

# Facteurs influençant l'activité pharmacologique des médicaments

## I. Facteurs liés au malade:

### A. L'âge :

- ❖ Chez les nouveaux nés et les nourrissons la perméabilité des membranes physiologiques est plus grande que chez l'enfant et l'adulte.
- ❖ L'activité des systèmes enzymatiques des microsomes et principalement celles du tissu hépatique est très réduite → ces systèmes sont encore immatures chez le nourrisson.
  - **Ex:** intoxication au chloramphénicol (appelée syndrome gris) qui provoquait parfois la mort chez l'enfant.
- ❖ Chez la personne âgée :
  - une diminution de la clairance hépatique, par suite d'une déficience enzymatique
  - une diminution du métabolisme.
  - une diminution de la clairance rénale → un retard dans l'élimination des médicaments.

### B. Le sexe:

- ❖ Peu de différence ont été observées selon le sexe.
- ❖ Ex : la femme inactive rapidement les barbituriques que l'homme.

### C. Le morphotype :

- ❖ Lorsque la constitution physique d'un individu s'écarte de celle de l'individu standard, des variations importantes peuvent exister dans la phase de la distribution des médicaments [inégalité de distribution de stockage entraînant un surdosage ou un sous dosage].

### D. Constitution génétique :

- ❖ De nombreuses particularités ou anomalies fonctionnelles attribuables à des facteurs héréditaires sont connus, se manifestant par des variations dans le métabolisme des médicaments.
  - **Ex:** un déficit en G6DP (Glucose-6-phosphate déshydrogénase) chez certaines personnes → anémie hémolytique après la prise de la primaquine.
- ❖ La plupart des individus se répartissent en deux groupes selon la vitesse avec laquelle métabolisent l'isoniazide [INH] antituberculeux majeur par acétylation : 6 heures après administration d'une dose de 10 mg/Kg :
  1. **Premier groupe:** un taux plasmatique entre 3 – 6 µg/ml.
  2. **Deuxième groupe:** un taux plasmatique < 2,5 µg/ml.
- **Les acétyleurs lents:** risquent une accumulation exagérée → dangereuse de l'INH.
- **Les acétyleurs rapides:** le médicament devient plus vite inefficace.
- ❖ La posologie devra être adaptée selon que le malade appartienne à l'un ou l'autre groupe.

### E. L'état physiopathologique :

- ❖ L'activité d'un médicament peut être modifiée par des facteurs d'ordre pathologiques : Ces effets peuvent être augmentés ou diminués.

La diminution de l'effet:	L'augmentation de l'effet:
<ul style="list-style-type: none"><li>❖ une mauvaise absorption gastro-intestinale par entérale.</li><li>❖ accélération de l'élimination rénale.<ul style="list-style-type: none"><li>– Ex: l'alcalose accroît l'élimination des barbituriques l'acidose celle des amphétamines</li></ul></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>❖ peut être provoquée par : une absorption exagérée [lésion).</li><li>❖ une insuffisance rénale ou hépatique → risque d'accumulation des médicaments.<ul style="list-style-type: none"><li>– <b>Ex:</b> toxicité des aminosides.</li></ul></li></ul>

## II. Facteurs liés au médicament:

### A. La forme pharmaceutique :

❖ Dans le cas où le médicament est ingéré sous forme solide plusieurs facteurs peuvent modifier son activité :

- L'état physique du principe actif : (le degré de finesse des poudres retentit sur la vitesse de dissolution → sur l'importance de l'absorption.

La nature de l'excipient : influe sur la biodisponibilité galénique.

- La concentration des solutions : plus elle est grande — plus le risque d'intoxication s'accroît [surtout pour les solutions utilisées par IV].

### B. Les associations médicamenteuses :

**Premier cas :** l'un des deux médicaments inhibe les biotransformations de l'autre :

- L'administration simultanée de deux médicaments peut aboutir à une compétition entre eux vis-à-vis d'un même système enzymatique d'inactivation.
  - Ex: Isoniazide [antituberculeux majeur] et le PAS (acide para-amino-salicylique), antituberculeux mineur. Tous les deux sont acétylés dans l'organisme.
- L'administration d'une forte dose de PAS et d'une faible dose d'isoniazide conduit à des taux sanguins plus élevés de ?
  - phénomène de freination enzymatique
  - inhibition
  - Des taux plasmatiques plus élevés d'isoniazide partielle.

**Deuxième cas :** l'un des deux médicaments accélère les biotransformations de l'autre.

- Un très grand nombre de substances chimiques sont capables d'accélérer les biotransformations de composés étrangers à l'organisme en stimulant les systèmes enzymatiques responsables ; ce phénomène est appelé induction enzymatique.
- L'enzyme responsable est le cytochrome P450.
- Les agents inducteurs sont très nombreux, répartis en 3 groupes principaux : Insecticides. Les hydrocarbures, polycycliques.
- Les médicaments :
  - ✓ Les barbituriques (phénobarbital), puissant inducteur enzymatique.
  - ✓ carbamazépine.
  - ✓ Méprobamate [tranquillisant].
  - ✓ Phénylbutazone.
  - ✓ Rifampicine.
  - ✓ Phénytoïne.
  - ✓ Millepertuis (Procalmilol...)

🚦 On peut craindre par exemple : une plus rapide transformation métabolique et une moindre activité des anticoagulants coumariniques en association avec du phénobarbital → Problème thérapeutique.

## III. Facteurs extérieurs :

- Le régime alimentaire normal de nombreuses personnes comporte des substances douées d'activité pharmacologique, qui risquent d'interférer avec l'activité de certains médicaments administrés en même temps [thé, café].
- Les toxicomanies mineures [tabagisme, alcoolisme].
- Le degré de pollution de l'air et de l'eau : l'oxyde de carbone inhibe le cytochrome P450, le plomb empêche la biosynthèse, les hydrocarbures polycycliques accélèrent cette biosynthèse.