

UE11 - Pharmacogénétique et Modélisation - n° 10 03/04/2019 J-M. Treluyer	RT : Myriam Lasnier / Charlotte Le Parc RL : Sébastien Kross
--	--

Pharmacogénétique et Interactions médicamenteuses

Plan :

- I. **Pharmacogénétique**
- II. **Les interactions médicamenteuses**
 - A. **Contexte**
 - B. **Epidémiologie des effets indésirables dues aux interactions médicamenteuses**
 - C. **Mécanismes des interactions médicamenteuses**
 - D. **Allongement onde QT**

I. Pharmacogénétique

Quelques exemples de médicaments soumis à la pharmacogénétique :

- la codéine avec le polymorphisme génétique du CYP2D6. Les métaboliseurs lents produisent peu de morphine et les rapides en produisent beaucoup. Les différences de métabolisme
- les anticoagulants oraux (par exemple la warfarine ou le fluindione) avec le CYP2C19 à polymorphisme génétique. Les métaboliseurs lents accumulent le principe actif du médicament et donc ont besoin d'une dose plus petite. L'efficacité des anticoagulants est vérifiée avec l'INR. Ce sont les médicaments pour lesquels il y a le plus de pathologies iatrogènes.
- les anticancéreux métabolisés par la DPD qui présentent un risque d'agranulocytose pour les déficients.
- l'abacavir (traitement du sida) avec la HLA car risque de réaction d'hypersensibilité très forte et qui nécessite un test même si l'anomalie est rare.

Ainsi, il y a très peu de molécules soumises à un polymorphisme génétique et encore moins de médicaments pour lesquels on va faire un test génétique avant de les donner.

Une très grande partie des facteurs de variabilité génétiques implique le CYP3A4 qui est le principal cytochrome P450 que l'on retrouve chez l'homme au niveau de l'intestin ou du foie. L'expression du CYP3A4 varie de 1 à 10 en fonction des patients mais cela ne s'explique pas avec des polymorphismes génétiques. Actuellement, on n'a pas d'explications sur la variabilité d'expression des cytochromes.

De plus, la majeure partie de la variabilité de l'expression des enzymes impliquées dans le devenir des médicaments (au niveau intestinal, hépatique, des récepteurs) ne peut pas être capturée avec des tests génétiques. Même avec de l'exome on n'arrive pas à l'expliquer. La variabilité doit donc s'expliquer avec d'autres facteurs que pharmacogénétiques.

On parle beaucoup de la pharmacogénétique mais ce n'est pas quelque chose de majeur dans la prise en charge des patients. En effet, il existe de nombreux autres facteurs de variabilités des effets d'un médicaments.

Facteurs de variabilité des effets du médicament :

- l'alimentation avec la composition du repas (riche en graisses ou fibres) et la prise des médicaments par rapport aux repas (être à jeun ou non)
- des facteurs constitutionnels comme la génétique ou l'âge : organes moins efficaces avec la vieillesse et les nouveau-nés avec des organes en développement
- l'état nutritionnel : si on est dénutri ou obèse
- la forme galénique : en intraveineuse ou à l'oral
- les interactions médicamenteuses
- les pathologies associées comme l'insuffisance rénale ou hépatique

- l'alcool, le tabac
- la grossesse car elle entraîne des modifications physiologiques
- l'observance : c'est un élément MAJEUR mais souvent sous-estimé. Elle varie selon les effets indésirables dus au médicament, la présence de troubles psychomoteurs, la forme galénique qui est plus ou moins adaptée ... Le problème est qu'elle est difficile à mesurer.

Il existe donc de nombreux facteurs de variabilité dans lesquels la pharmacogénétique ne représente qu'une toute petite part sauf pour quelques exemples très précis.

Ce qui est très important ce sont les interactions médicamenteuses pour lesquels il y a des dizaines de morts par jour.

II. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont extrêmement fréquentes, il faut pouvoir comprendre les mécanismes, les prédire donc les éviter, et savoir où chercher les informations.

A. Contexte

Les interactions médicamenteuses sont fréquentes car :

- Très grande variabilité de l'effet des médicaments souvent sous-estimée (exemple des anticancéreux)
- Surprescription des médicaments en France (seulement 11% de plus de 65 ne prennent pas de médicaments de façon régulière)
- La prescription d'un seul médicament est très rare
- 128 000 hospitalisations et 8 000 décès dû au fait de mauvaises interactions médicamenteuses (études difficiles à réaliser)
- Facteurs de variabilité (pharmacogénétique, âge, pathologies, comorbidités, facteurs nutritionnels, alimentation, observance et interactions)

Les interactions médicamenteuses peuvent avoir des conséquences cliniques néfastes comme une diminution de l'effet thérapeutique, soit une exagération avec des effets toxiques. Elles sont responsables d'accidents médicamenteux comme une hospitalisation, le retrait de certains médicaments. Il y a aussi des aspects médico-légaux, c'est-à-dire que le médecin, et pharmacien sont responsables de ces accidents.

En France une femme lors de sa grossesse va prendre en moyenne 12 médicaments or la grossesse n'est pas une maladie. Contrairement au Danemark où les femmes enceintes prennent en moyenne 2 médicaments. Pourtant les enfants naissants ou les mères n'ont pas moins de maladies en France par rapport au Danemark.

B. Epidémiologie des effets indésirables dues aux interactions médicamenteuses

Méta analyse de 23 études aux USA :

0.054% des urgences

0.57% des admissions

0.12% des réhospitalisations

74 000 consultations/an pour urgences

195 000 patients hospitalisés/an aux USA

C. Mécanismes des interactions médicamenteuses

- Absorption : (pansements gastriques +++ (Malox, Gaviscon), modification du pH gastrique, compétition transporteurs,

Les pansements gastriques sont en vente libres, empêchent l'absorption du médicament. Si un patient possède un traitement chronique (VIH, épilepsie, HTA) et qu'il prend un pansement gastrique cela va diminuer l'absorption du médicament et donc diminuer son efficacité.

- Distribution : (compétition liaisons protéines plasmatiques)
- Métabolisme : inhibition et induction

Les inhibitions enzymatiques (cyp3A4, transporteurs, cytochromes p450, sites récepteurs) sont très fréquentes, banales. Elles vont augmenter l'efficacité et les effets indésirables des médicaments.

Les principaux inducteurs enzymatiques sont la rifampicine (antibiotique), les antiépileptiques, les antirétroviraux et les corticoïdes. Ils induisent les cytochromes 3A4. Il y a très peu de médicaments inducteurs. L'induction est un mécanisme lent alors que l'inhibition est rapide.

Quelquefois les interactions médicamenteuses valorisent les effets du médicament. Nous prenons l'exemple du Ritonavir (antiprotéases) employés dans la maladie du SIDA. Si on l'associe avec une autre antiprotéase (dans le même comprimé), nous augmentons les concentrations et demi-vies des antiprotéases. Ceci induit une meilleure efficacité et des prises espacées des antirétroviraux.

D. Allongement onde QT

L'allongement de l'onde QT peut provoquer une torsade de pointe. Certains médicaments peuvent provoquer des allongements de l'onde QT comme le Mifébril (anticalcique), Astémizole, Terfénadine (anti-H1), et le Cisapride (gastrocinétique). Faire attention à ne pas prescrire deux médicaments qui allongent le QT. Au moindre doute il faut faire un ECG.

Comment mettre en évidence une interaction ?

- Etudes de phase 2
- Signalement des EI
- Etudes spé post AMM

Où trouver les infos ?

- Vidal (attention pas toujours à jours)
- Base de données spécifiques
- Logiciel de prescription

Comment éviter les interactions ?

- Pathologies à risque VIH, épilepsie
- Prescription par deux médecins de deux spécialités différentes
- Limiter les prescriptions

FICHE RECAPITULATIVE

1) Pharmacogénétique

Il existe plusieurs types de médicaments soumis à la pharmacogénétique comme la codéine (CYP2D6), les anticoagulants oraux (CYP2C19) provoquant le plus de pathologies iatrogènes, les anti-cancéreux (DPD), l'abacavir (HLA)

CYP3A4 : Variabilité génétique importante, il est le plus représenté chez l'homme et peut varier d'un facteur de 1 à 10 entre deux individus (on n'arrive pas encore à l'expliquer)

La pharmacogénétique ne représente pas la majeure partie de la variabilité génétique, il existe d'autres facteurs comme l'alimentation (repas riche en graisses/fibres, à jeun ou non), facteurs constitutionnels (génétique, âge), l'état nutritionnel, la forme galénique, les interactions médicamenteuses, les pathologies associées, l'alcool, le tabac, la grossesse et l'observance qui est un élément majeur souvent sous-estimé.

Les interactions médicamenteuses sont très importantes et peuvent causer des morts.

2) Interactions médicamenteuses

Elles sont très fréquentes car il y a une variabilité de l'effet des médicaments (anti-cancéreux), une surprescription des médicaments, des facteurs de variabilité.

Elles entraînent des conséquences néfastes (diminution de l'effet thérapeutique / augmentation avec toxicité) pouvant provoquer une hospitalisation du patient et un retrait du médicament du marché. En France les femmes enceintes consomment beaucoup trop de médicaments durant leur grossesse (12 en moyenne).

Les interactions médicamenteuses peuvent avoir lieu au moment de l'absorption notamment avec les pansements gastriques qui peuvent diminuer l'absorption et donc l'efficacité, de la distribution et du métabolisme avec des mécanismes d'induction et d'inhibition. L'induction (concerne peu de médicaments) est un mécanisme lent alors que l'inhibition est rapide.

Les interactions médicamenteuses peuvent aussi favoriser l'effet du médicament (Ritonavir pour le sida).

Certains médicaments entraînent un allongement du QT pouvant provoquer des torsades de pointes. Il faut faire attention si on prescrit deux médicaments allongeant le QT.

On peut mettre en évidence des interactions grâce aux signalements des EI, des études de phase 2 et post AMM. Pour trouver les infos, il y a le Vidal, des bases de données et les logiciels de prescription. Pour éviter les interactions il faut limiter les prescriptions, être vigilant par rapport aux pathologies à risque et aux prescriptions par deux médecins de deux spécialités différentes.