



SOUTENANCE DE THÈSE



JESSICA HINDI

Exploration de l'influence du sexe sur la posologie
et les concentrations de médicaments

Vendredi, 6 décembre 2024 à 13 h 30
Salle S1-125 du Pavillon Jean-Coutu

JURY DE THÈSE	
Présidente-rapporteuse : Katherine Desforges	Membre du jury : Maxime Tremblay-Gravel
Directeur : Simon De Denus	Examinatrice externe : Julie Méthot
Représentant des ESP : Michel Roger	

RÉSUMÉ

Les femmes ont souvent été sous-représentées lors des études cliniques, surtout les études de phase I, ce qui a mené à un régime de dosage « standard » pour tous pour la très grande majorité des médicaments commercialisés. Ce dosage défini chez une population principalement masculine peut entraîner des concentrations et un risque d'effets indésirables plus élevés chez les femmes, en raison des différences pharmacocinétiques (PK) entre les sexes.

Cette thèse explore d'abord l'effet du sexe sur les doses et concentrations de métoprolol et d'allopurinol (et son métabolite actif, l'oxypurinol). Nous avons démontré que les femmes avaient des ratios concentration:dose de métoprolol et d'oxypurinol significativement plus élevés que les hommes de 21 % et 60 %, respectivement. Le sexe est resté un prédicteur des concentrations de métoprolol après ajustement pour des prédicteurs PK connus. Cependant, le sexe féminin n'était plus significativement associé aux concentrations d'oxypurinol après ajustement pour le poids et le débit de filtration glomérulaire estimé.

Le poids est responsable d'une grande proportion de l'impact du sexe sur la PK. Nous avons donc mené une revue systématique sur l'impact du poids sur la PK des médicaments utilisés dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Les résultats suggèrent que le poids impacte significativement la PK de certains médicaments, bien qu'il y ait un manque de données important.

SOS-PGx (A Study Of the effect of Sex on drug dosing, concentrations and pharmacogenomics in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort) est une étude transversale ayant pour but d'étudier l'impact du sexe sur les doses et concentrations de 47 médicaments fréquemment utilisés pour le traitement et la prévention de maladies cardiovasculaires. L'étude inclut 10 082 participants de la Cohorte hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal (36 % de femmes). Bien que les hommes présentassent une utilisation plus fréquente des médicaments à l'étude, les femmes avaient plus fréquemment signalé des intolérances médicamenteuses. Le sexe féminin était associé à une augmentation des doses d'énalapril et de spironolactone et à une diminution des doses de certaines statines et de la metformine après ajustement pour les prédicteurs de dose connus.

Dans l'ensemble, les projets développés pour cette thèse ont démontré que le sexe a un impact significatif sur les concentrations et les doses de certains médicaments. Nous espérons que ces découvertes ainsi que toutes les futures mettront en évidence la nécessité de recherches plus approfondies sur l'impact du sexe et de lignes directrices plus strictes mises en œuvre par les agences de réglementation.

LISTE DE PUBLICATIONS

Influence of Weight and Body Size on the Pharmacokinetics of Heart Failure Pharmacotherapy: A Systematic Review.

Hindi J, Fréchette-Le Bel M, Rouleau JL, de Denus S.

Ann Pharmacother. 2023. PMID: 37338205

Females present higher dose-adjusted drug concentrations of metoprolol and allopurinol/oxypurinol than males.

Hindi J, Pilon MO, Meloche M, Leclair G, Oussaïd E, St-Jean I, Jutras M, Gaulin MJ, Mongrain I, Busseuil D, Rouleau JL, Tardif JC, Dubé MP, de Denus S.

Clin Transl Sci. 2023. PMID: 36864560

A Study Of the effect of Sex on drug dosing, concentrations and pharmacogenomics in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort (SOS-PGx): methodology and research progress

Pilon M-O, **Hindi J**, St-Jean I, Jutras M, Meloche M, Mongrain I, Provost S, Lemieux Perreault LP, Oussaïd E, Vazquez K, Busseuil D, Cyr MC, Tardif JC, Dubé MP, Leclair G, de Denus S.

[Soumis].

Investigating sex-based difference in drug dosing in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort.

Hindi J, Pilon M-O, St-Jean I, Jutras M, Meloche M, Mongrain I, Provost S, Lemieux Perreault LP, Oussaïd E, Vazquez K, Busseuil D, Cyr MC, Tardif JC, Dubé MP, Leclair G, de Denus S. [En préparation].