

3<sup>èmes</sup> Rencontres du CEIP-ADDICTOVIGILANCE PACA Corse

Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance

Vendredi 5 décembre 2014, Amphithéâtre HA2 - Hôpital de la Timone



Assistance Publique  
Hôpitaux de Marseille

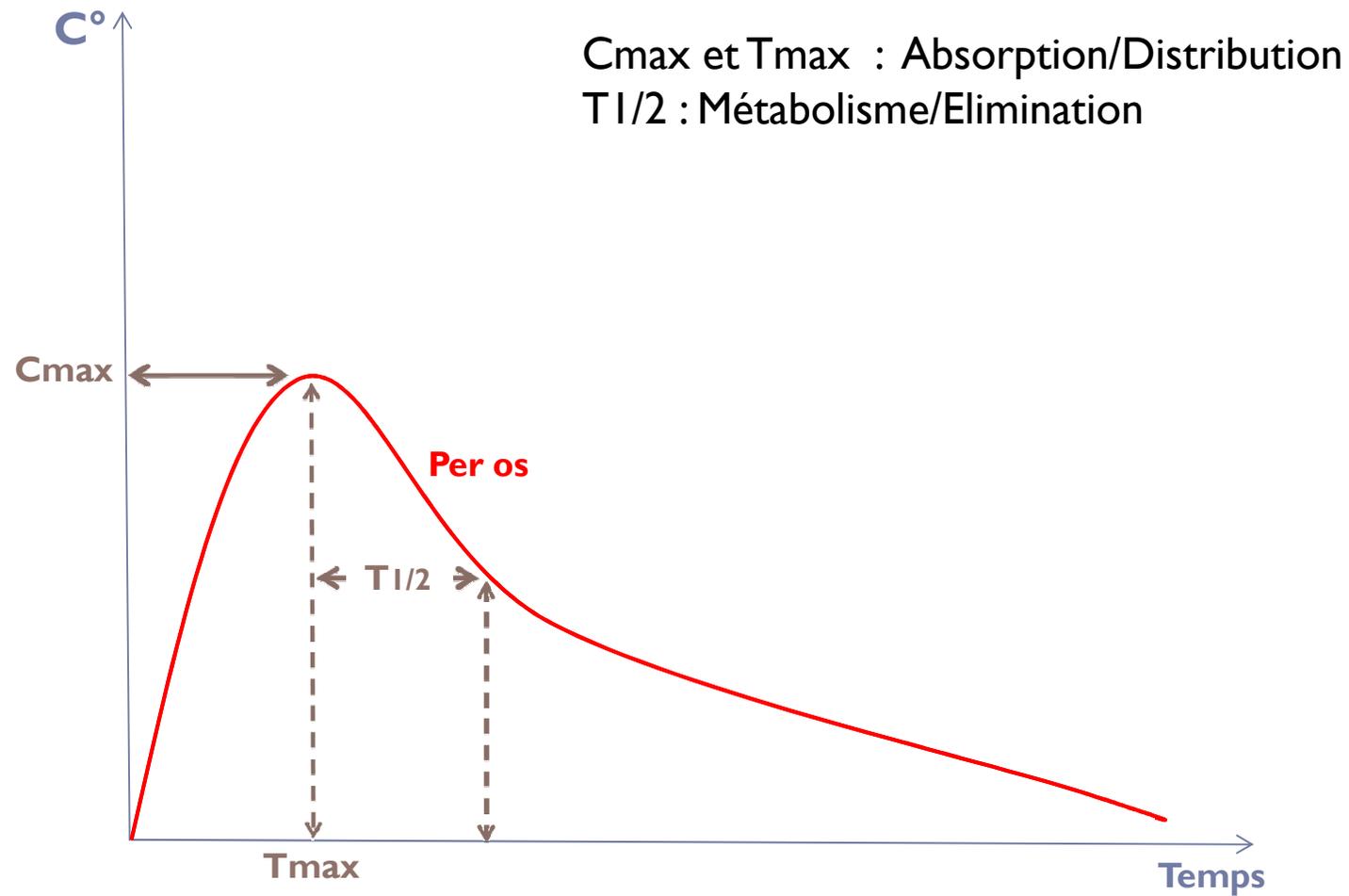
# **Intérêts du Suivi Thérapeutique Pharmacologique chez les patients dépendants**

*Dr. Romain Guilhaumou*

*Laboratoire de Pharmacologie Clinique, Marseille*

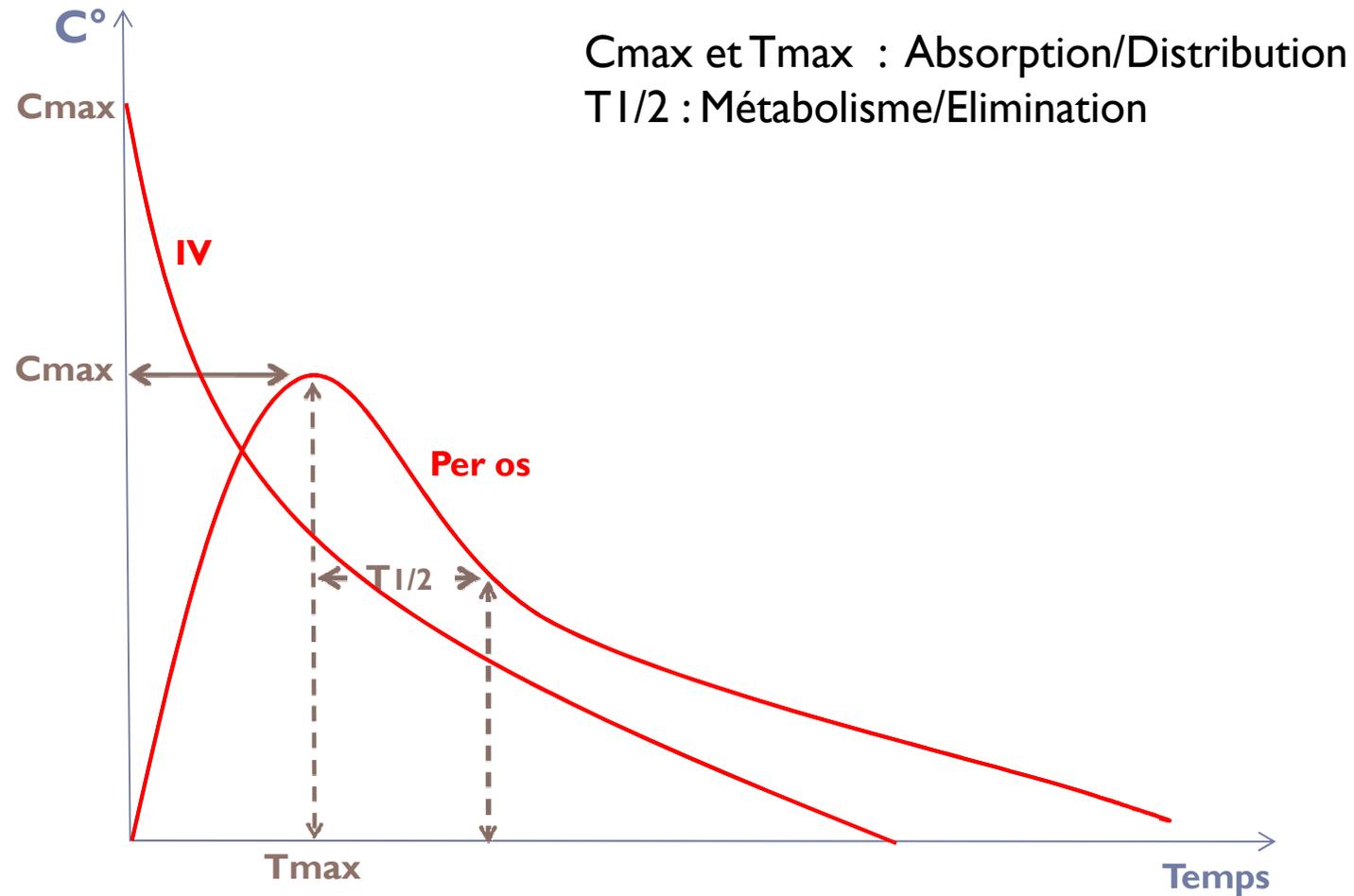
# Pharmacocinétique

---



# Pharmacocinétique et voie d'administration

---



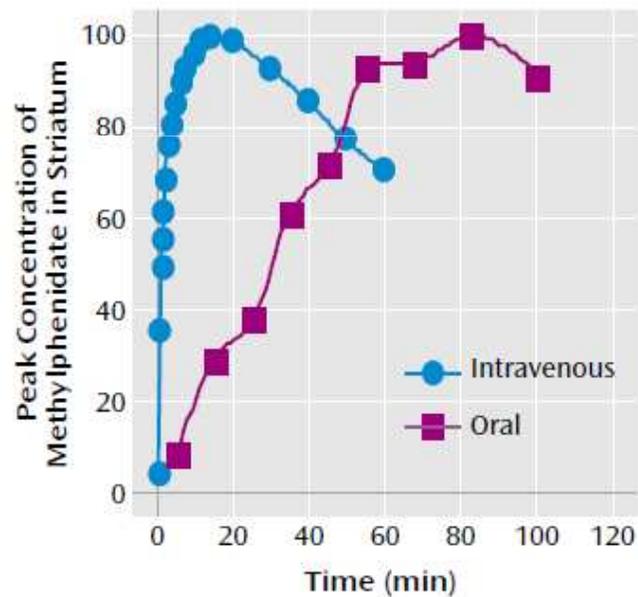
# Voie d'administration et variabilité PK

---

## ▶ Exemple du méthylphénidate

### ▶ IV versus PO

- Cmax plus élevé et un Tmax plus court → Potentialisation de l'effet addictif
- Pas de modification de la demie vie

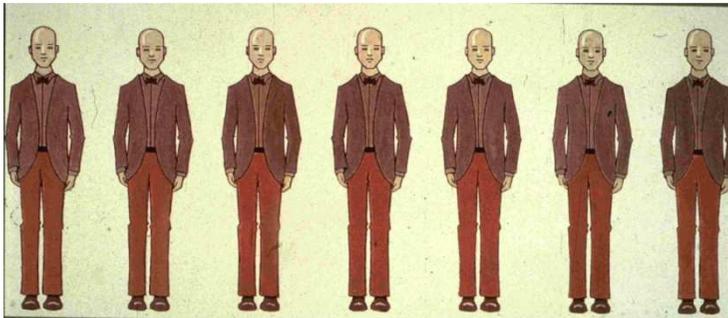


(Volkow et Swanson, Am J Psychiatry 2003)

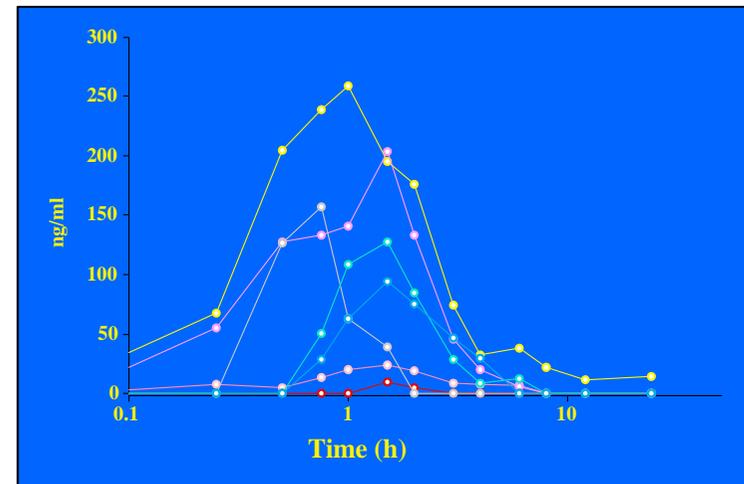
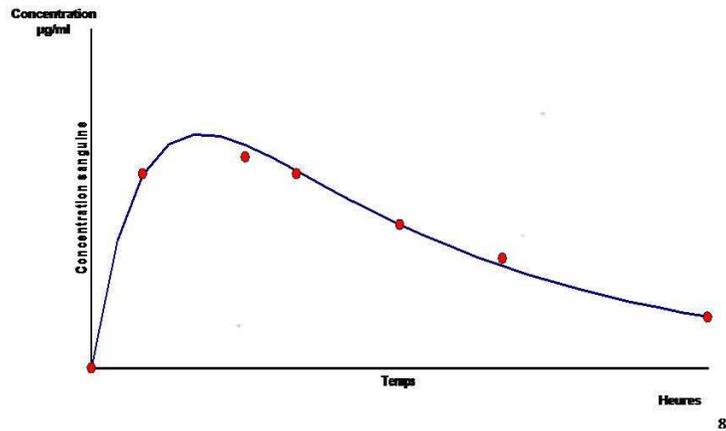
---

# Variabilité PK interindividuelle

Essais cliniques

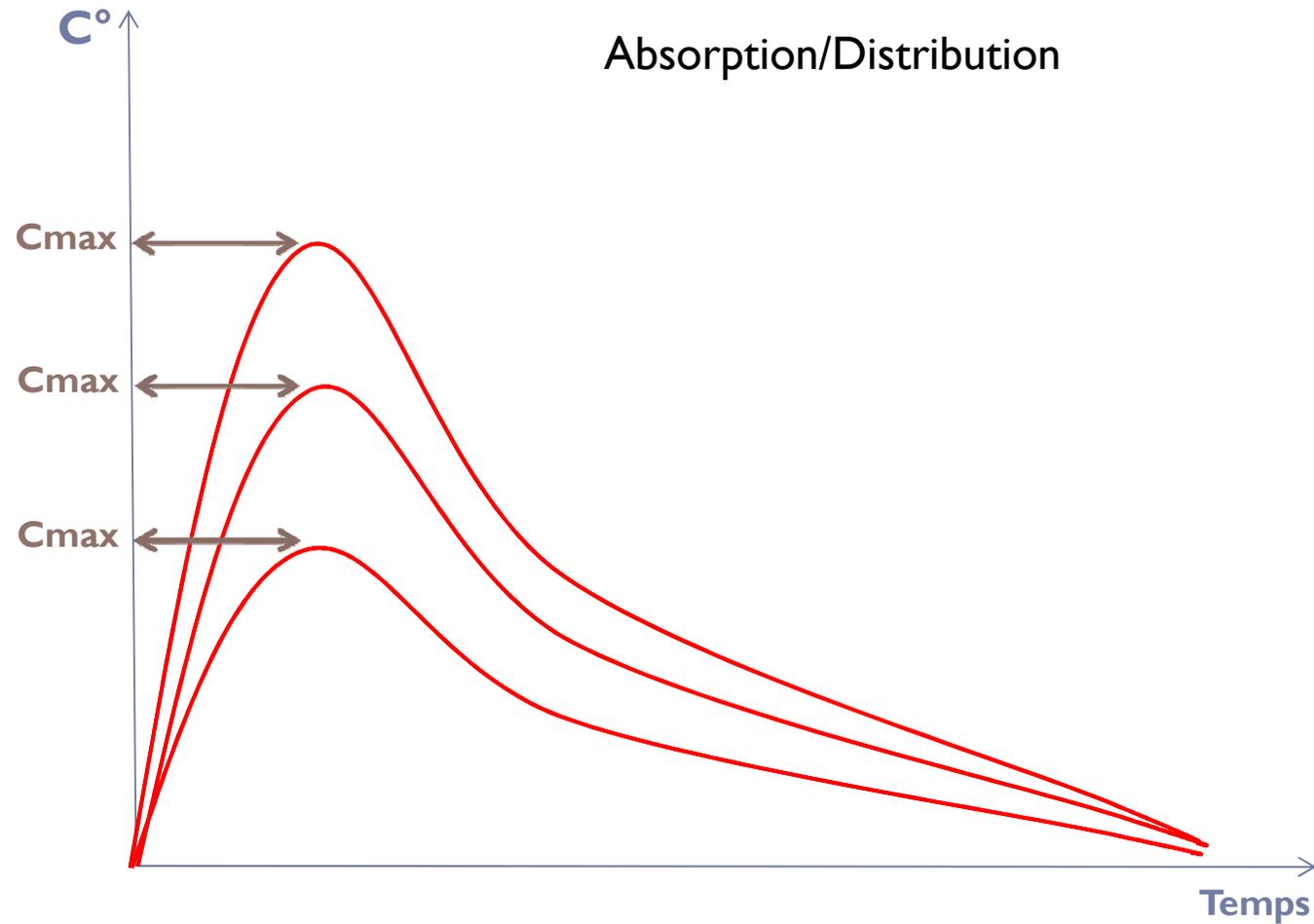


« Vraie vie »



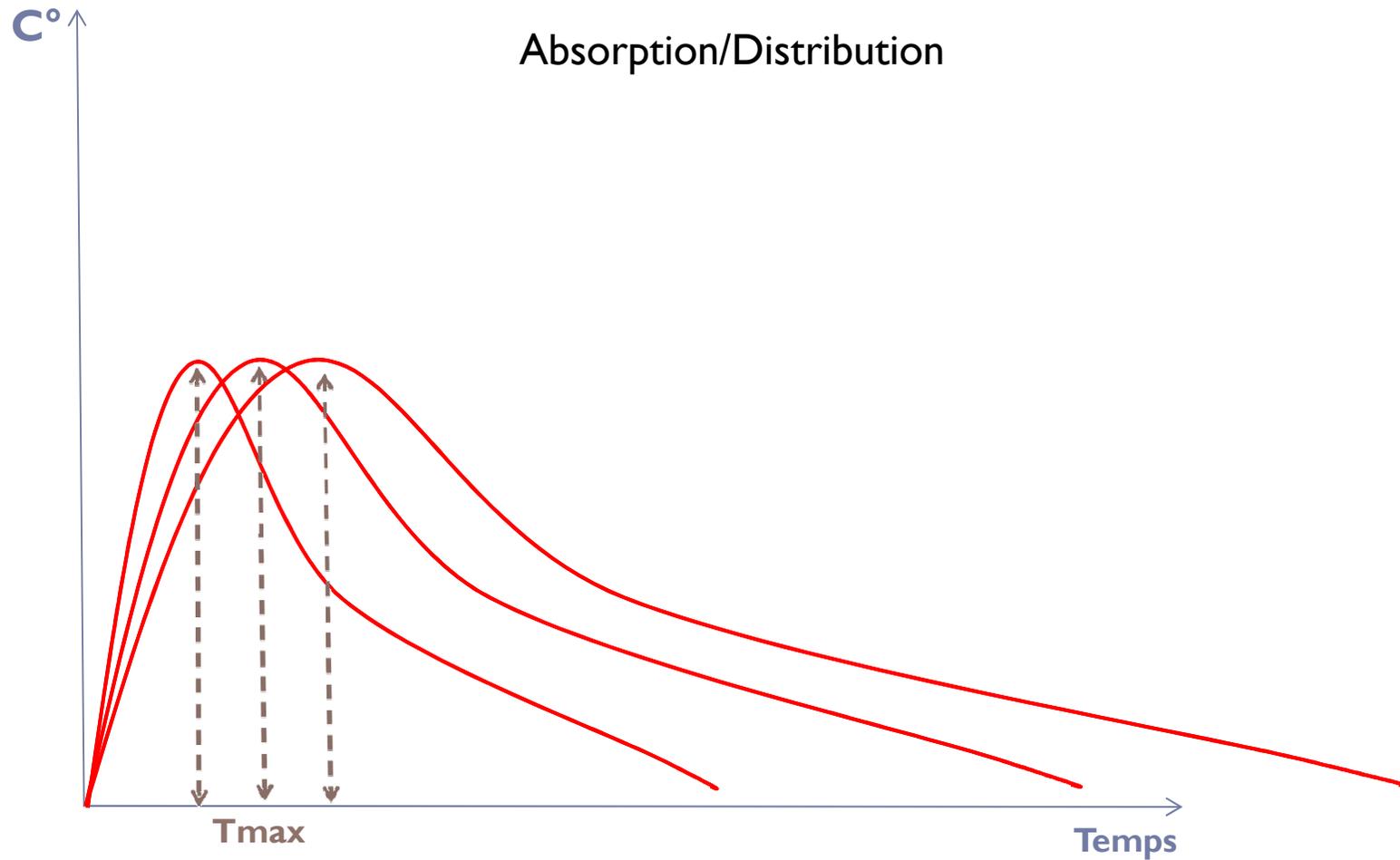
# Variabilité PK interindividuelle

---



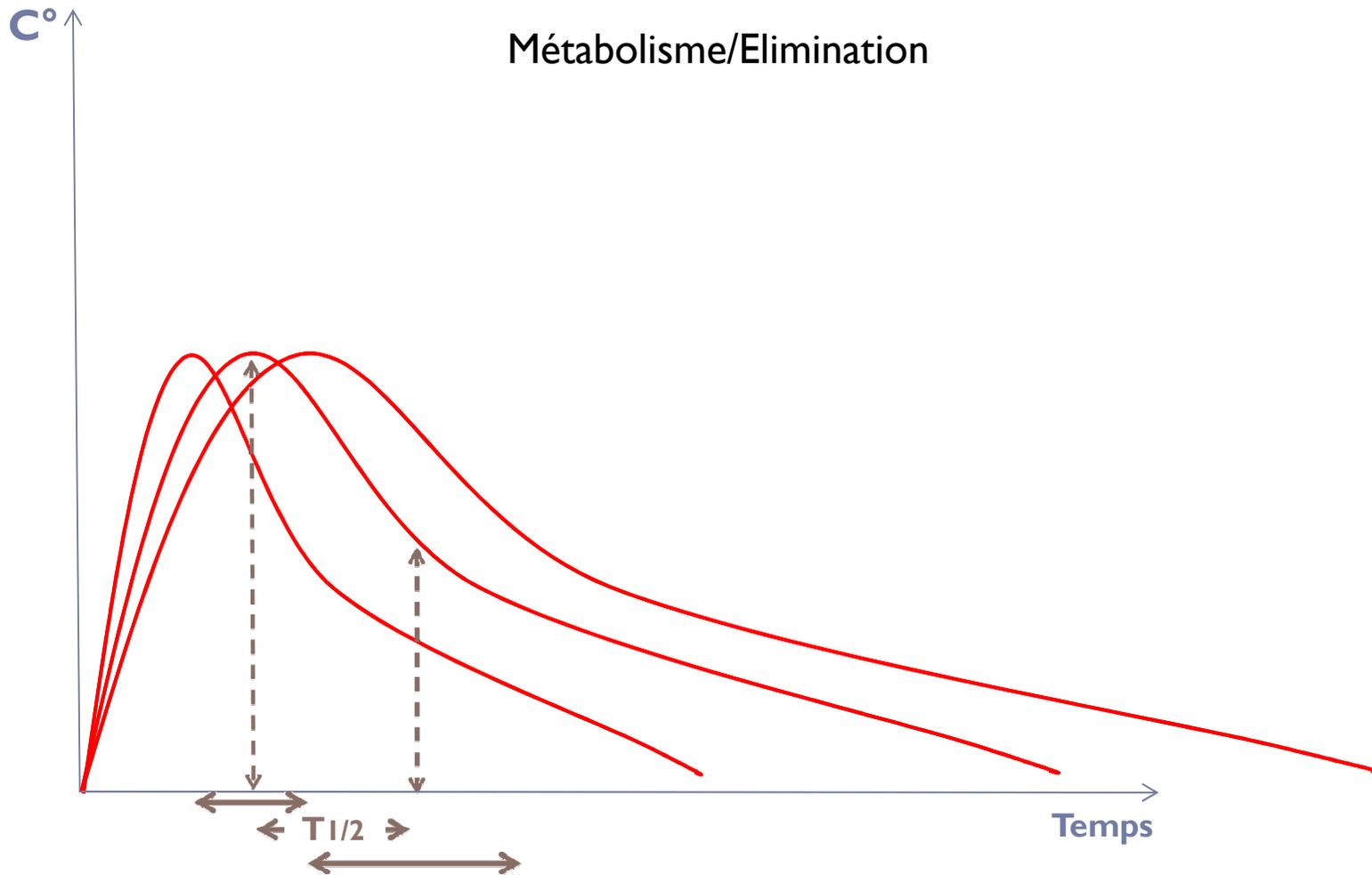
# Variabilité PK interindividuelle

---



# Variabilité PK interindividuelle

---



# Variabilité PK interindividuelle

---

## ▶ Exemple de la Nicotine



- ▶ Utilisation du rapport métabolique RM (3HCotinine/Cotinine)
- ▶ Reflet de l'activité du CYP2A6 et de l'exposition systémique à la nicotine
  - Dans le plasma [3'hydroxycotinine]/[cotinine]
  - Avant la mise sous nicotine transdermique
  - Métaboliseurs normaux, lents ou rapides.

→ Corrélé à la consommation journalière de cigarette

- ▶ Métaboliseur rapide →  $\searrow$  [Nicotine] rapide → besoins  $\nearrow$   
→ consommation  $\nearrow$



# Variabilité PK interindividuelle

## ▶ Exemple de la Nicotine



## ▶ Utilisation du rapport métabolique RM (3HC/Cotinine)

Clin Pharmacol Ther. 2006 Jun;79(6):600-8. Epub 2006 May 11.

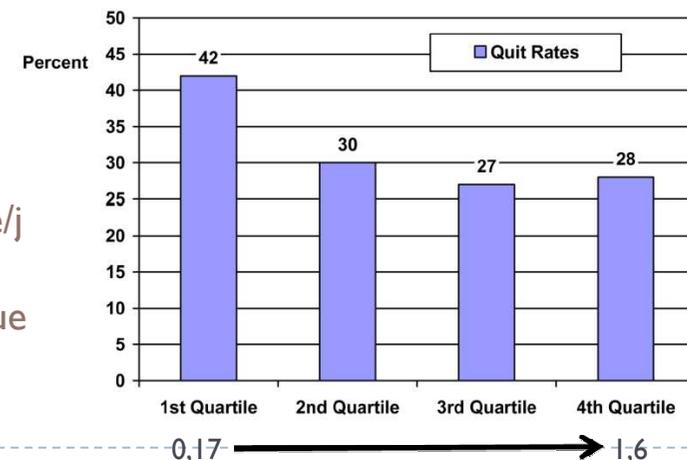
**Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation.**

Lerman C<sup>1</sup>, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, Benowitz N.

- 480 fumeurs aide médicamenteuse au sevrage tabagique
  - 240 nicotine transdermique/240 nicotine en spray nasal

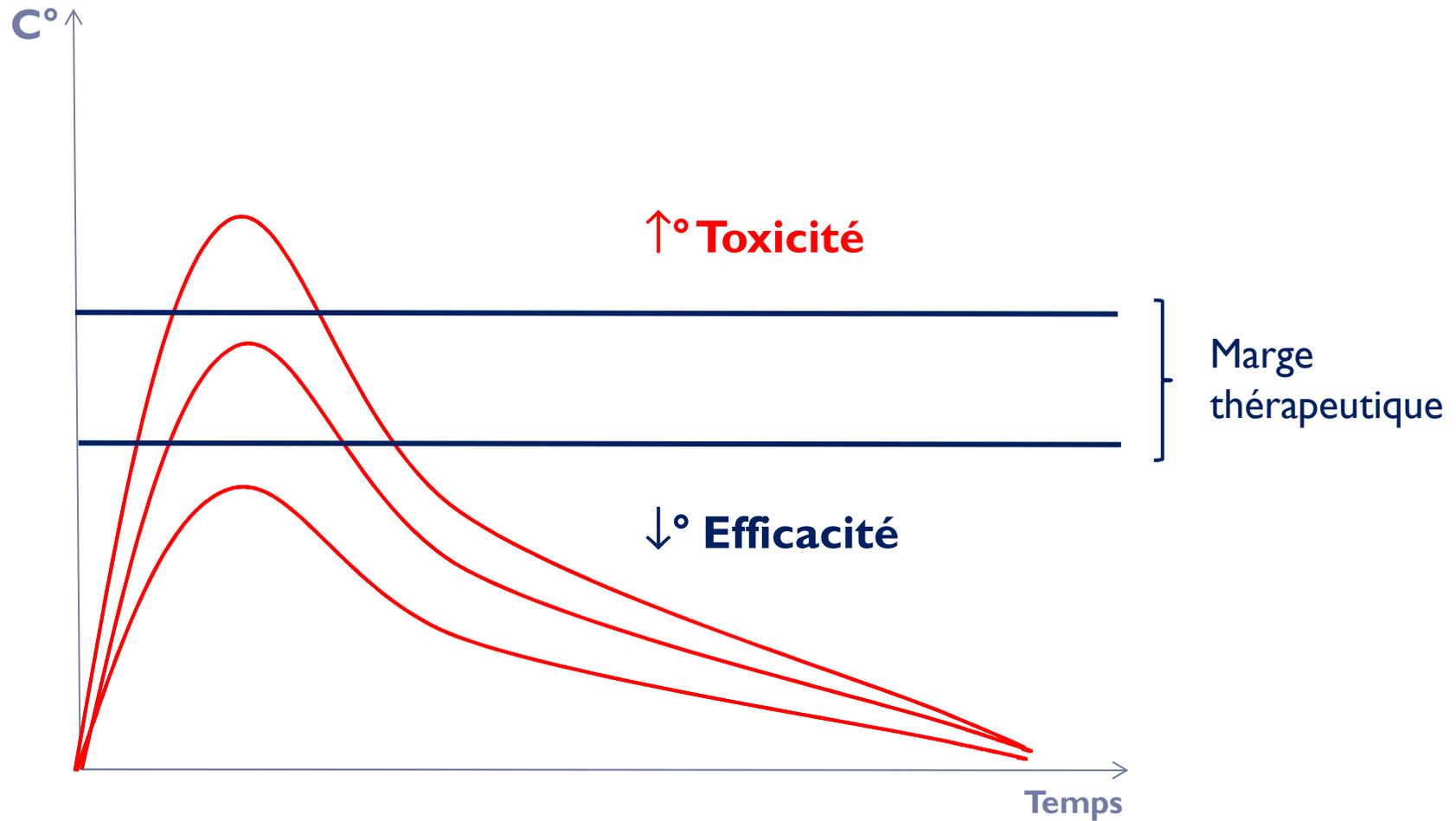
→ RM corrélé à 8 semaines

positivement et significativement au nombre de cigarette/j  
négativement à [nicotine] avant traitement  
négativement au % de succès sous nicotine transdermique



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

## ▶ Exemple de la Méthadone

- ▶ Forte variabilité interindividuelle
- ▶ Relation PK/PD établie
- ▶ Quels patients ?
  - ▶ Posologie importante (> 100mg/jour)
  - ▶ Echec thérapeutique
    - C° R-méthadone > 250 µg/ml
    - C° (R,S)-méthadone > 400 µg/ml
  - ▶ Variabilité PK connue (IAM, Grossesse, ...)
- ▶ Permet d'obtenir une posologie efficace plus rapidement
  - ▶ Aide à la modification de posologie
- ▶ Vérifier l'absence de mésusage (observance, revente, surconsommation)



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

## ▶ Exemple du Baclofène

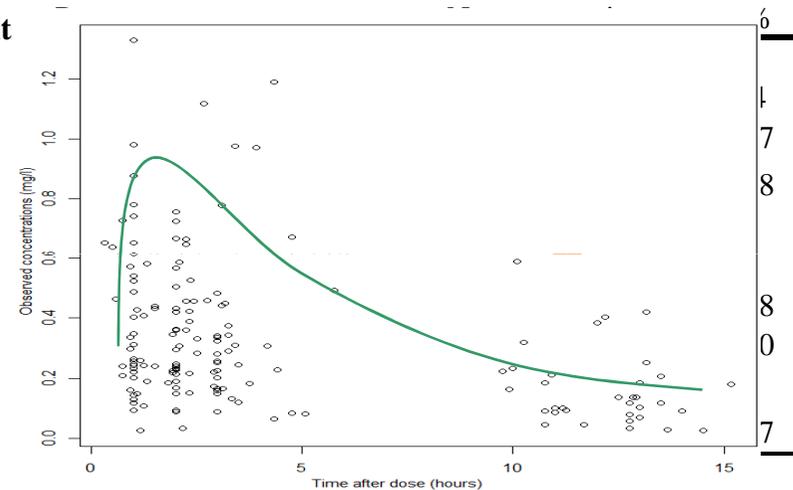
### ▶ Forte variabilité PK

#### High variability in the exposure of baclofen in alcohol dependent patient

A. Marsot, B. Imbert, J.C. Alvarez, S. Grassin-Delyle, I. Jaquet, C. Lançon, N. Simon

*Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2014 :38(2)*

- 37 patients et 163 dosages
- Posologie de 30 à 240 mg/jour



### ▶ Rapport PK/PD restant à déterminer → projets de recherche

### ▶ Intérêt potentiel

- ▶ Permet d'obtenir une posologie efficace plus rapidement
  - Aider à la modification de posologie
- ▶ Observance, ...



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

- ▶ Exemple du Zolpidem

- ▶ Patient de 30 ans connu pour une addiction au zolpidem depuis plusieurs années
  - ▶ Zolpidem : 20 cp à 10 mg toutes les 2h
  - ▶ Diazépam, loxapine, gabapentine, paracétamol



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

## ▶ Exemple du Zolpidem

- ▶ Patient de 30 ans connu pour une addiction au zolpidem depuis plusieurs années

- ▶ Zolpidem : 20 cp à 10 mg toutes les 2h soit 4000mg

- C<sub>max</sub> : 2520 ng/ml
- C<sub>min</sub> : 1260 ng/ml

→ Concentrations observées : 120 et 260 ng/ml

## ▶ Diazépam

- Diazepam : 371 ng/ml
- Métabolites
  - nordiazepam : 473 ng/ml
  - temazepam : 25 ng/ml
  - oxazepam : 20 ng/ml

→ Concentrations comprises dans les valeurs observées

- ▶ Substitution par du prazepam à 500mg/j

- Métabolites
  - nordiazepam > 10000 ng/ml
  - oxazepam : 957 ng/ml.
- Zolpidem : 7 ng/ml



# Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

- ▶ Exemple du Fentanyl
  - ▶ Patient sous Fentanyl depuis 2011 suite à une opération du rachis.
  - ▶ Adressé au centre d'addictologie par son médecin traitant.
    - ▶ Suspicion de surconsommation et/ou de revente du médicament
    - ▶ Spray nasal : 400 µg 6/j + Transdermique  
(80 sprays procurés en pharmacie en 06/14)
  - ▶ 01/07/14 : 12594 pg/ml → confirmation de la surconsommation  
au dépend d'une revente
  - ▶ 15/07/14 : 8052 pg/ml
  - ▶ 27/11/14 : 2844 pg/ml → Concentrations habituellement observées aux doses  
thérapeutiques



# Conclusions

---

## ▶ Molécules dosées

- ▶ Méthadone
- ▶ Nicotine et métabolites
- ▶ BZD et apparentés diazepam, nordiazepam, oxazepam, prazepam, temazepam, clobazam, clonazepam, zolpidem, lorazepam, alprazolam, bromazepam, nitrazepam, midazolam, triazolam
- ▶ Fentanyl et dérivés

## ▶ En cours de mise au point

- ▶ Méthylphénidate
- ▶ Psychotropes Amisulpride, escitalopram, olanzapine, fluoxétine, mirtazapine, aripiprazole, clomipramine, quétiapine, haloperidol, risperidone, duloxétine
- ▶ Baclofène



# Conclusions

---

## ▶ Prélèvements

- ▶ En période résiduelle,  $C_{min}$  (le matin)  $\pm$   $C_{max}$
- ▶ Après atteinte de l'état d'équilibre PK
- ▶ Tube sec
- ▶ Rendu des résultats sous une semaine
- ▶ **! Préciser l'heure de prélèvement et de dernière administration !**



**N'hésitez pas à nous contacter en amont des demandes de dosages**

**Catalogue du Laboratoire de Biologie Médicale APHM**

***<http://fr.ap-hm.fr/pole-biologie/laboratoires>***

Laboratoire de Pharmacologie Clinique,

Hôpital de la Timone, 264, rue Saint Pierre | 3385 Marseille, 0491387565

Dr. Guilhaumou 04 91 38 76 56 [romain.guilhaumou@ap-hm.fr](mailto:romain.guilhaumou@ap-hm.fr)

Dr. Dupouey 04 91 38 81 06 [julien.dupouey@ap-hm.fr](mailto:julien.dupouey@ap-hm.fr)

