

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

Sara Soufsaf

SOUTENANCE DE THÈSE

Mardi 29 août 2023

À 9h30

Pavillon Jean-Coutu

Salle S1-139

Développement et applications d'approches pharmacométriques pour l'individualisation du méthylphénidate dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention : de l'occupation des transporteurs à l'effet clinique.

JURY DE THÈSE

Présidente-rapporteuse : Amélie Marsot

Examineur externe : Roberto Gomeni

Membre du jury : Philippe Vincent

Directrice : Fahima Nekka

Représentant des ESP: Amélie Marsot

Résumé

Le méthylphénidate est un des médicaments les plus prescrits pour les patients ayant un trouble déficitaire de l'attention (TDAH). Comme la réponse au méthylphénidate peut varier d'un patient à l'autre, l'optimisation de la dose passe souvent par une période de titration. Au cours de cette titration, le clinicien, guidé par son expertise, prescrit différents niveaux de dose jusqu'à trouver celle qui convienne au patient. Ceci en fait un processus lourd pour le patient. L'individualisation des doses de méthylphénidate peut donc être améliorée par l'utilisation d'approches pharmacométriques. Ces approches cristallisent les informations connues sur le médicament dans un langage condensé basé sur les mathématiques et statistiques. Ainsi, leur utilisation dans le contexte du méthylphénidate fournit un outil numérique permettant de comprendre sa pharmacocinétique (ce que le corps fait au méthylphénidate) et sa pharmacodynamie (ce que le méthylphénidate fait au corps). Cette thèse se met à la quête de l'enrichissement de ces approches pharmacométriques en trois volets.

La première problématique abordée concerne la grande variabilité interindividuelle dans le traitement du méthylphénidate. Le début de la thèse s'attaque à l'interchangeabilité des médicaments novateurs et génériques ayant une grande variabilité interindividuelle. Une nouvelle méthode est proposée pour comparer efficacement les médicaments selon leur pharmacocinétique. Celle-ci se base sur une méthode établie qui tient compte non seulement de la réponse moyenne d'une population à un médicament, mais aussi de la variabilité interindividuelle dans cette réponse. Cette nouvelle méthode ajoute un paramètre modulable selon le médicament étudié et corrige les problèmes de permissivité des méthodes actuelles.

La pharmacodynamie du méthylphénidate est étudiée dans les deuxième et troisième volets de cette thèse. Il a été rapporté que l'efficacité du méthylphénidate décroît en fin de journée, malgré des concentrations plasmatiques similaires aux premières heures d'administration. Ainsi, suite à la prise de méthylphénidate, une tolérance aigüe se développe dans une même journée. Ce phénomène, observé sur des échelles de mesure cliniques mesurant la réduction des symptômes du TDAH, a déjà été décrit par des approches pharmacométriques. La deuxième partie de cette thèse explore la présence de cette tolérance aigüe au niveau des cibles thérapeutiques du méthylphénidate : les transporteurs de dopamine et norépinéphrine. Un modèle pharmacométrique est créé, décrivant l'interaction du méthylphénidate avec les transporteurs de dopamine et de norépinéphrine. Ce modèle est utilisé pour calculer la performance de différents régimes posologiques et explore le rôle de la norépinéphrine sur les doses nécessaires pour le traitement du TDAH.

Finalement, le troisième volet ajoute la pharmacodynamie sur une échelle clinique, notamment celle du score SKAMP. Grâce au modèle pharmacométrique du deuxième volet, la dernière partie de cette thèse cherche à répondre à la question : comment l'interaction du méthylphénidate avec les transporteurs de dopamine se traduit en effet clinique? Nos résultats indiquent que l'interaction avec les transporteurs se traduit partiellement en effet clinique et que la relation entre ces deux éléments est plus significative en début de journée comparativement au soir.

En somme, cette thèse a exploré les différentes facettes des méthodes pharmacométriques et leur application dans les prescriptions du méthylphénidate chez les patients atteints de TDAH. Les résultats de cette recherche démontrent l'utilité des approches pharmacométriques et ouvrent la porte à une recherche plus poussée afin de guider l'individualisation du méthylphénidate.