

Titre : Variabilité de la réponse pharmacologique, modélisation et influence des plans expérimentaux.

Résumé: Le nombre croissant de patients ayant une maladie chronique, pour la plupart assujettis à la prise d'un traitement au long terme, justifie l'exploration et la caractérisation des facteurs phénotypiques et génétiques de la réponse pharmacologique. L'identification et l'estimation de la variabilité pharmacocinétique-pharmacodynamique impliquée dans la réponse à un traitement sont des étapes indispensables de cette exploration pour aboutir à une médecine de précision.

Nous avons étudié la réintroduction des β -bloquants après chirurgie cardiaque dans une cohorte multicentrique prospective conduite chez des patients recevant un traitement chronique par β -bloquants et ayant subi une chirurgie cardiaque. Avec une analyse par landmark, nous avons montré l'efficacité, sur la prévention de la survenue de fibrillation auriculaire, de la réintroduction de β -bloquants 72h après chirurgie cardiaque.

Nous avons modélisé, par approche de population, les données de concentrations sérique, érythrocytaire et urinaire du lithium à libération prolongé administré en une prise par jour chez des patients bipolaires sous traitement depuis au moins deux ans. Un protocole de recherche clinique a ensuite été rédigé, avec une optimisation des temps de prélèvements, basée sur le modèle pharmacocinétique obtenu, pour caractériser les variabilités inter- et intra-individuelle et identifier les facteurs prédictifs de la réponse prophylactique au lithium

Nous avons évalué, par simulation, l'impact du plan expérimental croisé par rapport au plan parallèle, ainsi que le choix du modèle statistique d'analyse, pour des études pharmacogénétiques évaluant deux traitements (candidat et référence) lorsqu'un polymorphisme génétique augmente ou non l'efficacité du traitement candidat par rapport à la référence. Les résultats de cette étude de simulation montrent que le choix du modèle d'abord, puis le choix du plan expérimental ensuite affectent fortement non seulement l'erreur de type I et la puissance de détecter une interaction gène-traitement, mais aussi l'attribution correcte du traitement.

Ces travaux confortent la nécessité d'utiliser des outils statistiques et des plan expérimentaux adéquats dans l'analyse d'un essai clinique ou d'une étude pharmaco-épidémiologique pour caractériser et quantifier la variabilité de la réponse pharmacologique.

Mots clefs : Médecine de précision, Interaction gène-traitement, Pharmacométrie, Landmark, Plan expérimental croisé, β -bloquants, Lithium à libération prolongé