

# Facteurs de variabilité de la réponse aux médicaments d'origine physiopathologique

Florian Lemaitre

MCU-PH – Service Pharmacologie  
CHU Rennes / Université Rennes 1



# Plan du cours

Etat des lieux

Insuffisance rénale, hépatique, cardiaque

Personnes âgées

Obésité – Dénutrition - Alcoolisme

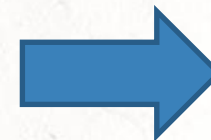
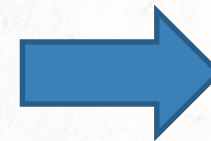
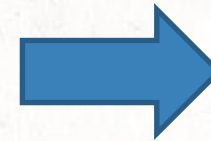
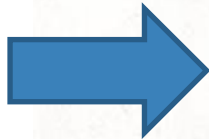


## Etat des lieux

Où l'on comprend pourquoi si tous les coureurs du tour de France étaient dopés, le classement ne serait pas identique...



# Etat des lieux



# Etat des lieux

- C'est lié à la variabilité de la réponse aux médicaments !
- Il en existe plusieurs sources :
  - Pharmacocinétique
    - Liées au devenir du médicament dans l'organisme
    - Peut toucher toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme (A, D, M, E)
  - Pharmacodynamique
    - Liées au mode d'action du médicament
  - Chronopharmacologique
    - Liées au moment d'administration du médicament



# Insuffisance rénale

Une situation physiopathologique particulière



# Insuffisance rénale

Pathologie relativement fréquente qui altère le fonctionnement de tous les organes et donc leur réponse aux traitements

En préalable à tout traitement, il faut rechercher une insuffisance rénale, qu'elle soit aiguë ou chronique.

Le niveau d'insuffisance rénale va conditionner l'adaptation de la posologie et la chronologie de la prescription

Tableau : conséquences pharmacocinétiques de l'IR

Facteur de variabilité	Absorption intestinale (F)	Distribution Tissulaire (Vd)	Métabolisme hépatique	Excrétion hépatique	Excrétion rénale	T 1/2
<b>Insuffisance rénale</b>	Normale	Normal à ↑ (↑ de la fraction libre)	Normal (↓ en cas d'insuffisance rénale sévère)	Normale	↓ proportionnellement à la baisse de la clairance de la creat	↑ pour les médicaments à élimination rénale

# Insuffisance rénale

- Evaluation par débit de filtration glomérulaire (DFG)
  - Utilisation de substance filtrée, non réabsorbée, non secrétée
  - Endogène : créatinine, Exogène : inuline, iohexol
  - Créatinine : Calcul par UV/P mais recueil urinaire 24h
  - Approché par formules à partir créatininémie, âge, sexe, origine ethnique
  - CKD-EPI > MDRD > Cockcroft (calculateur soc-nephrol.org)

## Classification des stades d'évolution de la maladie rénale chronique

Stade	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )	Définition
1	≥ 90	Maladie rénale chronique* avec DFG normal ou augmenté
2	Entre 60 et 89	Maladie rénale chronique* avec DFG légèrement diminué
3A	Entre 45 et 59	Insuffisance rénale chronique modérée
3B	Entre 30 et 44	
4	Entre 15 et 29	Insuffisance rénale chronique sévère
5	< 15	Insuffisance rénale chronique terminale

\* Avec marqueurs d'atteinte rénale : albuminurie, hématurie, leucocyturie, ou anomalies morphologiques ou histologiques, ou marqueurs de dysfonction tubulaire, persistant plus de 3 mois (et à deux ou trois examens consécutifs).



# Insuffisance rénale

- Conséquences :
  - Pour les substances à élimination rénale,
    - plus la  $Cl_{creat}$   $\searrow$ , plus la  $\frac{1}{2}$  vie  $\nearrow$  : **risque d'accumulation!**
    - $\rightarrow$  risque de cercle vicieux néphrotoxique
  - Pas de problèmes pour les médicaments à élimination principalement biliaire
- Règles de prescription en cas d'insuffisance rénale :
  - Utiliser des médicaments à élimination biliaire majoritaire
  - Utiliser préférentiellement des médicaments à index thérapeutique élevé
  - Adapter la posologie à la fonction rénale (estimation DFG par formule CKD-EPI et utilisation de tables d'adaptation de posologie)
  - Tables : adaptations « populationnelles » ; individualisation de la posologie idéalement par dosage sanguin+++

# Insuffisance rénale

- Exemples des fluoroquinolones :

- Vous devez prescrire une fluoroquinolone à un patient insuffisant rénal (CKD-EPI = 25 mL/min)
- Vous avez le choix entre :
- Ofloxacin : métabolisme < 5%, liaison protéique 10%, élimination rénale sous forme inchangée 80%
- Ciprofloxacine : métabolisme hépatique 30 à 40%, liaison protéique 20-40%, élimination rénale sous forme inchangée 60%
- Moxifloxacine : métabolisme hépatique 60%, liaison protéique 40%, élimination rénale 35% (sous forme inchangée 20%)

Molécule	Ofloxacin	Ciprofloxacine	Moxifloxacine
Posologie DFG > 60 ml/min	200 mg x 2/j	500 mg x 2/j	400 mg/j
Posologie DFG < 30 mL/min	200 mg /j	500 mg/j	400 mg/j



# Insuffisance hépatique

Une situation physiopathologique difficile à évaluer



# Insuffisance hépatique

- = l'incapacité du foie à remplir sa fonction :
  - Élimination de certains déchets.
  - Synthèse de nombreuses substances biologiques indispensables à l'organisme : albumine, cholestérol et facteurs de coagulation.
- Contexte :
  - hépatites virales, cirrhose, hépatocarcinome...

**BUT**

Comment évaluer le degrés de  
dysfonction hépatique?

# Insuffisance hépatique

Influence sur la biodisponibilité :

Anastomoses porto-caves :

➔ court-circuit du métabolisme pré-systémique ➔ ↗ biodisponibilité de certains médicaments

➔ Attention avec les médicaments ayant un important effet de premier passage hépatique

Influence sur la distribution :

L'insuffisance hépatique entraîne une hypoalbuminémie ➔ risque d'augmentation de la fraction libre des médicaments et du volume de distribution

Influence sur le métabolisme

↘ capacité métabolique du foie

# Insuffisance hépatique

## Principales conséquences pharmacocinétiques

Facteur de variabilité	Absorption intestinale (F)	Distribution Tissulaire (Vd)	Métabolisme hépatique	Excrétion hépatique	Excrétion rénale	T 1/2
<b>Insuffisance hépatique</b>	Normale à ↑	Normal à ↑	↓ (enzymes de phase I +++)	↓	Normale à ↓	↑ pour les médicaments à élimination biliaire et/ou fortement métabolisés



# Insuffisance hépatique

- Conséquences :
  - Pour les substances à élimination hépatique,
    - plus le score de Child ↗, plus la  $\frac{1}{2}$  vie ↗
  - Moins d'impact pour les médicaments à élimination principalement rénale
    - Hypoalbuminémie : ↗ clairance des médicaments très liés aux prot. plasmatiques
- Règles de prescription en cas d'insuffisance hépatique :
  - Utiliser des médicaments à élimination rénale majoritaire
  - Utiliser préférentiellement des médicaments à index thérapeutique élevé
  - Adapter la posologie au score de child ou au niveau d'insuffisance : tables d'adaptation mal définie?
  - Individualisation de la posologie idéalement par dosage sanguin (STP)

# Insuffisance hépatique

- Exemple des bêta-bloquants
- Vous devez prescrire un bêtabloquant à un patient insuffisant hépatique (Child B avec anastomoses porto-cave sur cirrhose), vous avez le choix entre :
- Métoprolol : Effet de premier passage = 50%, Métabolisme hépatique faible
- Bisoprolol : Effet de premier passage = 10%, Métabolisme hépatique important
- Cartéolol : Effet de premier passage = 15%, Métabolisme hépatique faible
- Celiprolol : Effet premier passage = 25%, Métabolisme hépatique faible
- Carvedilol : Effet premier passage = 75%, Métabolisme hépatique important



# Insuffisance cardiaque

Une situation physiopathologique largement  
sous-estimée



# Insuffisance cardiaque

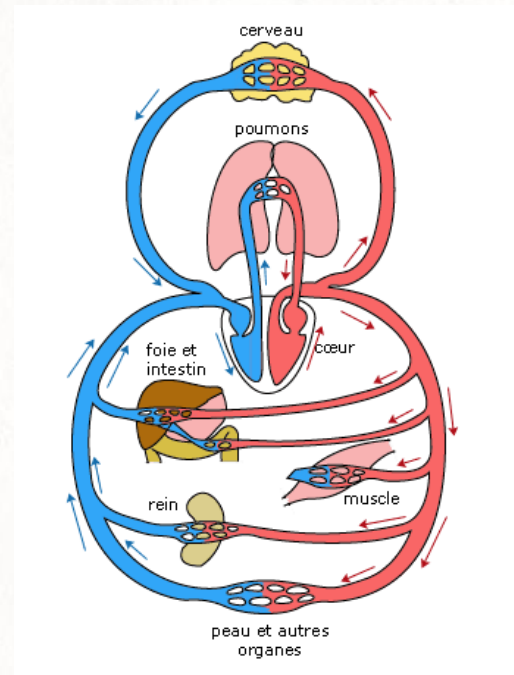
Caractérisée par un bas débit tissulaire +/- signes de congestion.

Les modifications pharmacocinétiques qui surviennent (par exemple l'altération de la fonction rénale) peuvent être dues à l'âge ou indirectement à une insuffisance cardiaque.

$$Cl_{\text{organe}} = Q_{\text{organe}} \times E_{\text{médicament}}$$

Cl : Clairance ; Q : débit ; E : coefficient d'extraction

Si E élevé : le débit est le facteur limitant la clairance



# Insuffisance cardiaque

## Influence sur la biodisponibilité :

L'hypoperfusion splanchnique ↘ l'absorption des médicaments (Voie orale+++)

Importance également pour les voies intra-musculaires ou sous-cutanées

## Influence sur la distribution :

Possibilité d'une diminution du Vd par diminution des échanges tissulaires

## Influence sur le métabolisme et élimination

Possibilité d'hypoperfusion des organes excréteurs (rein, foie)

Risque de ↘ capacité métabolique du foie

Risque de ↘ de l'élimination rénale

# Insuffisance cardiaque

## Principales conséquences pharmacocinétiques

Facteur de variabilité	Absorption intestinale (F)	Distribution Tissulaire (Vd)	Métabolisme hépatique	Excrétion hépatique	Excrétion rénale	T 1/2
<b>Insuffisance cardiaque</b>	Normale ou ↓	Normal ou ↓	Normal	Normale ou ↓ par baisse du débit sanguin hépatique	↓ par baisse du débit sanguin rénal et de la clairance de la creat	↑

- Règles de prescription en cas d'insuffisance cardiaque :
  - ???
  - Méconnaissance de l'impact sur l'exposition aux médicaments
  - Recours au suivi thérapeutique pharmacologique si possible





# Les populations particulières

Obésité – Dénutrition - Alcoolisme

# Obésité

- Distribution

- ↑ de la masse grasse

→ Vd ↑ pour les médicaments lipophiles et ↓ pour les médicaments hydrophiles

- ↑ du débit cardiaque

Attention : les médicaments très lipophiles peuvent s'accumuler dans les tissus graisseux (opiacés) et subir un relargage massif lors d'un amaigrissement rapide ou d'un stress libérant des catécholamines, conduisant à une augmentation importante des concentrations plasmatiques.

- Métabolisme

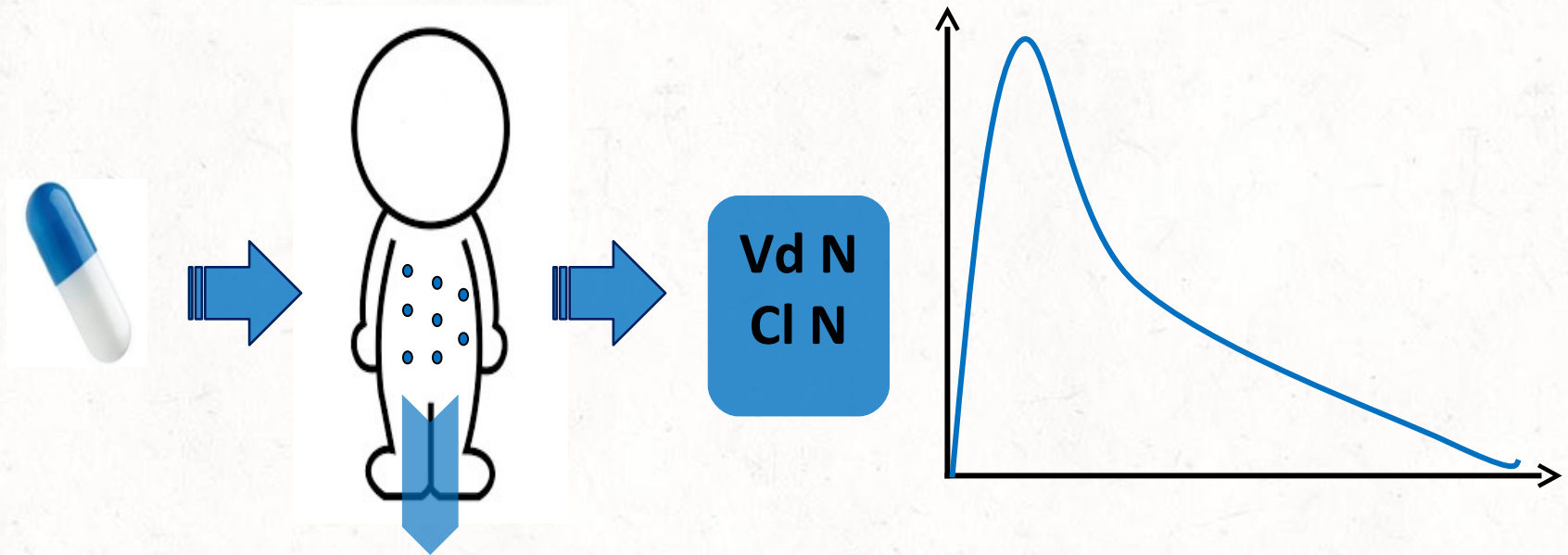
- Peu affecté sauf en cas de stéato-hépatite

- Élimination

- ↑ nb néphrons : Hyperfiltration filtration glomérulaire

# Le risque principal : une $\uparrow V_d$ et $\uparrow Cl$

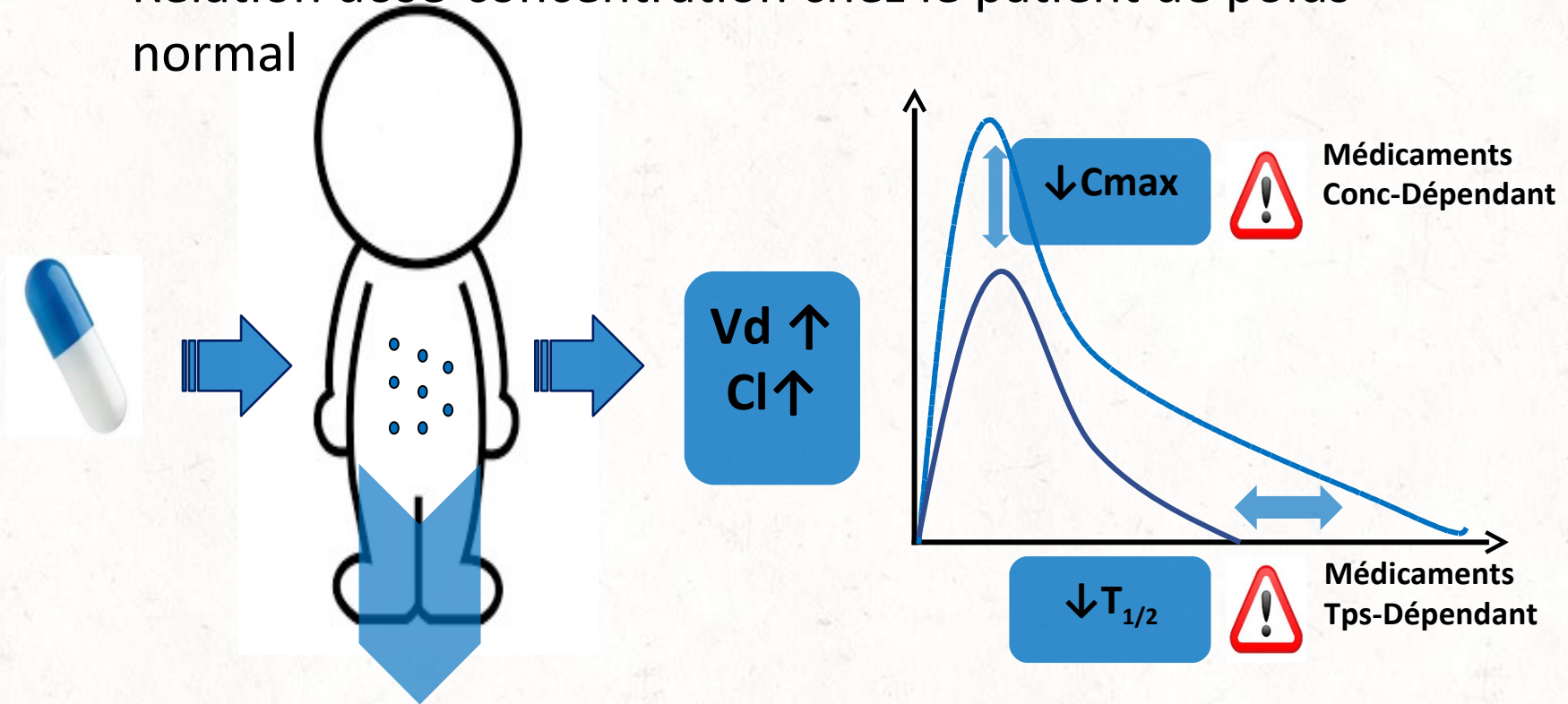
- Relation dose-concentration chez le patient de poids normal





# Le risque principal : une $\uparrow V_d$ et $\uparrow Cl$

- Relation dose-concentration chez le patient de poids normal



Adaptation posologie doit tenir compte modification poids

# Dénutrition

- Contexte
  - Pathologies cancéreuses, chirurgies lourdes, brûlures...
- Distribution
  - ↓ de la masse grasse
  - ➔ Vd ↓ pour les médicaments lipophiles (barbituriques, fentanyl...) et ↑ pour les médicaments hydrophiles (aminosides, digoxine, paracétamol...)
  - ➔ risque surtout pour les molécules à index thérapeutique étroit.
- Métabolisme
  - Peu affecté sauf en cas dénutrition sévère

# Alcoolisme

- Absorption
  - ↑ sécrétion gastriques et pancréatiques → pH ↓
  - Altération des muqueuses gastro-intestinale → ↑ absorption
- Distribution
  - Perte de poids avec modification des compartiments liquidiens
  - Hypoprotidémie secondaire à l'atteinte hépatique → ↑ forme libre
- Métabolisme
  - En aigu : inhibiteur enzymatique
  - En chronique : inducteur enzymatique
- Elimination
  - Peu affectée



# Alcoolisme

- Effets sur la pharmacodynamie des médicaments
  - Effets sédatif et dépresseur du SNC qui s'additionnent avec ceux d'autres médicaments :
    - BZD, barbituriques, antihistaminiques H1, antidépresseurs, neuroleptiques
  - Augmentation du risque d'hémorragies gastro-intestinales (diminution du pH, agression irritation gastrique) avec :
    - Aspirine et d'AINS
  - Inhibition de la néoglucogénèse → risque d'hypoglycémies avec les hypoglycémifiants oraux



# La patient âgé

Une situation physiologique particulière

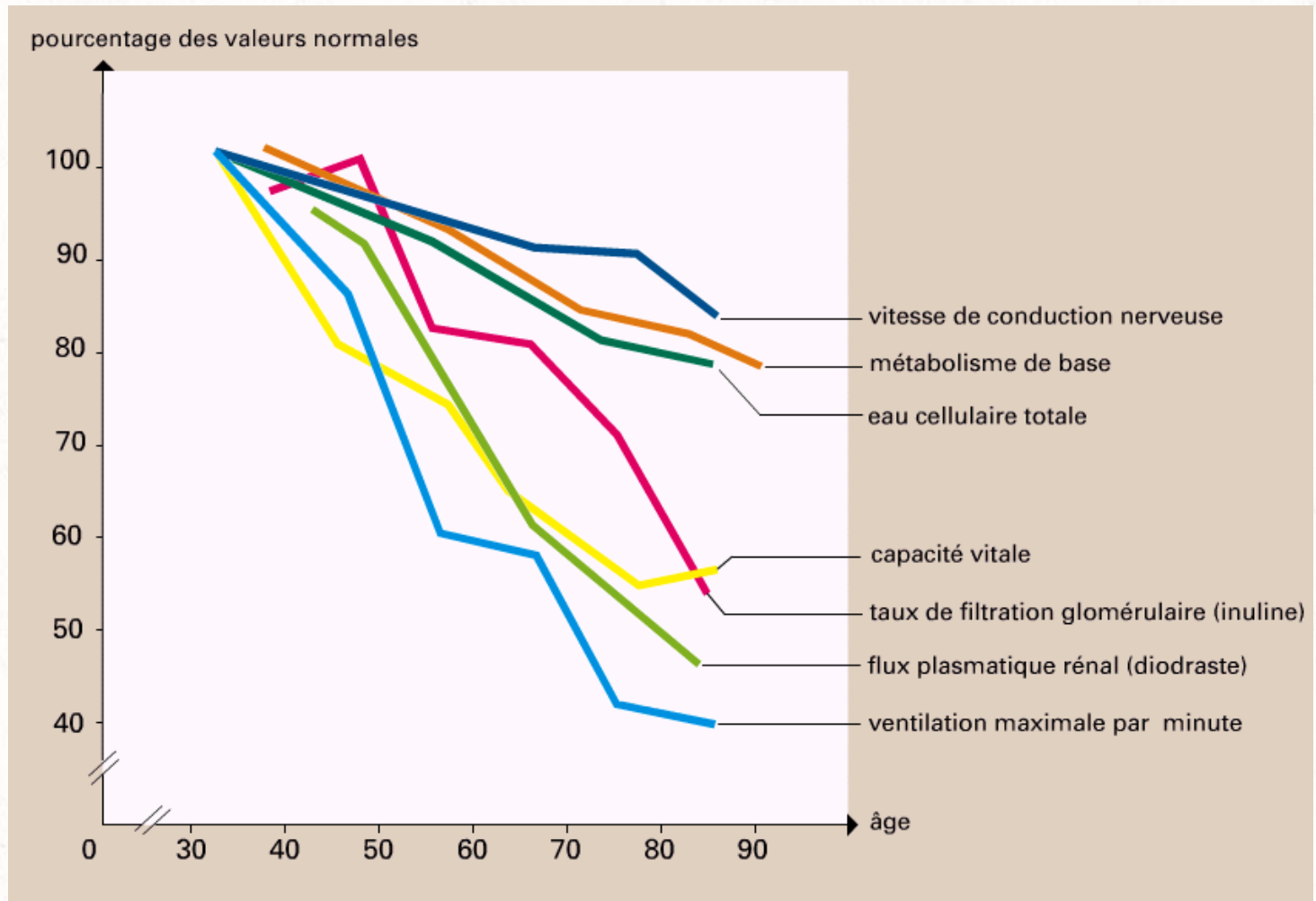
# Patient âgé et médicament

- Définition du sujet âgé
  - > 75 ans
  - > 65 ans + polyopathologies
- Vieillesse des fonctions physiologiques
  - Altération de la fonction rénale +++
- Une plus grande sensibilité à la iatrogénie
- Polymédication (et polypathologie)
  - 4 à 5 médicaments en moyenne
    - médicaments cardiovasculaires : 60 %
    - médicaments psychotropes : 15 à 20 %
  - risque d'interactions médicamenteuses
  - risque d'erreurs





# Evolution physiologique avec l'âge



# Sujet âgé

- Absorption

- ↑ pH gastrique (par diminution de la sécrétion acide)
- ↓ de la vitesse de la vidange gastrique et de la motilité gastro-intestinale
- ↓ du débit sanguin

- Conséquences

- **L'absorption peut être modifiée** par un ralentissement de la vidange gastrique, de la motilité intestinale, une modification de la dissolution, de l'état d'ionisation et de la solubilité de certaines molécules.
- Il peut exister une atteinte de la biodisponibilité par modification du débit splanchnique (↓ absorption) ou par diminution de l'effet de premier passage hépatique (↑ absorption).

# Sujet âgé

- **Distribution**

- ↓ de l'eau corporelle et sensation de soif atténuée
- ↓ de la vascularisation tissulaire
- ↑ relative de la masse grasseuse (grand âge exclu).

- **Conséquences**

- ↓ Vd des médicaments hydrophiles (verapamil, digoxine)
- ↑ Vd des molécules lipophiles (lidocaïne, prazosine)



# Sujet âgé

- **Protéines plasmatiques**

- ↓ albuminémie
- ↑ alpha-1-glycoprotéine acide (pas de conséquence pratique).

- **Conséquences**

- ↑ fraction libre (active) des médicaments acides
- Peu augmenter l'effet mais également l'élimination (fraction libre = fraction éliminable)

# Sujet âgé

- **Métabolisme**

- ↓ de la masse hépatique
- ↓ du flux sanguin hépatique (diminution de 0,3% à 1,5%/an après 25 ans)
- ↓ de la capacité métabolique hépatique (diminution de plus de 30% après 70 ans)

- **Conséquences**

- ↓ de la clairance hépatique intrinsèque
- ↓ des voies métaboliques de phase I (surtout réactions d'oxydation par diminution de l'activité des CYP et réactions de déméthylation).
- Peut nécessiter d'adapter les doses afin d'éviter des concentrations trop élevées source d'effets secondaires.
- ↑ biodisponibilité des médicaments ayant un effet de premier passage hépatique important (risque de toxicité).

# Sujet âgé

- **Elimination**

- ↓ du flux sanguin rénal
- ↓ de la filtration glomérulaire
- ↓ de la fonction tubulaire

- **Conséquences**

- ↓ de l'élimination des molécules à clairance rénale ou des composés hydrosolubles et donc ↑ de leur  $T_{1/2}$  plasmatique.

➔ Attention chez le sujet âgé avec les médicaments dont l'élimination est essentiellement rénale et ayant un index thérapeutique étroit.

## Fonction rénale & age

Age (ans)	Poids (Kg)	Homme Cl creat (ml/min)	Femme Cl creat (ml/min)
20	100	147	125
50	70	77	66
80	50	37	31



# Sujet âgé

- Variabilité de type pharmacodynamique
  - Diminution du baroréflexe → ↑ risque d'hypotension avec anti HTA
  - ↑ risque d'insuffisance rénale (AINS)
  - Sécrétion gastrique et vitesse de vidange gastrique ↓ → risque de toxicité gastrique est élevée avec les AINS notamment.
  - Régulation glycémique altérée → ↑ risque d'hypoglycémie avec insuline
  - Sensibilité des cibles protéiques:
    - ↑ pour morphiniques, benzodiazépines
    - ↓ pour agonistes  $\beta$  adrénergiques et  $\beta$  bloquants (altération des voies de signalisation)

# Sujet âgé

- Variabilité de type pharmacodynamique
  - Diminution du baroréflexe → ↑ risque d'hypotension avec anti HTA
  - ↑ risque d'insuffisance rénale (AINS)
  - Sécrétion gastrique et vitesse de vidange gastrique ↓ → risque de toxicité gastrique est élevée avec les AINS notamment.
  - Régulation glycémique altérée → ↑ risque d'hypoglycémie avec insuline
  - Sensibilité des cibles protéiques:
    - ↑ pour morphiniques, benzodiazépines
    - ↓ pour agonistes  $\beta$  adrénergiques et  $\beta$  bloquants (altération des voies de signalisation)

# Quelques règles de base chez le sujet âgé

- Ne pas oublier d'adapter la posologie
  - Demi-dose, titration, adaptation posologies selon DFG
- Utiliser le moins possible de médicaments
  - définir des priorités
  - Médicaments inappropriés (liste de Laroche, liste stopp and start...)
- Eviter les nouveaux médicaments
- Expliquer le mieux possible
  - attention en cas de substitution par un médicament générique
- Synthèse des prescriptions
  - médecins traitants + médecins spécialistes + autres prescripteurs



# Quelques règles de base chez le sujet âgé

- Eviter médicaments marge thérapeutique étroite
- Formes pharmaceutiques adaptées (buvables, orodisp)
- Réévaluer la prescription périodiquement
- Malaise/Chute ; hypotension orthostatique ; syndrome confusionnel ; vomissement (effet anticholinergique++)