

Revue documentaire et comparaison des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'amlopidine, du sildénafil et du fluconazole

Pelletier R, Lebel D, Bussièrès JF

¹Département de pharmacie et Unité de recherche en pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine,

²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal

Introduction

Une majorité des médicaments commercialisés au Canada ne comportent pas d'indications et de posologies pour la population pédiatrique. Les cliniciens sont forcés d'utiliser ces médicaments en tenant compte de données parcellaires publiées dans la littérature, dans les ouvrages de référence, selon l'expérience et la réponse clinique chez les patients.

Dans le cadre de nos travaux visant à établir un protocole structuré de pharmacocinétique clinique applicable à de petites cohortes de patients traités avec un médicament ciblé, et ce, afin notamment de mieux connaître la pharmacocinétique de ce médicament, de confirmer l'absorption d'une préparation magistrale, d'expliquer la présence d'un effet indésirable ou d'une non réponse thérapeutique, nous avons exploré les données de nature pharmacocinétique disponibles dans la littérature.

Dans le cadre d'un stage de quatre mois au programme de Baccalauréat en sciences biopharmaceutiques (BSBP), nous nous sommes intéressés aux données de pharmacocinétique et de pharmacodynamie relatives à certains médicaments utilisés en pédiatrie.

Objectifs

Objectif principal : Décrire et comparer la nature des données pharmacocinétiques (pK) et pharmacodynamiques (pD) disponibles chez l'adulte et en pédiatrie.

Objectif secondaire : Établir une stratégie de recherche reproductible et efficace sur Pubmed pour retracer rapidement les paramètres pK et pD pour un médicament donné.

Méthode

Trois agences réglementaires et deux bases de données scientifiques ont été choisies pour extraire les monographies détaillées ou scientifiques :

- Santé Canada : Base de données sur les produits pharmaceutiques (BDPP)
- Food and Drug Administration (FDA) : Drugs@FDA
- European Medicines Agency (EMA) : Base de données publique des médicaments du Ministère des affaires sociales, de la Santé et des Droits des Femmes de la République française
- Micromedex : DRUGDEX et DrugPoint Summary
- Up-To-Date :

Les informations pertinentes ont été extraites des cinq documents sources selon les catégories suivantes :

- Paramètres cinétiques généraux
- Parcours pk (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination — ADME)
- Posologie recommandée dans la population pédiatrique
- Différences majeures en pk dans la population pédiatrique
- Études dans la population pédiatrique

Pour établir une méthode de recherche dans PubMed, différentes stratégies ont été tentées par essai et erreur. La pertinence des articles identifiés a été évaluée selon les critères suivants :

- La molécule cible est le sujet majoritaire de l'article et/ou
- Les données recueillies proviennent de mesures chez l'humain et/ou
- Des données pk pertinentes sont mentionnées dans l'abrégié et/ou
- L'abrégié décrit une méthode de quantification et/ou
- L'article décrit un étude comparative
- L'article propose une revue de l'information disponible sur la molécule d'intérêt avec mention de la pK ou de la population pédiatrique

Résultats et discussion

Objectif principal

Les données pour le sildénafil et pour le fluconazole ne sont présentées que dans l'article publié.

Le **tableau I** est un exemple du profil synthèse des paramètres pK et pD obtenu pour l'amlopidine

Catégories	Amlodipine		Remarques
Paramètres cinétiques généraux	Dose de 5 mg : •Cmax : 5.8 ng/mL •Tmax : 7.9 heures •ASC0-inf : 293 ng h/mL	Dose de 10 mg •Général •Tmax : 6 à 12 heures •T1/2 : 30 à 50 heures •22 à 50 ans •Cmax : 8.1 ng/mL •Tmax : 6.4 heures •T1/2 : 59.6 heures •ASC0-24h : 162.9 mg x h/mL •60 à 77 ans •Cmax : 10.3 ng/mL •Tmax : 6.5 heures •T1/2 : 58.6 heures •ASC0-24h : 207.2 mg x h/mL	<ul style="list-style-type: none"> •Information présente : Santé Canada et Micromedex •Information absente : FDA, EMA et Up-To-Date •Information plus facilement identifiable et détaillée sur Micromedex mais dose d'amlopidine différente que celle de Santé Canada
Parcours pharmacocinétique du médicament (ADME)	Absorption/ Biodisponibilité : •Tmax : 6 à 12 heures •F : entre 64 et 90% •Aucun effet de la nourriture Distribution •Vd : 21 L/Kg •Liaison aux protéines : 93 à 98% •État d'équilibre atteint après 7 à 8 jours	Métabolisme •90% métabolisé en métabolites inactifs •Isoenzyme principale CYP3A4 Élimination •Urine : 10% de la dose inchangée et 60% de la dose en métabolite •Demi-vie d'élimination : 35 à 50 heures	<ul style="list-style-type: none"> •Information présente dans toutes les sources documentaires •Information identique d'une source à l'autre •Aucune source ne fournit d'information supplémentaire
Posologie recommandée dans la population pédiatrique	Enfants de 6 ans et moins : •Non recommandée •Effet de l'amlopidine inconnu dans cette population •Une étude (n=11) suggère le besoin de dose plus élevée en mg/kg	Enfants de 6 à 17 ans : •2,5 à 5 mg DIE •Aucune étude sur les doses supérieures à 5 mg •Dose initiale de 2.5 mg puis augmentation à 5 mg si après 4 semaines la tension artérielle n'est pas optimale (EMA) •Ajustement des doses aux 5 à 7 jours (Micromedex)	<ul style="list-style-type: none"> •Information présente dans les cinq sources documentaires •Sources unanimes sur la dose et la tranche d'âge visée •Schéma d'ajustement présent seulement dans Micromedex et EMA •Schéma d'ajustement posologique différent d'une source à l'autre
Différences majeures en pharmacocinétique dans la population pédiatrique	•Cl et Vd similaire à l'adulte (si ajusté selon le poids) •Ka supérieure d'environ 50% dans la population pédiatrique • Enfant : 0.85h-1 • Adulte : 0.55h-1 •Besoin de dose plus élevée que l'adulte	•Études préliminaires démontrent une Cl et un Vd plus élevés chez les enfants de moins de 6 ans que les enfants de plus de 6 ans	<ul style="list-style-type: none"> •Information présente: Santé Canada, FDA, Micromedex et Up-To-Date •Information absente: EMA • Constante d'absorption (Ka) selon Santé Canada mais aucune mention dans les autres sources documentaires •Up-To-Date est plus détaillée et l'information est plus facilement identifiable •Up-To-Date mentionne les différences chez les de moins de six ans même si non indiqué à cette âge •Micromedex pauvre en information
Études dans la population pédiatrique	•A randomized, placebo-controlled trial of amlodipine in children with hypertension. (Flynn, 2004) •Population pharmacokinetics of amlodipine in hypertensive children and adolescents. (Flynn, 2006)	•Efficacy of amlodipine in pediatric patients with hypertension (Tallian, 1999) •A randomized prospective crossover trial of amlodipine in pediatric hypertension (Rogan, 2000) •Antihypertensive efficacy of amlodipine in children with chronic kidney diseases. (Von Vigier, 2001)	<ul style="list-style-type: none"> •Information présente : Santé Canada, FDA, EMA et Up-To-Date •Information absente : Micromedex •L'étude de Flynn and all est présente dans toutes les sources •Chaque source documentaire fournit de l'information complémentaire

Légende Cmax : concentration plasmatique maximale; Tmax : temps pour atteindre la Cmax; T1/2 : temps de demi-vie d'élimination; ASC0-24h ou AUC0-24h, OU SSC0-24h : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps pour 24 heures; ASC0-∞ ou AUC0-∞, OU SSC0-∞ : Aire sous la courbe concentration plasmatique en fonction du temps extrapolé jusqu'à l'infini; Vd : Volume de distribution

- Un total de 1350 articles étaient présentés des 15 documents recensés (5 par médicament) dont 901 pour l'amlopidine. Santé Canada avait 21 références, Micromedex avait 872 références et Up-To-Date 26 références. La FDA et l'EMA n'avaient aucune référence mentionnée.
- Aucune référence n'étant reliée au contenu
- Aucune source documentaire est supérieure à une autre en ce qui concerne les données pK et pD
- Pertinence de chaque source documentaire va dépendre de la molécule étudiée et de la région de publication
- Des informations contradictoires ont été observées et étaient non reliées à la date d'approbation du médicament ou la dernière date de mise à jour du document

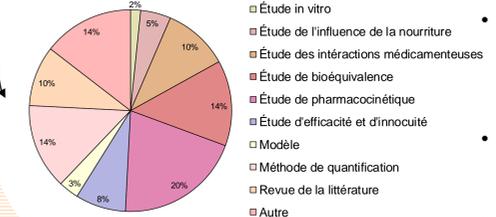
Objectif secondaire

Les données pour le sildénafil et pour le fluconazole ne sont présentées que dans l'article publié.

Tableau II Stratégies de recherche PubMed pour l'amlopidine

Quelques stratégies de recherche	Articles (n)	Articles pertinents (n, % pertinence)
"amlodipine"[All Fields]	4343	Non applicable
"Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND (English[lang] OR French[lang])	152	66 (43%)
"Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (French[lang] OR English[lang]))	124	64 (52%)
("Infant"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) OR "Child"[Mesh] AND "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] AND ("humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR French[lang]))	16	9 (56%)

Figure 1 Représentation graphique de la classification des articles



- Le filtre relatif à l'espèce permet de restreindre les données de pK aux humains
- Une combinaison de terme est préférable à une addition (p.ex. « "Amlodipine/pharmacokinetics"[Mesh] » vs « "Amlodipine"[Mesh] AND "Pharmacokinetics"[Mesh] »)
- Pour la population pédiatrique, il faut inclure trois « Mesh » pour bien couvrir toutes les catégories d'âges (« infant », « Child » et « adolescent »)
- Limites des opérateurs booléens (« et » vs « ou »)

Conclusion

Cette revue documentaire décrit et compare la nature des données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques disponibles chez l'adulte et en pédiatrie pour l'amlopidine, le sildénafil et le fluconazole.

Aucune source documentaire n'est supérieure aux autres en ce qui concerne les données relatives à la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des médicaments.

Nous pensons qu'il faut au moins trois sources documentaires, et préférablement deux monographies et une base de données afin d'établir un profil pharmacocinétique et pharmacodynamique complet d'un médicament.

Cette étude ne permet pas d'établir une stratégie de recherche optimale reproductible et optimale sur Pubmed pour retracer rapidement les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques pour un médicament donné. Les exemples proposés constituent toutefois un canevas préliminaire afin d'explorer à plus large échelle sur un plus grand nombre de molécules une stratégie polyvalente.

Contact: jf.bussieres@sss.gouv.qc.ca

Conflit d'intérêt : Aucun

Financement : Aucun

Affiche présentée au congrès annuel du RQRM, 1er-2 juin 2015, Québec

Les détails complets sont disponibles dans les Annales de l'URPP: <https://urppchusi.wordpress.com/annales/>

