



« ED - Classes pharmacologiques, terrains à risque, interactions »

Sources de variabilités et cas cliniques

Dr Olivier MATHIEU

MCU-PH Pharmacologie Médicale et Toxicologie

UFR-Médecine, Université de Montpellier

PLAN

- Variabilités de la réponse pharmacologique
- Exploration d'un EIG (Effet Indésirable Grave)
- Exemple de prise en charge clinique s'appuyant sur un STP
- Question « clinique » anticoagulants
- Cas clinique intégré

Variabilité de la réponse pharmacologique

Citez des catégories de patients pour lesquels vous pouvez suspecter un risque lié à une variabilité de la réponse pharmacologique

Variabilité de la réponse pharmacologique

Prescription hors AMM et
recommandations

AMM, rapport bénéfice/risque, individualisation

Des données des essais cliniques = **la loi générale**

= population d'étude sélectionnée (screening complet)

= observation de la population sélectionnée

But : produire un rationnel du rapport bénéfice / risque

Confrontées à une situation clinique particulière = **le cas d'espèce**

= patient aléatoire non « screené »

= avec son patrimoine physiologique et génétique, et ses comorbidités, connus et cachés

But : individualisation = **adaptation posologique** de la prise en charge permettant un succès thérapeutique

Intérêt de la « jurisprudence » = **cas cliniques à problèmes**

Variabilité de la réponse pharmacologique

Femme enceinte

Cas clinique

Votre cousine, Mme S. Gros, est épileptique.

Initialement stabilisée avec un traitement par acide valproïque, Mme Gros est mise sous lamotrigine pendant sa grossesse.

Tout se passe bien, accouchement inclus puisqu'elle sort 5 jours après l'accouchement.

Le lendemain de son retour à domicile elle se réveille confuse et présente un nystagmus.

Elle s'inquiète car elle ne connaît pas ces symptômes et vous appelle en précisant qu'elle n'a pas modifié son traitement depuis un mois.

Que suspectez-vous et que lui conseillez-vous ?

Grossesse

Impacts pharmacodynamiques :

Action chez le foetus : souhaitée ou délétère

Tissus de la reproduction (utérus, sein) :

PD peut être affectée par l'environnement hormonal

Autres tissus : PD peu modifiée

Grossesse

Impacts pharmacocinétiques :

Phase de distribution surtout :

Augmentation du volume de distribution

→ augmenter les doses (réduction après accouchement)

Anesthésiques locaux :

- forte liaison à l'albumine adulte
 - faible liaison à l'albumine fœtale
- toxicité fœtale

Variabilité de la réponse pharmacologique

Sujet âgé

Sujet âgé

Impacts des pathologies associées :

- Co-médications et interactions
 - Néphrotoxicité iatrogène
 - Difficultés d'observance
 - Modification régime alimentaire
 - Troubles cognitifs
 - Difficultés économiques
 - Hyposialorrhée
- 6-8 lignes de traitement / patient, incidence des EI multipliée par 2 (erreurs prescription, erreurs d'administration)**

Sujet âgé

Règles :

Bilan des traitements associés → déduire les risques

Limiter le nombre de prises et faire coïncider avec les autres prises

Favoriser les présentations avec les emballages mentionnant les jours de la semaine

Cas clinique

M. Risque, 75 ans, 1,61 m, 46kg vous consulte pour douleur dentaire le 14 août.

Il apparaît fatigué.

Il est de nature anxieuse, terrain traité depuis plusieurs années par diazépam 10mg/j. Il n'a pas d'antécédents notables notamment cardiovasculaires.

Vous lui prescrivez du paracétamol car rien n'apparaît urgent au niveau bucco-dentaire et vous allez faire le pont. Vous lui donnez rendez-vous à votre retour.

A votre retour sa famille vous appelle pour annuler le rendez-vous car M. Risque a été admis en réanimation pour dépression respiratoire. Il ne se réveille pas depuis 3 jours. Que s'est-il passé ?

Cas clinique

Anamnèse :

Douleurs dentaires automédiquées ibuprofène

Créatininémie 110 μM (N 65-120) le 30/06

Données biologiques admission :

Opiacés +

Créatininémie 170 μM

Cas clinique

Insuffisance rénale basale

Majoration fonctionnelle par déshydratation

Majoration fonctionnelle par AINS

Accumulation diazépam en mésusage, ralentissement métabolisation, accumulation

Codéine en automédication à l'origine de la dépression respiratoire

Sujet âgé

Impacts pharmacodynamiques :

Sensibilité accrue (PK et homéostasie altérées)

- aux effets neuropsychotropes (effets sédatifs, anticholinergiques centraux)
- à l'hypotension orthostatique (diminution du baroréflexe),
- à l'hypoglycémie (perturbation de la glycorégulation)

Récepteurs : diminution de la réponse aux récepteurs bêta

Sujet âgé

Impacts pharmacocinétiques :

Régression linéaire des fonctions physiologiques avec l'âge, significativité clinique à des âges différents

Surtout atteinte de la fonction rénale

Mais aussi cumul d'autres dysfonctions dont la résultante affecte la PK

Sujet âgé

Impacts pharmacocinétiques :

Etape de métabolisation :

- Phase 1 réduite, phase 2 peu modifiée
- Rôle majeur du flux sanguin hépatique
- Réduction des capacité de régénération (alcool, hépatites) donc attention aux atteintes récentes
- Insuffisance cardiaque → réduction des capacités hépatiques du flux sanguin hépatique
- Dénutrition → réduction des capacités hépatiques par carence protéique

Sujet âgé

Impacts pharmacocinétiques :

Etape d'élimination :

- Réduction de la masse rénale
- Créatininémie modulée par la perte de la masse musculaire
- Demi-vie augmentée

Mais 1/3 des patients âgés ont une fonction rénale satisfaisante → alors risque de sous-dosage si réduction automatique de posologie

Majoration de l'insuffisance rénale par déshydratation
(fonctionnelle, réversible par hydratation)

Sujet âgé

Classes à risque :

Hypnotiques et sédatifs (barbituriques et benzodiazépines)

Majoration de la demi-vie par réduction de l'excrétion rénale et/ou hépatique (métabolisme ou non, métabolite actif ou non)

Sujet âgé

Classes à risque :

Analgésiques :

- Opioïdes :

Altération pharmacocinétique + vulnérabilité respiratoire

Mais pas raison de ne pas utiliser (douleurs cancéreuses...)

- AINS :

CI > 65 ans, corticoïdes mais ostéoporose et plus d'incidence d'EI

Sujet âgé

Classes à risque :

Anti-infectieux :

- Réduction de la clairance rénale des bêtalactamines, des aminosides, des fluoroquinolones
- Modification de la résorption des antifongiques azolés par l'acidité gastrique

Variabilité de la réponse pharmacologique

Sujet diabétique

Patient diabétique

Impact pharmacodynamique :

- Cicatrisation ralentie

Impact pharmacocinétique :

- Résorption modifiée
- Clairance rénale réduite

Cas clinique

Un patient de 52 ans avec une hygiène buccodentaire inexistante, éthylique chronique d'allure physique délabrée avec une fonction rénale altérée (DFG estimé à 40 ml/min) vous consulte pour un abcès buccodentaire.

Quelle comorbidité à retentissements pharmacocinétiques et pharmacodynamiques majeurs pouvez-vous suspecter ?

Cas clinique

Un patient de 52 ans avec une hygiène buccodentaire inexistante, éthylique chronique d'allure physique délabré avec une fonction rénale altérée (DFG estimé à 40 ml/min) vous consulte pour un abcès buccodentaire.

Dénutrition, insuffisance hépatique, risque hémorragique

A propriétés pharmacodynamiques identiques quel profil pharmacocinétique privilégier chez ce patient ?

- Élimination rénale majoritaire ?
- Fort effet de premier passage hépatique ?
- ... ?

Cas clinique

Un patient de 52 ans avec une hygiène buccodentaire inexistante, éthylique chronique avec une fonction rénale altérée (DFG estimé à 40 ml/min) vous consulte pour un abcès buccodentaire.

Vous décidez de le traiter par Amoxicilline 2g/8h.

Analyse des schémas posologiques et choix de la posologie

Adaptation posologique des principaux Antibiotiques
à la fonction rénale (adulte)

omed.t
PARIS DE LA CLINIQUE

Spécialités	DCI	Posologie usuelle chez le patient normorénal	CLAIRANCE CALCULEE (mL.min ⁻¹)						
			0 à 10	11 à 15	16 à 20	21 à 30	31 à 40	41 à 50	51 à 60
PENICILLINES (+INHIBITEURS BETA LACTAMASES)									
CLAMOXYL PO	Amoxicilline	1g/8h	1g puis 750mg/24h	1g puis 500mg/8h	Pas d'adaptation posologique, Dmax = 6g/24h				
		1g/12h	1g puis 500mg/24h	1g puis 500mg/12h					
		2g/8h	1,5g/24h	3g/24h					
CLAMOXYL IV	Amoxicilline	100mg/kg/24h	25mg/kg/24h	50mg/kg/24h	Pas d'adaptation posologique, pour poso élevée, réaliser un suivi des concentrations plasmatiques				
		200mg/kg/24h	50mg/kg/24h	100mg/kg/24h					
AUGMENTIN PO	Amox + Ac clavulanique	1g/8h	1g puis 750mg/24h	1g puis 500mg/8h	Pas d'adaptation posologique L'adaptation de la posologie s'effectue en fonction de l'amoxicilline				
		2g/8h	1,5g/24h	3g/24h					

Cas clinique

Le patient se complique et son hospitalisation est nécessaire en raison d'une septicémie.

Un traitement par amikacine et vancomycine est mis en place en probabiliste.

AMINOSIDES			
AMIKLIN (NSFP)	Amikacine	20-30mg/kg en perf de 30 min	Aucun schéma posologique garantissant à la fois une bonne efficacité et une bonne tolérance en cas d'insuffisance rénale. En cas de situation clinique justifiant l'administration, la posologie unitaire ne doit pas être diminuée.

Concentration adaptée au niveau de la cible

→ Relation PK/PD

Un blocage de la cible permanent ?

→ Administration continue ?

→ Valeur résiduelle acceptable avant la prise suivante ?

Ex : antibiotiques temps-dépendants

Une concentration maximale au niveau de la cible ?

→ Administration de fortes doses vérifiées par C_{max}

→ Une toxicité dépendante de l'imprégnation (C_{min})

Ex : antibiotiques concentrations-dépendants

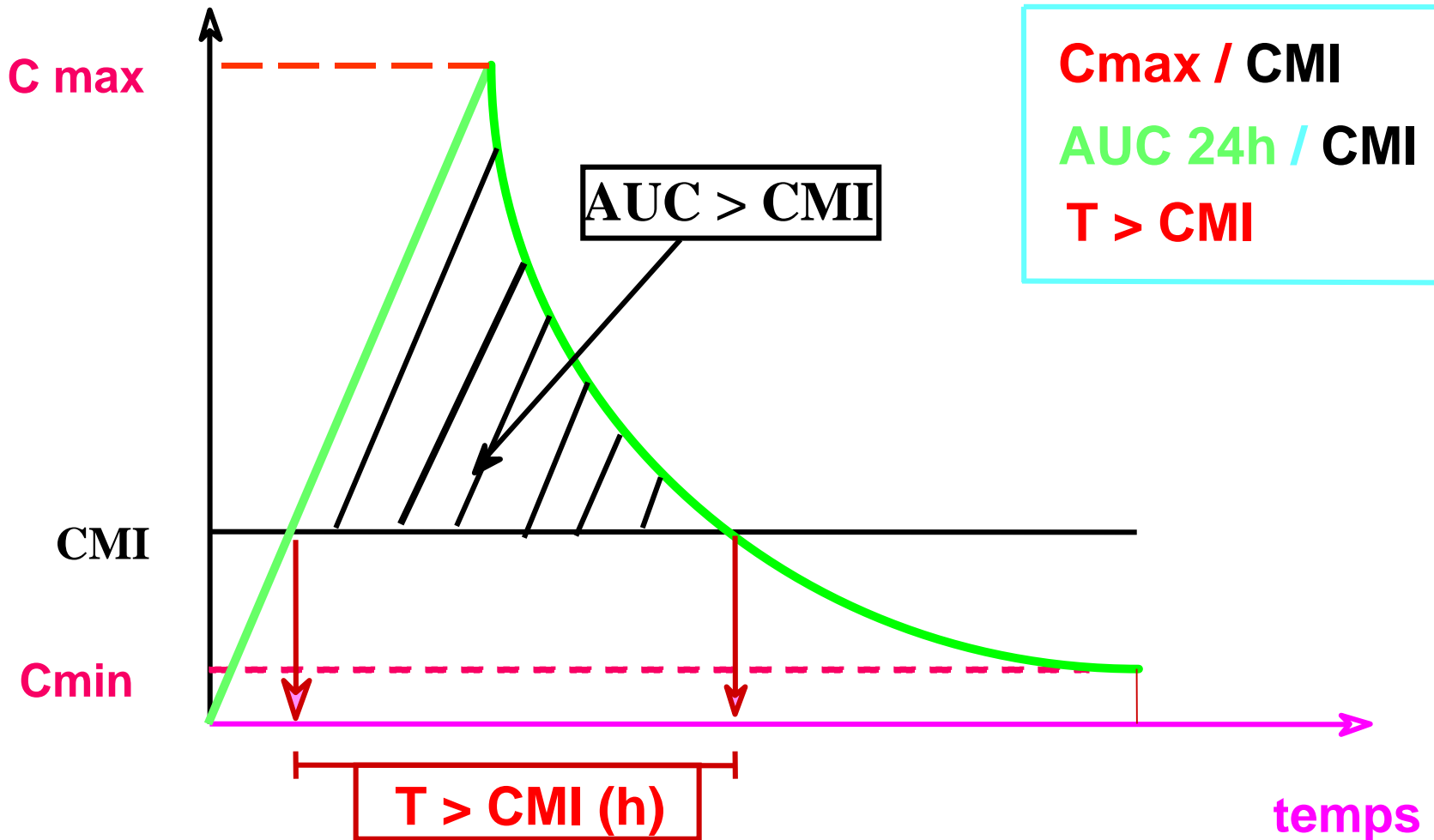
Bases PK/PD

QI : quotient inhibiteur = C_{max}/CMI

ASC inhibitrice (ASCI) = ASC/CMI

T > CMI : temps passé au-dessus de la CMI → pénicillines, glycopeptides

concentration



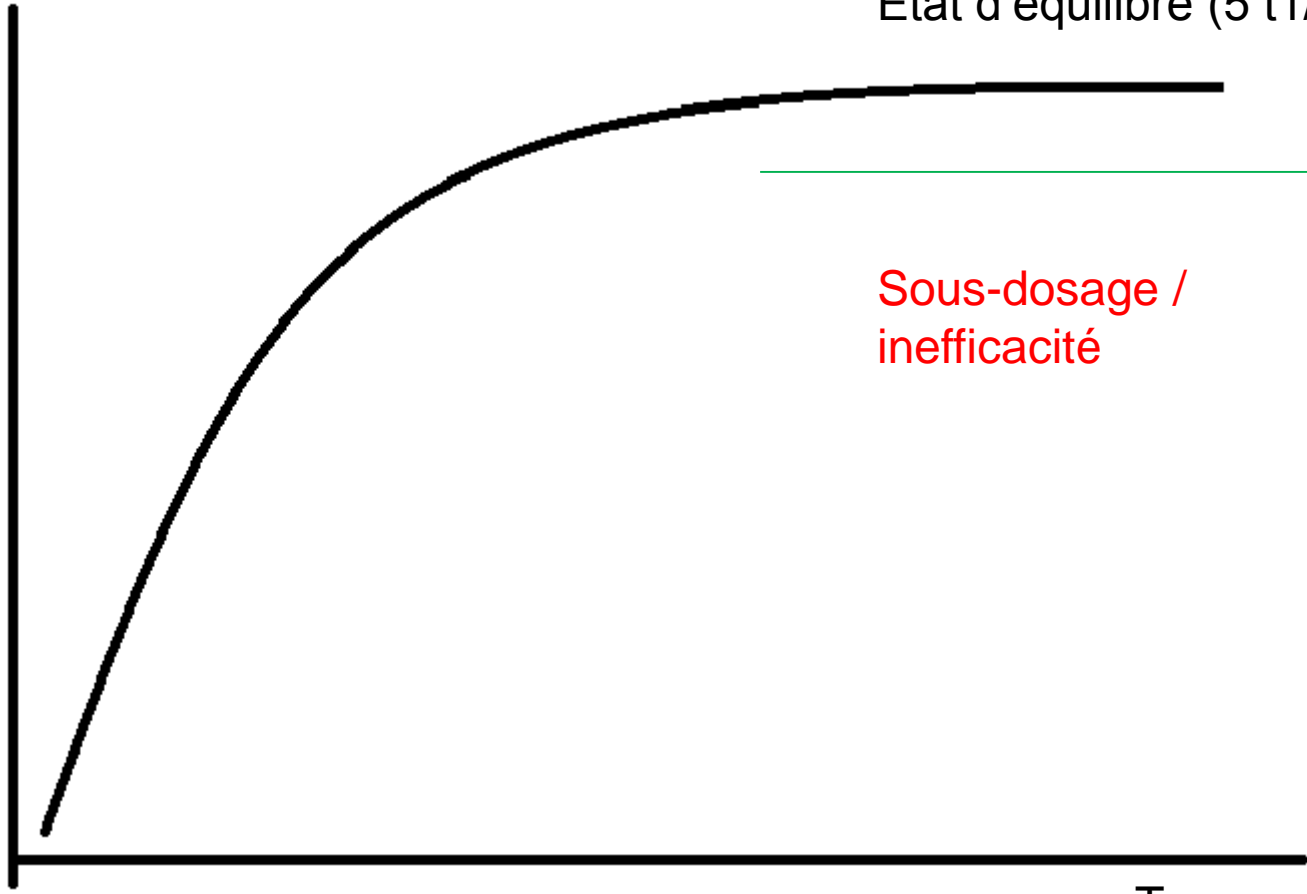
Situation pratique 1

- La vancomycine est un antibiotique réservé à l'usage hospitalier. Elle est administrée généralement en perfusion continue sur de longues périodes et nécessite un STP car :
 - son efficacité est temps dépendante
 - sa néphrotoxicité est concentration dépendante

C'est une molécule éliminée essentiellement par voie rénale

- **Quand faudra-t-il effectuer le prélèvement sanguin ?**

Concentration



Surdosage /
toxicité

Etat d'équilibre (5 t_{1/2})

Sous-dosage /
inefficacité

Temps

Situation pratique 2

- Les aminosides sont des antibiotiques réservés à l'usage hospitalier. Ils sont administrés une fois par jour en IV lente et nécessitent un STP car :
 - leur efficacité est concentration dépendante
 - leur toxicité (néphrotoxicité) est temps dépendante
- Ce sont des médicaments hydrophiles avec un faible Vd et une élimination uniquement rénale
- **Quel(s) prélèvement(s) pourrai(en)t être utile(s) pour un STP ?**
- **Quand faudra-t-il effectuer ce(s) prélèvement (s) ?**

Bases PK/PD

concentration

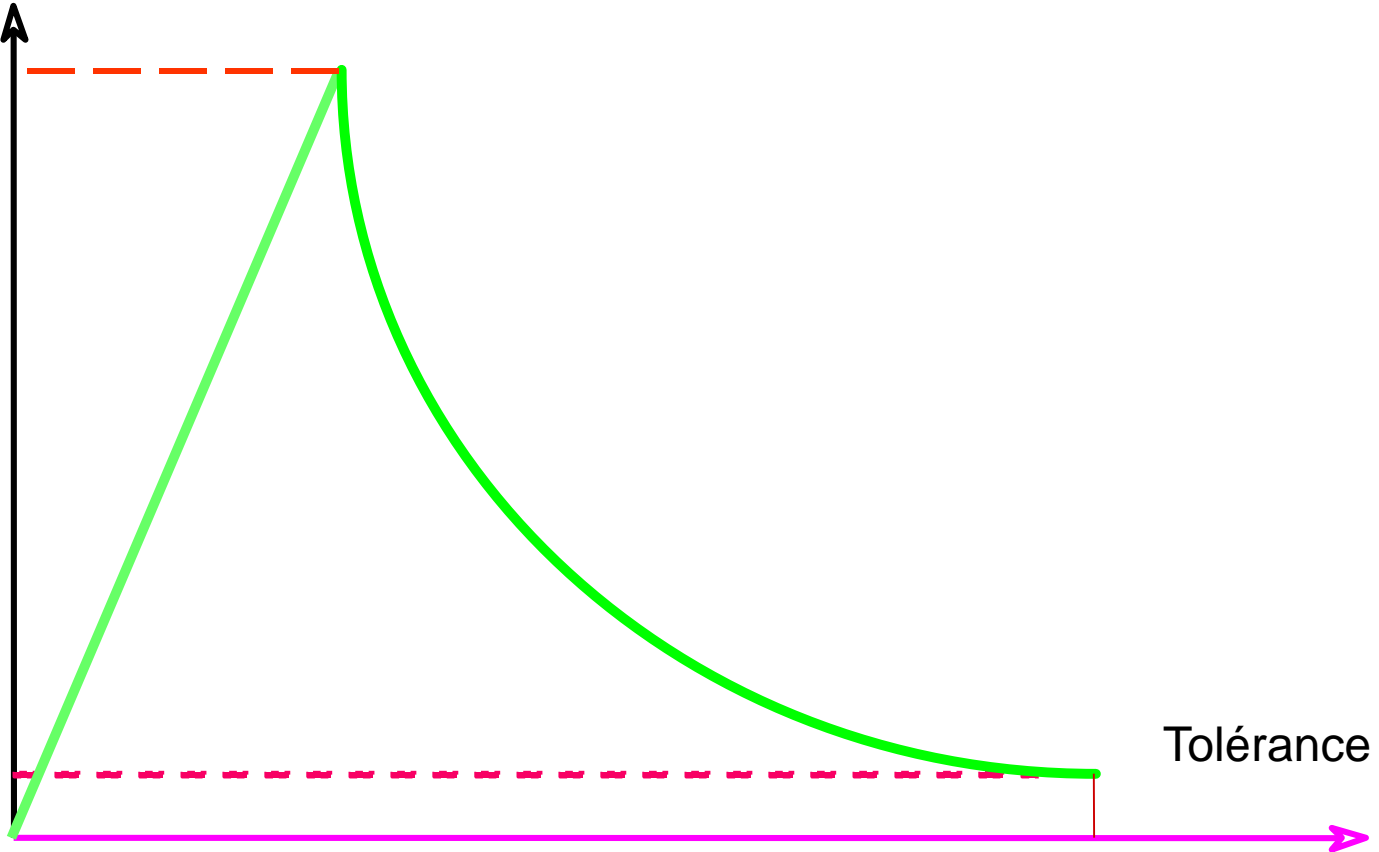
Efficacité

C max

C min

Tolérance

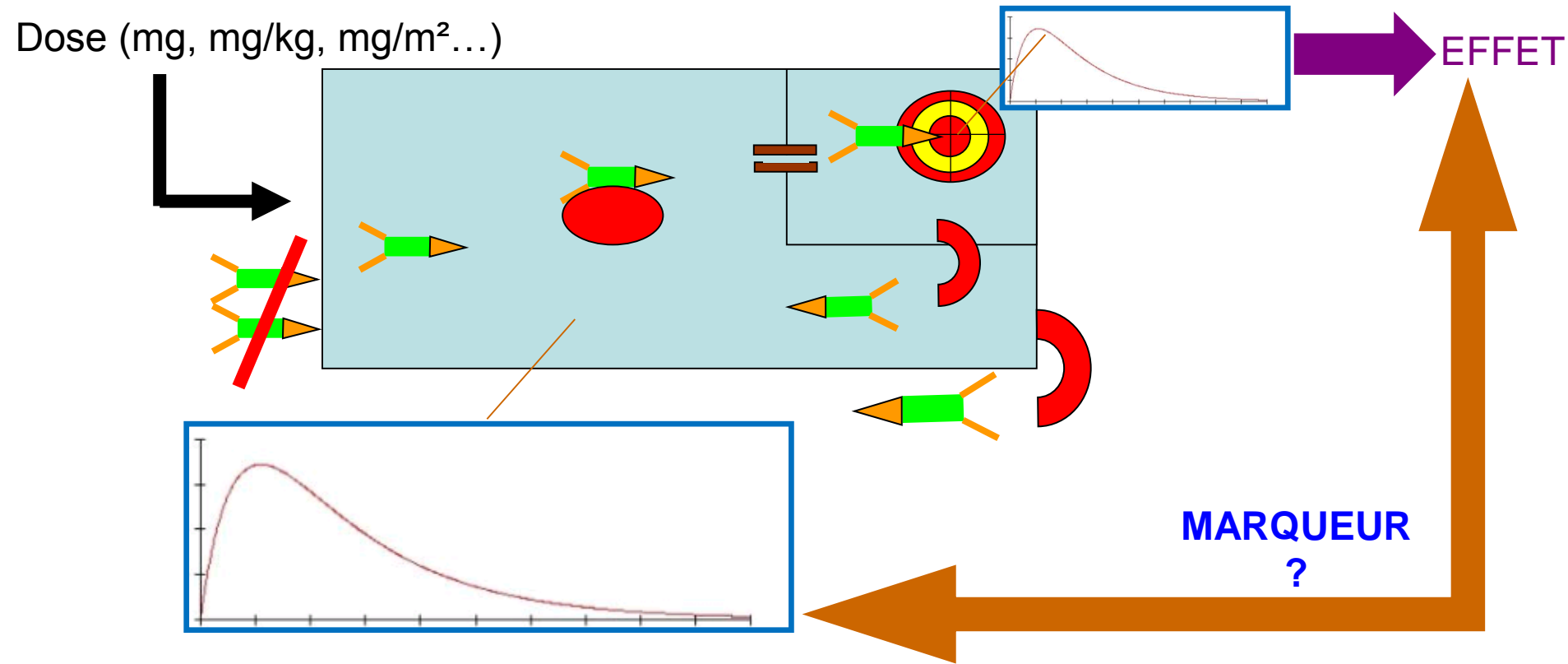
temps



Exploration d'un IEG

- Suite à une chute, Mme XX, 35 ans , 1m70, 48 kg bénéficie d'une réduction de fracture sous anesthésie loco-régionale avec de la ropivacaïne.
- Au cours de l'intervention elle présente des manifestations neurologiques.
- La responsabilité de la ropivacaïne est envisagée.
- Le dosage sanguin réalisé au moment des signes retrouve une concentration thérapeutique de ropivacaïne.
- Ce médicament présente les caractéristiques pharmacocinétiques suivantes :
 - volume de distribution : 47 l
 - liaison aux protéines plasmatiques : 94%
 - demi-vie sanguine : 2 h
 - métabolisme hépatique : important (CYP3A4)
- **Que concluez-vous sur la responsabilité de la ropivacaïne ?**

Relation PK/PD : atteinte de la cible, concentrations au niveau de la cible, effet



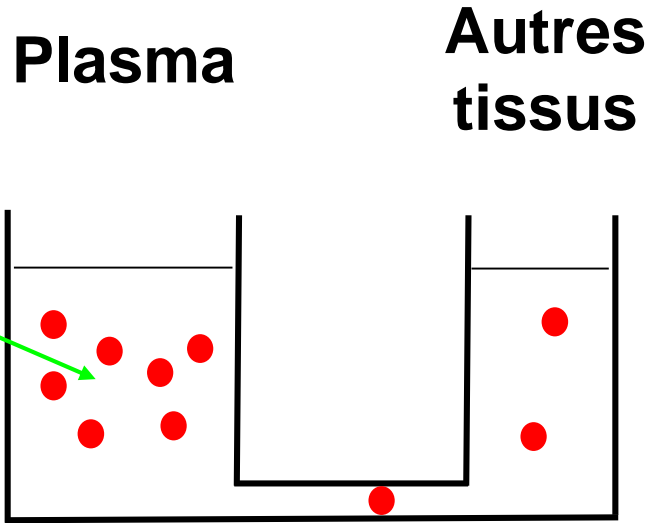
L'étude de relation PK/PD permet l'identification d'un **marqueur** : paramètre pharmacocinétique (PK) bien corrélé à l'activité (PD), activité pouvant être une efficacité ou une toxicité.

Protéinémie normale

Dose 10 ●

C_1

V_p



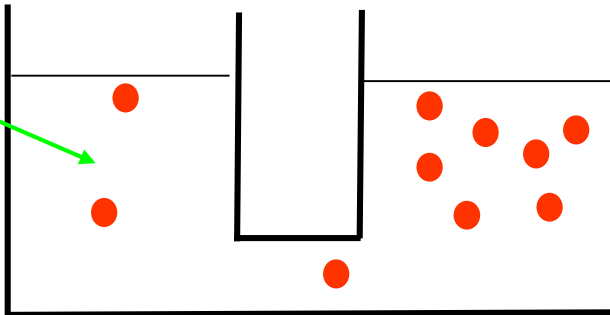
$$V_{d1} = D / C_1$$

Hypo-protéinémie

Dose 10 ●

C_2

V_p



$$V_{d2} = D / C_2$$

$$C = D / V$$

$$V = D / C$$

$$C_1 > C_2$$

$$V_{d2} > V_{d1}$$

STP et clinique

- De la clozapine est prescrite à Mme XX sachant que :
- La clozapine est un antipsychotique de recours.
- Elle est métabolisée en Norclozapine d'activité moindre.
- Elle possède une toxicité hématologique non dose-dépendante
- L'efficacité de la clozapine est dose-dépendante. La posologie doit être adaptée individuellement. Pour chaque patient, la dose efficace minimale sera utilisée.
- Les concentrations plasmatiques de clozapine recommandées sont de 200 – 600 $\mu\text{g/l}$, certains patients peuvent nécessiter des concentrations supérieures à 1000 $\mu\text{g/l}$ (données hors RCP).
- La concentration de la Norclozapine est habituellement 60% de celle de la clozapine.

STP et clinique (suite)

- Madame XX est efficacement traitée par clozapine depuis 6 mois pour schizophrénie réfractaire. Une insertion professionnelle est expérimentée mais Mme XX est un peu stressée dans son nouvel environnement de travail.
- La patiente consulte pour des bouffées délirantes qui semblent réapparaître depuis quelques jours.
- Un contrôle de la clozapinémie est prescrit qui revient à 150 µg/l alors que la précédente valeur efficace était à 400 µg/l.
- **Que suspectez-vous ?**
- **A quelle(s) investigation(s) procéder ?**

STP et clinique (suite)

- La patiente dit respecter la posologie
- Vous appelez le laboratoire de pharmacologie qui vous dit que la norclozapinémie (non rendue) est à 400 µg/l.
- **Quels éléments de discussion vont faire l'objet de la conversation avec le pharmacologue ?**
- **Quelle va être la stratégie de prise en charge avec cette patiente.**
- **Quel va être le type de suivi pour dépister une éventuelle toxicité hématologique ?**

STP : conditions nécessaires

- Existence d'une méthode d'analyse spécifique et sensible, permettant des délais de rendus compatibles avec le temps clinique
- Médicaments à marge thérapeutique étroite
- Efficacité (ou toxicité) difficile à mesurer ou différée
- Peu ou pas de corrélation entre dose et efficacité (ou toxicité)
- **Existence d'une corrélation entre la concentration du médicament et l'efficacité (ou la toxicité)**
- Variabilité PK/PD intra-individuelle (interactions médicamenteuses, évolution clinique...) et/ou inter-individuelle (polymorphisme génétique, pathologies associées...)

Question « clinique »

Mme Vaisseau vient pour un contrôle bucco-dentaire et détartrage. Elle vous explique qu'elle sort d'une thrombose veineuse profonde. Initialement traitée par héparine, elle est aujourd'hui sous warfarine.

Elle vous fait une grande confiance et vous demande ce que vous pensez des nouveaux médicaments directs et pourquoi sa voisine qui a fait un AVC est sous aspirine n'est pas embêtée comme elle par la surveillance de son INR.

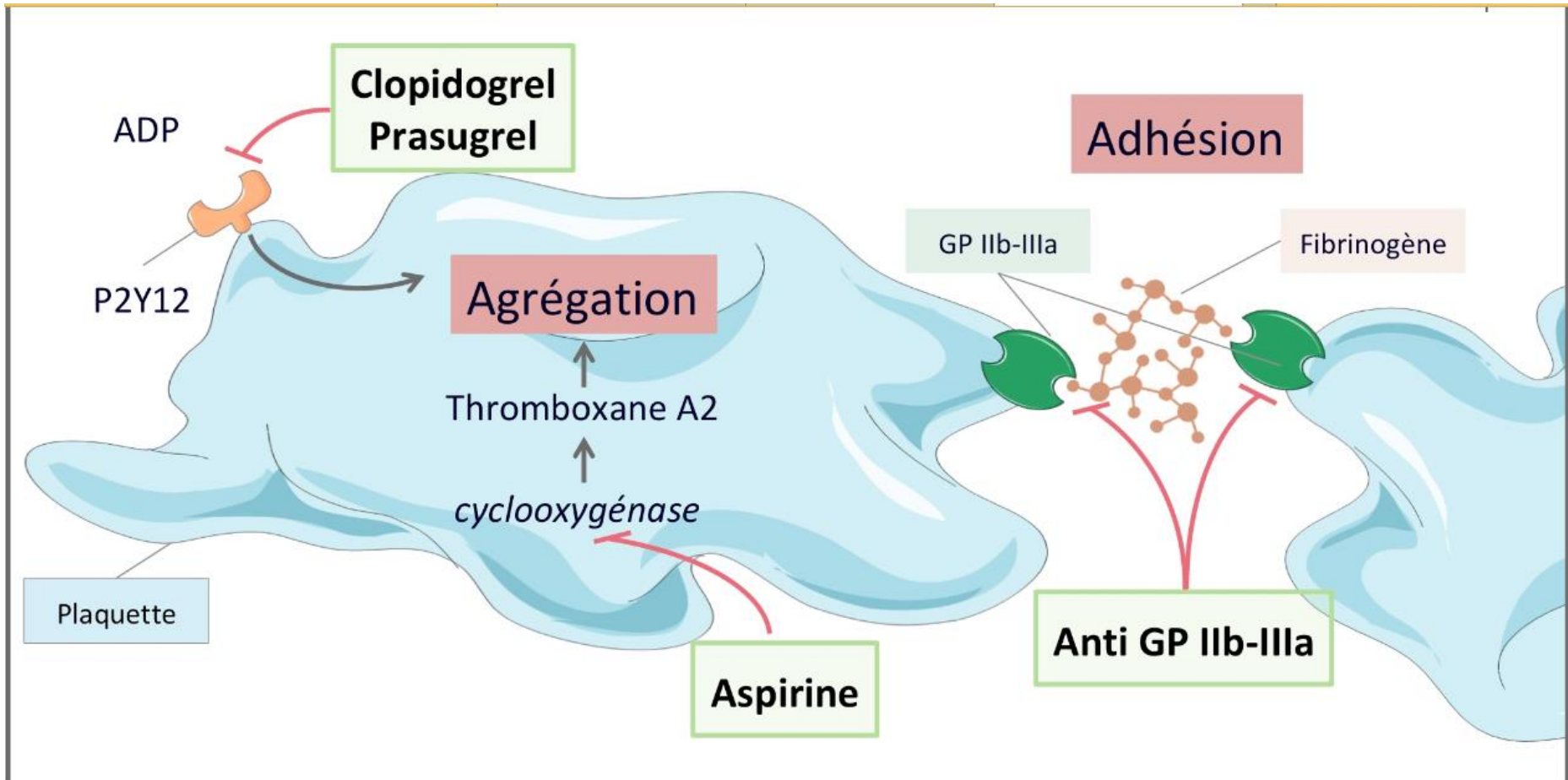
Que répondez-vous ???

Thrombose / hémorragie

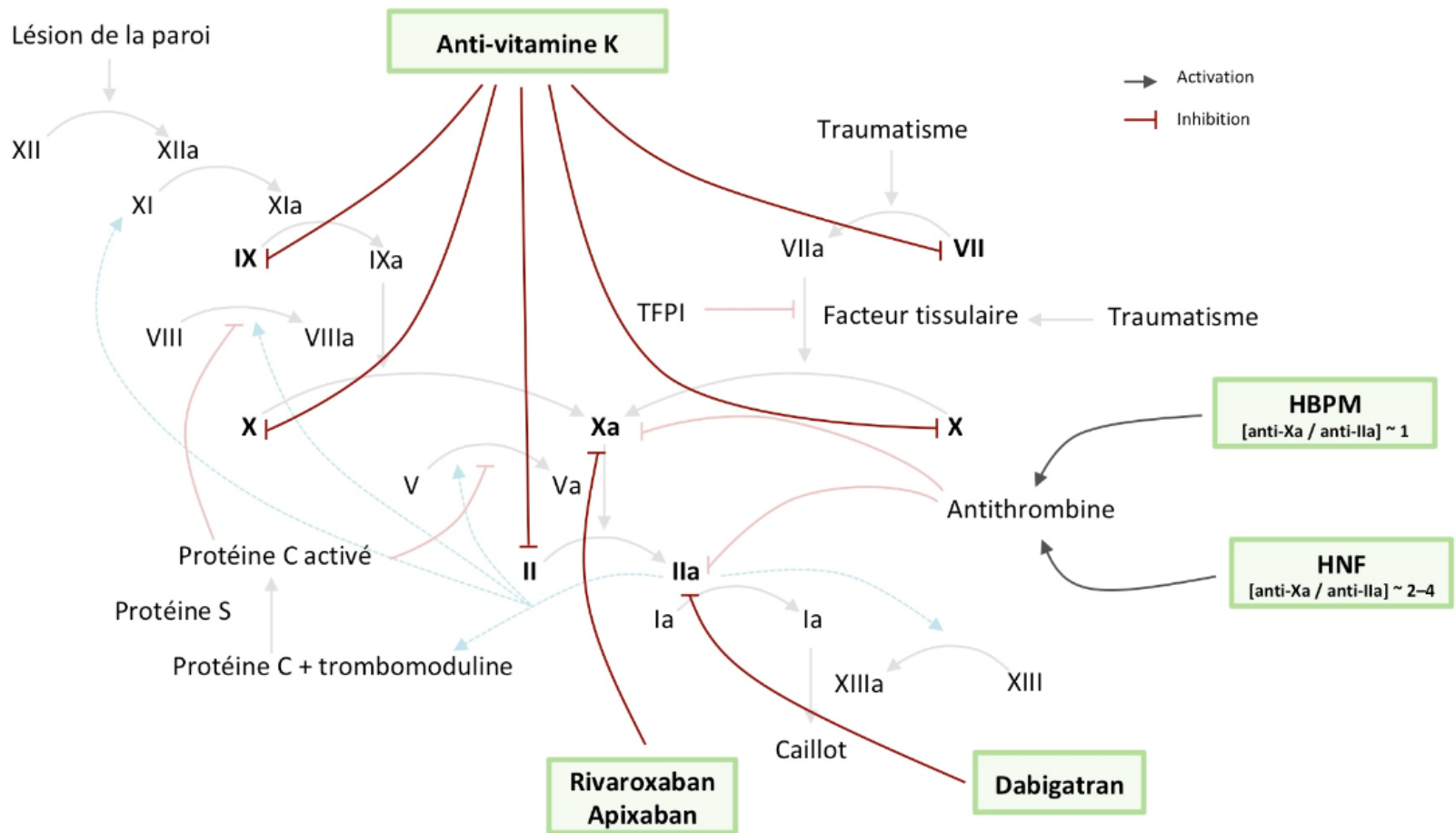
Aspects pharmacodynamiques

Antiagrégants plaquettaires et anticoagulants, quelles différences ?

Antiagrégants



Anticoagulants



Thrombose / hémorragie

Aspects pharmacocinétiques, risques et suivi

Antiagrégants plaquettaires

Aspirine = AINS

Clopidogrel = pro-drug (2C19)

Pas de tests de suivi recommandé

PK/PD : blocage irréversible cyclooxygénase et P2Y12 :
durée d'action > 5j

Thrombose / hémorragie

Aspects pharmacocinétiques, risques et suivi

Anticoagulants injectables

Héparines et antithrombines : variabilité = âge, poids, DFG

Élimination rénale, demi-vie 4h-24h

Tests de suivi : TCA + plaquettes (thrombocytopénie)

Thrombose / hémorragie

Aspects pharmacocinétiques, risques et suivi

Anticoagulants oraux AVK

Variabilité = sources vitamine K – génétique (**VKORC1** complexe époxyde réductase) – pathologie hépatique

IAM 2C19 + 95% lié aux protéines plasmatiques

Élimination métabolique 2C19, demi-vie 10-45h

Antivitamines K (AVK) : inhibiteurs de la synthèse des facteurs vitamino-K dépendants → PK/PD : durée d'action selon turn over

Tests de suivi : INR

Thrombose / hémorragie

Aspects pharmacocinétiques, risques et suivi

Anticoagulants oraux directs

Age, poids, DFG

IAM 2C19

Dabigatran pro-drug (estérase)

IAM : Pg-P, 3A4

Élimination rénale ou mixte 3A4, demi-vie 10h

PK/PD : délai et durée d'action courte

Tests de suivi : IIa et Xa

Cas clinique intégré

- Un patient de 45 ans, qui présente des crises asthmatiformes en milieu empoussiéré, est traité pour une pathologie cardiovasculaire par **warfarine**, **aténolol** (bêtabloquant cardiosélectif) et **hydrochlorothiazide** (diurétique de l'anse).
- Vous envisagez de traiter un problème dentaire par **ibuprofène** + **BIRODOGYL** (spiramycine-métronidazole).

Quelle est la nature du risque pharmacologique ?

Que proposez-vous ?

Cas clinique intégré

Quel est la nature du risque pharmacologique ?

Contexte asthme : AINS déconseillé

Potentialisation PD du risque hémorragique macrolide-AVK, faible avec spiramycine sur inhibition enzymatique, risque flore synthétisant vit K.
Antagonisme PD diurétique-AINS : risque élévation tensionnelle

Possible diminution d'élimination du bêtabloquant avec atteinte bêta2 :
PK sur élimination, risque d'hypotension, risque majorer crise d'asthme

Que proposez-vous ?

Contacteur le médecin traitant, faire contrôler l'INR (pas STP mais STHémato), discuter le choix thérapeutique traitement médicamenteux/extraction, discuter le choix d'un AIS ou d'un antalgique simple, envisager une extraction prochaine.

Cas clinique intégré (suite)

- Quelques semaines plus tard, l'extraction d'une dent est inévitable mais après l'administration de l'anesthésique local le patient vous demande de le laisser aller au toilette où il vomit et a une diarrhée. De retour au fauteuil fait un choc anaphylactique.

S'agit-il d'un surdosage ?

- Vous administrez de l'adrénaline mais le choc est résistant au doses habituelles d'adrénaline.

Pourquoi ?

Quels sont les facteurs qui vont compliquer sa prise en charge ?

Cas clinique 3 (suite)

S'agit-il d'un surdosage ?

Non, réaction d'hypersensibilité dose-indépendante (contexte atopique)

- Vous administrez de l'adrénaline mais le choc est résistant aux doses habituelles d'adrénaline.

Pourquoi ?

Présence du bêtabloquant entravant la composante bêta1 cardiaque, bêta2 vasodilatateur conservée aggravée.

Quels sont les facteurs qui vont compliquer sa prise en charge ?

Hypokaliémie par diurétique et pertes digestives favorisant le risque de torsades de pointes + bradycardie bêta1 : double potentialisation PD