

3^{èmes} Rencontres du CEIP-ADDICTOVIGILANCE PACA Corse

Service de Pharmacologie Clinique & Pharmacovigilance

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



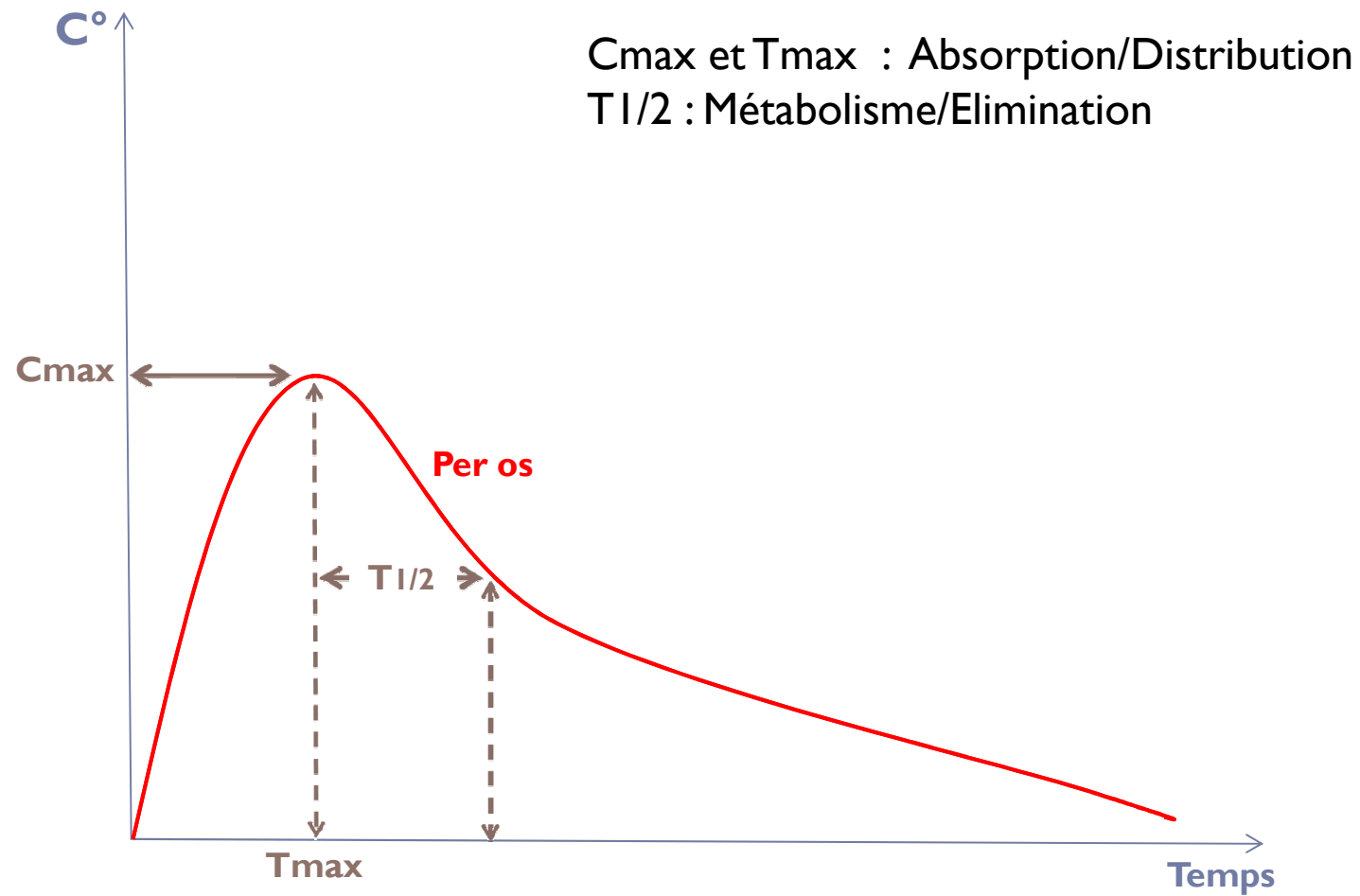
Assistance Publique
Hôpitaux de Marseille

Intérêts du Suivi Thérapeutique Pharmacologique chez les patients dépendants

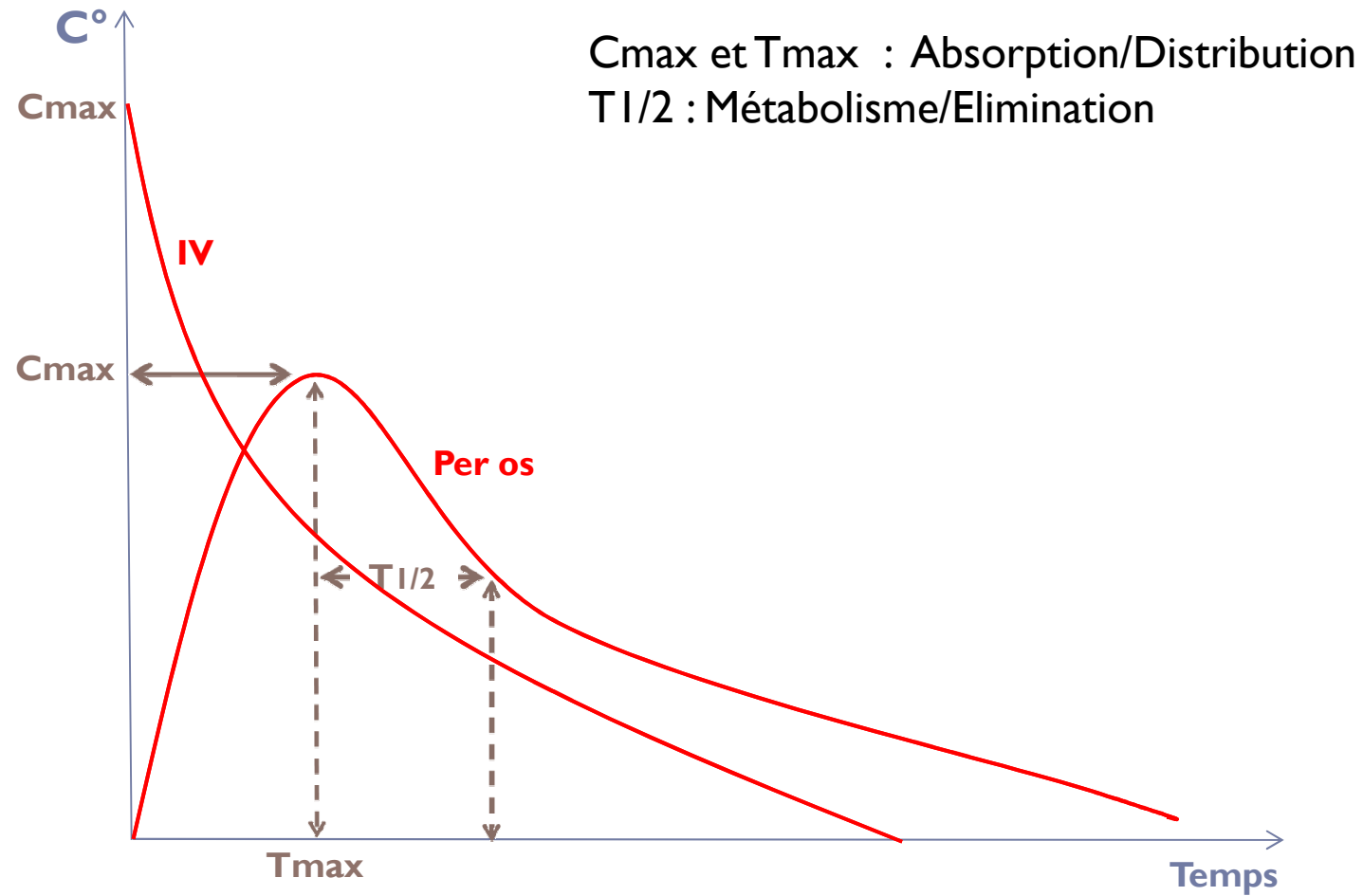
Dr. Romain Guilhaumou

Laboratoire de Pharmacologie Clinique, Marseille

Pharmacocinétique



Pharmacocinétique et voie d'administration

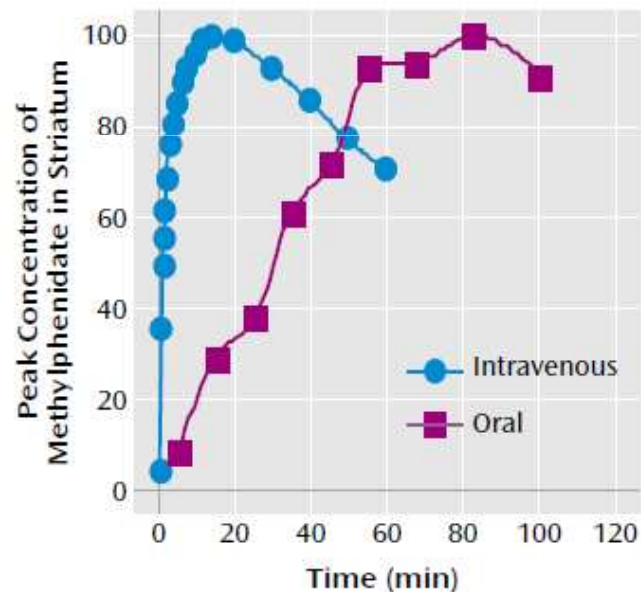


Voie d'administration et variabilité PK

▶ Exemple du méthylphénidate

▶ IV versus PO

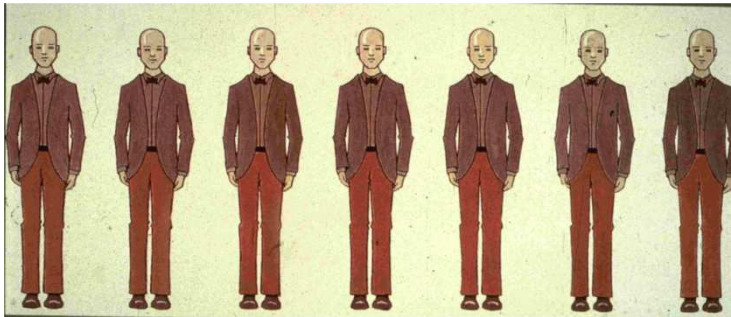
- Cmax plus élevé et un Tmax plus court → Potentialisation de l'effet addictif
- Pas de modification de la demie vie



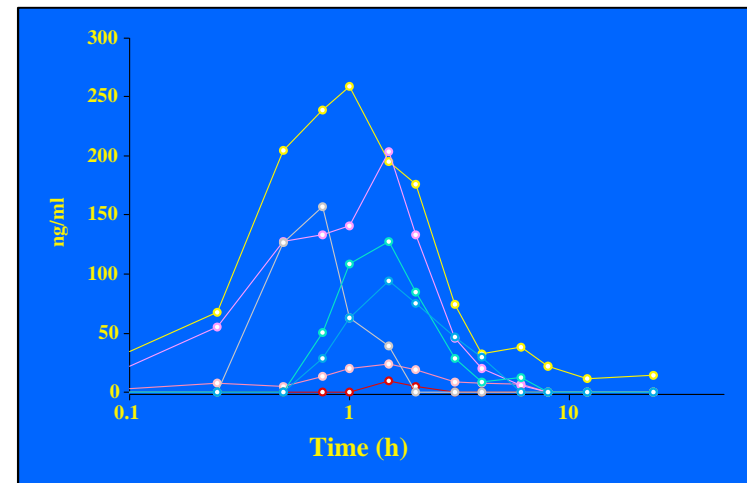
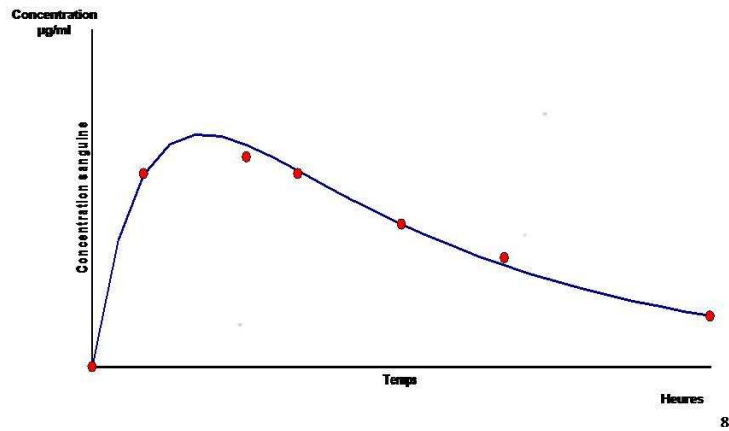
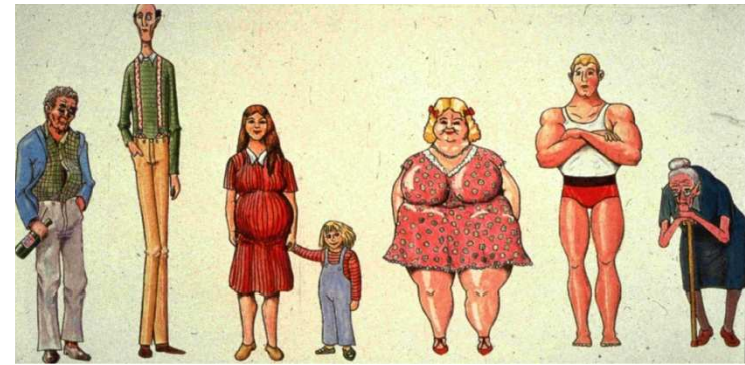
(Volkow et Swanson, Am J Psychiatry 2003)

Variabilité PK interindividuelle

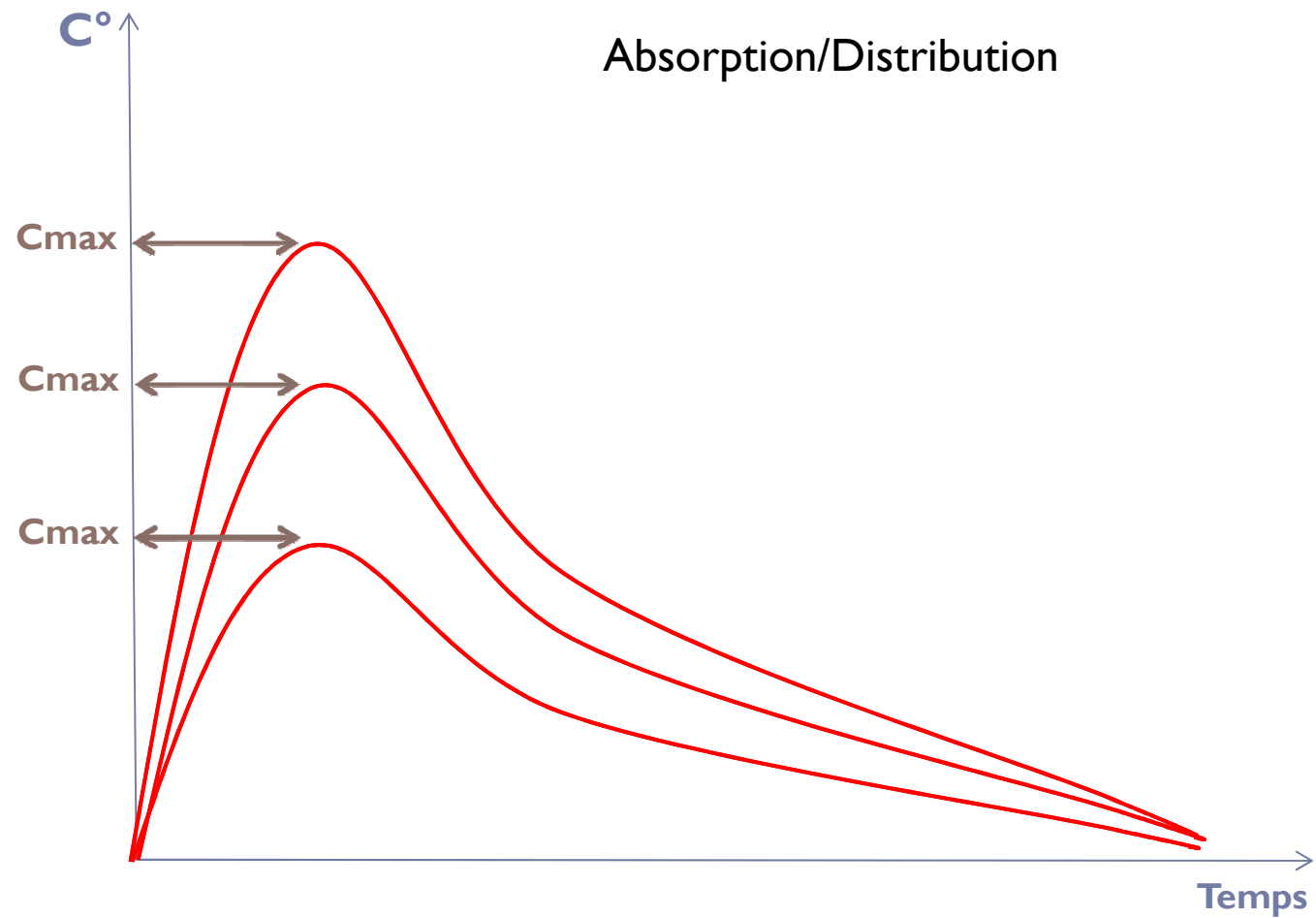
Essais cliniques



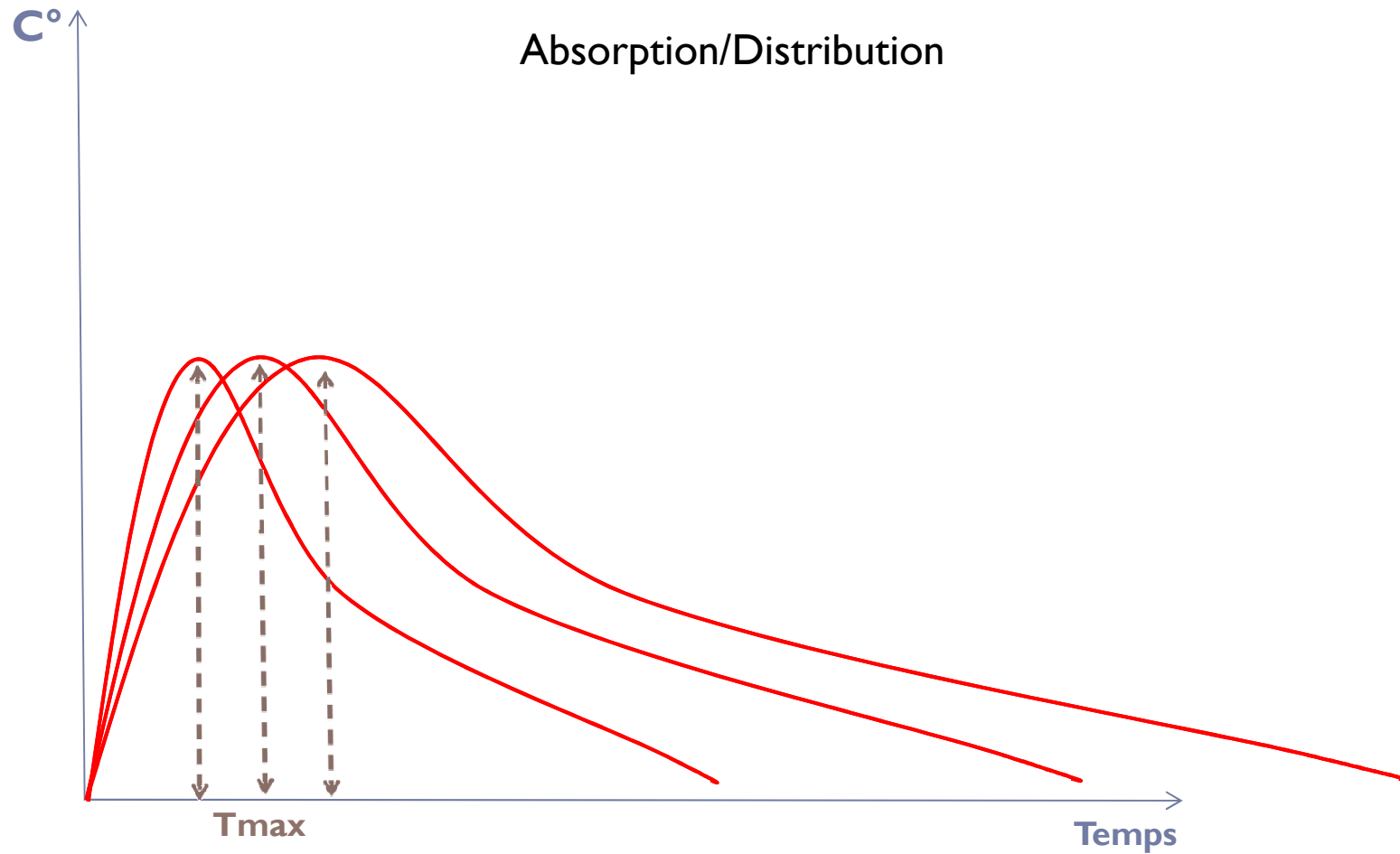
« Vraie vie »



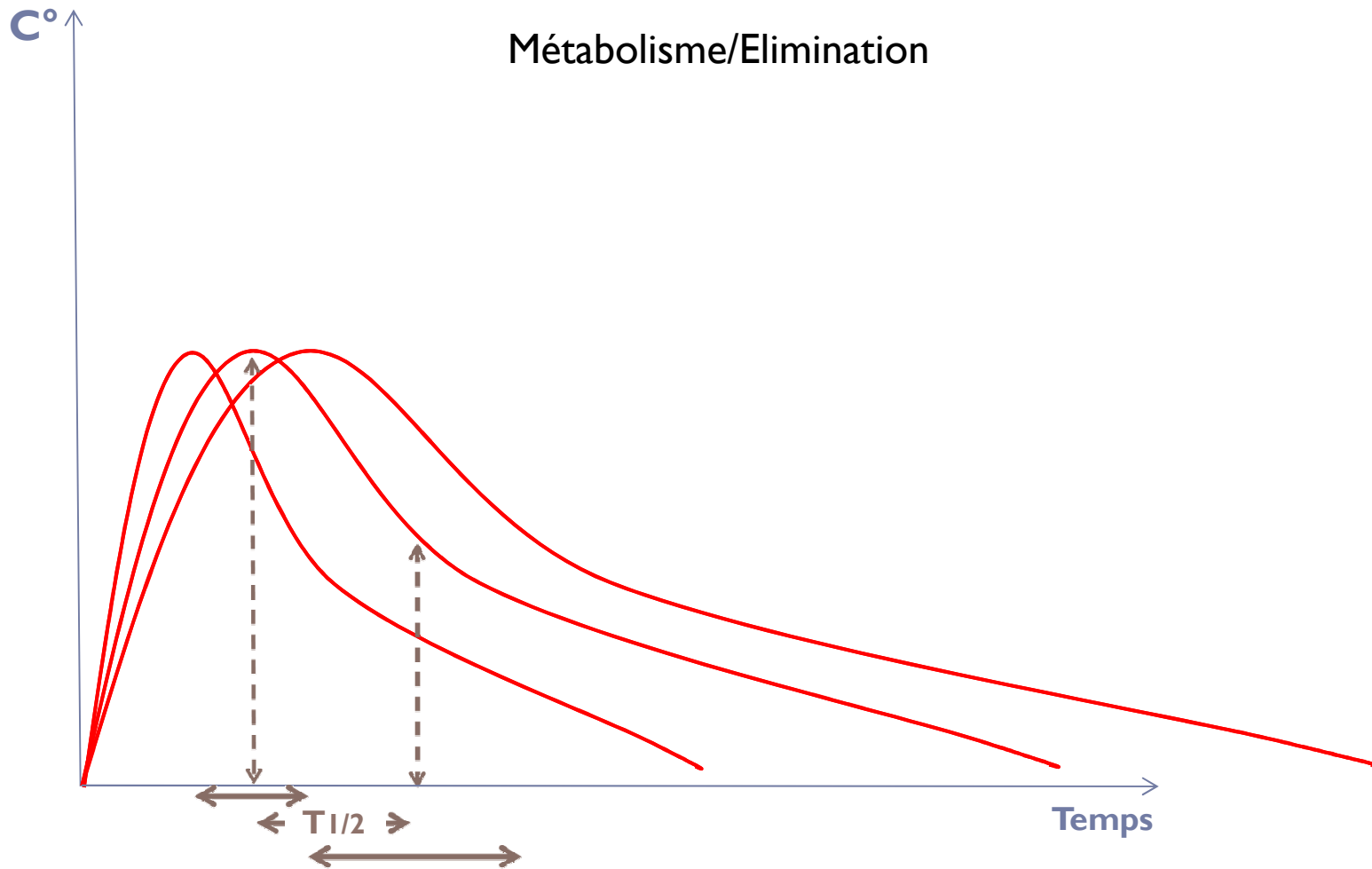
Variabilité PK interindividuelle



Variabilité PK interindividuelle

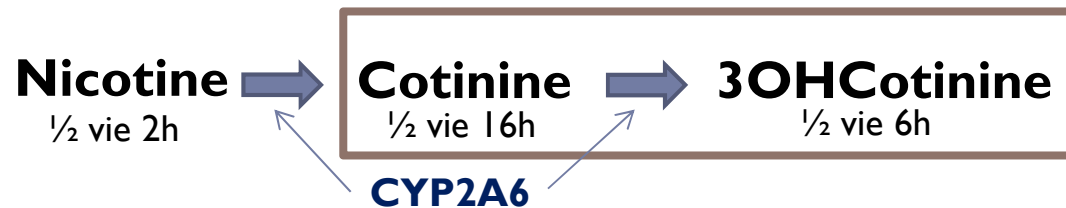


Variabilité PK interindividuelle



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.

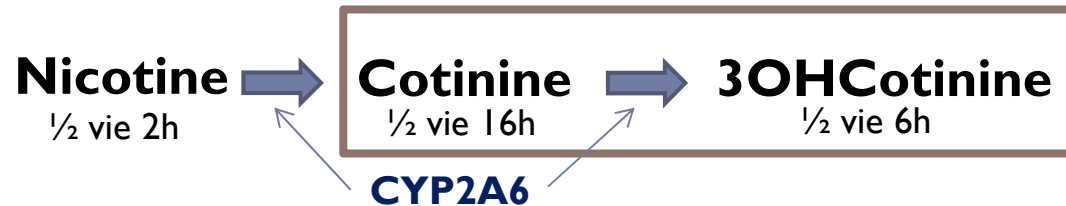
→ Corrélé à la consommation journalière de cigarette

- ▶ 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.

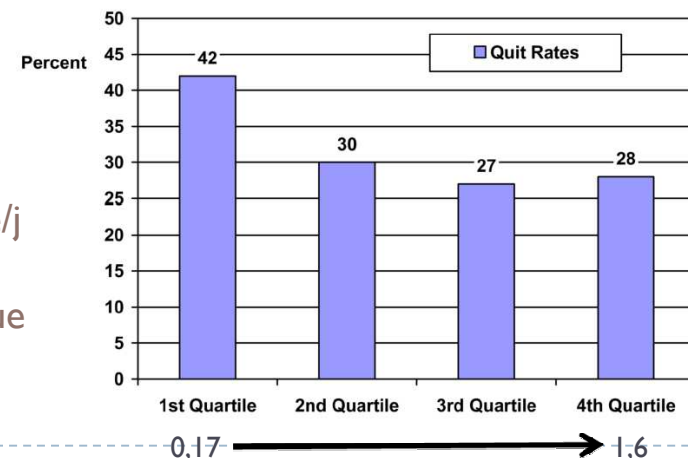
Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation.

Lerman C¹, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, Benowitz N.

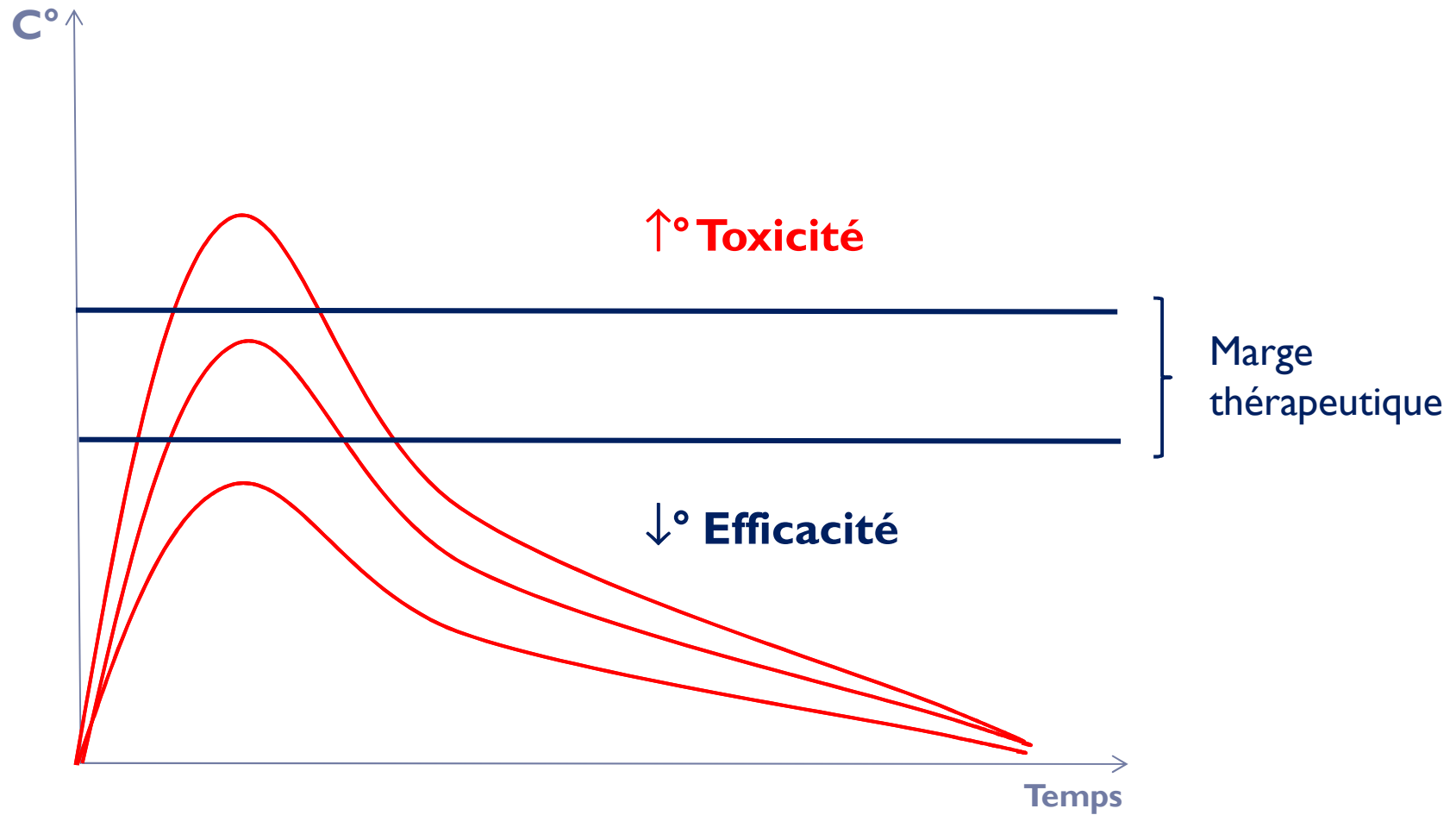
- 480 fumeurs aide médicamenteuse au sevrage tabagique
 - 240 nicotine transdermique/240 nicotine en spray nasal

→ 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

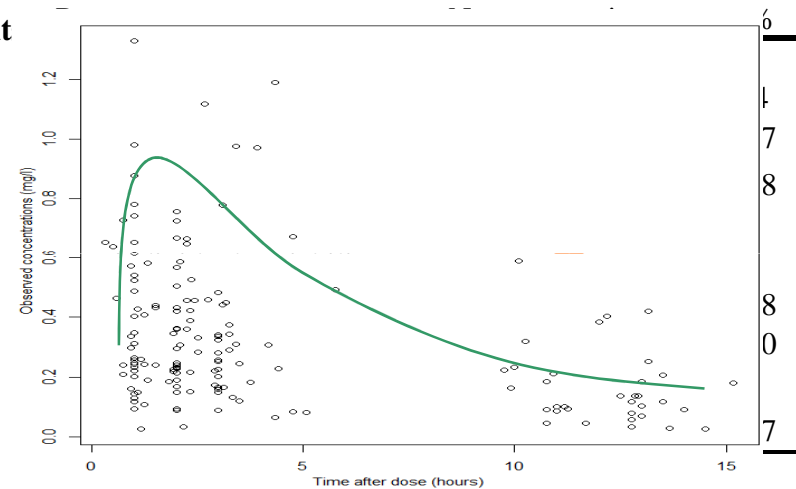
▶ Forte variabilité PK

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

- Cmax : 2520 ng/ml
- Cmin : 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

Dr. Dupouey 04 91 38 81 06 julien.dupouey@ap-hm.fr

