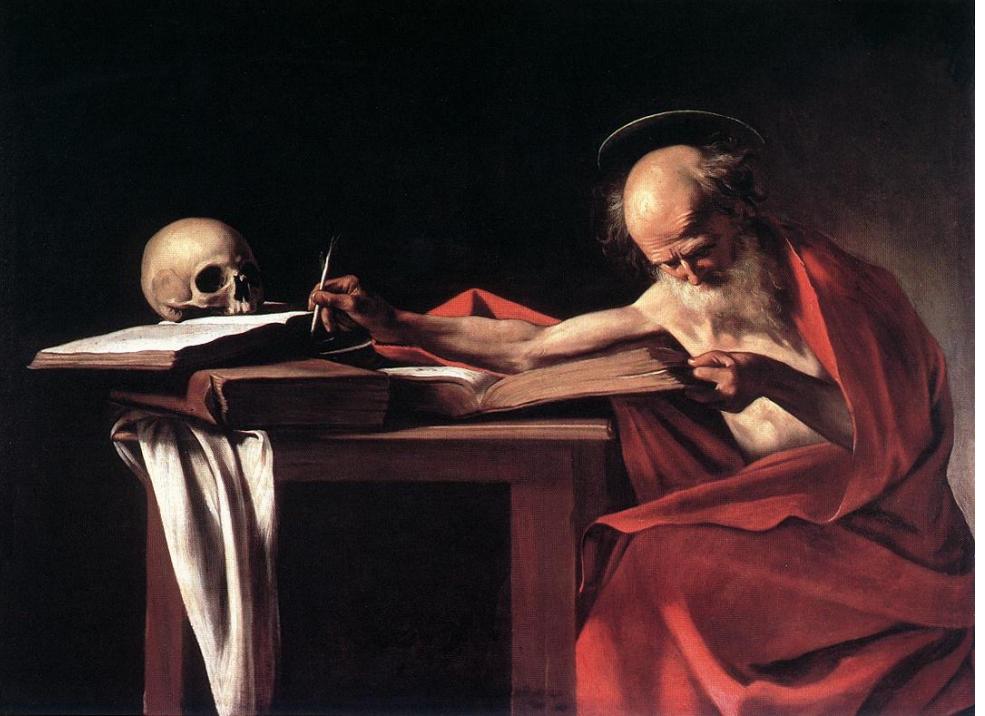


Lecture critique d'article



LECTURE

CRITIQUE



Généralités

L'impact factor d'une revue est un indice (pas une preuve) sur la qualité des articles qui y sont publiés

Journal of
Clinical Pharmacy and Therapeutics



Edited By: Yimin Cui

Impact factor (2021): 2.145

Journal Citation Reports (Clarivate, 2022): 224/279 (Pharmacology & Pharmacy)

Online ISSN: 1365-2710

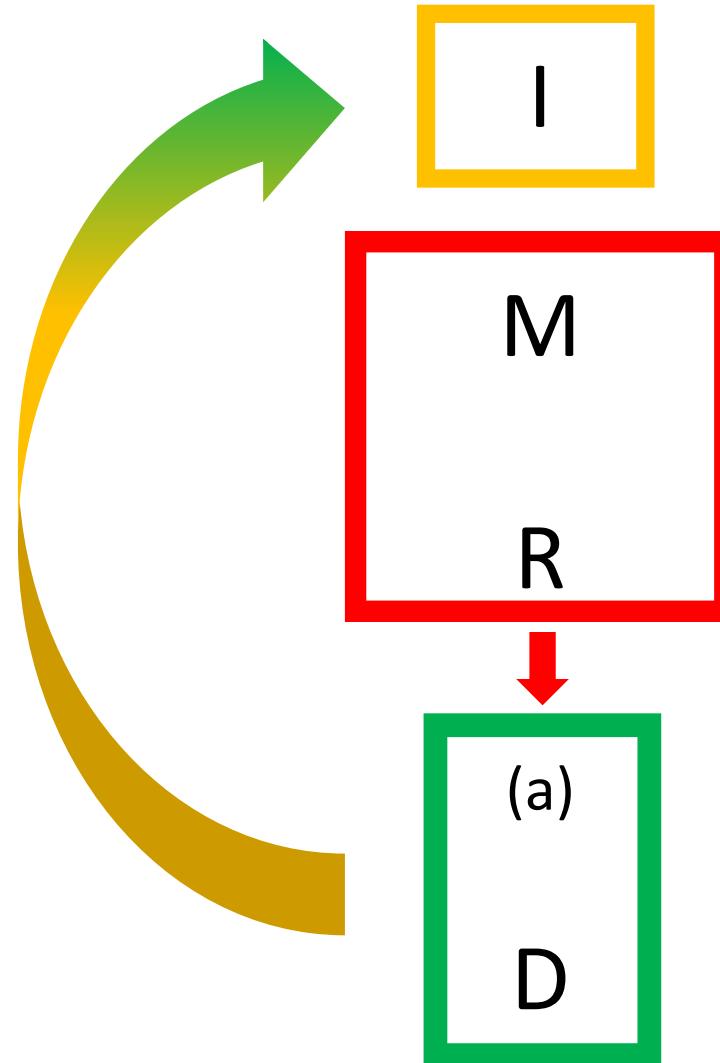
© John Wiley & Sons Ltd

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov> › ... · Traduire cette page · :

CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the ... - PubMed

de MEE Shams · 2006 · Cite 276 fois — **CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine.** J Clin Pharm Ther. 2006 Oct;31(5):493-502. doi:...

Généralités



Introduction en 3 temps : Entonnoir

- Pourquoi ? c'est fréquent, c'est grave, pas ou peu de traitement, ...
- Controverse : on a des données / traitements mais contradictoires ou peu exploitables
- Question à laquelle l'étude va répondre

Matériel et Méthodes :

- Qu'est-ce qu'on va faire et comment ?
- Protocole : « plan IKEA de l'étude »

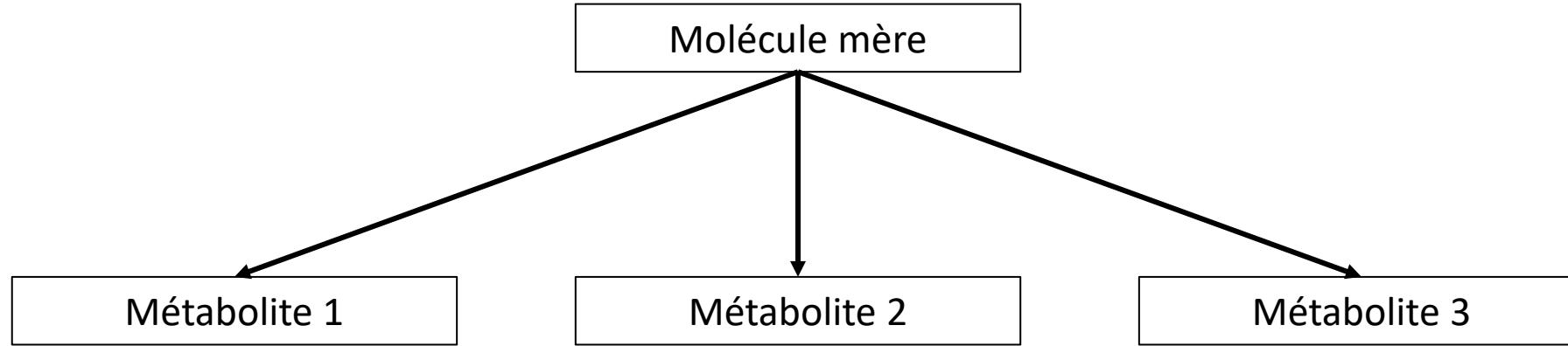
Résultats :

- Le produit du protocole
- Résultats bruts sans interprétation

Discussion :

- Réponses à la (et les) questions de l'introduction au regards des résultats
- Résultat principal
- Au regard du reste de la littérature
- Questions annexes (critères secondaires, physiopatho, ...)
- Forces et faiblesses (auto-critique)
- Perspectives

Question 1 : métabolisme venlafaxine



Venlafaxine

CYP 2D6

O-desméthylvenlafaxine

CYP 3A4

Molécule active

N-desméthylvenlafaxine

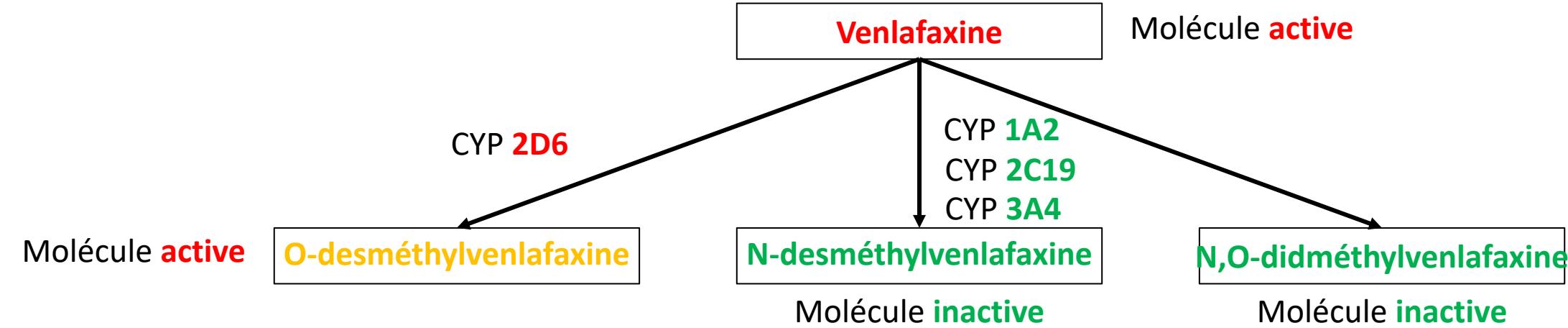
CYP 1A2

Molécule inactive

N,O-didméthylvenlafaxine

CYP 2C19

Question 1 : métabolisme venlafaxine



Question 1 : métabolisme venlafaxine

Molécule **active**

O-desméthylvenlafaxine

CYP 2D6 Polymorphisms (II)

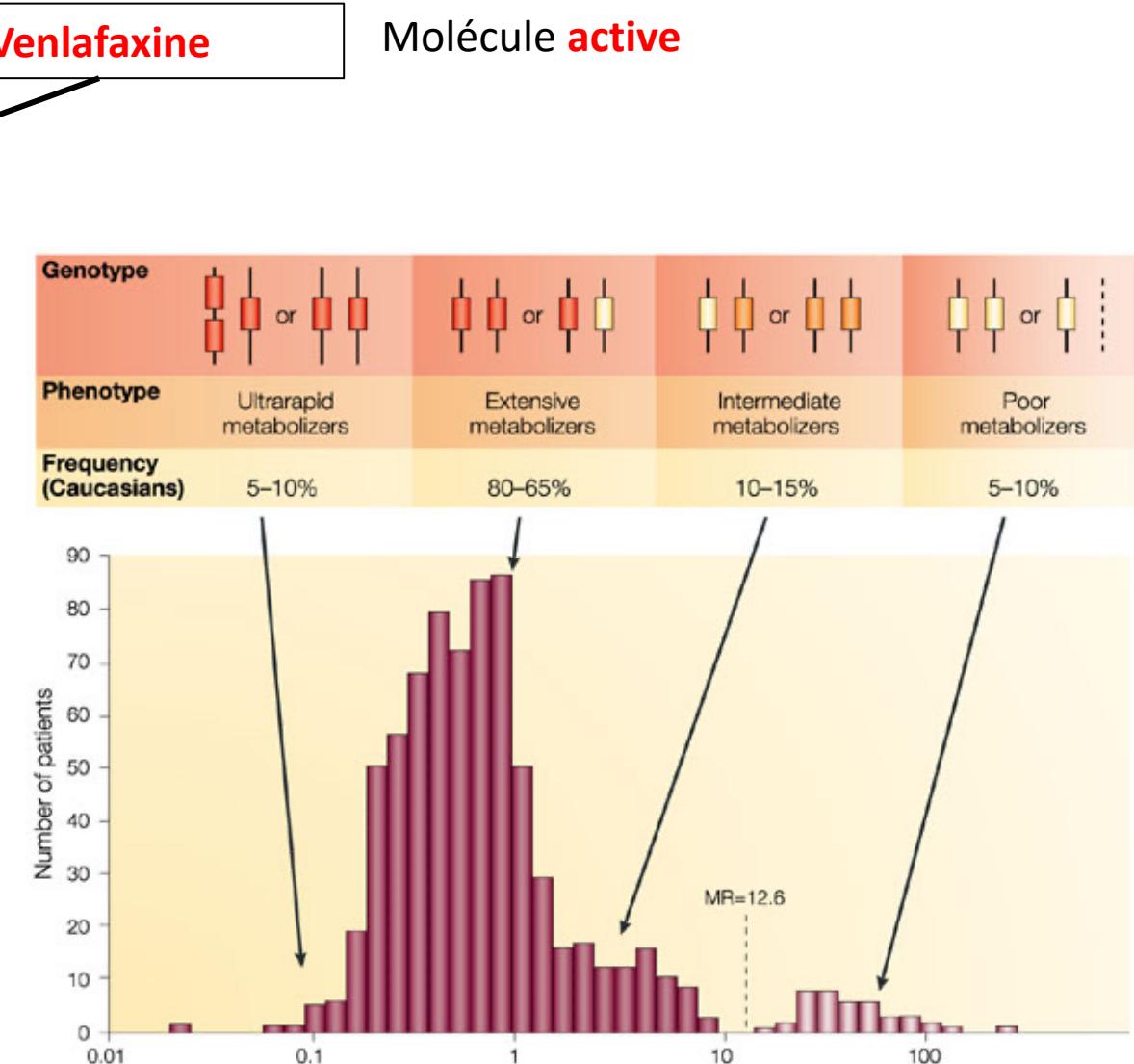
Designation	Characteristic mutation(s)	Enzyme activity	Allelic frequency (%)
<i>CYP2D6*1</i>	Wild type	Normal	
<i>CYP2D6*2</i>	G ₁₇₄₉ C, C ₂₉₃₈ T, G ₄₂₆₈ C substitutions	Normal	30
<i>CYP2D6*3</i>	A ₂₆₃₇ deletion	Deficient	2
<i>CYP2D6*4</i>	G ₁₉₃₄ A substitution	Deficient	22
<i>CYP2D6*5</i>	Gene deletion	Deficient	2
<i>CYP2D6*6</i>	T ₁₇₉₅ deletion	Deficient	2
<i>CYP2D6*7</i>	A ₃₀₂₃ C substitution	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*8</i>	G ₁₈₄₆ T substitution	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*9</i>	(A ₂₇₀₁ –A ₂₇₀₃) or (G ₂₇₀₂ –A ₂₇₀₄) deletion	Decreased	1·5
<i>CYP2D6*10</i>	C ₁₈₅ T, G ₁₇₄₉ C, G ₄₂₆₈ C substitutions	Decreased	1·5
<i>CYP2D6*11</i>	G ₉₇₁ C substitution	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*12</i>	G ₂₁₂ A substitution	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*13</i>	Hybrid: 2D7 exon 1, 2D6 exons 2–9	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*14</i>	G ₁₈₄₆ A substitution	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*15</i>	T ₂₂₆ insertion	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*16</i>	Hybrid: 2D7 exons 1–7, 2D6 exons 8–9	Deficient	0·1
<i>CYP2D6*1 × 2</i>	Gene duplication	Increased	1
<i>CYP2D6*2 × 2</i>	Gene duplication	Increased	1·5
<i>CYP2D6*4 × 2</i>	Gene duplication	Deficient	0·5

Lit: J. van der Weide et al. *Ann. Clin. Biochem.* **36** (1999) 722

10th lecture

Modern Methods in Drug Discovery WS06/07

18



Question 2 : objectif principal de l'étude

I

Introduction en 3 temps : Entonnoir

- Pourquoi ? c'est fréquent, c'est grave, pas ou peu de traitement, ...
- Controverse : on a des données / traitements mais contradictoires ou peu exploitables
- Question à laquelle l'étude va répondre

Introduction

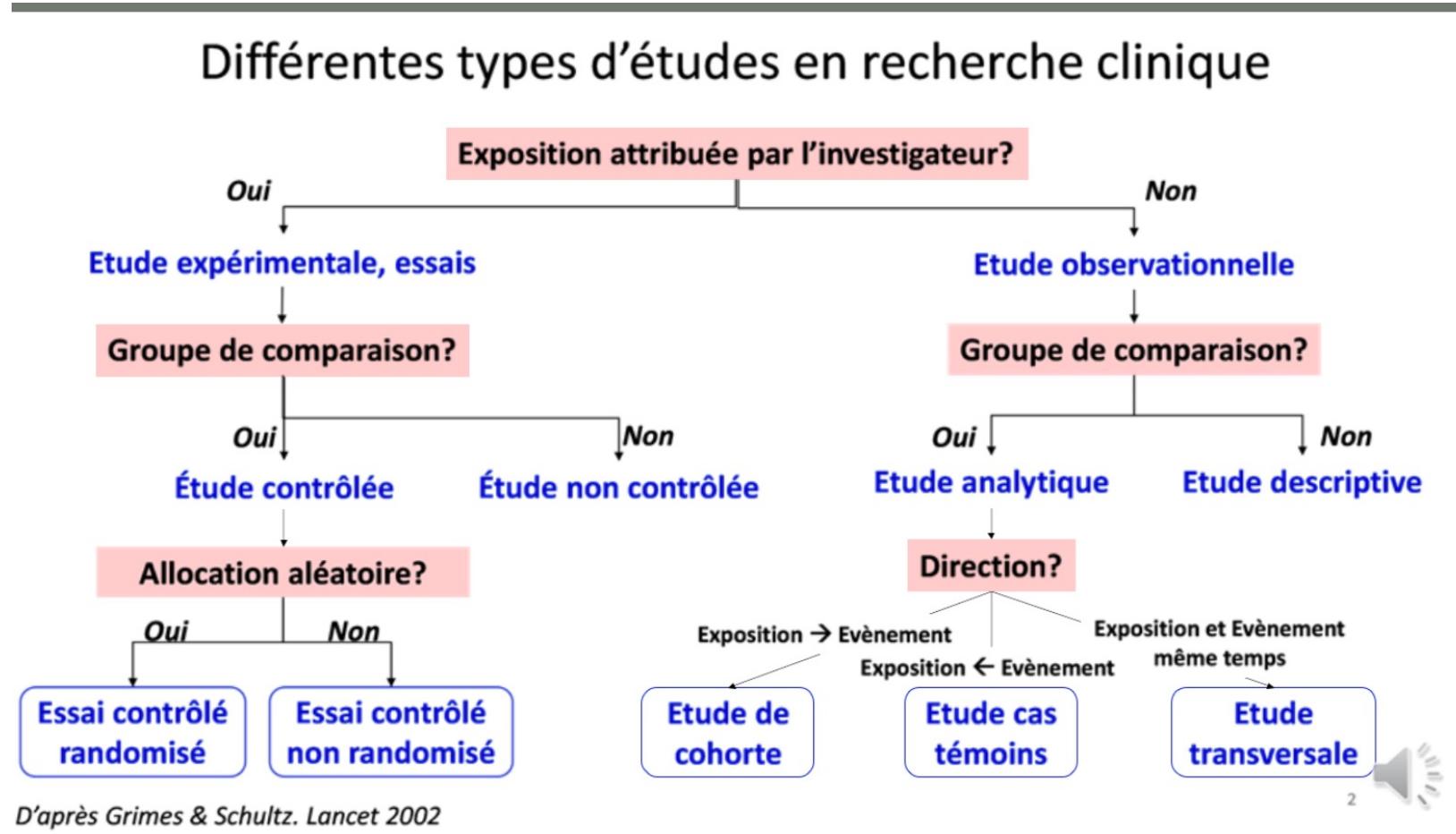
The aim of this study was to investigate possible associations of the O-demethylation phenotype of V with genotype, and pharmacokinetic and pharmacodynamic differences in patients treated with V.

Résumé

Objectives: The aim of this study was to assess whether the O-demethylation phenotype of V has an impact on the pharmacokinetics and clinical outcome.

Le génotype a disparu – il s'agit pourtant du premier « concept » du titre.

Question 2 : objectif principal de l'étude



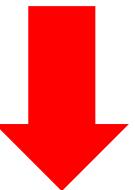
Question 3 : recrutement

M

Matériel et Méthodes :

- Qu'est-ce qu'on va faire et comment ?
- Protocole : « plan IKEA de l'étude »

Patients « dépressifs » entre 18 et 65 ans nécessitant d'un traitement et sans critères d'exclusions



... mais :

- Hospitalisés ou non ?
- Quels traitements contre-indiqués ?
- Inobservance ?
- Un seul centre ?
- Pourquoi « 100 » ? (il y a souvent un delta entre patients recrutés et patients pour qui l'on a pu avoir toutes les données)

... protocole peu détaillé
(pas de description ethnique)

Question 4 : génotypage

M

Matériel et Méthodes :

- Qu'est-ce qu'on va faire et comment ?
- Protocole : « plan IKEA de l'étude »

Comment ?

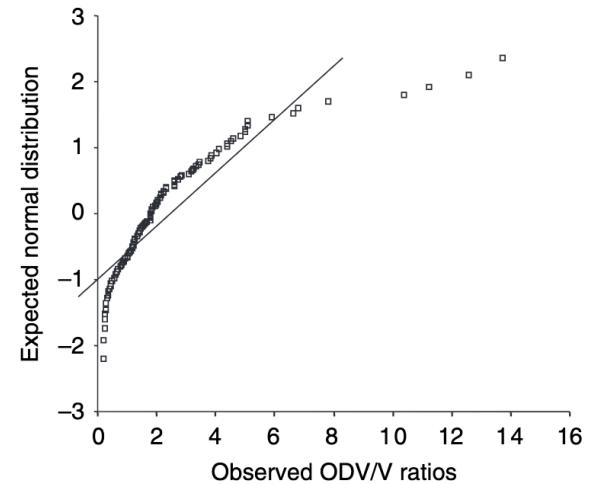
recruited for TDM. From the large sample, patients were selected for genotyping when exhibiting abnormally high or low ratios of concentrations of ODV to V, [ODV/V] (Fig. 1).

Résultats

Genotype–phenotype correlation

A wide interindividual variability of ODV/V ratios was observed in all depressed patients ($n = 100$) and the median (10th–90th percentiles) was 1·8 (0·3–5·2). At least part of this variability could be

Les valeurs seuils sont créées à partir de la population et non de données préalables, si l'échantillon n'est pas représentatif cela compromet la validité des résultats.



Choix après la sélection très discutable

Question 5 : résultats du génotypage – intérêt ?

Table 2. Serum concentrations of venlafaxine (V) and O-desmethylvenlafaxine (ODV) in various patient groups

	Dose of V (mg)	V (ng/mL)	ODV (ng/mL)	V + ODV (ng/mL)	C/D V (ng/mL/mg)	C/D ODV (ng/mL/mg)	ODV/V
All patients (<i>n</i> = 100)							
Median	150·0	93·5	152·0	276·0	0·46	0·87	1·8
Percentiles (25th–75th)	150·0–225·0	50·2–183·0	96·5–227·7	185·0–414·2	0·32–1·1	0·55–1·3	0·87–3·6
Min.–max.	75·0–450·0	14·0–653·0	19·0–499·0	53·0–954·0	0·05–4·3	0·1–4·5	0·07–13·7
Mean (\pm SD)	183·0 (74·4)	143·7 (148·8)	171·3 (107·1)	315·8 (177·2)	0·86 (0·88)	1·0 (0·65)	2·8 (2·7)
Genotyped patients (<i>n</i> = 25)							
Median	225·0	52·0	149·0	226·0	0·23	0·66	2·5
Percentiles (25th–75th)	187·5–262·5	24·5–141·0	82·5–206·5	167·0–342·0	0·11–0·81	0·46–0·90	0·57–6·73
Min.–max.	75·0–450·0	12·0–430·0	28·0–588·0	61·0–813·0	0·07–1·91	0·07–2·61	0·2–13·7
Mean (\pm SD)	214·5 (62·6)	106·2 (115·1)	166·7 (112·9)	272·9 (164·4)	0·48 (0·52)	0·77 (0·52)	4·2 (4·0)

C/D, dose-corrected serum concentration.

Molecular weight of V = 277·4 and of ODV = 263·4.



Aucun, la catégorie mélange des phénotypes ultra-rapides et lents.
Le détail est ici inutile.

Question 6 : génotypage *1/*1

Table 3. Relationship between the assayed CYP2D6 genotype states of 25 depressed patients and plasma concentrations of venlafaxine (V), O-desmethylvenlafaxine (ODV) and N-desmethylvenlafaxine (NDV)

Genotype	*6/*6	*6/*4	*5/*4	All PM	*1/*4	*1/*1	(2x*1)/*4	(2x*1)/*1
Number	1	1	2	4	5	9	1	6
Gender	Male	Male	1 male	3 males	2 males	5 males	Female	4 males
Age (years)	56	47	45.5 (4.9)	48.0 (5.8)	51.2 (11.8)	52.6 (16.2)	51	45.3 (13.5)
Mean (\pm SD)								
Dose (mg/day)	375	75	300 (106)	262 (143.6)	255 (85.5)	200.0 (64.9)	450.0	212.0 (30.6)
Mean (\pm SD)								
V (ng/mL)	106	117	310.5 (16.2)	211 (115.4)	188.8 (161.7)	77.8 (70.5)	52.0	19.0 (5.2)
Mean (\pm SD)								
ODV (ng/mL)	28	36	78 (8.4)	55 (27.2)	134.2 (41.0)	206.6 (156.5)	252.0	194.1 (63.3)
Mean (\pm SD)								
NDV (ng/mL)	287	91	183 (40.3)	172 (86.6)	110.4 (42.5)	50.8 (25.5)	44.0	24.0 (6.2)
Mean (\pm SD)								
ODV/V	0.20	0.30	0.25 (0.01)	0.25 (0.04) ^a	1.16 (0.8) ^b	3.30 (1.90) ^{a,b}	4.8	10.3 (2.7) ^a
C/D V (ng/mL/mg/day)	0.30	1.50	1.1 (0.4)	1.02 (0.58) ^c	0.8 (0.7)	0.35 (0.26) ^{c,d}	0.1	0.08 (0.01) ^d
C/D ODV (ng/mL/mg/day)	0.07	0.48	0.28 (0.1)	0.27 (0.18) ^e	0.5 (0.2)	1.00 (0.71) ^e	0.6	0.9 (0.20)
C/D NDV (ng/mL/mg/day)	0.76	1.20	0.62 (0.08)	0.75 (0.32) ^f	0.43 (0.18)	0.24 (0.09) ^f	0.1	0.09 (0.005) ^f

- Le rapport moyen est dans la norme : curieux qu'ils aient été génotypés ?
- Variations au sein du groupe ? La DS n'est pas majeure...
- L'allèle *1 n'est pas retrouvé mais affirmé sur l'absence de mutation retrouvée : sont-ce vraiment des *1/*1 ?

... idem pour géno (2x*1)/*4 ?

Question 7 : relation phénotype - génotype

Table 4. Relationship between therapeutic effects quantified by the clinical global impressions (CGI) score and side effects with different venlafaxine O-demethylation phenotypes

Mean (\pm SD)	PMs (ODV/V \leq 0·3)	UMs (ODV/V \geq 5·2)	EMs [ODV/V (1-5·2)]
Total no. of patients	4	6	64
Daily dose of venlafaxine (mg)	259 ± 143	200 ± 39	190 ± 69
V serum concentration	211 ± 115	21 ± 6	97 ± 64
ODV serum concentration	55 ± 27	206 ± 50	195 ± 104
V + ODV serum concentration	$266 \pm 142\cdot2$	227 ± 53	292 ± 157
ODV/V	$0\cdot25 \pm 0\cdot04$	$10\cdot3 \pm 2\cdot7$	$2\cdot3 \pm 1\cdot1$
No. of patients analysed by the CGI scale	4	6	51
No. of patients analysed for side effects	4	6	63
Mean CGI points per patient	$2\cdot0 \pm 0\cdot8$	$1\cdot7 \pm 0\cdot8$	$1\cdot7 \pm 0\cdot9$
Mean number of side effects per patients	$2\cdot3 \pm 1\cdot0^{**}$	$0\cdot3 \pm 0\cdot5$	$0\cdot49 \pm 0\cdot7$
Mean sodium serum concentration (mmol/L)	$138\cdot0 \pm 2\cdot1^*$	$144 \pm 3\cdot8$	$142 \pm 5\cdot4$

V, venlafaxine; ODV, O-desmethylvenlafaxine; PMs, all poor metabolizers who had two mutant alleles; UMs, ultra rapid metabolizers who had one duplicated active CYP2D6 allele and one active CYP2D6 allele; EMs, extensive metabolizers who had a metabolic ratio ODV/V between 1 and 5·2 (This group includes nine genotyped patients who had two active CYP2D6 alleles and 42 non-genotyped patients who had the same metabolic ratios).

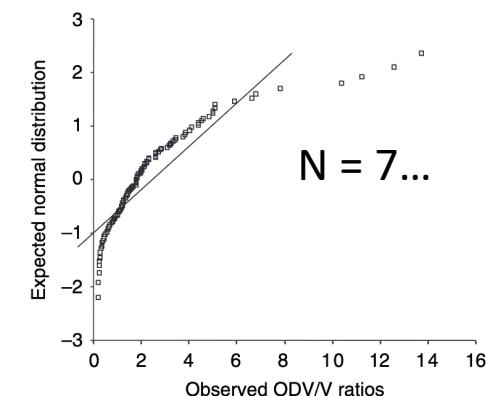
*Significant difference in serum level of sodium (at $P < 0\cdot05$) between PMs and EMs.

**Significant difference in side effects (at $P < 0\cdot005$) between PMs and EMs.

N = 74, alors que 100 patients ?

PM			
Genotype	*6/*6	*6/*4	*5/*4
Number	1	1	2
ODV/V	0·20	0·30	0·25 (0·01)

UM
(2x*1)/*1
6
10·3 (2·7) ^a



Question 8 : Tests statistiques

A quoi sert un test en biostatistique ?

- Pas d'hypothèse préalable
- L'échantillon est-il représentatif ?
- Multiplicité des tests = inflation du risque alpha
- Ne sont représentés que les tests + ou tout les tests ?
- Petit nombre de sujets

Une hypothèse aurait pu être : Il existe une association entre le phénotype de métabolisation de la venlafaxine (définie par différentes catégories en fonction du ratio ODV/V) et le génotype du CYP 2D6.

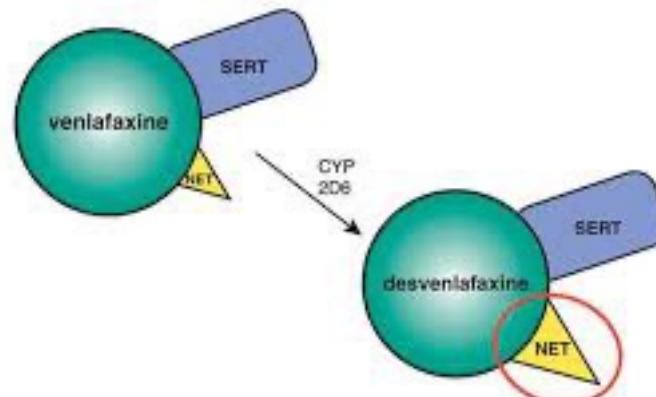
(ng/mL/mg)] were calculated. To study the relationship between therapeutic outcome and incidence of side effects in relation to different genotype states and ODV/V ratios, CGI were scored (very good effect = 3, moderate effect = 2, weak effect = 1 and no effect = 0). The sum of therapeutic effects and the occurrence of side effects per number of patients were compared between these different groups.

Dans la méthodo, il n'est pas mentionné l'analyse statistique sur la relation génotype – rapport ODV/V

Question 9 : réponse clinique

Evaluation :

- A combien de temps après introduction traitement ? *au minimum 7 jours* (précisé dans la partie résultats)
- Choix de l'échelle
(échelle MADRS: 0 – 60 ; HAM-D : 0 – 52)
- Manque de puissance ?
- Si métaboliseur rapide = formation d'un métabolite qui reste actif



Clinical Global Impressions (CGI)

Patient Information		Date	Time		
Patient Name		Day	Month	Year	
			Hour	Min.	
Personal Notes					
1. SEVERITY OF ILLNESS					
Considering your total clinical experience with this particular population, how mentally ill is the patient at this time?		<input type="checkbox"/> Normal, not at all ill <input type="checkbox"/> Borderline mentally ill <input type="checkbox"/> Mildly ill <input type="checkbox"/> Moderately ill <input type="checkbox"/> Markedly ill <input type="checkbox"/> Severely ill <input type="checkbox"/> Among the most extremely ill patients			
2. GLOBAL IMPROVEMENT					
Rate total improvement whether or not in your judgment it is due entirely to drug treatment. Compared to his condition at admission to the project, how much has he changed?		<input type="checkbox"/> Very much improved <input type="checkbox"/> Much improved <input type="checkbox"/> Minimally improved <input type="checkbox"/> No change <input type="checkbox"/> Minimally worse <input type="checkbox"/> Much worse <input type="checkbox"/> Very much worse			
3. EFFICACY INDEX					
		None	Do not significantly interfere with patient's functioning	Significantly interfere with patient's functioning	Outweigh therapeutic effect
Therapeutic Effect		1	2	3	4
4. Marked Vast improvement. Complete or nearly complete remission of all symptoms.		4.00	2.00	1.33	1.00

Question 10 : variabilités

- Age
- Sexe
- Poids
- Pathologies autres
- Co médications
- Etc.

On peut légitimement poser cette question : 13 patients ont reçus une molécule pouvant potentiellement influencer le métabolisme de la venlafaxine par le 2D6

- (i) Pourtant : comédication à l'origine d'une interaction médicamenteuse = critère d'exclusion
- (ii) Aucun n'a eu un ratio aberrant

Table 1. List of co-administered drugs of the patients treated with venlafaxine

Co-medication	No. of patients (n = 100)
None	30
<i>Psychotropic drugs</i>	
Antidepressant drugs	
Doxepin	2
Mirtazapine	19
Paroxetine ^a	1
Reboxetine	2
Trimipramine	5
Antipsychotic drugs	
Amisulpride	1
Haloperidol	1
Melperone ^a	5
Olanzapine	5
Promethiazine	1
Quetiapine	2
Risperidone	8
Sulpiride	1
Benzodiazepines/hypnotics	
Alprazolam	4
Lorazepam	32
Zolpidem	13
Mood stabilizers	
Lamotrigin	2
Lithium	12
Sodium valproate	7
<i>Non-psychotropic drugs</i>	
Acetyl salicylic acid	6
Allopurinol	2
Ascorbic acid	1
Etiléfrin	1
Folic acid	2
Isorbide dinitrate	1
Levodopa + benserazide	2
L-thyroxin sodium	8
Medroxyprogesterone	1
Metformin	1
Metoprolol ^a	7
Potassium chloride	1
Ramipril	2
Theophylline	1

^aCYP2D6-inhibiting drugs.

Question 11 : titre

CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine

Ce n'est pas l'objectif principal de l'article, l'étude n'est pas designé a priori pour étudier l'association entre le polymorphisme et l'effet clinique, ce qui est d'ailleurs un résultat négatif.

Conclusion: The O-demethylation phenotype of V depends strongly on the CYP2D6 genotype. A PM phenotype of CYP2D6 increases the risk of side effects.

Oui mais pour les 75 patients non génotypés ? Peut-on affirmer qu'ils n'avaient *4 *5 *6 ou (2x1*) ?

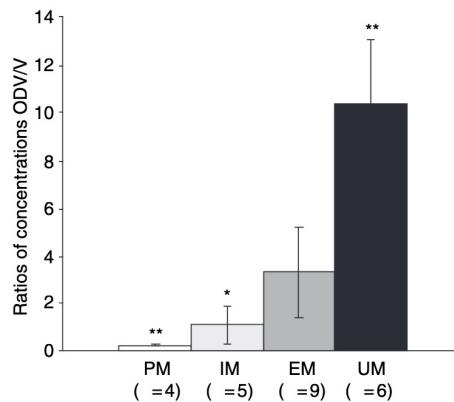


Fig. 3. Relationship between CYP2D6 genotype and ratios of concentrations *O*-desmethylvenlafaxine (ODV)/venlafaxine (V) under steady-state treatment with venlafaxine. PM, poor metabolizers who had two mutant alleles of CYP2D6; IM, intermediate metabolizers who had one active and one mutant allele (*1/*4); EMs, extensive metabolizers who had two active alleles (*1/*1); UMs, ultra rapid metabolizers who had one active and one duplicated active allele (2x*1)/*1. ** $P < 0.01$, PM vs. EM and UM vs. EM, * $P < 0.05$, IM vs. EM.