

Septembre 1995

INTRODUCTION

Nous avons le plaisir de vous présenter le premier bulletin de psychopharmacologie clinique édité par la commission des médicaments et de pharmacologie clinique pour la psychiatrie. Cette commission a pour but essentiel de développer l'information et la formation dans le domaine de la psychopharmacologie, tant auprès des médecins que du corps infirmier. Ce bulletin sera à disposition des 4 secteurs psychiatriques du canton de Vaud et paraîtra 4 fois par an. Nous serions particulièrement heureux si un dialogue pouvait s'instituer entre les lecteurs et les membres de la commission afin de répondre au mieux à vos attentes ainsi qu'à vos demandes pour traiter d'un sujet particulier.

Nous sommes particulièrement heureux que Dr rer nat P. Baumann, PD, et les Drs F. Vuille et T. Buclin fassent le point sur un sujet d'actualité impliqué dans les problèmes importants de mauvaise réponse au traitement et de compliance.

Dr C. Bryois
Président de la commission des médicaments



**Dosages plasmatiques
de médicaments psychotropes**

Pierre Baumann et François Vuille, avec la collaboration de T. Buclin

En clinique, les dosages sanguins sont un examen de routine pour le lithium et les antiépileptiques. De nombreuses études ont été effectuées pour mettre en évidence une relation entre l'efficacité clinique des antidépresseurs ou des neuroleptiques et leur taux plasmatique. Cependant, l'existence de marges thérapeutiques (Fig. 1) n'a pas été démontrée pour tous les composés, mais déjà la connaissance des taux habituellement mesurés dans des conditions précises peut être précieuse pour leur interprétation. Le dosage plasmatique de certains antidépresseurs, de neuroleptiques (et aussi de la méthadone) est donc souvent d'utilité clinique, mais pas celui d'anxiolytiques (p.ex. benzodiazépines).

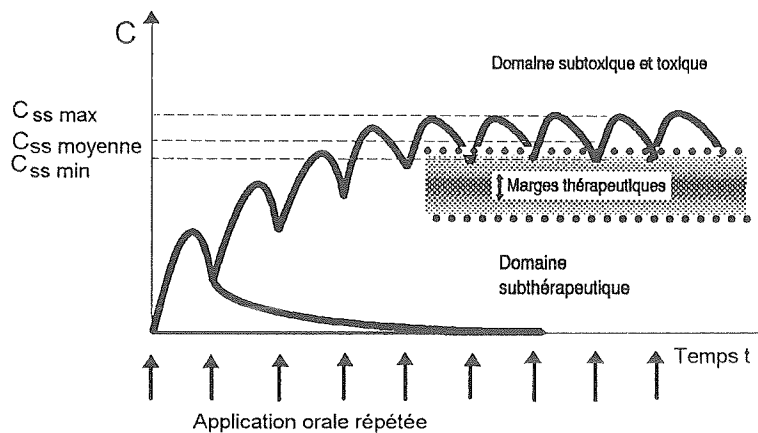


Fig. 1. Evolution des taux plasmatiques d'un médicament après application orale répétée
 C_{ss} : concentrations dans des conditions "steady-state" (plateau)

Indications

Le patient **ne répond pas** à un traitement standard après une période de 3 semaines. Le médecin aimerait, dans une première étape, augmenter la dose du médicament. Le dosage du médicament dans le plasma permet de s'assurer si les concentrations plasmatiques ne sont pas dans un domaine toxique.

Le patient répond au traitement, mais il souffre d'**effets secondaires** considérables voire inacceptables.

On soupçonne que le **patient ne prend pas du tout, ou irrégulièrement**, le médicament (problème de compliance).

Existence d'une maladie organique qui rend problématique le traitement à l'antidépresseur. Selon la pathologie somatique, la pharmacocinétique et le métabolisme du médicament peuvent être modifiés. Un dosage plasmatique du médicament peut aider le médecin dans la prescription de la dose optimale.

Interactions médicamenteuses: association à des médicaments susceptibles d'inhiber le métabolisme des antidépresseurs (valproate, neuroleptiques, certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, ...) ou, au contraire, de l'induire (carbamazépine, barbituriques).

Procédure

- Avant de commencer le traitement d'un patient "problématique", s'assurer que le dosage du médicament est disponible en Suisse (cf plus bas).
- Se renseigner sur les conditions de prélèvement avant d'effectuer la prise de sang (anticoagulants autorisés, plasma, sérum ou sang complet, conditions de stockage et d'envoi de l'échantillon).
- Effectuer la prise de sang seulement dans des conditions de concentration à l'équilibre (steady-state), donc généralement une semaine après le début du traitement ou une semaine après le changement de posologie.
- Prise de sang 12 à 17 heures après la dernière prise de médicament, donc de préférence le matin. Si la prise de sang doit être effectuée dans le courant de la journée, supprimer la médication précédant la prise de sang.
- Remplir soigneusement une feuille de demande d'examen, en mentionnant entre autres les comédications et la durée du traitement.
- Récolter 10 ml de sang hépariné (ou selon les indications), centrifuger et envoyer le plasma au laboratoire. L'envoi par exprès n'est généralement pas nécessaire, sauf dans le cas de sang complet. Il n'est pas indispensable que le patient soit à jeun.

Interprétation des résultats

Antidépresseurs tricycliques

Dans le cas des antidépresseurs tricycliques, les valeurs "thérapeutiques" présentées sur le formulaire de demande de Prilly-Lausanne (ci-joint) peuvent être considérées comme indicatives. Il faut cependant insister sur le fait qu'elles ne donnent pas une garantie quant à l'issue de la thérapie et que le dosage plasmatique ne constitue qu'un outil parmi d'autres pour optimiser la thérapie.

Pour des taux situés entre 500 et 1000 ng/ml pour la substance-mère et métabolites inclus, il y a risque accru d'effets secondaires. Pour des taux supérieurs à 1000 ng/ml, le risque d'effets secondaires graves (cardiaques, etc.) est démontré.

Des fluctuations considérables d'un dosage à l'autre, avec une posologie et une comédication constantes, suggèrent une mauvaise observance du traitement de la part du patient. Des taux bas doivent inciter le thérapeute à discuter avec le patient de son observance. Si celle-ci est correcte, une augmentation de la posologie est indiquée, susceptible d'améliorer la réponse thérapeutique.

Des taux élevés suggèrent la présence d'une déficience génétique du métabolisme chez le patient, et une diminution de la posologie est en général souhaitable, l'efficacité thérapeutique étant alors préservée (parfois même améliorée).

Autres antidépresseurs et neuroleptiques

L'absence d'une relation taux plasmatique - effet clinique clairement établie pour de nombreux médicaments, tout particulièrement pour certains neuroleptiques, les antidépresseurs sérotonergiques et les IMAO, explique pourquoi ces dosages ne sont pas disponibles facilement. Il s'agit de vérifier d'abord si un laboratoire offre dans son programme le dosage demandé, et dans quelles conditions (p.ex. procédé dans le cas de neuroleptiques-dépôt, délais de réponse à une demande, etc). Il peut être utile de se renseigner, avant même le prélèvement de sang, sur les possibilités d'interprétation que permet le résultat du dosage.

Déficience génétique du métabolisme

5 à 10 % de la population suisse présentent une déficience génétique d'une isoenzyme du cytochrome P-450, le CYP2D6, qui assure le métabolisme de divers médicaments, dont les antidépresseurs tricycliques et certains neuroleptiques.

Les sujets déficients risquent d'avoir des concentrations plasmatiques élevées de médicaments, substrats de CYP2D6. Il peut être intéressant de confirmer cette déficience en réalisant, en l'absence de traitement, un test (phénotypage) avec un médicament normalement métabolisé par cette isoenzyme, tel que le dextrométhorphan, ou même un génotypage. Il est recommandé de prendre contact avec le laboratoire VD (cf plus bas) avant d'effectuer le test.

Demandes inadéquates du monitoring des antidépresseurs

Les demandes inadéquates du monitoring des médicaments ne concernent pas seulement les psychotropes. Une revue de la littérature pour le monitoring d'un spectre de médicaments non psychotropes et psychotropes incluant la gentamycine, la théophylline et le lithium montrent un taux de demandes inadéquates allant de 14 à 75% des demandes de dosage. Respectivement, 41% et 25% des demandes de dosages des antidépresseurs ont été inappropriées dans des études rétrospectives et prospectives réalisées en milieu psychiatrique en 1989 et 1990.

Les principales causes de demandes de dosages inadéquates ont été liées avant tout à des indications inadéquates dans l'étude rétrospective et à des répétitions inutiles du dosage dans l'étude prospective. En résumé, on distingue entre:

Indication inappropriée (ne correspondant pas aux indications reconnues et mentionnées précédemment).

Collection inappropriée du sang (sans condition de steady-state et/ou délai inadéquat après la dernière prise de médicament).

Répétition inappropriée du monitoring (il n'y a pas de suspicion de problème de compliance et aucune modification de la médication ou de la comédication ne justifie un nouveau dosage).

Laboratoires à disposition pour les dosages plasmatiques de médicaments psychotropes.

VD: Dr P. Baumann, PD et MER, Unité de biochimie et psychopharmacologie clinique, DUPA, 1008 Prilly-Lausanne. Tél. 021 643 64 31; Fax 021 643 64 69. Prix par dosage par médicament (métabolite compris): 80 pts OFAS à Fr 1.-: Fr 80.-. (sauf paroxetine, fluoxetine, fluvoxamine et sertraline (méthode GC-MS): Frs 125.--).

GE: Dr A.E. Balant-Gorgia, PD, Unité de Monitoring Thérapeutique, Chem. du Petit-Bel-Air 2, 1225 Chêne Bourg. Tél. 022 305 44 00, Fax 022 305 53 98. Prix par dosage par médicament: cf VD, Fr 80.-. par dosage

Médicaments dosés (en gras: avec métabolite):

Antidépresseurs
tricycliques

amitriptyline (GE, VD)
nortriptyline (GE, VD)
imipramine (GE, VD)
désipramine (GE, VD)
clomipramine (GE, VD)
maprotiline (GE, VD)
trimipramine (VD)
miansérine (GE, VD)

Antidépresseurs
sérotonergiques

citalopram (GE, VD)
fluvoxamine (GE, VD)
fluoxetine (VD)
paroxetine (VD)
sertraline (VD).

Neuroleptiques

clozapine (GE, VD)
clopenthixol (GE,)
flupenthixol (GE)
fluphénazine (GE)
halopéridol (GE)

Autres

S,R-méthadone (VD)
tests pharmaco-
génétiques:
S,R-méphénytoïne (VD)
dextrométhorphane (VD)
moclobémide (GE)

Des exemplaires de formulaires de demande sont joints à ce document - pour VD: seulement celui pour les tricycliques classiques.

Littérature

1. Balant-Gorgia, A.E., Balant, L.P., and Andreoli, A. (1993): Pharmacokinetic optimisation of the treatment of psychosis. *Clin.Pharmacokinet.*, 25:217-236.
2. Baumann, P. (1990): Apports et limites des dosages plasmatiques d'antidépresseurs. *Neuro-Psy*, 5:155-164.
3. Baumann, P. (1992): Therapeutisches Drug Monitoring, pp. 291-310. *Pharmakogenetik*, pp 311-321. In: *Neuro-Psychopharmaka, vol.1*, edited by P. Riederer, et al, Springer-Verlag, Wien.
4. Institutions univ. de psychiatrie, Genève. Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant, partie A, traitements médicamenteux, chap. 7.4: Monitoring thérapeutique, déc. 1993.
5. Preskorn, S.H. (1993): Pharmacokinetics of antidepressants: why and how they are relevant to treatment. *J.Clin.Psychiatry*, 54 (suppl.9):14-34.
5. Van Harten, J. (1993): Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.*, 24:1-18.
6. Vuille F., Amey M., Baumann P. Use of plasma level monitoring of antidepressants in clinical practice. Towards an analysis of clinical utility. *Pharmacopsychiatry* 24: 190-195 (1991).

Président : Ch. Bryois - **Membres de la commission :** P. Baumann - I. Lenarth - A. Lobrinius -
P. Meister - D. Soderström - F. Vuille - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud / secrétariat Dr Bryois - DUPA - Clinique B - Site de Cery -
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - FAX 021 / 643.64.69