

Pharmacologie

Professeur : Evelyne Jacqz-Aigrain

Mercredi 15 décembre 2010 à 10h30

Ronéotypeur : Chabert Clément

Ronéolecteur Ferenczi Paul

FACTEURS DE VARIABILITE ET EFFETS DES MEDICAMENTS

I) Facteurs de variabilité

A) Pathologie

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique
- Interactions médicamenteuses

B) Pharmacogénétique

Polymorphisme génétique

- Exemple de la N-acétyltransferase
- Exemple du polymorphisme de CYP2D6
- Métaboliseurs lents et rapides
- Caractérisation du métabolisme individuel
- Conséquences thérapeutiques en pharmacogénétique
- Investigation
- Place de la pharmacogénétique

C) Variabilité liée à l'âge (enfant- sujet âgés)

- Les différences de métabolisme entre l'adulte et l'enfant :
 - Les facteurs physiologiques
 - Composition corporelle
 - La maturation métabolisme
 - La fonction d'élimination rénale
 - La réalisation des études
- Importance de l'adaptation posologique

II) Monitoring des médicaments

I) Facteurs de variabilité des effets pharmacologiques des médicaments

Les livres de pharmacologie tel que le VIDAL donne des Informations sur les différents médicaments et notamment leur posologie standard. Néanmoins, pour 20% des patients, un médicament donné à dose standard est inefficace et pour 5 à 20% des patients il peut y avoir des effets indésirables.

En effet entre la prise d'un médicament et son efficacité de nombreux facteurs entre en jeu : Tout d'abord la génétique constitutionnelle de chaque individu (inné) auquel s'ajoute les facteurs environnementaux (prise d'alcool, tabagisme, stress..), des facteurs physiologiques (fièvre, fonction hépatique, rénale...) l'âge, le sexe, et enfin les effets de la pathologie elle-même. Tout cela va avoir une répercussion sur la pharmacocinétique c'est-à-dire sur le devenir du médicament dans le corps, sa concentration, ses organes cible, sa vitesse d'élimination et sur sa pharmacodynamique. Le médecin doit donc essayer de prendre en compte, pour chaque patient, l'ensemble de ces facteurs afin d'augmenter l'efficacité du médicament en réduisant les effets indésirables. On parle de «variation individuelle à la réponse aux médicaments».

A) Pathologie

1) Insuffisance rénale

Pharmacocinétique et insuffisance rénale :

- Diminution de la filtration glomérulaire et de la sécrétion tubulaire.
Si le médicament est fortement peu éliminé par le rein il va alors se concentrer dans le sang.
- Autres paramètres : diminution de la fixation à l'albumine (hypo albuminémie, diminution de l'affinité), augmentation de fixation à orosomucoïde, augmentation de V. *Augmentation du volume de distribution et donc variabilité de la cinétique de la molécule.*
- Demi-vie plus longue.
Si la fonction rénale est déficiente l'élimination sera moins rapide donc la molécule persistera dans le sang plus longtemps.
- A prendre en compte pour les molécules à clairance rénale prédominante (ampicilline, cimétidine).

Conséquence : L'augmentation de concentration d'un médicament dans le sang entraîne un **effet thérapeutique prolongé** car la molécule reste plus longtemps au niveau de ses cibles thérapeutiques (pas éliminée), mais il existe un **risque important de toxicité**. Pour adapter la posologie on a deux solutions :

Diminuer la dose et garder intervalle d'administration constant

Augmenter l'intervalle et rester sur une dose standard pour laisser au patient le temps d'éliminer.

Les médicaments posant problème en clinique sont ceux qui ont un index thérapeutique étroit, car une petite variabilité de concentration, du à une insuffisance rénale ou une interaction médicamenteuse, engendre rapidement une inefficacité ou une toxicité.

Index thérapeutique : borne de concentration entre lesquelles le médicament est efficace. En dessous il ne va pas agir et au dessus il devient toxique.

2) Insuffisance hépatique

maladie	Débit sanguin hépatique	Masse hépatique	Fonction hépatocytaire
Cirrhose			
modérée	↘	↔ ou ↘	↔
sévère	↘↘	↘	↘
Hépatite			
virale	↔ ou ↘	↔ ou ↘	↘
alcoolique	↔ ou ↘	↔ ou ↘	↘

Les médicaments administrés ont différentes propriétés physiques : hydrophobe, hydrophile, lipophile... pour pouvoir traverser la barrière gastrique, s'il est pris par voie orale, puis pour pouvoir diffuser vers ses organes cibles. Néanmoins quelque soit le médicament son élimination nécessite des propriétés hydrophiles pour être éliminé par le rein. C'est pourquoi dans tout métabolisme médicamenteux est mis en place une suite de réaction chimique afin d'obtenir une molécule fille plus hydrophile que la molécule mère pour faciliter son élimination.

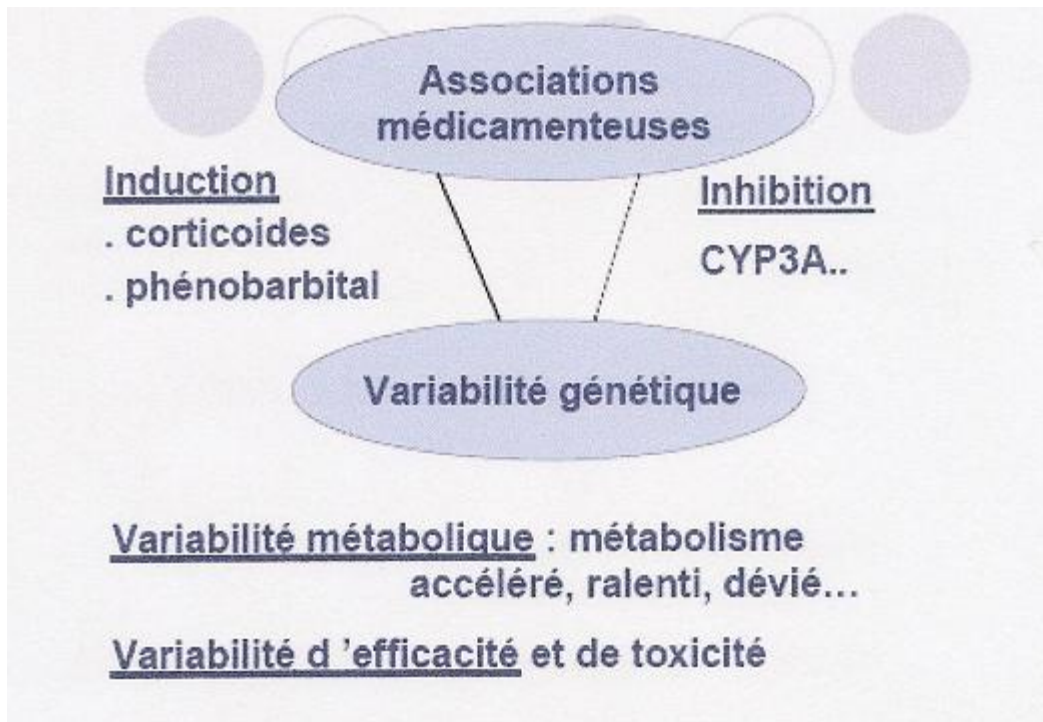
L'organe principal dans le métabolisme des médicaments est le foie. Pour les médicaments par voie orale il faut prendre en compte que les entérocytes ont également un métabolisme important.

Lors d'insuffisance hépatique le débit sanguin et la masse hépatique change et la fonction hépatocytaire est généralement diminuée. On a alors une **diminution de la synthèse protéique et de l'activité enzymatique**.

Cela est important pour les molécules à extraction hépatique prédominante (propranolol): nombreux effets toxiques

De même que pour les pathologies rénales il faut adapter la posologie en fonction de l'élimination hépatique.

3) Interaction médicamenteuse



L'un des facteurs de variabilité de l'effet des médicaments est dû aux molécules que l'on co-administre.

Dans un métabolisme, le médicament, substrat, se fixe sur l'enzyme et est métabolisé. Il existe pour ces enzymes d'autres substrats, dont d'autres médicaments, qui peuvent être inhibiteur et/ou inducteur.

Différents mécanismes d'inhibition/induction

Inhibition compétitive : Débrisoquine. Molécule A normalement métabolisée par l'enzyme. Molécule B inhibitrice va venir se fixer sur le site actif enzymatique de l'enzyme, elle est alors en compétition avec A. La fixation de l'une ou l'autre de ces molécules dépend de leur affinité.

Inhibition non compétitive : cimétidine. Pas de fixation sur le site du substrat. Empêche la formation de produits.

Inhibition par création d'un complexe métabolite inhibiteur : érythroïne

Mécanisme suicide : le métabolite de la molécule A inhibe l'action de l'enzyme. Il y a formation d'un complexe stable avec l'enzyme qui l'inactive de façon permanente.

L'inhibition se fait directement sur l'enzyme. Au contraire les molécules inductrices agissent sur l'ADN et induisent une augmentation de la synthèse d'enzymes. Par conséquent les mécanismes d'induction sont lents au contraire de ceux d'inhibition. Exemple de l'induction des CYP3A4 : Augmentation de la transcription d'un gène (ADN) en mRNA codant la synthèse.

Dans le cas d'une induction, on a un métabolisme accéléré avec d'avantage d'enzymes synthétisées dans le foie. La molécule est donc plus rapidement éliminée avec une diminution de l'effet thérapeutique. Dans le cas d'une inhibition, le métabolisme est ralenti, la concentration de la molécule dans le sang augmente, ainsi que son effet. Il y a néanmoins un risque de toxicité et le métabolisme peut être dévié : si une molécule est métabolisée par deux voies et que l'une d'entre elles est inhibée, l'autre prend le relai, le métabolite de cette seconde voie sera alors majoritaire. A noter que le phénomène d'induction est réversible en l'absence d'inducteur.

Médicaments inducteurs du métabolisme

Effet important : *inducteurs forts du cytochrome 3A4*

Rifampicine

Phénobarbital

Phénytoïne

Cigarette

Effet moins importants : *inducteurs faibles*

Alcool

B) Pharmacogénétique

Pharmacogénétique: étude des variations individuelles d'origine génétique de réponse aux médicaments.

Variations :

- Des effets (pharmacodynamie PD)
- Du devenir (pharmacocinétique PK) des médicaments dans l'organisme.

Le polymorphisme PG d'une séquence d'ADN chromosomique se définit comme une modification de séquence observée chez plus de 1 % de la population.

Les polymorphismes pharmacogénétiques peuvent affecter :

- Les cibles des médicaments ; *si le polymorphisme touche la cible cellulaire des médicaments ceux-ci perdent alors de leur efficacité.*

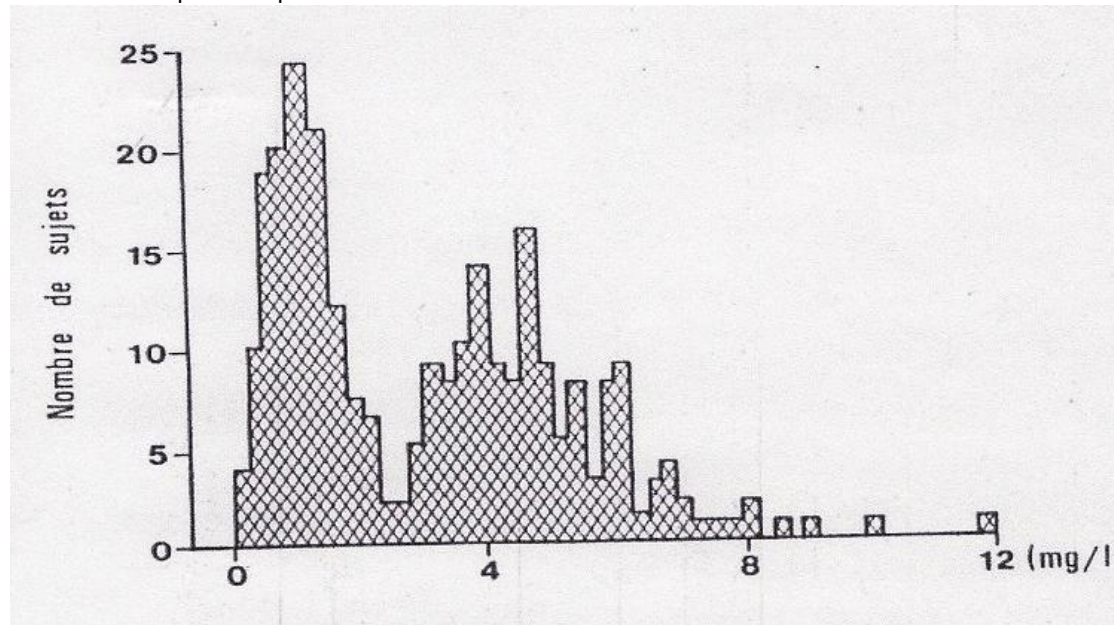
Exemple :

- récepteur bêta-adrénergique et réponse aux bêta-agonistes dans l'asthme
- enzyme de conversion et réponse au IEC ; *les inhibiteurs seront moins actifs car les variants de l'enzyme de conversion ne lient pas de la même manière les inhibiteurs.*
- récepteur à la 5-hydroxytryptamine et réponse aux neuroleptiques
 - Le métabolisme des médicaments : altérant alors la synthèse enzymatique normale.

Les polymorphismes les plus étudiés sont ceux des enzymes de métabolisme et de transport de médicaments qui peuvent altérer l'effet du médicament. L'un des premiers gènes identifiés fut la N- acétyltransférase.

a) L'exemple de la N-acétyltransferase - NAT2

Concentrations plasmatiques d'Isoniazide



Distribution bimodale des concentrations plasmatiques 6 heures après une prise orale de 9.8 mg/kg d'Isoniazide.

(Evans, 1960)

Administration d'une dose standard de l'isoniazide à un ensemble de patient, se distingue alors 2 groupes qui reflètent deux groupes génétiques distincts. Le premier est acétyleur lent, les patients métabolisent lentement l'isoniazide, qui est alors dans le sang sous d'importantes concentrations. L'autre métabolise normalement, l'isoniazide est éliminé, sa concentration dans le sang est donc faible.

Ces différences de métabolisme induisent une différence d'efficacité des traitements, expliquer par une variabilité de l'activité acétyltransferase due à l'absence ou la présence du gène fonctionnel et donc de la protéine.

b) Exemple du polymorphisme de CYP2D6

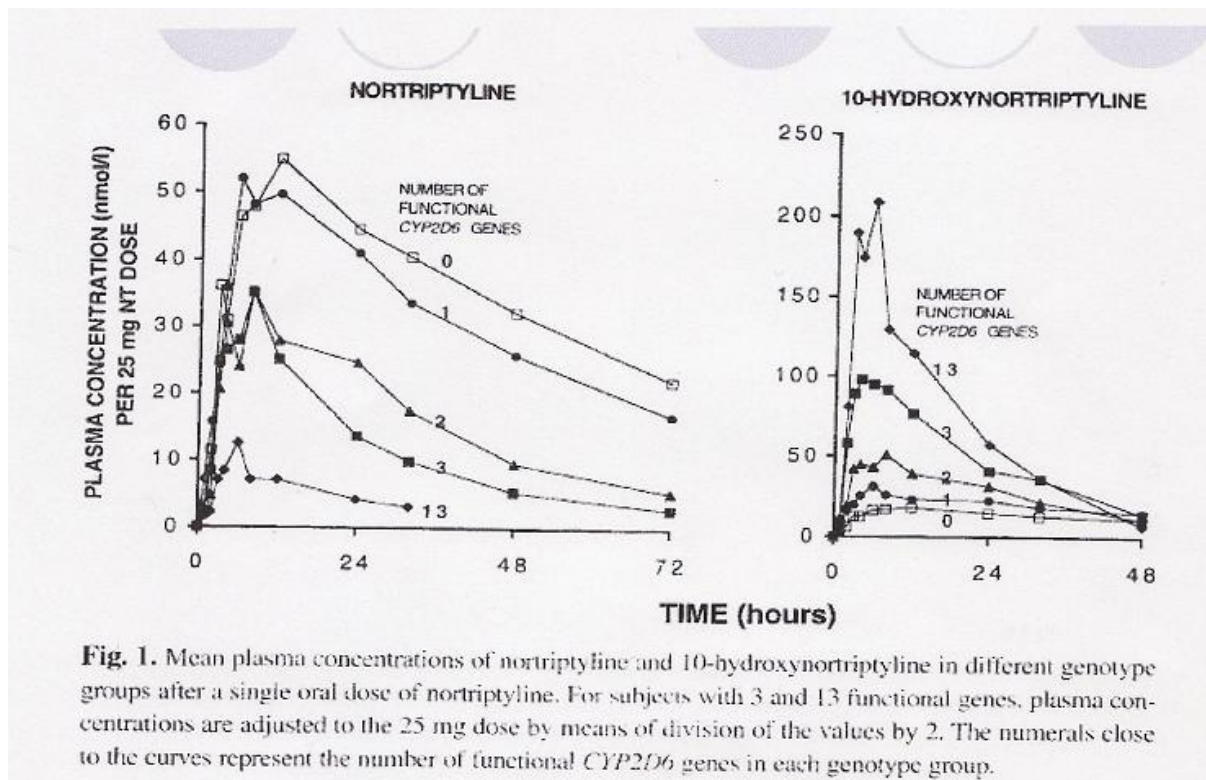


Fig. 1. Mean plasma concentrations of nortriptyline and 10-hydroxynortriptyline in different genotype groups after a single oral dose of nortriptyline. For subjects with 3 and 13 functional genes, plasma concentrations are adjusted to the 25 mg dose by means of division of the values by 2. The numerals close to the curves represent the number of functional *CYP2D6* genes in each genotype group.

La nortriptyline est un médicament psychotrope utilisé en psychiatrie. Cette molécule est métabolisée par la CYP2D6 donnant comme métabolite l'hydroxynortriptyline.

Le gène codant pour le CYP2D6 peut comporter dans sa séquence plusieurs copies d'une partie du gène. Le gène standard se constitue de 2 copies mais il peut en exister entre 0 à 13. Plus on a de copies, plus la production d'enzyme CYP2D6 sera importante, plus l'activité sera importante. La plupart des patients possèdent 2 copies dont l'une et/ou l'autre peuvent être mutée. La population générale possède donc un gène avec 0, 1 ou 2 copies fonctionnelles. Chez un sujet déficient (0 copie) on a beaucoup de nortriptyline qui est la molécule mère mais aucun métabolite, l'hydroxynortriptyline, car l'enzyme est absente. Les sujets possédant 13 copies sont eux supers actifs, le médicament est très rapidement métabolisé donc la concentration du médicament dans le sang est très faible au contraire de celle de son métabolite.

On a ainsi une grande variabilité de l'effet thérapeutique du médicament. Ce polymorphisme est :

- Lié à une absence de protéine CYP2D6 atteignant 7% de la population caucasienne avec des variations ethniques importantes
- Caractérisé du phénotype au génotype
- Affectant le métabolisme de plus de 40 médicaments

Polymorphismes pharmacogénétiques dans le métabolisme des médicaments Un métabolisme est constitué des réactions de phase 1 et de phase 2. Les enzymes de phase 1 participent à des réactions de fonctionnalisation, on ajoute un OH à la molécule mère la rendant apte à subir les réactions de phase 2. La majorité des enzymes de phase 1 sont des cytochromes, sièges de la plupart des interactions médicamenteuses en clinique.

Les enzymes de phase 2 sont majoritairement des transférases, les GST pour le glutathion, les ST pour les sulfates. On met un glutathion sur la molécule alors plus hydrophile donc plus facilement éliminée par le corps.

Les gènes codant pour ces enzymes sont pour la majorité siège d'un polymorphisme pharmacogénétique et donc de variabilité d'activité d'origine multifactorielle. Pour les rares étant invariants, la concentration des médicaments métabolisés par l'enzyme qu'ils codent, à un instant donné, dépend uniquement de la fonction rénale c'est-à-dire de son élimination. En cas d'insuffisance rénale il suffit d'adapter la posologie à la cinétique d'élimination.

- **Métaboliseurs lents et rapides**

Concernant les polymorphismes génétiques du métabolisme on peut diviser la population en deux groupes :

Groupe des métaboliseurs rapides

Majoritaire et inhomogène

Risques de métabolisme très rapide : Inefficacité thérapeutique. Déséquilibre métabolique et risque toxique, de cancer, de malformation

Groupe des métaboliseurs lents

Minoritaire et Homogène

Absence de métabolisme : surdosage—toxicité--inefficacité

Mécanismes moléculaires d'inactivation :

Il existe différents types de polymorphisme génétique,

- Réarrangements géniques
délétion complète, duplication génique (exemple de CYP2D6)
- Mutations :
ces mutations ponctuelles sont les plus fréquentes, un seul acide nucléique est muté entraînant :

site de splicing (site de coupure : coupe l'ARN messager en formation ce qui stop la synthèse), codon stop, changement d'acide aminé

Aboutissant à une absence d'enzyme ou à une enzyme modifiée (instable donc plus rapidement dégradée, non fonctionnelle, moins d'affinité pour le substrat...) à l'origine d'une diminution de l'activité.

Seul 1% de l'ADN est le siège de mutation, responsable de la diversité des êtres humains.

Caractérisation du métabolisme individuel

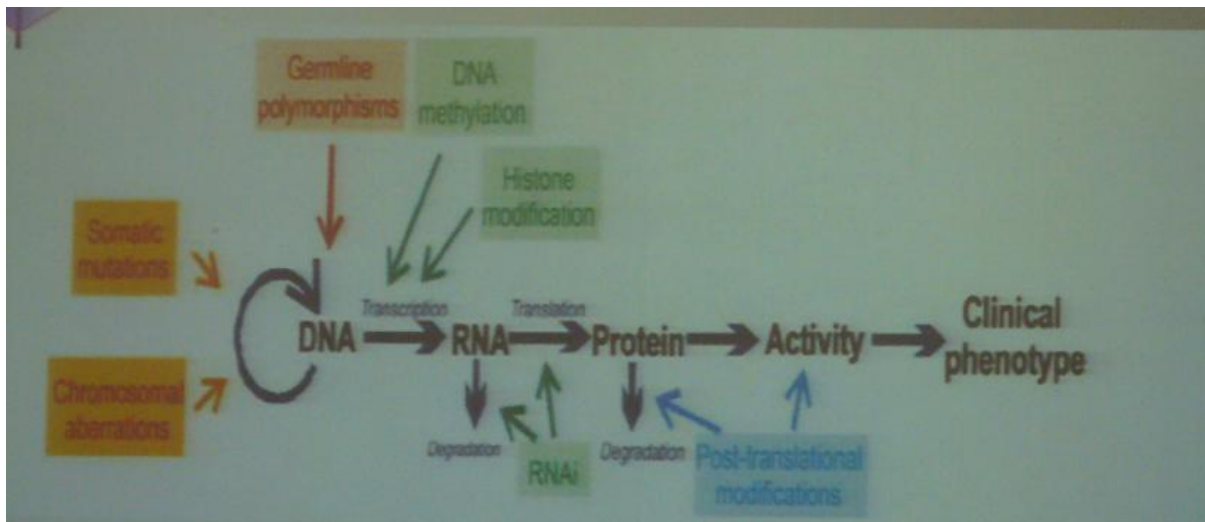
Dans les études de pharmacogénétiques il y a deux approches :

GENOTYPAGE

Prise de sang réalisée dans les populations à risques (enfants...) Simple si les modifications génotypiques sont connues On étudie les modifications de l'ADN (mutation, délétion, duplication).

Inconvénients :

- Ne renseigne pas sur les conséquences fonctionnelles.
- Corrélation approximative avec le phénotype.



PHENOTYPAGE

Prise d'un médicament en l'absence de toute altération métabolique ou interaction médicamenteuse

Détermination du rapport médicament/métabolite : Indice de métabolisation.

On donne au patient un médicament que l'on connaît métabolisé par la seule voie que l'on étudie, on regarde alors le rapport molécule mère/ métabolite permettant à l'instant t d'évaluer son activité. Activité influencée par la pathologie et les effets inducteurs ou inhibiteurs des autres médicaments donnés.

Le phénotypage peut être fait in vitro, on incube les globules blancs du patient avec les molécules et on regarde les taux de métabolisme.

Le procédé le plus répandu est celui du génotypage.

e) Conséquences thérapeutiques en pharmacogénétique

L'effet d'un médicament va être fonction de nombreux facteurs ;

Fonction du médicament :

Médicament ou pro-drogue. *Si le médicament est actif en lui-même, il est actif lors de l'administration et son métabolisme sert à l'éliminer.*

Si c'est une pro-drogue, la molécule n'est pas active en elle-même, elle est donnée pour pouvoir, par exemple, mieux passer le tube digestif. C'est le métabolite qui sera actif, donc si le métabolisme est déficient on n'a pas de principe actif donc aucune efficacité. Exemple : si le CYP2D6 est déficient, la codéine n'est pas métabolisée en morphine, on a alors le risque de toxicité sans l'effet analgésique de la morphine.

Importance de la voie déficitaire dans le métabolisme du médicament et de déviations de métabolisme. *Pour un médicament on a plusieurs voies qui vont être mises en jeu pour le métaboliser et pour l'éliminer, avec une voie majoritaire. Dans le cas où la voie majoritaire est défaillante on a plusieurs possibilités :*

Les voies annexes prennent le relais et métabolisent la molécule, déviation du métabolisme. Le médicament est étudié pour que la voie majoritaire donne un métabolite non toxique mais pas forcément les voies annexes donc risque de toxicité lors de l'augmentation de la concentration des métabolites des voies annexes.

Néanmoins si les voies annexes ne prennent pas le relais y a également un risque de toxicité.

On s'intéresse à la pharmacogénétique notamment pour les médicaments à fourchette thérapeutique étroite, *comme les immunosuppresseurs. On surveille leur concentration et on regarde les gènes impliqués dans leur métabolisme.*

Fonction de l'individu :

métaboliseur lent : effet thérapeutique accru (concentration plus élevée de la molécule dans le sang) mais toxicité.

métaboliseur rapide : effet insuffisant, interactions médicamenteuses, synthèse de métabolites réactifs (quand les voies minoritaires prennent le relais)

On redoute donc dans tous les cas une toxicité c'est-à-dire un effet indésirable. De nombreuses recherches sont consacrées à ces effets indésirables car ils sont très coûteux du fait qu'ils nécessitent la prise en charge du malade et l'allongement de la durée d'hospitalisation. Les médicaments les plus impliqués dans des effets indésirables sont ceux possédant un polymorphisme dans leur métabolisme.

Exemple de conséquences des polymorphismes génétiques qui entraînent un risque chez les métaboliseurs lents.

CYP2D6 : Effet analgésique faible de la codéine (morphine)

CYP2C19 : Différences pharmacocinétiques et d'efficacité de l'oméprazole -

Mopral NAT2 : Hypersensibilité au Bactrim*

TPMT : Aplasie médullaire à l'azathioprine / 6- mercaptopurine

Seul gène qui est génotypé systématiquement avant de donner le médicament, l'azathioprine / & mercaptopurine, immunosuppresseur qui est donné par exemple dans la maladie de Crohn ou dans la leucémie chez l'enfant. Dans les leucémies chez l'enfant on ne peut pas s'en passer et il est donné sur une longue période, on va donc génotyper la TPMT avant et si l'enfant est déficitaire on réduit les doses et on suit l'effet du médicament par monitoring car ici la toxicité va engendrer l'aplasie médullaire. Pour la maladie de Crohn on va réduire les doses ou, si le patient est homozygote muté c'est-à-dire qu'il n'a aucun métabolisme, on va changer de médicament.

f) Investigation

Le phénotypage est un test fonctionnel

Pour tester une voie métabolique in vivo administration d'une substance de référence : dosage de la molécule mère et de son métabolite

Calcul du rapport qui donne l'indice de métabolisation (activité métabolique à un moment t) résultat valable pour tous les médicaments métabolisés par cette voie

Inconvénients: présente un (faible) risque car dans l'administration d'une molécule exogène, les résultats sont influencés par une variabilité d'origine non génétique (insuffisance hépatique, rénale ou autres médicaments)

En pratique on réalise un phénotype quand le médicament est : facile à obtenir spécifique du polymorphisme d'intérêt (métabolisé par la seule voie que l'on étudie) sans risque à la dose utilisée facilement dosable Il faut également que l'activité enzymatique soit accessible « accessible ».

Le génotypage.

Recherche de mutations, délétion, duplication

Sur prélèvement sanguin (simple)

Techniques de génétique moléculaire *PCR- RFLP*, PCR + hybridation d'oligonucléotides, DNA chip " (puce d'ADN, sur une puce on peut avoir jusqu'à 10 000 gène génotypés)

Inconvénient :

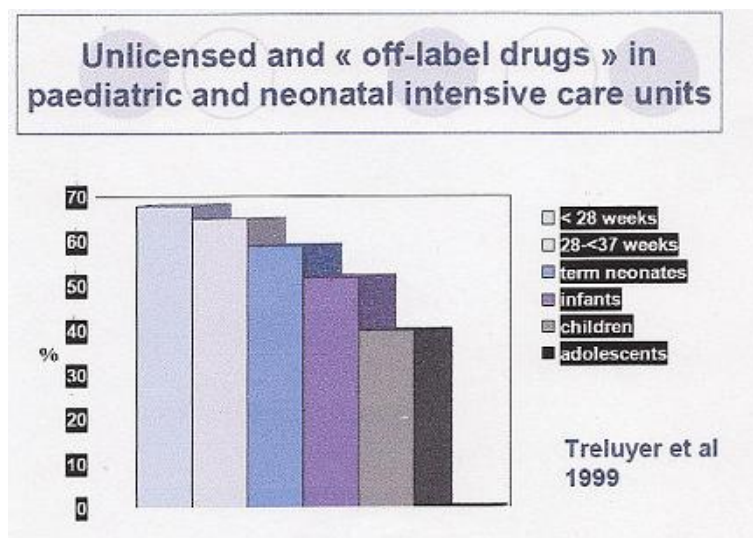
Ne renseigne pas sur les conséquences fonctionnelles (sauf pour certains gènes comme la TPMT dont on connaît l'effet de certaines mutations)

Corrélation approximative avec le phénotype (« vérité statistique »),

g) Place de la pharmacogénétique en clinique

Mise à disposition du médecin de tests de dépistage du polymorphisme génétique, réalisables en routine, permettant de prédire la réponse ou de cerner le risque d'accident médicamenteux. *Les tests doivent être réalisés avant l'instauration du traitement, notamment chez les patients déficitaires qui ont un risque accru de toxicité.*

Entre la génétique et la clinique interviennent de nombreux facteurs. C'est pourquoi les études actuelles deviennent de plus en plus multifactorielles.



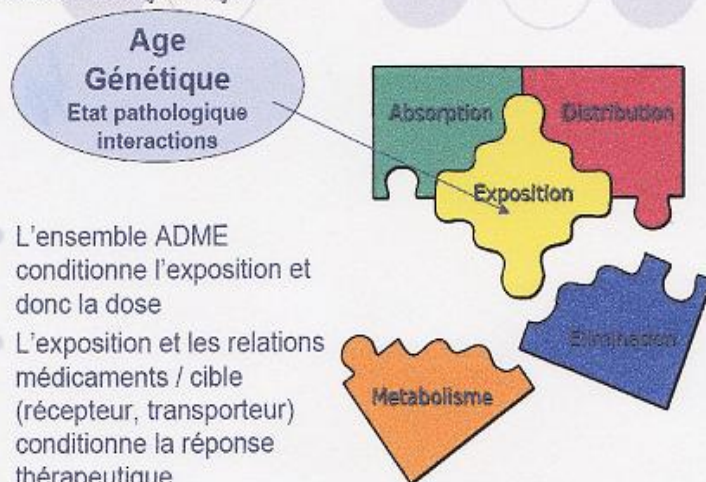
C) Variabilité liée à l'âge

La Majorité des médicaments utilisés en pédiatrie sont utilisés or AMM (autorisation de mise sur le marché). Chez le nouveau-né les études sont insuffisantes, en effet la réglementation n'oblige pas les industriels à faire des études chez l'enfant donc les médicaments sont utilisés selon

les références de l'adulte. Ainsi pour les nourrissons et les prématurés les traitements sont délivrés de manière hasardeuse.

Chez les prématuré (< à 28 SA) plus de 70% des médicaments sont utilisés or AMM, ce pourcentage diminue jusqu'à l'adolescence, les études étant réalisées uniquement chez l'adulte.

Rôle central de la Pharmacocinétique et en Thérapeutique



*Son métabolisme savoir a quel vitesse il est éliminé
Son élimination.*

1) Les différences de métabolisme entre l'adulte et l'enfant :

a) Les facteurs physiologiques

On entend par l'exposition à un médicament :

Sa pharmacocinétique c'est-à-dire la concentration effective présente dans la circulation sanguine, le volume de distribution permettant de savoir les organes dans lesquelles le médicament a put pénétrer.

En plus de l'exposition on étudie la relation de ce médicament avec ses cibles fonctionnelles, les récepteurs et les transporteurs, qui vont conditionner la réponse thérapeutique. L'exposition chez l'enfant :

Pour les médicaments par voie orale on a une différence significative par rapport à l'adulte du fait de paramètre tel que la production d'acide gastrique et la vitesse intestinale.

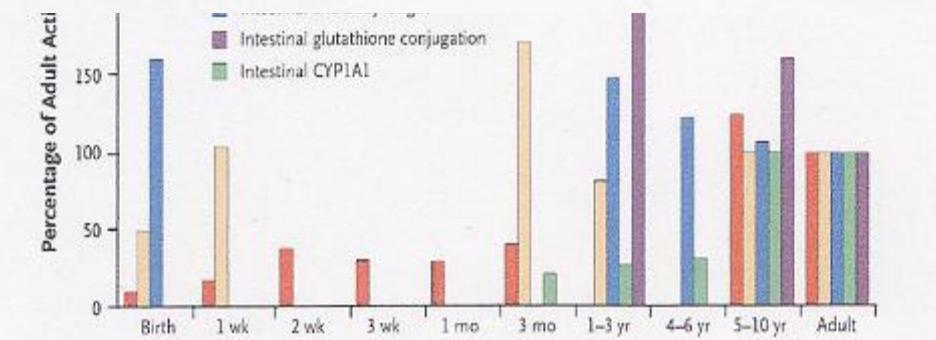
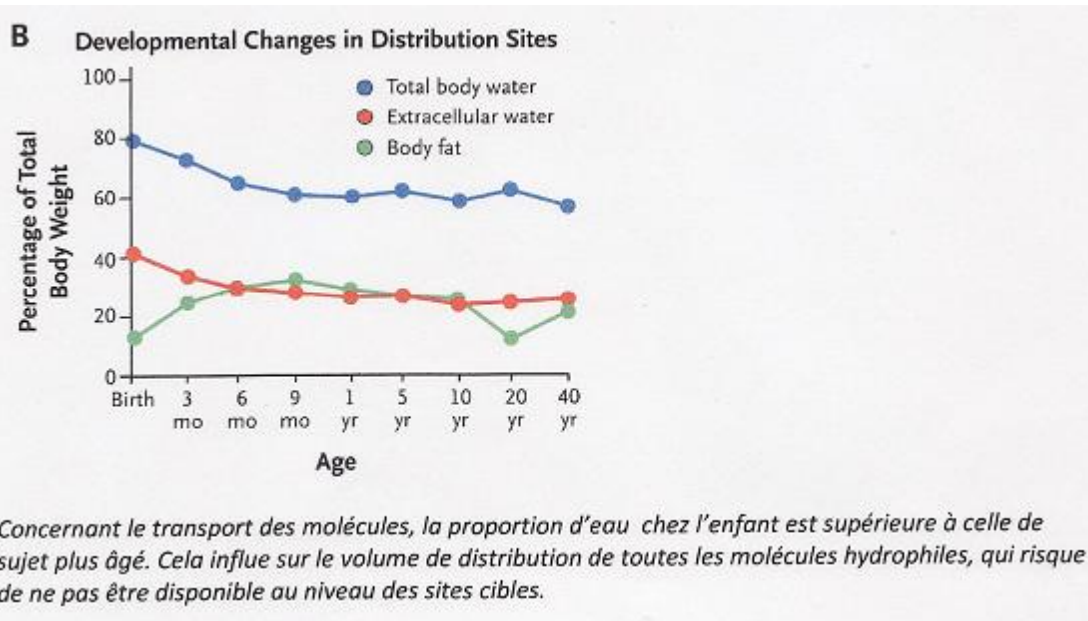
En rouge : production d'acide gastrique qui est très faible à la naissance puis augmente progressivement. Ce facteur est à prendre en compte car de nombreux médicaments par voie orale nécessitent un pH spécifique pour pouvoir être absorbés.

En bleu : capacité de conjugaison, (2eme étape des métabolismes), entre 1 et 3 ans la capacité de conjugaison est très supérieure à celle de l'adulte. Pour les médicaments qui sont conjugués et donc éliminés par cette voie, les doses doivent être augmentées.

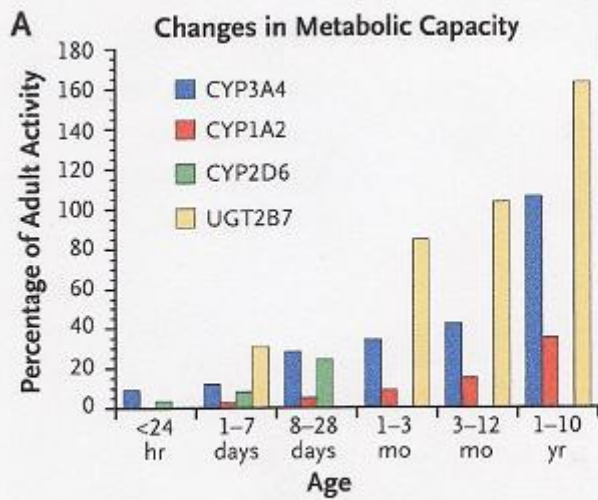
En vert : le CYP1A1 est absent jusqu'à 3 mois de vie, on ne doit donc pas donner de médicament métabolisé par cette voie au nouveau né.

Ainsi chez l'enfant, on fait un choix parmi les molécules existantes en fonction des spécificités de leur métabolisme.

b) Composition corporelle



c) La maturation métabolique



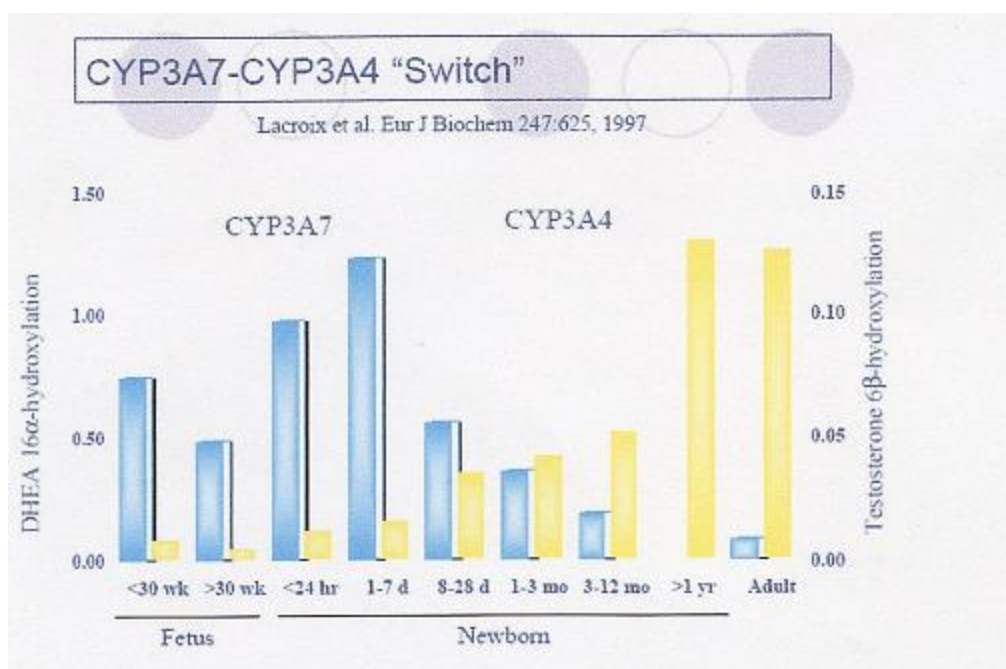
En abscisse l'âge et en ordonné le pourcentage d'activité métabolique des enzymes par rapport à celles de l'adulte.

La capacité métabolique de l'enfant par rapport à celle de l'adulte est variable pour chacune des voies métaboliques. Celles-ci doivent être étudiées indépendamment les une des autres : Le CYP3A4 (le plus important) est quasiment inexistant à la naissance et va augmenter jusqu'à l'âge adulte (évolution similaire pour le UGT2B7 et LE CYP2D6). Ce type d'évolution concerne la majorité des enzymes mais à des vitesses différentes, le 2B7 à 10 ans à une activité de 160% par rapport à celle d'un adulte (les doses doivent donc être augmentées) alors que pour le 3A4 les 100% d'activité sont atteints à 10ans.

Ainsi pour l'enfant la maturation physiologique des enzymes est un facteur même plus important que le génotype. Un nouveau-né avec un génotype normal peut donner l'impression d'être déficitaire pour une enzyme car celle-ci n'est pas mature. On va donc pour l'enfant se concentrer sur la clinique c'est-à-dire la concentration d'enzyme dans le sang, alors que chez l'adulte il suffit de connaître le génotype pour anticiper sa réponse aux médicaments.

Le fœtus : le fœtus a-t-il une défense vis-à-vis des médicaments pris par la mère pour ses propres pathologies ?

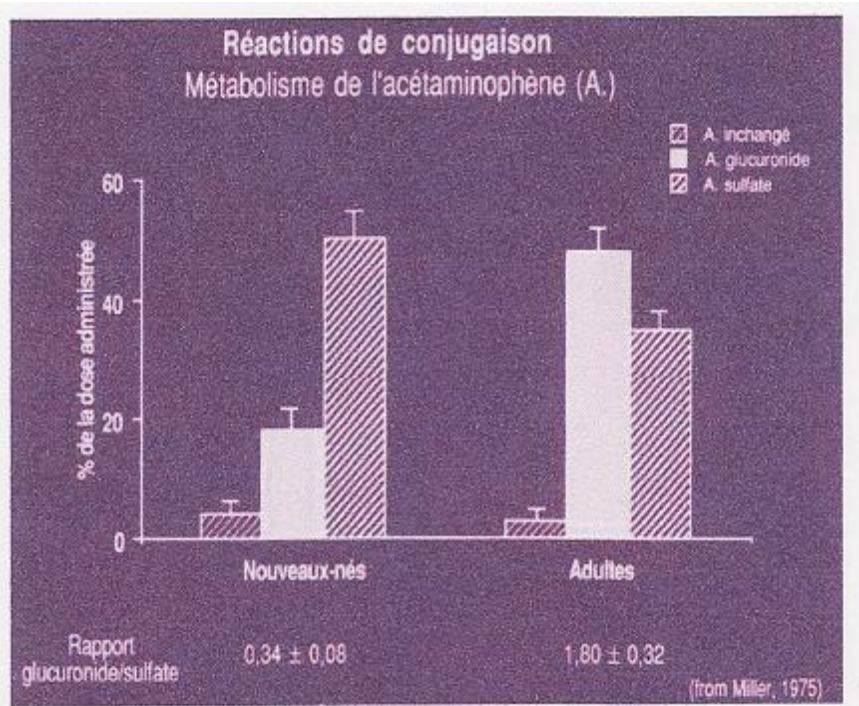
Le placenta est une barrière qui va diminuer au maximum le passage des molécules prises par la mère vers le fœtus. De plus le fœtus en lui-même a un petit métabolisme dont l'enzyme la plus active est le CYP3A7 très proche du CYP3A4 chez l'adulte.



Le 3A7 majoritaire chez le fœtus diminue après la naissance remplacé progressivement par le 3A4 chez le nouveau-né puis chez l'adulte où elle sera l'enzyme la plus importante du métabolisme. Jusqu'à 7 jours de vie le 3A4 est encore très faiblement présent, les médicaments doivent donc être très précisément dosés et monitorés (bien que les quantités de sang prélevées restent faibles du fait de leur volume sanguin limité). Ainsi pour le nouveau né les traitements sont très spécifiques.

Par exemple : l'administration de paracétamol au nouveau-né va donner plus de sulfoconjugué que de glucoconjugué car, au contraire de chez l'adulte, la sulfoconjugaion est plus mature que la glucoconjugaion.

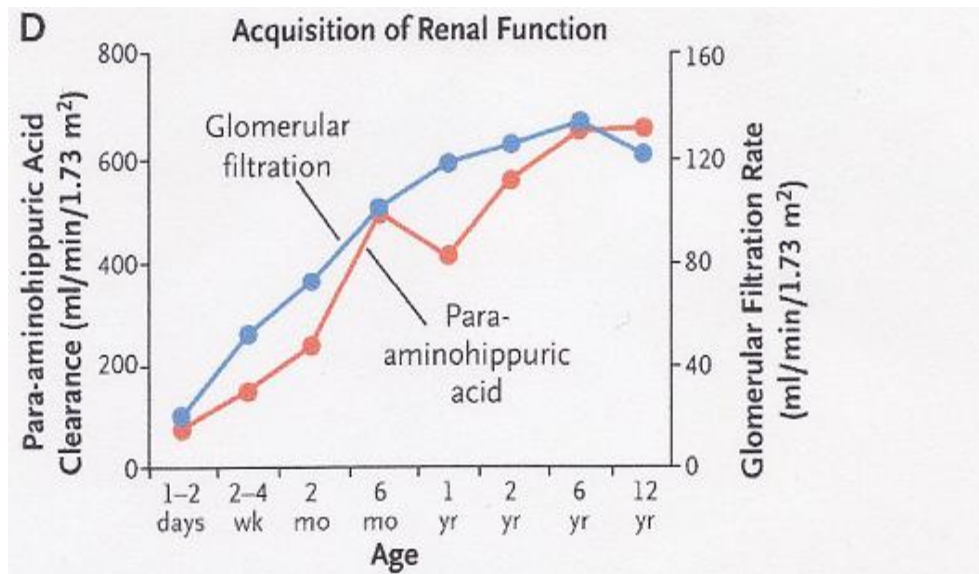
On voit sur le graphique les concentrations des différents métabolites du paracétamol. Avec l'âge les voies métaboliques vont évoluer pour obtenir la voie majoritaire de l'adulte vers 10-12ans.



d) La fonction d'élimination rénale

La fonction rénale chez l'enfant apparait progressivement, l'élimination des médicaments sera donc différentes de celle de l'adulte.

La maturation en fonction de l'âge est très rapide. Dès 6 mois environ, on a une filtration glomérulaire suffisante pour éliminer les médicaments, équivalente à celle de l'adulte.



Résumé : en fonction de l'âge

L'absorption est différente avec une maturation lente.

On ne peut extrapoler les données de biodisponibilité de l'adulte à l'enfant.

La distribution des médicaments est relativement peu importante car le métabolisme est très différent selon l'âge.

L'élimination rénale est différente.

3) Importance de l'adaptation posologique

Variabilité pharmacocinétique

Risque de toxicité au cours du développement

.La vitesse de maturation est variable selon les enfants. Aussi, la variabilité pharmacocinétique à l'intérieur d'un même groupe d'âge est d'autant plus importante que le groupe d'âge est grand. Chez l'enfant on prend des groupe d'âge petit car la maturation est très hétérogène ce qui s'ajoute à la variabilité inter individuelle.

. Tenir compte de l'immaturation pharmacocinétique (métabolique) pour adapter les médicaments et schémas posologiques à l'enfant.

.Les risques toxiques sont d'autant plus importants que l'enfant est petit.

Métabolise peu et élimine peu donc les concentrations peuvent rapidement devenir toxiques. De plus un nouveau-né hospitalisé a généralement de nombreux traitements avec un risque d'interaction médicamenteuse.

II) Monitoring des médicaments

Arguments justifiant le monitoring d'un médicament : Ces 6 conditions doivent être remplies :

Relation « concentration – effet » positive : *il ne sert à rien de mesurer les concentrations plasmatiques d'un médicament s'il n'y a pas de relation entre la concentration et l'effet. En pédiatrie on transpose les marges thérapeutiques obtenue par des études chez l'adulte puis on observe en clinique ce qui change.*

Fourchette thérapeutique étroite : *Il faut élaborer une posologie précise parce qu'il existe un seuil à partir duquel apparaît l'efficacité et un seuil supérieur de concentration à partir duquel apparaît la toxicité. Il faut éviter le sous-dosage et le surdosage. Réalisé spécifiquement pour les médicaments à index thérapeutique étroit, les immunosuppresseurs en particulier, donné par exemple lors d'une greffe de rein et dont la toxicité affecte justement les reins ou dont l'insuffisance provoque un rejet de la greffe.*

Variabilité pharmacocinétique élevée : *si on donne la même dose à tout le monde, et que tout le monde à la même concentration, il est inutile de la mesurer.*

Méthode de dosage validée : *rapide et fiable. Chez l'enfant on transpose les doses en les diminuant.*

Paramètre validé à partir d'une concentration

Valeur cible définie : *seul paramètre discutable elle peut ne pas être complètement définie. On peut avoir à rechercher des associations entre effets indésirables et surdosage par exemple.*

Dans les études on prend en compte la cinétique ainsi que la génétique (on étudie tous les gènes impliqués dans le métabolisme de la molécule cible) puis on réalise des modèles. Chez l'enfant ce sont des études de population car on ne peut pas trop les prélever, on ne peut donc pas réaliser une cinétique individuelle.

Par exemple on prélève 10 patients à T1 et T8 ,10 autres à T2 et T12 ... et on obtient au final une moyenne révélant la cinétique de population.

Le monitoring ne se fait pas, en général, sur une cinétique complète. Des formules permettent d'établir à partir de quelques prélèvements la cinétique du patient en question, les modèles permettent ainsi d'avoir l'AUC (Area Under Curve) du patient sans que le suivi médical soit trop lourd (hospitalisé en HDJ)

Ces modèles sont établis d'après le plus de facteurs possibles : facteurs génétique (trouver le polymorphisme dont des études ont montrées qu'ils avaient un impact métabolique), sexe, âge, fonction rénale. On a ainsi des modèles de plus en plus précis spécifique à chaque patient grâce à la prise en compte de facteur génétique.