

Facteurs Modifiant l'Activité des Médicaments

Pédiatrie, Gériatrie, Grossesse et Pharmacogénétique



Cours de Pharmacologie, 3^{ème} Année Médecine Dentaire

Dr. Nekhoul. K

Faculté de Médecine Dentaire d'Alger

Année universitaire 2025-2026

Pourquoi un même médicament n'agit-il pas de la même façon sur tout le monde ?

Réponse Pharmacologique : Modification fonctionnelle ou organique, provoquée par un médicament dans un organisme.

Cette réponse varie d'un individu à un autre, et pour un même individu d'un moment à l'autre.

Cette variabilité dépend de deux grandes familles de facteurs :



Facteurs Endogènes

- Physiopathologiques [Q4] et Génétiques.



Facteurs Exogènes

- Alimentation, pollution, médicaments, hygiène de vie.

Conséquence : Ces facteurs entraînent des variabilités pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

Notre Exploration : Les Facteurs de Variabilité

I Les Terrains Physiologiques

Une question de moments de vie.

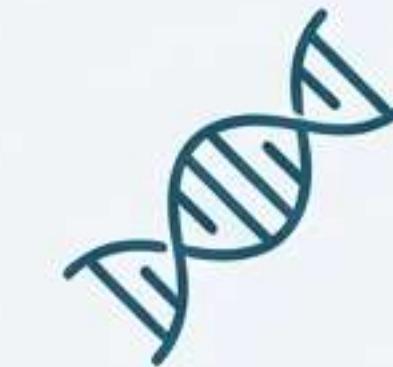


L'Âge (Pédiatrie & Gériatrie)

La Grossesse et l'Allaitement

III Le Code Génétique

Une prédisposition invisible.



La Pharmacogénétique

Partie I

Les Âges Extrêmes de la Vie

Enfants et Personnes Âgées : Des Précautions Essentielles

La prescription doit faire l'objet d'une conduite particulière (réduction posologique, contre-indication) aux âges extrêmes de la vie.



Le Nouveau-né / Nourrisson :
Organes immatures.



L'Enfant : Toxicité excessive
par rapport à l'adulte.



La Personne Âgée (>65 ans) :
Vieillissement des organes.

Conséquence Commune : Variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

La Pédiatrie : Pharmacocinétique (PK) chez le Nouveau-né

Un Système en Développement

A



Absorption

pH gastrique ↑ | Absorption percutanée ↑↑
(Attention à l'alcool chirurgical !)

D



Distribution

Albumine ↓ (→ ↑ fraction libre) | Barrière hémato-encéphali-que (BHE) perméable ↑↑
(→ Risque de toxicité sur le SNC).

M



Métabolisme

Activité métabolique du foie ↓↓
(immaturité de l'équipement enzymatique)
→ Accumulation du médicament. [Q4]

E



Élimination

Immaturité rénale (filtration et transport ↓↓) → Clairance rénale ↓.

La Pédiatrie : Pharmacodynamie (PD) et Risques Spécifiques

Médicaments à Risque chez l'Enfant

Chloramphénicol

Toxicité SNC chez le nouveau-né.

Gentamicine

Néphrotoxicité chez le nouveau-né.

Corticoïdes

Troubles de la croissance (soudure du cartilage de conjugaison). (Source Serif Pro Regular)

Tétracyclines [Q6, Q7]

Hypoplasie de l'émail et coloration brunâtre des dents en cours de calcification (avant 8 ans).
(Source Serif Pro Regular)



Fluoroquinolones

Toxicité articulaire grave. (Source Serif Pro Regular)

La Gériatrie : Pharmacocinétique (PK)

Un Système Ralenti

A



Absorption

Absorption intestinale ralentie et ↓.

D



Distribution

Masse maigre ↓ / Masse grasse ↑
(→ ↑ Vd des médicaments liposolubles) |
BHE perméable ↑.

M



Métabolisme

↓ Activité métabolique des CYP450 →
métabolisme ralenti. [Q3, Q4]
Exemple : Warfarine (risque
hémorragique).

E



Élimination

↓ Fonction rénale → Clairance rénale ↓.
Exemple : Gentamicine (risque de
néphrotoxicité).

La Femme Enceinte : Une Pharmacocinétique Évolutive

Protéger Deux Patients

Le Défi : Un phénomène évolutif qui nécessite une adaptation continue.



Absorption : Ralentie
(↓ vidange gastrique).



Distribution : Hypo-albuminémie
(→ ↑ fraction libre).



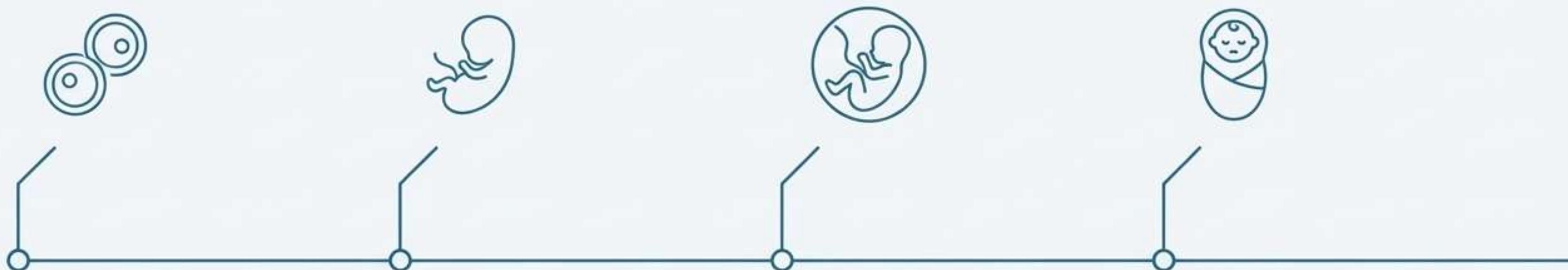
Métabolisme : Accéléré
par le taux élevé de
progesterone.



Excrétion : Rénale
augmentée.

Passage transplacentaire : Le passage foeto-placentaire et dans le lait maternel (surtout pour les médicaments lipophiles) crée un risque de toxicité pour le fœtus et le nouveau-né.

Chronologie des Risques pendant la Grossesse



**Période
Préimplantatoire (J0-
J14)**

Loi du 'tout ou rien'
(réparation complète ou
lyse de l'œuf).

**Période Embryonnaire
(J15-J60) [Q5]**

Période d'organogénèse.
**Risque maximal de
malformations
congénitales
(térotogénèse).**

**Période Fœtale (2e-3e
trimestre)**

Période de maturation.
**Risque de fœtopathie
(anomalie fonctionnelle
ou organique).**

Exemples : AVK, AINS,
tétracyclines.

**Période Périnatale (~10
jours autour de la
naissance)**

**Risque d'effet toxique
direct ou de syndrome
de sevrage.**

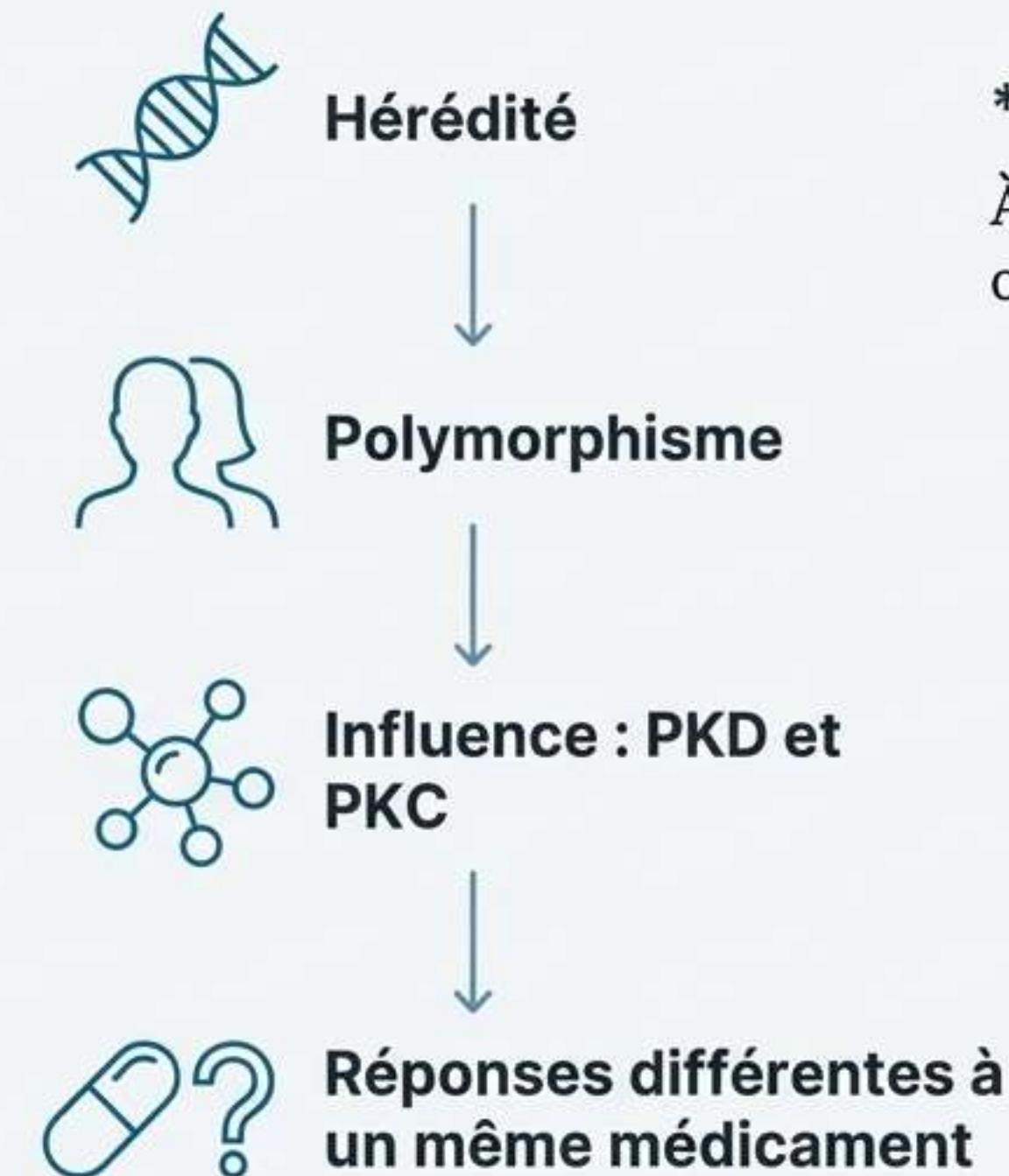
Exemple : Analgésiques
morphiniques.

Partie II

La Pharmacogénétique : L'Origine Invisible de la Variabilité

Définition

La pharmacogénétique est 'l'étude des modifications des réponses pharmacologiques sous l'influence de l'hérédité.' [Q1]



** La Conséquence Clinique **

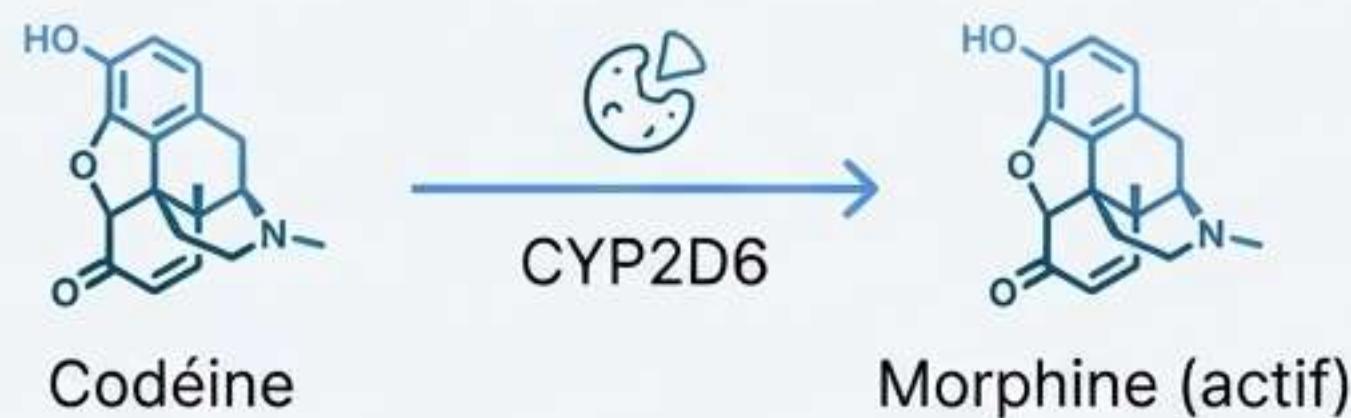
À doses thérapeutiques habituelles, on peut observer :

- Absence de réponse au traitement (non-répondeurs) : Due à une modification de la cible pharmacologique ou du métabolisme du médicament. [Q1]
- Apparition d'effets indésirables : Liés à un surdosage ou un effet inattendu.

Polymorphisme : L'Impact sur la Cinétique (PK)

Le polymorphisme génétique affecte principalement les enzymes du métabolisme, modifiant la concentration du médicament. [Q1, Q2]

Exemple 1 : La Codéine (Métabolisée par le CYP2D6)



Métaboliseurs ultra-rapides : Conversion excessive en morphine → Risque d'intoxication sévère.

Métaboliseurs lents : Pas ou peu de conversion en morphine → Pas d'effet antalgique.

Exemple 2 : L'Isoniazide (Métabolisé par Acétylation)



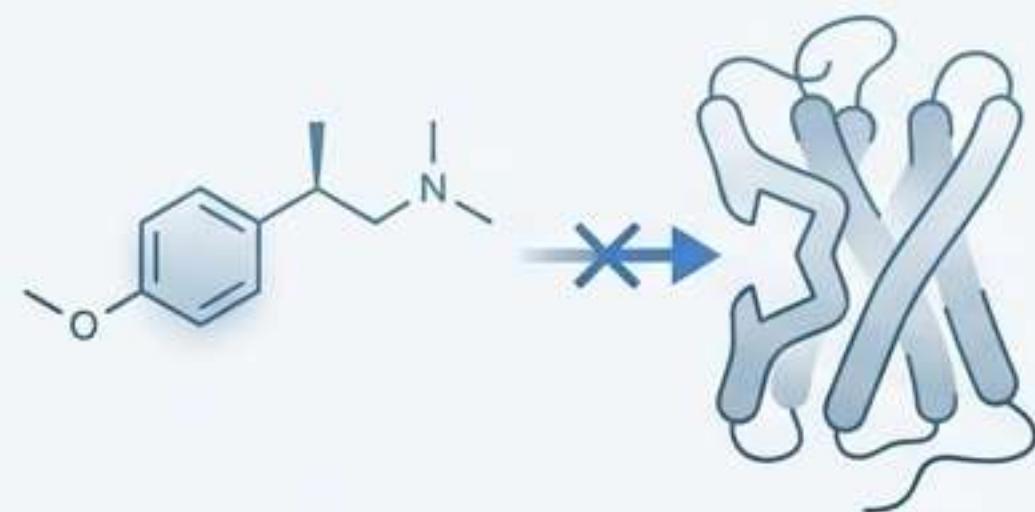
Acétylateurs lents : Accumulation de l'Isoniazide → Surdosage et toxicité.

Acétylateurs rapides : Production accrue d'un métabolite hépatotoxique → Risque d'hépatotoxicité.

Polymorphisme : L'Impact sur la Dynamie (PD)

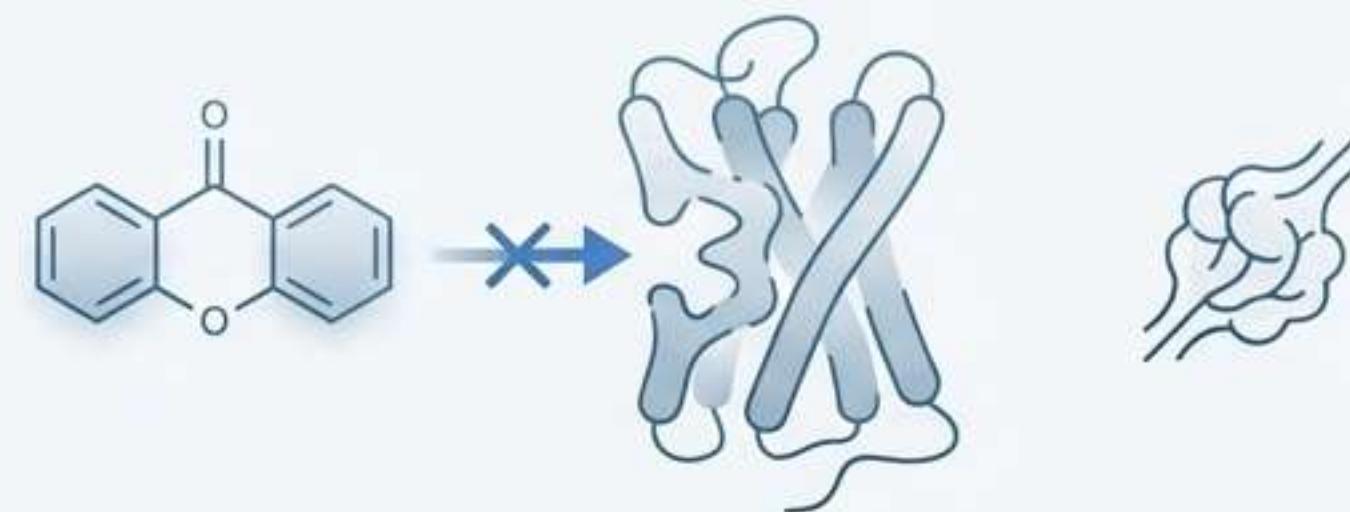
Le polymorphisme génétique peut affecter la cible pharmacologique (récepteurs, enzymes, canaux...), modifiant la réponse au médicament. [Q1]

Exemple 1 : Salbutamol (Ventoline®)



Une mutation du gène du récepteur $\beta 2$ -adrénergique (ADRB2) peut entraîner une inefficacité et une résistance au traitement bronchodilatateur.

Exemple 2 : Antivitamines K (AVK)



Une mutation de l'enzyme cible (VKORC1) peut empêcher la fixation des AVK, entraînant une résistance au traitement anticoagulant et un risque de thrombose.

Synthèse : De la Théorie à la Pratique Clinique

Prescrire en Conscience

La dose 'standard' n'existe pas. La réponse pharmacologique est une interaction unique entre le médicament et le patient.



Toujours considérer l'âge : Adapter systématiquement les posologies en pédiatrie et en gériatrie.



Toujours interroger sur une grossesse : Évaluer le rapport bénéfice/risque pour la mère et l'enfant avant toute prescription.



Penser à la génétique en cas de réponse inattendue (inefficacité ou toxicité anormale à dose usuelle).