

La variation ethnique dans la réponse aux psychotropes

L'idée selon laquelle les médicaments produisent un effet similaire chez tous les individus, quelle que soit leur appartenance ethnique, est aujourd'hui encore largement répandue. Les études cliniques visant à vérifier l'efficacité et la sécurité des médicaments avant leur mise en marché ne tiennent pas compte, pour la plupart, de l'ethnicité. Il en va de même pour les cliniciens qui prescrivent des médicaments sans considérer l'ethnicité du patient. Or, au cours des dernières années, des recherches ont révélé qu'il existe une variation dans la réponse aux médicaments selon l'origine ethnoculturelle du patient.



Par Lise Bouchard, Ph.D.

On sait que l'effet d'un médicament dépend de la présence de celui-ci dans les sites d'action ainsi que d'une concentration appropriée dans le corps. La pharmacocinétique s'intéresse au rôle de facteurs tels les taux d'absorption et de distribution, le liage aux protéines, la biotransformation et l'excrétion qui expliquent les différences individuelles ayant trait au dosage et à la réponse aux médicaments. Par ailleurs, on reconnaît généralement que la pharmacodynamique d'un médicament, quant à elle, est influencée par l'âge, le sexe, les hormones, la distribution des graisses, la taille corporelle, les maladies, la diète, et les médicaments consommés. Un aspect étonnant et moins connu par contre, est que la pharmacodynamique est également affectée par l'ethnicité du patient.

D'importantes découvertes ont été réalisées dans le domaine de la pharmacologie transculturelle depuis les années 1960. Celles-ci ont levé le voile sur l'existence de différences dans la réponse aux médicaments chez différents groupes ethniques.

Comme on le sait, les médicaments sont dégradés par les voies métaboliques suivantes: la glucuronidation, qui est responsable de la dégradation de plusieurs médicaments, l'acétylation (activité acétyl transférase), l'oxydation (cytochrome P-450), l'hydrolyse (cholinestérase), la deshydrogénase de l'alcool, la glucosidation, etc.

Déjà dans les années 1960, deux études pionnières révèlent des résultats surprenants. Dans leur étude comparative, Denber et ses collaborateurs (1962) font état de différences entre des patients de Manhattan et de Belgique. Les chercheurs ont en effet noté que les patients américains nécessitaient

une dose de psychotropes dix fois supérieure à celle administrée aux patients belges. De plus, ils affichaient une amélioration moindre, ainsi que moins d'effets secondaires¹. Une autre étude, réalisée par Jilek en 1964, a révélé que de faibles doses de phénobarbital étaient suffisantes pour supprimer les crises d'épilepsie chez les Wapogoro d'Afrique de l'Est².

Plus récemment, en 1992, Klemetsdal et son équipe ont découvert que les membres du peuple Sami, en Norvège, présentent une thiopurine méthyl transférase 29 % plus active que les Caucasiens. On a également observé que la glucuronidation est deux fois plus efficace chez les Caucasiens que chez les Chinois vivant en Suède. De plus, on a vu que le sérum cholinestérase qui agit dans le métabolisme de la cocaïne, de l'aspirine et de la procaïne, est rare chez les Inuits et les Pygmés³.

Suite à la page 26



Suite de la page 24

Génétique des différences pharmacocinétiques

La plupart des psychotropes sont métabolisés par une des enzymes du cytochrome hépatique P-450. Les deux isoenzymes les plus fréquentes du P-450 sont la IID6 (débrisoquine) et la IIC19 (méphénytoïne hydroxylase). Selon l'efficacité de leurs isoenzymes, les individus sont considérés comme étant des métaboliseurs lents ou rapides.

L'isoenzyme IID6 (débrisoquine) est responsable du métabolisme de la plupart des antidépresseurs et des antipsychotiques. Entre 2,9 % et 10 % des Euro-américains sont

des métaboliseurs lents, alors que ce pourcentage bondit à 33 % en ce qui concerne les Afro-américains et les Asiatiques. Il semble donc que le métabolisme des antidépresseurs et des antipsychotiques soit réduit du tiers chez ces deux derniers groupes.

L'isoenzyme IIC19 (méphénytoïne) est responsable de la métabolisation des benzodiazépines et de quelques anti-dépresseurs. On considère que 3 % des Euro-américains sont des métaboliseurs lents, alors que ce pourcentage s'élève entre 18 à 25 % chez les Asiatiques et les Afro-américains. On observe donc un plus faible taux de métabolisme chez les membres de sociétés non-occidentales. Les

implications cliniques de ces découvertes devraient influencer les décisions concernant le dosage des psychotropes et le contrôle des effets indésirables.

Les psychotropes et l'ethnicité

Il existe un grand éventail d'études sur la pharmacogénétique des psychotropes, ainsi que des études pharmacologiques comparatives. Ainsi, une étude menée par Henry et ses collaborateurs a révélé une élimination plus lente des benzodiazépines, des effets secondaires plus importants sur le plan cognitif, ainsi qu'une plus grande réduction de l'anxiété chez les Asiatiques et les Afro-américains que chez les Caucasiens.

Par ailleurs, il est intéressant de noter que les psychiatres asiatiques emploient des doses plus faibles d'imipramine et d'amitriptiline que les médecins américains. De plus, dans une étude (Allen et coll., 1977), après avoir administré 50 mg de clomipramine (tricyclique) à de jeunes volontaires, on a observé que le niveau de clomipramine dans le sang était plus élevé chez les participants d'origine indienne ou pakistanaise que chez les Caucasiens⁴. Il ressort donc que de façon générale, les Asiatiques nécessitent une dose d'antidépresseurs correspondant à la moitié de celle recommandée pour les Caucasiens⁴. De plus, les effets indésirables sont plus fréquents et graves chez les patients d'origine asiatique.

La vigilance est de rigueur

Il existe de véritables différences ethniques quant à la réponse aux psychotropes et aux effets thérapeutiques de ces derniers. Il faut être vigilant en ce qui concerne les effets secondaires, et il serait préférable de débiter le traitement avec de faibles doses que l'on peut augmenter lentement. Il faut également prendre en considération l'histoire clinique du patient et sa réponse dans le passé à des médicaments similaires. Il est urgent que les cliniciens et les pharmaciens soient mieux informés quant aux facteurs ethnoculturels qui interviennent dans la

pharmacothérapie. Ce faisant, les pharmaciens, par exemple, pourraient jouer un rôle important dans l'adhésion au traitement en conseillant les patients qui ressentent d'importants effets secondaires à cause d'une dose trop élevée de médicaments et qui risquent de ce fait, d'abandonner le traitement.

Par ailleurs, l'efficacité et la toxicité devraient être examinées parmi plusieurs groupes ethnoculturels. Car est-il admissible que des essais cliniques pour un médicament soient réalisés dans un seul groupe ethnique et que ce médicament soit par la suite utilisé dans le reste du monde. ■

Références :

1. Denber Hc., Collard J. Differences in biological reactivity to haloperidol in 2 groups of psychotics, American and European. Acta Neurol Belg. 1962 Jun; 62:577-88.
2. Jilek LA. Mental Diseases and Epilepsy in Tropical Africa. Fortschr Neurol Psychiatr Grenzgeb. 1964 May; 32:213-59.
3. Klemetsdal B., Tollefsen E., Loennechen T. et al. Interethnic difference in thio-purine methyltransferase activity. Clin Pharmacol Ther. 1992 Jan; 51(1):24-31.
4. Allen JJ., Rack PH., Vaddadi KS. Differences in the effects of clomipramine on English and Asian volunteers. Preliminary report on a pilot study. Postgrad Med J. 1977;53 Suppl 4:79-86.

Aussi :

Lin K-M., Polland, R.E., Nakasaki, G. (Eds.). Psychopharmacology and psychobiology of ethnicity. American Psychiatric Press, Washington, D.C., 1993.