

COMED – INFO

BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MEDICAMENTS

Dans ce numéro

Nouvelles brèves :

- Fonctionnement des COMED
- Pharmacovigilance : héparine
- Identification des médicaments
- Décisions récentes des COMED

Article principal :

Variabilité de la réponse thérapeutique

EDITORIAL : MERCI MME ELISABETH PESSATI !

Après bien des années durant lesquelles elle s'est engagée sans compter pour les HUG, Mme Elisabeth Pessati, cheffe de service des achats médicaux à la Centrale d'achats et d'ingénierie biomédicale des hôpitaux universitaires Vaud-Genève, a pris sa retraite. Par son énergie et sa persévérance, elle a grandement contribué au succès de la collaboration entre les HUG et le CHUV dans le domaine de la sélection des médicaments. Les très nombreuses négociations de prix qu'elle a conduites ont permis aux membres des commissions des médicaments de prendre les meilleures décisions, en privilégiant les molécules aux meilleurs rapports efficacité-sécurité, pour les coûts d'acquisition les plus économiques. Qu'elle soit grandement remerciée pour son excellente et efficace collaboration ! L'ensemble du comité de rédaction de COMED-INFO lui adresse tous ses vœux pour une longue et heureuse retraite et souhaite la bienvenue à Mme Danielle Mohadjerine, qui lui a succédé.

FONCTIONNEMENT DES COMMISSIONS DES MEDICAMENTS

Les commissions des médicaments ont pour mission d'établir une liste restrictive de médicaments de référence, permettant une efficacité thérapeutique et une sécurité optimales tout en assurant l'enseignement de la pharmacothérapie, la gestion optimale des stocks et l'obtention de conditions d'achat avantageuses. La Commission des médicaments des HUG, dans laquelle tous les départements médicaux ainsi que le personnel infirmier, la pharmacie, la pharmacologie clinique et la centrale d'achat sont représentés, oriente de plus en plus son rôle vers la mise en place et le suivi de la politique du médicament (ex. charte du fournisseur, bonnes pratiques de prescription et d'administration, indicateurs de qualité, etc...). Elle décide également de l'introduction de nouvelles molécules dans la liste des médicaments, en analysant les demandes argumentées adressées par les médecins chefs de service et médecins adjoints.

Une coordination avec le CHUV existe pour les marchés principaux, dans le cadre du Bureau Vaud-Genève des commissions des médicaments. Plus d'une centaine de produits font ainsi l'objet d'une négociation et de choix communs, renouvelés chaque année.

Le processus de sélection se compose d'une phase d'analyse scientifique (efficacité-sécurité) réalisée par les membres de la commission, suivie d'une phase d'appels d'offres et de négociation des prix conduite par les représentants de la centrale d'achat auprès de la commission et finalement de décision par le bureau de la commission, qui combine les aspects thérapeutiques et financiers.

Pour toute information complémentaire : F. Morel, secrétaire, florence.morel@hcuge.ch

ACTUALITÉS DE PHARMACOVIGILANCE : L'HÉPARINE

Depuis décembre 2007, plusieurs centaines d'effets indésirables associés à l'héparine non fractionnée ont été rapportés aux Etats-Unis et en Allemagne, principalement de type allergique. Certains cas sérieux ont conduit à des décès aux Etats-Unis. On a observé des nausées, vomissements, difficultés respiratoires, hypotension, urticaire, ainsi que des symptômes d'hypersensibilité de type angioœdème. Ces effets indésirables sont survenus principalement dans les minutes ou les heures suivant l'administration, mais également parfois plusieurs jours après une injection intraveineuse en dose unique¹⁻⁴. Ils ont conduit à un retrait de nombreux lots d'héparine à travers le monde, y compris en Suisse.

L'héparine en tant que matière première mise en cause était d'origine chinoise. Cette matière première est généralement extraite à partir de muqueuse intestinale de porc. Grâce à la mise au point de méthodes d'analyse spécifiques, deux contaminants ont été identifiés dans les lots incriminés, le sulfate de chondroïtine sursulfaté et le sulfate de dermatane. La présence du sulfate de chondroïtine sursulfaté (entre 15 et 45% aux Etats-Unis et entre 15 et 20% en Allemagne) n'a pas été révélée par les analyses de routine compte tenu de sa similitude avec l'héparine. Ce composé ne se trouve pas normalement dans l'héparine brute et il ne se forme pas par réaction chimique involontaire lors du processus de purification de l'héparine. Selon toute vraisemblance, il a été ajouté aux lots d'héparine contaminés. La production porcine chinoise assure environ la moitié de la production mondiale d'héparine brute. Or des épidémies apparues en 2007 dans les élevages de porc en Chine ont pu être à l'origine de la réduction du cheptel porcin. Une des hypothèses est que certains producteurs chinois auraient pu compenser cette perte en « coupant » l'héparine avec du sulfate de chondroïtine sursulfaté². En effet, cette substance est environ 100 fois moins coûteuse que l'héparine⁵. Le sulfate de dermatane est connu pour être une impureté naturelle de l'héparine mais sa concentration devrait être inférieure à 3% si le processus de purification est approprié. Des lots d'héparine fortement contaminés par ce composé ont été associés à des effets indésirables similaires à ceux observés lors de contamination par le sulfate de chondroïtine sursulfaté.

La supposition selon laquelle le sulfate de chondroïtine sursulfaté serait à l'origine des effets indésirables a pu être confirmée par des expériences in vitro et in vivo chez des porcs⁶. Il a été démontré que cette substance peut induire la formation des facteurs C3a et C5a du système du complément in vitro. Chez tous les porcs traités par de l'héparine contaminée, une induction de l'activité de la kallikréine a été mise en évidence, sans que des changements significatifs de la pression sanguine ne soient objectivables dans tous les cas. Cette observation est compatible avec le fait que la majorité des patients ayant reçu de l'héparine contaminée n'a pas présenté d'effet indésirable. Une récente publication du Centre américain pour le contrôle et la prévention des maladies confirme le fait que le sulfate de chondroïtine sursulfaté est probablement à l'origine des effets indésirables⁷. Parmi 152 cas d'effets indésirables analysés par les auteurs, des informations sur les lots d'héparine ont pu être obtenues dans 130 cas. Dans 98.5% de ces 130 cas, des lots contaminés d'héparine étaient présents dans le centre de dialyse.

Les héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sont fabriquées à partir d'héparine sodique, et le mode de fabrication ne permet pas d'éliminer ce type de contaminant. Des analyses ont établi que certains lots d'HBPM contenaient du sulfate de chondroïtine sursulfaté, notamment l'énoxaparine (Clexane®), ce qui a conduit à un retrait de plusieurs lots dans certains pays. Ces retraits étaient une mesure de précaution car une analyse mondiale des cas de réactions d'hypersensibilité chez les patients traités par Clexane® durant les derniers mois ne montre aucune augmentation des cas. En Suisse, aucun des lots concernés n'a été commercialisé ⁸.

En Suisse, les lots d'héparine qui ont dû être retirés du marché en mars 2008 (certains lots des préparations Heparin-Na B. Braun et Heparin Bichsel) ont été remis sur le marché suite à des analyses complémentaires ayant permis d'établir qu'ils n'étaient pas contaminés. L'héparine et les HBPM sont employées dans de nombreuses indications, leur disponibilité est donc un enjeu majeur pour les patients. Par conséquent, Swissmedic s'efforce d'assurer la continuité de l'approvisionnement tout en garantissant l'absence de contaminants ⁹. Compte tenu de la situation mondiale, les pharmacopées européennes (Ph. Eur.) et américaines ont décidé de renforcer les exigences relatives au contrôle qualité des matières premières d'héparine. Les monographies d'héparine sodique et calcique de la Ph. Eur. ont été révisées (entrée en vigueur le 01.08.08) ¹⁰ et prennent en compte la détection de contaminants naturels (sulfate de dermatane) ou non (sulfate de chondroïtine sursulfaté). Les HBPM sont également concernées par cette mesure, car leurs matières premières doivent satisfaire aux monographies des héparines non fractionnées. La présence éventuelle de ces contaminants fait donc l'objet d'un contrôle pour toutes les héparines et HBPM actuellement sur le marché.

Du point de vue de la pharmacovigilance, les autorités du médicament, y compris Swissmedic, invitent tous les professionnels de la santé à annoncer tout effet indésirable sérieux concernant l'héparine et les HBPM. Pour ce faire, le Service de pharmacologie et toxicologie clinique des HUG peut être contacté au 79 58036.

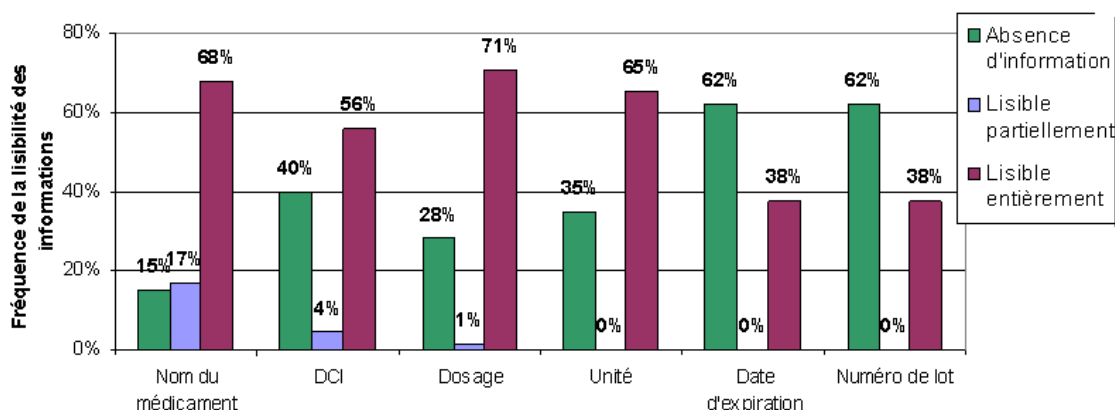
Références

1. FDA. Information on Heparin. Dernière mise à jour le 18.06.08. Consulté le 04.07.08 à l'adresse : <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/default.htm#qa>
2. AFSSAPS. Héparines de bas poids moléculaire / héparines sodiques. Dernière mise à jour le 10.06.08. Consulté le 04.07.08 à l'adresse : <http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/hpbm/sommaire-hbpm.htm>
3. Swissmedic. Dernières conclusions sur la problématique de la contamination de l'héparine. Dernière mise à jour le 29.04.08. Consulté le 04.07.08 à l'adresse : http://www.swissmedic.ch/fr/fach/overall.asp?theme=0.00081.00002&theme_id=477&news_id=5302&page=3
4. EMEA. European Medicines Agency recommends measures to manage contamination of heparin-containing medicines. Communiqué du 05.06.08. Consulté le 04.07.08 à l'adresse : <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/heparin/27772208en.pdf>
5. [No authors listed]. Combating counterfeit drugs. Lancet. 2008 May 10;371(9624):1551.
6. Kishimoto TK et al. Contaminated Heparin Associated with Adverse Clinical Events and Activation of the Contact System. N Engl J Med. 2008 Jun 5;358(23):2457-67.
7. Blossom DB et al. Outbreak of Adverse Reactions Associated with Contaminated Heparin. N Engl J Med 2008;359:2674-84.
8. Communication de Sanofi-Aventis du 22.04.08 aux pharmaciens d'administration et d'hôpitaux suisses.
9. Swissmedic. PV-Newsletter. Edition 1. Juin 2008.
10. Swissmedic. MODIFICATION URGENTE DE MONOGRAPHIES DE LA PHARMACOPEE EUROPEENNE RELATIVES A L'HEPARINE. Communication du 18.07.08. Consulté le 20.08.08 à l'adresse : http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?sitetype=laien&news_id=5323

IDENTIFICATION DES DOSES UNITAIRES DE MÉDICAMENTS

Un contrôle ultime efficace au lit du patient demande que toutes les informations nécessaires soient imprimées lisiblement sur chaque dose unitaire de médicament. Une évaluation du degré d'identification des médicaments oraux solides a été conduite sur plus de 5000 doses préparées dans 60 unités de soins des HUG (médecine, chirurgie, réhabilitation et gériatrie), afin de mesurer la faisabilité des contrôles ultimes et d'estimer le gain de sécurité qui serait apporté par l'identification exhaustive de chaque dose unitaire. L'analyse a fait intervenir 366 médicaments différents, de 57 fabricants.

Dans 35% des observations, les doses unitaires contenaient, de manière complète, toutes les informations (nom du médicament, nom DCI, dose, unité de la dose, date d'expiration et numéro de lot) nécessaires au contrôle du médicament avant son administration au patient. Dans 49% des cas, au moins une information était absente ou n'était pas lisible complètement. Pour 16% des observations, aucune information n'était inscrite sur les doses unitaires. En considérant uniquement la lisibilité du nom de marque, de la DCI et du dosage, 52% des doses unitaires étaient complètement identifiables, 31% l'étaient partiellement et 16% ne l'étaient pas du tout.



Par un modèle d'extrapolation, un **taux d'erreur d'administration de 0.15 à 0.35%** a été estimé avec la gamme de médicaments actuellement disponible aux HUG. Si 100% des doses étaient identifiables, ce taux d'erreur serait de 0.05%. Les HUG consommant environ 20 millions de doses unitaires de médicaments oraux par an, ces taux correspondent à une fourchette de **30'000 à 70'000 erreurs d'administration**. Si les doses unitaires de médicaments étaient toutes correctement identifiées, **200 à 600 événements sérieux pourraient théoriquement être évités chaque année, correspondant à une non-dépense très importante pour l'hôpital, de l'ordre de plusieurs millions de francs.**

Cette étude démontre d'importantes lacunes dans l'identification des doses unitaires de médicaments, avec pour conséquence une exposition quotidienne du personnel soignant à des difficultés de réalisation des contrôles. Ces résultats seront communiqués aux entreprises pharmaceutiques, afin de les inciter à améliorer l'identification de leurs médicaments. A titre de moyen de pression, la Commission des médicaments s'engage à privilégier lorsque c'est possible le choix de produits dont l'identification des doses unitaires correspond à ces exigences.

DÉCISIONS RÉCENTES DES COMMISSIONS DES MÉDICAMENTS

Changements entrés en vigueur de mars à décembre 2008.

DCI	ANCIEN	NOUVEAU
amoxicilline	CLAMOXYL cpr	AMOXICILLINE cpr
amoxicilline / acide clavulanique	AUGMENTIN cpr et fiol	CO-AMOXICILLINE cpr et fiol (CO-AMOXI pour 550mg et 1.1g fiol)
cefepime	MAXIPIME fiol	CEPIM 1g et CEFEPIME 2g fiol
ceftriaxone	CEFTRIAZONE fiol	ROCEPHINE fiol
fer	VENOFER amp (reste disponible)	FERINJECT fiol
hépatite A vaccin	EPAXAL ser	HAVRIX ser
ibuprofène	BRUFEN cpr	IRFEN cpr
méthadone	METHADONE solution 0,5%	METHADONE solution 1%
pipéracilline / tazobactam	TAZOBAC fiol	PIPERACILLIN/TAZOBACTAM fiol
vancomycine	VANCOMYCINE fiol	VANCOGIN fiol

La nouvelle édition de poche de la liste des médicaments et mémento thérapeutique 2008-09 est disponible au Magasin Central (n° article 103951).

VARIABILITÉ DE LA RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE

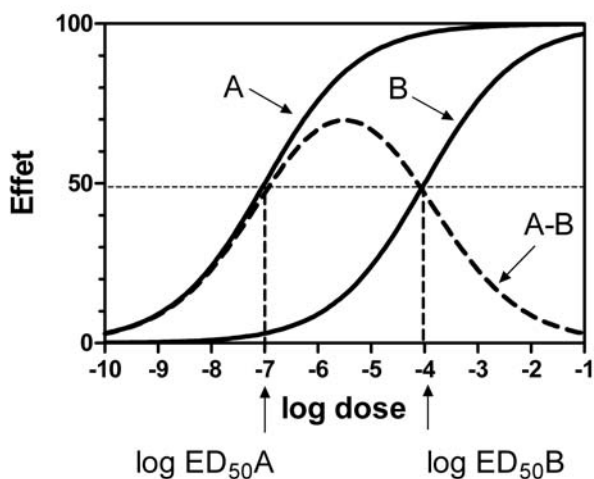
Le résultat favorable ou délétère d'un traitement médicamenteux varie individuellement. Cette évidence fait partie de l'expérience quotidienne du médecin praticien. Ceci soulève la question de l'origine de la variabilité de la réponse, de sa prédiction par le médecin et des stratégies pour améliorer la réponse thérapeutique ou pour prévenir les effets indésirables. La variabilité de la réponse thérapeutique est un fait accepté des médecins. Dans ce bulletin, nous discutons de la variabilité de la réponse à un traitement médicamenteux, sachant qu'il existe aussi une variabilité de réponses aux traitements chirurgicaux, physiothérapeutiques et psychothérapeutiques.

Trois facteurs principaux de variabilité

Ces trois facteurs sont la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, et la physiologie ou la physiopathologie. Ces facteurs peuvent s'additionner ou se soustraire chez un patient donné. Pour rappel, la **pharmacocinétique** est définie par « ce que l'organisme fait aux médicaments », c'est-à-dire par les étapes de l'absorption, distribution, métabolisme et élimination du médicament. Globalement, la **pharmacodynamie** concerne « ce que le médicament fait à l'organisme ». Il existe deux définitions de la pharmacodynamie. La première définition porte sur le mode d'action du médicament, à savoir le nombre de cibles membranaire ou intracellulaire sur lequel le médicament se fixe et dont il modifie la fonction. La deuxième définition de la pharmacodynamie concerne la relation entre la concentration du médicament, mesurée dans le plasma, et l'intensité de l'effet mesuré. Cette relation est généralement représentée graphiquement sous forme d'une courbe sigmoïde.

La **Figure** indique le principe des courbes dose/réponse. En pharmacologie fondamentale, il est possible, dans des modèles *in vitro*, d'établir de telles courbes. L'ordonnée concerne l'intensité de l'effet mesuré et l'abscisse la dose ou la concentration employée (indiquée en logarithme). A et B illustrent deux courbes dose/réponse. En pharmacologie clinique, la relation entre l'intensité de l'effet et la dose (ou la concentration plasmatique) suit les mêmes principes et concepts qu'en pharmacologie fondamentale, mais l'intervalle des doses est généralement moins large et une échelle non logarithmique peut être utilisée.

Figure. Courbe dose/réponse



L'intensité de l'effet est indiquée en ordonnée. Il peut s'agir de l'intensité d'un effet (la baisse de la pression artérielle par exemple) chez un patient donné, ou chez une population de patients, en proportion d'un effet maximal.

L'effet peut aussi être décrit selon la proportion des patients qui atteignent un seuil déterminé de réponse (par exemple une baisse de pression artérielle d'au moins telle valeur). A et B illustrent deux courbes dose/réponse, parmi les nombreuses qui existent, en théorie, lors de tout traitement médicamenteux d'un patient. On peut, par exemple, considérer la courbe A comme indiquant l'effet thérapeutique recherché et la courbe B comme indiquant le principal effet indésirable du médicament. Divers facteurs font que ces courbes peuvent se déplacer vers la gauche ou la droite chez un patient donné, selon des caractéristiques individuelles de pharmacocinétique, de pharmacodynamie ou selon la baisse d'homéostasie liée à la maladie (voir texte). La courbe A-B, obtenue par soustraction des courbes A et B, indique la courbe d'utilité (*utility curve*) du médicament : elle montre que l'augmentation de la posologie au delà d'une certaine valeur peut encore augmenter l'efficacité du traitement, mais que la toxicité augmentant également, le traitement devient peu utile.

La **physiologie** et la **physiopathologie** regroupent, pour cette discussion, tous les éléments (sexe, pharmacogénomique, dysfonctions d'organes telles qu'insuffisance hépatique, insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale, etc.) qui peuvent modifier soit la pharmacocinétique, soit la pharmacodynamie du médicament prescrit. Ainsi, une maladie donnée peut se répercuter sur le métabolisme d'un médicament (l'insuffisance cardiaque, par exemple, altère le flux sanguin hépatique, donc la clairance de nombreux médicaments) et sur la pharmacodynamie du médicament (l'insuffisance cardiaque diminue l'homéostasie de la réponse contre une hypotension induite par un médicament). Les facteurs de variabilité pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques n'appartiennent qu'à une de ces deux catégories, tout au moins en principe. Ainsi, le polymorphisme d'un enzyme de cytochrome P450 hépatique aboutit à des variations de la concentration plasmatique de la molécule-mère ou des métabolites mais n'influence en principe pas la relation entre ces concentrations et l'intensité des effets (courbe dose/réponse ou concentration/réponse du médicament).

Variabilité pharmacocinétique

La variabilité de la pharmacocinétique se manifeste au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination. Au niveau de l'absorption, on connaît maintenant certains transporteurs qui font qu'une substance peut être plus ou moins absorbée à partir du tube digestif. Par exemple, le lopéramide, un opioïde antidiurétique, reste dans le tube digestif tant que la P-glycoprotéine du tube digestif n'est pas inhibée. Lors d'inhibition de la P-glycoprotéine (sous vérapamil, cyclosporine ou érythromycine) on peut observer une intoxication par absorption digestive du lopéramide.

Ces transporteurs jouent également un rôle au niveau de la distribution. Ainsi, la P-glycoprotéine figure parmi les nombreux transporteurs qui règlent le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique. Il est donc possible, ce que l'on ne prenait pas en considération il y a quelques années, que pour une concentration plasmatique donnée d'un médicament, la concentration intracérébrale ne soit pas la même chez toutes les personnes.

La vitesse d'absorption du médicament joue aussi un rôle quant à l'intensité de l'effet médicamenteux. Par exemple, une dose donnée d'un barbiturique administrée en bolus intraveineux peut induire une anesthésie, alors que la même dose administrée sur plusieurs heures en perfusion lente n'induit qu'une sédation, sans diminution notable du niveau de conscience. Ceci s'explique par le fait que, lors d'une administration rapide, le pic de concentration maximale est plus élevé, donc la diffusion dans les tissus cibles, dans le cas ci-dessus le cerveau, est plus marqué.

Il est souvent considéré que la taille, le poids et la masse grasseuse sont des facteurs qui importent pour le choix de la posologie des médicaments. En fait, lorsque le médicament est métabolisé par le foie, la variabilité des enzymes hépatiques dépasse la variabilité attribuable à la taille ou au poids de la personne, sauf pour la pédiatrie. De même, la masse grasseuse, donc le volume de distribution des substances hydrophiles ou lipophiles, peut varier d'une personne à l'autre, mais ceci n'a généralement pas d'influence démontrée sur la pharmacocinétique du médicament, sauf, potentiellement, en gériatrie. C'est donc la variabilité de la clairance hépatique qui est au premier plan ; par exemple, la clairance de la caféine, métabolisée par le CYP1A2, varie de 0.3 à 3.3 mL/min/kg. Il existe aussi une grande variabilité de clairance des médicaments métabolisés par d'autres enzymes, par exemple le CYP2D6. Cette variabilité est souvent d'origine génétique. Il est à souligner que le rapport entre le nombre de gènes codant pour une enzyme, tel le nombre de gènes codant pour le CYP2D6, peut aller de un à quinze et plus, ce qui s'accompagne de variations importantes de la clairance.

La valeur de la clairance de la créatinine permet de déterminer la clairance des médicaments éliminés par le rein. Pour la majorité des médicaments, la fonction rénale porte sur l'élimination des métabolites, dont certains peuvent être pharmacologiquement actifs. Le rein ne joue qu'un rôle modeste dans le métabolisme médicamenteux lui-même.

L'exemple des pro-médicaments (*prodrug*) illustre une situation de variabilité de la réponse thérapeutique fondée sur des changements de pharmacocinétique. Ainsi, la codéine n'a un effet analgésique qu'après transformation métabolique en morphine. Les patients qui sont déficients en CYP2D6 ne ressentent pas les effets analgésiques de la codéine. A l'inverse, ceux qui métabolisent très rapidement les médicaments passant par le CYP2D6 peuvent être intoxiqués par des doses usuelles de codéine. Dans de rares cas, ceci a pu aboutir au coma d'un adulte ou au décès d'un nouveau-né dont la mère consommait de la codéine et allaitait son enfant. Un autre exemple de modification pharmacocinétique aux conséquences très importantes sur la variabilité de la réponse thérapeutique est le fait que l'azathioprine est métabolisée par une enzyme pour laquelle une personne sur 300 a une déficience. Si cette personne porteuse n'est pas identifiée, un traitement d'azathioprine peut être létal.

Variabilité pharmacodynamique

Alors que la variabilité d'absorption, de distribution et de métabolisme des médicaments est bien connue, celle portant sur la pharmacodynamie l'est beaucoup moins. Ainsi, l'on peut trouver dans le Compendium Suisse des Médicaments (ci-après le Compendium) des informations concernant le pic de concentration obtenu après une dose unique (C_{max}) et le délai après l'administration pour l'obtention de cette concentration maximale (T_{max}). Dans beaucoup de cas, ces informations sont sans pertinence pour la pratique clinique. En revanche, il est plus rare de trouver dans le Compendium une liste exhaustive des récepteurs transporteurs membranaires ou enzymes sur lesquels se fixe un médicament. Ainsi, on trouve difficilement des données satisfaisantes qui informent quant à la première définition de la pharma-

codynamie, à savoir le mode d'action des médicaments au niveau moléculaire. Il y a bien entendu des exceptions, notamment avec les médicaments dont le mode d'action consiste précisément à inhiber une seule enzyme cible, pour le traitement de la dépression dans le cas de la monoaminoxidase, pour le traitement des anomalies lipidiques dans le cas de la HMG CoA réductase. Le Compendium contient encore moins d'informations quant aux paramètres qui concernent la deuxième définition de la pharmacodynamique, celle de la relation entre la concentration plasmatique et l'intensité de l'effet mesuré cliniquement.

La mauvaise qualité de l'information en matière de données de pharmacodynamie est certes regrettable mais elle n'empêche pas de prendre des décisions cohérentes, malgré des incertitudes. Il y a pour cela trois règles générales.

La première consiste à se souvenir que chaque mode d'action d'un médicament donné fait l'objet d'une courbe dose-réponse ou plutôt concentration-réponse. Classiquement, la forme de cette courbe est une sigmoïde (sur un graphique semi-logarithmique). Ces courbes sont obtenues dans des conditions de laboratoire en pharmacologie fondamentale mais on peut utiliser ce concept de la courbe dose/réponse dans le domaine de la clinique. Par exemple, un antidépresseur tricyclique tel que l'amitriptyline est un antagoniste des récepteurs muscariniques M1 à M5, du récepteur sérotoninergique 5-HT₂, du récepteur adrénérgique alpha-1, des récepteurs histaminérgiques H₁, H₂ et H₃. L'amitriptyline est un antagoniste des transporteurs membranaires pré-synaptiques de noradrénaline et de sérotonine. Elle antagonise également des canaux membranaires ioniques, ayant de ce fait une action de type quinidine. Elle inhibe faiblement les enzymes à CYP2D6 et la monoamine oxydase (MAO). Ainsi, pour chacun de ces modes d'action pharmacologique, il existe une relation entre la concentration circulante de l'amitriptyline et l'intensité des conséquences biochimiques ou cliniques de l'antagonisme (ou l'agonisme) sur un récepteur, un transporteur membranaire ou une enzyme. Ces relations, une vingtaine au minimum dans l'exemple ci-dessus, dépendent de l'état physiologique de la personne. Une femme jeune au BMI bas sera ainsi très sensible aux effets hypotenseurs d'un blocage du récepteur adrénérgique alpha-1, alors qu'une femme plus âgée en surpoids et à la tension légèrement augmentée ne ressentira aucun vertige lié à l'hypotension induite par l'amitriptyline. Un homme présentant une hypertrophie prostatique pourra se trouver en obstruction urinaire à cause de l'effet antimuscarinique sur le récepteur muscarinique M1, sans constipation, ni vision trouble, sécheresse buccale, ou autres effets qui seraient liés à l'antagonisme de ce même récepteur. A partir de ce constat, on peut établir une prédiction de la réponse au traitement. Cette prédiction est fondée sur ce que nous appellerons « la loi de la ligne de base », qui stipule que les systèmes physiologiques dont l'homéostasie est réduite avant l'administration du médicament seront plus influencés par le médicament que si leur homéostasie était correcte.

Une deuxième règle est de prendre en considération la relation entre les courbes dose/réponse pour les effets bénéfiques et les courbes dose/réponse pour les effets indésirables d'un médicament donné. Ceci permet d'éviter qu'un traitement ne soit plus toxique qu'utile. Sur le plan technique et graphique, cela revient à faire une soustraction de ces courbes sigmoïdes et ainsi d'établir une courbe d'utilité (*utility curve*). Celle-ci permet de décider s'il est cohérent d'augmenter une posologie au vu des bénéfices espérés et du risque probablement accru d'effet(s) indésirable(s) sévère(s).

Une troisième règle de prédiction de la réponse thérapeutique consiste dans le truisme suivant : les maladies plus sévères sont plus difficiles à soigner. Dans de nombreux domaines, ceci a été largement étudié, notamment pour le traitement des infections, des cancers, de la dépression ou de la schizophrénie. Si un patient ne répond pas à un premier traitement, la probabilité d'une réponse favorable à une deuxième ou une troisième tentative est inférieure à la probabilité de réponse des patients qui ont répondu d'emblée. De même, la durée de l'intervalle libre sans récurrence est plus courte chez les patients qui ont mal répondu aux traitements initiaux.

Prédire la variabilité de la réponse

Plusieurs aspects peuvent être pris en compte pour prédire la variabilité individuelle de la réponse à un traitement médicamenteux.

a) Connaître le mode d'action des médicaments. Ceci revient à dire qu'il y a lieu de prescrire les médicaments en fonction de leur mode d'action et non de leurs caractéristiques globales (sédatif, hypotenseur, etc.) ou de leur indication (analgésique, fébrifuge, etc.). En effet, cette connaissance du mode d'action permet de prévoir certaines interactions médicamenteuses. On essaiera d'éviter la prescription simultanée de médicaments ayant des modes d'actions opposés. Un exemple serait la prescription d'un antipsychotique, donc un antagoniste du récepteur dopaminergique D2, en association avec un agent dopaminergique pour le traitement d'un syndrome de jambes sans repos chez un patient schizophrène.

b) Connaître la variabilité pharmacocinétique. A de rares exceptions près, cette recommandation porte exclusivement sur la valeur de la clairance de la molécule-mère. La clairance est la capacité de métaboliser, c'est-à-dire de transformer ou d'éliminer la molécule-mère sous sa forme inchangée. C'est la valeur de la clairance qui déterminera la concentration plasmatique lors d'un traitement de longue durée. La relation est généralement linéaire, à savoir qu'un doublement de la posologie amènera à un doublement de la concentration circulante du médicament. Ainsi, le médecin prescrit la posologie, le patient adapte cette posologie selon sa compliance et le foie décide de la concentration circulante ! Une surveillance plasmatique (*therapeutic drug monitoring* ou TDM) peut être utile une fois le traitement instauré pour déterminer approximativement la valeur de la clairance chez un patient donné. Les tests de phénotypage ou de génotypage du métabolisme médicamenteux sont d'autres méthodes pour explorer la clairance des médicaments.

c) Connaître la variabilité pharmacodynamique. On aimerait pouvoir quantifier la variabilité de la courbe dose-réponse, de même qu'il est possible de quantifier la variabilité de la clairance d'un médicament. Ceci a été réalisé dans un nombre restreint de situations. Il existe par exemple des études où un patient a reçu des posologies croissantes d'un antiarythmique, ce qui a permis de mesurer à chaque concentration du médicament le nombre d'extrasystoles ventriculaires. On a pu ainsi établir la concentration du médicament à laquelle le nombre d'extrasystoles diminuait de moitié. Cette concentration peut varier d'un facteur de dix entre différents patients. Dans certains cas, comme lorsqu'un patient ne répond absolument pas au traitement, la variation devient qualitative plutôt que quantitative : ainsi, un état dépressif peut rester inchangé malgré des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur et une durée du traitement adéquates.

d) Rechercher les prédispositions au niveau clinique. Il s'agit de réfléchir selon les principes de la « loi de la ligne de base » : l'impact d'un traitement sera d'autant plus important que les réserves d'homéostasie du patient dans le domaine physiologique influencé par le médicament prescrit sont diminuées. Cette règle est utile lorsqu'il s'agit de médicaments qui, comme la plupart, agissent sur des composantes de la physiologie dont le fonctionnement reste normal : ainsi, l'efficacité d'un diurétique lors d'un œdème aigu du poumon ne dépend pas de l'action sur le cœur, mais directement du fait que les diurétiques intoxiquent la fonction rénale, ce qui facilite secondairement la fonction cardiaque : il faut donc que la fonction rénale puisse être « intoxiquée » pour obtenir l'effet thérapeutique sur l'insuffisance cardiaque. Cette règle ne s'applique pas à l'administration d'agents anti-infectieux (antibiotiques, antiparasitaires, antiviraux) ou à celle d'agents de substitution (hormones, etc.).

e) Prédire la variabilité sur un plan biologique. Ceci est le domaine en développement de la pharmacogénomique. Il s'agira d'établir si certaines configurations génétiques mènent à une meilleure ou moins bonne réponse thérapeutique. Au vu de ce qui précède, il est évident que ces configurations génétiques peuvent concerner la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ou la physiopathologie.

Conclusion

Pour une analyse de la variabilité de la réponse thérapeutique, plusieurs facteurs sont en jeu et le rôle de chacun devrait être identifié et quantifié. A ce jour, les données ont surtout été accumulées dans le domaine de la pharmacocinétique, permettant d'analyser la variabilité des réponses interindividuelles. Toutefois, dans le domaine de la pharmacodynamie, des extrapolations à partir de données fondamentales permettent aussi une analyse de la variabilité individuelle. Le domaine de la physiopathologie est également très utile pour prévoir la variabilité de réponse, selon le principe de l'évaluation des réserves homéostasiques des fonctions physiologiques influencées par le traitement médicamenteux.

Que retenir ?

La variabilité de la réponse thérapeutique étant une évidence, il importe de la prédire dans la mesure du possible pour chaque patient donné. Il faut pour cela donner un poids à chacun des éléments d'un modèle multifactoriel. Une fois l'indication à un traitement médicamenteux posée, son individualisation peut se faire en prenant en considération la variabilité de la pharmacocinétique (essentiellement de la clairance du médicament), de la pharmacodynamie (à savoir les courbes dose/réponse pour les effets bénéfiques et indésirables), ainsi que des changements de la physiologie qui influenceraient soit la pharmacocinétique, soit la pharmacodynamie, soit les deux. Les techniques d'évaluation du métabolisme médicamenteux chez un patient donné (surveillance plasmatique, mesure du phénotype ou du génotype des enzymes du métabolisme médicamenteux) et les données de l'examen clinique permettent une prédiction, partielle, de la réponse d'un patient donné à un traitement médicamenteux.

Remerciements : Ce document a été rédigé par le Dr Pierre Schulz, médecin-adjoint agrégé, responsable de l'Unité de psychopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG

Rédacteur responsable : Prof. Pierre DAYER, président de la Commission des médicaments HUG (COMED-HUG).

Comité de rédaction (membres de la COMED-HUG) : M. R. Avvenenti (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Prof. P. Bonnabry (Pharmacie); Dr. P. Burkhard (Neurosciences cliniques); Prof. P. Dayer, Président (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. De Ziegler (Gynécologie-obstétrique); Dr. J. Desmeules (Pharmacologie et toxicologie cliniques); Dr. D. Didier (Imagerie et sciences de l'info. médicale); Dr. Ph. Eigenmann (Enfant et Adolescent); Prof. C. Gabay (Médecine interne); Dr. Z. Gamulin (Anesthésie, pharmacologie et soins intensifs); Mme H. Guisado (Direction des soins); Dr. O. Huber (Chirurgie); Mme M.-F. Métivier (Direction des soins); Mme D. Mohadjerine (Centrale d'achat et d'ingénierie biomédicale des Hôpitaux universitaires Vaud-Genève); Dr. A. Pechère-Bertschi (Médecine communautaire et premier recours); Dr. P. Schulz (Psychiatrie); Mme N. Vernaz (Pharmacie); Dr. N. Vogt (Réhabilitation et gériatrie)

Secrétariat de rédaction : Mme Florence Morel, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, . Tél. (38) 29 932 – Fax (38) 29 940 – E-mail : florence.morel@hcuge.ch