

Adaptation des traitements à la variabilité individuelle

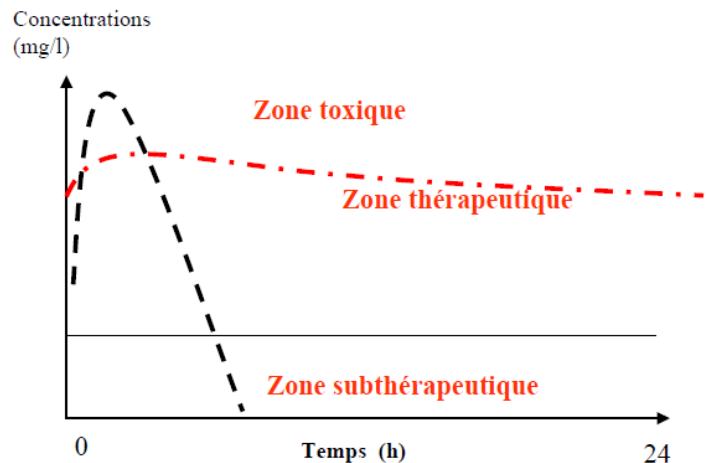
Objectifs : Connaître l'influence des états physiologiques sur les médicaments (Grossesse, Nouveau-né, enfant, Personne âgée)

Généralités

Pharmacocinétique = ADME (Absorption ou résorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion)

⇒ Variations des concentrations plasmatiques des médicaments

Marge thérapeutique étroite



Modification de la pharmacocinétique pendant la grossesse

• Résorption

Diminution motilité gastrique & péristaltisme intestinal / augmentation [progestérone]

Augmentation temps de vidange gastrique et transit intestinal

Diminution sécrétion gastrique : augmentation pH (modification solubilité et résorption médicaments)

Résultante : dépend des caractéristiques de la substance (liposolubilité, pKa), dépend du stade de la grossesse

• Distribution

Augmentation volume de distribution (augmentation volume plasmatique)

Augmentation eau totale du corps

Diminution progressive concentrations plasmatiques

Adaptation posologies au 3^{ème} trimestre

Diminution liaison aux protéines plasmatiques : augmentation fraction libre du médicament

Augmentation masse lipidique (2 premiers trimestres) : modification diffusion médicaments lipophiles

• Métabolisme

Imprégnation hormonale (œstrogènes, progestérone)

• Élimination

Augmentation débit sanguin rénal, augmentation filtration glomérulaire : excrétion accélérée des médicaments éliminés par le rein

Adaptation des posologies à la hausse (attention post-partum, revenir à la posologie initiale)

• En pratique

Résorption et métabolisme peu modifiés

Distribution et excrétion : modifications +++ en fin de grossesse

Modifications de la Pharmacocinétique chez le nouveau-né et l'enfant

Schéma posologique : dose unitaire rapportée au poids, espacement des doses, voie d'administration

- **Définitions**

Prématurité : ≤ 36 SA

Nouveau-né à terme : ≥ 37 SA

Nouveau-né : J0 – J27

Nourrisson : physiologique (J28 – 2 ans), administrative en France (J28 – 30 mois)

Enfant : physiologique (2 ans - 18 ans), administrative en France (30 mois – 15 ans)

- **Résorption**

Voie cutanée : rapport élevé entre surface cutanée et poids, absorption médicaments $>$ adulte, peau immature (risque lésions et augmentation passage systémique), risque effets systémiques +++

Voie orale : hypochlorhydrie gastrique, diminution vidange gastrique = T_{max} retardée, alimentation lait riche en lipides (modification résorption certains médicaments)

Voie rectale : pratique si vomissements, utile en situations d'urgence

Voie intra-musculaire : à éviter, sauf vaccins

- **Distribution**

Nouveau-né : masse adipeuse $<$ adulte, augmentation volume de distribution (dose unitaire /kg plus élevées chez enfant / adulte)

Nourrisson : augmentation volume de distribution

Diminution liaison protéines plasmatiques : augmentation fraction libre médicaments

Barrière hémato-encéphalique immature chez le nouveau-né : augmentation diffusion médicament dans système li nerveux central, risque de toxicité neurologique

- **Métabolisme**

Nouveau-né : immaturité réaction phases I et II, diminution clairance et vitesse d'élimination (risque de surdosage médicaments éliminés / foie)

Nourrisson : activité métabolique importante, augmentation clairance (rapprochement doses unitaires après période néonatale)

Vitesse de maturation voies métaboliques variables, même puberté

- **Élimination**

Fonctions rénales réduites et immatures

Filtration glomérulaire : 30% celle de l'adulte

Diminution sécrétion tubulaire

Risque surdosage médicaments éliminés / rein sous forme inchangée

Modification de la pharmacocinétique chez la personne âgée

• Résorption

Modalités d'administration et forme galénique d'un médicament influencent la résorption

Voie orale : formes pharmaceutiques solides = problème, formes pharmaceutiques liquides mieux adaptées

Augmentation pH gastrique, ralentissement de la vidange gastrique : diminution vitesse de résorption

Aucune modification de la quantité résorbée

Attention aux facteurs de variation : états pathologiques et traitements concomitants

• Distribution

Modification masse corporelle : augmentation des graisses (accumulation médicaments liposolubles dans les graisses), diminution eau intra-cellulaire (augmentation [médicaments hydrosolubles])

Modification de la fixation aux protéines plasmatiques : diminution taux d'albumine plasmatique, augmentation fraction libre active et risque de toxicité

• Métabolisme

Diminution capacité hépatique à métaboliser les médicaments

Diminution de la fonction hépatique

Diminution de la clairance hépatique : augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie d'élimination

Peu de modification posologique

• Élimination

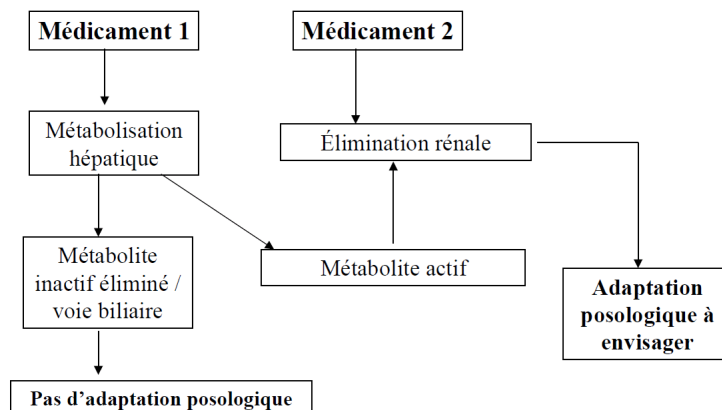
Diminution progressive de la fonction rénale

Diminution filtration glomérulaire : principales modifications des paramètres pharmacocinétiques : diminution clairance rénale et augmentation demi-vie

Adaptation posologie : diminution de la dose ou allongement de l'intervalle posologique

Évaluation fonction rénale sur **clairance de la créatinine** et pas créatininémie

Fonction rénale et personne âgée



Modification de la pharmacodynamie chez la personne âgée

Chez personne âgée variabilité pharmacodynamique liée à :

- ⇒ Une altération de certains organes et/ou systèmes de régulation de l'homeostasie
- ⇒ Une altération des récepteurs et/ou des voies de signalisation

Exemple : les benzodiazépines

Choisir la molécule : la moins lipophile, éliminée par conjugaison, à demi-vie intermédiaire

Diminuer la posologie de moitié par rapport à adulte jeune