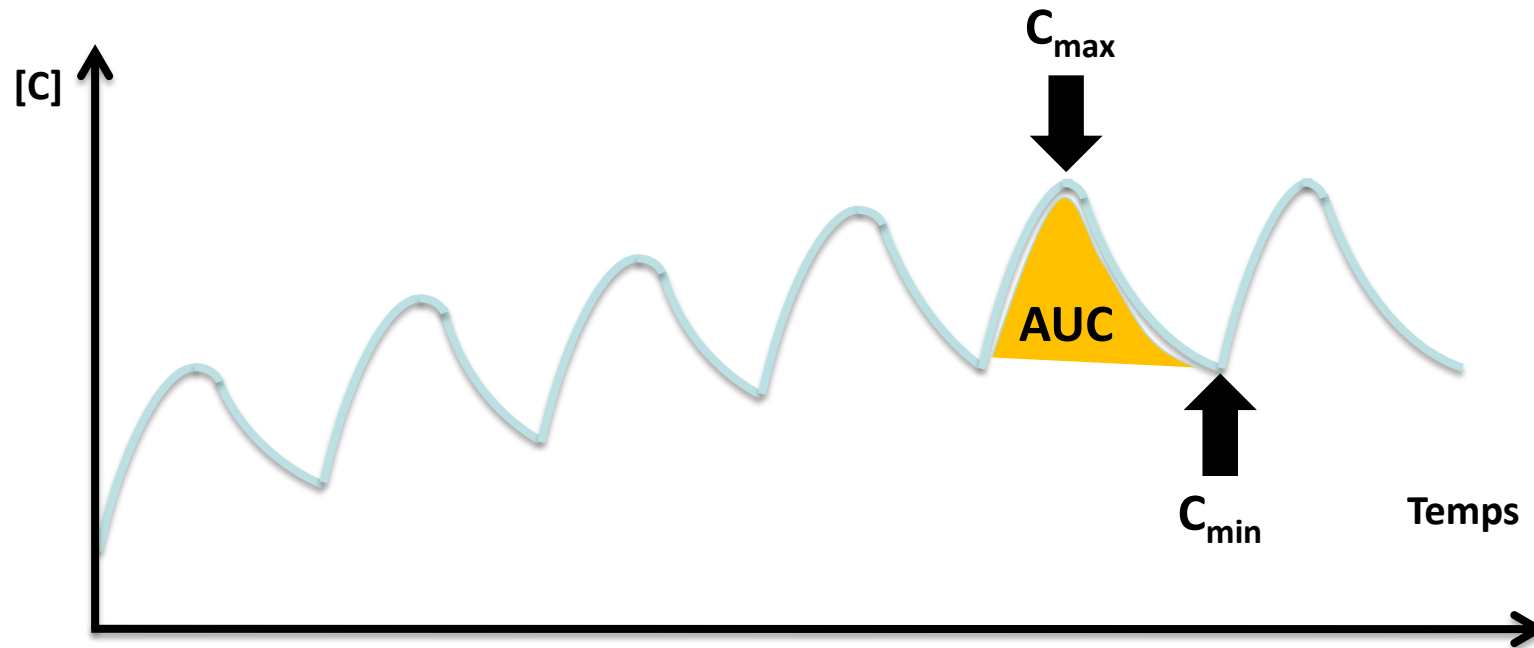
Le suivi thérapeutique pharmacologique

- Définition = dosage des médicaments (dans le sang) pour adapter la posologie en fonction des C
 - ✓ Rq : nuance avec la recherche de médicaments en toxicologie
- On vise une zone thérapeutique (« fourchette »)
 - ✓ Zone inférieure : limite d'efficacité attendue
 - ✓ Zone supérieure : limite de toxicité attendue
- Attention! **Probabilité** de toxicité ou d'efficacité... se référer à la clinique lorsque c'est possible

Le suivi thérapeutique pharmacologique

Que mesure-t-on ?

A l'équilibre !

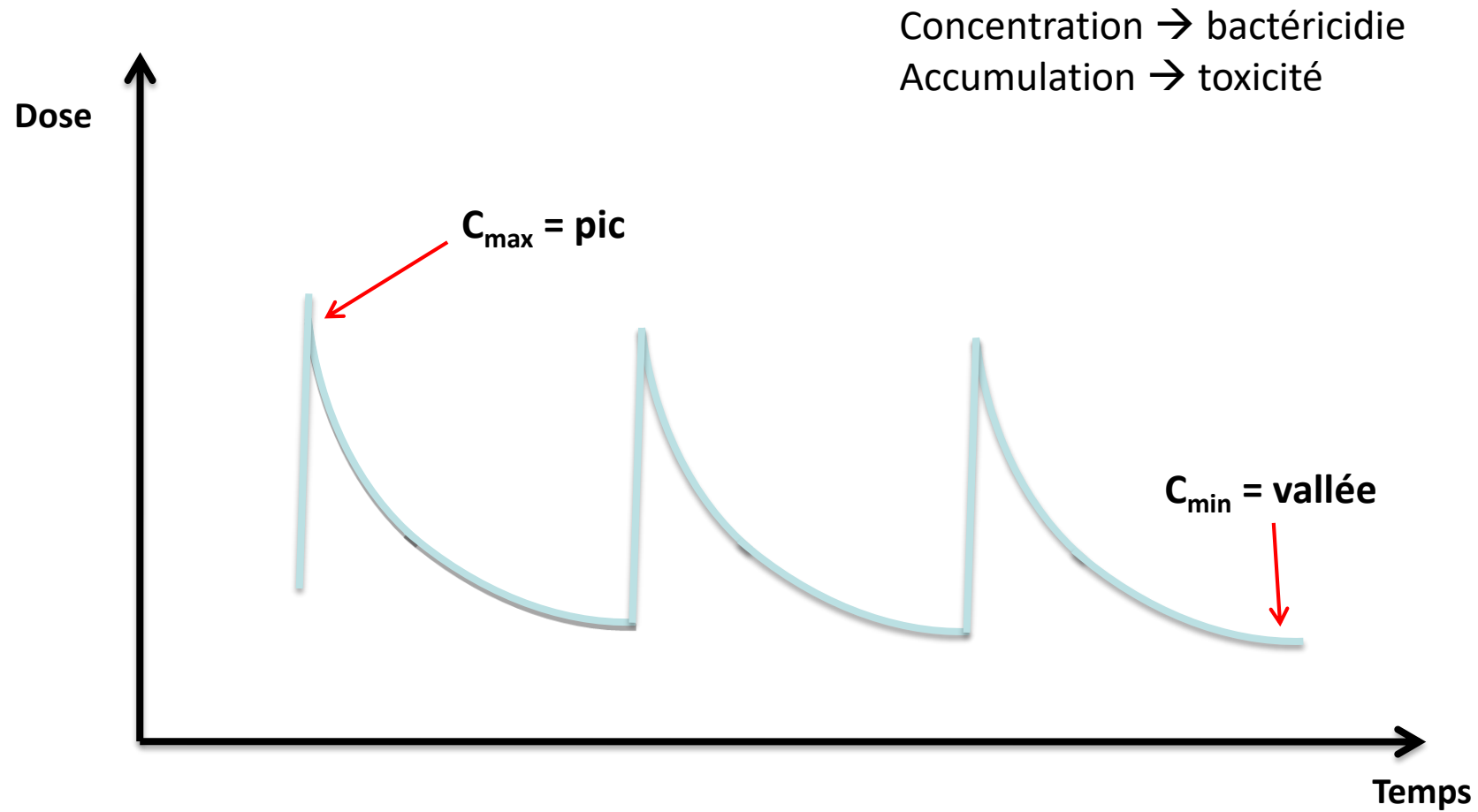


Le suivi thérapeutique pharmacologique

Que mesure-t-on ?

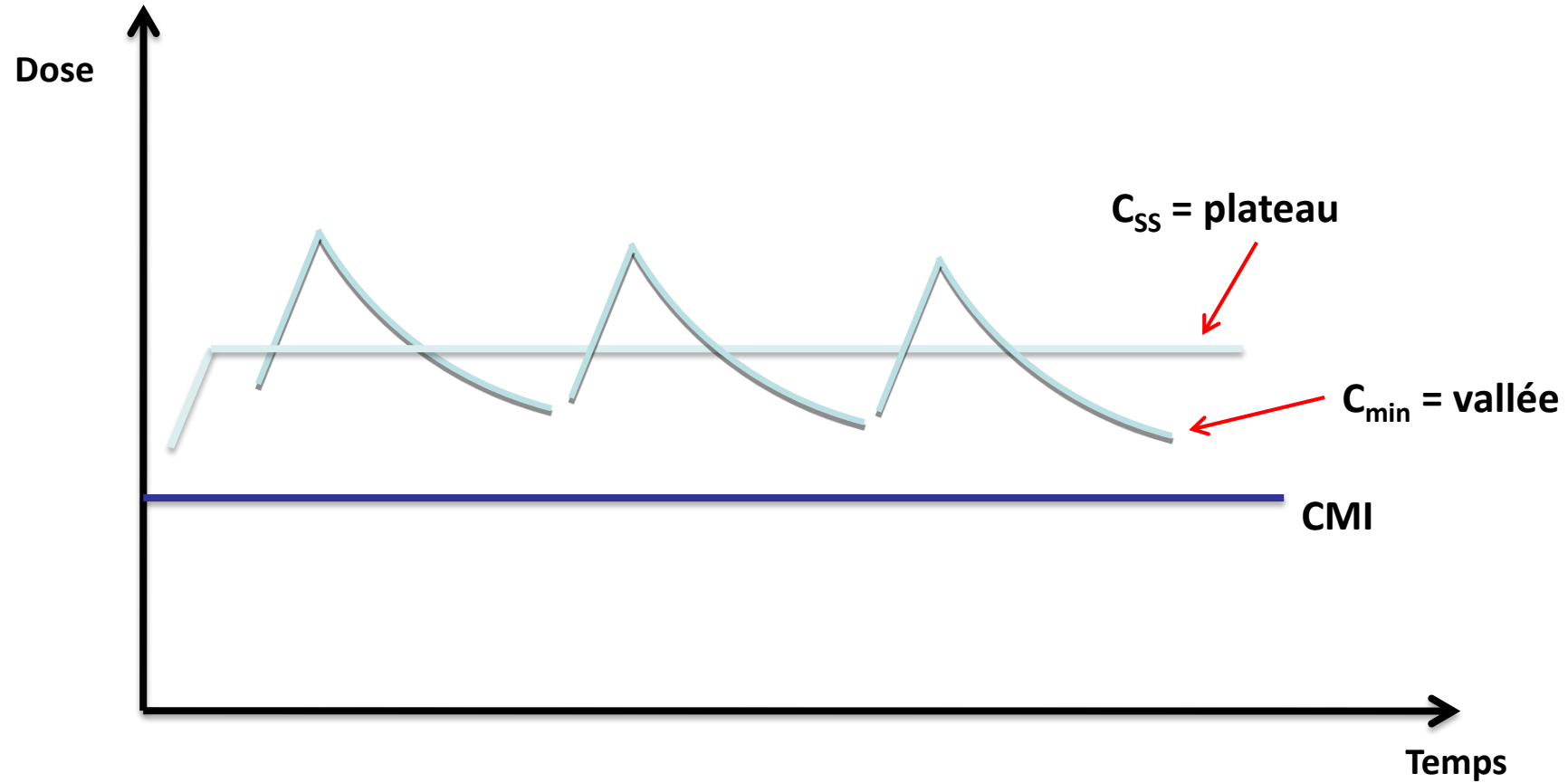
- C_{min}
 - ✓ Le plus fréquent
 - ✓ Juste avant la prise suivante
 - ✓ Reflète l'accumulation
- C_{max}
 - ✓ Pour médicament à efficacité concentration-dépendante
 - ✓ En pratique: les aminosides (30 min après la fin de la perf!)
- AUC
 - ✓ Meilleur reflet de l'exposition
 - ✓ Lourd en pratique courante! (plusieurs prélèvements)
 - ✓ R&D
 - ✓ PK de population (estimations bayésiennes ac C_{min})

L'exemple des aminosides



L'exemple des glycopeptides

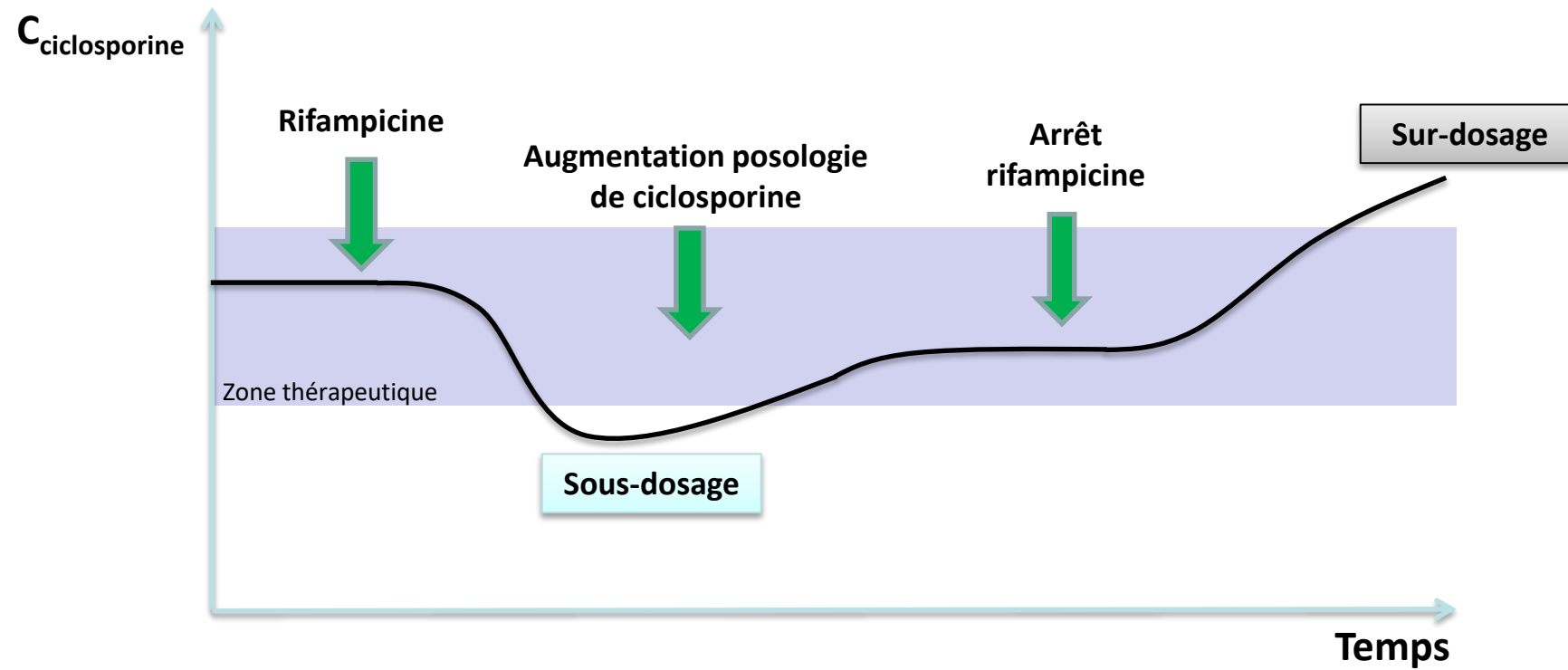
Bactéricidie temps dépendante



Autres médicaments

- ✓ Digoxine (hétéroside cardiotonique)
- ✓ Lithium (psychotrope)
- ✓ Antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium)
- ✓ Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus (immunosuppresseurs)
- ✓ Certains antirétroviraux (IP, INNTI)
- ✓ Certains antifongiques (voriconazole)
- ✓ Théophylline (antiasthmatique)
- ✓ Etc.

STP et marges thérapeutiques étroites



Adaptation posologique : grossesse

- Grossesse = contexte physiologique particulier
→ modifications PK significatives
 - Touchent les 4 phases
 - ✓ Absorption : progestérone → ralentit la vidange gastrique, vomissements, ↑ pH gastrique mais ↑ débit cardiaque
 - ✓ Distribution : ↑ eau et masse grasse → ↑ Vd → ↑ $T_{1/2}$
 - ✓ Métabolisation : induction enzymatique (CYP3A)
 - ✓ Élimination : ↑ débit filtration glomérulaire → ↑ Clairance
- nécessité, dans certains cas, d'adapter la posologie chez la femme enceinte

Passage trans-placentaire des médicaments

- Limité par des systèmes enzymatiques
 - ✓ CYP
 - ✓ P-gp
 - ✓ Aryl-hydrocarbure hydroxylase (AHH)
 - ✓ Systèmes de détoxification fœtaux immatures
- Facteurs influençant le transfert placentaire
 - ✓ Âge gestationnel (épaisseur ↓, surface ↑, vascularisation ↑)
 - ✓ pH (gradient de 0.1 en fin de grossesse → accu molécules basiques)
 - ✓ Influence de la PK maternelle
 - Quantité de médicament
 - Durée d'exposition
 - ✓ Interactions médicamenteuses

Pharmacocinétique foetale

- Distribution
 - ✓ Circulation particulière
 - ✓ Shunt partiel du foie
 - ✓ Court circuit de la circulation pulmonaire
 - **distribution rapide aux organes cibles**
- Métabolisation
 - ✓ Oxydoréduction en place tôt (5^{ème}-6^{ème} emaine)
 - ✓ Glycuroconjugaison presque nulle jusqu'au terme
 - **problème des métabolites actifs**
- Elimination
 - ✓ Passe essentiellement par la mère

Variabilité physiologique : enfant/nourrisson

- PK
 - ✓ Absorption modifiée (voies IM, cutanée)
 - ✓ Vd augmenté chez enfant et nourrisson
 - ✓ Immaturité rénale et hépatique chez nourrisson
 - métabolisation et élimination diminuées → $\uparrow T_{1/2}$
- Adaptation posologique
 - ✓ En fonction du poids (ou surface corporelle/ $1,73m^2$)
 - ✓ Utilisation de **seringues graduées**
- Remarque : défaut de recherche dans ce domaine
 - **donnée parfois indisponible !**



Variabilité physiologique : sujet âgé

- PK
 - ✓ F augmentée (1^{er} passage altéré)
 - ✓ Métabolisation diminuée de 20 à 60%
 - ✓ Fonction rénale souvent altérée → ↑ $T_{1/2}$
- Plus grande sensibilité à certains médicaments (SNC)
- Adaptation posologique
 - ✓ En fonction de l'âge, de la fonction rénale
 - ✓ Attention aux hypnotiques, anxiolytiques, antidépresseurs, etc.

Variabilité physiologique : obésité

- PK
 - ✓ Distribution modifiée +++
 - ✓ Stockage de certains médicaments → ↑ $T_{1/2}$
- Adaptation posologique
 - ✓ En fonction du poids ?
 - ✓ Très variable selon le type de médicaments
 - Certains ne seront pas adaptés au poids
 - D'autres le seront
 - D'autres encore pourraient être augmentés (ex: vancomycine)
- Peu de données, surveillance +++

Variabilité pathologique : insuffisance rénale

- PK
 - ✓ Fraction libre augmentée
 - ✓ Elimination rénale affectée +++ → ↑ $T_{1/2}$
- Adaptation posologique
 - ✓ Variable selon les médicaments → choix important
 - ✓ Diminuer ou espacer les doses
 - ✓ STP lorsque c'est possible
 - ✓ En fonction de la sévérité de l'IR ($Cl_{\text{créat}}$)
 - ✓ Cas particulier de la dialyse
- Ouvrages de référence (Vidal, GPR, Icar)

Variabilité pathologique : insuffisance hépatique

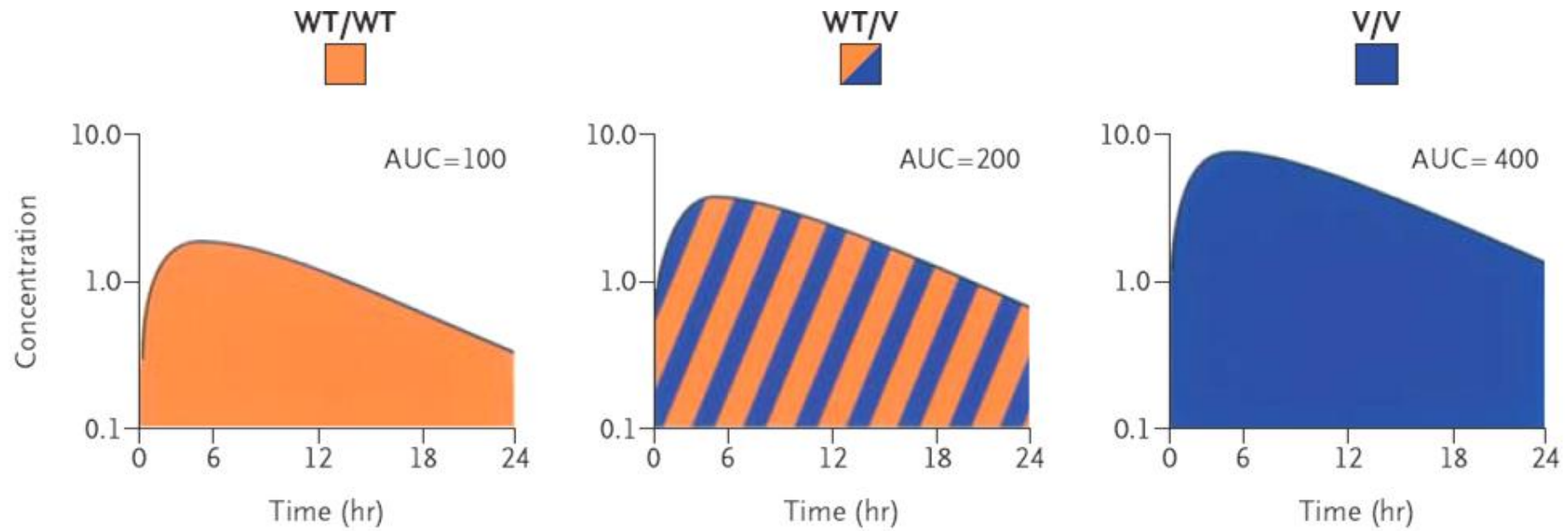
- PK
 - ✓ F augmentée (1^{er} passage diminué)
 - ✓ Altération synthèse protéique → ↑ fraction libre
 - ✓ Métabolisation et élimination affectées +++ → ↑ $T_{1/2}$
- Adaptation posologique
 - ✓ Moins fréquente qu'IR
 - ✓ Mais affecte de nombreux médicaments!
- Précautions ++ chez ces patients

La pharmacogénétique

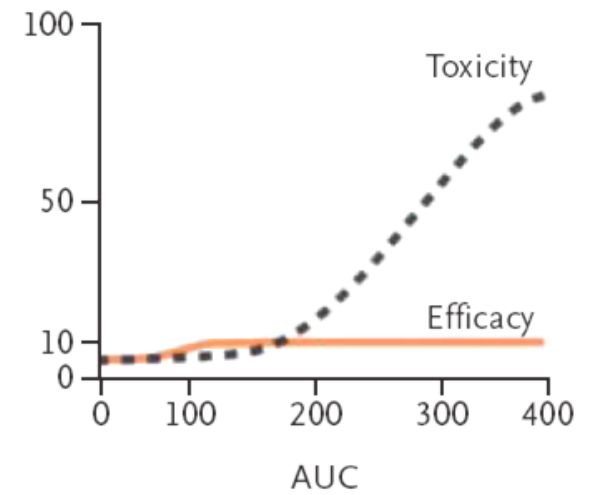
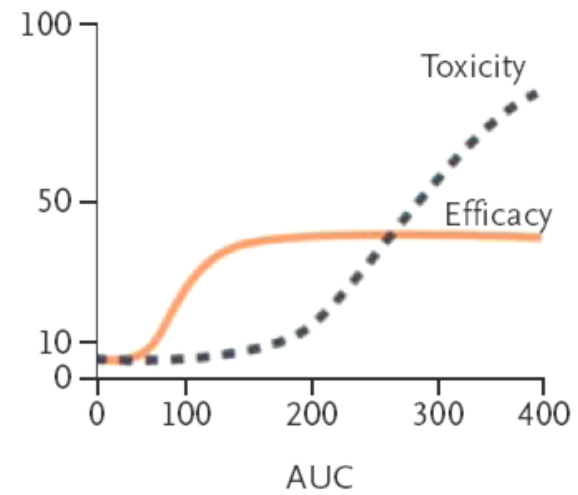
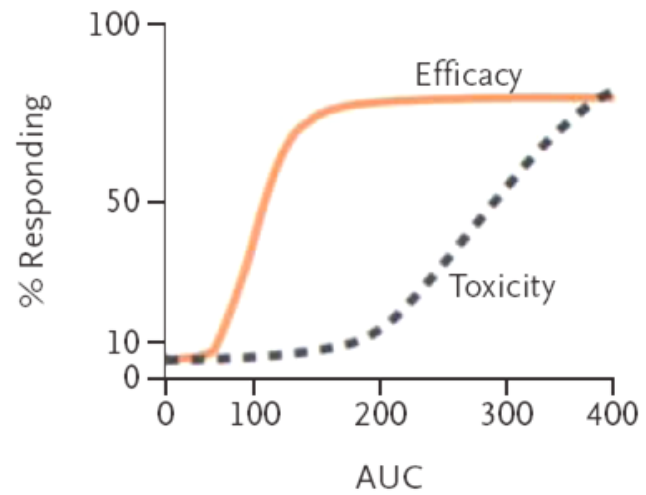
La pharmacogénétique

- Elle étudie la base génétique des variations dans la réponse aux médicaments
 - ✓ Au niveau pharmacocinétique (ex: cytochromes, Pgp)
 - ✓ Au niveau pharmacodynamique (ex: enzymes, récepteurs)
- Ses objectifs :
 - ✓ Adaptation posologique au profil génétique des patients
 - ✓ Développer des tests pour prédire la réponse à un traitement

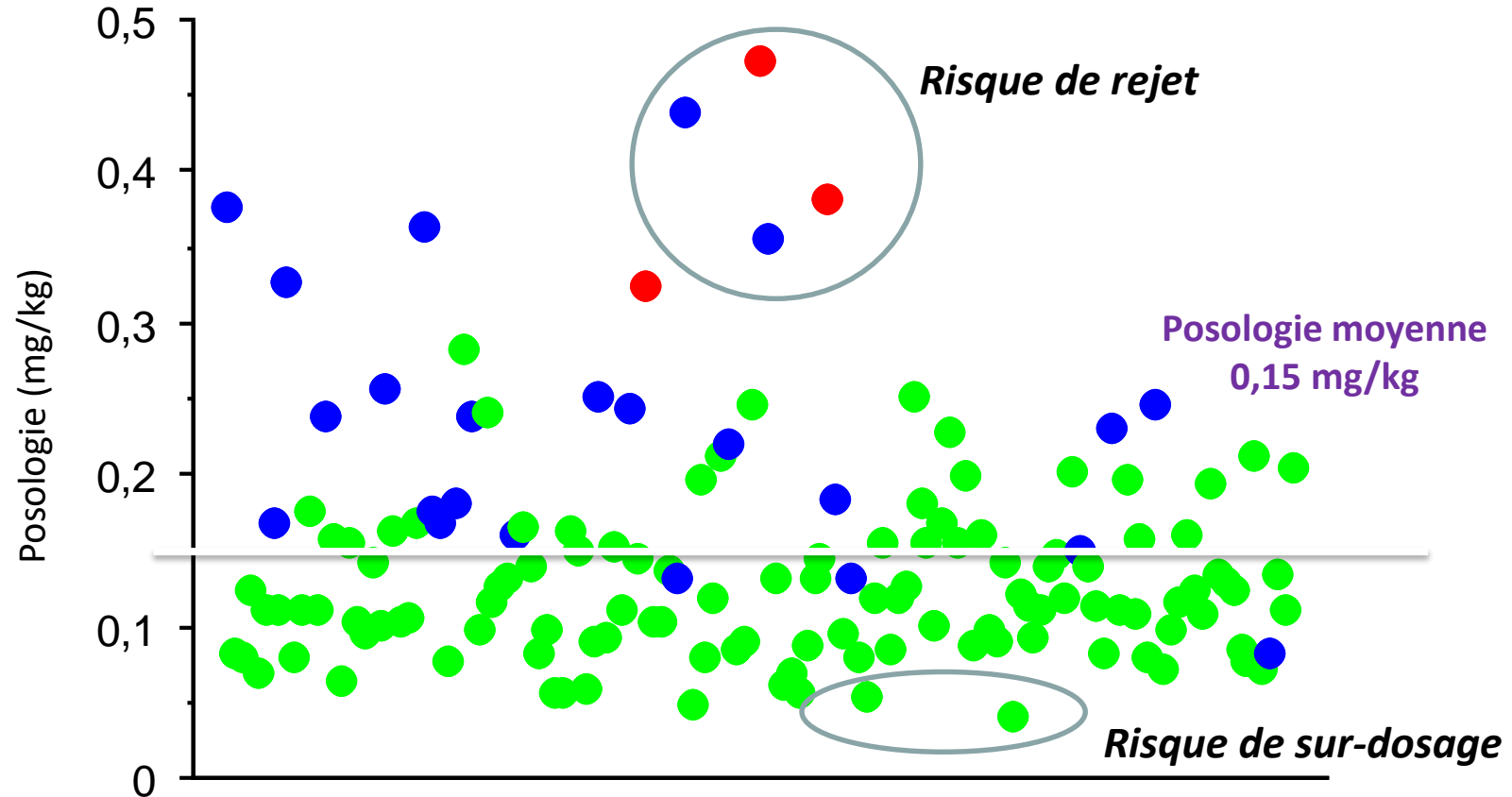
Influence sur la pharmacocinétique



Influence sur la pharmacodynamie



CYP3A5 et tacrolimus



- Expresseur Hétérozygote (*1/*3, *1/*7, *1/*6)
- Expresseur Homozygote (*1/*1)
- Non Expresseur (*3/*3, *3/*6, *3/*7)

| Gène | Médicaments-subsstrats | Conséquences cliniques liées au polymorphisme* |
|--|--|---|
| Enzymes du métabolisme | | |
| CYP2C9 | anticoagulants oraux (warfarine, acénocoumarol) | Hémorragies |
| | sulfamides hypoglycémisants (glibenclamide, glipizide) | Hypoglycémie |
| CYP2C19 | oméprazole | Efficacité accrue chez ML, utilisation de doses adaptées |
| CYP2D6 | antidépresseurs tricycliques, codéine | Inefficacité chez MUR/toxicité chez ML Absence d'analgésie chez ML (prodrogue) |
| DPD | 5-fluorouracile | Neurotoxicité |
| NAT2 | isoniazide | Neurotoxicité, hépatotoxicité |
| TPMT | azathioprine, mercaptopurine, thioguanine | Hématotoxicité, myélosuppression |
| UGT1A1 | irinotécan | Diarrhée, neutropénie |
| Transporteurs | | |
| MDR1 | digoxine, antiprotéases antirétrovirales antiépileptiques, tacrolimus | Biodisponibilité et efficacité variables Résistance au traitement |
| Récepteurs/cibles thérapeutiques/autres | | |
| ACE | IEC (énalapril, captopril) | Intensité et durée de l'effet variables |
| ADRB2 | agonistes β_2 (salbutamol) | Bronchodilatation variable, effets cardiovasculaires |
| ALOX5 | zileuton | Inefficacité thérapeutique |
| DRD2, 3 et 4 | antipsychotiques (clozapine, halopéridol) | Efficacité variable, agranulocytose |
| G6PD | médicaments « oxydants » (aspirine, primaquine, sulfapyridine) | Anémies hémolytiques aiguës |
| HERG | quinidine cisapride | Syndrome du QT long Torsades de pointes |
| HTR2A | clozapine | Efficacité variable |
| KCNQ1 | terfénadine, disopyramide, meflaquine | Syndrome du QT long |
| RYR1 | anesthésiques volatils halogénés, succinylcholine | Hyperthermie maligne |
| TS | 5-fluorouracile | Efficacité et toxicité hématologique |

Tableau 1. Exemples de polymorphismes génétiques affectant la réponse aux médicaments. *Certaines corrélations restent controversées dans la littérature ou à confirmer sur un plus grand nombre de patients.

Mentions légales

L'ensemble de ce document relève des législations française et internationale sur le droit d'auteur et la propriété intellectuelle. Tous les droits de reproduction de tout ou partie sont réservés pour les textes ainsi que pour l'ensemble des documents iconographiques, photographiques, vidéos et sonores.

Ce document est interdit à la vente ou à la location. Sa diffusion, duplication, mise à disposition du public (sous quelque forme ou support que ce soit), mise en réseau, partielles ou totales, sont strictement réservées aux Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes.

L'utilisation de ce document est strictement réservée à l'usage privé des étudiants inscrits dans les Instituts de Formation en Soins Infirmiers de la région Rhône-Alpes, et non destinée à une utilisation collective, gratuite ou payante.