

UE3 : Bases moléculaires et tissulaires des traitements

Pr Jacqz-Aigrain

Mercredi 23 Mars de 13h30 à 16h30

RT : Khaled SLIMANE

RF : Nicolas TON

UE 3 Cours 8 et 9 :

Facteurs de variabilité des effets des médicaments

Sommaire

Introduction : Dose de médicament et Facteur de variabilité I –

Pharmacogénétique

II – Autre facteur non génétiques : l'âge

Introduction : Dose de médicament et Facteur de variabilité

Les **doses de médicament** sont déterminées à partir des **essais thérapeutiques**. Ces doses que l'on retrouve dans tous les livres de référence comme le RCP sont issues des essais cliniques (lors des essais de phase 3) et sont une **valeur moyenne du groupe qui a été étudié**. Ce « patient moyen » que l'on donne comme patient de référence, c'est un patient idéal qui n'existe pas. Il est généralement non fumeur, non alcoolique, bien monitoré par une équipe médicale,... ce qui n'est pas forcément le cas dans la population générale. Donc la dose retrouvée dans le RCP n'est pas toujours représentative de la population totale. Il faut y faire attention et s'en servir plutôt comme dose de début de traitement qu'il faudra ajuster par la suite en fonction du patient.

Les facteurs de variabilité sont extrêmement importants. On sait que quand on donne ce schéma thérapeutique moyen à un individu lambda, il est attendu qu'il y ait des problèmes d'inefficacité : environ **20%** des patients ne vont pas répondre de la manière attendue en terme d'efficacité et **5 à 20%** d'entre eux vont avoir des effets indésirables avec cette dose standard.

En résumé, le schéma posologique recommandé est un schéma qui n'est pas valable pour 30% de la population. Quand on démarre un schéma thérapeutique avec la dose standard, soit on sait déjà qu'il y a une variabilité donc on adapte la dose, soit on ne sait pas mais on n'est pas surpris quand un patient ne répond pas de manière attendue ou éventuellement va développer un effet indésirable.

Ces facteurs de variabilité lorsque l'on donne le médicament sont liés à la pathologie, à des facteurs pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Et parmi les facteurs les plus importants il y a l'**âge** et la **génétique** (ce sont les deux facteurs que nous allons aborder ici). Ils vont affecter la présentation de la maladie, les métabolismes transporteurs, etc ...

I – Pharmacogénétique

Définition +++ : C'est l'étude des variabilités génétiques de réponse aux médicaments. Ces variabilités génétiques sont regroupées sous ce qu'on appelle « la médecine personnalisée ».

Ces variations génétiques peuvent être liées :

- Au médicament (variants affectant cinétique ou dynamique)
- A la maladie

Rappel : La pharmacocinétique est ce que l'organisme fait au médicament et la pharmacodynamique est ce que le médicament fait à l'organisme.

Ces variations sont des **Polymorphismes** : des personnes sont « normales » lorsqu'elles ne prennent pas de médicament, puis lorsqu'elles en prennent elles vont avoir un comportement inhabituel qui éventuellement peut les rendre malades ou faire que le médicament n'a aucune efficacité chez eux.

Ces variants vont soit :

- Affecter les gènes dont dépend la pharmacocinétique (ADME) (enzymes, transporteurs...)
- Affecter les gènes dont dépend la pharmacodynamique (cible, mécanisme d'action et réponse) (le récepteurs, les enzymes en lien avec les récepteurs...)

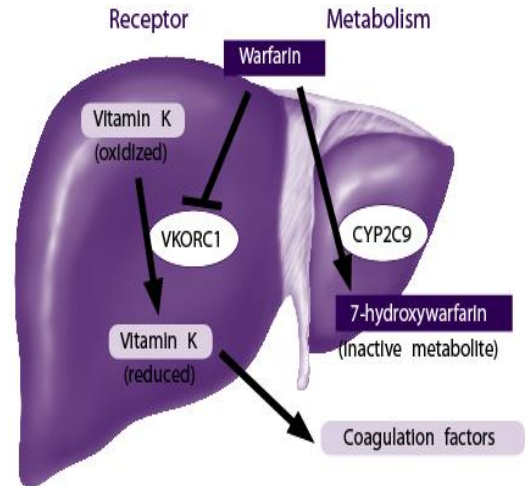
Quand on donne un médicament, l'efficacité et la toxicité peuvent donc varier. C'est pour cela que l'on donne des intervalles, par exemple on donne une demi-vie d'un composé de 5h **+/- 4h**, ou un effet comme un score analgésique de 10 **+/- 5**. Il y a donc bien une **variabilité** liée à l'interaction entre le médicament et l'organisme.

Ex : La Warfarine est un médicament anti-coagulant qu'on donne chez l'adulte à une dose variable de 5 à 80 mg/semaine. C'est une grande différence pour obtenir un effet optimal. Les doses dépendent du fait que si on en donne trop il y a un risque hémorragique et si on n'en donne pas assez il y a un risque de thrombose : il faut donc la bonne dose. Il y a une variation tout d'abord avec l'observance (1ère cause d'échec thérapeutique), l'alimentation (aliments riches en vit. K : asperge, choux), la pathologie (certaines sont plus ou moins résistantes), les interactions médicamenteuses et **les facteurs génétiques**. Selon ces critères on va choisir une dose.

Il y a 2 contrôles génétiques dans l'effet de la Warfarine (**effet = efficacité + toxicité**) :

- Inhibition de **VKORC1** (qui réalise des oxydo-réductions) qui active la Vit. K : effet recherché
- Voie alterne : Elle est métabolisée par un cytochrome P450 qui est polymorphe (ie dont l'activité est variable d'un individu à l'autre) ; il faudra donc adapter la dose.

La Warfarine dépend donc pour son effet d'un marqueur génétique et pour son métabolisme d'un autre marqueur. Dans la population, des individus ont des variants de métabolisme (ils métabolisent plus ou moins vite), d'efficacité (ils répondent plus ou moins efficacement à l'anti-coagulant). Certaines personnes ont 2 variants (un pour VKORC1 et un pour le cytochrome), ou qu'un seul, ou aucun. Ceux qui n'ont aucun variant ressemblent à l'individu moyen, et les extrêmes ont un déficit et il faut adapter la dose.



En conclusion, on a pu avancer que faire des études pharmacogénétiques dans ces conditions permet de sélectionner la dose adaptée au patient et ainsi de :

- réduire le nombre annuel d'hémorragies graves
- réduire le nombre annuel d'AVC
- réduire le coût de la santé

D'une manière générale, ce qui rend les choses compliquées c'est que la variabilité dans l'effet d'un médicament est **MULTIFACTORIELLE** : dans l'exemple de la Warfarine, il y a le génotype VKORC1, celui du métabolisme par P450, et d'autres facteurs non génétiques qui sont l'âge, le sexe, le poids. *Ces paramètres n'expliquent cependant qu'à peu près 60% de la variabilité, les 40% restants sont des facteurs d'incertitudes, qui ne sont pas identifiés.*

Donc pour certains médicaments, certains défauts génétiques clairement identifiés donnent des réponses qui ne sont pas celles attendues (absence d'effet ou toxicité). Sachant cela on peut rechercher les variants par génotypage afin d'éviter les problèmes et de caractériser le métabolisme individuel.

La pharmacogénétique consiste à caractériser des paramètres inchangés au cours de la vie de l'individu et permet d'avoir des marqueurs prédictifs de la réponse individuelle au médicament.

Rq : Il faut bien comprendre que **la Pharmacogénétique n'est pas une maladie**, c'est différent d'une maladie génétique, il ne s'agit que de variations qui vont s'extérioriser si on a besoin d'un médicament particulier qui a ce contrôle génétique.

Ex : (pas à retenir juste pour illustrer le propos) La Codéine qui a été retirée du marché en particulier car son métabolisme dépendait d'un cytochrome (CYP2D6) qui est absent chez 10% de la population.

La Thiopurine Métyltransférase (TPMT) est très contrôlée génétiquement car c'est une enzyme qui métabolise des médicaments anti-cancéreux, et lorsqu'elle est absente on accumule beaucoup de ces médicaments ce qui conduit à des aplasies médullaires très graves.

Notre génome est identique à 99%, c'est dans le 1% restant que l'on cherche ces variants.

II – Autre facteur non génétique : l'âge

L'âge est le critère le plus important en dehors de la génétique. Pour comprendre cela, on peut se référer à deux histoires :

- Ø Celle du **Chloramphénicol** : c'est un médicament antibiotique qui dans les années 50 était utilisé dans le traitement des méningites chez l'adulte. A l'époque, il y a eu une épidémie de méningite en période néonatale, et ce médicament n'avait pas au préalable été étudié chez l'enfant donc les médecins ont fait une normalisation au poids pour déterminer la dose à administrer aux nouveaux nés (c'est-à-dire si on a une posologie de 60mg chez l'adulte de 60kg, la dose normalisée sera 1mg/kg) : cela a induit des toxicités et un nombre de décès très importants. La première information de cette variabilité liée à l'âge est qu'**IL EST INTERDIT DE FAIRE DES NORMALISATIONS PAR LE POIDS**. En effet, un nouveau-né, en dehors de la différence de poids, a aussi une différence très importante de composition et maturation, et qu'il ne peut donc pas prendre en charge en pharmacocinétique et pharmacodynamie le médicament comme un adulte.
- Ø Celui des **Sulfamides** : Ce sont des médicaments extrêmement peu solubles, voire pas solubles du tout. Quand on a voulu donner ce médicament à des patients très jeunes, il a fallu chercher un solvant car ils n'existaient qu'en comprimés : les médecins ont choisi le propylèneglycol qui est un excipient à effet notoire. Cela a engendré de fortes intoxications, des anomalies cérébrales majeures, des destructions cérébrales. La deuxième information de cette variabilité liée à l'âge est que **LA FORMULATION DOIT ETRE ADAPTÉE À L'ÂGE**.

Donc chez l'enfant 2 choses : Tenir compte de l'immaturation ne jamais normaliser au poids et utiliser des formulations adaptées et validées pour eux.

On ne rentre pas dans les détails de l'immaturation mais il y a quelques points à connaître (++++). Chez l'enfant, toutes les étapes pharmacocinétiques sont modifiées :

- L'absorption est modifiée.
- La distribution : elle dépend de la composition tissulaire, de la vascularisation et en particulier de la teneur en eau (il y'a plus d'eau chez un bébé que chez un adulte).
- Le métabolisme (+++ **LE PLUS IMPORTANT**) : Pour un médicament donné il y a plein de voies métaboliques possibles qui vont mûrir de façon indépendante. Certaines activités cytochrome vont apparaître précocement et vont même dans certains cas dépasser les valeurs adultes pendant l'enfance, et dans d'autres cas il y aura une maturation lente. Le métabolisme chez l'enfant est difficile à prévoir.
- L'élimination rénale : A partir de 6 mois la clairance de la créatinine est équivalente à celle de l'adulte.

Il faut se rappeler que chez l'enfant les 4 étapes sont modifiées, surtout l'absorption et le métabolisme.

		Cl (ml/kg/h)	
		mean ± 1 sd	
Ex :			Amikacine d'élimination rénale dont la clairance augmente quand on vieillit et la variabilité (représentée par la déviation standard) entre individus diminue. Plus les patients sont jeunes plus les paramètres variables : le risque est donc plus important quand l'enfant est jeune.
sont	<28 w	0.73 ± 0.148	
	28 - < 31 w	0.87 ± 0.127	
	31 - < 34 w	0.98 ± 0.025	
la	34 - < 37 w	1.09 ± 0.061	Tableau de la clairance rénale de l'Amikacine permettant d'indiquer diminution de la variabilité avec l'âge
	37 - 41 w	1.15 ± 0.036	

Rq : c'est valable pour tout (parole, marche, maturation enzymatique) : sur le plan de l'acquisition et de la pharmacocinétique, **chaque enfant mature à son rythme**. Par exemple, seule une partie des enfants marchent avant l'âge de 1 an alors qu'à 5 ans, on peut être sûrs que tous les enfants marchent ! Il faut tenir compte du niveau de maturation de l'enfant.

QCM 22 : Un médicament est administré à la dose de 100mg/kg à un enfant de 10kg (il reçoit 1g). La concentration au temps T0 est de 10 mg/L. Quel est le volume de distribution chez cet enfant ?

- A – 10 L
- B – 0,1 L
- C – 100 L
- D – 1000 L

Rep : C JUSTE : Formule : $VD = Dose/C_0 = 1000/10 = 100L$.

Il faut faire attention aux unités ! VD en toujours L ou mL (attention au partiel..). Il faut le rapporter au poids chez l'enfant pour pouvoir comparer un médicament à un autre.

Ex : Toxicité cardiaque du cisapride. Illustre l'importance de la pharmacologie : si on réfléchit sur ce qu'on sait sur la pharmacologie d'un médicament on peut adapter les traitements et éviter les accidents et erreurs d'administration.

Le cisapride était utilisé dans le traitement des troubles kinétiques et en particulier dans les cas de reflux chez l'adulte. Les médecins ont ensuite donné ce médicament au sujet âgé et il y a eu alors des accidents de type conduction cardiovasculaire (troubles du rythme) et des décès. Pendant ce temps -là les pédiatres qui avaient besoin d'un pro-kinétique ont utilisé le cisapride chez les nouveau-nés en normalisant au poids. Ils ont vu de la même manière que chez le sujet âgé un allongement du QT, c'est-à-dire un trouble de la conduction, de 20%.

Les Facteurs de Risque ont été identifiés ensuite : âge ; chez sujet âgé : interaction médicamenteuse (retarde élimination à surdosage), insuffisance hépatique (car médicament très métabolisé) / chez enfant : immaturité hépatique (voie CYP450) et interaction médicamenteuses avec médicaments qui retardent le métabolisme : c'est la transposition de ce qu'il se passe chez le sujet âgé, c'est pour cela que l'on observe les mêmes effets.

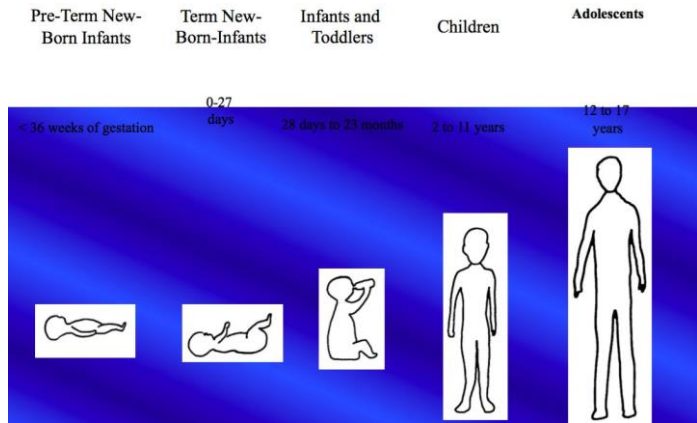
Le médicament qui marchait très bien chez l'adulte a pourtant été retiré du marché à cause de cela, mais on aurait pu l'éviter.

QCM 23 : Les enfants ne sont pas des « petits adultes ». D'importantes modifications pharmacocinétiques et dynamiques caractérisent la croissance. L'influence du marqueur pharmacogénétique est aussi à prendre en compte quand on prescrit un médicament chez le nouveau-né, l'enfant et l'adolescent. Quelle est la proposition juste ?

- A – La pharmacogénétique a autant d'importance chez le nouveau-né que chez l'adolescent
- B – Les modifications liées au développement sont plus importantes chez le nouveau-né, celles liées à la pharmacogénétique sont plus importantes chez l'adolescent.
- C – Les modifications liées au développement sont plus importantes chez l'adolescent, celles liées à la pharmacogénétique sont plus importantes chez le nouveau-né.
- D – Les modifications liées au développement et à la pharmacogénétique sont autant importantes chez l'enfant que chez l'adolescent.

Rep : B JUSTE : La pharmacogénétique est identifiable au niveau des gènes et son expression est identifiable au niveau de l'activité enzymatique (ou autre) en aval. La maturation est une modification progressive des activités au cours du développement. Les deux sont en accord au moment où tout a fini de murer. On ne voit pas de pharmacogénétique chez quelqu'un d'immature car l'ADN va s'exprimer sans maturation derrière. Mais au cours des périodes précoces de la vie la maturation est très rapide et donc le développement est important. Le génotype ne change pas mais le phénotype oui (l'environnement a une grande importance).

En pédiatrie les médicaments sont étudiés selon la classification ICH : International Conference of Harmonization qui donne des groupes d'âges :



Tout ceci car les enfants ont des besoins en terme de médicaments différents et sont très différents sur les plans pharmacologique et pathologique. C'est la clé de la prescription en pédiatrie

QCM 24 : ++++++ (cité aussi dans le cours précédent) Pour un médicament administré de manière répétée, le temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre dépend :

- A – De la dose administrée
- B – De l'intervalle entre les administrations C
- De la voie d'administration
- D – De la liaison aux protéines E
- De la vitesse d'élimination

Rep : E JUSTE

QCM 25 : **TOMBE TOUT LE TEMPS A L'EXAMEN DONC APPRENEZ-LE PAR CŒUR, C'EST UN POINT GRATUIT.** La posologie du paracétamol chez l'enfant est :

- A – 15 mg/kg/jr en 4 prises
- B – 30 mg/kg/jr en 4 prises
- C – 60 mg/kg/jr en 4 prises
- D – 120 mg/kg/jr en 4 prises
- E – 240 mg/kg/jr en 4 prises

Rep : C JUSTE : Equivaut à 15 mg/kg/prise. Le paracétamol peut être toxique pour de nombreuses raisons : un surdosage expose à un risque de toxicité hépatique, les présentations sont aussi différentes selon la tranche d'âge. Les mères qui ont 2 enfants peuvent donc se tromper.

Ø Les 6 arguments justifiant un monitoring d'un médicament (+++++ **EXAM**) sont :

- La relation concentration – effet (efficacité, toxicité ou cinétique) positive. Si la concentration n'est pas en lien avec au moins un effet elle n'a pas d'intérêt
- La fourchette thérapeutique étroite : concentrations min et max proches
- La variabilité pharmacocinétique élevée
- La méthode de dosage validée
- Un paramètre validé : que va-t-on faire de la concentration ? On prend Cmax, C0, AUC, effet ? Il faut se baser sur un bon paramètre (pharmacocinétique ou effet), le paramètre nous permet d'adapter la dose
- Avoir une valeur cible définie pour être sûr d'avoir un bon schéma pharmacologique.

++++ POUR L'EXAM QR : Les 3 facteurs essentiels de variabilité sont l'âge – la génétique – l'induction/inhibition (=associations thérapeutiques, +++++ **PARLER DU JUS DE PAMPLEMOUSSE**). A la question « Quels sont les facteurs de variabilité ? » il faut savoir expliquer la génétique, l'effet de l'âge et dire que les interactions médicamenteuses sont importantes. On peut aussi lister après les effets de l'environnement, l'ethnie,...

Dédi-Kha.S :

- A Ton-thation, la crème de la crème en matière de ronéotypage, tout comme moi
- Au futur bureau, Valentin, Nico, Jeanne, Laurine, Inès
- Au duo de choc Sandra et Julien, un chawarma d'humour et de clash H24
- A QLH, marraine d'enfer, change R, t'es O'top... quoique essaie de te faire respecter un peu pour changer
- A la LIB et aux barrages hilarants de fun qu'on s'est tapés en impro, #MaxBestVP #merci #lesRéplikatous
- A la team de charos du BCB, on rafle la coupe et les meufs au PIMP ;)
- A mes co-stagiaires Alice, Christelle et Gabriel, à la cafét de Saint-Louis et aux lacunes ostéolytiques myéломateuses
- Au groupe de Céforiens, forum de partage et de débats philanthropiques, Marine LePen coco. D'ailleurs, à quand les Pin's ?
- Aux voleuses de portes au ski, elles se reconnaîtront, signé #Cat'sEye
- A RoxaNe, Docteur en malbouffe (à quand le O'tacos ???), Philippine, (regarde OSS 117 et Taxi 2 stp), Raphaëlle (mon gourou du ski) et Vannnnntinne
- A CuniLingas, Marie Octopuss-y, Yacine (VP Chicha), Benjam (je suis fan)
- A la team amphi/bu/tuto, Cél(t)ia, Mirella (diabète insipide mellitus), Mélissa/Bienvenue, Bienvenue/Mélany, Amélie Icanfly, Saradote, Kitty Cat, Ilo-ve, Chloé compote, Mad-alin,
- A Tommy en P1, le DGT ça se prépare maintenant
- A tous ceux qui ont choisi morpho anat en cco, vous êtes priés de ronéotyper les prochains cours, #mauvaise ambiance !
- A DJ Khaled, Cheb Khaled (et bientôt moi) (auto dédicace, la gênance-fierté)
- Au karma que je respecte wallah, j'espère qu'il me respectera en retour pour ce semestre, sinon #dieuvam'attraperetmetaperaveclafoudre