

Pharmaco G – Populations particulières

Différence pharmacocinétique/pharmacodynamie :

Pharmacocinétique : devenir du médicament dans l'organisme (ADME)

Pharmacodynamie : action du médicament sur l'organisme (récepteur, effet)

Populations particulières – Causes physiologiques

NN	Nourrisson	Enfant	Ado	Adulte	Sujet âgé	Grand âge
0-28 j	28j – 23 mois	2-11 ans	12-16 ans	17-65 ans	> 65 ans	> 85-90 ans

Chez l'enfant :

Pharmacocinétique

- ❖ Absorption :
 - Immaturité sécrétion gastrique et biliaire => pH plus élevé
 - Mobilité intestinale augmentée
 - Voies favorisées : voie cutanée (NN et nourrisson +++ ; couche cornée + mince, meilleure vascu), voie pulmonaire
- ❖ Distribution :
 - Augmentation teneur en eau => médocs hydrophiles ont Vd + grand d'où risque de diminution des concentrations circulantes
 - Réduction de albumine et présence d'une compétition de liaison à l'albumine chez nourrisson => risque de diminution de la liaison protéique => augmentation fraction libre
- ❖ Métabolisme :
 - Activité enzymatique hépatique très immature jusqu'à 1 an => élimination des médicaments d'ordremntn métabolisés réduit => Réduire dose par rapport à adulte
 - MAIS certaines enzymes + actives chez enfant que chez adulte => élimination des médocs métabolisés peut être plus importante => Augmenter dose par rapport à adulte
- ❖ Excrétion :
 - Acquisition progressive de fonction rénale jusqu'à 1 an
 - Donc avant 1 an : risque accumulation des médox éliminés rénalement => Réduire dose
 - Attention : corticostéroïdes peuvent ralentir maturation rénale

Effets indésirables propres à enfant

Molécule	Classe	Effet indésirable	Commentaire
Tétracycline	Antibiotique (Cycline)	Coloration irréversible jaune / grises des dents	Se fixe sur les os et dents en formation CI si âge < 8 ans
Métoclopramide	Anti-émétiques	Syndrôme parkinsonien, mouvements anormaux	Antagoniste de la dopamine CI si âge < 18 ans
Carbocysteine	Mucolytique Anti-tussif	Surencombrement bronchique / Insuffisance respiratoire	CI si âge < 2 ans

Chez le sujet âgé

- > 75 ans ou >65 ans si polypathologie
- 10-30% des admissions en gériatrie liée à iatrogénie dont 50% prévisibles (= évitables)
- Fonctions cardiaque/digestive/rénale/respiratoire/hépatique diminuées, pertes osseuse et musculaire, perméabilité BHE accrue, hypoprotidémie, hypoalbuminémie
- Risque iatrogène accru : anticholinergiques, sédatifs
- Rendre administration aisée : difficulté des médicaments sécables, limiter nbr administrations, utiliser horaires mémorisables
- Education thérapeutique au patient ET à son entourage
- SURVEILLER +++

Femme enceinte

❖ Tératogénicité

- J0-J13 : tout ou rien (défaut d'implantation ou OK) ; J13-5SA : risque malformatif ; reste grossesse : risque de retard de croissance des organes, risque d'effets foetotoxiques des médicaments
- Risque malformatif naturel : 2-3%
- Risque malformatif maximal : anti-acné, sulfamides hypoglycémifiants, acide valproïque, carbamazépine, anticancéreux (anti-foliques++) : 20-30%

CALENDRIER DE LA TÉRATOGENÈSE	
Du 13 ^{ème} au 25 ^{ème} jour	Système nerveux central
Du 20 ^{ème} au 40 ^{ème} jour	Cœur
Du 24 ^{ème} au 40 ^{ème} jour	Œil
Du 24 ^{ème} au 36 ^{ème} jour	Membres
Du 37 ^{ème} au 46 ^{ème} jour	Gonades
Du 45 ^{ème} au 90 ^{ème} jour	Voies génitales mâles
Du 50 ^{ème} au 150 ^{ème} jour	Voies génitales femelles

❖ Traitements d'autres maladies pendant la grossesse :

- Pas de sous-Tt des femmes enceintes
- Particularités pharmacocinétiques :
- T1 : augmentation du débit de filtration glomérulaire
- Tout au long grossesse : augmentation importante de la masse sanguine (Vd), modification du métabolisme hépatique
- Utilité des dosages plasmatiques et du STP

Femme allaitante

Eviter médicaments lipophiles, médicaments à effet retard, privilégier la prise juste après la tétée

Chez le sujet obèse :

- Augmentation masse grasse => Vd des médicaments liposolubles
- Modification de liaison protéique
- Modification élimination rénale
- Stéatose hépatique
- Associations fréquentes de pathologies métaboliques

Populations particulières – Causes pathologiques**Insuffisance rénale**

- Défaut d'élimination des médicaments à élimination rénale et des métabolites hydrophiles formés par le foie et éliminés par rein
- Association autres anomalies si IRC : modifications métabolisme, augmentation Vd
- Attention prescription de médicaments néphrotoxiques : AINS, anti-SRAA, ATB (aminosides, pénicilline, certains anti-rétroviraux), anti-cancéreux (méthotrexate, sels de platine, anti-angiogéniques)

DFG (ml/min/1.73 m ²)	Stade
>90	Normale
60 - 90	Légèrement diminuée
30 - 59	IR modérée
15 - 29	IR sévère
<15	IR Terminale

Retentissement pharmacologique**Insuffisance hépatique :**

- Hépatopathies aiguës : cytolysse + cholestase ; si citère ($\Leftrightarrow$ IHC) arrêter Tt non-vitaux
- Hépatopathies chroniques : classification Child-Pugh
- Si IHC : métabo et élimination très altérés
- Médicaments hépatotoxiques : AINS, paracétamol, anti-rétroviraux
- Cirrhose : 2 risques : injection sérum glucosé avant vit B1 quand Gayet Wernicke => lésions cérébrales sévères ; colchicine => surdosage mortel

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubine (uM)	<35	35-50	>50
Albumine (g/l)	>35	28-35	<28
Prothrombine	>50%	40-50%	<40%



Stade A: 5-6

 Stade B : 7 – 9
 Stade C : 10 - 15
Retentissement pharmacologique**Autres insuffisances :**

- IC : rétention hydro-sodée, IR associée, foie cardiaque, diminution perfusion périphérique
- Maladies digestives : trb transit, absorption, insuffisance pancréatique, maladies infla digestives
- Maladies inflammatoires chroniques

Pharmacogénétique

- CYP3A4/5 : immunosuppresseurs
- CYP2C9 :AVK
- CYP2C19 : Clopidogrel
- Prédiction du risque d'hypersensibilité possible pour Abacavir et Carbamazépine
- Prédiction des risques iatrogènes de certains anti-K : aziathropine
- Thérapie ciblée

Interactions médicamenteuses

Modifications pharmacocinétiques :

- ❖ Interactions métaboliques :
 - Inducteurs : anti-épileptiques / anti-infectieux / millepertuis
 - Inhibiteurs : anti-fongiques, ATB, anti-rétroviraux, IRS, inhibiteurs calciques
- ❖ Interactions avec le transport : P-Gp : AOD et anti-rétroviraux
- ❖ Défixation protéique : AINS

Modifications pharmacodynamiques :

- ❖ Même cible d'action
- ❖ Potentialisation des effets d'autres tt
- ❖ Ou antagonisme des effets d'autres Tt

Conduites à risque

- ❖ Métiers du transport : prb des effets sédatifs/visuels, pictogramme d'utilisation, niveau 3 = CI
- ❖ Métiers dangereux : bouchers, sécurité...
- ❖ Métiers avec déplacements internationaux (suivi des tt)
- ❖ Pratiques sportives : sports de combat, aéronautisme...

Habitudes particulières

- ❖ Alcool, tabac, addictions, toxicomanie, exposition au soleil, alimentations particulières

Principes d'ajustement thérapeutique

3 possibilités :

- ❖ Contre-indiquer et changer de classe
- ❖ Ajuster le Tt
- ❖ Surveiller plus strictement : précautions d'emploi, monitoring clinique et biologique renforcé

Ajustement posologique :

- ❖ Dose et rythme

	Dose	Rythme
Principes	Diminuer dose	Modifier nb de prise
Concentrations moyennes	A peu près identiques	
Pic	Plus bas	
Résiduelles	Plus hautes	Plus basses
Adapté si	Recherche d'un effet temps (imprégnation stable)	Recherche effet pic

- ❖ Voie :
 - Si Tt urgent : IV + dose de charge. Attention le produit doit être DIRECTEMENT actif
 - Pro-drogue :
 - Nécessité bio-activation (hépatique +++ , donc plus rapide par voie orale)