

Thérapie personnalisée : Informations de pharmacogénétique à la disposition des pharmaciens pour les médicaments cardiovasculaires

Christiane Visvikis

▶ **To cite this version:**

Christiane Visvikis. Thérapie personnalisée : Informations de pharmacogénétique à la disposition des pharmaciens pour les médicaments cardiovasculaires. Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01738751

HAL Id: hal-01738751
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738751

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1

2011

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 30 mars 2011

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Christiane Visvikis-Piotte**

né le 15 décembre 1982 à Nancy (54)

Thérapie personnalisée :

Informations de pharmacogénétique à la disposition des pharmaciens pour les médicaments cardiovasculaires.

Membres du Jury

Président : M. Jean-Louis Merlin, Professeur, Faculté de Pharmacie de nancy

Juges : Mme. Nathalie Thilly, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie de Nancy

Dr Colette Keller-Didier, Présidente de l'Académie des Sciences de Nancy

Pr Gérard Siest, Professeur émérite de la Faculté de Pharmacie de Nancy

Pr Denyse Bagrel, Professeur, Université Paul Verlaine de Metz

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1

FACULTÉ DE PHARMACIE

Année universitaire 2010-2011

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Référent de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Marie-Madeleine GALTEAU

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Andrée IMBS

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Gilles AULAGNER	*86*	*Pharmacie clinique*
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*

Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Louis MERLIN	*87*	*Biologie cellulaire*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*

Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Discipline du Conseil National des Universités :*

80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé

82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

–' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

–'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

–e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

Je tenais à remercier tout particulièrement mon directeur et président de thèse Monsieur Jean-Louis Merlin, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Nancy, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger ce sujet et de présider ce jury.
Merci, pour votre disponibilité et votre confiance quant à ce travail

A l'ensemble des personnes qui m'ont soutenues tout le long de mon parcours universitaire ainsi qu'à ma famille, veuillez trouver ici le témoignage de mon plus profond respect et de ma plus vive reconnaissance.

TABLE DES MATIERES

LISTES DES FIGURES ET TABLEAUX 11

LISTE DES ABREVIATIONS 12

INTRODUCTION 15

PARTIE 1 : RAPPEL SUR LES AFFECTION CARDIOVASCULAIRE 20

A. LES CARDIOPATHIES CORONARIENNES 22
B. LES MALADIES CEREBRO-VASCULAIRES 24
C. LES ARTERIOPATHIES PERIPHERIQUES 25
D. LES CARDIOPATHIES RHUMATISMALES 26
E. LES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES ET LES EMBOLIES PULMONAIRES 27

PARTIE 2 : LES TRAITEMENTS DES MALADIES CARDIOVASCULAIRES 28

A. LES HYPOLIPEMIANTS 30
   a. Les fibrates 32
   b. Les statines 32
B. LES ANTI-ANGINEUX 34
   a. Le système rénine angiotensine 34
   b. Les béta-bloquants 36
   c. Les inhibiteurs calciques 37
C. LES ANTIPLAQUETTAIRES ET ANTICOAGULANTS 39
   a. L'aspirine 39
   b. Les thiénopyridines 40
   c. Les AVK 44

PARTIE 3 : RÉSULTATS ET DISCUSSION 48

A. METHODE 49

B. RESULTATS 50
a. VIDAL 2010 50
b. Ressources internet 52
c. Tableaux récapitulatifs 53
d. Résultats obtenus dans la littérature 56

C. PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS 59

ANNEXE : CITATIONS ISSUES DES MONOGRAPHIES EVOQUANT DES PHENOMENES DE PHARMACOGENETIQUE 64

BIBLIOGRAPHIE 84

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 METABOLISME DES MEDICAMENTS ____ 16
FIGURE 2 BIOMARQUEURS DE PHARMACOGENETIQUE REPRESENTES DANS LES NOTICES AMERICAINES. FIGURE ISSUE DE {2} ____ 18
FIGURE 3 LES DIFFERENTS STADES D'EVOLUTION DE LA PLAQUE D'ATHEROSCLEROSE. DE LA STRIE LIPIDIQUE A LA RUPTURE DE PLAQUE (ADAPTE DE P. LIBBY ET AL.2001; CIRCULATION) ____ 30
FIGURE 4 SYNTHESE DU CHOLESTEROL. ____ 31
FIGURE 5 METABOLISME DES STATINES. SCHEMA ISSU DE PHARMGKB.ORG ____ 31
FIGURE 6 SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE-ALDOSTERONE. SCHEMA ISSU DE PHARMGKB.ORG. ____ 33
FIGURE 7 MODES D'ACTION DES ANTIPLAQUETTAIRES ET ANTICOAGULANTS. ____ 39
FIGURE 8 ACTION OF THIENOPYRIDINES ON THE ADENOSINE DIPHOSPHATE RECEPTOR, P2Y12. ADP, ADENOSINE DIPHOSPHATE; G, G PROTEIN; PLC, PHOSPHOLIPASE C; AC, ADENYLYL CYCLASE; CAMP, CYCLIC ADENINE MONOPHOSPHATE; ATP, ADENOSINE TRIPHOSPHATE. KAM PCA, ET AL. ANAESTHESIA 2003;58:28–35. ____ 41
FIGURE 9 MECANISMES D'ACTION DU CLOPIDOGREL ET VOIES METABOLIQUES IMPLIQUANT DES ENZYMES POLYMORPHES. ____ 42
FIGURE 10 METABOLISME DU CLOPIDOGREL ____ 41
FIGURE 11 LES ETAPES DE LA COAGULATION ____ 44
FIGURE 12 CYCLE DE LA VITAMINE K ET PRINCIPE DU MODE D'ACTION DES AVK. ____ **ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.**

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 LES INHIBITEURS CALCIQUES ____ 54
TABLEAU 2 LES SARTANS ____ 55
TABLEAU 3 LES ANTIARYTHMIQUES ____ 55
TABLEAU 4 LES ANTIVITAMINE-K ____ 56
TABLEAU 5 LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES ____ 56
TABLEAU 6 TABLEAU RECAPITULATIF DES DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES ____ 58
TABLEAU 7 TABLEAU RECAPITULATIF DES RECHERCHES BIBLIOGRAPHIQUES MENEES PAR PAYMAN SHAHABI ____ 60

LISTE DES ABREVIATIONS

ABCA1 : ATP-binding cassette, sub-family A (ABC), member 1

ACE : enzyme de conversion

ADD1 : α adducine

ADP : adénosine diphosphate

AGTR1 : récepteur de l'angiotensine II de type 1

AGTR2 : récepteur de l'angiotensine II de type 2

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AIT : accident ischémique transitoire

AMP : adénosine monophosphate

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

Ang I : angiotensine I

Ang II : angiotensine II

APO E : apolipoprotéine E

Arg : arginine

ARN : acide ribonucléique

ATP : adénosine triphosphate

AVC : accident vasculaire cérébral

AVK : anti-vitamine K

COX : cyclo-oxygénase

COX-1 : cyclo-oxygénase 1

COX-2 : cyclo-oxygénase 2

CYP 2D6 : cytochrome P450 2D6

CYP3A4 : cytochrome P450 3A4

CYP3A5 : cytochrome P450 3A5

CYP450 : cytochrome P450

DCI : dénomination commune internationale

DMPP : diméthylallylpyrophosphate

EMEA : agence européenne des médicaments

EP : embolie pulmonaire

FDA : Food and Drug administration

Gly : glycine

GNB3 : β-subunit protein

GPIIb/IIIa

HMG-CoA : hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IPPP : isopentényl pyrophosphate

K : vitamine K quinone

KH_2 : vitamine K hydroquinone

KO : vitamine K epoxyde

LDL : low density lipoprotein

MC : maladie coronarienne

MTE : maladie thromboembolique veineuse

NR3C2 : nuclear receptor subfamily 3, group C, member 2

OMS : organisation mondiale de la santé

PCR : polymerase chain reaction

RAAS : système rénine angiotensine

RCP : résumé des caractéristiques produit

SNP : single nucleotid polymorphism

TVP : thrombose veineuse profonde

VKORC1 : Complexe de réductase d'époxyde de la vitamine K, sous-unité 1

VLDL : very low density lipoprotein

INTRODUCTION

Dans un souci d'économie et d'amélioration constante de la qualité des soins, la science pharmaceutique cherche de nos jours à optimiser l'utilisation des médicaments et donc à trouver des solutions les plus adaptées au patient.

La pharmacogénétique est définie comme l'étude des facteurs génétiques influençant la réponse de l'organisme aux médicaments. En répondant aux besoins actuels de la médecine personnalisée, elle s'inscrit tout à fait dans cette optique.

Elle a pour but d'identifier les variations génétiquement déterminées de la réponse aux médicaments, d'en rechercher les bases moléculaires, mais également de mettre en évidence l'importance clinique de ces différences et de développer des méthodes diagnostiques permettant de reconnaître les individus répondeurs ou non.

La molécule va d'abord être absorbée puis distribuée (pour atteindre sa cible), métabolisée et enfin éliminée. Le terme « métabolisme » fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament, en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. Les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles.

Dans notre organisme, la réponse à un médicament se fait en trois étapes :

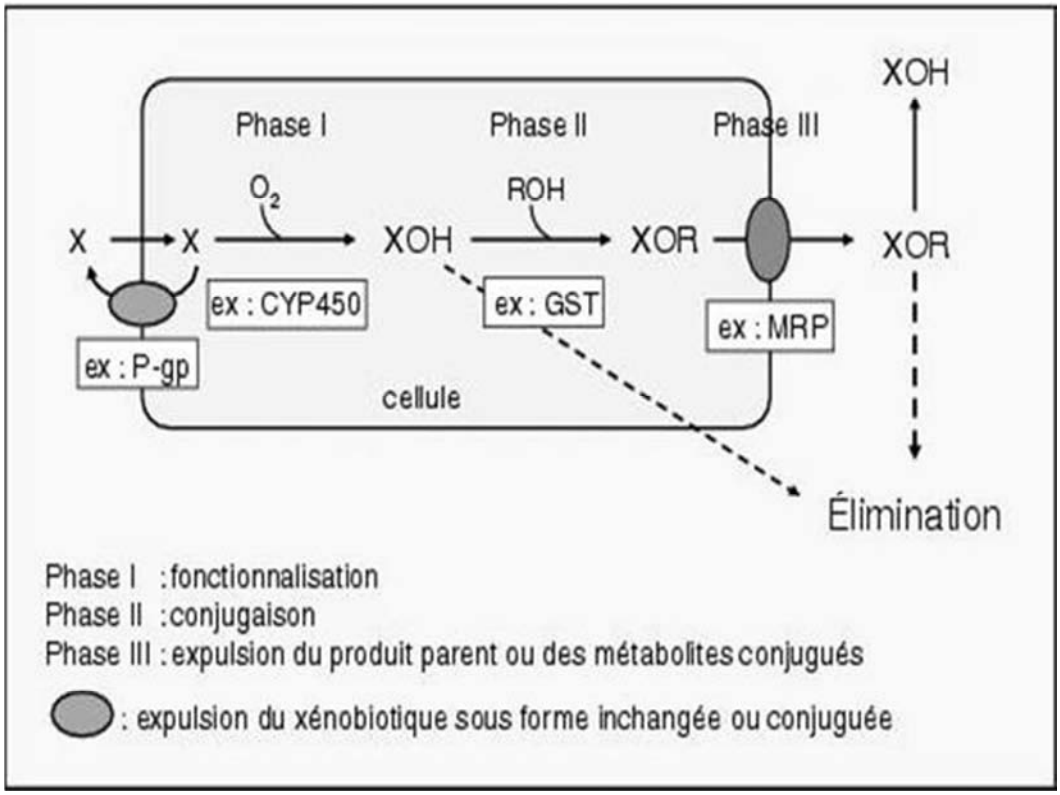


Figure 1 Métabolisme des médicaments

- Les réactions de phase 1 : elles impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. Ce sont des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse principalement situées au niveau du cytochrome P450.
- Les réactions de phase 2 : il s'agit, ici, d'une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de métabolites conjugués à l'acide glucuronique, au glutathion ou au sulfate donnant des composés hydrosolubles et donc facilement éliminés par les reins. Ces réactions sont induites grâce à différentes enzymes notamment les glucuronosyltransférases, les glutathion-S-transférases et les sulfotransférases.
- Les réactions de phase 3 : c'est le transport de la substance vers l'extérieur impliquant surtout les transporteurs ABC.

Une fois réparti dans l'organisme, le médicament va interagir avec plusieurs types de cibles (enzymes, récepteurs protéiques et autres) afin d'activer toute une cascade de réactions aboutissant à la réponse thérapeutique souhaitée. Au vu du nombre d'étapes, on en déduit aisément que plusieurs gènes entrent en jeu par des systèmes d'activation ou répression.

Chaque protéine utilisée lors de ces réactions est codée par un gène qui possède deux allèles identiques ou non et qui peut avoir subi une mutation appelée SNP (single nucleotid polymorphism). Les SNPs désignent des variations d'une seule paire de base du génome, entre individus d'une même espèce. Ces variations sont très fréquentes et représentent 90% de l'ensemble des variations génétiques humaines. Lorsqu'elles sont présentes chez plus de 1% de la population pour un même gène, on parle alors de polymorphisme.

Apparue à la fin des années 1950, la pharmacogénétique tente de démontrer l'importance de ces polymorphismes pour la prise en charge thérapeutique et l'adaptation au patient. Il apparaît donc clair qu'il faudrait pour cela une signalisation dans les monographies pour aider la prescription. En 2005, c'est d'ailleurs la position qu'a adoptée la FDA (Food and Drug Administration) en mettant en place des nouvelles lignes de conduites quant à la présence des caractéristiques de pharmacogénomique dans les résumés des caractéristiques produit (RCP) {1}.

La majorité des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments est exprimée de façon ubiquitaire. Ainsi, on a longtemps considéré que les P450 étaient principalement exprimés dans le foie, mais ils sont en fait présents dans tous les tissus, où ils influencent la

biodisponibilité des agents thérapeutiques et contribuent à la formation de métabolites.
En effet, les réactions métaboliques aboutissent la plupart du temps à une désactivation du xénobiotique, mais peuvent parfois conduire à la formation d'un métabolite plus actif, voire plus toxique, que le composé initial. L'équilibre entre la production des métabolites toxiques ou atoxiques dans un tissu dépend, au moins partiellement, du profil des enzymes exprimées dans ce tissu.

Une étude rétrospective américaine menée par Felix Frueh {2} a voulu montrer l'état des choses en recensant les notices contenant des informations sur 14 biomarqueurs de pharmacogénétique. Il s'est avéré que seules 121 étaient concernées (sur 1200 éditées) dont seulement 69 faisaient référence à des biomarqueurs humains dont la répartition des informations se faisait ainsi :

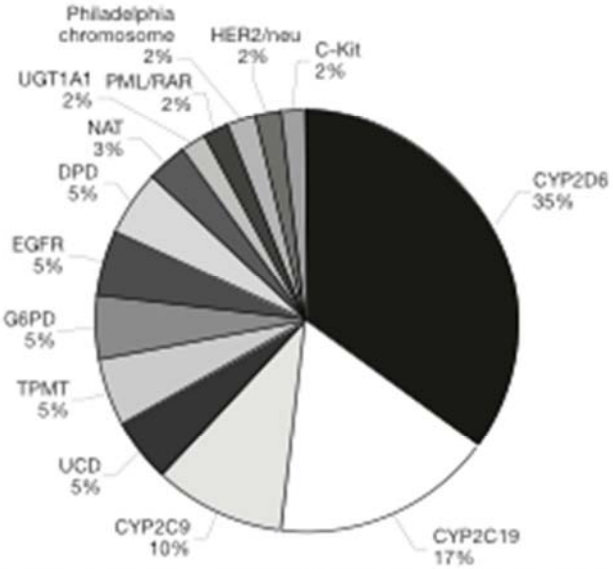


Figure 1. Pharmacogenomic biomarkers identified in drug labels with human genomic information (1945–2005), and percentage of drug labels associated with each. C-Kit = proto-oncogene tyrosine kinase Kit; CYP = cytochrome P450; DPD = dihydropyrimidine dehydrogenase; EGFR = human epidermal growth factor receptor; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; HER2/neu = human epidermal growth factor receptor 2; NAT = arylamine-*N*-acetyltransferase; PML/RAR = promyelocytic leukemia/retinoic acid receptor; TPMT = thiopurine S-methyltransferase; UCD = urea cycle disorder; UGT1A1 = uridine diphosphate glucuronosyl transferase 1A1.

Figure 2 Biomarqueurs de pharmacogénétique représentés dans les notices américaines. Figure issue de {2}

La conclusion de cette étude était que malgré les récentes mesures prises par la FDA, les informations étaient peu présentes alors que leur utilisation dans l'usage médical quotidien devrait permettre d'optimiser l'utilisation de ces médicaments.

De nos jours, la pharmacogénétique se concentre surtout sur les traitements contre le cancer de part leur fréquence élevée et leur spécificité individuelle impliquant une marge thérapeutique étroite.

D'ailleurs, une étude comparable à celle de Félix Frueh a été effectuée en France par Laetitia Albertini en 2009 {3} sur les informations de pharmacogénétique à destination des médecins et pharmaciens dans le cas des médicaments anticancéreux. Sur les 109 dénominations communes (DCI) représentées par 546 spécialités et 14 classes thérapeutiques, seules 13 molécules en DCI (soit 21 spécialités et 3 classes) contiennent des informations de pharmacogénétique dans le VIDAL 2010. En effectuant des recherches sur la base de données Medline, elle avait retrouvé des informations de pharmacogénétique pour 43 molécules en DCI soit 30 supplémentaires. Elle avait donc conclu à une faible utilisation de ces données en pratique clinique ce qui était surement dû à la faible disponibilité des biomarqueurs souvent encore au stade d'étude expérimentale {4}.

Toutefois, il est également intéressant de se focaliser sur les autres grandes pathologies présentes de nos jours et en particulier sur les maladies cardiovasculaires. En effet, elles représentent la première cause de décès prématuré et d'invalidité permanente en Europe ce qui induit des coûts considérables pour les systèmes de santé.

Dans la lignée de l'étude américaine, nous avons choisi d'étudier les notices françaises des médicaments cardiovasculaires intervenant dans l'hypertension et de recenser ceux pour lesquels il existe une information génétique grâce aux monographies VIDAL 2010. Nous confronterons ces résultats aux informations présentes dans les banques de données mondiales telles que PharmKGB (USA).

Dans un premier temps nous mettrons en place les cibles de l'étude en commençant par un rappel des affections cardiovasculaires et de leur traitement.

Ensuite, nous développerons les résultats afin d'entamer une discussion proposée en dernière partie.

PARTIE 1

RAPPEL SUR LES AFFECTIONS CARDIOVASCULAIRES

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde. On estime à 17,1 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 29% de la mortalité mondiale totale.

Selon le site de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) {5}, les maladies cardio-vasculaires constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins, qui comprend:

- les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque)
- les maladies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau)
- les artériopathies périphériques (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent les bras et les jambes)
- les cardiopathies rhumatismales, affectant le muscle et les valves cardiaques et résultant d'un rhumatisme articulaire aigu, causé par une bactérie streptocoque
- les malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance)
- les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons).

Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux sont généralement des événements aigus et sont principalement dus au blocage d'une artère empêchant le sang de parvenir au cœur ou au cerveau. Leur cause la plus courante est la constitution d'un dépôt gras sur les parois internes des vaisseaux sanguins alimentant ces organes. Les accidents vasculaires cérébraux peuvent aussi résulter du saignement d'un vaisseau sanguin cérébral ou de caillots.

A. LES CARDIOPATHIES CORONARIENNES

La maladie coronarienne, également connue sous le nom de cardiopathie ischémique, est la maladie cardiaque la plus courante. Sur 56 millions de décès estimés dans le monde en 2001, plus de 29% ont été attribués à une maladie cardiovasculaire, et 2% à une cardiopathie ischémique. La maladie coronarienne est la manifestation la plus courante de la maladie cardiovasculaire et représente plus de la moitié des cas d'insuffisance cardiaque patente dans la population générale de moins de 75 ans.

La maladie coronarienne est une maladie progressive, initiée par des lésions au niveau des parois des artères coronaires qui irriguent le cœur. Ces lésions déclenchent un processus complexe de remodelage et d'athérosclérose qui entraîne l'épaississement de la paroi artérielle et donc une diminution du flux sanguin vers le cœur.

Ce processus entraîne l'athérosclérose (accumulation de dépôts graisseux), c'est-à-dire le rétrécissement ou l'obstruction des artères coronaires qui amènent le sang porteur d'oxygène au muscle cardiaque. En conséquence, le muscle cardiaque ne peut fonctionner correctement et peut même s'arrêter complètement {6}.

En conséquence, la diminution du flux sanguin au niveau du cœur et le manque d'oxygène qui en découle peuvent entraîner un angor.

L'angor est caractérisé par la survenue d'une douleur ou d'une gêne thoracique, durant plusieurs minutes, typiquement provoquée par l'effort, l'anxiété, localisée le plus souvent dans la région cardiaque, pouvant irradier vers le bras gauche, la mâchoire, c'est la crise d'angor d'effort classique dans laquelle le besoin en oxygène du cœur augmente alors que le débit sanguin coronaire est déjà réduit, manifestation habituelle d'une insuffisance coronaire mais n'entraînant pas de nécrose myocardique.

A coté de cette crise d'angor d'effort classique, d'autres formes sont décrites comme :

- l'angor de Prinzmetal : la crise, violente, prolongée et spontanée, est provoquée par une diminution brutale du débit coronaire secondaire à un spasme artériel, le plus souvent sur des artères déjà rétrécies par une plaque d'athérome. Les modifications électrocardiographiques sont transitoires et la douleur s'accompagne de troubles du

rythme ventriculaire (extrasystoles), tachycardie. C'est une variété d'angor instable.

- l'angor mixte : le besoin accru en oxygène s'accompagne parallèlement d'une diminution du débit.
- l'angor silencieux : les modifications électrocardiographiques apparaissent sans manifestation clinique typique.

Une autre classification permet de distinguer les angors stables et instables :

- stables : les crises douloureuses ont une intensité et des facteurs déclenchants constants dans le temps.
- instables : l'angor est de début récent (moins de deux mois) ou un angor s'aggravant et survenant pour des efforts de plus en plus modérés, voire au repos. L'évolution à court terme peut se faire vers un infarctus du myocarde.

Lorsqu'une artère est complètement bloquée, une zone complète du muscle cardiaque est privée d'oxygène et se nécrose, on parle alors d'infarctus du myocarde. Il survient le plus souvent à la faveur de l'occlusion thrombotique d'une artère coronaire épicardique. Dans des cas plus rares, il peut être dû à un spasme artériel prolongé. Il existe dans tous les cas, une nécrose ischémique d'une partie du myocarde et à ce titre une amputation du potentiel contractile du ventricule gauche. Il s'agit d'une affection fréquente de pronostic grave, dépendant aussi bien à la phase aiguë qu'à distance, de l'importance de la destruction myocardique, de la diffusion des lésions artérielles coronaires et de la stabilité électrique du cœur.

B. LES MALADIES CEREBRO-VASCULAIRES

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) recouvrent un ensemble de syndromes se manifestant par l'apparition brutale d'un déficit neurologique lié à des lésions cérébrales d'origine vasculaire. On distingue deux grands types d'AVC {5} :

- les AVC hémorragiques, dus à une rupture d'un vaisseau sanguin,
- les AVC ischémiques (ou infarctus cérébraux) consécutifs à l'obstruction d'une artère cérébrale.
- Les accidents ischémiques transitoires (AIT) sont des accidents vasculaires d'origine ischémique caractérisés par la régression précoce (typiquement en moins d'une heure) et complète des déficits neurologiques et l'absence d'image d'infarctus cérébral.

Les AVC sont fréquents et graves. Ils représentent la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la troisième cause de mortalité. L'amélioration de la prévention primaire et de la prise en charge des AVC (délais d'hospitalisation, prise en charge spécialisée, rééducation précoce, prévention secondaire…) représente un enjeu important pour réduire la fréquence et la gravité des AVC.

C. LES ARTERIOPATHIES PERIPHERIQUES

L'artériopathie périphérique des membres inférieurs est une localisation particulière de la maladie athéroscléreuse. Elle touche l'aorte et les branches artérielles à destinée des membres inférieurs. Ces artères apportent aux membres inférieurs un sang oxygéné.

L'athérosclérose est responsable de rétrécissements artériels (ou sténoses) plus ou moins étendus. Les sténoses associées à des dysfonctionnements biologiques de la paroi artérielle seront à l'origine de thromboses. Les sténoses et les thromboses réduisent l'apport de sang riche en oxygène aux membres inférieurs. Le défaut en oxygène (ischémie) peut se manifester lors de période d'effort par une gêne à la marche (claudication intermittente) ou dans des cas plus graves par des plaies des membres inférieurs. □□

Sur un plan thérapeutique, les patients souffrant d'une artériopathie périphérique des membres inférieurs relève d'une prise en charge multidisciplinaire incluant une correction des facteurs de risque cardio-vasculaires par des règles hygiéno-diététiques, un programme de rééducation à la marche, des traitements médicaux et chirurgicaux. {7}

D. LES CARDIOPATHIES RHUMATISMALES

Une cardiopathie rhumatismale est une atteinte des valves et du muscle cardiaques résultant de l'inflammation et des lésions cicatricielles laissées par un rhumatisme articulaire aigu. Cette dernière maladie, causée par une bactérie streptocoque, commence habituellement par une angine ou une amygdalite chez l'enfant {5}.

Le rhumatisme articulaire aigu touche surtout les enfants des pays en développement, en particulier dans les situations de pauvreté généralisée.

Elles se caractérisent par :

- pour une cardiopathie rhumatismale : essoufflement, fatigue, arythmie cardiaque, douleur thoracique et syncope.
- pour un rhumatisme articulaire aigu : fièvre, douleur et gonflement au niveau des articulations, nausées, crampes stomacales et vomissements.

Un traitement précoce de l'angine à streptocoque peut stopper le développement du rhumatisme articulaire aigu. Une cure de pénicilline à intervalles réguliers et sur une longue période peut prévenir la réapparition des crises de rhumatisme articulaire aigu, à l'origine de la cardiopathie rhumatismale, et interrompre la progression de cette maladie chez des personnes dont les valves cardiaques sont déjà endommagées.

E. LES THROMBOSES VEINEUSES PROFONDES ET LES EMBOLIES PULMONAIRES

La thrombose veineuse profonde (TVP) des membres inférieurs est indissociable de sa complication immédiate qu'est l'embolie pulmonaire (EP) ce qui justifie le concept de maladie thromboembolique veineuse (MTE). La MTE présente un risque vital immédiat, l'EP, alors qu'à distance de l'épisode aigu le risque est lié au développement d'une maladie post-thrombotique et plus rarement à l'évolution vers une pathologie pulmonaire chronique.

PARTIE 2 :

LES TRAITEMENTS DES MALADIES CORONARIENNES

Il existe beaucoup de facteurs de risque responsables du développement de ces pathologies tels que le diabète, l'obésité, l'hypercholestérolémie ainsi que des facteurs génétiques et environnementaux. Une fois le risque évalué, une solution médicamenteuse est envisagée.

Les médicaments suivants sont employés pour traiter ou prévenir les crises d'angor et pour prévenir les récidives d'infarctus.

a. Hypolipémiants, pour abaisser le taux de cholestérol : statines, chélateurs de l'acide biliaire, fibrates etc. Il semble que les statines agissent sur deux plans : elles réduisent la production de cholestérol et baissent le taux de protéine C-réactive dans le sang (un indice d'inflammation) {10,1}.
b. Antiangineux, pour traiter l'insuffisance coronarienne : bêtabloquants, inhibiteurs calciques, dérivés nitrés, inhibiteurs de l'angiotensine II (sartans).
c. Antiagrégants plaquettaires : acide acétylsalicylique (aspirine), clopidogrel, prasugrel. Ils sont essentiels dans le traitement et la prévention de récidive des maladies coronariennes.
d. Anticoagulants : les anti-vitamine K (AVK) encore très utilisés surtout en Europe dans le traitement et la prévention de récidive des maladies coronariennes.

A. LES HYPOLIPEMIANTS

Les lipoprotéines sont des macromolécules complexes qui transportent des lipides plasmatiques hydrophobes, plus particulièrement du cholestérol et des triglycérides dans le plasma. Plus de la moitié des maladies coronariennes (MC) sont attribuables à des anomalies dans les niveaux et le métabolisme des lipides plasmatiques et des lipoprotéines.

Le cholestérol est impliqué dans les deux principales maladies cardiovasculaires. En effet, la douleur angineuse est due à un rétrécissement des artères lui même provoqué par la présence de plaques de masses graisseuses formées par une concentration élevée en cholestérol (figure 3). Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, la plaque augmente de taille (par adjonction de masses graisseuses, mais aussi de cellules présentes dans l'organisme) jusqu'à boucher totalement l'artère ce qui va provoquer un infarctus.

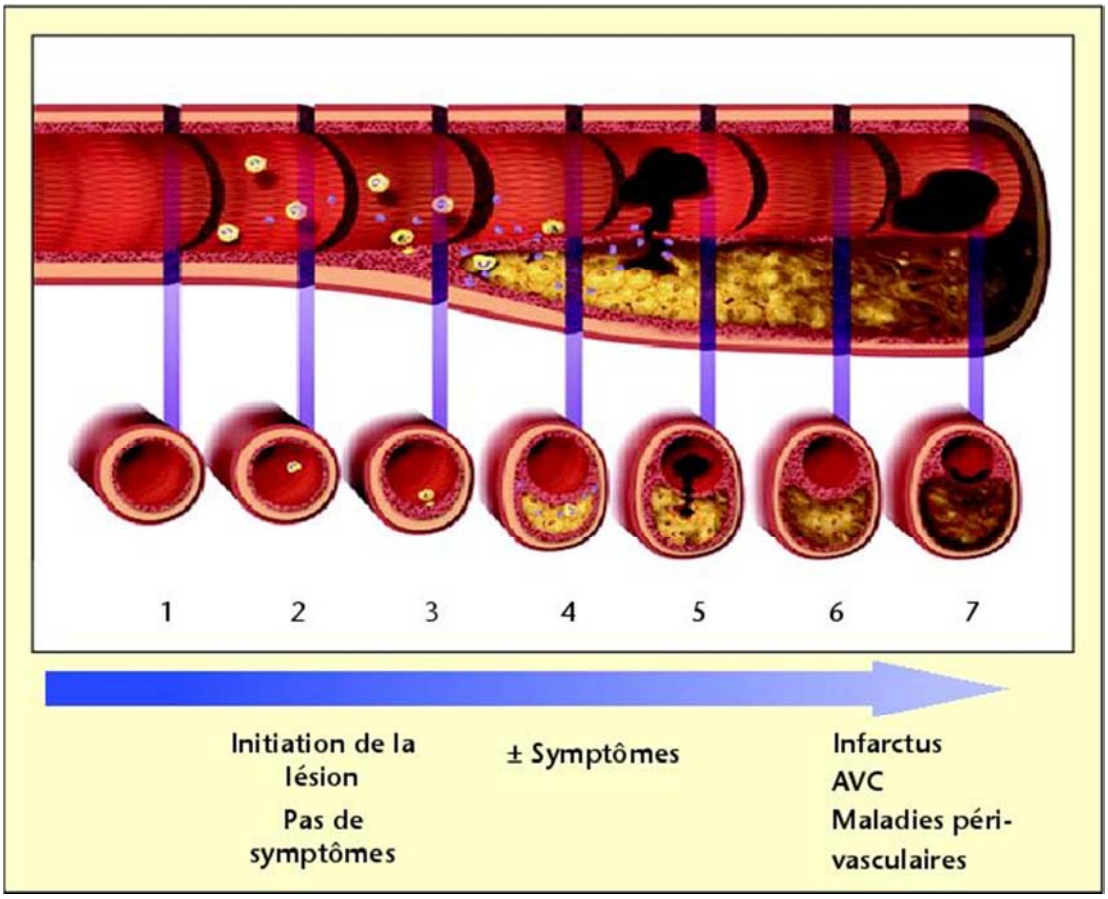


Figure 3 Les différents stades d'évolution de la plaque d'athérosclérose. De la strie lipidique à la rupture de plaque (adapté de P. Libby et al.2001; Circulation)

La synthèse du cholestérol se fait dans le cytoplasme des cellules (surtout l'intestin et le foie)

à partir de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) (figure 4) {12}. L'HMG-CoA provient de la condensation de 3 Acétyl-CoA venant des peroxysomes. Les acides gras à chaînes courtes (C8) et la leucine sont aussi de bons substrats pour la synthèse du cholestérol.
L'étape d'engagement est la transformation de l'HMG-CoA en mévalonate par l'HMG-CoA réductase. Les radicaux isoprènes activés, isopentényl pyrophosphate (IPPP) et diméthylallylpyrophosphate (DMPP) sont produits à partir du mévalonate. Dans le tissu nerveux une voie mineure (cycle de POPJAK) permet de resynthétiser l'HMG-CoA à partir du DMPP.
Les étapes intermédiaires de la voie, jusqu'au farnésyl pyrophosphate conduisent aux synthèses des radicaux isopentényl et farnésyl (modifications post-traductionnelles) et des isoprénoïdes (dolichols, ubiquinone et cytochromes a).
A partir du squalène, débutent les synthèses des stérols : cholestanol, vitamine D et cholestérol.

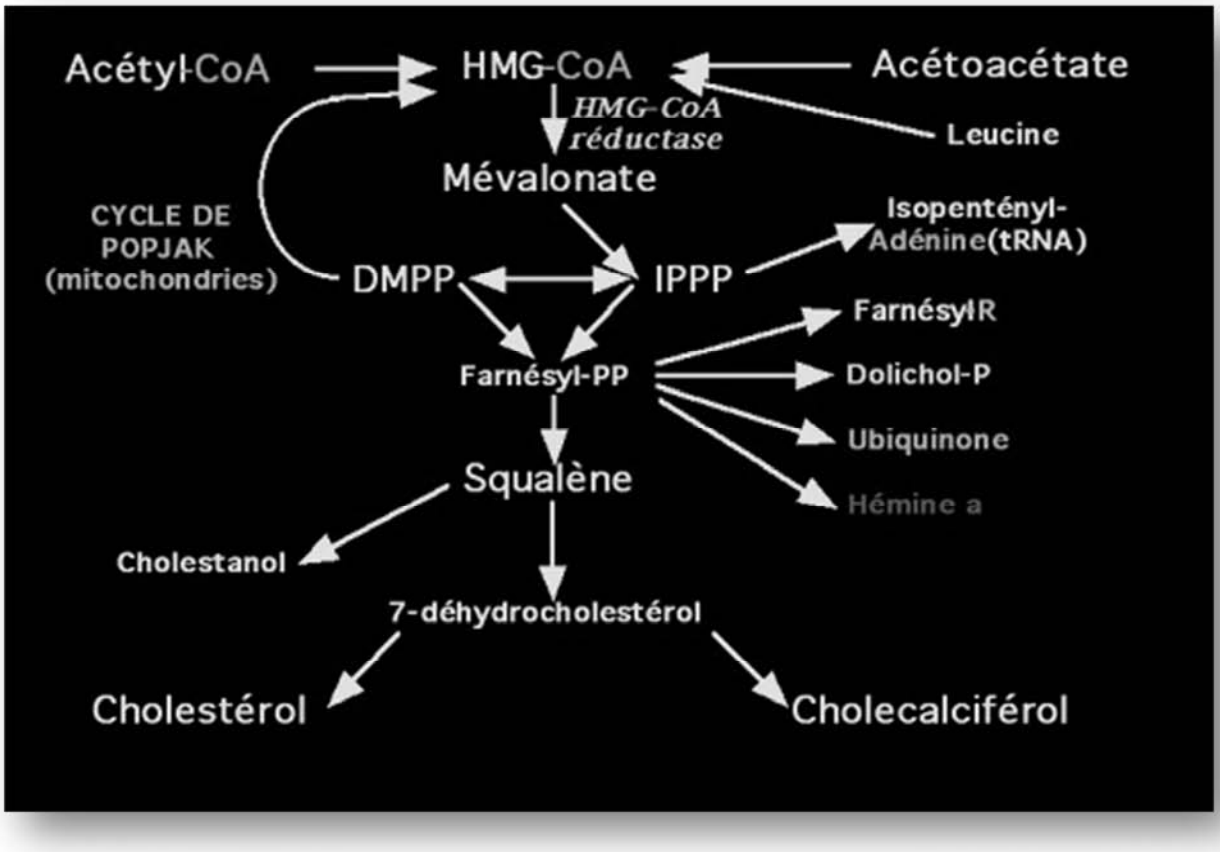


Figure 4 Synthèse du cholestérol.

Il existe deux principales classes de hypolipémiants :

- Les fibrates
- Les statines

a. Les fibrates

Le premier médicament de ce groupe, le clofibrate, dérivé de l'acide aryl-oxy-butyrique, a été commercialisé à partir de 1965. D'autres dérivés dont la structure chimique présente une très grande ressemblance avec celle du clofibrate ont été commercialisés ultérieurement : le gemfibrozil, le fénofibrate, le ciprofibrate et le bézafibrate : ce sont les « fibrates de deuxième génération ».

Bien qu'il s'agisse de médicaments utilisés depuis de nombreuses années, leur mécanisme d'action est mal connu. Leur effet principal serait dû à l'activation de la lipoprotéine lipase conduisant à une hydrolyse accélérée des VLDL ainsi que des LDL.

L'acide clofibrique et ses dérivés, chez le rat mais apparemment pas chez l'homme, activent les PPAR a et b (peroxysome proliferator activated receptor) qui alors forment des hétérodimères avec les récepteurs de l'acide rétinoïque. Ces hétérodimères fonctionnent comme facteurs transcriptionnels favorisant notamment la formation de peroxysomes.

Le clofibrate et ses analogues abaissent peu le cholestérol sanguin mais font chuter nettement les triglycérides en agissant sur les VLDL.

Il n’ya pas d’information spécifique de pharmacogénétique dans la documentation utilisée et mise à disposition dans cette thèse.

b. Les statines

Les statines vont agir en inhibant l’hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMGCoA) réductase, enzyme assurant la transformation du HMG-CoA en mévalonate. Cette réaction constitue l'étape limitante de la synthèse de cholestérol. Cette inhibition va entrainer une diminution très importante de la synthèse de cholestérol (et non pas suppression). Cette diminution de la synthèse endogène va induire une augmentation de la synthèse de HMG-CoA réductase qui sera ensuite inhibée mais aussi et surtout une augmentation des récepteurs hépatiques aux

LDL, fait confirmé par l'augmentation de l'ARN messager correspondant. Cette inhibition induit en conséquence une captation hépatique majorée des LDL dont la concentration plasmatique s'abaisse (abaissement dose-dépendant allant de 20 à 50%). Il y a également une diminution des triglycérides mais de moindre importance, de 15 à 30%.

Le métabolisme, le transport et l'élimination des statines impliquent l'action de plusieurs cytochromes et récepteurs comme l'indique la figure 5 ci dessous. Les principales cibles des études sont les récepteurs ABCA1, CYP3A4 et CYP3A5 mais aussi l'APOE, gène important dans l'homéostasie lipidique et intervenant dans l'excrétion hépatique des triglycérides {13}.

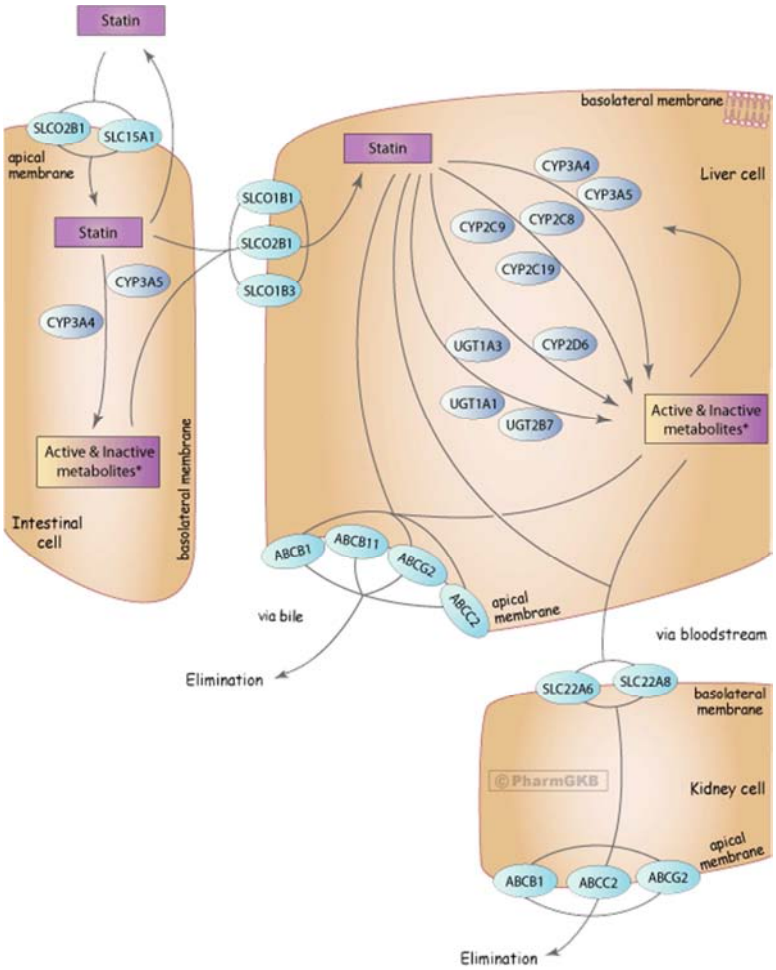


Figure 5 Métabolisme des statines. Schéma issu de pharmgkb.org

Les statines utilisées en France et que nous allons donc étudier sont la simvastatine, la pravastatine (les plus anciennes), la fluvastatine, l'atorvastatine et la rosuvastatine.

B. LES ANTIANGINEUX

a. Le système renine-angiotensine-aldostérone (RAAS)

C'est le système le plus important dans le contrôle de la tension artérielle et il est la cible de plusieurs classes de médicaments antihypertenseurs. La figure 6 suivante est une représentation simplifiée des réactions de pharmacodynamie incluant des gènes pour les différentes classes de médicaments intervenant dans le RAAS. Le principe de cette cascade de réaction a été élucidé il y a plus d'un siècle et implique la conversion de l'angiotensinogène en angiotensine I (Ang I) par la rénine puis sa conversion ultérieure en angiotensine II (Ang II) par l'enzyme de conversion. L'Ang II se fixe à son récepteur pour inciter la synthèse d'aldostérone.

L'activation du récepteur de l'angiotensine (AGTR1) active un signal en aval incluant la sortie de calcium, qui mène à l'activation de la transcription de l'aldostérone synthase et la synthèse d'aldostérone. Le récepteur mineralocorticoide, NR3C2, auquel l'aldostérone se lie, est la cible de diurétiques tels que la spironolactone.

L'enzyme de conversion agit également sur la synthèse de bradykinine qui est un vasodilatateur important dans le mécanisme de régulation de la pression artérielle.

Les principales cibles pour la régulation de la pression artérielle sont donc: l'angiotensinogène, l'enzyme de conversion, les récepteurs de l'angiotensine II (AGTR1 couplé à AGTR2), l'α-adducine (ADD1) et la β3-subunit protéine (GNB3).

Les sartans ciblent spécifiquement AGTR1 en bloquant son activation et donc les niveaux inférieurs de la chaine de réactions. La diminution de l'aldostérone diminue le sodium et la résorption d'eau, ainsi que l'excrétion de potassium ce qui conduit à une diminution de la tension.

La suppression d'aldostérone par des inhibiteurs d'aldostérone est incomplète puisque des voies alternatives peuvent toujours produire Ang II. L'aliskiren, agissant en amont est pensé pour éviter cette surproduction, cependant la découverte du récepteur Pro-renin et renine ((P) RR, codé par ATP6AP2) est très récente et son rôle dans la cascade de réactions non encore compris.{13}

Pour réaliser une diminution efficace de la tension, les patients reçoivent souvent des médicaments multiples et la poly thérapie est la norme dans la prévention d'événements cardiovasculaires secondaires, l'insuffisance cardiaque et les conséquences cardiaques du diabète.

Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion utilisés en France et cibles de notre étude sont le bénazépril, le captopril, le cilazapril, l'énalapril, le fosinopril, l'imidapril, le lisinopril, le périndopril, le quinapril, le ramipril, le trandolapril et le zofénorpil. Le gène codant l'enzyme de conversion (ACE) possède deux allèles différents I et D. Les personnes ayant un allèle D ont une concentration en enzyme de concentration supérieure aux personnes ne possédant pas cet allèle {14}. Il est donc judicieux d'étudier l'impact d'un traitement par IEC chez ces deux catégories de patients.

Les sartans présents sur le marché français et que nous allons voir plus en détail sont l'ibésartan, le losartan, le valsartan, le candesartan, le telmisartan, l'éprosartan et l'olmésartan.

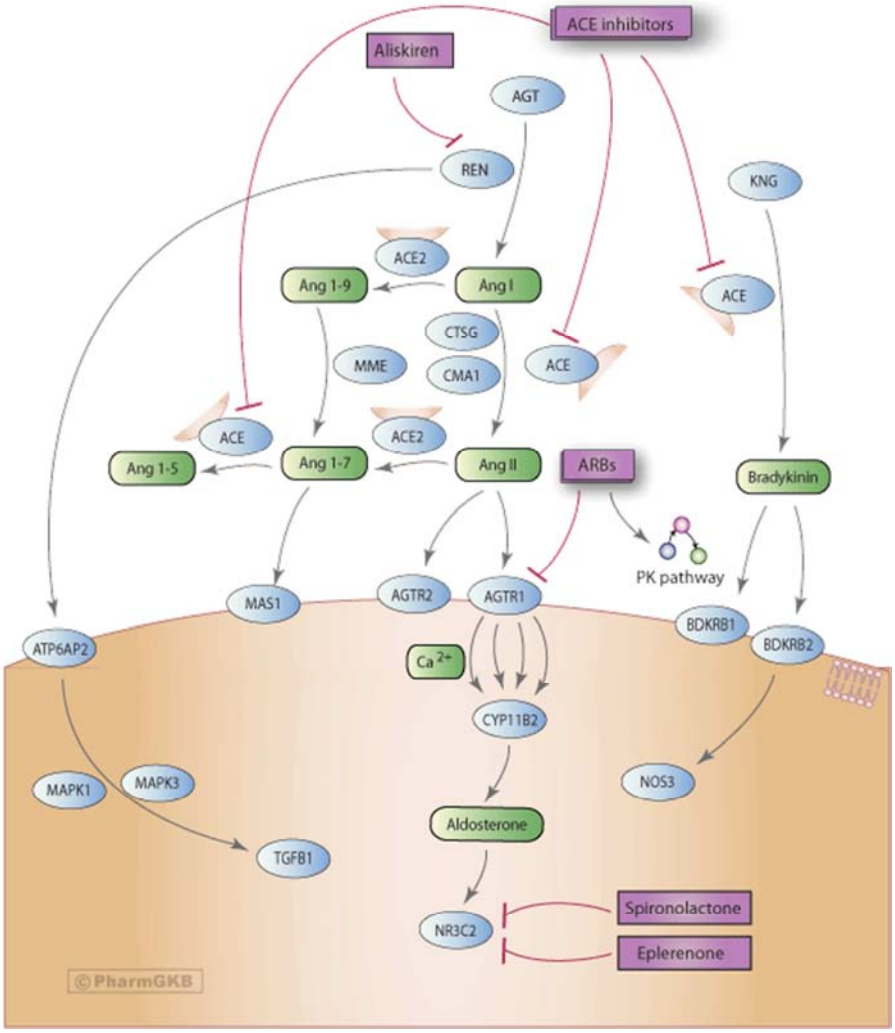


Figure 6 Système rénine-angiotensine-aldostérone. Schéma issu de pharmgkb.org.

b. Les bétabloquants.

Les récepteurs beta-adrénergiques beta 1 et 2 (et plus récemment identifiés beta 3) sont des récepteurs à 7 passages transmembranaires couplés à l'adenyl cyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'AMPcyclique (à partir d'ATP), second messager qui active la protéine kinase A, laquelle va phosphoryler diverses protéines rendant compte de la diversité des effets.

Les récepteurs beta 1 sont préférentiels au niveau cardiaque, alors que les récepteurs beta 2 sont prédominants au niveau vasculaire et bronchique. La stimulation des récepteurs beta 1 provoque une augmentation de la contraction cardiaque (effet inotrope positif), une fréquence cardiaque augmentée (effet chronotrope positif), une augmentation de la vitesse de conduction auriculo-ventriculaire (effet dromotrope positif) et une excitabilité ventriculaire augmentée à l'origine d'un effet arythmogène.

Les béta-bloquants s'opposent aux effets bêta-adrénergiques des catécholamines par antagonisme compétitif au sein des récepteurs. Ils se fixent spécifiquement sur les récepteurs bêta, empêchant l'activation de ceux-ci par leurs stimulants physiologiques ou pharmacologiques. Au niveau cardiaque, les conséquences sont une baisse de la fréquence cardiaque, notamment à l'effort (diminution de 20-30%), une baisse de la force contractile ainsi qu'une baisse du débit cardiaque, mais aussi de la consommation d'oxygène.

Malgré des études montrant leur action significative sur la morbidité et la mortalité chez les patients atteints de troubles cardiovasculaires, on observe une faible utilisation de cette classe pharmaceutique. En effet, une étude Européenne a montré que seulement 34% de patients insuffisants cardiaques étaient traités par β-bloquants tandis que seuls 20% des patients atteints d'insuffisance ventriculaire gauche recevaient ce traitement. Ceci s'explique par le risque accru de décompensation cardiaque en instauration de traitement ainsi qu'une aggravation de l'insuffisance cardiaque chez certains patients. De plus, lors de l'instauration du traitement, des nombreux contrôles de fréquence cardiaque doivent être effectués ainsi que des visites médicales régulières pour mettre en place la dose optimale. {15}

On observe donc ici de fortes variabilités en fonction des patients et une étude de pharmacogénétique semble donc pertinente dans ce contexte.

Le CYP2D6 est un catalyseur du métabolisme des β-bloquants et peut donc influer sur l'effet de la molécule. Ce cytochrome est caractérisé par la présence de 53 allèles identifiés qui ont

permis une classification des individus : les métaboliseurs lents, les métaboliseurs rapides et les métaboliseurs ultra-rapides.

Une étude a mis en évidence que la concentration en R-carvédilol était 66% inférieure pour les métaboliseurs lents que pour les métaboliseurs rapides on en conclue donc qu'une mutation à ce niveau influe sur les effets des médicaments. {10}

Cependant, d'autres études ont révélé que cette concentration modifiée n'avait pas réellement d'effet direct sur les effets secondaires et la tolérance de cette classe médicamenteuse. En effet, l'action seule d'un polymorphisme du CYP2D6 n'est pas suffisant {16}. Ce serait principalement les gènes des récepteurs β1 et β2 qui influenceraient la réponse pharmacologique.

Les polymorphismes des récepteurs β1 se situent au niveau du résidu 389 qui peut être Arg ou Gly. Selon {17}, une surexpression des récepteurs β1 contenant une mutation Arg389 prédispose à un accident cardiaque. Cependant, cette même étude a démontré que les personnes ayant cette mutation Arg389 répondaient mieux aux traitements par β-bloquant que les Gly389.

Nous nous attarderons donc, pour cette classe, aux informations relatives au CYP2D6 et aux récepteurs β mises à disposition des pharmaciens.

c. Les inhibiteurs calciques

La classe des inhibiteurs calciques regroupe des molécules différentes qui possèdent en commun la propriété de se fixer sur des canaux membranaires calciques voltage-dépendants, empêchant leur ouverture et ainsi la pénétration intracellulaire du calcium {18,19}.

Les canaux L sont ubiquitaires, mais ils sont largement majoritaires dans le cœur où ils ont 2 rôles essentiels : un rôle électrogène et un rôle dans le contrôle de la contraction.

Dans les vaisseaux, les canaux L sont impliqués dans le développement et le maintien du tonus contractile.

En empêchant l'ouverture de ces canaux, les inhibiteurs calciques entraînent une relaxation du muscle lisse vasculaire et une diminution des résistances vasculaires.

Les inhibiteurs calciques se fixent sur des sites récepteurs distincts du canal calcique et ont une affinité différente pour le canal calcique en fonction de son état d'activation.

Malgré ce mécanisme d'action commun, il s'agit d'une classe pharmacologique hétérogène. Les inhibiteurs calciques appartiennent à 3 familles chimiques : les dihydropyridines, famille la plus représentée avec comme chef de file la nifédipine, les phénylalkylamines, dont le chef de file est le vérapamil, et les benzothiazépines, dont l'unique représentant est le diltiazem.

Les dihydropyridines ont une affinité plus importante pour le canal calcique dans son état inactivé.

En revanche, le diltiazem et le vérapamil se fixent avec une plus grande affinité sur les canaux activés et l'intensité du blocage qu'ils entraînent est d'autant plus importante que la fréquence de dépolarisation des cellules concernées augmente, expliquant leur activité sur le myocarde et le tissu de conduction.

Ces particularités expliquent les différences pharmacodynamiques qui existent entre les inhibiteurs calciques : effet vasculaire prédominant pour les dihydropyridines, effets à la fois vasculaire et cardiaque pour le diltiazem et le vérapamil.

Les effets vasculaires et cardiaques des inhibiteurs calciques diffèrent selon le tropisme vasculaire et (ou) myocardique des différents agents.

Les dihydropyridines se comportent comme de puissants vasodilatateurs artériels périphériques et coronaires dont les faibles effets inotropes négatifs sont contrebalancés par un réflexe sympathique lié à la mise en jeu du baroréflexe.

En revanche, le vérapamil et le diltiazem exercent à la fois des effets vasculaires et cardiaques.

Ils diminuent la fréquence cardiaque et ralentissent la conduction auriculoventriculaire en bloquant les canaux calciques L du nœud sinusal et du nœud auriculoventriculaire.

Ces 2 inhibiteurs calciques appartiennent à la classe des antiarythmiques de classe IV.

En plus de ses effets électrophysiologiques, le vérapamil a un effet inotrope négatif.

C. LES ANTIPLAQUETTAIRES ET ANTICOAGULANTS

Les inhibiteurs des fonctions plaquettaires (ou antiplaquettaires) sont utilisés pour la prévention de la thrombose artérielle compliquant l'athérosclérose. L'inhibition de l'activation plaquettaire peut se faire par différents mécanismes (figure 7) {20} : soit en agissant sur la voie d'activation liée au thromboxane (aspirine, AINS et inhibiteurs de la thromboxane synthétase) soit en agissant sur la voie d'activation liée à l'ADP (thiénopyridines : clopidogrel, prasugrel et ticlopidine).

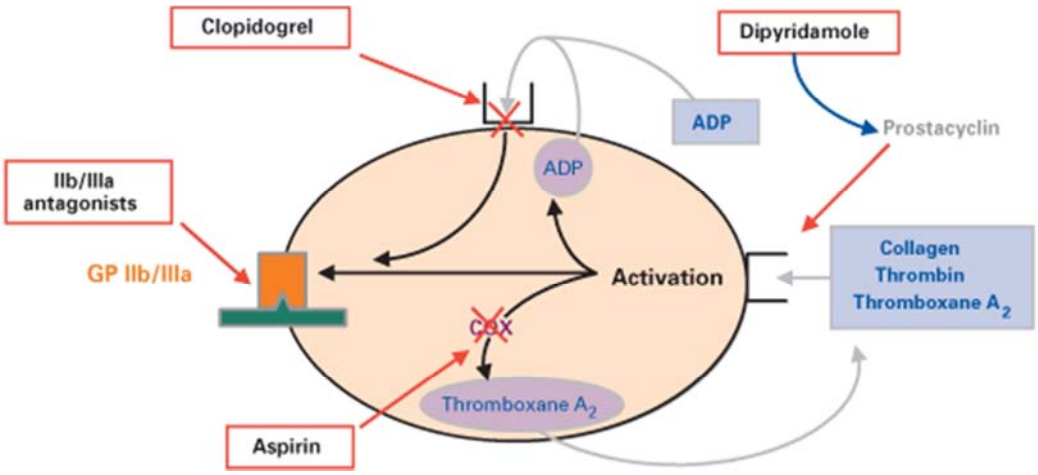


Figure 7 Modes d'action des antiplaquettaires et anticoagulants.

Les traitements anticoagulants sont particulièrement visés par les phénomènes de résistance et de réponses variant en fonction des individus. Les principales molécules concernées sont le clopidogrel, l'aspirine et la warfarine.

a. L'aspirine.

L'aspirine est absorbée par la muqueuse gastrique ou par la paroi intestinale. Elle agit avant tout sur les COX (Cyclo-oxygénases) 1 et 2, qui sont des enzymes constitutives de l'organisme. Elles servent à la synthèse de différentes substances, dont la prostaglandine. Les cellules endothéliales et les plaquettes sanguines sont riches en COX-1. Mais cette dernière aboutit à la formation de deux enzymes différentes selon les cellules. Alors que les cellules endothéliales fabriquent de la prostacycline, à l'action anti-agrégante et vasodilatatrice, celles

des plaquettes sanguines secrètent au contraire de la thromboxane, au pouvoir agrégant et vasoconstricteur. C'est l'équilibre entre ces deux enzymes qui assure la fluidité du sang.

Lors de la prise d'aspirine, les COX sont inhibées de façon irréversible. Mais dans les cellules endothéliales, les enzymes se renouvellent en permanence et l'aspirine est diluée progressivement. En revanche, la synthèse de thromboxane est durablement affectée, ce qui provoque l'effet anticoagulant de l'aspirine. Cependant, à fortes doses, même la prostacycline n'arrive plus à être produite, et l'effet s'annule.

L'action de l'aspirine sur COX-1 est en fait une acétylation de la serine en position 529 ce qui bloque l'accès de l'acide arachidonique à son site de fixation. Sur COX-2, l'aspirine induit une acétylation de la serine en 516. {12,21}

b. Les thienopyridines

L'hémostase primaire, comporte deux processus intégrés: un aspect mécano physique ou reflexe qui est la vasoconstriction reflexe qui conduit à une diminution rapide ou spontanée du calibre du vaisseau, et qui représente le temps vasculo-reflexe et un aspect chimique qui est la libération et l'action soutenues de substances vasoconstrictrices et qui représente le temps chimio-plaquettaire.

Au niveau la lésion, le collagène vasculaire exposé est moins lisse que la paroi saine et ralentit le flux sanguin encourageant ainsi les plaquettes sanguines a adhérer, une première fois.

Quand celles-ci adhèrent au vaisseau endommagé, elles subissent la dégranulation en libérant des granules cytoplasmiques qui contiennent de la sérotonine, un puissant vasoconstricteur, de l'ADP et de la Thromboxane A2.

L'ADP libéré attire ensuite davantage de plaquettes sanguines dans la zone d'hémorragie et la thromboxane A2, à son tour, encourage davantage d'agrégation plaquettaire, de dégranulation et de vasoconstriction. Dès lors, la libération première de l'ADP et de thromboxane A2 encouragent, secondairement, davantage d'adhésion plaquettaire et par conséquent davantage de libération secondaire d'ADP et de thromboxane.

Le processus continue ainsi et réalise une boucle en retour positif ("positive feedback mechanism") qui encourage la formation d'un agrégat plaquettaire définitif (le thrombus blanc).

Les plaquettes humaines possèdent deux principales protéines G couplées aux récepteurs à l'ADP, les récepteurs P2Y1 et P2Y12. Le deuxième inhibe l'adenylcyclase responsable de la formation d'AMPc qui active les récepteurs glycoprotéiques GPIIb/IIIa des plaquettes responsables de l'agrégation plaquettaire par fixation de fibrinogène. (figure 8) {22}

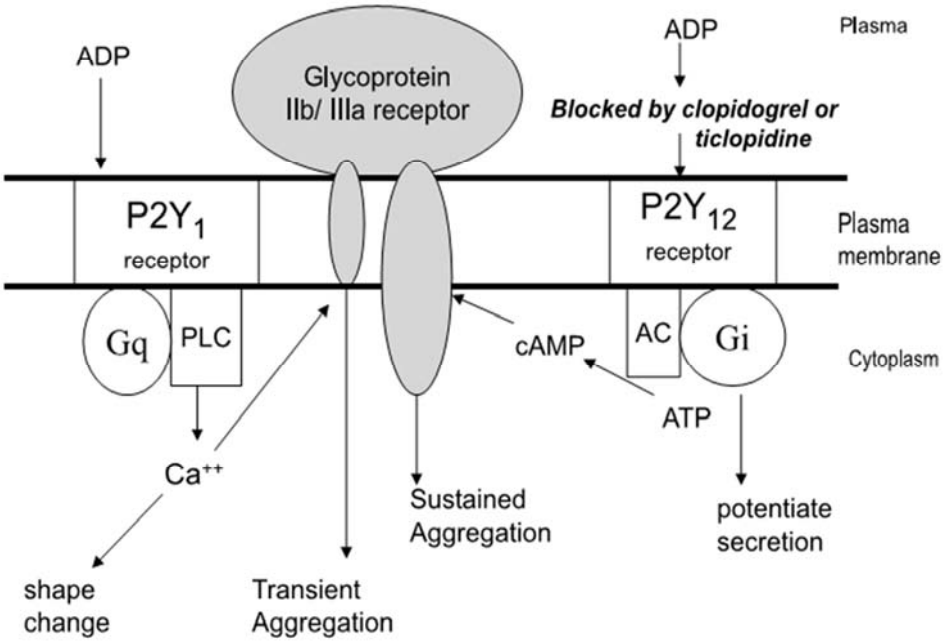


Figure 8 Action of thienopyridines on the adenosine diphosphate receptor, P2Y12. ADP, adenosine diphosphate; G, G protein; PLC, phospholipase C; AC, adenylyl cyclase; cAMP, cyclic adenine monophosphate; ATP, adenosine triphosphate. Kam PCA, et al. Anaesthesia 2003;58:28–35.

Le clopidogrel est une prodrogue nécessitant une biotransformation pour donner un métabolite actif. La majorité du clopidogrel (85%) est hydrolysée par des estérases en métabolite inactif tandis que la minorité nécessite un passage hépatique et l'action du cytochrome P450 2C19 pour être efficace (figure 9)

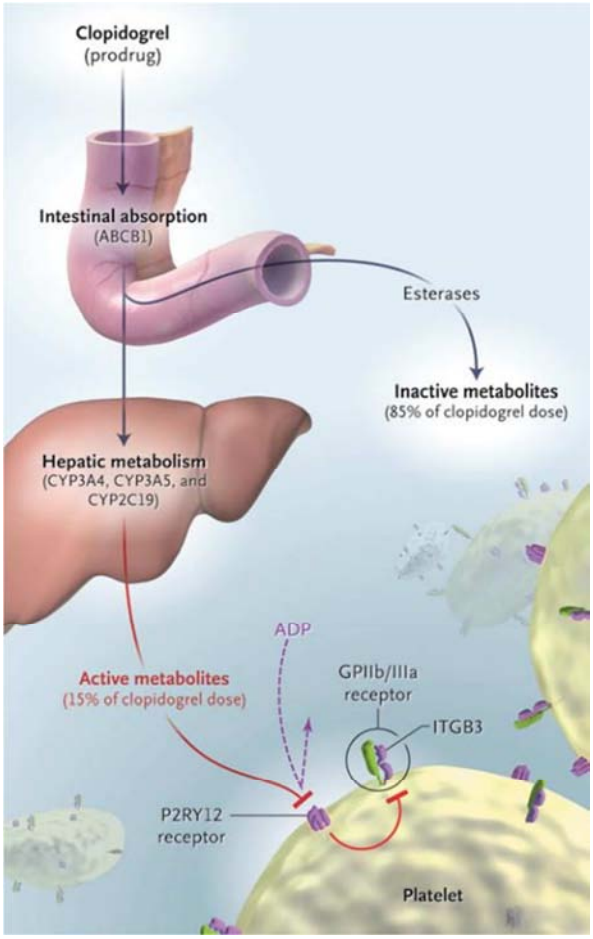


Figure 9 Mécanismes d'action du clopidogrel et voies métaboliques impliquant des enzymes polymorphes.

Simon T, et al. N Engl J Med 2009;360:363-75.

Il agit par son métabolite actif, qui bloque les récepteurs à l'adénosine diphosphate de type P2Y12 ce qui induit une inactivation de l'agrégation.

Les gènes impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie du clopidogrel sont nombreux et polymorphes. Il est maintenant bien établi que ces polymorphismes influent sur l'efficacité et la tolérance du traitement par clopidogrel : 30 % des sujets sont résistants. {22}

La ticlopidine, premier médicament de cette classe est très hépatotoxique et a une action similaire sur les plaquettes.

Le métabolisme du clopidogrel nous permet de mettre en évidence tout de suite les cytochromes impliqués (figure 10)

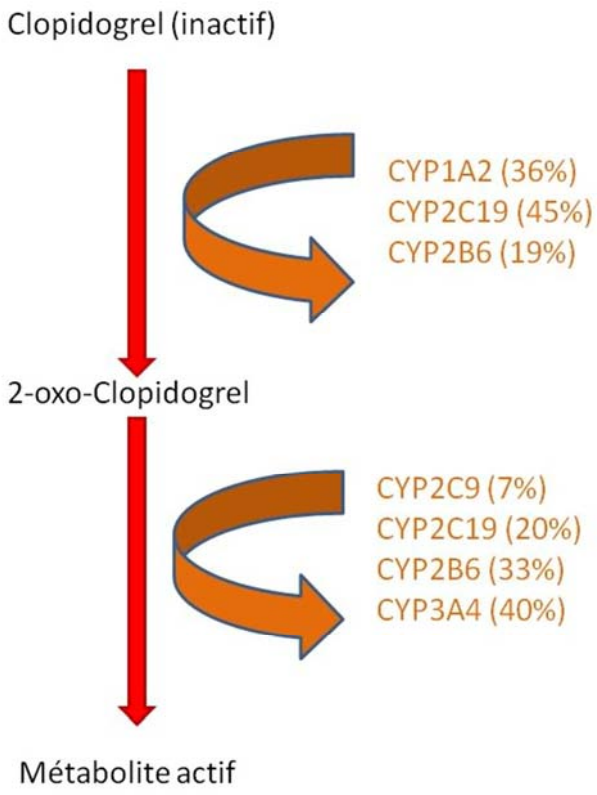


Figure 10 Métabolisme du clopidogrel

Selon cette figure, on constate que le CYP2C19 est le plus impliqué et donc la cible de nombreuses études.

La ticlopidine, premier médicament de cette classe est très hépatotoxique et a une action similaire sur les plaquettes.

Une thienopyridine de troisième génération est apparue depuis peu. Il s'agit du prasugrel. Son métabolisme diffère de celui du clopidogrel puisqu'il est rapidement hydrolysé par des estérases en thiolactone qui est elle même métabolisée en un métabolite actif par différents cytochromes : principalement CYP3A4/5 et CYP2B6 mais également de façon moins importante par CYP2C19 et CYP2C9. Ces quatre cytochromes sont donc capables de former le métabolite actif et de compenser l'action de chacun le cas échéant. Ainsi, 80% du prasugrel absorbé est transformé en métabolite actif. On peut donc conclure qu'apparemment, les variations génétiques de cytochromes n'influent pas sur la quantité de métabolite actif ni sur leur action. {23}

c. Les AVK

La coagulation est l'aboutissement d'une cascade de réactions protéolytiques entrainant l'activation en chaine de facteurs plasmatiques de coagulation circulant sous forme de précurseurs inactifs. Les facteurs de coagulation sont des glycoprotéines plasmatiques et sont au nombre de 13. Certains ont une production hépatique vitamine-K dépendante (la vitamine K intervient au niveau des modifications post-traductionnelles). Pour mémoire voici un schéma récapitulatif des étapes de la coagulation. (figure 11)

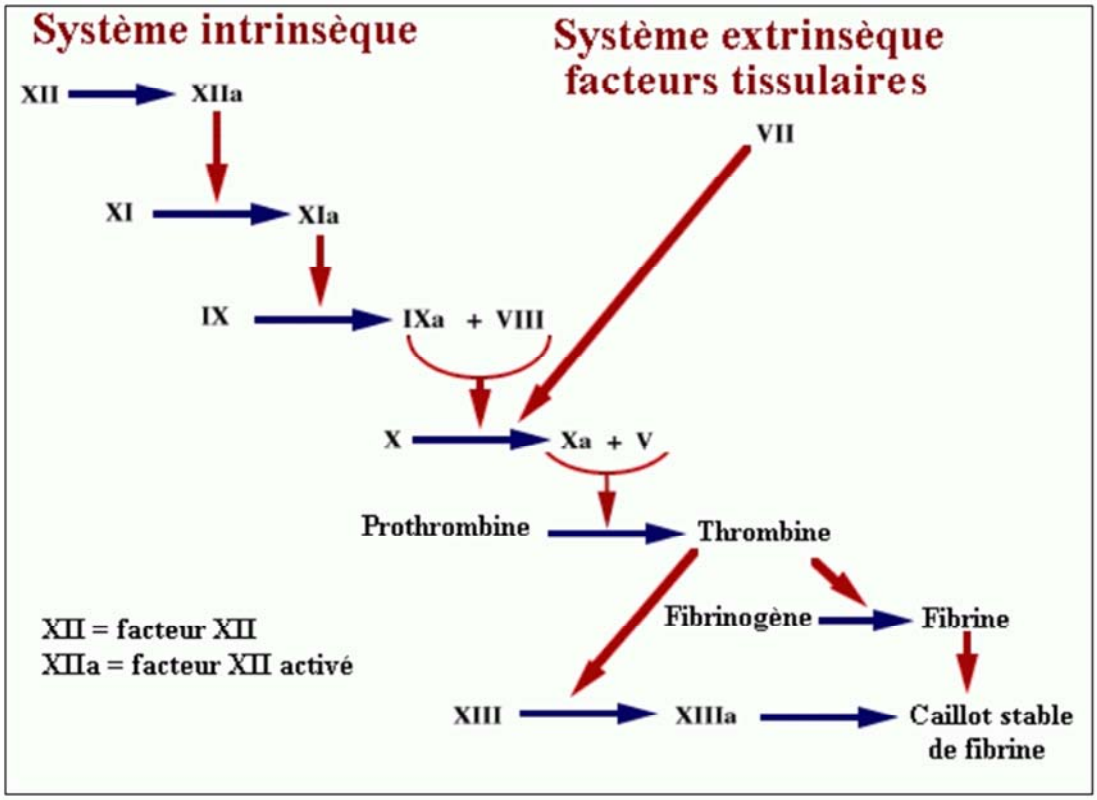


Figure 11 Les étapes de la coagulation

Les AVK conduisent donc à la synthèse de facteurs de coagulation rendus inactifs par inhibition de la γ-carboxylase dont le cofacteur est la vitamine K à l'état réduit selon la figure suivante (figure 12).{24} La vitamine K époxyde doit être recyclée en vitamine K epoxyde (KO), vitamine K quinone (K) puis vitamine K hydroquinone (KH_2) sous l'action de réductases non encore identifiées. Le gène VKORC1situé sur le chromosome 16 code pour une réductase transformant la vitamine k époxyde en vitamine K quinone bloquant ainsi la régénération de la vitamine K.

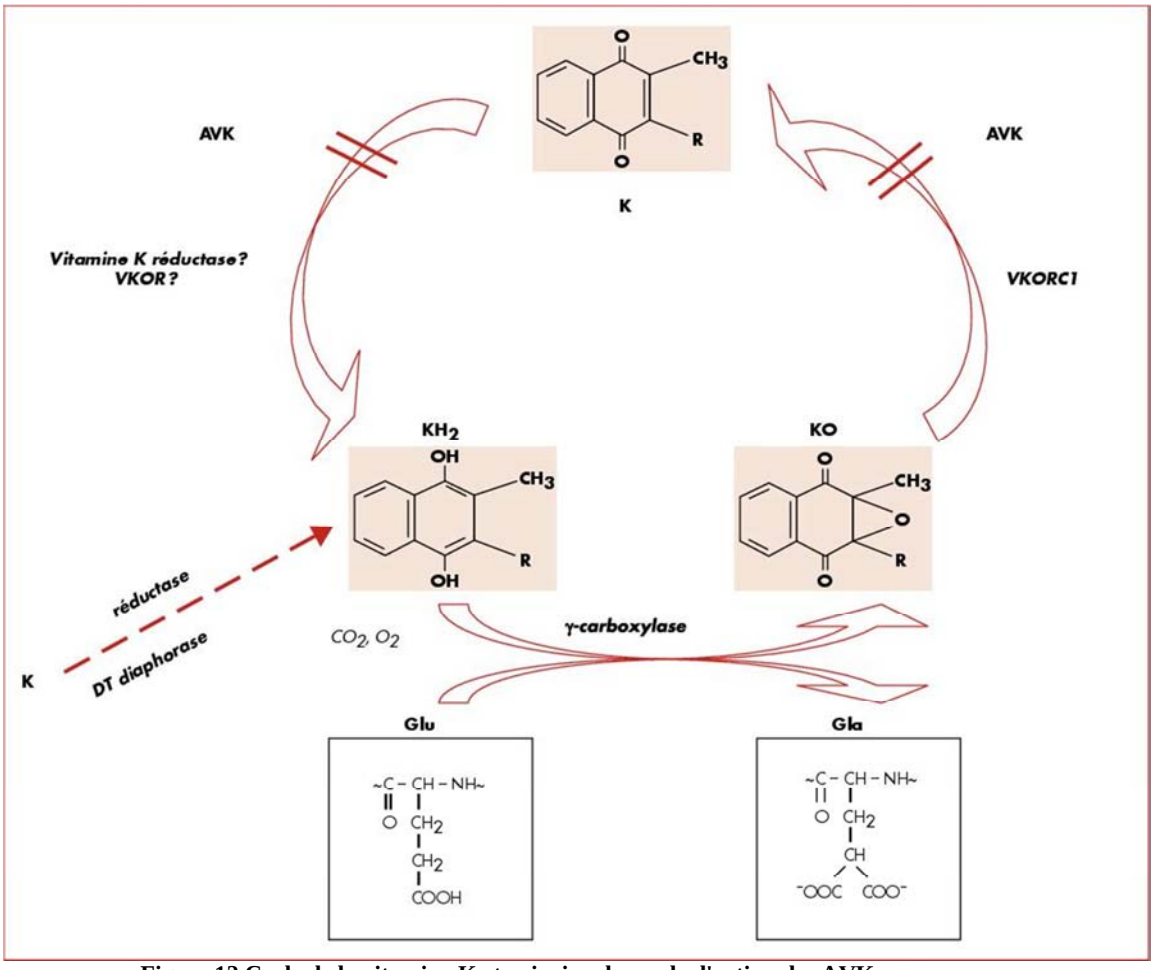


Figure 12 Cycle de la vitamine K et principe du mode d'action des AVK.

Il existe plusieurs classes d'AVK :

- Les indanedione (chef de file : fluindione, Previscan®)
- Les dérivés coumariniques (chef de file : acénocoumarol, Sintrom®, Minisintrom®)
- La phenprocoumone (Marcoumar®)
- La warfarine (Coumadine®)

Leur métabolisme diffère en fonction de la classe mais sont majoritairement métabolisés dans l'hépatocyte par le cytochrome P450 2C9.

La warfarine est primairement métabolisée par le foie via le cytochrome P450 2C9 et exerce son effet anticoagulant par inhibition du complexe protéique vitamine K époxyde réductase au niveau de la sous unité A (VKORC1). Trois SNPs ont été identifiés comme jouant un rôle

dans l'effet du traitement par warfarine. Il s'agit de deux variant du CYP2C9 et un de VKORC1.{25}

Il existe deux formes enantiomériques de la warfarine. La S-warfarine catalysée par CYP2C9 en deux métabolites inactifs et la S-warfarine métabolisée par CYP1A2 et CYP3A4 en métabolites actifs. Le CYP2C9 possède plusieurs polymorphismes. Les principaux étudiés dans le cas de la warfarine sont CYP2C9*2 et CYP2C9*3 (9) qui sont les plus fréquents dans les populations caucasiennes (respectivement 8 à 19% et 6 à 10%) (). Guruprasad P Aithal et al ont démontré qu'il existe une véritable conséquence entre le génotype de CYP2C9 et la réponse à la warfarine. En effet, les patients ayant le CYP2C9*3 sont sujets à des phénomènes de saignement plus conséquents que pour les autres patients. Il en résulte une dose de warfarine réduite pour ces patients afin de limiter le risque hémorragique. Pour CYP2C9*2, son influence est minime.

De même, les sujets ayant un allèle polymorphe de VKORC1 sont plus sensibles au surdosage que les autres comme l'ont démontré Rieder et al qui ont mis en évidence deux haplotypes pour ce gène.

On parle dans ce cas de métaboliseurs lents (sujets ayant au moins un allèle muté) car les enzymes mutées sont moins actives et donc le métabolisme des dérivés coumariniques est réduit.

Selon Sang-Seop Lee et Jae-Gook Shin {26}, les trois SNPs identifiés seraient responsables de 30% des variations interindividuelles de doses de warfarine tandis que si l'on couple ces données génétiques aux facteurs non génétiques, on explique 45 à 55% des variations.

Les conclusions sur CYP2C9*2 et CYP2C9*3 concernant la warfarine peuvent être étendues à tous les anticoagulants comme le décrivent Sandrine Morin et al. {27}

La fluindione (Préviscan®) est l'AVK le plus utilisé et son métabolisme passe par l'action du cytochrome P450. Cependant aucune étude n'a été réalisée à ce jour (probablement car elle n'est utilisée que en France contrairement aux dérivés coumariniques plus largement utilisés dans le monde)

L'étude pratique portera donc sur les informations présentes concernant ces cytochromes en particulier ainsi que sur VKORC1.

La marge thérapeutique étroite et la grande variabilité inter et intra individuelle de la réponse au traitement des AVK provoque une difficulté de maniement du traitement par AVK.

Les médicaments AVK présents dans les officines sont : Préviscan®, Sintrom®, Minisintrom®, Coumadine®, Fluindane®.

PARTIE 2

RESULTATS ET DISCUSSION

A. METHODE

Dans cette étude, nous avons voulu dresser une liste des informations disponibles aux pharmaciens au comptoir. Le premier outil utilisé dans l'exercice officinal est le VIDAL 2010. Dans ses monographies se trouve l'ensemble des éléments nécessaires à la bonne délivrance.

Elles sont divisées en différentes parties allant de la composition à la posologie en passant par la pharmacocinétique, la pharmacodynamie ou les effets secondaires.

Notre outil de recherche a été le logiciel VIDAL 2010. Une recherche à l'aide de mots clés a été effectuée. Ces mots clés sont : cytochrome, CYP, P450, pharmacogénétique, pharmacogénomique, gène, génétique, VKORC1.

Pour chaque classe pharmaceutique, chaque médicament couramment prescrit a été étudié ainsi que l'ensemble des génériques pour chaque molécule.

Le deuxième outil mis à disposition des pharmaciens tous les jours est internet. En effet, il s'agit d'une source énorme d'information permettant de mettre à jour ses connaissances quotidiennement mais de laquelle il faut se méfier. Les sites de pharmacogénétique sont rares encore et le plus souvent en anglais donc moins accessibles à tous. Cependant, le site américain pharmGKB nous a permis d'approfondir notre recherche.

Enfin, une recherche bibliographique a également été effectuée afin de déterminer l'avancée des connaissances dans le domaine qui nous intéresse.

B. RESULTATS

a. Résultats VIDAL 2010

1) Les antiarythmiques

Seule la monographie du Rythmodan® possède un des mots clés de référence. Il se trouve dans la partie de pharmacocinétique. L'information donnée concerne uniquement son métabolisme par le foie qui ferait intervenir le CYP3A.

2) Les bétabloquants

Aucune donnée de pharmacogénétique n'a été trouvée dans les monographies relatives aux bétabloquants.

3) Les IEC

Une seule information a été trouvée pour le Zofénil® dans la partie sécurité préclinique précisant une absence de toxicité sur l'activité du CYP450.

4) Les inhibiteurs calciques

Pour le Lercan® et le Zanidip® qui sont tous deux composés de lercanidipine, l'information présente dans le VIDAL 2010, porte sur la pharmacocinétique et donc sur le métabolisme de la molécule. Pour l'Iperten® (manitidine) en revanche, l'information est plus fournie et porte sur les mises en garde et précautions d'emploi ainsi que sur les interactions. Il s'en suit une liste de précautions à prendre surtout en l'absence d'étude clinique.

5) Les antagonistes de l'angiotensine II (les sartans)

Pour l'Altéis® et l'Olmetec® (olmésartan), on retrouve des données de pharmacogénétique dans les interactions médicamenteuses. Il en va de même pour le losartan (Cozaar®), l'Atacand® et le Kenzen® et enfin le Teveten®.

Pour l'Aprovel®, ces informations se retrouvent dans la partie des interactions mais également dans la partie de pharmacocinétique.

6) Les statines

Dans le cas du Crestor® (rosuvastatine), les données qui nous concernent sont présentes dans les paragraphes interactions et pharmacocinétique. Dans le premier cas, la conclusion est l'absence d'interaction avec les médicaments influant sur l'activité du CYP450 alors que la rosuvastatine est métabolisée par ce même cytochrome comme le précise le paragraphe dans la section pharmacocinétique. Les mêmes observations peuvent être faites pou l'Elisor® avec cependant une donnée supplémentaire dans les mises en garde et précautions d'emploi relative aux effets secondaires les plus fréquents lors de la prise de statines : les crampes musculaires.

Toutefois, dans les monographies des génériques de l'Elisor®, l'information est moins complète. En effet, quelque soit le laboratoire produisant le générique, seule une information dans mises en garde et précautions d'emploi est présente. En revanche, une précision sur les interactions alimentaires est décrite.

Pour le Lescol® et le Fractal® ainsi que leur générique la fluvastatine, les données sont beaucoup moins présentes. En effet, si pour le princeps une information sur le métabolisme est donnée, pour les génériques seul un petit paragraphe sur les éventuelles interactions est présent.

Pour le Tahor® (atorvastatine), une donnée unique est présente et porte sur la pharmacocinétique et plus précisément sur le métabolisme.

C'est pour le Zocor® (et Lodales®) et son générique (la simvastatine) que les informations sont le plus complètes. Dans les interactions on retrouve un tableau récapitulatif des médicaments à éviter ainsi que la description des conséquences de ces interactions. Dans un deuxième temps, un long paragraphe dans els mises en garde et précautions d'emploi est présent. Il y a également des données de pharmacocinétique. En revanche, pour les génériques, on ne retrouve pas toutes ses explications. Seules l'interaction alimentaire et l'atténuation des effets secondaires sont précisées

7) <u>Les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants</u>

Etonnement au vu de l'ensemble des données bibliographiques disponibles, seule la monographie du Plavix® possède des informations de pharmacogénétique. Ces informations sont en revanche très nombreuses puisqu'elles se retrouvent dans les mises en garde et

précautions d’emploi, dans les interactions et la pharmacocinétique. On constate également que les données sont plus complètes et plus précises.

b. Ressources internet

Lors de mon travail de recherche deux principaux sites ont attiré mon attention.

Premièrement, un site suisse mais encore en développement :

Deuxièmement, un site américain : pharmGKB.org. Ce site est une vraie mine d'informations. Il est très accessible et précis, sa principale limite étant qu'il est exprimé en anglais. Il recense toutes les classes pharmacologiques et toutes les molécules concernées. De plus, on y retrouve le métabolisme des médicaments en détail ainsi que les gènes d'intérêt pour le métabolisme et l'action de chaque médicament. Ce site m'a aidé essentiellement à trouver tout ce qui est en rapport avec les molécules tant sur le plan métabolique que pharmacogénétique. Il m'a permis de mettre en évidence les cibles de l'étude mais également de trouver les mutations responsables des différences inter individuelles.

J'ai cependant étendu mes recherches sur les sites français tels que Thériaque mais aucune donnée précise de pharmacogénétique n'y est répertoriée. De plus, le ministère de la santé évoquait en 2007 la création d'un portail ministériel portant sur la pharmacogénétique. Ce dernier n'est encore pas d'actualité mais on peut penser que ça ne saurait tarder étant donné le contexte actuel.

c. Tableaux récapitulatifs des recherches Vidal et internet

L'ensemble des tableaux présenté ici est une synthèse des informations recueillies dans le Vidal 2010 et sur PharmGKB

DCI	Médicament	Gène concerné	Mutation	Information VIDAL 2010
Amlodipine	Amlor	CYP3A4	rs2246709 chr7	-
Félodipine	Flodil	-	-	-
Isradipine	Icaz	-	-	-
Lacidipine	Caldine	CYP 2C9	rs1057910 chr10	-
Lercanidipine	Lercan	-	-	OUI
-	Zanidip	-	-	OUI
Manidipine	Iperten	-	-	OUI
Nicardipine	Loxen	-	-	-
Nifédipine	Adalate	-	-	-
-	Chronadalate	-	-	-
Nitrendipine	Baypress	-	-	-
-	Nidrel	-	-	-
Diltiazem	Tildiem	-	-	-
-	Bi-Tildiem	-	-	-
-	Diacor	-	-	-
-	Mono-tildiem	-	-	-
Vérapamil	Isoptine	-	-	-
Bépridil	Unicordium	-	-	-

Tableau 1 Les Inhibiteurs calciques

DCI	Médicament	Gène concerné	Mutation	Information VIDAL 2010
Losartan	Cozaar	CYP2C9	rs105791 chr10	OUI
Valsartan	Nisis	CYP2C9	-	-
-	Tareg	CYP2C9	-	-
Irbésartan	Aprovel	CYP2C9	-	OUI
Candésartan	Atacand	CYP2C9	-	OUI
-	Kenzen	CYP2C9	-	OUI
Telmisartan	Pritor	CYP2C9	-	-
-	Micardis	CYP2C9	-	-
Eprosartan	Teveten	CYP2C9	-	OUI
Olmésartan	Altéis	CYP2C9	-	OUI
-	Olmetec	CYP2C9	-	OUI

Tableau 2 Les sartans

DCI	Médicament	Gène concerné	Mutation	Information VIDAL 2010
Hydroquinidine	Serecor	-	-	-
Disopyramide	Rythmodan	CYP 3A4	-	OUI
-	Isorythm	-	-	-
Cibenzoline	Cipralan	-	-	-
-	Exacor	-	-	-
Flécaïnide	Flécaïne	-	-	-
Propafénone	Rythmol	-	-	-
Amiodarone	Cordarone	-	-	-

Tableau 3 Les antiarythmiques

DCI	Médicament	Gène concerné	Mutation	Information VIDAL 2010
Acénocoumarol	Sintrom	-	-	-
-	Minisintrom	-	-	-
Warfarine	Coumadine	CYP 2C9	rs4086116 chr10	-
-	-	-	rs4917639 chr10	-
Fluindione	Previscan	-	-	-

Tableau 4 Les antivitamine-K

DCI	Médicament	Gène concerné	Mutation	Information VIDAL 2010
Clopidogrel	Plavix	CYP 2C19	rs4244285 chr10	OUI
-	-	-	rs28399504 chr10	-
-	-	-	rs4986893 chr10	-
Ticlopidine	Ticlid	-	-	-
Dipyridamole	Cleridium	-	-	-
-	Persantine	-	-	-
Dipyridamole +acide acétyl salicilique	Asasantine	-	-	-
Acide acétyl salicilique	Kardégic	-	-	-
-	Cardiosolupsan	-	-	-
-	Aspirine UPSA	-	-	-
-	Catalgine	-	-	-
-	Aspirine protect	-	-	-
Flurbiprofène	Cébutid	-	-	-

Tableau 5 Les antiagrégants plaquettaires

d. Résultats obtenus dans la littérature

Les recherches effectuées dans la littérature ont montré une répartition inégale des informations en fonction des molécules et des classes pharmaceutiques. Ces documentations nous ont permis de mettre en place notre étude en déterminant les gènes d'intérêt et les molécules à étudier.

Il est important de constater que le clopidogrel ou la warfarine sont beaucoup plus représentés que d'autres comme les IEC ou le fluindone (Préviscan®). Ceci s'explique de deux manières :

- Premièrement, il peut s'agir de molécules pour lesquelles les facteurs intervenant dans le mécanisme d'action ou le métabolisme ne présentent pas de polymorphisme génétique ou de variations inter et intra-individuelles. Dans ce cas, les études qui sont coûteuses tant sur le plan économique que sur le plan des ressources humaines s'avèreraient inutiles.
- Deuxièmement, nous avons peut-être à faire avec des médicaments peu ou pas utilisés comme le cas du Préviscan® qui est un médicament de choix en France mais pas dans le reste du monde. Dans ce cas précis, il est vrai qu'une étude présente moins d'intérêt qu'une autre portée sur du clopidogrel, par exemple, qui est largement plus utilisé.

Grace à la recherche bibliographique réalisée, nous avons pu réaliser le tableau récapitulatif suivant (Tableau 1) reprenant les différents gènes impliqués pour les médicaments cardiovasculaires. On constate que de nombreuses classes sont représentées contrairement aux informations contenues dans le Vidal 2010.

En parallèle, Payman Shahabi a efféctué une recherche approfondie sur les sartans résumée dans le Tableau 2 {22}. On observe ici que l'on retrouve dans la littérature beaucoup d'informations détaillées.

Gène impliqué	Médicaments
CYP2D6	Carvedilol, métoprolol dans l'insuffisance cardiaque
▪ GNB3 ▪ G protéine (sous unité B3)	Diurétiques thiazidiques dans l'HTA
• ADD1 • Adducine	Diurétiques thiazidiques dans l'HTA
VKORC1 + CYP2C9	AVK
• P2Y12 • Récepteur plaquettaire à l'ADP	Clopidogrel
• BDKRB2 • Récepteur B2 bradykinine	IEC
• ADRB1 • Récepteur B1 adrénergique	Bêtabloquant
HMG CoA réductase	Statines

Tableau 6 Tableau récapitulatif des données bibliographiques

Name	Company	Dose	Metabolism	PGx
Olmésartan Médoxomil (ALTEIS) **Olmésartan Médoxomil (OLMETEC)**	Menarini Daiichi Sankyo	10, 20, 40 mg cp pellic	1. Olmesartan is a prodrug. 2. Converted to active drug through de-esterification by Arylesterase[1] or Carboxymethylenebutenolidase (CMBL)[2] in liver and intestine 3. There is no CYP450 metabolism for Olmesartan[3]	SLCO1B1 (Solute Carrier Organic Anion Transporter family member 1B1) polymorphism (*1b/*1b, *1b/*15, and *15/*15); OATP1B1 plays a role in the pharmacokinetics of olmesartan[4]
Telmisartan (MICARDIS) **Telmisartan (PRITOR)**	Boehringer Ingelheim Bayer Santé	20, 40, 80 mg cp	Glucuronaidation No CYP450 metabolism for telmisartan	1. A-6G variant of the angiotensinogen gene, angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism, A1166C and C573T polymorphisms of the angiotensin II type 1 receptor gene **(No difference)**[5,6] 2. MDR1 C3435T polymorphism **(No difference)**[7] 3. G894T polymorphism of endothelial nitric oxide synthase **(No difference)**[8]
Irbésartan (APROVEL)	Sanofi Aventis Bristol-Meyers Squibb	75, 150, 300 mg cp pellic	CYP2C	1. **CYP11B2**; -344 TC had a significantly greater SBP reduction vs. the TT genotype AND The C-344T and T1016C polymorphisms significantly associated with DBP reduction…Three loci-constructed haplotypes: CTA had a significantly greater SBP and DBP reductions,TAA had a significantly lower SBP and DBP reductions[9] 2. **CYP11B2**; -T267C TT had a significantly greater SBP reduction vs. the TC genotype[10] 3. **CYP2C**; SBP and DBP reduction in subjects with CYP2C9*1/CYP2C9*1 was significantly greater than that with CYP2C9*1/CYP2C9*2[11] 4. **CYP2C**; CYP2C9*3 (Leu359) associated with elevated plasma irbesartan concentration and blood pressure decline (CYP2C9*1/CYP2C9*3 vs. CYP2C9*1/CYP2C9*1)[12] **5. alpha1A-adrenergic receptor (alpha1A-AR) Arg347Cys polymorphism;** allelic carriers had a significantly greater SBP and DBP response. The association was more pronounced in those patients with higher plasma concentrations of irbesartan.[13]
Losartan (COZAAR)	Merck Sharp et Dohme-Chilbert	50 mg cp enr séc 100 mg cp pellic	1. Losartan is a prodrug 2. Converted to its active metabolite, carboxylic acid E3174, by CYP3A, CYP2C subfamilies[14,15]	1. ACE I/D polymorphism[16] (No dif.) 2. Angiotensinogen Met235Thr[16] (No dif.) 3. AT1R A1166C[16] (No dif.) 4. Bradykinin 2 receptor 9 base pair I/D[16] (No dif.) 5. Aldosterone synthase promoter C-344T)[16] (No dif.) 6. **CYP2C** (CYP2C9*2 and CYP2C9*3 vs. CYP2C9*1)[16](No dif.) 7. Atenolol function ([beta]$_1$-adrenergic receptor Gly389Arg, [beta]$_2$-adrenergic receptor Arg16Gly and Gln27Glu, [beta]$_3$-adrenergic receptor Trp64Arg), and/or blood pressure ([alpha]- adducin Gly460Trp, G protein [beta]$_3$-subunit C825T)[16] (No dif.)

				8. **CYP2C;** Possible influence on proteinuria and BP in patient with kidney disease[17] 9. 3435C > T Variation of the Drug Transporter Gene ABCB1 (MDR1): is not a confounding factor in the prediction of CYP2C9 activity[18] 10. CYP11B2 -344T/C; no dif. In diabetic patients[20] 11. AT1R A1166C; CC significantly lower response vs. AA[21,22]
Candésartan Cilexétil (KENZEN) **Candésartan Cilexétil (ATACAND)**	Takeda AstraZenka	4, 8, 16, 32 mg cp séc	CYP2C[23,24]	1. CYP11B2 −344 T/C; C allele associated with better DBP response[25] 2. AGTR1 A1166C; influence the response to candesartan in patients with heart failure who are receiving ACE inhibitors[26] 3. CYP2C9*1/*3 genotype; plasma concentration of candesartan, potentially enhancing its hypotensive effect[27]
Valsartan (NISIS) **Valsartan (TAREG)**	Beaufour Ipsen Novartis Pharma	40, 80, 160 mg Cp pellic	Converted to its active 4-hydroxyvaleryl metabolite (4-OH valsartan) by CYP2C9[28]	1. Renin (REN) C-5312T[29] CC genotype associated with better response 2. ACE insertion/deletion[29] 3. Angiotensinogen M235T[29] 4. Angiotensin II type 1 receptor A1166C[29] 5. Angiotensin II type 2 receptor C3123A[29] 6. angiotensin II type 1 receptor (AT1R) 1166A/C; AC genotype with poorer response[30] 7. G-protein beta3 subunit (GNB3) C825T polymorphism; better response[31] 8. organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1; OATP1B1*1b influence the response[32]

C. PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS

Au vu de ces résultats, la première constatation est la pauvreté des informations mises à disposition de l'exercice officinal. On remarque que sur les 9 grandes classes de médicaments cardiovasculaires, seules 7 possèdent des informations de pharmacogénétique et que ces dernières sont malheureusement souvent incomplètes.

Si l'on prend le cas des antiplaquettaires, on remarque tout d'abord que la bibliographie à ce sujet est très importante.

Actuellement, dans la stratégie thérapeutique des maladies vasculaires, les antiplaquettaires sont largement utilisés. L'association clopidogrel/aspirine est même le traitement de choix après un syndrome coronarien aigu. Cependant, malgré leur efficacité démontrée, certains patients présentent de nouveaux accidents vasculaires aigus (coronariens ou autres). Il s'agit ici de pathologies multifactorielles et donc la survenue d'un nouvel événement aigu ne peut être uniquement expliquée par le traitement médicamenteux. Cependant, une réponse non optimale au traitement est à envisager. En effet, comme nous l'avons décrit plus haut, le métabolisme de ces médicaments dépend du cytochrome P450 et donc de ses variations génétiques. {25}

Tableau 7 Tableau récapitulatif des recherches bibliographiques menées par Payman Shahabi

Dans le cas du clopidogrel, de nombreuses études ont démontré que des polymorphismes au niveau du P2Y12 et des récepteurs GP IIb/IIIa influencent la réponse à la molécule {27}.De même, selon , 12% des variations de réponse au clopidogrel seraient dû au polymorphisme du cytochrome P450 et 22% des variations seraient expliquées par les facteurs génétiques mais aussi autres (âge, IMC, taux de lipides dans le sang). Lorsque l'on regarde plus en détail les informations mises à notre disposition, on constate que les informations fournies par le VIDAL 2010 sont bien détaillées et tiennent compte des études récentes en terme de pharmacogénétique. {28, 29, 30, 31},

En ce qui concerne l'aspirine, des phénomènes de résistance ont également été trouvés et plusieurs hypothèses ont été avancées {21} notamment certaines de pharmacogénétique. Cette dernière suppose une influence des mutations concernant les COX 1 et 2 mais aussi des polymorphismes des récepteurs plaquettaires. Il est donc étonnant de ne retrouver aucune information relative à ces variations dans le VIDAL 2010 puisque ces influences ont été démontrées au sein de différentes études.

Dans la classe des AVK, la warfarine a été très utilisée pendant de nombreuses années mais l'est moins suite à l'arrivée de nouvelles molécules. Il s'agit toutefois d'un sujet très documenté surtout sur le plan pharmacogénétique. Or aucune information n'est disponible dans le VIDAL 2010 et n'est accessible aux pharmaciens d'officine.

Ce constat est malheureusement le même pour beaucoup de classes. De plus les informations sont souvent relatives aux précautions d'emploi et aux règles hygiéno-diététiques à savoir la prise de jus de pamplemousse qui est un inhibiteur connu du cytochrome P450.

On remarque cependant que certaines monographies sont plus complètes que d'autres (Plavix®, Iperten®, Crestor®) mais également plus précises.

Certaines ne parlent des cytochromes que pour leur action dans le métabolisme de la molécule concernée. C'est le cas du Rythmodan®, du Lercan® et Zanidip®, du Cozaar®, du Tahor®, du Lescol® et du Fractal®.

Certaines autres ajoutent des précisions sur les interactions possibles avec les inhibiteurs/inducteurs du cytochrome P450 comme pour l'Iperten®, l'Aprovel®, le Kenzen® et l'Atacand®, le Teveten® et l'Elisor®.

Enfin, pour le Plavix® ou le Zocor®, les informations sont beaucoup plus détaillées. Pour le Zocor®, les informations sont surtout tournées vers les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments notamment les inhibiteurs du CYP 3A4. Dans les monographies des génériques, on retrouve également ces informations mais de manière moins complète. On y fait référence aux interactions alimentaires mais également aux recommandations de prescriptions. Ces dernières tiennent compte également des diminutions des effets secondaires dus à de mauvaises associations médicamenteuses. On a donc deux cibles principales : les interactions induisant une diminution de l'activité de la simvastatine mais aussi celles provoquant une augmentation des effets secondaires tels que les douleurs musculaires.

Pour le Plavix®, on remarque la présence d'une section spécifique nommée pharmacogénétique dans laquelle sont résumées les conclusions des différentes études menées sur ce sujet. Un tableau récapitulatif est d'ailleurs présenté. Parallèlement, on retrouve les mots clés dans plusieurs autres sections telles que 'Interactions' ou 'populations particulières' (conduite à tenir en présence de ces types de patients)

On peut donc constater qu'il existe une grande hétérogénéité de l'information pharmacogénétique dans le VIDAL 2010. Elle est la plus présente pour les molécules les plus étudiées et donc pour celles qui sont le plus documentées. Une exception cependant est la warfarine qui a été longuement étudiée mais dont les conclusions n'ont pas été rapportées dans le VIDAL 2010.

L'intérêt pour la pharmacogénétique est récent et va de pair avec l'essor des nouveaux médicaments issu des biotechnologies et c'est ce qui pourrait expliquer un tel vide dans les monographies. De plus, en France, l'article R. 5121-149 du code de la santé publique définit les mentions que doivent contenir les notices des médicaments. Cet article ne mentionne pas la pharmacogénétique. C'est pourquoi on retrouve toutes les données de pharmacogénétiques éparpillées à différents endroits de la monographie sans réellement de structure définie.

On peut toutefois nuancer ces propos. Certes le VIDAL 2010 français est pauvre en information de pharmacogénétique mais c'est également le cas pour d'autres pays comme le montre l'étude réalisée au Japon dans laquelle Hirata-Koizumi et coll {32} ont recherché les informations pharmacogénétiques concernant les cytochromes P450 dans els notices des médicaments entre janvier 2000 et avril 2003. Seules 194 des 2022 notices étudiées

contiennent ces informations mais ils constatent que la quantité de ces informations augmente au fur et à mesure des années. Frueh et coll {2} avaient d'ailleurs effectué la même conclusion puisque les notices contenant des informations de pharmacogénétique avaient été retrouvées essentiellement pour les médicaments sortis entre 1996 et 2005 (80% de ceux ci contenaient une information contre 30% seulement pour ceux sortis entre 1986 et 1995). Une évolution est donc à envisager pour les informations disponibles en France.

En parallèle, aux Etats-Unis en 2005, la Food and Drug Administration (FDA) a décrit les types d'information pharmacogénétiques qui devraient être présentes lors du développement du médicament mais également dans la notice. Il ne s'agit cependant que d'une recommandation et non pas d'une obligation.

En Europe, l'European Medicines Agency (EMEA) a agréé une procédure de soumission volontaire des données de pharmacogénétique suivant le modèle américain afin d'inciter les industries à communiquer ces informations. Il existe en Europe et aux Etats-Unis des groupes de travail spécialisés dans le domaine de la pharmacogénétique et dont les missions sont de recevoir les soumissions volontaires, d'harmoniser les techniques, de définir les informations requises pour la soumission d'un nouveau médicament, de développer la discipline, de réaliser des formations, de mettre en place des bases de données et logiciels et d'encourager la recherche pour développer des tests pharmacogénétiques pendant le développement des médicaments ainsi que trouver de nouveau biomarqueurs et inclure les notions de pharmacogénomique dans les notices.

Un autre résultat de notre étude est intéressant : les nombreux génériques existant pour ces différentes molécules ne possèdent pas tous les même informations dans leur RCP. En effet, dans le cas du Zocor® et du Lodales®, l'exemple est flagrant. Dans le RCP du princeps, les informations sont complètes et existent même sous forme d'un tableau récapitulatif. Pour le générique correspondant, et ce quelque soit le laboratoire qui le produit, les données de pharmacogénétique sont peu présentes et surtout moins pertinentes. Or de nos jours, la politique de réduction des couts de santé impose au pharmacien d'officine de délivrer ces génériques dont l'information est incomplète. Une législation sur les informations présentes sur ces RCP serait donc pertinente surtout dans le cas de la pharmacogénétique.

Toujours dans la lignée de la remarque précédente, il est important de souligner l'inégalité des informations contenues dans les RCP de molécules d'une même classe pharmaceutique. Pour exemple, prenons la classe des Statines. Dans cette dernière, le nombre de molécules présent

est important et les connaissances également. Pourtant, les notices du Crestor® ou du Fractal® sont peu fournies tandis que celles du Zocor® ou de l'Elisor® le sont plus. Ceci peut s'expliquer par le fait que les deux derniers médicaments sont moins récents et donc un plus grand nombre d'étude a été réalisé. En revanche, il aurait peut-être été judicieux de réaliser quelques études de pharmacogénétique pour les médicaments de dernière génération afin de prévoir au mieux la réponse au traitement et surtout de prévenir les effets secondaires de ces principes actifs.

Comme nous avons pu le constater la mise en place d'étude de pharmacogénétique est longue et laborieuse. Il est important de préciser toutefois que les techniques mises à disposition des professionnels de santé ne sont pas toujours adaptées à l 'exercice quotidien de la médecine.

La pharmacogénétique est malheureusement encore trop peu présente dans les métiers de la santé. Très peu d'informations sont fournies lors de la formation initiale des médecins comme des pharmaciens et il serait sûrement judicieux de développer cet enseignement au même titre que la pharmacologie voire même en parallèle de celle-ci. De plus, les informations présentes sur les banques de données ainsi que dans la littérature scientifique sont souvent trop complexes et en anglais. Or les médecins et les pharmaciens n'ont pas les outils ni le temps nécessaires à leur bonne compréhension et application. Dans cette optique, un enseignement lors des études permettrait une meilleure implication de ces professionnels de par la compréhension facilitée des données internationales et la mise en situation de leur connaissance acquise lors du cursus étudiant.

Une autre possibilité serait d'intégrer les avancées dans le domaine de pharmacogénétique dans la formation médicale continue obligatoire afin de tenir informés médecins prescripteurs et pharmaciens. Cette démarche permettrait une prise de conscience des professionnels de santé sur l'importance de la pharmacogénétique et de son influence sur les effets indésirables et secondaires.

Enfin, une information claire et détaillée dans les notices des médicaments permettrait une familiarisation avec ce thème mais également une consultation plus aisée et donc une application plus rigoureuse et systématique des conduites à tenir en cas de prescription de médicaments à la réponse thérapeutique sous influence génétique.

ANNEXE :

CITATIONS ISSUES DES MONOGRAPHIES EVOQUANT LES PHENOMENES DE PHARMACOGENETIQUE

LES ANTIARYTHMIQUES ET LES IEC

RYTHMODAN (antiarythmique)

Section : pharmacocinétique

Compte tenu des données actuellement disponibles, le disopyramide serait principalement métabolisé au niveau du foie par le cytochrome CYP3A.

ZOFENIL (IEC)

Section : sécurité préclinique

Aucune différence significative dans l'activité des enzymes à cytochrome P450 n'a été observée dans l'étude de toxicologie chronique à doses répétées par voie orale chez le singe pendant 1 an.

LES INHIBITEURS CALCIQUES

LERCAN ET ZANIDIP

Section : 67pharmacocinétique

La métabolisation de la lercanidipine est importante et implique le cytochrome P450 au niveau des isoenzymes CYP 3A4. Certains inhibiteurs du CYP 3A4 pourraient modifier les concentrations plasmatiques de la lercanidipine, mais le retentissement clinique est improbable.

IPERTEN

Section : mises en garde et précautions d'emploi

→ Précautions d'emploi

En l'absence d'études d'interactions in vivo évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP 3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, Iperten ne devrait pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP 3A4, tels que les anti-protéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP 3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (cf Interactions). La prudence est de rigueur en cas de co-administration de manidipine avec d'autres substrats du CYP 3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone (cf Interactions).

Section : interactions

Les études in vitro montrent que le potentiel d'inhibition du cytochrome P450 par la manidipine ne semble pas cliniquement significatif.
Comme pour les autres antagonistes calciques de la famille des dihydropyridines, l'isoenzyme P4503A4 joue vraisemblablement un rôle de catalyseur dans le métabolisme de la manidipine.
En l'absence d'études d'interactions in vivo évaluant les effets des médicaments inhibiteurs ou inducteurs du CYP3A4 sur les paramètres pharmacocinétiques de la manidipine, Iperten ne devrait pas être administré en association avec les inhibiteurs du CYP3A4, tels que les antiprotéases, la cimétidine, le kétoconazole, l'itraconazole, l'érythromycine et la

clarithromycine, ainsi qu'avec les inducteurs du CYP3A4, tels que la phénytoïne, la carbamazépine, le phénobarbital et la rifampicine (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). La prudence est de rigueur en cas de coadministration de manidipine et d'autres substrats du CYP3A4, comme la terfénadine, l'astémizole, la quinidine et les anti-arythmiques de classe III tels que l'amiodarone (cf Mises en garde/Précautions d'emploi).

LES SARTANS

ALTEIS ET OLMETEC

Section : interactions

→ Autres interactions

Des études cliniques spécifiques ont été réalisées chez les volontaires sains avec la warfarine, la digoxine, l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium, l'hydrochlorothiazide et la pravastatine. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée ; aucun effet significatif de l'olmésartan n'a été observé sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique de la warfarine ou de la digoxine.
In vitro, l'olmésartan n'inhibe pas les enzymes du cytochrome P450 humain 1A1/2, 2A6, 2C8/9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4, et n'a pas d'effet inducteur sur l'activité du cytochrome P450. De ce fait, aucune étude d'interaction in vivo avec les inhibiteurs et inducteurs connus des enzymes du cytochrome P450 n'a été réalisée. Aucune interaction clinique entre l'olmésartan et les substances médicamenteuses métabolisées par les enzymes du cytochrome P450n'est attendue.

APROVEL

Section : interactions

→Autres informations sur les interactions de l'irbésartan :

Dans les études cliniques, la pharmacocinétique de l'irbésartan n'a pas été modifiée par l'administration simultanée d'hydrochlorothiazide. L'irbésartan est principalement métabolisé par le CYP2C9 et dans une moindre mesure par glucuronidation. Il n'a pas été observé d'interactions pharmacocinétique et pharmacodynamique significatives quand l'irbésartan a été administré simultanément avec la warfarine, un médicament métabolisé par le CYP2C9. Les effets des inducteurs du CYP2C9, tels que la rifampicine, sur la pharmacocinétique de l'irbésartan n'ont pas été évalués. La pharmacocinétique de la digoxine n'a pas été altérée par l'administration simultanée d'irbésartan.

Section : pharmacocinétique

Après administration orale ou intraveineuse d'irbésartan marqué au ^{14}C, 80 à 85 % de la radioactivité plasmatique circulante peuvent être attribués à l'irbésartan inchangé. L'irbésartan

est métabolisé par le foie par glucuroconjugaison et oxydation. Le métabolite circulant principal est le glucuronide d'irbésartan (approximativement 6 %). Des études in vitro ont montré que l'irbésartan est oxydé principalement par l'isoenzyme CYP2C9 du cytochrome P450. L'isoenzyme CYP3A4 a un effet négligeable.

COZAAR

Section : interactions

Le losartan est principalement métabolisé par le cytochrome P450 (CYP) 2C9 en son métabolite acide carboxylique actif. Il a été observé dans une étude clinique que le fluconazole (un inhibiteur du CYP2C9) diminue l'exposition au métabolite actif d'environ 50 %. La concentration plasmatique du métabolite actif est diminuée de 40 % en cas d'administration concomitante de losartan et de rifampicine (un inducteur des enzymes du métabolisme). La pertinence clinique de cet effet est inconnue. Aucune différence en termes d'exposition n'a été observée en cas d'administration concomitante avec la fluvastatine (un inhibiteur faible du CYP2C9).

KENZEN ET ATACAND

Section : interactions

→Nécessitant des précautions d'emploi

Le candésartan est éliminé de façon négligeable par métabolisme hépatique (CYP2C9). Les études d'interactions disponibles montrent qu'il n'y a pas d'effet sur le CYP2C9 ni sur le CYP3A4, mais l'effet sur les autres isoenzymes du cytochrome P450 n'est pas connu.

TEVETEN

Section : interactions

Par ailleurs, aucune interaction n'a été observée avec les médicaments qui agissent sur les isoenzymes du cytochrome P450, comme le kétoconazole, le fluconazole. L'éprosartan n'inhibe pas, in vitro, les isoenzymes du cytochrome P450 humain CYP1A, 2A6, 2C918, 2C9, 2D6, 2E et 3A.

LES STATINES

TAHOR

Section : métabolisme :

Sous l'effet du cytochrome P450 3A4, l'atorvastatine est métabolisée en dérivés ortho et parahydroxylés et en différents produits de bêta-oxydation. L'inhibition in vitro de l'HMG Co-A réductase par les métabolites ortho et parahydroxylés est similaire à celle de l'atorvastatine. Les métabolites actifs sont responsables d'environ 70 % de l'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase circulante.

ZOCOR LODALES ET GENERIQUES.

Section : Interactions pharmacocinétiques

Les recommandations de prescription en cas d'interaction avec d'autres médicaments sont résumées dans le tableau ci-dessous (des informations complémentaires sont données ci-après : cf Posologie/Mode d'administration, Contre-indications, Mises en garde/Précautions d'emploi).

Interactions médicamenteuses liées à une augmentation du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse :

Médicaments	Recommandations de prescription
Inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 : - Itraconazole - Kétoconazole - Érythromycine - Clarithromycine - Télithromycine - Inhibiteurs des protéases du VIH - Néfazodone	Contre-indication avec la simvastatine

Effets d'autres médicaments sur la simvastatine :

- Interactions impliquant le CYP3A4 :

La simvastatine est un substrat du cytochrome P450 3A4. Les puissants inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 augmentent le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse par augmentation de l'activité plasmatique inhibitrice de l'HMG Co-A réductase lors d'un traitement par la simvastatine. De tels inhibiteurs comprennent l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, et la néfazodone. L'administration concomitante d'itraconazole a multiplié par plus de 10 l'exposition à la simvastatine acide (le métabolite actif bêta-hydroxyacide). La télithromycine a multiplié par 11 l'exposition à la simvastatine acide. Par conséquent, l'utilisation concomitante de la simvastatine avec l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase du VIH, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone est contre-indiquée. Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine ne peut être évité, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

- Ciclosporine :

Le risque d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse est accru lors de l'utilisation concomitante de ciclosporine, en particulier avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration, Mises en garde/Précautions d'emploi). Par conséquent, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg par jour chez les patients recevant également de la ciclosporine. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas complètement élucidé, il a été montré que la ciclosporine augmente l'ASC des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase ; l'augmentation de l'ASC de la simvastatine acide est probablement due, en partie, à l'inhibition du CYP3A4.

- Amiodarone et vérapamil :

L'administration concomitante de doses élevées de simvastatine et d'amiodarone ou de vérapamil augmente le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse (cf Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans un essai clinique en cours, des atteintes musculaires ont été rapportées chez 6 % des patients traités par 80 mg de simvastatine et de l'amiodarone. Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence d'environ 1 % d'atteinte musculaire chez les patients ayant reçu 40 ou 80 mg de simvastatine et de vérapamil. Dans une étude de pharmacocinétique, l'administration concomitante de vérapamil a multiplié par

2,3 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est probablement dû, en partie, à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte de l'amiodarone ou du vérapamil, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 20 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

- Diltiazem :

Une analyse des essais cliniques disponibles a montré une incidence de 1 % d'atteinte musculaire chez les patients recevant 80 mg de simvastatine et du diltiazem. Chez les patients prenant de la simvastatine 40 mg, le risque d'atteinte musculaire n'a pas été augmenté par l'administration concomitante de diltiazem (Mises en garde/Précautions d'emploi). Dans une étude pharmacocinétique, l'administration concomitante de diltiazem a multiplié par 2,7 l'exposition à la simvastatine acide ; ceci est sans doute dû en partie à l'inhibition du CYP3A4. Par conséquent, chez les patients dont le traitement comporte du diltiazem, la posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 40 mg/jour, à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur la majoration du risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse.

- Jus de pamplemousse :

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Effet de la simvastatine sur la pharmacocinétique d'autres médicaments :
La simvastatine n'exerce aucun effet inhibiteur sur le cytochrome P450 3A4. Par conséquent, la simvastatine ne devrait pas affecter les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par le cytochrome P450 3A4.

Section : mises en garde et précautions d'emploi

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que

l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Posologie/Mode d'administration).

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine. Le risque d'atteinte musculaire, y compris la rhabdomyolyse peut être accru lors de l'utilisation concomitante de l'acide fusidique et d'une statine (cf Interactions).

Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythomycine, de clarithromycine, de télithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (cf Contre-indications et Interactions). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 : ciclosporine, vérapamil, diltiazem doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.

La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol ou le gemfibrozil. L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la ciclosporine ou le danazol doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

En cas de prescription de fénofibrate ou de niacine (>= 1 g/jour) avec la simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément peut entraîner des atteintes musculaires.

L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

Si l'association s'avère nécessaire, les patients sous acide fusidique et simvastatine seront étroitement surveillés (cf Interactions). Le traitement par Zocor pourra être temporairement interrompu.

Section : pharmacocinétique

→Élimination :

La simvastatine est un substrat du CYP3A4 (cf Contre-indications et Interactions). Les principaux métabolites de la simvastatine présents dans le plasma humain sont le bêta-hydroxyacide et quatre autres métabolites actifs. Après une dose orale de simvastatine radioactive chez l'homme, 13 % de la radioactivité sont éliminés dans les urines et 60 % dans les selles dans les 96 heures. La quantité retrouvée dans les selles représente les équivalents du médicament absorbé excrétés par la bile ainsi que le médicament non absorbé. Après injection intraveineuse du métabolite béta-hydroxyacide, sa demi-vie a été environ de 1,9 heure. En moyenne, seul 0,3 % de la dose IV a été éliminé dans les urines sous forme d'inhibiteurs.

GENERIQUES DE LA PRAVASTATINE

ACTAVIS, ALMUS, ALTER, ARROW, BIOGARAN, BOUCHARA, EG, ISOMED, MYLAN, QUALIMED, RANBAXY, RATIOPHARM, SANDOZ, TEVA, WINTHROP, ZYDUS

Section : mises en garde et précautions d'emploi

Interaction alimentaire : jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse inhibe le cytochrome P450 3A4. La prise concomitante d'importantes quantités de jus de pamplemousse (plus de 1 litre/jour) et de simvastatine a multiplié par 7 l'exposition à la simvastatine acide. La prise de 240 ml de jus de pamplemousse le matin et de simvastatine le soir a également multiplié par 1,9 l'exposition à la simvastatine acide. En cas de traitement par la simvastatine, la prise de jus de pamplemousse doit par conséquent être évitée.

Mesures pour réduire le risque d'atteinte musculaire provoquée par des interactions médicamenteuses (cf Interactions) :

Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est significativement augmenté en cas d'utilisation concomitante de simvastatine avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (tels que l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine, la télithromycine, les inhibiteurs de protéase du VIH, la néfazodone), ainsi que le gemfibrozil, la ciclosporine et le danazol (cf Posologie/Mode d'administration).
Le risque d'atteinte musculaire et de rhabdomyolyse est également accru lors de l'utilisation concomitante d'autres fibrates, de niacine à doses hypolipémiantes (>= 1 g/jour), d'amiodarone ou de vérapamil avec des doses élevées de simvastatine (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). Une légère augmentation du risque est également observée lors de l'association du diltiazem à 80 mg/jour de simvastatine.
Par conséquent, en ce qui concerne les inhibiteurs du CYP3A4, l'utilisation concomitante de simvastatine et d'itraconazole, de kétoconazole, d'inhibiteurs de protéase du VIH, d'érythromycine, de clarithromycine, de télithromycine et de néfazodone est contre-indiquée (cf Contre-indications et Interactions). Si le traitement par l'itraconazole, le kétoconazole, l'érythromycine, la clarithromycine ou la télithromycine s'avère indispensable, la prise de simvastatine doit être interrompue pendant la durée du traitement. L'association de la simvastatine avec certains autres inhibiteurs moins puissants du CYP3A4 (ciclosporine, vérapamil, diltiazem) doit être faite avec prudence (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions). La prise simultanée de jus de pamplemousse et de simvastatine doit être évitée.
La posologie de simvastatine ne doit pas dépasser 10 mg/jour chez les patients recevant un traitement concomitant par la ciclosporine, le danazol, le gemfibrozil, ou la niacine à doses hypolipémiantes (>= 1 g/jour). L'utilisation concomitante de simvastatine et de gemfibrozil doit être évitée à moins que les bénéfices attendus ne l'emportent sur les risques majorés de cette association. Les bénéfices de l'utilisation concomitante de simvastatine à 10 mg/jour avec d'autres fibrates (excepté le fénofibrate), la niacine, la ciclosporine ou le danazol doivent être soigneusement pesés par rapport aux risques potentiels de ces associations (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).
En cas de prescription de fénofibrate et de simvastatine, des précautions doivent être prises, car chacun de ces médicaments séparément peut entraîner des atteintes musculaires.
L'utilisation concomitante de simvastatine à des posologies > 20 mg/jour avec de l'amiodarone ou du vérapamil doit être évitée à moins que le bénéfice clinique attendu ne l'emporte sur le risque majoré d'atteinte musculaire (cf Posologie/Mode d'administration et Interactions).

ELISOR

Section : mises en garde et précautions d'emploi

Une augmentation de l'incidence des atteintes musculaires a également été décrite chez les patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450. Ceci peut résulter d'interactions pharmacocinétiques qui n'ont pas été documentées pour la pravastatine (cf Interactions). Les symptômes musculaires associés à un traitement par statine disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

Section : pharmacocinétique

→Métabolisme et élimination :
La pravastatine n'est pas significativement métabolisée par le cytochrome P450 et ne semble pas non plus être un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P mais plutôt un substrat d'autres protéines de transport.

Section : interactions

Produits métabolisés par le cytochrome P450 :
la pravastatine n'est pas métabolisée à un degré cliniquement significatif par le système du cytochrome P450. C'est pourquoi les produits métabolisés ou inhibiteurs du cytochrome P450 peuvent être ajoutés à un traitement équilibré par pravastatine sans induire de variation importante de la concentration plasmatique de pravastatine, contrairement à ce qui est observé avec d'autres statines. L'absence d'interaction pharmacocinétique significative avec la pravastatine a été spécifiquement démontrée avec plusieurs produits, notamment ceux qui sont des substrats/inhibiteurs du CYP3A4, par exemple le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple le fluconazole).

GENERIQUES DE LA PRAVASTATINE

ALMUS, ALTER, ARROW , BIOGARAN, BOUCHARA, EG, IOMED, MYLAN, QUALIMED, RANBAXY, RATIOPHARM, SNDOZ, TEVA, WNTHROP, ZYDUS

Section : mises en garde et précautions d'emploi

Une augmentation de l'incidence des atteintes musculaires a également été décrite chez les patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450. Ceci peut résulter d'interactions pharmacocinétiques qui n'ont pas été documentées pour la pravastatine (cf. rubrique interactions). Les symptômes musculaires associés à un traitement par statine disparaissent généralement après l'arrêt du traitement.

Au cours d'un traitement par statine, le risque et la sévérité des troubles musculaires sont augmentés par l'association à des médicaments entraînant des interactions médicamenteuses. L'utilisation des fibrates seuls est occasionnellement associée à une atteinte musculaire. L'utilisation combinée d'une statine et des fibrates doit généralement être évitée. L'association des statines et de l'acide nicotinique doit également être utilisée avec précaution. Une augmentation de l'incidence des atteintes musculaires a également été décrite chez les patients recevant d'autres statines en association avec des inhibiteurs du cytochrome P450

Interaction alimentaire : pas d'interaction avec le jus de pamplemousse
L'absence d'interaction pharmacocinétique significative avec la pravastatine a été spécifiquement démontrée avec plusieurs produits, notamment ceux qui sont des substrats/inhibiteurs du CYP3A4, par exemple le diltiazem, le vérapamil, l'itraconazole, le kétoconazole, les inhibiteurs de protéase, le jus de pamplemousse et les inhibiteurs du CYP2C9 (par exemple le fluconazole).

<u>CRESTOR</u>

Section : interactions

Cytochrome P450 : les résultats des études in vitro et in vivo montrent que la rosuvastatine n'est ni un inhibiteur ni un inducteur des isoenzymes du cytochrome P450. De plus, la rosuvastatine est un substrat mineur pour ces isoenzymes. Aucune interaction cliniquement significative n'a été observée avec le fluconazole (inhibiteur du CYP2C9 et CYP3A4) ou le kétoconazole (inhibiteur du CYP2A6 et CYP3A4). L'administration concomitante d'itraconazole (inhibiteur du CYP3A4) et de rosuvastatine entraîne une augmentation de 28 % de l'AUC de la rosuvastatine, cette faible augmentation n'étant pas considérée comme

cliniquement significative. Par conséquent, aucune interaction résultant du métabolisme via le cytochrome P450 n'est attendue.

Section : pharmacocinétique

→Métabolisme :
La rosuvastatine subit un métabolisme limité (approximativement 10 %).
Les études de métabolisme in vitro utilisant des hépatocytes humains montrent que la rosuvastatine est un substrat mineur des cytochromes P450. Le CYP2C9 est le principal isoenzyme impliqué avec, dans une moindre mesure, le 2C19, le 3A4 et le 2D6. Les principaux métabolites identifiés sont les métabolites N-desméthyl et lactone.
Le métabolite N-desméthyl est approximativement 50 % moins actif que la rosuvastatine alors que la lactone est considérée comme cliniquement inactive.
La rosuvastatine est responsable de plus de 90 % de l'activité inhibitrice de l'HMG Co-A réductase circulante.

LESCOL

Section : pharmacocinétique

Métabolisme :
Les principaux composés présents dans le sang sont la fluvastatine inchangée et un métabolite pharmacologiquement inactif, l'acide N-désisopropyl propionique. Les métabolites hydroxylés présentent une activité pharmacologique, mais ne sont pas retrouvés dans le sang. Les voies du métabolisme hépatique de la fluvastatine chez l'homme ont été définies et passent par le CYP-2C9. Ceci explique que la fluvastatine soit à l'origine de très peu d'interactions médicamenteuses d'origine métabolique.

FRACTAL

Section : pharmacocinétique

Les voies du métabolisme hépatique de la fluvastatine chez l'homme ont été définies et passent par le CYP-2C9. Ceci explique que la fluvastatine soit à l'origine de très peu d'interactions médicamenteuses d'origine métabolique.

GENERIQUES DE LA FLUVASTATINE

EG, MYLAN, QUALIMED, RATIOPHARM, SANDOZ, TEVA

Section : mises en garde et précautions d'emploi

Interaction alimentaire : pas d'interaction avec le jus de pamplemousse
Étant donné l'absence d'interaction de la fluvastatine avec d'autres substrats du CYP3A4, la fluvastatine n'interagit pas avec le jus de pamplemousse.

LES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES

CLOPIDOGREL

Section : mises en garde et précautions d'emploi

→Pharmacogénétique

Sur la base des données de la littérature, les patients avec une réduction d'origine génétique de la fonction du CYP 2C19 ont une exposition plus faible au métabolite actif du clopidogrel, ont des réponses antiplaquettaires diminuées et sont généralement exposés à un taux supérieur d'événements cardiovasculaires après un infarctus du myocarde par rapport aux patients avec une fonction du CYP2C19 normale (cf Pharmacocinétique).

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP 2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel et une diminution de son efficacité clinique. L'association avec des médicaments inhibant le CYP 2C19 doit être déconseillée (cf liste des médicaments inhibant le CYP 2C19 dans la rubrique Interactions : Interactions avec d'autres médicaments ; et Pharmacocinétique).

Bien que la démonstration de l'inhibition du CYP2C19 varie au sein de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons, les études cliniques suggèrent une interaction entre le clopidogrel et potentiellement tous les médicaments de cette classe. En conséquence, l'association avec un inhibiteur de la pompe à protons doit être évitée, sauf en cas de nécessité absolue. Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

Section : interactions

→Interactions avec d'autres médicaments :

Le clopidogrel étant transformé en métabolite actif en partie par le CYP 2C19, l'utilisation de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme serait susceptible d'entraîner une diminution du taux du métabolite actif du clopidogrel et une diminution de son efficacité clinique. L'association avec des médicaments inhibant le CYP 2C19 doit être déconseillé (cf Mises en garde/Précautions d'emploi et Pharmacocinétique).

Les médicaments inhibant le CYP 2C19 sont notamment : oméprazole et ésoméprazole,

fluvoxamine, fluoxétine, moclobémide, voriconazole, fluconazole, ticlopidine, ciprofloxacine, cimétidine, carbamazépine, oxcarbazépine et chloramphénicol.

→Inhibiteurs de la pompe à protons :
Bien que la démonstration de l'inhibition du CYP2C19 varie au sein de la classe des inhibiteurs de la pompe à protons, les études cliniques suggèrent une interaction entre le clopidogrel et potentiellement tous les médicaments de cette classe. En conséquence, l'association avec un inhibiteur de la pompe à protons doit être évitée sauf en cas de nécessité absolue. Il n'y a pas de preuve montrant que les autres médicaments réduisant l'acidité gastrique tels que les antihistaminiques H2 ou les antiacides interfèrent avec l'activité antiplaquettaire du clopidogrel.

Section : pharmacocinétique

→Métabolisme :
Le clopidogrel subit une biotransformation importante au niveau hépatique
In vitro et in vivo, le clopidogrel est métabolisé selon 2 principales voies métaboliques : la première par le biais des estérases, conduisant à une hydrolyse en dérivé acide carboxylique inactif (correspondant à 85 % des métabolites circulants), et la deuxième par le biais des cytochromes P450. Le clopidogrel est d'abord transformé en métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. La deuxième étape est une transformation de ce métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel en métabolite actif, un dérivé thiol du clopidogrel. In vitro, cette voie métabolique passe par les CYP 3A4, CYP 2C19, CYP 1A2 et CYP 2B6. Le métabolite actif thiol, qui a été isolé in vitro, se fixe rapidement et de façon irréversible aux récepteurs plaquettaires, inhibant ainsi l'agrégation plaquettaire.

→Pharmacogénétique :
Plusieurs enzymes polymorphes du cytochrome P450 activent le clopidogrel. Le CYP2C19 est impliqué dans la synthèse à la fois du métabolite actif et du métabolite intermédiaire 2-oxo-clopidogrel. Selon des études d'agrégation plaquettaire réalisées ex vivo, les propriétés pharmacocinétiques et antiagrégantes du métabolite actif du clopidogrel diffèrent selon le génotype du CYP2C19. L'allèle CYP2C19*1 correspond à un métabolisme fonctionnel complet tandis que les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 correspondent à un métabolisme réduit. Les allèles CYP2C19*2 et CYP2C19*3 représentent 85% des allèles à fonction réduite

chez les sujets de race blanche et 99% chez les sujets asiatiques. Les autres allèles associés à un métabolisme réduit sont notamment les CYP2C19*4, *5, *6, *7 et *8, mais ils sont moins fréquents dans la population générale. Les fréquences publiées des principaux phénotypes et génotypes du CYP2C19 sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Fréquence des phénotypes et génotypes du CYP2C19

	Fréquence (%)		
	Sujets de race blanche (n = 1356)	Sujets de race noire (n = 966)	Sujets chinois (n =573)
Métabolisme important : CYP2C19*1/*1	74	66	38
Métabolisme intermédiaire : CYP2C19*1/*2 ou *1/*3	26	29	50
Métabolisme faible : CYP2C19*2/*2, *2/*3 ou *3/*3	2	4	14

A ce jour, l'impact du génotype du CYP 2C19 sur les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel a été évalué chez 227 sujets dans 7 études. Une réduction du métabolisme du CYP 2C19 chez les métaboliseurs intermédiaires et lents a entraîné une diminution de la Cmax et de l'aire sous la courbe du métabolite actif de 30 à 50 %, après une dose de charge de 300 ou de 600 mg et des doses de maintenance de 75 mg. Cette plus faible exposition au métabolite actif entraîne une plus faible inhibition de l'agrégation plaquettaire ou une augmentation de la réactivité plaquettaire résiduelle. A ce jour, une réduction des réponses antiplaquettaires induites par le clopidogrel a été décrite chez les métaboliseurs intermédiaires et lents dans 21 études incluant 4520 sujets. La différence relative dans la réponse antiplaquettaire entre les groupes de génotypes varie en fonction des études, selon la méthode utilisée pour évaluer la réponse, mais est généralement supérieure à 30 %.

Les résultats de l'association entre le génotype du CYP 2C19 et le traitement par clopidogrel ont été évalués dans 2 analyses post hoc d'essais cliniques (sous-études de CLARITY [n = 465] et de TRITON-TIMI 38 [n = 1477]) et dans 5 études de cohorte (total n = 6489).

Dans CLARITY et dans une des études de cohorte (n=765 ; Trenk), le taux d'événements cardiovasculaires n'a pas différé selon le génotype. Dans l'étude TRITON-TIMI 38 et dans 3 des études de cohorte (n = 3516 ; Collet, Sibbing, Giusti), les patients avec une métabolisation réduite (métaboliseurs intermédiaires ou lents) ont eu un taux d'événements cardiovasculaires supérieur (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) ou de thrombose de stent, par rapport aux métaboliseurs rapides. Dans la 5e étude de cohorte (n = 2208 ; SIMON), l'augmentation du taux d'événements n'a été observée que chez les métaboliseurs lents.

Un test pharmacogénétique peut permettre de déterminer les génotypes associés à une variabilité de l'activité du CYP 2C19.

Des variantes génétiques d'autres enzymes du cytochrome P450 pourraient avoir des effets sur la biotransformation du clopidogrel en métabolite actif.

Populations particulières :

Les propriétés pharmacocinétiques du métabolite actif du clopidogrel ne sont pas connues chez ces populations particulières.

- Chez l'insuffisant rénal : Après une administration réitérée de 75 mg/jour, chez les sujets présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine entre 5 et 15 ml/min), l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été plus faible (25 %) que celle observée chez les sujets sains, cependant, l'allongement du temps de saignement a été similaire à l'allongement constaté chez les sujets sains ayant reçu 75 mg de clopidogrel par jour. De plus, la tolérance clinique a été bonne chez tous les patients.
- Chez l'insuffisant hépatique : Après l'administration de doses répétées de 75 mg par jour de clopidogrel pendant 10 jours chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP a été similaire à celle observée chez les sujets sains. L'allongement du temps de saignement moyen a également été similaire dans les 2 groupes.
- Race : La prévalence des différents allèles du CYP 2C19 à l'origine d'un métabolisme intermédiaire et faible varie en fonction de la race (cf Pharmacogénétique). Les données de la littérature permettant d'évaluer les conséquences cliniques en fonction du génotype du CYP 2C19 dans la population asiatique sont limitées.

BIBLIOGRAPHIE

1. S.B Shurin S.B and E.G Nabel, PHARMACOGENOMICS-READY FOR PRIME TIME ? , *New England journal of medicine* 2008 ; 358 (10), 1061-1063
2. F. Frueh and al, PHARMACOGENOMIC BIOMARKER INFORMATION IN DRUG LABELS APPROVED BY THE UNITED STATES FOOD AND DRUG ADMINISTRATION: PREVALENCE OF RELATED DRUG USE. *Pharmacotherapy* 2008; 28, Number 8, 992-998
3. L. Albertini, INFORMATIONS DE PHARMACOGENETIQUE A DESTINATION DES MEDECINS ET DES PHARMACIENS. EXEMPLE DES ANTICANCEREUX, Thèse soutenue en 2009 , Faculté de Pharmacie de Nancy.
4. L. Albertini and al. AVAILABILITY OF PHARMACOGENETIC AND PHARMACOGENOMIC INFORMATION IN ANTICANCER DRUG MONOGRAPHS IN FRANCE: A NEED TO PERSONALIZE CANCER THERAPY. *Pharmacogenomics* 2011 (sous presse)
5. www.who.int
6. www.botavie.com
7. www.chu-nantes.fr
8. J.A. Johnson and L.H. Cavallari, CARDIOVASCULAR PHARMACOGENOMICS ; *Physiological pharmacy* 2005 ; 90.3, 283-289
9. J-I. Sawada, PHARMACOGENOMIC PREDICTION OF SAFETY OF PHARMACEUTICALS, *National institute of environmental health sciences* 2008 ; 126, 34-50
10. L.M. Humma and S.G. Terra, PHARMACOGENETICS AND CARDIOVASCULAR DISEASE : IMPACT ON DRUG RESPONSE AND APPLICATIONS TO DISEASE MANAGEMENT,; *American journal of health-system pharmacy*, vol 59 Jul-2002, 1241-1252
11. K. Nakagawa and T. Ishizaki, THERAPEUTIC RELEVANCE OF PHARMACOGENETIC FACTORS IN CARDIOVASCULAR MEDICINE, *Pharmacology and therapeutics* 86 (2000), 1-28
12. www.chups.jussieu.fr
13. www.pharmgkb.org
14. H Schelleman and al, INTERACTIONS BETWEEN FIVE CANDIDATES GENES AND HYPERTENSIVE DRUG THERAPY ON BLOOD PRESSURE, *Pharmacogenomics journal* 2006, 6, 22-26
15. Steven G and al, β-ADRENERGIC RECEPTOR POLYMORPHISM AND RESPONSES DURING TITRATION OF METOPROLOL CONTROLLED RELEASED/EXTENDED RELEASE IN HEART FAILURE, *clinical pharmacology and therapeutics* 2005, March, 127-137

16. AL Beitelshees, INFLUENCE OF PHENOTYPE AND PHARMACOKINETICS ON β-BLOCKERS DRUG TARGET PHARMACOGENETICS, *Pharmacogenomics journal* 2006, 6, 174-178
17. J. Mialet-Perez and al, β_1-ADRENERGIC RECEPTOR POLYMORPHISMS CONFER DIFFERENTIAL FUNCTION AND PREDISPOSITION TO HEART FAILURE, *Nature medicine* 2003, October,Volume 9, number 10, 1300-1304
18. www.besancon-cardio.org
19. www.pharmacorama.com
20. www.australianprescriber.com
21. A. Szczeklik and al, ASPIRIN RESISTANCE, *Pharmacological reports* 2005 ; 57 33-41
22. Communication personnelle avec Payma Shahabi.
23. K. Sangkuhl and al, CLOPIDOGREL PATHWAY, *Pharmacogenetics and Genomics* 2010
24. V. Siguret, ANTIVITAMINES K ET PHARMACOGENETIQUE : VERS UNE MEILLEURE COMPREHENSION DE LA VARIABILITE INDIVIDUELLE DE L'EFFET DOSE–REPONSE, *Science direct, Pathologie Biologie* 2007 (55),295–298
25. G.P Aithal and al, ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS IN THE CYTOCHROME P450 CYP2C9 WITH WARFARINE DOSE REQUIREMENT AND RISK OF BLEEDING COMPLICATIONS, *The Lancet* 1999(353), 717-7
26. S-S Lee and J-G Shin, CURRENT WARFARIN PHARMLACOGENOMICS RESEARCH FOR PERSONALIZED MEDICINE : STATUS AND PERSPECTIVES , *Personalized medicine* 2009, 6(1), 13-14
27. S. Morin and al, PHARMACOGENETICS OF ACENOCOUMAROL PHARMACODYNAMICS, *Clinical pharmacology and therapeutics* 2004, May ; 403-414
28. T. Cuisset and al, Société française d'athérosclérose, lettre n°36, juin 2008
29. V.L. Serebruany and al, ANTIPLATELET 'RESISTANCE' AND 'NON RESPONDERS' : WHAT DO THESE TERMS REALLY MEANS ?, *Fundamental and clinical pharmacology* 2009 ; 23, 11-18
30. A.R. Shuldiner, ASSOCIATION OF CYTOCHROME P450 2C19 GENOTYPE WITH THE ANTIPLATELET EFFECT AND CLINICAL EFFICACY OF CLOPIDOGREL THERAPY, *Journal of the American médical association* 2009 ; 302 (8), 896-897.
31. V. Bargoin, DETERMINISME GENETIQUE DE L'EFFICACITE DU CLOPIDOGREL : LES RESULTATS DE FAST-MI, *www.The heart. Org*

32. H. Koizumi and al, IMPROVEMENT OF PACKAGE INSERT CYP INFORMATION FOR PRESCRIPTION DRUGS MARKETED IN JAPAN, *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*, 2005 (123), 12-1

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY 1**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 30 mars 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par Christiane VISVIKIS

Sujet :
THERAPIE PERSONNALISEE : INFORMATIONS DE PHARMACOGENETIQUE A LA DISPOSITION DES PHARMACIENS POUR LES MEDICAMENTS CARDIOVASCULAIRES.

Jury :

Président : M. Jean-Louis MERLIN
Directeur : M. Jean-Louis MERLIN

Juges : Mme Denise BAGREL
Mme Colette KELLER DIDIER
Mme Nathalie THILLY
M. Gérard SIEST

Vu,

Nancy, le 3 mars 2011

Le Président du Jury Le Directeur de Thèse

Pr. Jean-Louis MERLIN

Vu et approuvé,

Nancy, le 08 mars 2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 10. 03. 2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE

C. CARDEVILLE-ATKINSON

N° d'enregistrement : 3563

N° d'identification : 3563

Thérapie personnalisée :

Informations de pharmacogénétique à la disposition des pharmaciens pour les médicaments cardiovasculaires.

Thèse soutenue le 30 mars 2011
Par Christiane Visvikis-Piotte

La pharmacogénétique est définie comme l'étude des facteurs génétiques influençant la réponse de l'organisme aux médicaments.

Dans cette thèse, nous avons tout d'abord décrit les différentes affections cardio-vasculaires ainsi que leur traitement en mettant en évidence la part génétique importante intervenant dans plusieurs classes thérapeutiques.

Nous avons ensuite recherché les informations de pharmacogénétique susceptibles d'être disponibles pour le pharmacien dans le cadre de son exercice officinal. Tout d'abord dans le Vidal puis dans les banques de données internet et enfin dans la littérature médicale.

Trois constatations essentielles sont apparues. Tout d'abord la pauvreté des informations disponibles dans le Vidal, première source d'information lors de l'exercice officinal. Deuxièmement, la faible accessibilité des informations bibliographiques tant papiers que numériques (Internet) .L'utilisation d'un vocabulaire spécifique parfois difficile d'accès, la barrière de la langue (les outils les plus riches étant écrits en anglais) sont autant d'éléments réduisant leur potentiel d'utilisation. Ce dernier point pourrait être amélioré par l'introduction de la pharmacogénétique dans le cursus général ou dans la formation continue obligatoire. Enfin, nous nous sommes rendu compte que les informations concernant les médicaments génériques étaient moins détaillées que celle des monographies des princeps. Ce dernier point pourrait être amélioré par la création d'une sous section spécifique obligatoire dans les monographies.

MOTS CLES : pharmacogénétique, cardio-vasculaire, biomarqueurs, information

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Jean-Louis Merlin		**Bibliographique** ☐

Thème numéro 3 : médicament.