



ACTUALITES 2014 DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Professeur Jean-Louis MONTASTRUC

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Service de Pharmacologie

Médicale et Clinique

Pharmacopôle Midi-Pyrénées

Faculté de Médecine, CHU

Toulouse



Effets Indésirables Vaccin qHPV

- **Non graves**
 - Fièvre, céphalées, réaction au site d'injection
- **« Graves »**
 - Syncopes, thyroïdites de Hashimoto
 - Accidents thromboemboliques veineux
 - Début de âge de contraception



L'ANSM

S'informer

Décisions

Activités

Dossiers

Publications

Services

Déclarer un effet indésirable

 Services
 

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Gardasil : actualisation des données de sécurité sur le vaccin contre les papillomavirus humains - Point d'information

S'informer

> Actualité

 Points d'information

> Points d'information

 Informations de sécurité

 Communiqués

 Travaux de l'Agence
Européenne des Médicaments
(EMA)

Gardasil : actualisation des données de sécurité sur le vaccin contre les papillomavirus humains - Point d'information

10/04/2014



Produits de santé



L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) met à disposition une actualisation des données de pharmacovigilance relatives au vaccin contre les papillomavirus, Gardasil. Ces nouvelles données ne remettent pas en cause le rapport bénéfice/risque favorable de ce vaccin.

Gardasil est un vaccin indiqué dans la prévention des maladies provoquées par les papillomavirus humains (HPV), telles que les lésions précancéreuses de l'appareil génital féminin (col de l'utérus, vulve et vagin), le cancer du col de l'utérus, et les verrues génitales. Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande la vaccination des jeunes filles entre les âges de 11 et 14 ans avec un rattrapage jusqu'à 19 ans révolus^[1].

Gardasil a été autorisé par l'Agence européenne des médicaments (EMA) en septembre 2006^[2] et est commercialisé en France depuis novembre 2006.

En complément des mesures de suivi prises dans le cadre du Plan de Gestion des risques (PGR) validé lors

 Répertoire des
médicaments

 Autorisation et déclaration
des activités relatives aux
MPUP

 Base de données des
établissements
pharmaceutiques



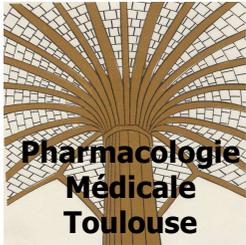
Données Internationales EI Vaccin qHPV

- ***BMJ 2013, 247, f5906, f5631***
 - *BIP31.fr 2014, 1, 7-8*
- **Registres Nationaux Danemark, Suède**
- **Jeunes filles 10-17 ans**
- **Suivi 4 ans**
- **Aucun signal**
- **Question**
 - **Faut-il toujours en 2014 décider de vacciner toute une population ?**



Pharmacologie de Colchicine

- **Pharmacodynamie**
 - Antimitotique, Inhibiteur du fuseau
- **Pharmacocinétique**
 - Élimination rénale prépondérante
 - Marge thérapeutique étroite
 - Métabolisée par CYP 3A4/5
 - Substrat de Glycoprotéine P (P-gp)
- **Ce n'est pas parce que c'est un « vieux » médicament qu'il est sans risque+++**



Colchicine

- **Indications AMM**
 - **Goutte**
 - **Chondrocalcinoses**
 - **Rhumatismes à hydroxyapatite**
 - **Maladie Périodique**
 - **Maladie de Behcet**
- **Hors AMM...**
 - **Péricardites**
 - **Maladies auto-immunes**
 - **Cirrhoses**
 - **Sclérodermies**
 - **Sarcoïdose**
 - **...**



Inhibiteurs Enzymatiques du CYP 3A4/5

1. Antiinfectieux

1. **Macrolides** (« *mycine* »)

- Érythromycine, clarithromycine... sauf la spiramycine

2. **Antiprotéases** (« *avir* »)

- Ritonavir, lopinavir, saquinavir, indinavir...

3. **Antifongiques azolés** (« *conazole* »)

- Itraconazole, ketoconazole, voriconazole, fluconazole

2. Cardiotropes

• **Inhibiteurs calciques bradycardisants**

- diltiazem TILDIEM°, vérapamil ISOPTINE°

3. Certains Anticancéreux

• « *tinib* » **inhibiteurs de tyrosine kinase**

- **Imatinib** GLIVEC°

4. 1 Immunosuppresseur

- **Ciclosporine**

5. Jus de pamplemousse





Attention ! Colchicine

Nouvelles recommandations

- **Colchicine**
 - **CI absolue**
 - Si Clairance Créatinine < 30 ml/min
 - Insuffisance hépatique sévère
 - Adapter posologie > 75 ans
 - Ne pas dépasser 1 mg/j +++
 - Informer patient sur effets du surdosage
 - Diarrhées, nausées, vomissements
- **Colchimax®**
 - À éviter formellement
 - Même si ANSM...



AntiCoagulants Oraux non AVK

	DABIGATRAN ETEXILATE PRADAXA®	RIVAROXABAN XARELTO®	APIXABAN ELIQUIS®	EDOxabAN SAVAYSA®
Cible Pharmacologique	Facteur IIa (thrombine)	Facteur Xa	Facteur Xa	Facteur Xa
Biodisponibilité	6,5%	80-100%	50%	62%
Fixation protéique	35%	95%	87%	55%
Métabolisation CYP 3A4	Non	Oui 32%	Oui 15%	Oui <4%
Transporteurs	P-gp	P-gp	P-gp	P-gp
Demi-vie (h)	12-14	9-13	8-15	8-10
Élimination rénale	80%	66% (33% inchangé)	25%	35%
Pharmacocinétique linéaire	Oui	Non	Oui	Oui



AntiCoagulants Oraux non AVK % warfarine

	Risque	NNT
AVC ou ETE	-19%	147
AVC hémorragique	-51%	219
Mortalité Toute cause	-10%	128
Hémorragie cérébrale	-52%	132
Saignement digestif	+25%	185
Saignements majeurs	NS	NS

Ruff et al, Lancet 2014, 383, 955-62



AntiCoagulants Oraux non AVK

- **Dabigatran**

- Biodisponibilité très faible
- Projet: SMR « modéré » Avril 2014...

- **Rivaroxaban**

- PK non linéaire: difficulté d'équilibration



AntiCoagulants Oraux non AVK

- **Demi-vie**
 - ACO non AVK (9-15h) < warfarine (35 à 45h)
 - Avantage en cas de chirurgie urgente
 - Absence d'antidote
- **Tous les AntiXa**
 - Substrats de P-gp et métabolisés par CYP 3A4
 - Attention Interactions inhibiteurs du 3A4/5
 - Macrolides, amiodarone, diltiazem, verapamil
 - Le moins
 - Apixaban, edoxaban



AntiCoagulants Oraux non AVK

- **Tous éliminés par voie rénale**
 - **Surtout dabigatran et rivaroxaban**
 - **Tous CI si CC < 15 ml/min**
 - Et 30 ml/min pour dabigatran
 - **I Rénale = facteur de surdosage**
 - **Âge = facteur de surdosage**
 - **Attention aux associations de médicaments réduisant leur élimination rénale**
 - Diurétiques, AINS, IEC, sartans...
- **Finalemment, Pharmacologie**
 - **Moindre risque d'interaction ou de surdosage**
 - **Avec apixaban, edoxaban**



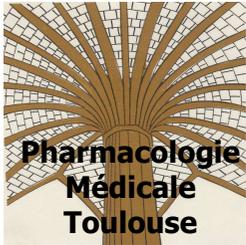
Évènements CV et Médicaments effervescents

- **Étude Cas-témoin CPRD**
 - **1 300 000 sujets suivis 7 ans**
- **Risque CV (critère combiné)**
 - **+16%**
 - **Plus de**
 - **AVC +22%**
 - **Mortalité +28%**
 - **HTA +618%**



THC + Cannabidiol

Sativex®



Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Indication**

- « **Spasticité modérée à sévère de la SEP chez adultes**
 - n'ayant pas suffisamment répondu aux autres antispastiques
 - et chez qui amélioration pertinente a été démontrée pendant un traitement initial »

- **Pulvérisations buccales**

- **8 à 12 pulvérisations / jour**
 - Au maximum 15 pulvérisations /jour
- **Conserver au réfrigérateur**

- **Ordonnance sécurisée limitée à 28 jours**

- **Prescription initiale hospitalière avec renouvellement non restreint**



Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Évaluation Pharmaco Clinique**
- **3 essais en double insu**
 - **Isolément: aucun effet !**
 - **2 Analyses combinées**
 - **Répondeurs 35%**
 - **Placebo 25%**



Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Evaluation**

- **Les 241/572 répondteurs**

- **après 4 semaines**

- **Soit extraits de cannabis**

- **Soit placebo**

- **12 semaines plus tard**

- **75% répondteurs sous Sativex®**

- **51% sous placebo**



Effets Indésirables du Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Surtout Psychiques**
 - Désorientation, états dépressifs, euphorie, troubles dissociatifs, insomnie, attaques de panique, agitations, états paranoïdes...
 - Réversibles à arrêt



Effets Indésirables du Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Potentiel d'abus ?**
 - **Pharmacodynamiquement attendu +++**
 - **Démontré dans essais !!!**
 - « Modeste » pour 8 pulvérisations / jour
 - « Tangible » pour 16 pulvérisations / jour
 - **A craindre**
 - **Car population des essais ≠ Population rejointe**



Effets Indésirables du Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Autres**

- Somnolence, céphalées, troubles du gout...(10%)
- Plaques leucoplasies cavité buccale
 - Excipient alcoolique
 - Lésions précancéreuses ...

- **Cannabidiol = inhibiteur P-gp**

- **Grossesse**

- THC seul ne semble pas associé à risque malformatif ou foetotoxique
- Cannabidiol ???



CONCLUSIONS

Delta-9-tetrahydrocannabinol + cannabidiol SATIVEX®

- **Amélioration**
 - **1 patient sur 10 !**
 - **Efficacité pharmacodynamique**
 - **< baclofène ou tétrazépam**
- **Effets indésirables !!!**
 - **Psychiques cannabinoïdes ! (Schizophrénie)**
 - **Déclarer CRPV**
 - **Potentiel d'abus avéré !**
 - **Déclarer Centre AddictoVigilance**
- **Nécessité de réévaluation régulière**
 - **Car effets à long terme mal connus**