

Statut MDR1 : quand tester et quelles conséquences ?

C. HUGNET

DESV Médecine Interne des Animaux de Compagnie
Clinique Vétérinaire des Lavandes
Quartier Boulagne. BP 54
26160 LA BEGUDE DE MAZENC
enzovet@wanadoo.fr

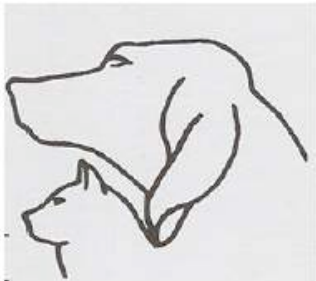
E. ADAMCZYK, F. ROQUE-BURONFOSSE,
X. PINEAU, L. TAVERNIER, N.

BOUCHAGOUR, S. QUEFFELEC
Centre National d'Informations Toxicologiques
Vétérinaires (CNITV). VetAgro Sup, 69280
MARCY L'ETOILE

Conflits d'intérêt : Vice-Président du CNITV,
Co-auteur « Guide Pratique de Toxicologie Clinique Vétérinaire »

VOLTAIRE

« Les médecins administrent des médicaments dont ils savent très peu, à des malades dont ils savent moins, pour guérir des maladies dont ils ne savent rien »



Mutation du gène MDR1 : conséquences sur la prescription



Substrats de la Gp-P codée par MDR1

A visée gastro-entérologique :

- Lopéramide,
- Anti-histaminiques H2 : cimétidine, ranitidine,
- Anti-vomitifs : domperidone, ondansetron.



a) Neurologic signs

Signs	%
Prostration	52.5
Ataxia	25.0
Mydriasis	7.5
Excitation	7.5
Coma	7.5
Blindness	2.5

b) Digestive signs

Signs	%
Vomiting	37.5
Constipation	12.5
Diarrhea	12.5
Colics	10.0
Anorexia	7.5
Meteorism	5.0

Loperamide poisoning in the dog.

Hugnet C, Cadore JL, Buronfosse F,
Pineau X, Mathet T, Berny PJ.

Vet Hum Toxicol. 1996 Feb;38(1):31-3.

c) Cardiac-respiratory
signs

Signs	%
Bradycardia	12.5
Dyspnea	10.0
Cyanosis	5.0

d) Other signs

Signs	%
Hypersalivation	17.5
Hypothermia	12.5
Adipsia	5.0
Dry mouth	5.0
Oliguria	5.0

Mutation du gène MDR1 : conséquences sur la prescription

Substrats de la Gp-P codée par MDR1

A visée cardio-circulatoire :

- Digoxine,
- Digitoxine,
- Quinidine,
- Diltiazem,
- Verapamil,
- Béta-bloquants.



Mutation du gène MDR1 : conséquences sur la prescription

Substrats de la Gp-P codée par MDR1

Immunodépresseurs :
Ciclosporine A,
Tacrolimus.

Anticancéreux :
Doxorubicine,
Vincristine,
Vinblastine,
Actinomycin D,
Mitoxantrone...



Mutation du gène MDR1 : conséquences sur la prescription



Vincristine-induced central neurotoxicity in a collie homozygous for the ABCB1 Δ mutation

L. KRUGMAN, J. N. BRYAN, K. L. MEALEY AND A. CHEN

Department of Veterinary Clinical Sciences, Washington State University, Pullman, Washington, USA

J Vet Intern Med 2008;22:996–1000

ABCB1-1 Δ Polymorphism Can Predict Hematologic Toxicity in Dogs Treated with Vincristine

K.L. Mealey, J. Fidel, J.M. Gay, J.A. Impellizeri, C.A. Clifford, and P.J. Bergman

Table 2. ABCB1 genotype, herding breed status, vincristine dosage range, and hematologic toxicity grade for canine lymphoma patients included in this study.

ABCB1 Genotype	Number of Dogs and Breed	Vincristine Dose Range (mg/M ²)	Neutropenia Grade					Thrombocytopenia Grade				
			0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Mutant/Mutant	4 herding breed dogs ^a	0.5–0.7	—	—	2	—	2	2	1	1	—	—
Mutant/WT	4 herding breed dogs ^b	0.5–0.7	2	2	—	—	—	1	1	2	—	—
WT/WT	17 herding breed and 9 nonherding breed dogs	0.5–0.7	23	1	1	1	—	25	—	1	—	—

^aAll Collies.

^b3 Collies, 1 Australian Shepherd.

Mutation du gène MDR1 : conséquences sur la prescription

J Vet Intern Med 2010;24:579–586

Pharmacokinetic Modeling of Doxorubicin Pharmacokinetics in Dogs Deficient in ABCB1 Drug Transporters

D.L. Gustafson and D.H. Thamm

Background: The identification of dogs defective in ATP-binding cassette transporter B1 (ABCB1, MDR1) activity has prompted questions regarding pharmacokinetics (PK), efficacy and toxicity of ABCB1 substrates in these dogs.

Hypothesis/Objectives: Dogs defective in ABCB1 activity (ABCB1_{null}) have doxorubicin (DOX) PK different from that of normal dogs (ABCB1_{wt}). Utilization of a physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model allows computer simulation to study this polymorphism's impact on DOX PK.

Table 2. DOX pharmacokinetic parameters in the serum and tissues of ABCB1_{wt} and ABCB1_{null} Monte Carlo generated populations simulated by PBPK modeling.

PK Parameter ^a	ABCB1 _{wt}		ABCB1 _{null}	
	30 mg/m ² Dose	10 mg/m ² Dose	20 mg/m ² Dose	30 mg/m ² Dose
<i>Serum</i>				
AUC (nM/h)	2,088 ± 507	867 ± 279	1,730 ± 554	2,589 ± 825
C _{max} (nM)	3,152 ± 781	1,086 ± 258	2,181 ± 520	3,286 ± 787
t _{1/2α} (hour)	0.0215 ± 0.0048	0.0216 ± 0.0048	0.0222 ± 0.0050	0.0228 ± 0.0054
t _{1/2β} (hour)	0.42 ± 0.24	0.48 ± 0.28	0.49 ± 0.31	0.47 ± 0.30
t _{1/2γ} (hour)	14.80 ± 2.83	16.23 ± 3.08	16.01 ± 2.89	15.78 ± 2.82
<i>Liver</i>				
AUC _{0–t} (nmol/h/g)	16.58 ± 12.77	9.60 ± 8.42	18.74 ± 16.19	27.43 ± 23.36
C _{max} (nmol/g)	9.33 ± 5.87	3.34 ± 2.20	6.64 ± 4.25	9.92 ± 6.23
t _{1/2λ} (h)	15.31 ± 3.09	14.86 ± 2.63	14.93 ± 2.65	14.48 ± 2.60
<i>Heart</i>				
AUC _{0–t} (nmol/h/g)	8.43 ± 3.55	3.60 ± 1.63	7.00 ± 3.17	10.21 ± 4.63
C _{max} (nmol/g)	6.57 ± 1.42	2.43 ± 0.56	4.76 ± 1.07	6.99 ± 1.56
t _{1/2λ} (h)	15.58 ± 3.08	17.51 ± 3.49	17.38 ± 3.45	17.10 ± 3.43
<i>Gut</i>				
AUC _{0–t} (nmol/h/g)	11.60 ± 5.85	11.17 ± 3.08	21.74 ± 6.01	31.73 ± 8.80
C _{max} (nmol/g)	6.34 ± 2.99	2.66 ± 1.08	5.28 ± 2.10	7.86 ± 3.03
t _{1/2λ} (h)	15.12 ± 3.04	13.58 ± 2.65	13.74 ± 2.66	13.88 ± 2.67
<i>Bone Marrow</i>				
AUC _{0–t} (nmol/h/g)	18.26 ± 8.16	7.09 ± 3.31	13.94 ± 6.88	21.36 ± 9.96
C _{max} (nmol/g)	0.82 ± 0.37	0.32 ± 0.15	0.64 ± 0.30	0.98 ± 0.44



Mutation du gène MDR1 : conséquences sur la prescription

Substrats de la Gp-P codée par MDR1

Stéroïdes :

- Dexamethasone,
- Estradiol...

Macrolides endectocides :

- avermectines
- milbémycines

Antiparasitaire : émodepside

Divers :

- Acépromazine
- Morphine,
- Buprénorphine,
- Butorphanol,
- Phénytoïne,
- Amitriptyline,
- Aglépristone,
- Quinolones,
- Erythromycine.

Sensibilité à l'émodepside chez les chiens porteurs de la mutation du gène MDR1.

- 2008 : A.M.M. européenne du Profender ND (Bayer HealthCare) sous forme de comprimé à destination des chiens
- Anthelminthique contenant du praziquantel et de l'émodepside
- Emodepside (classe des peptides cycliques) : agissant aux jonctions neuromusculaires par stimulation des récepteurs sérotoninergiques, conduisant à une paralysie et la mort des parasites.
- Emodepside : substrat de la glycoprotéine membranaire (P-gp).

Sensibilité à l'émodepside chez les chiens porteurs de la mutation du gène MDR1.

Résumé des caractéristiques du produit : Profender ND (comprimés CN)

4.3 Contre-indications

Ne pas utiliser chez les chiots de moins de 12 semaines ou pesant moins de 1 kg.

Ne pas utiliser en cas d'hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.

4.6 Effets indésirables (fréquence et gravité)

Des troubles digestifs transitoires et légers (e.g. : hypersalivation, vomissement) ont été observés dans de très rares cas.

Des troubles neurologiques transitoires et légers (e.g. : tremblements, incoordination) ont été observés dans de très rares cas.

Le non respect des conditions de jeûne tendait à être une caractéristique de ces cas. De plus, les signes neurologiques observés peuvent être plus sévères (e.g. convulsion) chez les colleys, shetlands et bergers australiens mutants pour *mdr1* (-/-).

Il n'y a pas d'antidote spécifique connu.

4.10 Surdosage (symptômes, conduite d'urgence, antidotes), si nécessaire

Des tremblements musculaires, de l'incoordination et un état de dépression transitoires ont été observés de manière occasionnelle lors de l'administration de doses allant jusqu'à 5 fois la dose recommandée. Chez les Colley mutants pour *mdr1* (-/-), la marge de sécurité semble moins importante comparée au reste de la population canine, avec des tremblements modérés et transitoires et / ou de l'ataxie occasionnellement observés après administration de deux fois la dose recommandée chez des chiens respectant les conditions de jeûne demandées.

Sensibilité à l'émodepside chez les chiens porteurs de la mutation du gène MDR1.

Cas clinique :

5 chiots de race Berger Australien (2 mâles, 3 femelles), 4 mois, 9-10 kg, traités avec Profender ND (émodepside 10 mg, praziquantel 50 mg) après mise à jeun de 12h

+ 3h : 1 chiot mâle présente :

- vomissements
- mydriase, ataxie, trémulations musculaires et convulsion

➡ Résolution en 10 h après hospitalisation, traitement symptomatique et éliminatoire (diazépam, métoclopramide, perfusion)

En pratique : quels médicaments à risque ?

Toxicité avérée chez mutants Homozygotes et Hétérozygotes :

- Ivermectine, Moxidectine, Doramectine : > 0,1 mg/kg PO ou SC (hors AMM)
- Lopéramide : > 0,1 mg/kg PO (AMM)
- Anticancéreux : doxorubicine, vincristine, vinblastine, paclitaxel
- Butorphanol : diminuer les doses (50 à 30 %)
- Acépromazine : diminuer les doses
- Emodepside (PROCOX ND, PROFENDER ND)

Vigilance pour les autres substrats de la PgP

En pratique : quels médicaments SANS risque spécifique pour les porteurs de mutations du gène MDR1 ?

Aux conditions de l'AMM, aucun problème identifié avec :

MILBEMAX ND et génériques (milbémycine + praziquantel)

Spot on d'endectocides : ADVOCATE ND, STRONGHOLD ND...

INTERCEPTOR ND (milbemycine)

EMEPRID ND (métoclopramide)

Métronidazole

Spiramycine

BRAVECTO ND, NEXGARD ND

Quand tester ?

- Tous les chiens appartenant aux races à risque : dès la première consultation
- Avant toute chimiothérapie d'un chien d'une race à risque
- Avant tout traitement hors AMM de la démodécie généralisée (ivermectine, moxidectine, doramectine) pour tout chien quelle que soit la race, afin de limiter le risque d'accident iatrogène.

Remerciements

GEMI, AFVAC

CNITV : 04 78 87 10 40

ANTAGENE : Anne Thomas, Guillaume Queney

Merci de votre attention

enzovet@wanadoo.fr

GEMI GEUR GEO 2016

