

DFGSO 3 – UE Pharmacologie

Rationnel pharmacologique de la variabilité de la réponse clinique à un médicament

Olivier Mathieu

Département de Pharmacologie médicale & Toxicologie

Janvier 2021

Pharmacologie médicale

Objectifs pédagogiques (*être capable de*) :

- Appliquer les concepts et données de la pharmacologie médicale (*pharmacodynamie, pharmacocinétique, pharmacovigilance*) dans des situations physiopathologiques et cliniques
- Argumenter rationnellement les critères de choix d'un médicament et les modalités de son suivi thérapeutique
- Analyser le rapport bénéfice – risque des médicaments
- Evaluer et prendre en compte les facteurs de variation de la réponse au traitement

Sont considérées comme acquises les notions relevant de l'UE6 (Initiation à la connaissance du médicament) de la PACES, en particulier les notions de pharmacologie générale et les méthodes d'évaluation des effets des médicaments chez l'homme.



Pratique clinique et pharmacologie

Patient individuel

EVALUATION → Diagnostic

→ Compréhension
physiopathologique

→ Caractéristiques
individuelles : *âge,
terrain, comorbidités,
médications en cours*

OBJECTIFS DE SOINS

Compréhension pharmacologique

Indication

Cible(s)/classe
mécanismes

Connaissance &
anticipation des
risques

Interactions
médicamenteuses

Données scientifiques établies (populations)

Essais cliniques

Pharmaco-
épidémiologie

Niveaux de preuve
Recommandations

BÉNÉFICE/RISQUE

PROCESSUS DE DÉCISION

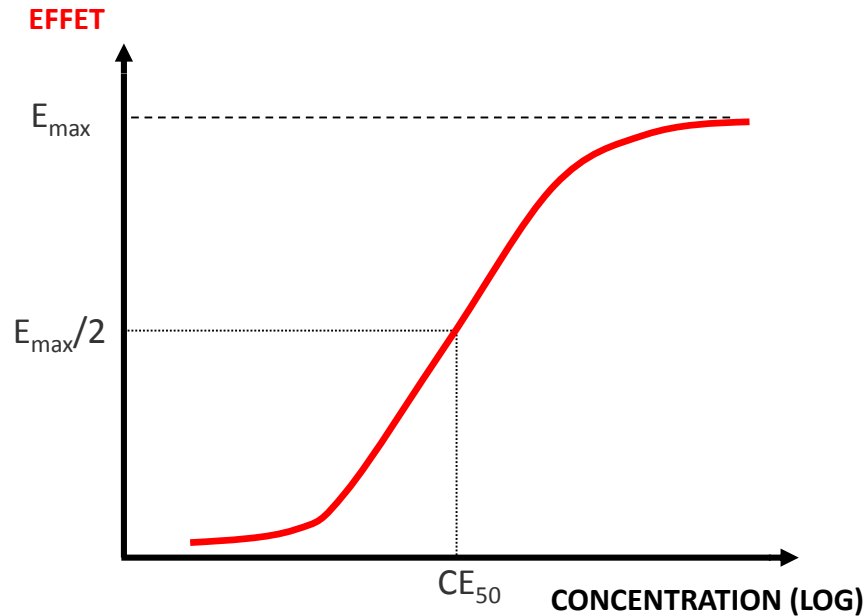
Choix :

- non pharmacologique
- pharmacologique : quel(s) médicament(s) ?

Associer le patient (*information et accord*)

MISE EN ŒUVRE/SURVEILLANCE

Modalités : posologie, durée, évaluation
surveillance (pharmacovigilance)
suivi thérapeutique pharmacologique

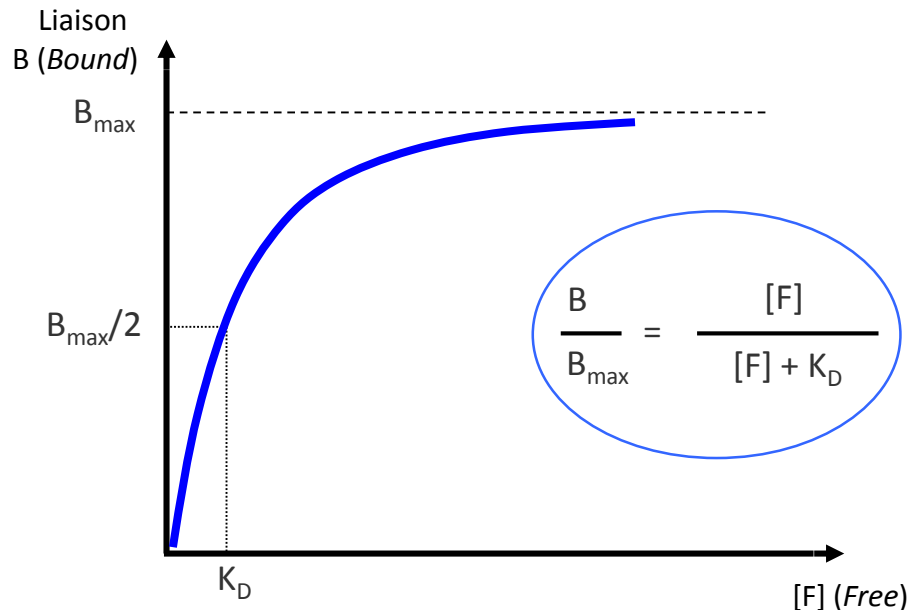


Notions de Pharmacodynamie* utiles à la prescription

*Etude des effets et des mécanismes
d'action des médicaments sur l'organisme

Affinité et profil d'affinités

- L'**affinité (*affinity*)** d'un principe actif pour une cible pharmacologique est le degré avec lequel il peut se lier avec elle, par une interaction spécifique, généralement réversible, déterminée par la complémentarité de leur structure chimique respective.



B_{max} : nombre total de récepteurs, capacité de liaison du système

B : récepteurs occupés par le ligand

F : ligand sous forme libre

K_D : constante de dissociation (concentration du ligand nécessaire à l'occupation de la moitié des récepteurs)

$1 / K_D$: affinité du ligand, pour son récepteur

Affinité et profil d'affinités

- L'intérêt pratique de la connaissance d'un profil d'affinités d'un principe actif pour différents sites d'action est de pouvoir comprendre et anticiper son profil d'activité pharmacologique, et donc de pouvoir rationnellement choisir ou éviter sa prescription, selon la situation clinique du patient.
- Exemple : affinités d'antipsychotiques pour les récepteurs dopaminergiques D_2 , cholinergiques muscariniques (M), histaminergiques H_1 et adrénergiques α_1 ...

Affinité et profil d'affinités

MEDICAMENT	Affinités, reflétées par K_i (nM), pour les récepteurs				Conséquences
	Dopaminergiques D_2	Cholinergiques M	Histaminergiques H_1	Adrénrgiques α_1	
	Site d'action thérapeutique	Sites d'effets latéraux	Sites d'effets latéraux	Sites d'effets latéraux	
Amisulpride	3,0	> 10 000	> 10 000	> 10 000	Pas d'effets latéraux anticholinergiques, antihistaminiques et antiadrénrgiques
Olanzapine	53	36	2,2	109	Effets latéraux anticholinergiques, antihistaminiques et antiadrénrgiques
Risperidone	5,7	> 10 000	20,1	5,0	Effets latéraux antihistaminiques et antiadrénrgiques, mais pas anticholinergiques

L'affinité est exprimée par la concentration K_i (nmol/L) de principe actif inhibant de 50 % la liaison d'un radioligand sélectif pour les récepteurs dopaminergiques D_2 (3H -NMSP), cholinergiques muscariniques (3H -QNB), histaminergiques H_1 (3H -Pyrilamine) ou adrénrgiques α_1 (^{125}I -HEAT) ; elle est d'autant plus grande que le K_i est faible. Source : Psychoactive Drug Screening Program (PDSP) Database, NIMH, <http://kiddbdev.med.unc.edu/databases/kiddb.php>

Affinité et profil d'affinités

✓ Action anticholinergique (*anti-muscarinique*)

Signes atropiniques

Troubles cognitifs (mémoire)

Risque confusionnel



Mydriase, troubles visuels, hyposialorrhée, tachycardie, constipation (*risque d'iléus*), troubles mictionnels

✓ Action anti-adrénergique α_1

*Hypotension (orthostatique), **sédation**, troubles sexuels*

✓ Action antihistaminique H_1

***Sédation**, prise de poids*

Aux doses thérapeutiques, visant à atteindre une concentration permettant l'occupation optimale des récepteurs dopaminergiques D_2 (*sites d'action thérapeutique*), les principes actifs précédents auront des profils d'effets latéraux différents selon leurs affinités respectives pour les récepteurs cholinergiques, histaminergiques H_1 ou adrénergiques α_1 .

Sélectivité

- Lorsqu'un principe actif n'a pas de spécificité pour une cible donnée mais qu'il peut se lier et interagir avec deux cibles moléculaires différentes (*par exemple deux types ou sous-types de récepteurs, deux isoformes d'une enzyme ou d'un transporteur, etc.*), on appelle **sélectivité (selectivity)** de ce principe actif le rapport de ses affinités ($1/K_D$) pour chacune de ces deux cibles, considérant au numérateur la cible de plus grande affinité, soit : **sélectivité** = $(1/K_D)_{\text{forte affinité}} / (1/K_D)_{\text{faible affinité}}$
- La notion de sélectivité est relative** : si l'écart des affinités n'est pas suffisamment large, le principe actif, aux doses thérapeutiques, pourra interagir avec l'une et l'autre des deux cibles.

Sélectivité

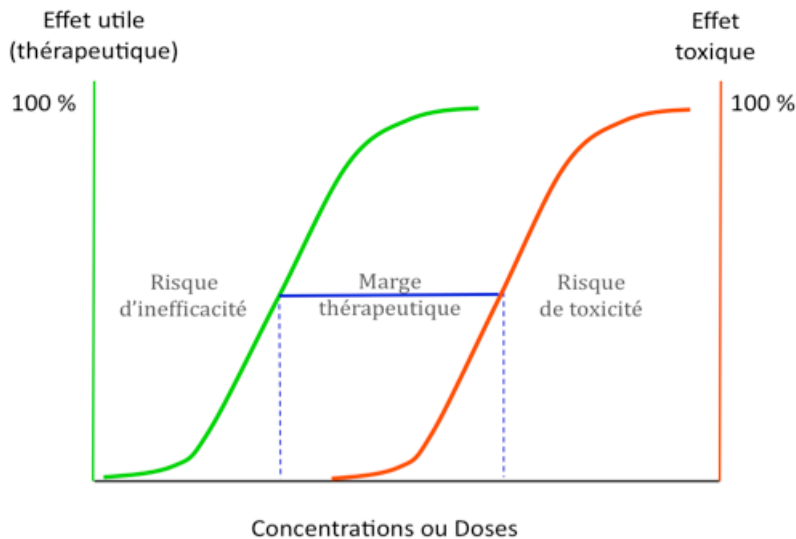
- Exemple des bêta-bloquants : antagonistes des récepteurs β -adrénergiques utilisés notamment dans le traitement de l'hypertension artérielle ou la prophylaxie des crises d'angor.

MÉDICAMENT	Affinités, reflétées par K_i (nM), pour les récepteurs		Sélectivité	Conséquences
	Adrénrgiques β_1	Adrénrgiques β_2		
Propranolol	1,35	0,33	4,1	Non sélectif
Métoprolol	47	2960	63	Dit « cardio-sélectif »

- L'avantage escompté de la cardio-sélectivité serait de ne bloquer que les récepteurs β_1 cardiaques, essentiellement à la base de l'action thérapeutique. Malgré l'apparente sélectivité du métoprolol, le bronchospasme, l'hypoglycémie et le syndrome de Raynaud restent des effets indésirables possibles, alors qu'ils relèvent de l'inhibition des récepteurs β_2 adrénergiques, respectivement au niveau bronchique, musculaire et vasculaire ; par ailleurs, l'asthme et les troubles circulatoires périphériques restent des contre-indications à la prescription du métoprolol.

Marge thérapeutique

- La **marge thérapeutique** d'un principe actif est définie par le rapport de ses concentrations (ou doses) toxiques sur ses concentrations (ou doses) efficaces.



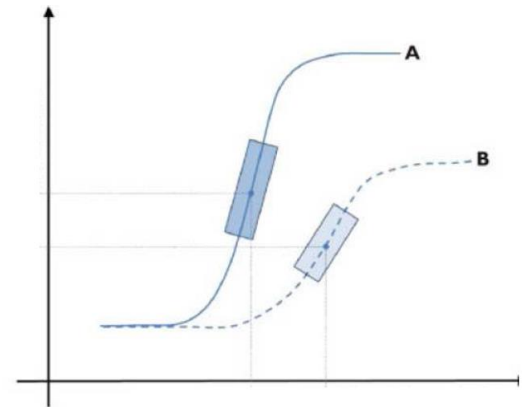
La marge thérapeutique est dite étroite si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques ; dans ce cas, un **Suivi Thérapeutique Pharmacologique** est parfois nécessaire (suivi régulier des concentrations plasmatiques pour l'ajustement individualisé de la dose).

Marge thérapeutique

- Elle peut représenter une ***sélectivité d'effet*** (bénéfique vs toxique)

Exemple des chimiothérapies anticancéreuses

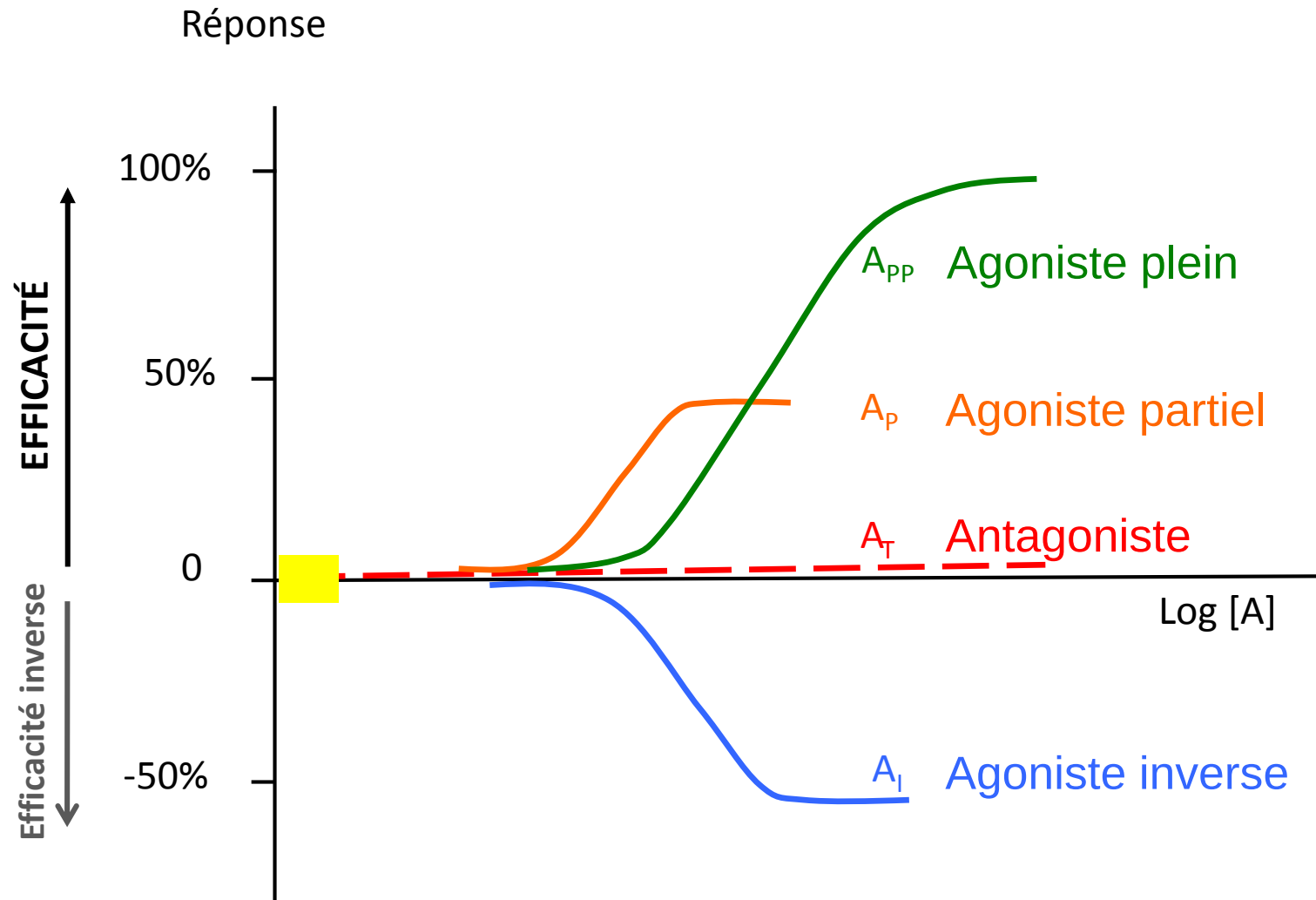
Maximiser la toxicité sur
les cellules tumorales (A)
Minimiser la toxicité sur
les cellules saines (B)



- Elle peut aussi relever du seul processus physiopathologique ciblé et de l'impact du principe actif selon sa dose (concentration)

Exemple des anticoagulants dont la marge thérapeutique est étroite entre le risque hémorragique (*suractivité sur le processus*) et le risque de thrombose (*activité insuffisante sur le même processus*)

Efficacité



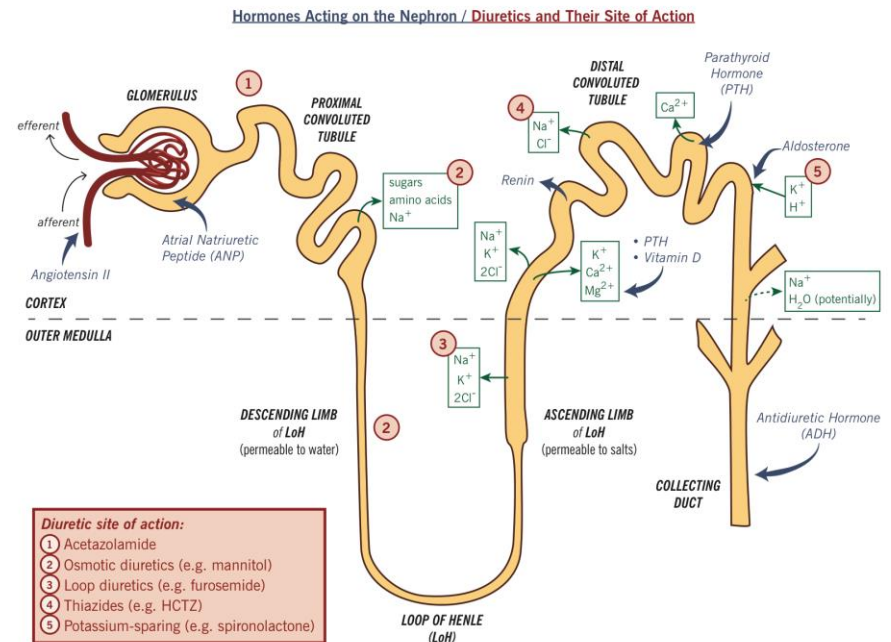
Efficacité

- De façon pragmatique, l'efficacité est déterminée, dans un tissu donné, par le niveau d'effet maximal que le ligand est capable d'induire par sa liaison au récepteur. Cette réponse maximale est appelée **activité intrinsèque** (***intrinsic activity***) du principe actif.
- **L'efficacité d'un principe actif est un paramètre pharmacologique majeur qui détermine ses effets cliniques, aussi bien en terme d'efficacité que de risque.** Les effets de principes actifs en clinique sont souvent comparés en terme de résultats physiologiques sur des fonctions plutôt que par leur action sur un même récepteur ; la notion d'efficacité relative peut néanmoins être extrapolée pour caractériser, au niveau fonctionnel, un médicament par rapport à un autre, ayant des récepteurs différents.

Efficacité

- Par exemple, un diurétique de l'anse comme le *furosémide* a une efficacité natriurétique supérieure à celle d'un diurétique thiazidique, agissant au niveau du tube contourné distal.

En clinique, il permet de traiter en urgence un œdème aigu du poumon, alors qu'un thiazidique n'est pas indiqué dans cette situation ; en revanche, du fait même de cette activité, le *furosémide* risque d'induire des perturbations hydro-électrolytiques importantes, une déshydratation et une hypovolémie accompagnée d'hypotension orthostatique.

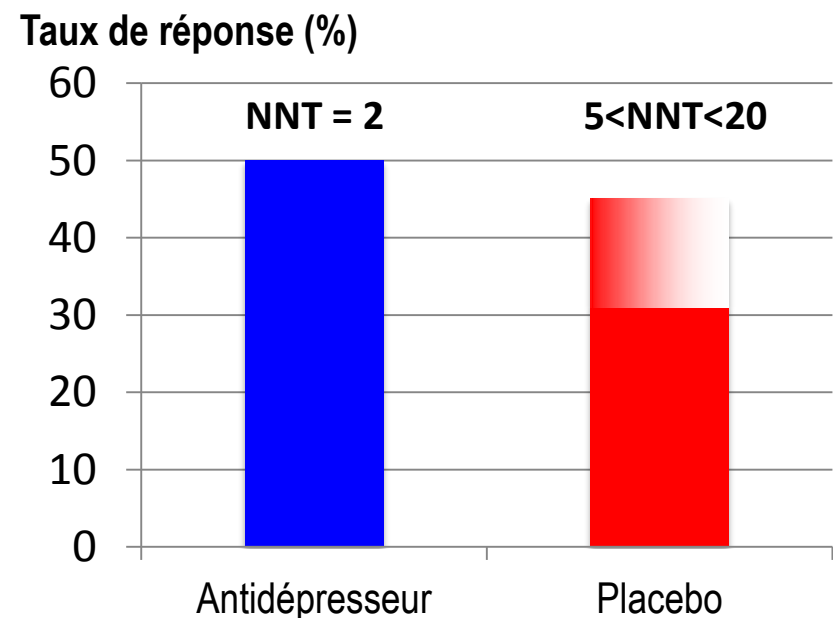


© Cassandra Uy

Efficacité versus placebo

- L'efficacité clinique est au mieux démontrée à partir des essais comparatifs contre placebo, en double-insu et avec tirage au sort des traitements. L'estimation du bénéfice clinique nécessite de toujours appréhender la part de l'effet pharmacologique spécifique par rapport aux éléments non spécifiques (*effet placebo*).

Par exemple, il est trompeur de dire simplement :
le taux de réponse à un antidépresseur se situe autour de 50 %,
alors que les résultats de méta-analyses indiquent que :
le taux de réponse à un antidépresseur se situe autour de 50 %, comparé à celui du placebo qui se situe entre 31 et 45 %.

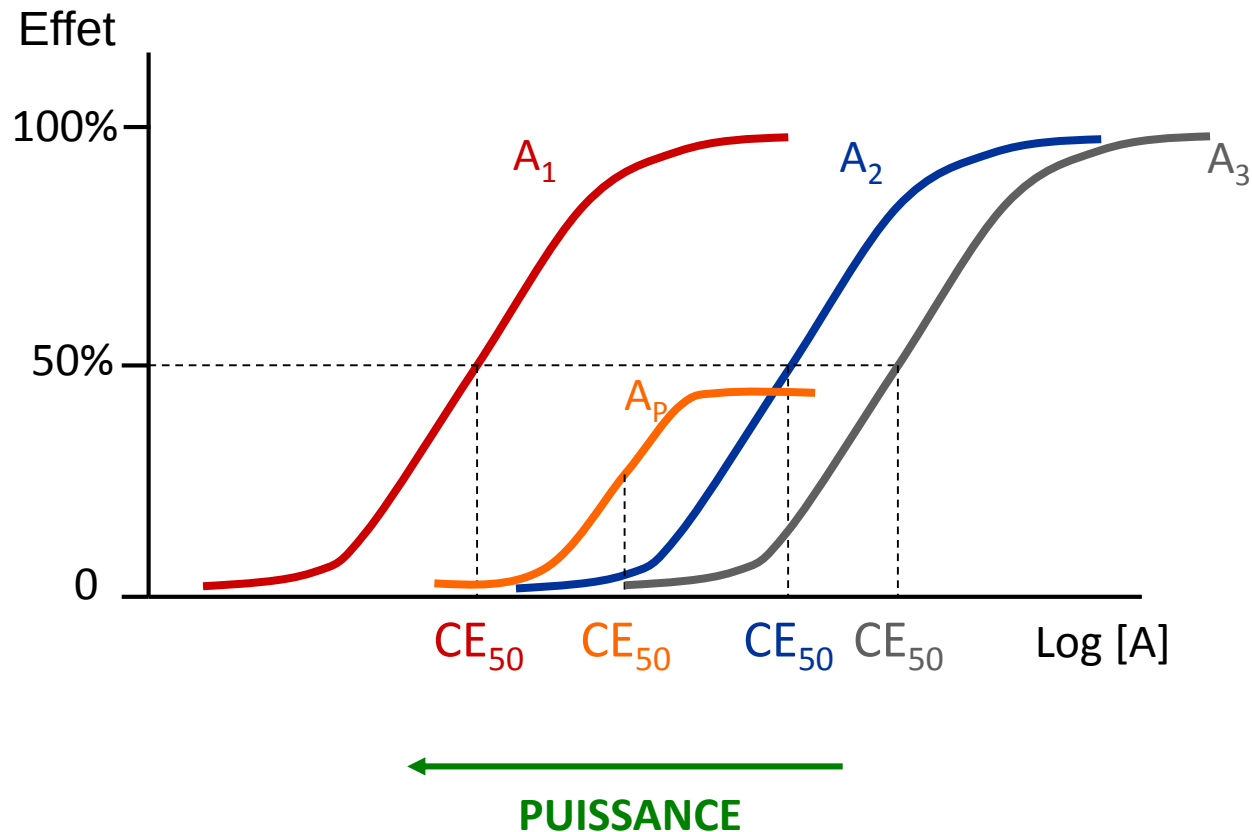


Puissance

- La ***puissance*** (*potency*) d'un principe actif est définie par l'inverse de la concentration molaire du ligand qui produit 50 % de l'effet maximal au sein d'un système biologique, à savoir $1 / CE_{50}$; ainsi, plus cette concentration est faible, plus le principe actif est dit puissant.
- Elle représente donc la capacité du principe actif à induire une réponse en se liant à une fraction donnée de récepteurs à faible concentration. La puissance est fonction de l'affinité ($1 / K_D$) et varie dans le même sens ; elle est déterminée par la structure chimique du ligand et le couplage de la liaison avec l'activité.

Puissance

- La puissance est essentiellement un terme comparatif (*puissances relatives*)



Puissance

- La puissance ne constitue pas *en elle-même* un argument pour un avantage thérapeutique
- Si l'analogue d'un principe actif utilisé en clinique à la dose unitaire de 10 mg par jour, est 10 fois plus puissant que ce dernier, il sera administré à la dose unitaire de 1 mg par jour pour obtenir un effet clinique comparable (*pour autant que leurs propriétés pharmacocinétiques soient voisines, permettant un accès équivalent du principe actif à la cible*).
- Une plus grande puissance n'est pas non plus le gage d'une meilleure tolérance clinique car celle-ci dépend d'autres caractéristiques pharmacologiques.

Variabilité pharmacodynamique

- Selon les caractéristiques individuelles

Age :

- Enfant (*immaturité d'organes, croissance*) :

Sensibilité accrue aux effets sédatifs des opiacés (risque d'apnée)

Effets paradoxaux (désinhibition agitation) des benzodiazépines

Moindre réponse aux agonistes β_2 adrénergiques

- Sujet âgé (*altérations fonctionnelles et homéostasiques*) :

Sensibilité accrue aux effets neuropsychotropes (effets sédatifs, anticholinergiques centraux)

Sensibilité à l'hypotension orthostatique (diminution du baroréflexe), à l'hypoglycémie (perturbation de la glycorégulation)

Variabilité pharmacodynamique

- Selon les caractéristiques individuelles

Sexe :

Sensibilité accrue aux effets de prolongement de QT chez la femme

Pathologies associées :

Notamment les insuffisances fonctionnelles (hépatiques, rénales, cardiaques, respiratoires)

Expression / Réactivité de la cible (polymorphisme génétique) :

Tamoxifène (antiestrogène par inhibition compétitive de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs) plus efficace chez les patientes dont la tumeur mammaire exprime des récepteurs aux estrogènes

Variabilité pharmacodynamique

PACES

- Par modulation de la cible

Désensibilisation (*downregulation*)

= découplage fonctionnel entre récepteur et système effecteur, réduction du nombre de récepteurs, **après activation continue par un agoniste**

Atténuation progressive de la réponse pharmacologique lors de l'administration répétée d'un médicament, à dose constante → **tolérance**

Exemple :

L'inhalation prolongée d'un agoniste β_2 adrénergique comme le salbutamol chez un sujet asthmatique entraîne une diminution du nombre de récepteurs β_2 adrénergiques ; dans certaines conditions, une tolérance à l'action bronchodilatatrice peut être observée

Variabilité pharmacodynamique

PACES

- Par modulation de la cible

Hypersensibilisation (*upregulation*)

= augmentation du nombre de récepteurs, **après blocage soutenu par un antagoniste**

Risque de stimulation excessive à l'arrêt brutal de l'antagoniste après un traitement continu

Exemple :

L'interruption brutale d'un antagoniste des récepteurs β adrénergique comme le propranolol chez un sujet souffrant d'insuffisance coronarienne peut entraîner des troubles du rythme graves, un infarctus du myocarde ou une mort subite

Variabilité pharmacodynamique

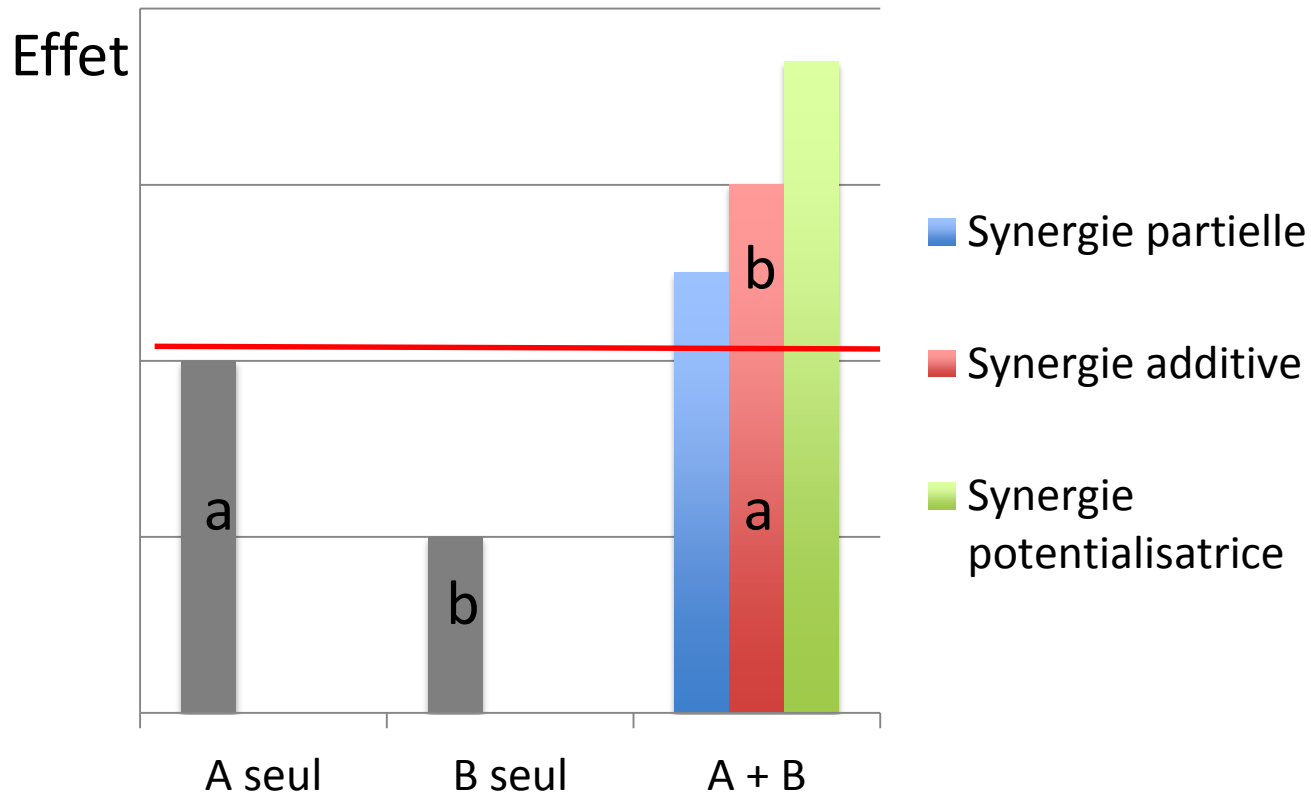
- Par interactions médicamenteuses

L'interaction pharmacodynamique résulte de la prescription conjointe de deux (ou plus) principes actifs agissant sur une même cible ou sur une même fonction, avec comme conséquence une modification de la réponse pharmacologique. On distingue deux situations :

Situation de prescription	Réponse	
	Effet thérapeutique	Effets indésirables
Recherchée Association thérapeutique	↗ efficacité (si possible sans majoration des effets indésirables)	↘ inconvénients (sans altération de l'effet thérapeutique)
Fortuite Interaction médicamenteuse	↘ efficacité	↗ risque

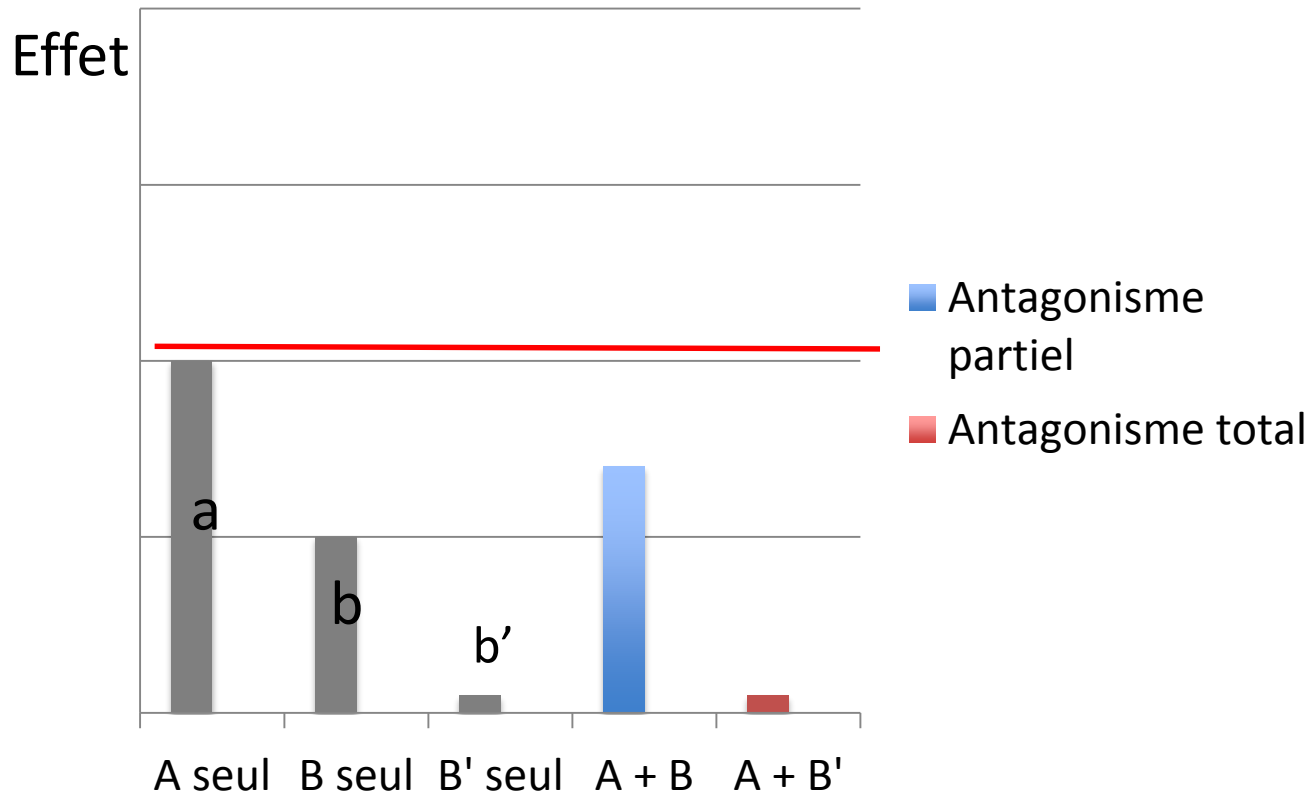
Variabilité pharmacodynamique

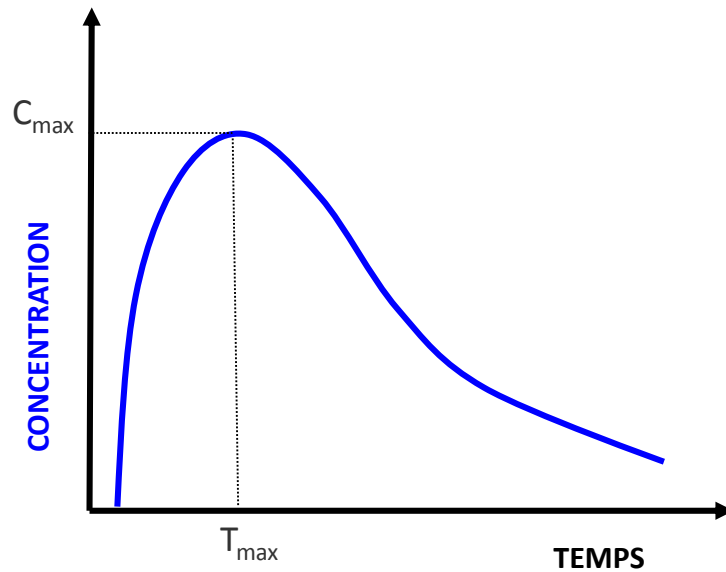
- Par interactions médicamenteuses : Synergie



Variabilité pharmacodynamique

- Par interactions médicamenteuses : Antagonisme





Notions de Pharmacocinétique* utiles à la prescription

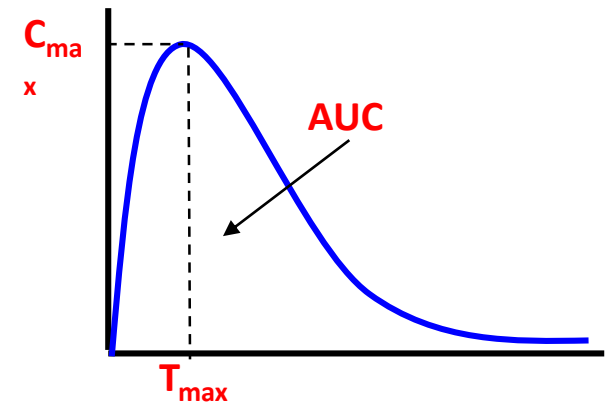
*Etude du devenir des médicaments
dans l'organisme

ADME

- Absorption

Passage (résorption) du principe actif de son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine

La *biodisponibilité* est la fraction (F) de la dose administrée qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique ; on lui adjoint la notion de vitesse de résorption



- Distribution

Répartition du principe actif dans l'ensemble des compartiments de l'organisme (phase plasmatique, *fraction libre* et phase tissulaire)

Le *volume de distribution* (V_d) est le volume fictif dans lequel se serait distribué le principe actif en supposant que sa concentration soit homogène dans tout l'organisme et identique à celle du plasma

A D M E

- Métabolisme

Modification de la structure chimique d'un principe actif par un système enzymatique, participant à sa disparition de l'organisme (élimination métabolique)

Réactions de phase I (oxydations et cytochrome P450) et de phase II (conjugaisons) ; biotransformations majoritairement hépatiques (effet de premier passage)

- Excrétion

Processus d'élimination du principe actif par sortie hors de l'organisme, essentiellement rénal (voie urinaire avec filtration glomérulaire, réabsorption tubulaire et sécrétion tubulaire)

- Paramètres d'élimination

Clairance : volume de plasma totalement épuré du principe actif par unité de temps

Temps de *demi-vie* : intervalle de temps correspondant à la diminution de moitié de la concentration plasmatique du principe actif

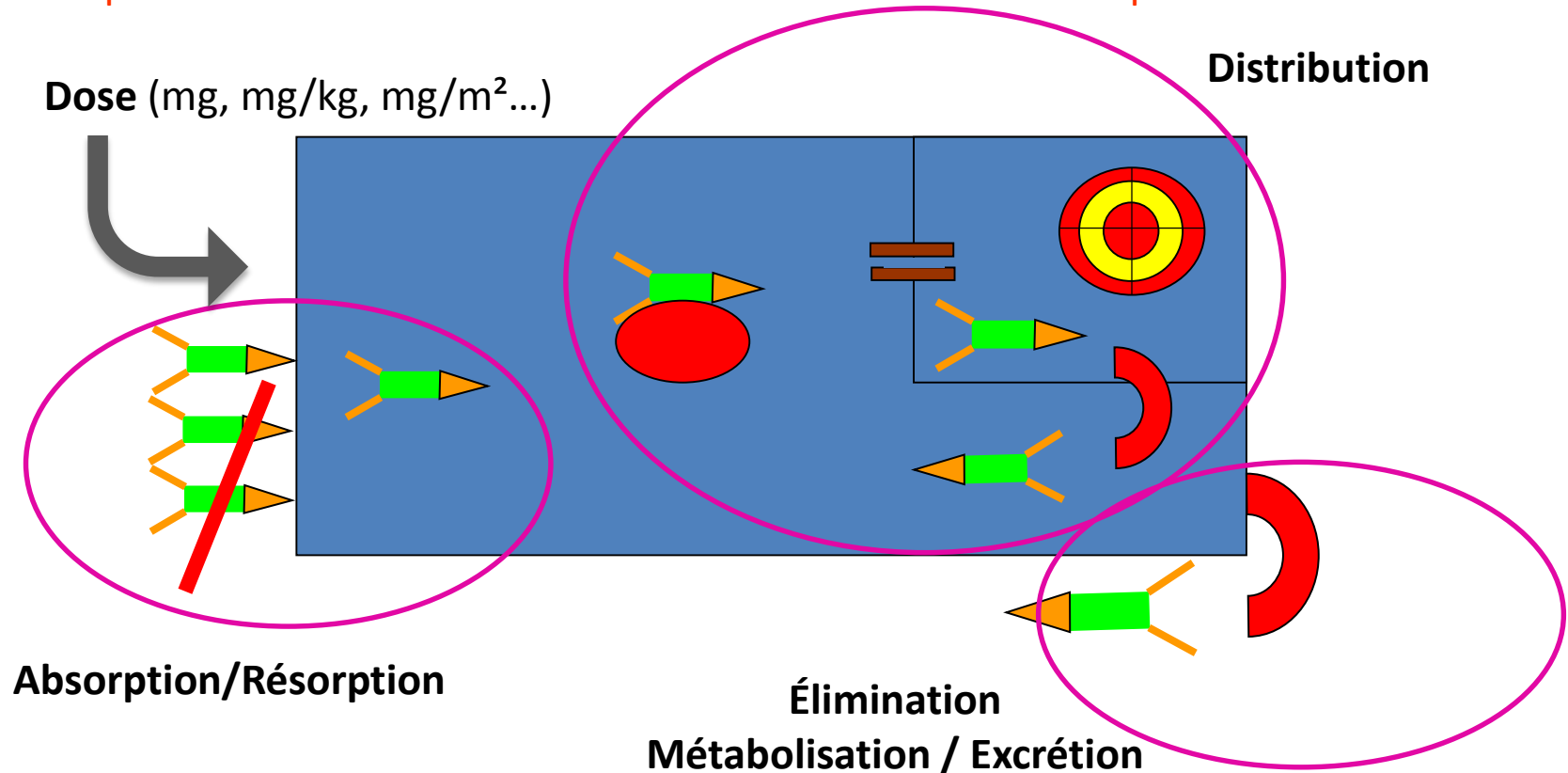
Impacts cliniques à documenter

SOUS-EXPOSITION :

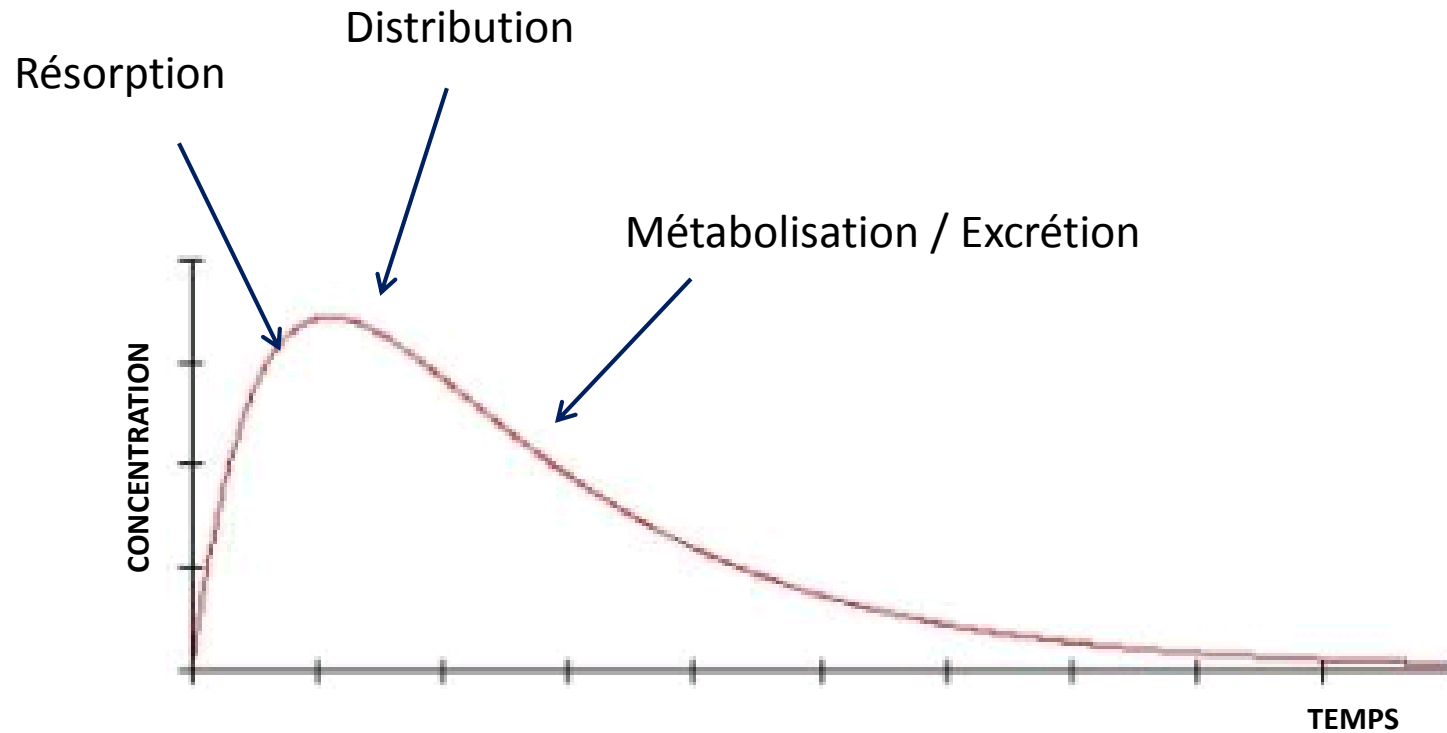
Défaut d'apport
Défaut d'atteinte de la cible
Excès d'élimination
Risque : inefficacité

SUR-EXPOSITION :

Excès d'apport
Défaut d'élimination
Accumulation
Risque : toxicité



Impacts cliniques à documenter



Résorption/Biodisponibilité

Facteurs de variabilité et/ou critères de choix

- **FACTEURS QUANTITATIFS (paramètre F)**

Inobservance

Résection digestive

Interactions médicamenteuses : pansements digestifs, interactions médicamenteuses avec les transporteurs

Effet de premier passage (cf. métabolisation)

- **FACTEURS QUALITATIFS (paramètre $T_{\max}$)**

Forme galénique

Prise alimentaire

Troubles du transit

Distribution

Facteurs de variabilité et/ou critères de choix

- **MODIFICATION DES COMPARTIMENTS /SITES DE DISTRIBUTION (paramètre volume de distribution, nombre de compartiments)**

Obésité

Inflation hydrique

Grossesse

Ascite

Cycle entéro-hépatique

- **MODIFICATION DES FACTEURS DE DISTRIBUTION (liaisons aux protéines plasmatique)**

Insuffisance hépatique

Inflammation

Interactions médicamenteuses

- **FLUCTUATION DE L'ATTEINTE D'UN SITE**

Lésion des barrières (rupture, inflammation)

Protéine d'efflux (mutations, interactions médicamenteuses)

Elimination (Métabolisme / Excrétion)

Facteurs de variabilité et/ou critères de choix

- **MODIFICATION DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE** (paramètres : effet premier passage, clairance métabolique d'organe)

Suractivité/sous-activité enzymatique (par rapport aux situations de référence)

Polymorphisme génétique

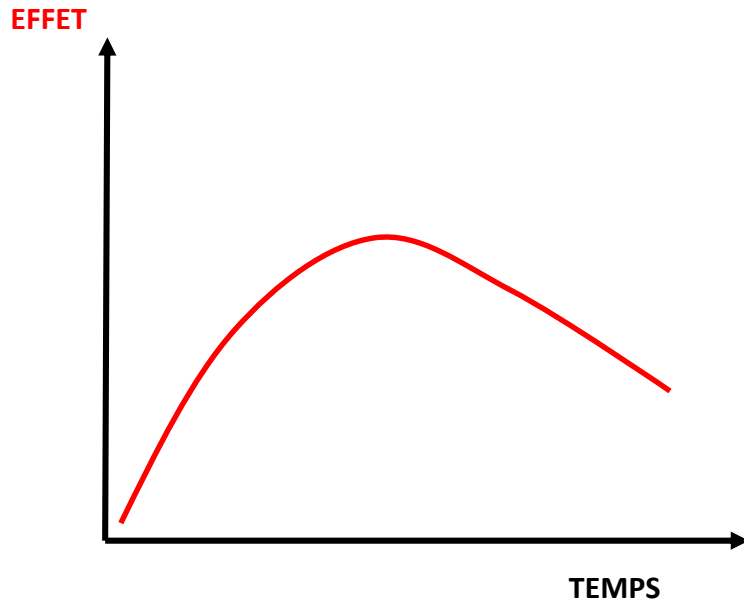
Induction / Inhibition enzymatique

- Interactions médicamenteuses
- Interactions alimentaires, environnementales
- Insuffisance hépatique

- **MODIFICATION DE L'EXCRETION** (paramètres : demi-vie, clairance totale)

Insuffisance rénale

Circuit fermé (anesthésiques généraux volatiles / poumon)



Relations Pharmacocinétique / Pharmacodynamie (PK/PD)

Intégration des concepts
Choix des marqueurs pharmacologiques

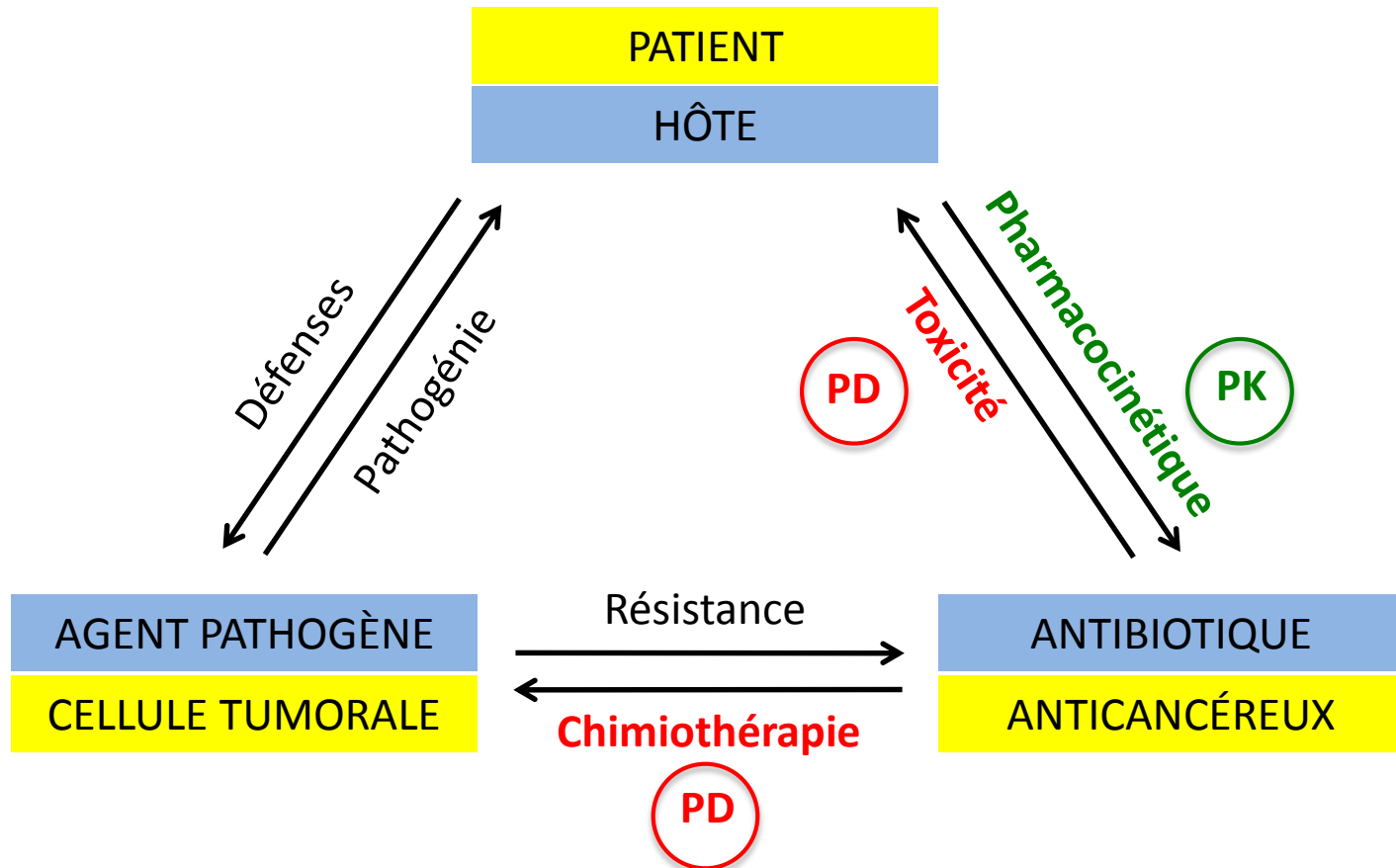
Relation PK/PD

- L'approche PK/PD intègre les composantes pharmacocinétique et pharmacodynamique en un modèle permettant de décrire l'évolution temporelle de l'intensité de l'effet en réponse à l'administration d'une dose donnée de principe actif.
- La relation PK/PD décrit le lien entre la pharmacocinétique d'atteinte de la cible par le principe actif et l'effet clinique résultant.

Problématique des chimiothérapies

- Recherche d'une toxicité sur des cellules tumorales (anticancéreux) ou des microorganismes pathogènes (anti-infectieux)
- Si la cible n'est pas spécifique de la cellule tumorale (ou de l'agent pathogène) et qu'elle est donc également présente dans les cellules normales du patient (de l'hôte), il existe un risque de forte toxicité pour celui-ci. L'objectif est alors de mettre à profit une sélectivité d'effet :
 - du fait de caractéristiques pharmacocinétiques permettant d'atteindre de façon différentielle la cible au niveau des cellules transformées (ou de l'agent pathogène) et au niveau des cellules normales
 - du fait d'un contexte pharmacodynamique différent entre les cellules cancéreuses (ou l'agent pathogène) et les cellules normales

Problématique des chimiothérapies



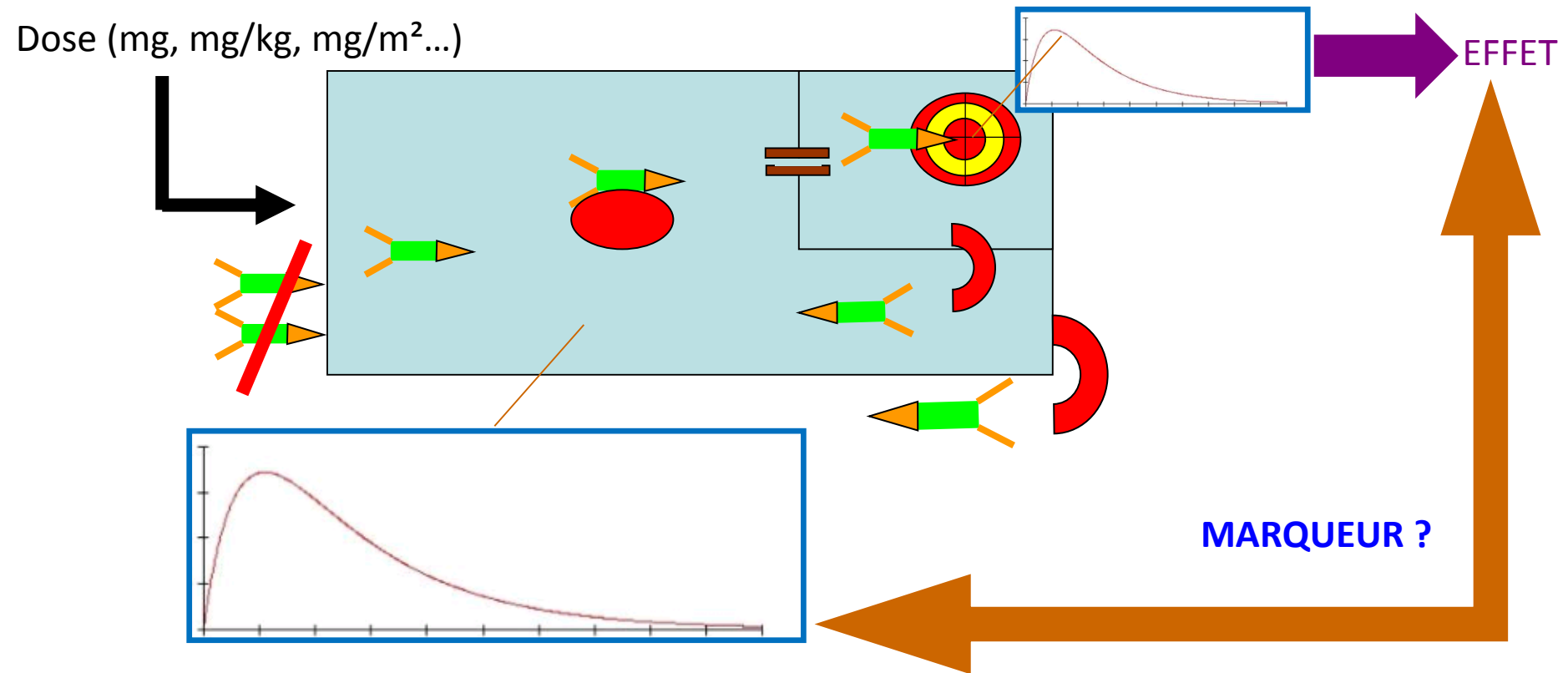
Applications

- La cible existe mais n'est pas atteinte
 - Objet du critère de choix clinique d'un antibiotique : par exemple, la diffusion osseuse est faible pour les céphalosporines de 1^{ère} génération ou les aminosides; c'est pourquoi, en cas d'infection osseuse, les fluoroquinolones qui ont une bonne diffusion osseuse pourront être préférées
 - L'antihelminthique *Flubendazole* est neurotoxique mais a une biodisponibilité presque nulle → atteinte sélective des vers intestinaux sans toxicité de l'hôte

Applications

- La cible est atteinte, mais avec une (relative) sélectivité d'effet
 - L'asparaginase est une molécule anticancéreuse utilisée dans les leucémies aigües lymphoblastiques (dépourvues, à la différence des cellules saines, d'asparagine synthétase); toutes les cellules de l'organisme sont atteintes mais l'inhibition de la synthèse protéique par mise en situation de carence en asparagine n'est effective que dans les cellules tumorales

Relation PK/PD : atteinte de la cible, concentrations au niveau de la cible, effet



L'étude de relation PK/PD permet l'identification d'un **marqueur** : paramètre pharmacocinétique (PK) bien corrélé à l'activité (PD), activité pouvant être une efficacité ou une toxicité.

Quelques marqueurs de l'objectif thérapeutique en infectiologie

- **Recherche d'une interaction permanente avec la cible :**
 - Administration continue ? → Concentration à l'équilibre (C_{ss})
 - Valeur résiduelle acceptable avant la prise suivante ? → C_{min}

Ex : antibiotiques temps-dépendants type bêtalactamines
- **Recherche d'une concentration maximale temporaire au niveau de la cible :**
 - Effet post ATB, administration de fortes doses → C_{max}
 - Toxicité rénale dépendante de l'imprégnation → C_{min}

Ex : antibiotiques concentrations-dépendants type aminosides
- **Situation mixte → mesure de l'AUC** (compliquée)

Ex : fluoroquinolones antibiotiques sur les gram négatifs

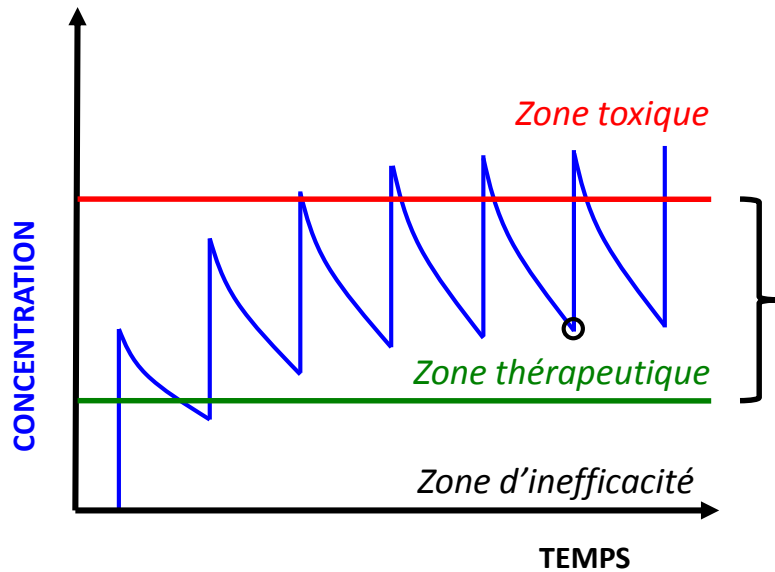
Performance clinique du marqueur PK/PD

- **La portée de l'effet associé au marqueur peut être plus ou moins directe par rapport à la cible.**

Il peut s'agir par exemple pour un antibiotique :

- D'un marqueur de franchissement du seuil de la CMI qui prédit une activité bactériostatique ou bactéricide sur un germe ($C_{\max}$, $C_{\min}$,...)
- D'un marqueur corrélé avec le succès microbiologique au niveau du site : disparition du germe ($C_{\max}$, $C_{\min}$,...)
- D'un marqueur corrélé avec le succès clinique : guérison du patient ($C_{\max}$, $C_{\min}$,...)

- **Plus l'association entre le marqueur et la prédictibilité d'un critère de morbi-mortalité est forte, plus le suivi du marqueur est utile et justifie de son suivi ; c'est l'objet du STP.**



Suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Comprendre les fluctuations de réponse et adapter les posologies

STP : définition

- Démarche d'adaptation de la posologie d'un traitement médicamenteux aux caractéristiques individuelles d'un patient, utilisant un ou plusieurs marqueurs pharmacologiques permettant d'optimiser son efficacité et/ou sa tolérance
- Sa réalisation implique :
 - Une interprétation (dialogue pharmacologue clinicien)
 - Des spécificités techniques et un coût (études médico-économiques)

STP : conditions nécessaires

- Existence d'une méthode d'analyse spécifique et sensible, permettant des délais de rendus compatibles avec le temps clinique
- Médicaments à marge thérapeutique étroite
- Efficacité (ou toxicité) difficile à mesurer ou différée
- Peu ou pas de corrélation entre dose et efficacité (ou toxicité)
- **Existence d'une corrélation entre la concentration du médicament et l'efficacité (ou la toxicité)**
- Variabilité PK/PD intra-individuelle (interactions médicamenteuses, évolution clinique...) et/ou inter-individuelle (polymorphisme génétique, pathologies associées...)

STP : mise en œuvre

- Choix du marqueur pharmacologique performant
 $C_{\min}$, $C_{\max}$, AUC ... du principe actif et/ou ses métabolites
- Choix de la matrice biologique adéquate
Sang, plasma, LCR ...
- Choix des modalités de suivi
 - En fonction de la demi-vie = ***PK classique***
 - En fonction de modèles = ***PK de population***
- Maîtrise des conditions de réalisation
 - A l'état d'équilibre des concentrations (hors cas particulier)
 - Au temps requis par rapport à la dernière administration

STP : indications cliniques

- **Optimisation de la dose après une prescription initiale ou un changement de posologie (*STP parfois exigé par le RCP*)**
- Absence ou faible amélioration clinique aux doses recommandées
- Effets indésirables (dose-dépendants) associés à l'amélioration clinique aux doses recommandées
- Suspicion de mauvaise observance
- Association médicamenteuse avec un médicament connu pour interagir ou suspicion d'interaction médicamenteuse
- Prévention de la rechute sous traitement d'entretien
- Rechute sous traitement d'entretien à dose adaptée