

## UE3 Cours 8,9 – Facteurs de variabilité des effets des médicaments

### 1. Facteurs de variabilité des effets des médicaments

- Ils influent sur la **pharmacodynamique** et la **pharmacocinétique** des médicaments
  - La dose « standard » recommandée n'est pas toujours adaptée
  - **Inefficacité ou effets indésirables affectant jusqu'à 30% de la population**
- Facteurs de variabilité les plus importants : **Âge, génétique** et **induction/inhibition** (interactions médicamenteuses, jus de pamplemousse++)

### 2. Facteur de variabilité génétique -> Pharmacogénétique

- C'est l'étude des **variabilités génétiques de réponse aux médicaments**
- Ces variations :
  - Sont liées :
    - Au médicament
    - A la maladie
  - Sont des **polymorphismes de l'ADN**
  - Vont affecter :
    - Soit les gènes dont dépend la pharmacodynamique
    - Soit les gènes dont dépend la pharmacocinétique
- La pharmacogénétique permet d'adapter la posologie et la formulation selon les caractéristiques génétiques des individus

### 3. Facteur de variabilité non génétique dû à l'âge

- L'activité enzymatique varie selon l'âge, **surtout chez l'enfant et la personne âgée+++** : variabilités interindividuelles du **métabolisme** et de la **clairance rénale**
- La formulation doit être adaptée à l'âge
- Chez l'enfant :
  - **Ne JAMAIS normaliser au poids**
  - Utiliser des formulations qui leur sont adaptées et validées
  - Modifications de toutes les étapes **ADME** (surtout l'**absorption** et le **métabolisme++**)
  - Classification ICH en fonction de l'âge et du poids : **chaque enfant mature à son propre rythme**
  - La posologie du paracétamol chez l'enfant est de **60 mg/kg/jr en 4 prises++++++**

- Les effets de la pharmacogénétique (liés au génotype) chez le nouveau-né ne s'expriment pas car son **ADN est immature**, contrairement à chez l'adolescent
- Les effets du développement (= phénotype dû à l'environnement) sont très importants chez le nouveau-né (et beaucoup moins chez l'adolescent)

#### **4. Pour justifier le monitoring d'un médicament**

- Relation concentration-effet positive
- Fourchette thérapeutique étroite
- Variabilité pharmacocinétique élevée
- Méthode de dosage validée
- Paramètre validé ( $C_{max}$ ,  $C_0$ , AUC etc)
- Valeur cible définie

#### **5. Rappels de pharmacocinétique**

- Volume de distribution = Dose / Concentration initiale ->  **$V_d = \text{Dose}/C_0$**
- Pour un médicament administré de manière répétée, **le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre dépend de la vitesse d'élimination**