

# **Procès verbal sur les journées de formation en pharmacocinétique**

*C.N.P.M, du 17 au 19 Avril 2018*

## **Organisation des journées :**

### **1. Exposé des motifs :**

- ✓ Intégrer des connaissances en pharmacocinétique et en adaptation de posologies des médicaments.
- ✓ Intégrer des données d'ordre pharmacocinétique développés dans le document « Bien adapter les posologies de médicaments » qui est la source de nos apprentissages complémentaires actuels en faculté de médecine et au CNPM.

### **2. But de la formation :**

- ✓ Apprendre à utiliser les paramètres pharmacocinétiques pour mieux individualiser la dose à administrer à chaque malade selon ses caractéristiques propres.

### **3. Résultats attendus :**

- ✓ Intégrer les données pharmacocinétiques dans l'approche thérapeutique et son appréciation.

**Première journée : le mardi 17 avril 2018**

## **Ouverture du séminaire : 09h00**

Madame N. Loumi, Professeur en pharmacologie clinique, Directrice générale du Centre National de Pharmacovigilance et de Matérovigilance a ouvert la journée en souhaitant la bienvenue à tous les membres participants et ce, en insistant sur le fait que les notions de pharmacocinétique constituaient un socle fondamental de la prescription et de l'adaptation posologique.

L'ouvrage élaboré par le défunt Monsieur Helali Abdelkader, Professeur en pharmacologie clinique, présente une description de modèles mathématiques basées sur des équations concrètes afin d'aboutir à une optimisation des schémas thérapeutiques.

Le prescripteur se base sur la demi vie d'un médicament lors de la prescription ; et dans des conditions qui répondent à une cinétique linéaire, ou non linéaire avec risque d'accumulation dans l'organisme.

### **Objectif du séminaire :**

- Personnaliser le traitement à partir de cette formation par l'adaptation posologique pour des schémas thérapeutiques les plus optimaux pour les patients.

Le Pr N. Loumi a présenté le programme des trois journées de formation, ainsi que l'ouvrage distribué aux participants en insistant sur le fait que ce dernier fut élaboré par le Professeur Helali Abdelkader, qui s'était basé sur un modèle australien.

Un tour de table a été organisé afin que les participants et les membres de l'équipe du CNPM se présentent pour annoncer le début du séminaire.

### **1<sup>ère</sup> Communication : « Bases de pharmacocinétique » : présentée par Pr Loumi Nadjat**

Le professeur Loumi a commencé sa présentation en faisant un rappel sur la pharmacocinétique (devenir du médicament dans l'organisme).

Elle a expliqué les points suivants :

- Les différentes étapes de la pharmacocinétique ainsi que leur quantification à savoir :
  1. Absorption : 1 : Biodisponibilité
  2. Distribution : 2 : volume de distribution, % de liaison aux protéines plasmatiques.
  3. Métabolismes : 3, 4 : clairance
  4. Excrétion/ élimination : 4 temps de demi- vie.
- Un rappel sur l'aire sous la courbe (AUC) : elle représente la surface qui va délimiter la biodisponibilité.
- Biodisponibilité absolue : comparaison d'un même médicament (PA) l'un pris par voie orale (VO) et le second avec une voie de référence qui est la voie intraveineuse (IV).  
Biodisponibilité relative : comparaison des formulations d'un même PA et administré par voie orale. Principe qui est utilisé pour comparer un générique. Exemple : (cp/gélule) ou (Cp/ sirop).
- Cycle entérohépatique.

### **Discussion :**

Quels sont les paramètres à prendre en considération pour prescrire un médicament à demi-vie courte ?

- Pr Loumi :
  1. Formulation galénique : forme à libération prolongé (LP)
  2. Cinétique non linéaire : si le médicament a une cinétique non linéaire (élimination ne dépend pas de la demi-vie), on pourra donner un comprimé qui va couvrir les 24 heures.

**2<sup>eme</sup> communication** : « Clairance et volume de distribution » : présentée par Dr Mameche Amina

L'oratrice a clairement expliqué les points suivants :

- La clairance : qui exprime le volume de sang (ou de plasma) débarrassé d'une substance médicamenteuse par unité de temps, elle se traduit, en volume épuré par unité de temps (ml /mn).
- La dose d'attaque, l'effet plateau et la dose d'entretien.
- Les équations utiles à la mesure de la clairance à partir de la dose administrée

**Discussion** :

Qu'elle est l'utilité réelle de la mesure de la clairance ?

- Dr Mameche : La clairance dépend de la capacité du foie à extraire du sang le médicament, le métaboliser pour que ce dernier soit éliminé par le rein, en général il faut qu'il soit hydrosoluble.

Quelle est la signification du terme élimination sous forme inchangée ?

- Dr Mameche a souligné que le terme inchangé signifie non métabolisé.

Est-ce qu'on parle d'extraction hépatique lors du premier passage seulement ou après plusieurs passages ?

- Dr Mameche : l'extraction hépatique se voit lors d'un premier passage ou pour d'autres passages hépatiques.

Quelle est la différence entre clairance et extraction hépatique ?

- Pr Loumi : en général lorsqu'il y'a clairance on aboutit à l'élimination, cependant on peut être amené à éliminer des formes actives ou inactives cela dépend de la nature du médicament.

**3<sup>eme</sup> communication** : « volume de distribution » : présentée par Dr Mameche A.

- Volume de distribution
- Volume de distribution et concentration plasmatique.

**En résumé** :

Le volume de distribution est un paramètre que l'on utilise pour déterminer les doses d'attaque à administrer au patient ;

La distribution du médicament vers les sites d'action ou bien redistribution à partir de ces derniers vers le plasma peut être considérée comme un déterminant important de la durée de l'effet et / ou du début d'action du médicament.

**4<sup>eme</sup> communication** : « Demi vie » : présentée par Dr Morsli Rabeh

L'orateur a défini clairement la terminologie d'une demi-vie d'un médicament ainsi que l'intérêt de cette dernière en insistant sur les points suivants :

- Les facteurs déterminants d'une demi-vie.
- L'importance de la demi-vie :
  1. La demi-vie détermine la durée d'action du médicament lors d'administration d'une dose unique.
  2. Le temps nécessaire pour atteindre l'effet plateau, ou état d'équilibre qui se voit après 4 à 7 demi-vies.
- Les fréquences d'administrations : les fluctuations des taux plasmatiques et des réponses thérapeutiques à l'effet plateau sont en relation avec l'intervalle d'administration, la demi-vie et la quantité administrée, il est donc recommandé de ne pas arriver à une demi-vie complète pour administrer la dose suivante.

### **En résumé :**

La demi-vie dépend de la clairance et du volume de distribution ;

- ✓ Elle permet de déterminer la durée d'action du médicament s'il s'agit d'administration de dose unique ;
- ✓ Elle permet de situer avec exactitude le temps nécessaire pour atteindre l'effet plateau s'il s'agit d'administration de doses multiples ;
- ✓ Elle permet de mieux connaître la fréquence d'administration du médicament ;
- ✓ Elle permet de connaître le temps nécessaire pour l'élimination complète du médicament de l'organisme en cas d'intoxication.

### **Discussion :**

Sachant que la demi-vie de certains antibiotiques est d'au moins deux heures ; pourquoi on administre alors à des durées bien supérieures (au lieu de toutes les deux heures)? Exemple de la gentamicine.

- Pr Loumi a expliqué le fait que l'antibiotique présente des effets doses dépendants et qu'il faut prendre en considération la concentration minimale inhibitrice (CMI) ce qui permet la continuité de l'effet contre le germe.
- Pr Loumi a précisé qu'il faut vérifier le type de cinétique du médicament (linéaire ou non linéaire)

Combien faut-il de demi vies pour être sûr que le médicament a été éliminé ?

- Pr Loumi : au bout de 5 à 7 demi vies on est sûr que le médicament a été éliminé, en considérant les médicaments présentant une cinétique linéaire.

Concernant les aminosides ; on administre actuellement une dose totale en une seule prise pour avoir une meilleure efficacité ; pourquoi cette conduite à tenir ?

- Pr Loumi : cette conduite à tenir est établie afin de ne pas avoir trop de fluctuations, cependant il ne faut pas négliger le risque de néphrotoxicité et d'ototoxicité.

### **Déjeuner : 12 h 00**

### **Après midi : 13h 40**

#### **5<sup>eme</sup> communication** : « clairance hépatique » : présentée par Dr Morsli R

La présentation a concerné les points suivants :

- Facteurs déterminant l'extraction hépatique.
- Relation entre activité enzymatique et clairance hépatique :
  1. Cas où l'activité enzymatique est faible : ici, la clairance hépatique dépend directement du degré de liaison du médicament aux protéines et de l'activité enzymatique des hépatocytes, elle ne dépend pas par conséquent du flux sanguin hépatique. Dans ce cas précis, les capacités d'extraction hépatique du médicament restent faibles quelque soit le flux sanguin, le foie est dit à capacité d'extraction limitée, ou bien à clairance hépatique basse, ou encore à faible extraction hépatique.
  2. Cas où l'activité enzymatique est élevée : ici, les enzymes hépatiques sont très actives et ils arrivent à extraire la presque totalité du médicament.  
Le facteur limitant de la clairance hépatique devient le flux sanguin hépatique, et en dehors de toute considération quant aux autres activités enzymatiques et de liaisons aux protéines. Ce cas est dit à flux limitant ou bien à « clairance hépatique élevée » ou encore à forte extraction hépatique.

#### **6<sup>eme</sup> communication**: « Biodisponibilité et effet du premier passage » présentée par Pr N. Loumi

Le Professeur Loumi a fait un résumé verbal concernant les précédents cours avant d'entamer sa présentation.

Elle a ensuite défini l'absorption, comme étant la quantité de médicament qui passe de la lumière intestinale vers la circulation sanguine qui la conduit au foie.

Elle a expliqué les points ci-dessous :

- Les facteurs déterminant l'absorption :
  1. La dissolution
  2. L'état du remplissage gastrique
  3. La motilité intestinale
  4. Les interactions médicamenteuses dans la lumière intestinale
  5. Le passage à travers la barrière intestinale
- La Clairance du premier passage
- La biodisponibilité :

1. La biodisponibilité absolue : Elle est mesurée par comparaison entre une dose administrée par voie intraveineuse qui est prise comme référence (la biodisponibilité d'une dose administrée par voie intraveineuse est de 100% par définition) et une autre dose administrée par voie orale par exemple.
  2. La biodisponibilité relative : Elle est mesurée en comparant deux formulations d'un même principe actif et qui sont administrées par voie orales, une formulation du médicament est prise comme référence, tandis que l'autre formulation est celle que l'on teste pour mesurer sa biodisponibilité et que l'on veut comparer par rapport à la référence.
  3. La bioéquivalence : C'est une définition clinique qui prend comme argument de référence la comparaison entre deux formulations d'un même médicament (l'une étant un princeps et l'autre un générique, par exemple).
- La biodisponibilité et l'extraction hépatique : Si l'on considère que la totalité (100%) du médicament est absorbée à partir de la lumière intestinale et passe dans le sang de la veine porte, la biodisponibilité se trouve égale à la partie qui a échappé à l'extraction du premier passage hépatique.
  - Exemple d'une extraction hépatique faible : la théophylline qui est extraite faiblement par le foie, le médicament évite le premier passage et se retrouve dans la circulation systémique. Dans ce cas particulier, ni l'induction, ni l'inhibition enzymatique ne pourront influencer l'extraction hépatique du médicament et par conséquent sa biodisponibilité reste élevée.
  - Exemple d'une extraction hépatique élevée : le vérapamil qui est extrait très fortement par le foie, le médicament est extrait durant le premier passage hépatique d'où l'absorption d'une faible quantité de la dose absorbée qui se retrouve dans la circulation systémique. Dans ce cas particulier, l'induction ou l'inhibition enzymatique ont un impact sur l'extraction et donc sur la biodisponibilité.

**7<sup>eme</sup> communication:** « Prédiction des concentrations plasmatique à l'effet plateau » présentée par Pr N. Loumi

L'oratrice a bien expliqué les points suivants :

- Les paramètres physiologiques qui déterminent la concentration à l'effet plateau
- Le calcul de la clairance totale. Equation **13** de l'ouvrage :  **$Cl_t = Cl_r + Cl_h$**
- Le calcul de la fraction de médicament excrétée inchangée. Equation **14** de l'ouvrage :  **$\text{fraction excrétée inchangée} = Cl_r / Cl_t$**
- La fraction métabolisée. Equation **15** de l'ouvrage :  **$\text{Fraction métabolisée} = Cl_h / Cl_t$**

### **Séance de travaux pratiques 1 :**

Faire des prédictions de paramètres pharmacocinétiques à partir de paramètres connus : facilité par le Dr C. Ahmed et le Dr L. Boubertakh.

- Les travaux pratiques de la page 47 de l'ouvrage ont été effectués et corrigés par les participants avec l'aide des facilitateurs.

**Correction :**

1. Calcul de la clairance rénale en appliquant l'équation **14** de l'ouvrage bien adapter les posologies :  **$Cl_r = \text{fraction excrétée de façon inchangé} \times Cl_t$** 
  - ✓ La clairance rénale (L/h) du médicament B est de 0.3
  - ✓ La clairance rénale (L/h) du médicament C est de 5.6
2. Calcul de la clairance hépatique en appliquant l'équation **13** de l'ouvrage :  **$Cl_t = Cl_r + Cl_h$** 
  - ✓ La clairance hépatique du médicament B est de 2.7
  - ✓ La clairance hépatique du médicament C est de 1.4
3. Calcul des degrés d'extraction hépatique en appliquant l'équation **7** de l'ouvrage :  **$Cl_h = Q_h \times E_h$**   
 **$E_h = Cl_h / Q_h$** 
  - ✓ Le degré d'extraction hépatique pour le médicament B est de 0.03
  - ✓ Le degré d'extraction hépatique pour le médicament C est de 0.015
4. Calcul de la biodisponibilité orale (%) en appliquant l'équation **11** de l'ouvrage : **biodisponibilité = fraction absorbé (1- extraction hépatique)**
  - ✓ La biodisponibilité orale du médicament B est de 97%
  - ✓ La biodisponibilité orale du médicament C est de 98%
5. Calcul des changements par induction /inhibition par enzymes hépatiques :
  - ✓ Concernant le médicament B la réponse est non car l'extraction est faible.
  - ✓ Concernant le médicament C la réponse est non car l'extraction est faible aussi.
6. Changements par flux sanguin hépatique :
  - ✓ Concernant le médicament B la réponse est non.
  - ✓ Concernant le médicament C la réponse est non également car l'extraction est faible.
7. Diminuer la dose si affection hépatique :
  - ✓ Concernant le médicament B la réponse est non.
  - ✓ Concernant le médicament C la réponse est non également car l'extraction est faible.
8. Diminuer la dose si insuffisance rénale : (on compare par rapport à la clairance rénale)
  - ✓ le médicament B la réponse est non.
  - ✓ Concernant le médicament C la réponse est oui.

9. Demi-vie (h) : en appliquant l'équation 6 de l'ouvrage :  $T_{1/2} = 0,693 \times \text{vd} / \text{Cl t}$

- ✓ Concernant le médicament B : la demi-vie est de 6h
- ✓ Concernant le médicament C : la demi-vie est de 42h.

10. La fréquence d'administration / jours :

- ✓ Concernant le médicament B : toutes les 4 h
- ✓ Concernant le médicament C : une fois / j

11. Le temps pour atteindre l'effet plateau :

- ✓ Concernant le médicament B : 30h
- ✓ Concernant le médicament C : 210h (9j)

**Fin de la première journée à : 15h30**

## Deuxième journée : le mercredi 18 avril 2018

### Début de la journée : 09h00

#### 1<sup>ère</sup> communication : « clairance rénale » : présentée par Dr Ait hammou Kenza

Le Dr Ait hammou a commencé sa présentation en précisant que la principale voie d'élimination des médicaments est le rein.

Elle a expliqué les points suivants :

- Les médicaments sont excrétés par le rein selon 03 voies à savoir : la filtration, la sécrétion active et la réabsorption passive.
- La clairance rénale, est le résultat de la filtration (au niveau du glomérule) plus la clairance par sécrétion active (dans le tubule proximal) moins la réabsorption (qui s'opère tout au long du tubule rénal) : figure **11** de l'ouvrage.
- La filtration glomérulaire, se fait des capillaires glomérulaire vers l'espace urinaire. Elle dépend du Poids moléculaire (seul les substances à faible poids moléculaire seront filtré par le glomérule) et du degré de fixation aux protéines (plus une substance est liée, moins elle sera filtré).
- La sécrétion tubulaire active, elle se fait du liquide périrénaire vers la lumière rénale. Elle utilise des transporteurs : l'un pour les acides et l'autre pour les bases, possibilité de compétition et de saturation.
- La réabsorption tubulaire passive, se fait de la lumière rénale vers le liquide périrénaire. Elle dépend de deux paramètres à savoir : le gradient de concentration, qui dépend du flux urinaire, de la liposolubilité de la substance, du pH urinaire ainsi du pKa de la substance.
- Elle a expliqué aussi la figure **12** et l'effet du flux urinaire sur la clairance : Effet du flux urinaire sur la clairance de la caféine (flux urinaire bas, gradient de concentration élevé, réabsorption du médicament est grande, par conséquent  $Cl_r$  faible).

Aussi, elle a insisté sur les notions suivantes :

- Comment savoir si un médicament est sécrété ou réabsorbé ;

**$Cl_r > F_u \times FGR$  : médicament peut être considéré comme sécrété, réabsorption à un degré moindre**

**$Cl_r < F_u \times FGR$  : médicament peut être considéré comme réabsorbé, sécrétion à un degré moindre**

- Comment faire un ajustement posologique en cas de troubles de la fonction rénale ?
  - Utilisation de la formule de la clairance à la créatinine.
  - L'ajustement est nécessaire si la clairance rénale représente 50 % ou plus de l'ensemble des processus d'élimination du médicament ( $F_e > 0,5$ ) et si la fonction rénale est réduite de moitié au moins par rapport à sa valeur normale.
  - L'ajustement se fait soit en diminuant les doses, soit en allongeant l'intervalle d'administration entre deux doses ou en combinant les deux à la fois.

## Discussion :

Quels sont les médicaments pour lesquels nous pouvons réduire les doses et ceux pour lesquels nous pouvons allonger l'intervalle d'administration ?

- Dr Ait hammou : cela dépend de la demi- vie du médicament. Cependant, nous recommandons quand cela est possible de choisir un médicament qui présente une voie d'élimination surtout lorsque l'insuffisance rénale est à un stade avancé.
- Pr Loumi : il n' y a pas de règle, il faudra consulter le résumé des caractéristiques du produit (RCP) disponible sur le site de l'ANSM au niveau duquel les recommandations d'utilisation sont bien détaillées.

## 2<sup>eme</sup>. communication : « liaison aux protéines » : présentée par Dr Ait hammou Kenza

L'oratrice a expliqué les points suivants :

- Quelle est la relation entre clairance et liaison aux protéines? La clairance estimée à partir de la concentration plasmatique totale paraît comme variant en fonction des liaisons aux protéines du plasma.
- Les principales protéines qui se fixent aux médicaments : l'albumine et l'orosomucoïde.
- Principale facteurs qui affecte les liaisons aux protéines : les concentrations avoisinantes en d'autres médicaments avec par conséquent, une possibilité d'interactions entre les médicaments.

## Séance de travaux pratiques 2 :

Faire des prédictions pharmacocinétiques à propos de trois médicaments à partir de paramètres connus : facilité par le Dr S. Foughalia et le Dr K. Ait hammou.

- Les travaux pratiques de la page 55 de l'ouvrage ont été effectués et corrigés par les participants avec l'aide des facilitateurs.

## Correction :

### Prédiction de paramètres :

#### **1. Clairance rénale : $Cl_r = F_e \times Cl$**

- ✓ Clairance rénale ( $F_e \times Cl$ ) de la Gentamicine est de : 6
- ✓ Clairance rénale ( $F_e \times Cl$ ) de la Procainamide est de : 15

#### **2. Clairance par filtration glomérulaire : $Cl_r = F_u \times FGR$**

- ✓ Clairance par filtration glomérulaire de la Gentamicine est de : 7 l/ h
- ✓ Clairance par filtration glomérulaire de la Procainamide est de : 6 l/ h

#### **3. Sécrétion : $Cl_r > F_u \times FGR$**

- ✓ Pour la Gentamicine : la réponse est possible car la clairance rénale est inférieure au  $F_u \times FGR$ .
- ✓ Pour la Procainamide : la réponse est oui car la clairance rénale est supérieure au  $F_u \times FGR$ .

#### 4. Réabsorption : $Cl_r < F_u \times FGR$

- ✓ Pour la Gentamicine : la réponse est oui.
- ✓ Pour la Procaïnamide : la réponse est possible.

#### 5. Interactions avec :

- ✓ **Probénicide (acide)** : la réponse est non pour la Gentamycine (base) et pour la Procainamide (base).
- ✓ **Cimétidine (base)** : la réponse est possible pour la Gentamycine (base) et oui pour Procainamide (base).

6. **Changements par flux urinaire/PH** : la réponse est oui pour la Gentamycine et possible pour Procainamide.

7. **Ajustement posologique si insuffisance rénale** : la réponse est oui pour la Gentamycine et pour la Procainamide.

**3<sup>eme</sup> communication** : « Pharmacocinétique non linéaire » : présentée par Pr N.Loumi

Le Professeur Loumi a défini la pharmacocinétique non linéaire de façon claire et concise comme étant des variations du taux plasmatique d'un médicament présentant une saturation enzymatique hépatique.

Elle a expliqué les points suivants :

- Concentration à l'effet plateau en fonction de la dose, la biodisponibilité et la clairance.
- Fraction libre et clairance intrinsèque.
- Analogie entre système enzymatique et clairance intrinsèque.
- Fraction non liée aux protéines.
- Evolutions de la fraction non liées aux protéines.
- Situation enzymatique hépatique avec un coefficient de liaison enzymatique.

#### **Discussion** :

Quelle est la différence entre la tolérance et la tachyphylaxie ?

- Pr Loumi : dans la tolérance nous avons une induction enzymatique, l'augmentation de la dose induit une réponse tant dis que dans la tachyphylaxie, il y'a une baisse de l'effet sans élimination du médicament.
- Cinétique d'ordre 1 : proportion qui est éliminé par contre cinétique d'ordre 0 : quantité constante qui est éliminée.

**Déjeuner** : 12 h 00

**Après midi : 13 h 00**

**4<sup>eme</sup> Communication** : « relation entre la concentration plasmatique et la réponse thérapeutique » :  
présentée par Pr N.Loumi

Le Pr Loumi a défini certaines terminologies à savoir :

1. Concentration efficace (CE50) et index thérapeutique (IT)
2. L'interaction concentrations-effets thérapeutiques
3. La fenêtre thérapeutique d'un médicament
4. Les cas où la concentration plasmatique devient un mauvais indicateur de la réponse thérapeutique.

**Fin de la deuxième journée à 14h 30.**

**Troisième journée** : le jeudi 19 avril 2018

**Début de la journée à** : 09h00

Le Professeur Loumi a fait un rappel concernant les cours précédents afin d'ancrer toutes ces notions en reprenant certaines définitions comme :

Celles en pharmacocinétique :

- ✓ Absorption et le premier passage hépatique.
- ✓ Biodisponibilité.
- ✓ Distribution et affinité d'un médicament pour un organe.
- ✓ Phénomènes de redistribution, de tachyphylaxie et de tolérance.

Celles en pharmacodynamie :

- ✓ Récepteurs et fixation avec les molécules.
- ✓ Antagonismes compétitif et non compétitif.
- ✓ Synergisme.
- ✓ Demi-vie.

**1<sup>ère</sup> communication** : « Adaptation posologique chez l'adulte » : présentée par le Dr Amriou Kahina

Le Dr Amriou a expliqué les faits dans le cas :

- ✓ D'une perfusion et injection par voie intraveineuse directe ;
- ✓ D'une utilisation de dose d'attaque : à savoir que c'est une dose nécessaire pour obtenir une concentration efficace pouvant engendrer une réponse thérapeutique dans un délai relativement court et dépendant du volume de distribution.
- ✓ D'effets de la variation des intervalles d'administration.
- ✓ De posologies par voie orale.

**Discussion** :

Pr Loumi a relaté les observations suivantes :

Certains médicaments ne subissant pas d'effet de premier passage hépatique ou ayant une faible extraction hépatique peuvent être administré par voie orale au lieu de la voie intraveineuse car on obtiendra la même efficacité.

Pour un médicament ayant un index thérapeutique étroit ; les doses d'attaque doivent être fractionnées.

**2<sup>ème</sup> communication** : « Adaptation posologique en pédiatrie » : présenté par Dr Amriou Kahina

- Formule d'estimation de la dose pédiatrique à partir de la dose d'adulte en tenant compte des surfaces corporelles respectives.

**Discussion** :

Pr Loumi : en règle générale il faut savoir que les médicaments sont liposolubles.

Les praticiens calculent en pédiatrie selon les doses proportionnelles au poids ; comment établir un réajustement chez les enfants obèses ?

Pr Loumi : avec les médicaments liposolubles, il faut donner une dose de charge, pour la saturation, puis donner la dose en fonction du poids normal, c'est-à-dire par rapport au poids idéal pour l'âge.

### **Séance de travaux pratiques 3 :**

Calcul d'intervalle de dose pour traiter un enfant dont le poids se trouve entre 15 Kg et 19 kg.

Facilité par le Dr N. Berrah et M<sup>elle</sup> Tigmounine hassina

Les participants ont réalisé l'application, et émis la solution

L'exercice de la page 84 de l'ouvrage : est une application directe de l'équation 29 :

**Dose pédiatrique = (SC de l'enfant en m<sup>2</sup>/1.73 m<sup>2</sup>) x dose adulte.**

Après application numérique, l'intervalle est situé entre 139 et 185 mg à raison de deux fois par jour.

**3<sup>eme</sup> Communication** : « Monitoring thérapeutique » : présentée par Dr K.Ait Hammou

L'oratrice a expliqué que l'individualisation posologique est devenue obligatoire en raison des variations inter-individuelles de la réponse aux médicaments et que ces variations sont les résultats de variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'oratrice a expliqué le cours de manière claire et précise et a défini les points suivants :

- Les facteurs de la variation inter-individuelle aux médicaments ;
- Les paramètres de la variabilité de la réponse thérapeutique ;
- Les paramètres de la variabilité pharmacocinétique :
  1. L'observance du traitement.
  2. L'âge du sujet : nouveau né, enfant, sujet âgé.
  3. La physiopathologie, le sexe, la grossesse.
  4. L'affection associée : hépatique, rénale, hépatique, rénale, cardiovasculaire, respiratoire.
  5. Les interactions médicamenteuses.
  6. Les influences exogènes sur le métabolisme du médicament.
  7. Le polymorphisme génétique du métabolisme du médicament.
- Les informations utiles pour l'interprétation des concentrations plasmatiques :
  1. Temps écoulé après la prise de la dernière dose du médicament.
  2. Durée du traitement et à quelle dose.
  3. Posologie du médicament.
  4. Age et sexe du malade.
  5. Les médicaments associés au cours du traitement.
  6. Description de l'état pathologique.
  7. Raisons pour lesquelles le monitoring thérapeutique est demandé : par exemple, manque d'effet thérapeutique, apparition d'effets indésirables, examen de routine.

## **Discussion :**

- Le Dr K. Ait Hammou a intervenu en insistant sur le fait que le monitoring thérapeutique devrait être fait dans le cadre d'ajustement des doses, lorsque l'effet du médicament est difficile à percevoir sur le plan clinique, car dans certaines situations, il est facile d'apprécier les effets thérapeutiques d'un médicament en citant l'exemple d'un patient hypertendu pour réajuster ses chiffres tensionnels ou d'un diabétique pour réajuster sa glycémie.

Deux situations sont à retenir :

1. Utilisation de médicament à but prophylactique.
2. Eviter l'apparition d'intoxication médicamenteuse pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Il existe deux grands principes qui guident l'interprétation des concentrations plasmatiques a rajouté le Dr Ait Hammou :

- Le premier : la réponse thérapeutique est obtenue de façon progressive et donc il faut maintenir les concentrations plasmatiques pendant un certain temps dans l'intervalle thérapeutique.
- Le second : les variations interindividuelles dans la réponse pharmacodynamique pouvant entraîner des interférences qui gênent l'interprétation des effets thérapeutiques.

Les éléments clés à retenir pour l'interprétation des concentrations plasmatiques sont les informations sur : le prélèvement, le malade, la maladie.

- Le Pr Loumi, a précisé que pour les paramètres de variabilité pharmacocinétique, les variations qui existent au niveau du sexe (homme /femme) ne repose pas uniquement sur les facteurs hormonaux de la femme, mais également au niveau du tissu adipeux.

Comment prescrire les antituberculeux, vu l'approche du mois sacré de carême, et vu l'influence exogènes (alimentation) sur le métabolisme du médicament ? sachant qu' au cours de la phase d'attaque, il est interdit de jeuner, car c'est une phase bactéricide mais pour qu'en est-il pour la phase d'entretien ?.

- Pr Loumi : il n'est pas recommandé de jeuner même en phase d'entretien. Il est difficile de connaître exactement le moment idéale de la prise du médicament après la rupture du jeun, car il faut prendre en considération plusieurs paramètres dont le repas (le contenu).
- Dr Ait hammou : les antituberculeux sont donnés à raison de 1 Cp à jeun, dont il faut absolument respecter car à l'état physiologique chacun de nous va absorber, métaboliser et éliminer d'une façon différente son repas .

**Séance de travaux pratiques 4** : concentration plasmatique et effet inotrope positif Facilité par le Dr Morsli R

Les participants on expliqué les deux figures comme suit :

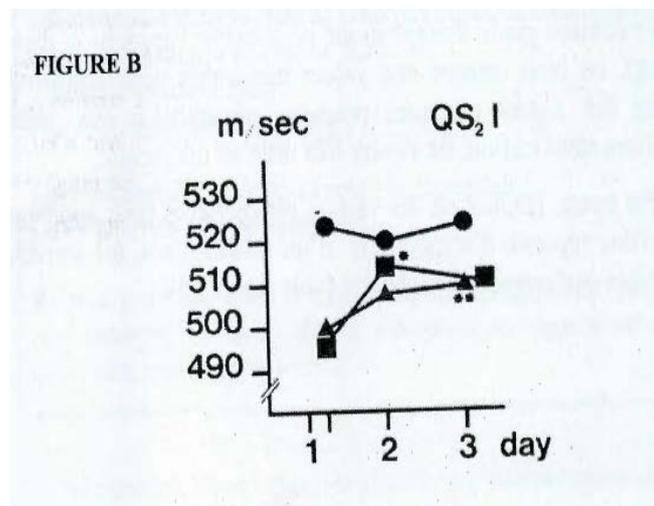
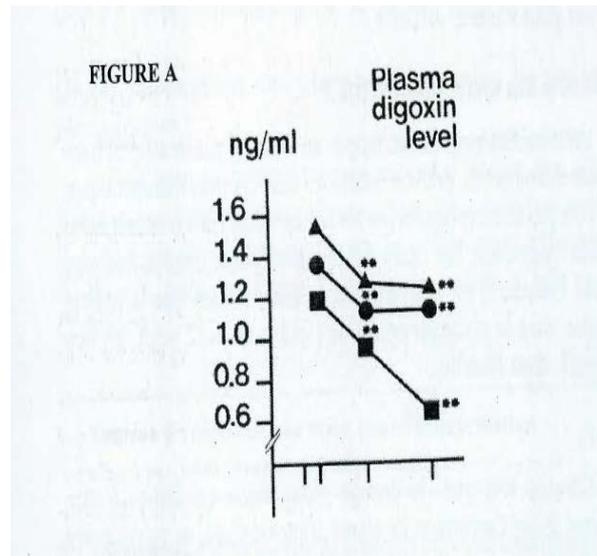


Figure A : représente la Pharmacocinétique

- ✓ Il y'a eu un effondrement de la concentration en digoxine en dessous de la fenêtre thérapeutique dans le cas d'administration de façon intermittente.

Figure B : représente la Pharmacodynamie

- ✓ Lorsque le QS<sub>2</sub> baisse, l'effet inotrope augmente.
- ✓ Lorsque le QS<sub>2</sub> augmente, l'effet inotrope baisse.

### **Discussion :**

- Le Pr Loumi a intervenu en expliquant que même si la concentration plasmatique baissait, la fixation au niveau des récepteurs cardiaques donnera un effet car le volume de distribution de la digoxine est élevé. Ainsi, les études comparatives ont montré que la digoxine devait être donnée quotidiennement et non pas à dose fractionnée c'est-à-dire tous les 2 jours.

A la fin de la séance, le Dr N. Berrah a distribué à toute l'assistance **un questionnaire sur le monitoring thérapeutique des médicaments** dont le but est de connaître les médicaments qui sont dosés dans leur structure et quel est l'apport pour le patient dans le cas où l'introduction du dosage sera faite à leur niveau.

Récupération du questionnaire en fin de séance.

Le Pr Loumi a clôturé ces journées en remerciant les participants de leur présence, leur assiduité ainsi que leur collaboration, et aussi les facilitateurs qui ont contribué au bon déroulement de cette formation « *Bien adapter les posologies des médicaments* ».

Remise des attestations de participation aux participants et de formation aux facilitateurs.

**Déjeuné** : 12 h 00

**Clôture de la dernière journée à 13h00.**