

UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
MODULE DE PHARMACOLOGIE

ADAPTATION DE POSOLOGIE

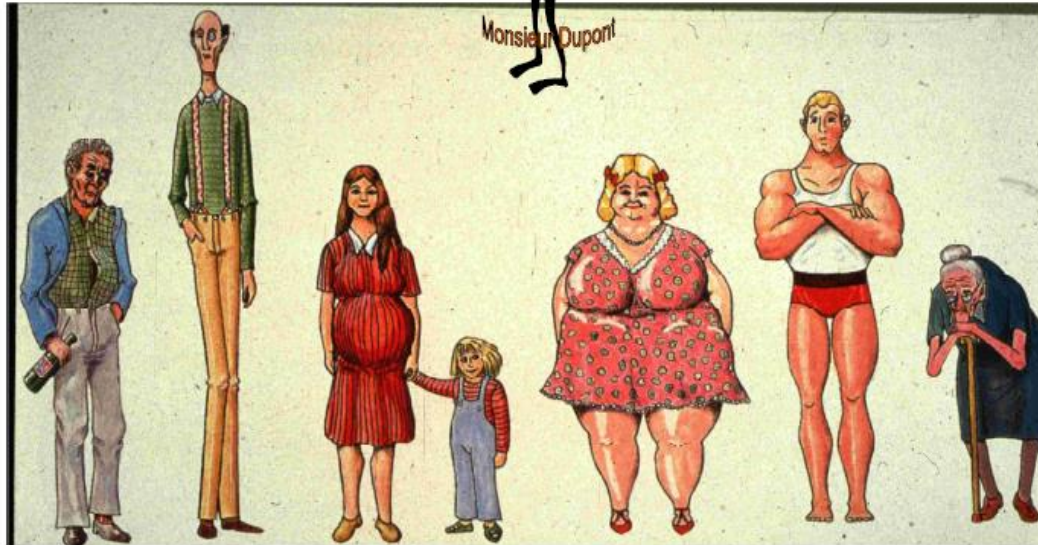
Dr. N.ACHACHI

Année universitaire : 2020–2021

PLAN

- ◉ Introduction
- ◉ Optimisation thérapeutique individuelle : Suivi thérapeutique pharmacologique « STP »
- ◉ Adaptation de posologie dans certaines situations pathologiques :
 - chez l'insuffisant rénal
 - chez l'insuffisant hépatique
- ◉ Adaptation de posologie dans certaines situations physiologiques :
 - en pédiatrie
 - en gériatrie
 - chez l'obèse

INTRODUCTION

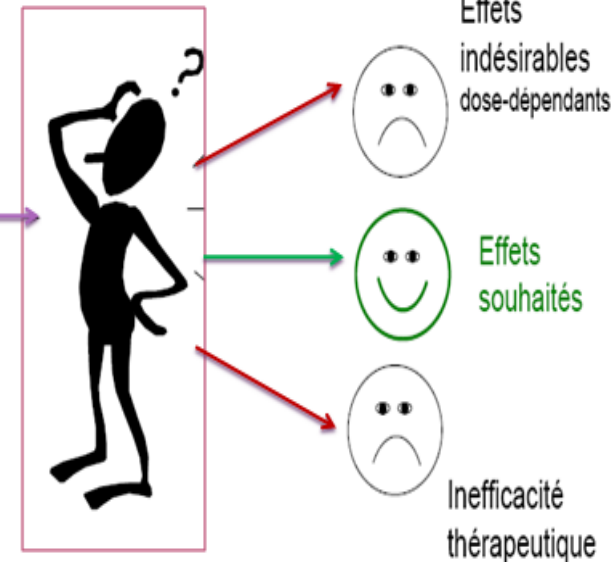


Variabilité inter-individuelle : facteurs génétiques et non génétiques

Zone / marge thérapeutique faible

STP : optimisation thérapeutique individuelle + meilleure corrélation réponse pharmacologique-concentrations

Dose administrée



Dose prescrite



Dose administrée

Concentration
plasmatique



Concentration au site d'action



Intensité de l'effet

Observance
Erreurs d'administration

Vitesse et quantité résorbée
Distribution dans les liquides biologiques
Fixation aux protéines plasmatiques et tissulaires
Vitesse d'élimination

Paramètres physiologiques
Facteurs pathologiques
Facteurs génétiques
Interactions médicamenteuses

Interaction médicament-récepteur
Etat fonctionnel
Effets placebo

Pharmacocinétique

Facteurs de variation

Pharmacodynamie

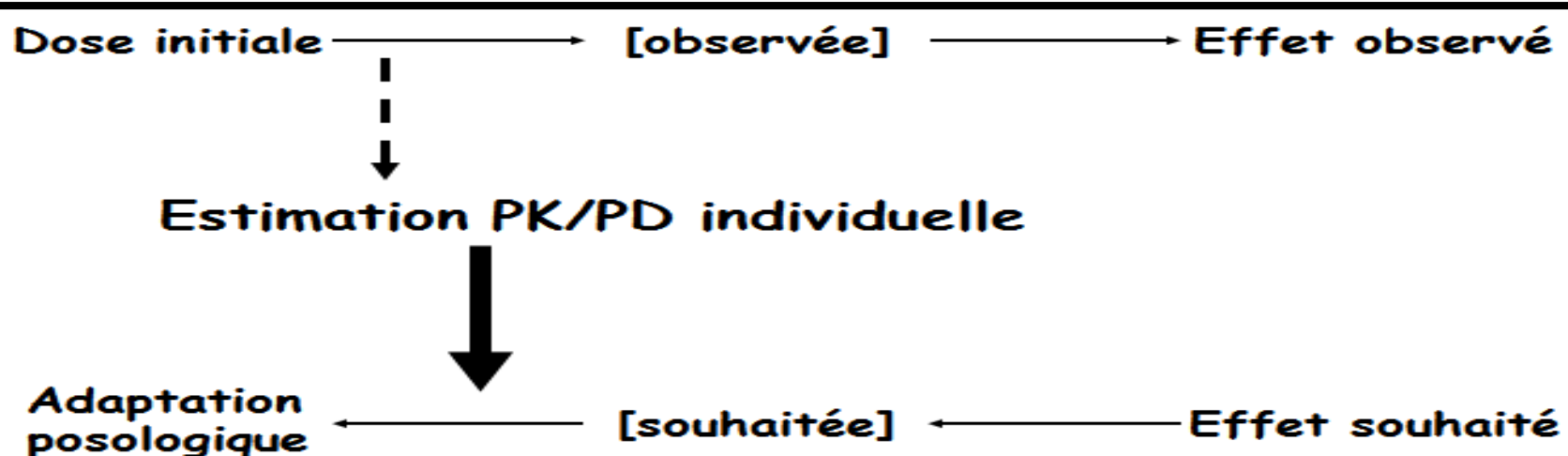
I. OPTIMISATION THÉRAPEUTIQUE
INDIVIDUELLE : SUIVI THÉRAPEUTIQUE
PHARMACOLOGIQUE « STP »

=

TDM = THERAPEUTIC DRUG MONITORING

DÉFINITION ET PRINCIPE DE STP

- C'est la mesure de la concentration plasmatique. Donc on va prendre du sang chez un patient et on va mesurer la concentration du médicament dans le sang du patient pour adapter individuellement la posologie du médicaments.
- On veut :
 - Etablir la posologie optimale
 - Etre efficace et non toxique



BUT DE STP

Diminuer les
échecs
thérapeutiques

- liés à une mauvaise observance ou à une dose insuffisante
- pour médicaments à zone très étroite où on va très vite se retrouver en sous dosage

Réduire la
fréquence des
effets
indésirables
et/ou toxiques

- des médicaments liés à une dose excessive ou à une posologie, qui, d'entrée n'est pas la bonne
- médicaments à marge thérapeutique étroite ou difficile d'utilisation

JUSTIFICATION ET PRÉ-REQUIS

Relation concentration-effet est meilleure que la relation dose/effet

Relation dose/concentration présente une grande variabilité interindividuelle

Zone thérapeutique étroite, marge thérapeutique étroite

Réponse pharmacologique difficilement accessible par une mesure de l'effet

Interactions médicamenteuses avec médicament susceptibles de modifier la PK

INDICATIONS DE STP

Traitement prophylaxique

Évaluation du traitement

Modification du traitement

Suspicion d'une toxicité

Echec thérapeutique

Observance

Tableau I. Situations motivant le recours à un dosage sanguin de médicament

Situation	Objectif	Exemple
Réponse insuffisante au traitement	Distinguer entre résistance pharmacologique (concentration suffisante) appelant un changement de traitement, et défaut d'exposition (concentration insuffisante) appelant une adaptation posologique	Crises convulsives survenant malgré un traitement antiépileptique
Suspicion de toxicité	Confirmer le diagnostic d'intoxication (involontaire ou volontaire) et au besoin adapter la posologie	Survenue de symptômes gastro-intestinaux sous digoxine
Manifestations cliniques ambiguës	Distinguer entre réponse insuffisante ou toxicité	Augmentation de créatinine chez un greffé rénal sous ciclosporine
Dysfonction d'organe	Prévenir les conséquences sur l'imprégnation médicamenteuse en adaptant la posologie	Adaptation de la dose de gentamicine en rapport avec la fonction rénale
Interaction médicamenteuse	Prévenir les conséquences en adaptant la posologie	Suivi des antirétroviraux chez un patient VIH recevant de la rifampicine
Vérification de l'adéquation d'une posologie	Viser une concentration cible en l'absence de moyen efficace de détection de dérive dangereuse des concentrations (Inefficacité ou toxicité)	Suivi de la ciclosporine ou du tacrolimus chez les transplantés
Economie de médicament	Limiter à l'indispensable la prescription d'un produit cher ou disponible en faible quantité	Contrôle d'un facteur de coagulation chez l'hémophile substitué
Contrôle de la compliance	Peu adéquat ! Faible sensibilité du TDM pour la non-observance. Taux très bas ou non détectables permettent d'évoquer un problème de prise médicamenteuse. Pratique du TDM favorisant l'adhérence ?	Concentration indétectable d'anti-rétroviraux chez un patient VIH avec une virémie non contrôlée
Recherche clinique	Mesure des taux et détermination des relations dose-concentration-réponse hautement souhaitables dans le développement de nouveaux médicaments	Etude prospective d'un nouvel anti-cancéreux du groupe des inhibiteurs des tyrosine-kinases

INDICATIONS DE STP

Quels médicaments ?

- Antiépileptiques (carbamazépine, acide valproïque...)
- Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...)
- Antirétroviraux (antiprotéases)
- Antibiotiques (aminosides, glycopeptides)
- Cardiotoniques (digoxine)
- Antiarythmiques (quinidine, lidocaine)
- Anticancéreux (méthotrexate, cisplatine, 5-fluorouracile, Imatinib...)

Quels patients ?

- Pour les classes pharmacologiques précédentes, peut importe l'état du patient
- La modification d'élimination, de métabolisation

MODALITÉS PRATIQUES (MÉTHODOLOGIE)

Phase pré-analytique

- Prélèvement

Phase analytique

- Dosage

Phase post-analytique

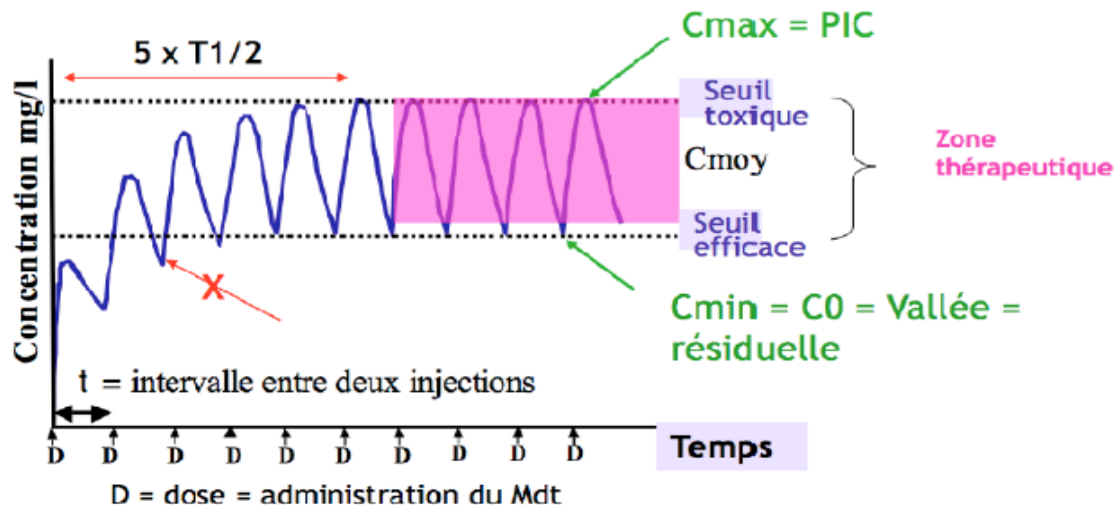
- Interprétation des résultats et adaptation de posologie

LA PHASE PRÉ-ANALYTIQUE

Moment du prélèvement : selon les pts PK du médicaments

- Demander le dosage à l'équilibre de l'accumulation pharmacocinétique (c-à-d 5 fois le temps de demi-vie après l'introduction ou le dernier changement posologique).

Rappel : Administration discontinue



C_{min} (résiduelle, vallée) - Meilleur reflet de l'efficacité thérapeutique

- Évite les fluctuations dues à l'absorption
- Réalisée juste avant la prise suivante

C_{max} (pic)

- Intérêt pour la mise en évidence d'une toxicité
- Prélèvement exactement au t_{max} ?

LA PHASE PRÉ-ANALYTIQUE

Tableau 4. Informations nécessaires à l'interprétation d'une concentration médicamenteuse

- Date et heure exacte du prélèvement
- Date et heure exacte de la dernière prise de médicament
- Schéma posologique actuel (dose, fréquence, voie d'administration)
- Date de début de traitement ou du dernier changement posologique
- Données démographiques (âge, poids, taille, sexe, grossesse)
- Données médicales (indication au traitement, insuffisances d'organes éliminateurs)
- Comédications, consommation de tabac ou d'alcool
- Indication au dosage (inefficacité, toxicité, etc.)
- Identité du prescripteur (à qui adresser l'interprétation)

Fiche de renseignements

LA PHASE ANALYTIQUE

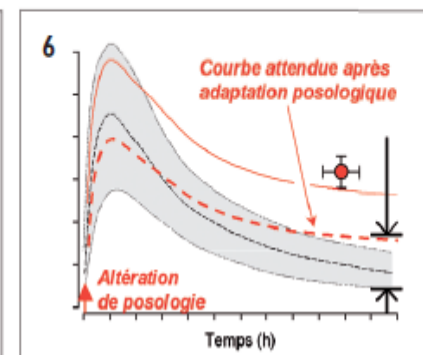
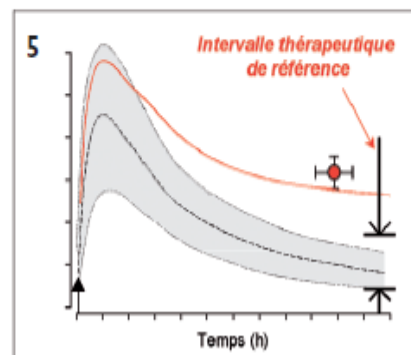
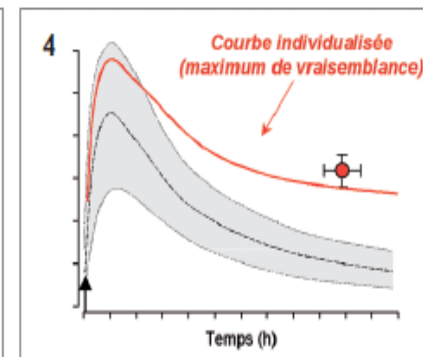
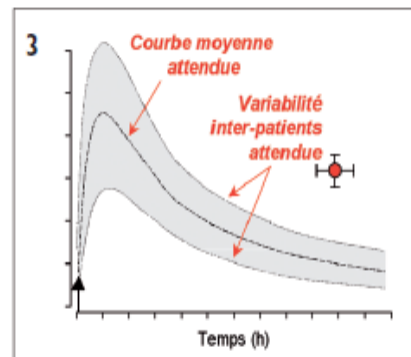
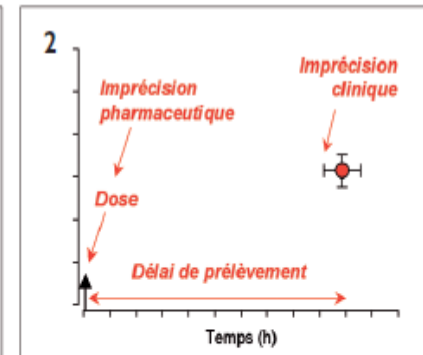
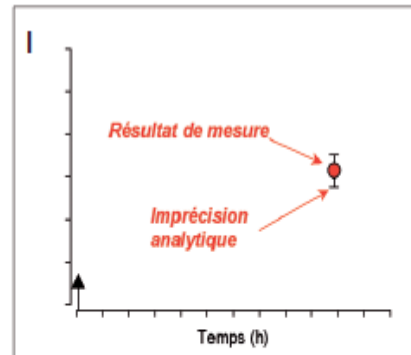
Les techniques de dosage

**Les dosages
immunologiques**
(EMIT ; FPIA ; RIA ...)

**Les méthodes
chromatographiques**
(CPG ; HPLC ; GC-MS
; LC-MS ; LC-MS/ MS)

LA PHASE POST-ANALYTIQUE

1. Obtention du résultat de la mesure fournie par le laboratoire.
2. Intégration des données cliniques relevées au moment du prélèvement (importance de fiche de renseignements), ainsi que des imprécisions éventuelles.
3. Comparaison avec les courbes cinétiques moyennes attendues.
4. Estimation de la courbe individuelle la plus vraisemblable pour le patient donné.
5. Comparaison du taux et de la courbe avec l'intervalle thérapeutique de référence.
6. Proposition d'adaptation posologique en conséquence.



MODALITÉS D'ADAPTATION DE POSOLOGIE

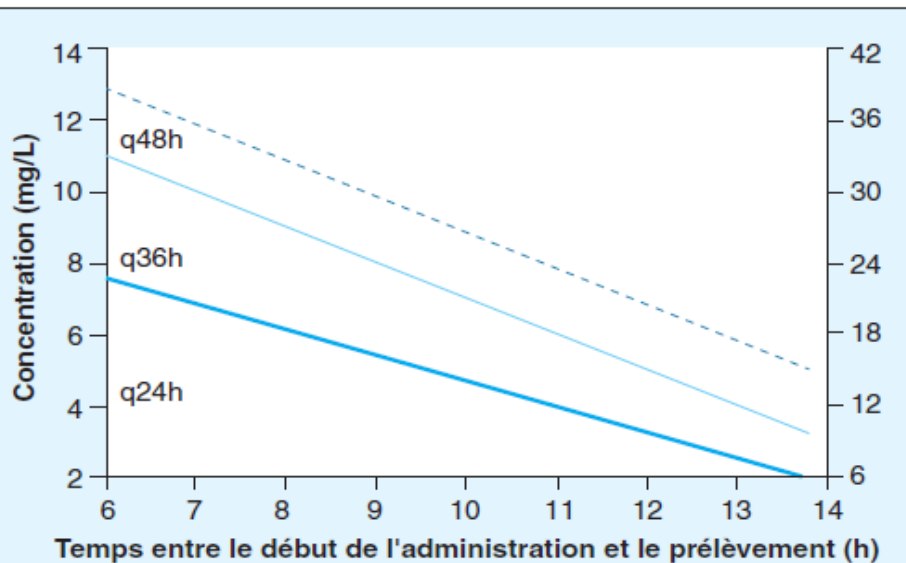
Nomogrammes et algorithmes

Approche mathématique

Approche bayésienne

1. Nomogrammes et algorithmes posologiques

- Ils permettent une adaptation facile et ne demandent généralement qu'un dosage (exp : l'orbit graph pour la phénytoïne ou le nomogramme de Hartford pour les aminosides).
- **Avantages** : faciles à utiliser et ne nécessitent pas de calcul des paramètres cinétiques, ni d'utiliser un ordinateur.



Nomogramme de Hartford
pour les aminosides

2. Approche mathématique

- ◉ Méthode appliquée pour tout médicament ayant une cinétique linéaire à condition que la **dose et l'intervalle soient constants**, que **l'état d'équilibre soit atteint** et ***qu'une seule concentration*** (typiquement la résiduelle) **soit importante** pour l'effet du médicament.
- ◉ L'ajustement linéaire peut se faire sur la base **d'un seul dosage**.
- ◉ Avec cette méthode, **seule la dose peut être adaptée**, mais pas l'intervalle.

3. Approche bayésienne

- ◉ Les approches bayésiennes combinent des données de la population aux données de l'individu (son utilisation suppose de disposer au préalable de données de population).
- ◉ Les paramètres pharmacocinétiques obtenus et le schéma de posologie recommandé par la suite peuvent être considérablement différents en fonction du modèle de population choisi.

Avantages :

- ◉ Estime la meilleure dose d'un médicament à administrer à un patient sans avoir un nombre élevé de concentrations (2 ou 3 points).
- ◉ Des covariables comme la créatinine sérique peuvent être intégrées pour optimiser la posologie.

Inconvénients :

- ◉ Elle demande l'utilisation de logiciels spécifiques.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- ◉ Identifier si le contexte clinique nécessite véritablement un dosage de médicament.
- ◉ S'assurer que le médicament est mesurable et que les bénéfices du TDM ont été démontrés pour la situation clinique concernée.
- ◉ Effectuer le prélèvement et l'envoi au laboratoire en respectant scrupuleusement les précautions pré-analytiques requises et en relevant les informations cliniques nécessaires.
- ◉ A la réception d'un résultat de dosage, effectuer une interprétation clinique sur la base de la situation du patient ainsi que de la littérature biomédicale.
- ◉ S'assurer de disposer de tous les éléments et outils nécessaires à l'adaptation du schéma posologique et s'adresser à un centre spécialisé en cas de besoin.

II. ADAPTATION DE POSOLOGIE DANS CERTAINES SITUATIONS PATHOLOGIQUES



ADAPTATION DE POSOLOGIE DANS L'INSUFFISANCE RÉNALE

RAPPEL SUR L'INSUFFISANCE RÉNALE

- **IR** : altération du fonctionnement des reins, qui ne filtrent plus correctement le sang et n'assurent plus leurs fonctions endocrines.
- **IRA** : réversible, fonctionnelle (déshydratation), organique (obstacle sur les voies excrétrices urinaires).
- **IRC** : altération irréversible des reins, HTA et diabète.

Stade	Description	DFG* (ml/min/1,73m ²)
Augmentation du risque	Facteurs de risque de maladie rénale (diabète, HTA, antécédents familiaux, âge avancé, ethnologie...)	
1	Atteinte rénale (protéinurie) et DFG normal ou augmenté	≥ 90
2	Atteinte rénale et baisse légère du DFG	60 ≤ DFG ≤ 89
3 a	Baisse légère à modérée du DFG	45 ≤ DFG ≤ 59
3 b	Baisse modérée à sévère du DFG	30 ≤ DFG ≤ 44
4	Baisse sévère du DFG	15 ≤ DFG ≤ 29
5	Insuffisance rénale (dialyse ou transplantation)	< 15

DFG : débit de filtration glomérulaire

Principaux médicaments néphrotoxiques

- Antibiotiques : aminosides, vancomycine +++
- Antiviraux : aciclovir, ganciclovir, foscarnet
- Méthotrexate, Cisplatine
- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus
- AINS
- Allopurinol
- Lithium
- Diurétiques, ARA II, IEC
- IPP

Principaux médicaments à adapter à la fonction rénale

- Antibiotiques : β -lactamines, fluoroquinolones, glycopeptides, aminosides, Cotrimoxazol, etc
- Antihypertenseurs : IEC, certains β - (aténolol, bisoprolol)
- Allopurinol, colchicine
- Metformine, sulfamides hypoglycémiants
- Anticoagulants oraux
- Antalgiques : paracétamol, opiacés, prégabaline

COMMENT ADAPTER LA POSOLOGIE EN CAS D'IR ?

A. EVALUATION DE LA FONCTION RÉNALE

- Créatinine plasmatique: marqueur très imparfait de la GFR (sujets âgés, dénutris, hospitalisés +++) → **Cl créatinine**

Formule de Cockcroft et Gault

$$\text{ClCr (ml/min)} = k \times [(140 - \text{Age}) \times \text{Poids}] / \text{SCr (}\mu\text{mol/l)}$$

k = 1,23 chez l'homme et 1,04 chez la femme

Formule abrégée MDRD (aMDRD)

$$\text{DFG (ml/min/1,73m}^2\text{)} = k \times 186 \times (\text{Créatininémie})^{-1,154} \times (\text{âge})^{-0,203} \times K_{\text{genre}}$$

*K_{genre} = 1 chez l'homme et 0,742 chez la femme
Créatininémie en mg/dl*

CKD-Epi

- La calculatrice de la Société Française de Néphrologie, accessible en ligne, permet d'estimer le DFG par l'équation CKD-Epi : <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>

COMMENT ADAPTER LA POSOLOGIE EN CAS D'IR ?

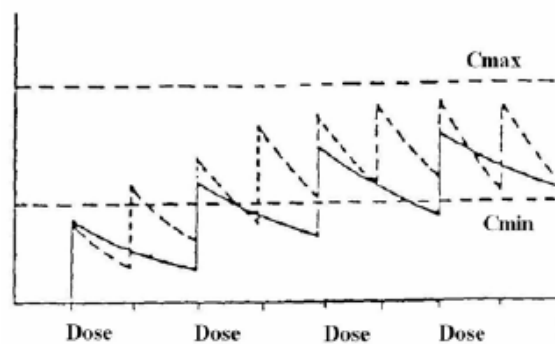
B. ADAPTATION DE POSOLOGIE

1. La posologie doit être adaptée en fonction du DFG calculé.

- Si le DFG est supérieur à 60 ml/min, une adaptation posologique est très rarement nécessaire (cisplatine).
- Lorsque le DFG est <15 ml/min, l'avis d'un néphrologue est nécessaire avant instauration d'un traitement.

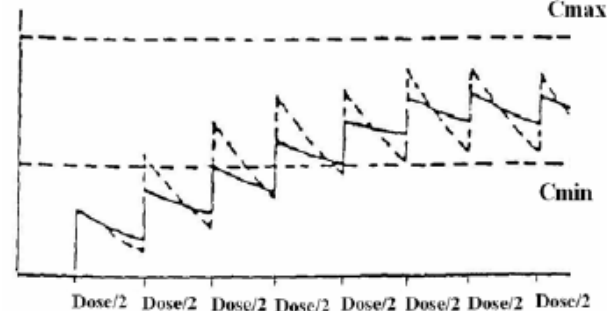
- **Méthode la dose** : réduction de la dose unitaire sans modification de l'intervalle d'administration « donner moins mais aussi souvent » (exp : beta-lactamines, vancomycine).
- **Méthode de l'intervalle** : maintien de la dose unitaire usuelle mais espacement entre les administrations « donner autant de médicament mais moins souvent » (exp : aminosides).
- **Méthode combinant les deux** « donner moins et moins souvent »

Concentrations plasmatiques



Méthode de l'intervalle

Concentrations plasmatiques



Méthode de la dose

◉ **Bases de données utilisées :**

- Les Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP) fournissent bien souvent des adaptations posologiques basées sur le calcul de la clairance de la créatinine selon la formule de CG.
- Service de Conseil ICAR : **GPR « Guide Prescription & Rein »**
www.sitegpr.com

**SUJET « JEUNE » ET
CORPULESCENCE STANDARD**

💧 Cockcroft = MDRD = CPD-EPI

SUJETS AGES

💧 Ecart potentiellement important
entre CG et MDRD/CKD

**PATIENTS MAIGRES OU
OBESES**

💧 Corréler votre MDRD/CKD-EPI
à la surface corporelle (SC)

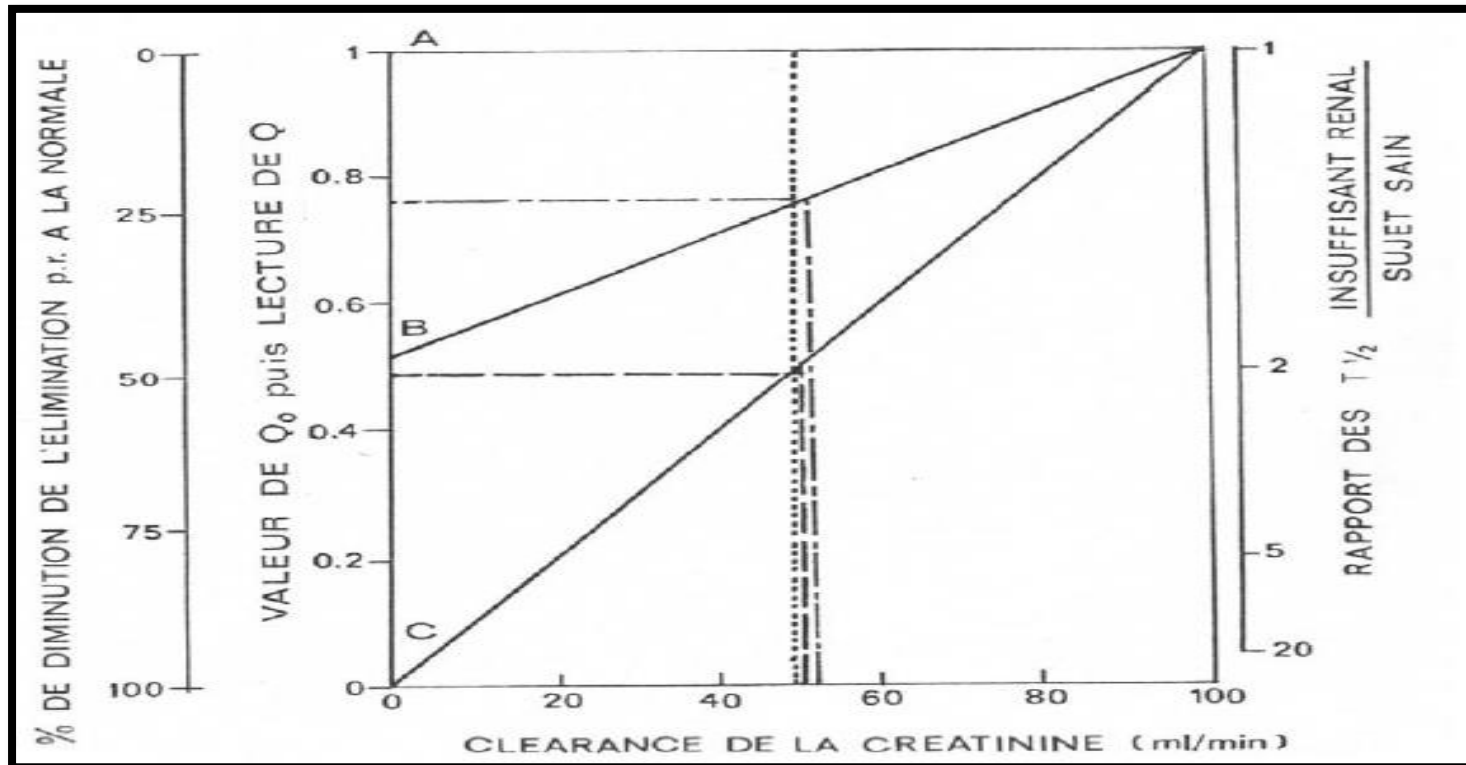
**PATIENTS AGES ET/OU
CORPULESCENCES
EXTREMES**

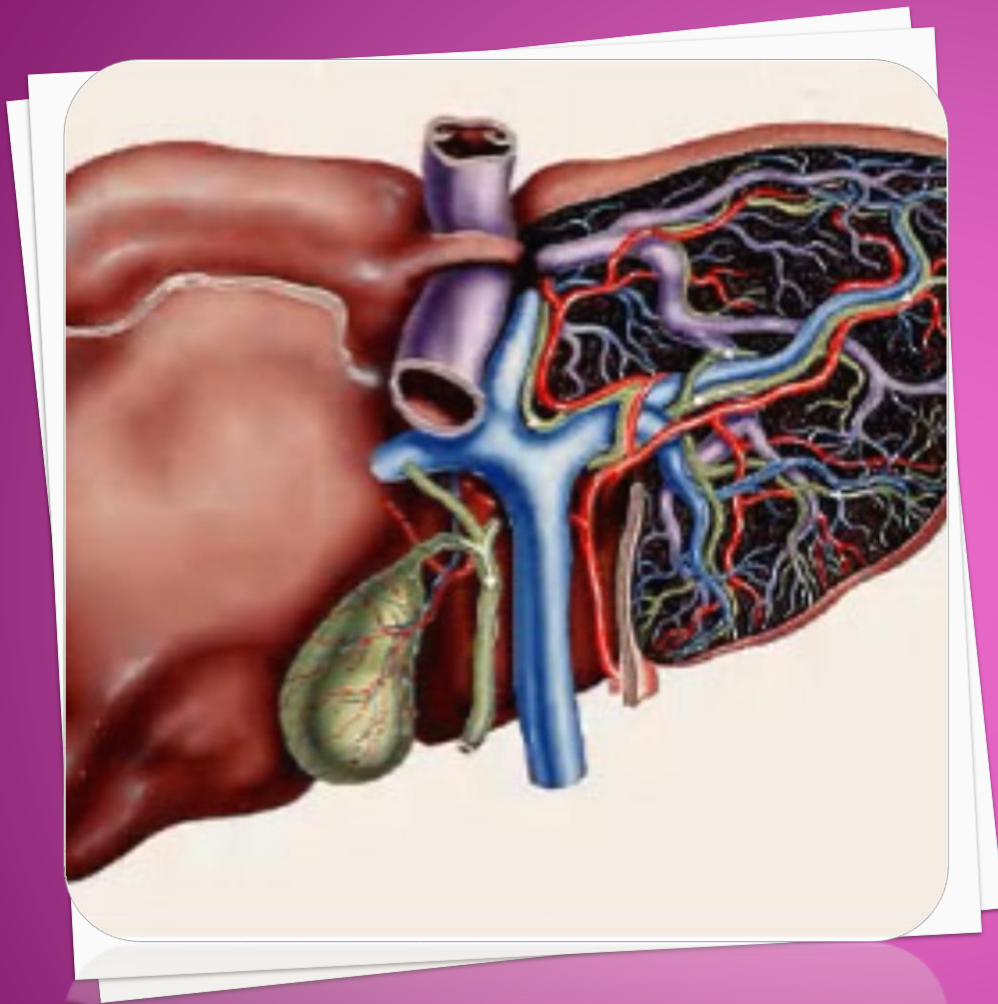
💧 Corréler à la SC

COMMENT ADAPTER LA POSOLOGIE EN CAS D'IR ?

B. ADAPTATION DE POSOLOGIE

2. Utiliser un nomogramme de Dettli permettant d'évaluer le pourcentage de diminution de l'élimination rénale du médicament à partir d'une évaluation de la fonction par la mesure de la clairance de la créatinine endogène.





ADAPTATION DE POSOLOGIE DANS L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE

- ◉ L'IH pose de réels problèmes si elle est sévère : cirrhose décompensée éventuellement accompagnée d'oedèmes (qui peuvent représenter un troisième compartiment de distribution), cytolyse hépatique grave.
- ◉ IH : diminution du métabolisme due à une diminution de la synthèse enzymatique + diminution de la synthèse des protéines plasmatiques.
- ◉ Par conséquent, on observe généralement :
 - **une meilleure disponibilité** du médicament liée à un **effet de premier passage hépatique minoré** pour les médicaments à extraction hépatique élevée.
 - une augmentation des concentrations maximales et de la concentration à l'équilibre.
 - **une augmentation de la demi-vie d'élimination.**

Dans certains cas, l'augmentation des concentrations plasmatiques peut provoquer une toxicité (index thérapeutique étroit).

Cependant :

- Il n'y a pas de paramètre biologique ou clinique évaluant le degré d'insuffisance hépatique qui soit corrélé à la clairance hépatique des médicaments.
- Il n'y a pas de règle générale pour l'adaptation de la posologie en cas d'insuffisance hépatique et il faut tenir compte de chaque cas particulier.
- Afin de prédire le comportement cinétique des médicaments en cas d'IH, les médicaments peuvent alors être regroupés par classes, selon leur degré d'élimination hépatique : il est préférable pour **les médicaments à coefficient d'extraction hépatique élevé** de réduire la dose initiale d'induction et pour **les médicaments à coefficient d'extraction hépatique faible** de réduire et d'espacer les doses d'entretien pour éviter un surdosage ou une accumulation.
- Les recommandations pour l'adaptation des doses restent générales et ne peuvent pas remplacer le STP.

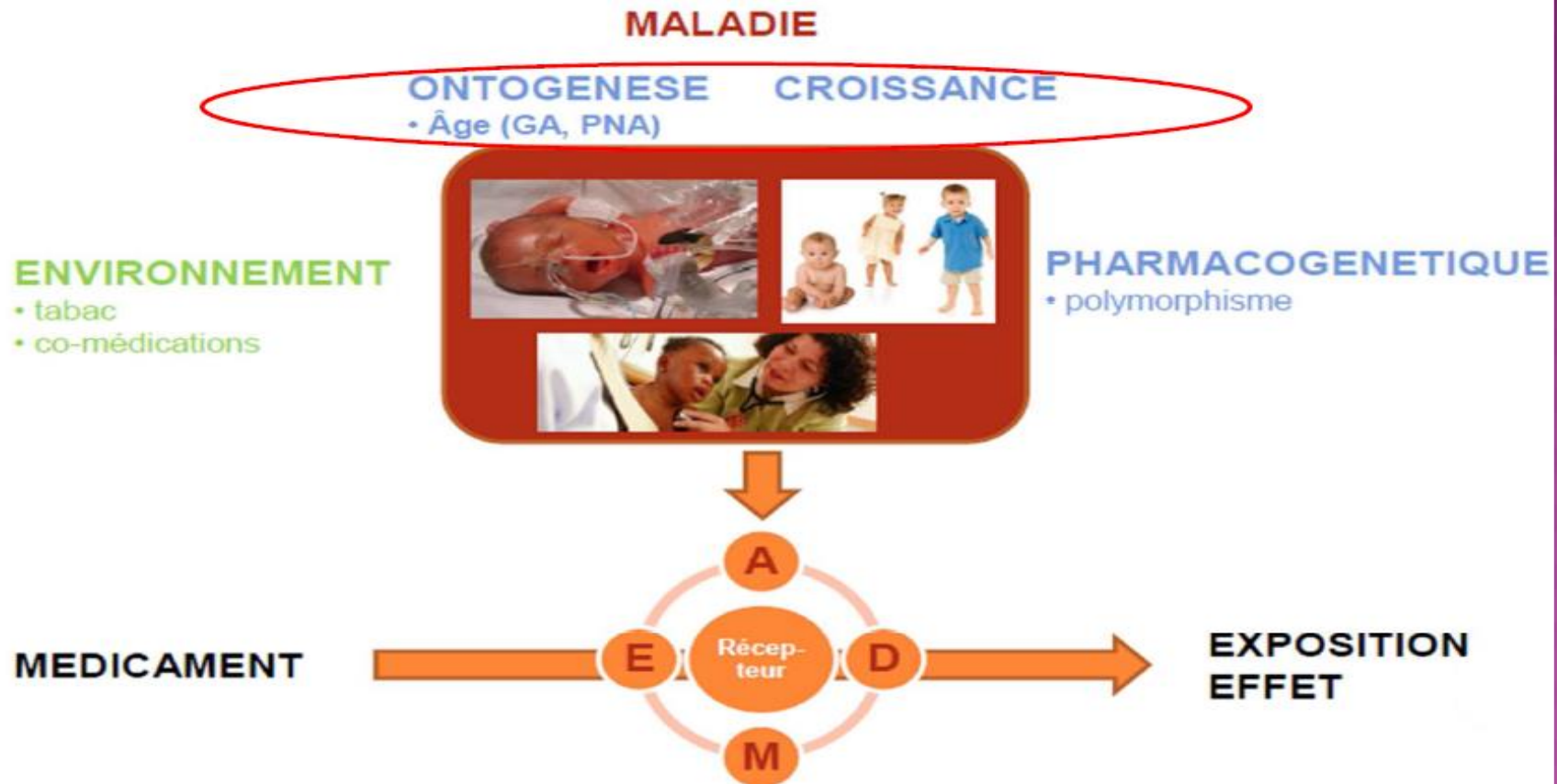
Le réseau Hepatox® (www.e-drugnews.com/index.cfm)
est une base de données bibliographique répertoriant
l'ensemble des cas publiés de toxicité hépatique des médicaments.

III. ADAPTATION DE POSOLOGIE DANS CERTAINES SITUATIONS PHYSIOLOGIQUES



ADAPTATION DE POSOLOGIE EN PÉDIATRIE

- L'enfant n'est pas un adulte en miniature : spécificités pharmacologiques ayant des conséquences sur la posologie → *il convient d'adapter la posologie de ces substances en fonction des facteurs de variation.*
- Evolution de l'organisme du nouveau-né est si rapide qu'il est impossible d'adopter un facteur de correction constant par rapport à la posologie employée chez l'adulte.



COMMENT ADAPTER LA POSOLOGIE AU NN ET À L'ENFANT ?

- ◉ Croissance n'est pas linéaire !!
- ◉ Chez le jeun enfant, une correction ne tenant compte que du poids n'est pas satisfaisante ; la surface totale corporelle est un meilleur paramètre de correction (dose en mg/m²).

Selon Rowland :

$$\text{Dose entretien Enfant} = \frac{\text{Surf. corpor. tot. (m}^2\text{)}}{1,8} \times \text{dose entretien Adulte}$$

1,8 m² = la surface corporelle totale chez un individu de 70 kg

$$S \text{ corporelle} = (4 \times \text{poids}) / (\text{poids} + 90)$$



ADAPTATION DE POSOLOGIE CHEZ LE SUJET ÂGÉ

PARTICULARITÉS CHEZ LE SUJET AGÉ

- ◉ La population de sujets de **plus de 65 ans** en constante augmentation dans le monde **consomme un nombre important de médicaments** de différentes classes pharmacologiques, à l'origine d'**interactions médicamenteuses**.
- ◉ L'incidence importante d'un **déficit de la fonction rénale** chez les personnes qui prennent de l'âge requiert une attention particulière pour une utilisation adéquate des médicaments chez ces personnes âgées. Les sujets âgés peuvent aussi souffrir d'une insuffisance rénale chronique (non liée à l'âge), comme présenter un épisode d'insuffisance rénale aiguë.
- ◉ Il apparaît donc essentiel de connaître le **comportement pharmacocinétique et métabolique** d'un médicament administré à un sujet âgé en vue de son adaptation posologique → définir la dose et l'intervalle entre les prises de façon à minimiser le risque de toxicité.

- Le dictionnaire Vidal ne donne pas toujours les posologies pour la personne âgée.
- L'attitude générale consiste à donner des doses plus faibles que chez le sujet jeune en surveillant éventuellement les concentrations plasmatiques pour éviter l'accumulation de substances à index thérapeutique étroit.
- Des conseils de modification de posologie ont été proposés : réduction à ¼ de la dose à 80 ans, réduction à 1/8e de la dose à 90 ans.

Exemples de modifications de paramètres pharmacocinétiques chez le sujet âgé et conséquences pratiques pour le traitement des affections respiratoires.

<i>Classe pharmacologique</i>	<i>Modifications pharmacocinétiques</i>	<i>Modifications posologiques</i>	<i>Réf.</i>	
Antibiotiques				
— <i>Quinolones</i>	ciprofloxacine	↗ ASC et C _{max}	aucune	42, 43, 44
	lévofloxacine	↗ t _{1/2}	↘ dose, suivant Cl _{créat}	42, 43, 44
	ofloxacine	↗ t _{1/2}	↘ dose, suivant Cl _{créat}	42, 43, 44
— <i>Macrolides</i>	josamycine	↗ t _{1/2}	↘ dose et fréquence	45
	roxithromycine	saturation de la liaison sur α ₁ -GPA	aucune	46
—	céfotaxime	↗ t _{1/2}	↘ dose	47
Céphalosporines				
	ceftazidime	↗ t _{1/2}	↘ dose de moitié	48
Antituberculeux				
	isoniazide	↘ Cl ↗ t _{1/2} (pour acétyleur lent)	↘ dose	49, 50
	rifampicine	métabolisme non modifié	aucune	51
Antiasthmatiques				
	bambutérol	↗ ASC	↘ dose de 50 %	52
	théophylline	↘ Cl _H	↘ dose	53



ADAPTATION DE POSOLOGIE CHEZ L'OBÈSE

GÉNÉRALITÉS

- ◉ **Définition** : excès de tissus adipeux par rapport aux valeurs normales compte tenu de l'âge et du sexe.
- ◉ L'obésité va se définir par l'IMC (Index de Masse corporelle)
- ◉ La classification internationale pour l'adulte* donne les catégories suivantes :

$$\text{IMC} = \text{Masse (kg)} / \text{Taille}^2 \text{ (m)}$$

catégorie	IMC (kg/m ²)
Sous poids	< 18,5
Poids normal	< 25
Surpoids	< 30
Obésité de classe I	< 35
Obésité de classe II	< 40
Obésité de classe III	≥ 40

Obésité morbide

Le poids idéal théorique (Idéal Body Weight, IBW) se calcule facilement par la méthode de Devine*:

Femme

$$IBW = 0,89 \times [\text{Taille (cm)} - 152,4] + 45,4 \text{ (Kg)}$$

Homme

$$IBW = 0,89 \times [\text{Taille (cm)} - 152,4] + 49,9 \text{ (Kg)}$$

ADAPTATION DE POSOLOGIE CHEZ L'OBÈSE

- **En pratique, La meilleure technique consiste à connaître les médicaments que l'on utilise, et d'appliquer des règles spécifiques :**
 - **Soit par classe**, quand on peut le faire (exemple des benzodiazépines : molécules ayant une forte liposolubilité).
 - **Soit par molécule**, dans une classe donnée, s'il n'existe pas de règle pour la classe (exemple des opiacés : molécules lipophiles mais ayant une liposolubilité très différente).

EXEMPLE DES AMINOSIDES

- Pour cette classe, on utilise une autre méthode d'ajustement : le poids Ajusté

$$P_{Aj} = PI + F \times (PCT - PI)$$

Dans le cas des aminosides, F est égal à 0,4 (0,3 à 0,58)

- La règle à utiliser est la suivante :
 - Si $0,9 < PI/PCT < 1,2$ ▫ PCT
 - Si $PI/PCT > 1,2$ ▫ Paj
- Ainsi, la DC doit être calculée en utilisant un Vd calculé avec le poids ajusté :

$$V_d = 0,3 \times P_{Aj} (L / kg)$$

- Comme la clairance est également modifiée, il faut ajuster la dose en fonction de la clairance de la créatinine en substituant le PCT par le PAJ dans la formule de Cockcroft et gault