

# Suivi pharmacologique des formes injectables à action prolongée de rispéridone et de palipéridone: étude des concentrations et intérêt clinique

Marion Jeanpierre

#### ▶ To cite this version:

Marion Jeanpierre. Suivi pharmacologique des formes injectables à action prolongée de rispéridone et de palipéridone : étude des concentrations et intérêt clinique. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01624042

# HAL Id: dumas-01624042 https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01624042

Submitted on 26 Oct 2017

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



# MÉMOIRE DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPECIALISÉES DE PHARMACIE OPTION PHARMACIE HOSPITALIERE - PRATIQUE ET RECHERCHE

Soutenu le Jeudi 19 Octobre 2017

Par Mme Marion JEANPIERRE Né(e) le 25/09/1989 à L'Arbresle (69)

Conformément aux dispositions de l'Arrêté du 04 octobre 1988 tenant lieu de

## **THÈSE**

## POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

----oOo----

#### TITRE:

SUIVI PHARMACOLOGIQUE DES FORMES INJECTABLES A ACTION PROLONGEE DE RISPERIDONE ET DE PALIPERIDONE: ETUDE DES CONCENTRATIONS ET INTERET CLINIQUE

----oOo----

#### JURY:

Président: M. le Professeur Benjamin GUILLET

Membres: Mme le Docteur Hélène PEYRIERE

M. le Docteur Hot BUN

Mme le Docteur Stéphanie HONORE

M. le Docteur Pierre PAULIN



27 Boulevard Jean Moulin - 13385 MARSEILLE Cedex 05 Tel.: 04 91 83 55 00 - Fax: 04 91 80 26 12

#### **ADMINISTRATION:**

Doyen: Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens: M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline

DUCROS, Mme Pascale BARBIER

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires: M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER

Professeurs honoraires: M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA,

Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée

CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU,

M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI,

Chef des Services Administratifs: Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN

Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

#### **DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable: Professeur Philippe PICCERELLE

#### **PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,

BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE M. Philippe PICCERELLE

#### **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE M. Eric SEREE-PACHA

Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,

BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE M. Léopold TCHIAKPE

#### A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE

M. Jérémy MAGALON

#### **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS Mme Caroline MONTET

#### **DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable: Professeur Philippe CHARPIOT

#### **PROFESSEURS**

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Mme Laurence CAMOIN

Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET

**ZOOLOGIE** 

Mme Nadine AZAS-KREDER

**MAITRES DE CONFERENCES** 

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI

M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE Mme Nathalie BARDIN

Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE Mme Michèle LAGET

M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX

M. Fadi BITTAR

Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET

ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE Mme Sylvie COINTE

**DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE** 

Responsable: Professeur Patrice VANELLE

#### **PROFESSEURS**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION M. Henri PORTUGAL

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET

NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE -

CHIMIE THERAPEUTIQUE

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE

Mme Evelyne OLLIVIER

#### PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE

ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE

M. Jean-Pierre CALISSI

**MAITRES DE CONFERENCES** 

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE Mme Anne FAVEL

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY

Mme Catherine DEFOORT

M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET

NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE Mme Catherine DIANA

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT

Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

**HYDROLOGIE** 

M. Armand GELLIS
M. Christophe CURTI
Mme Julie BROGGI
M. Nicolas PRIMAS
M. Cédric SPITZ

M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE M. Riad ELIAS

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

Mme Sok Siya BUN

Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET

NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE

ET GESTION DE LA PHARMAFAC

M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE Mme Manon ROCHE

**ATER** 

CHIMIE ANALYTIQUE Mme Camille DESGROUAS

#### **DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable: Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS** 

PHARMACIE CLINIQUE Mme Diane BRAGUER

PHARMACODYNAMIE M. Benjamin GUILLET

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE M. Athanassios ILIADIS

TOXICOLOGIE GENERALE M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT Mme Frédérique GRIMALDI

**MAITRES DE CONFERENCES** 

PHARMACODYNAMIE Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL

PHYSIOLOGIE Mme Sylviane LORTET

Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE M. Hot BUN

M. Joseph CICCOLINI

Mme Raphaëlle FANCIULLINO

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE M. Pierre-Henri VILLARD

M. Stéphane HONORÉ

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE M. Guillaume HACHE

Mme Ahlel BOUHLEL

#### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE**

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

- M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
- M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
- M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

#### REMERCIEMENTS

#### A Monsieur le Professeur Benjamin Guillet, Président du jury,

Je suis honorée que vous soyez le Président du jury de ma thèse. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements auxquels j'ai eu la chance d'assister pendant mes années de faculté.

#### A Monsieur le Docteur Hot Bun, Directeur de thèse,

Merci pour votre infinie patience et votre gentillesse. C'est un honneur pour moi que vous ayez accepté de me confier ce sujet pour mon mémoire de D.E.S. Vous avez su m'encadrer et me guider à travers ce labyrinthe de données. L'aboutissement de ce travail n'aurait jamais pu être possible sans vous. Je vous souhaite le meilleur pour votre retraite prochaine.

#### A Madame le Docteur Stéphanie Honoré, Membre du jury,

Je ne te remercierai jamais assez d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse au pied levé. J'ai adoré mon semestre à Edouard Toulouse sous ton regard bienveillant et ta bonne humeur. Je te souhaite le meilleur à la tête du pôle médico-technique, dans ta vie personnelle ainsi qu'à toute ta famille.

#### A Madame le Docteur Hélène Peyrière, Membre du jury,

C'est un honneur que pour moi que vous ayez accepté d'être membre de ce jury. Je vous exprime ici ma plus sincère reconnaissance et ma profonde gratitude.

#### A Monsieur le Docteur Pierre Paulin, Membre du jury,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. J'admire votre investissement auprès de vos patients. Votre savoir et votre étroite collaboration avec les pharmaciens m'ont enrichie et inspirée tout au long de ce travail.

A tous ceux qui m'ont guidé pendant ces quatre magnifiques années d'internat :

#### A l'équipe de la PUI du CH La Miséricorde d'Ajaccio:

A vos côtés, le bébé interne a appris les bases de son métier et grandi. Vous m'avez appris l'autonomie et l'amour du travail d'équipe. Ces six mois parmi vous reste une des plus belles périodes de ma vie. Grâce à vous un petit bout de Corse est gravé dans mon cœur. Antoine, tu restes mon préparateur préféré! Forza Corsica!

#### A l'équipe de la PUI de l'Hôpital Nord :

Merci pour tout ce que vous m'avez appris pendant mes deux semestres avec vous. A Mme Martine Charbit, pour votre grand sens moral, je vous exprime ici mon plus profond respect. A Mme Florence Peyron, pour tout ce que vous m'avez appris, et pour votre disponibilité malgré mes très fréquentes questions... votre impressionnante capacité de travail force l'admiration. A Mr Riyad Elias, merci pour votre confiance. Votre bonne humeur et votre sympathie égaye le préparatoire, cela a été un véritable plaisir de travailler avec vous. A Mme Nathalie Colombini et Mlle Sok-Siya Bun, pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Et enfin à Pierre, pour ta patience, ton écoute et surtout ton humour!

#### A l'équipe de la PUI d'Edouard Toulouse :

Merci de m'avoir fait découvrir l'univers à part de la psychiatrie. J'ai aimé chaque moment passé avec vous. Merci à Virginie pour m'avoir appris à toujours chercher plus loin que ma première idée. Merci à toutes : Dani, Sophie, Nathalie G, Mosita, Carole et Nathalie A, Vanessa, Eva, Julie... Votre accueil chaleureux et votre générosité m'ont touchée droit au cœur et me donneront le sourire encore longtemps!

#### A l'équipe d'Oncopharma Nord :

Merci pour ce semestre parfait à vos côtés! Merci à Mme Nathalie Ausias pour tout le savoir, le sérieux, la rigueur (et les blagues du vendredi) que vous m'avez transmises, et la confiance que vous m'avez accordée. Merci à toutes les préparatrices, Agnès, Audrey, Caroline, Estelle, Marion et Priscilla, pour votre gentillesse, dynamisme, écoute, gourmandise, humour et sourire, je veux encore danser le kuduro avec vous en chantant du Disney et pas du Vianney!

A l'équipe de la PUI de l'HIA Lavéran : pour votre bel exemple mêlant organisation, sérieux, bonne humeur, et humour à mes dépends !

A tous mes proches, sans qui cette aventure n'aurait pas été possible :

#### A Sophie, merci

Parce que tu partages mon quotidien ; parce que tu sais toujours me soutenir dans les moments où je perds pied ; parce qu'avec toi j'ai pu me rencontrer ; parce qu'avec toi je suis la meilleure version de moi-même ; parce qu'avec toi j'ai le droit d'être toujours moi-même, même (et surtout) quand je ne suis pas la meilleure. Sans toi je n'aurai pas osé la vie que je souhaitais. Bref, d'avoir fait le grand saut avec moi !

Et simplement parce que sans toi et ton travail jusqu'à 3h du mat', je n'aurai JAMAIS tenu ma date limite ... et que je serai morte de faim dans la saleté!

#### A ma famille, merci

Vous êtes mon socle, mon terreau, mon ancrage.

Maman, Papa, merci d'être là à chaque moment de ma vie et de continuer à tout me donner sans retenu, de ne m'avoir imposé aucune limite, de m'avoir appris à dépasser les miennes et à affronter mes peurs. Vous êtes pour moi la définition du mot confiance.

A mon frère, j'admire ton calme et ta simplicité, merci de continuer à partager nos passions d'adulescents malgré les kilomètres et ton nouveau statut de papa; Les photos d'Eline ne manquent jamais de me redonner le sourire!

Merci à toi Mamoune, ta dignité, ta grandeur d'âme et ta dévotion envers les autres sont une source d'inspiration.

A tous mes cousins et mes cousines, dont la complicité colore joyeusement mes souvenirs d'été et nourrit mon âme d'enfant, Sarah, Camille, Chloé, Faustine (couzzzziiiiiiiine), Alice, Emma, Nina et Caroline.

A mes oncles et tantes, Agnès, Laurent, Coralie, Anne, Anne, François, Claire et Thierry, merci de veiller sur moi avec bienveillance.

A ceux qui nous ont quittés, Papi Michel le premier Docteur Jeanpierre, Tonton François, Marraine et Papi Dédé, je sais que vous auriez été heureux de fêter un nouveau Dr Jeanpierre dans la famille et que vous auriez été fiers. Votre souvenir continue d'éclairer mon chemin.

#### A tous mes amis, merci

A Noémie, ta soif de liberté et ton esprit retors continueront à faire de toi ma meilleure amie pour la vie malgré les distances! Merci de me faire des pieds à terre un peu partout dans le monde; D

A Elodie, ma very Best Binôme de fac, tu es une fille en Au<sup>79</sup>! Pour avoir sauvé nos TP et ma moyenne pendant 4 ans. Je te souhaite plein de bonheur avec Gabriel, tes cellules et tes boîtes de Petri!

A Clarucci, la meilleure chèvre-garou d'entre nous tous! Merci de m'apprendre plein de choses super intelligentes (et un peu moins aussi parfois), de toujours rire à mes blagues vaseuses et de me rassurer en cernant les problèmes comme personne. Puisse ta vie être toujours trépidante!

A mon équipier d'escape game, Pierre, merci pour ton humour « détestable » ; ) Garde toujours ton esprit libre !

Aux Filles! Noémie, Julie, Caro, Maud, Morgane et Eva, pour tout votre soutien, les soirées apéro chez Monteplay, les grands débats, le gua-ca-mo-le, gua-gua-camole, les fous-rires, les Trivial Pursuit et les week-ends entre copines. Merci d'avoir ouvert mon horizon et changer mon regard. Juste, en fait, je vous kiff grave les meufs!

A la Super-Team-ON! Parce que j'ai eu les meilleurs co-internes in/imaginables, sans vous mon internat n'aurait pas eu du tout eu la même saveur :

A ma p'tite Claire, pour ces 3 semestres géniaux où j'ai eu le grand plaisir d'être ta collègue et ton amie, dont l'inoubliable Ajaccio et la meilleure soirée du nouvel an EVER!

A mon adorée Amina Mina Mina Hey Hey! Merci pour ta confiance et mes secrets bien gardés, pour toutes ces chouettes discussions en covoiturage à refaire le monde, tu as élargi ma vision des choses. Ne laisse personne t'enfermer dans des cases, tu es parfaite comme tu es!

A ma p'tite Camille, je suis heureuse d'avoir appris à connaître et apprécier ton grand cœur au-delà de tes lunettes coccinelles. Tes fausses disputes avec William vont me manquer!

A ma p'tite Célia et ma p'tite Naghamounette, les princesses de conte de fées, le duo de choc et de charme! Merci de m'avoir emmenée dans vos soirées, même si nos univers sont

éloignés, je vous adore ! (Si un jour on me demande qui j'aurais voulu être je répondrai : Célia !)

A William, pour les grandes tranches de rigolades que tu provoques dès que tu arrives quelque part, pour la personne unique que tu es et pour tes petits problèmes grands délires autocentrée, j'ai adoré être ta co-interne, avec toi on ne s'ennuie jamais!

A Agathe, pour ta fraîcheur et ta spontanéité, et toutes tes nombreuses autres qualités! Je regrette que le CISIH ait été aussi loin du préparatoire. Je te souhaite plein de bonheur pour ta nouvelle vie dans les îles avec ton mari ^^

A Thibault, pour ton soutien dans mes moments de désespoir de SCAPP et surtout pour toutes ces soirées de folie et les karaokés, au glam ou dans l'open space! Et à la fine équipe: Laure, Caroline, Lucie, Amélie!

A Margaux, yesss my darling, pour tous ces sandwichs de cafet' et notre parfaite symbiose pour abattre les poches à valider, pour ta gentillesse, ta fraîcheur, ton soutien et le très bon foie gras (non je ne parlerai pas d'aubergines lol), t'avoir comme co-interne a été la Cherry sur le Cake d'OncoNord! Je te souhaite plein de bonheur à Aix, Mlle la Comtesse;

A Laetitia, pour ta bonne humeur qui m'a soutenu dans la houle martégale,

Et pour finir, last but not least, à Lou, ma dernière co-interne : merci pour ta gentillesse, ton oreille attentive et tes précieux conseils, je suis très heureuse de nous avoir découvertes si semblables, sur la même longueur d'onde! Merci d'avoir partagé ce dernier semestre avec moi dans la joie et la confiance. Et merci surtout pour tes délicieux gâteaux.

A tous ceux que j'ai apparemment oubliés et qui m'ont aidé à un instant de mon parcours, merci! Je pense à vous quand même!

« L'université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

# **ABREVIATIONS**

9-OH-R: 9-hydroxyrisperidone

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

ATC: Anatomique, Thérapeutique, et Clinique

**CHET**: Centre Hospitalier Edouard Toulouse

CLHP: Chromatographie Liquide Haute Performance

Cmax: Concentration Maximale

Cmin: Concentration Minimale

CMP: Centre médico-psychologique

CPK: Créatinine PhosphoKinase

DSM IV: Diagnostic and Statistical of Mental Disorders 4th Edition

EI : Effets Indésirables

EtI: Etalon Interne

EM: Extent Metabolizer

FA: Fraction Active

HDJ: Hôpital De Jour

HTP: Hospitalisation Temps Plein

IMt: Intermediate Metabolizer

IM: Intra-Musculaire

IMC : Indice de Masse Corporelle

NAP: Neuroleptique à Action Prolongée

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

PANSS: Positive And Negative Syndrom Scale

PK/PD: Pharmacocinétique/Pharmacodynamique

PM: Poor Metabolizer

PP : Palipéridone Palmitate

R : Rispéridone

RPC : Résumé Caractéristique du Produit

SC : Sous cutanée

SNM : Syndrome Neuroleptique Malin

TM: Temps Mort

TR : Temps de Rétention

UM: Ultra Metabolizer

UV : Ultra Violet

VD : Volume de distribution

# **SOMMAIRE**

Introduction	1
PARTIE 1 : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	3
I. Généralités	3
1. Définition et épidémiologie	3
2. Physiopathologie de la maladie psychiatrique	3
3. Stratégie thérapeutique de la schizophrénie	4
4. Les psychotropes	5
4.1 Profil thérapeutique	5
4.2. Physiopathologie et mécanisme d'action	5
4.3. Pharmacologie	7
4.3.1. Neuroleptiques de 1ère génération	7
4.3.2. Neuroleptiques atypiques ou de 2ème génération	7
II. La Rispéridone et son métabolite, la Palipéridone	8
1. Rispéridone	8
1.1. Structure chimique	8
1.2. Classification ATC	9
1.3. Forme et présentation	9
1.3.1 Formes orales	9
1.3.2 Formes injectables à action prolongée	10
1.4. Mécanisme d'action	10
1.4.1. Antagonisme dopaminergique	10
1.4.2. Antagonisme sérotoninergique	10
1.4.3 Equilibre entre les actions antagonistes dopamineregiques et sérotoniners	giques 10
1.4.4. Autres récepteurs	11
1.5. Indications thérapeutiques	12
1.5.1 Formes orales.	12
1.5.2 Formes injectables à action prolongée (RisperdalConstaLP®)	12
1.6. Pharmacocinétique	13
1.6.1. Absorption	13
1.6.2. Distribution	14
1.6.3 Métabolisme	15

	1.6.4 Elimination	. 16
	1.7. Effets indésirables (EI)	. 16
	1.7.1 Effets liés au blocage des récepteurs dopaminergiques	. 16
	1.7.2 Effets dus au blocage des récepteurs sérotoninergiques	. 18
	1.7.3 Effets dus au blocage des récepteurs muscariniques	. 18
	1.7.4 Effets dus au blocage des récepteurs alpha-adrénergiques	. 18
	1.7.5 Effets dus aux propriétés antihistaminiques	. 19
	1.7.6 Effets imprévisibles	. 19
	1.8. Interactions médicamenteuses avec la rispéridone	. 20
	1.8.1 Effets de la rispéridone sur d'autres médicaments	. 20
	2. Palipéridone ou 9-OH-rispéridone	. 23
	2.1. Structure chimique	. 23
	2.2. Forme et présentation	. 23
	2.2.1 Forme orale	. 23
	2.2.2 Forme injectable à libération prolongée mensuelle	. 24
	2.2.3 Forme injectable à libération prolongée trimestrielle	. 25
	2.3. Indications thérapeutiques	. 26
	2.4. Pharmacodynamie	. 26
	2.5. Pharmacocinétique	. 27
	2.5.1 Absorption	. 27
	2.5.2. Distribution	. 27
	2.5.3 Métabolisme et élimination	. 27
	2.5.4 Caractérisation des populations pharmacocinétiques de la palipéridone palmitate	28
	2.6. Utilisation chez les populations particulières	. 29
	2.7. Effets indésirables	. 29
	2.8. Signes de surdosage	. 30
	2.9. Stratégies de switch	. 30
	2.9.1. antipsychotiques orales vers Xeplion®	. 30
	2.9.2. Passage à partir d'un NAP	. 31
IJ	II. Le suivi thérapeutique pharmacologique	. 32
	1. Principe et intérêt	. 32
	2. Facteurs indiquant un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)	. 33
	3. Recommandations pour les psychotropes	. 34
	4. Le STP au CHET	. 34
	5. Définition des concentrations plasmatiques souhaitables	. 35

PARTIE 2 : METHODE DE DOSAGE	
I. La CLHP : principe et paramètres	36
1. Principe	36
2. Paramètres	38
2.1. Rétention	38
2.2. Séparation	39
3. Détection	39
3.1. Détection par Ultraviolet	39
3.2. Autres moyens de détection	40
II. Description de la méthode de dosage en routine	40
1. Protocole de prélèvement	40
1.1. Bon de demande d'analyse	40
1.2. Prélèvement	40
1.2.1. Moment du prélèvement	40
1.2.1.1. État de concentration à l'équilibre	40
1.2.1.2. Voie orale	41
1.2.1.3. Voie injectable, forme à libération prolongée	41
1.2.2. Réalisation du prélèvement	42
2. Procédés pré-analytiques	42
2.1. Préparation de l'échantillon	42
2.2. Extraction.	42
3. Analyse	43
4. Calculs	43
III. Validation de la méthode de dosage simultanée de la R et 9OHR par CLHP d	
1. Matériel et Méthode	
1.1. Produits purs, réactifs et solvants organiques	
1.2. Appareillage	
1.3. Conditions chromatographiques	
1.4. Procédé d'extraction des composés à doser	
1.5. Calculs	
2. Tests de Performances de la méthode : spécificité, précision et linéarité	
2.1. Spécificité	

2.3. Précision	
	52
2.3.1. Répétabilité	52
2.3.2. Reproductibilité	54
3. Limites de détection et de quantification	56
3.1. Limite de détection	56
3.2. Limite de quantification	56
4. Interférences analytiques	56
4.1. Interférences dues à la composition du matériel d'analyse	56
4.2. Interférences dues à la composition des tubes de prélèvement	56
4.3. Interférences dues à des médicaments associés (spécificité)	58
Conclusion	58
PARTIE 3 : TRAVAUX PERSONNELS	
[. Résultats	59
	<b>-</b> 0
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	60
Recueil des données : matériel et méthode      Résultats  2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié.	<b>60</b>
1. Recueil des données : matériel et méthode  2. Résultats  2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié  2.1.1. Type d'hospitalisation	<b>60</b> 60
1. Recueil des données : matériel et méthode 2. Résultats 2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié 2.1.1. Type d'hospitalisation 2.1.2. Sexe et âge	60 60 60
1. Recueil des données : matériel et méthode  2. Résultats  2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié  2.1.1. Type d'hospitalisation  2.1.2. Sexe et âge  2.1.3. Tabagisme.	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode  2. Résultats  2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié  2.1.1. Type d'hospitalisation  2.1.2. Sexe et âge  2.1.3. Tabagisme  2.1.4. IMC  2.1.5. Nombre de traitements en fonction des différentes spécialités et UF  2.1.6. Nombre de patients avec un intervalle d'administration  2.2. Description des concentrations de la cohorte  2.2.1. Nombre moyen de dosage, Cmin et Cmax par patients  2.2.2. Nombre de dosage total, dans et hors zone thérapeutique  2.2.2.1 RisperdalConstaLP ®	
1. Recueil des données : matériel et méthode  2. Résultats  2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié  2.1.1. Type d'hospitalisation  2.1.2. Sexe et âge  2.1.3. Tabagisme.  2.1.4. IMC.  2.1.5. Nombre de traitements en fonction des différentes spécialités et UF  2.1.6. Nombre de patients avec un intervalle d'administration.  2.2. Description des concentrations de la cohorte  2.2.1. Nombre moyen de dosage, Cmin et Cmax par patients  2.2.2. Nombre de dosage total, dans et hors zone thérapeutique.  2.2.2.1. RisperdalConstaLP ®  2.2.2.2. Xeplion ®	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	
1. Recueil des données : matériel et méthode	

	3.1. Matériel et Méthode	68
	3.2. Résultats	68
	3.2.1 RisperdalConstaLP ®	68
	3.2.1.1. Doses et taux simples	68
	3.2.1.2. Doses et taux standardisés avec l'IMC	69
	3.2.2 Xeplion®	70
	3.2.2.1. Doses et taux simples	70
	3.2.1.2. Doses et taux standardisés avec l'IMC	71
	4. Adaptations de posologie : applications pratiques	72
	4. 1. Adaptation de posologie du NAP en passant par la voie orale	
	4.2. Switch de RisperdalConstaLP® 50 mg vers Xeplion® 100 mg	72
	4.3. Modification de l'intervalle d'administration	73
	5. Etat des lieux :	74
	5.1. Prévalence des patients sous rispéridone et dérivés en hospitalisation temps plein (to teurs).	
	5.1.1. Matériel et méthode	74
	5.1.2. Résultats	75
	5.2. Prévalence des patients sous Rispéridone et dérivés en HDJ et CMP (secteur 14)	76
II.	Discussion	77
	1. Données anthropologiques de la cohorte étudiée	77
	2. Description des dosages étudiés	77
	2.1. Proportion des Cmax et Cmin	77
	2.2. Concentration et zone thérapeutique	78
	2.3. Etude de la supplémentation orale	78
	2.4. Switch de dose	79
	3. Influence de l'IMC sur les concentrations plasmatiques	79
	4. Cas cliniques	80
	5. Etats des lieux : Prévalence des patients sous rispéridone et dérivés en TP, CMP,	

# **INTRODUCTION**

La schizophrénie est une psychose délirante chronique associant perte de contact avec la réalité et une non reconnaissance de la maladie par le patient, se traduisant par une incapacité fonctionnelle croissante et des phases de crises psychotiques aigues (1). Chaque nouvelle récidive aggrave le pronostic de la pathologie, (2) et le risque de rechute augmente avec une faible adhésion au traitement. Or une mauvaise observance est fréquente chez les patients schizophrènes traités par thérapie médicamenteuse orale (3).

La commercialisation des formes à libération prolongée dans les années 1970 en France avec le Modecate® (fluphénazine décanoate) (4) a précisément pour objectif principal d'améliorer l'observance et le suivi du traitement pharmacologique des patients psychiatriques. Le développement en 2004 de RisperdalConstaLP® (rispéridone) et en 2012 de Xeplion® (9-hydroxyl-rispéridone ou palipéridone palmitate) s'inscrit dans cette optique. La rispéridone est un neuroleptique de deuxième génération et la palipéridone correspond à son métabolite actif. Ils sont tous les deux indiqués dans le traitement de la schizophrénie.

Bien que la synthèse des antipsychotiques atypiques ait permis d'obtenir un meilleur profil de tolérance des neuroleptiques en diminuant les effets indésirables neurologiques et endocriniens, ceux-ci peuvent rester invalidants et imposer une adaptation de posologie individualisée pour atteindre un équilibre optimale entre efficacité et tolérance. En effet l'efficacité clinique des neuroleptiques de manière générale est soumise à une forte variabilité inter- voire intra-individuelle, corrélée à leur concentration plasmatique (5) et justifie la réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique pour certains patients. Le pharmacien, en tant que spécialiste du médicament, accompagne le prescripteur dans cette démarche d'amélioration de la qualité des soins, de sécurisation et d'optimisation de la prise en charge médicamenteuse en proposant un dosage fiable et applicable en routine de la rispéridone et de son métabolite actif.

Après un rappel sur la physiopathologie de la schizophrénie et des caractéristiques pharmacologiques de la rispéridone et de la palipéridone, nous expliciterons la méthode de dosage utilisée au Centre Hospitalier Edouard Toulouse. Nous poursuivons notre travail par

l'étude des dosages sériques réalisés et finirons par discuter de son intérêt en pratique clinique.

#### **Terminologie**

Dans ce travail, les termes de « neuroleptique de seconde génération », « neuroleptique atypique » et « antipsychotique atypique » seront utilisés comme équivalent, en opposition avec « antipsychotique de première génération » qui équivaudront à « neuroleptique de première génération » ainsi que « neuroleptique classique » ou « antipsychotiques conventionnels ». La rispéridone et la palipéridone seront désignés simplement par le terme « antipsychotique », et fera référence à leur appartenance à la catégorie des antipsychotiques de deuxième génération dits atypiques.

# PARTIE 1: RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

# I. Généralités:

### 1. Définition et épidémiologie

En clinique, la schizophrénie est classée parmi les psychoses dissociatives selon Bleuler (1911), associant délires et/ou une importante altération du sens de la réalité et de soi. Elle se manifeste par :

- Des symptômes négatifs ou déficitaires (appauvrissement du discours, de la pensée, de la motricité, troubles de l'attention, retrait social, perte des initiatives, pauvreté des affects et de l'expression gestuelle) correspondant à une diminution des fonctions psychiques,
- Des symptômes positifs ou productifs (délires, hallucinations) correspondant à une distorsion ou un excès de ces mêmes fonctions.

Affection fréquente (1% de la population générale soit 600 000 patients en France), hétérogène, d'évolution prolongée, la schizophrénie entraîne un fort handicap du fait de ces conséquences sur les secteurs relationnels et professionnels. Ceci implique une prise en charge adaptée et polyvalente, où le médicament possède une place majeure.

# 2. Physiopathologie de la maladie psychiatrique

Les pathologies psychiatriques dépendent autant de facteurs sociaux que psychologiques et physiologiques.

Leur physiopathologie est caractérisée par un déséquilibre entre les différents circuits de neurotransmission.

Les 2 voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie sont :

- La voie méso-limbique : elle génère l'activité spontanée et la capacité d'apprentissage, intervient dans la régulation de la vie émotionnelle, de la motivation et renforce les comportements liés au plaisir.
- La voie méso-corticale : elle favorise la planification et le déclenchement des actions volontaires, la mémoire et l'attention.

La schizophrénie se caractérise par une hyperactivité de la voie méso-limbique, à l'origine des symptômes productifs dits « positifs », en alternance avec un déficit de transmission de la voie méso-corticale, responsable des symptômes dits « négatifs », d'où les déséquilibres psychiques observés chez les patients schizophrènes.

## 3. Stratégie thérapeutique de la schizophrénie

Le traitement médicamenteux de la schizophrénie s'envisage dans une prise en charge globale du patient, c'est-à-dire avec un accompagnement psychothérapeutique et social. L'alliance thérapeutique avec le patient est primordiale. L'objectif final est la réadaptation sociale du patient en cherchant la plus grande autonomie et la meilleure qualité de vie possible en fonction de la gravité de la maladie. Les prescriptions médicamenteuses visent à améliorer les symptômes cliniques voire à obtenir une rémission de la maladie, ainsi que de prévenir les rechutes et les complications liées à cette affection.

Les antipsychotiques atypiques par voie orale sont privilégiés en première intention de traitement, et les neuroleptiques conventionnels sont utilisés plutôt en deuxième ligne. Une fois la stabilité des symptômes obtenus pendant 4 à 6 mois, la posologie pourra être maintenue si la tolérance est bonne. Dans le cas contraire, une réduction progressive pourra être réalisée jusqu'à atteindre la dose minimale efficace. En cas de rechute par défaut d'observance, l'instauration d'un traitement par neuroleptique à action prolongée (NAP) injectables pourra être envisagée chez les patients préalablement stabilisés par la même molécule par voie orale pendant au moins 3 à 6 semaines, et/ou pour lequel le patient a déjà positivement répondu et la tolérance testée à minima, si nécessité.

En psychiatrie, la thérapie médicamenteuse est une succession d'essai – erreur. En effet il n'existe pas de facteurs prédictifs connus de réponses aux différentes molécules. La réponse au même médicament pour deux patients avec une situation similaire ne sera pas la même, sans raison apparente. La modification des doses et des molécules est par conséquent nécessaire pour obtenir une réponse thérapeutique adéquate. La meilleure connaissance de ces nombreuses variables est à prendre en compte pour améliorer la prise en charge des patients.

## 4. Les psychotropes

#### 4.1. Profil thérapeutique

Tous les psychotropes ont un mode d'action commun : ils agissent sur le fonctionnement d'un ou plusieurs systèmes de transmission neuronale, tentant de rétablir un équilibre permettant le maintien d'un état psychique stable et capable de s'adapter à l'environnement psycho-social.

Ils sont catégorisés selon la classification de Delay et Denicker (1957), en fonction de leur effet clinique principal :

- Dépresseurs :
  - hypnotiques : action sur la vigilance : hypnotique
  - anxiolytiques : action sur l'anxiété : anxiolytique
  - action sur l'humeur et autres : neuroleptiques
- Régulateur de l'humeur : action sur l'humeur : psycho / thymorégulateurs, normothymiques
- Stimulants : action sur la vigilance : nooanaleptique
  - Action sur l'humeur : thymoanaleptiques (ou antidépresseurs)

#### 4.2. Physiopathologie et mécanisme d'action

Les neuroleptiques agissent sur les voies de transmission médiées par la dopamine : les voies dopaminergiques. Elles sont au nombre de quatre : la voie méso-corticale, la voie méso-limbique, la voie nigro-striée et la voie tubéro-infundibulaire.

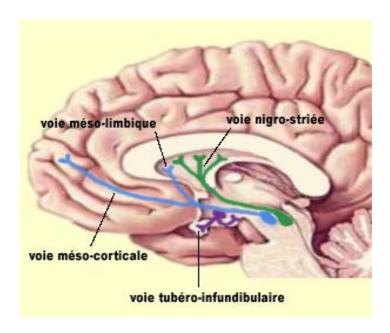


Figure 1 : Voies de transmission

Chaque voie de signalisation est impliquée dans un rôle physiologique spécifique.

L'efficacité des antipsychotiques est expliquée par son action sur deux de ces voies :

- La voie méso-limbique : un excès de dopamine dans cette voie de signalisation engendre délires, hallucinations, et plus largement les symptômes qualifiés de « positifs », productifs,
- La voie méso-corticale : un déficit dopaminergique y est responsable des symptômes dits
   « négatifs » et certains troubles cognitifs.

L'action des neuroleptiques sur les deux autres voies est responsable des principaux effets indésirables de ces médicaments :

- Voie nigro-striée : impliquée dans la coordination des mouvements volontaires, leur modification entraîne les évènements indésirables de type extrapyramidal (dyskinésie...),
- Voie tubéro-infundibulaire : inhibant la sécrétion de prolactine, un changement est responsable des effets secondaires endocriniens causés par une hyperprolactinémie (gynécomastie, galactorrhée, troubles de la libido...).

#### 4.3. Pharmacologie

# 4.3.1. Neuroleptiques de 1ère génération

Les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération inhibent les récepteurs à la dopamine des 4 voies cérébrales citées ci-dessus. Leur défaut de sélectivité des voies expliquent leurs effets indésirables.

Leur efficacité passe par la voie méso-limbique, dont l'inhibition permet la réduction des signes positifs de la maladie. Leurs actions sur les autres voies expliquent leurs effets secondaires : augmentation des signes négatifs (voie méso-corticale), effets neurologiques (voie nigro-striée) et effets endocrinologiques (voie tubéro-infundibulaire).

Cependant, ils se fixent et inhibent également d'autres types de récepteurs cérébrales, expliquant le profil toxique de ces médicaments :

- Récepteurs muscariniques (cholinergiques) périphériques M1 : vision floue, mydriase, sécheresse buccale, constipation et tachycardie,
- Récepteurs cholinergiques centraux : confusion mentale,
- Récepteurs histaminiques H1 : prise de poids, sédation et somnolence,
- Récepteurs adrénergique α1 : hypotension artérielle orthostatique, vertige et somnolence.

#### 4.3.2. Neuroleptiques atypiques ou de 2<sup>ème</sup> génération

La découverte des récepteurs sérotoninergiques en 1985 permet l'élaboration des neuroleptiques de deuxième génération.

Les neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération dit atypique, comme la rispéridone, possède un meilleur profil de tolérance que ceux de 1<sup>ère</sup> génération. Ceci est du à une affinité plus sélective pour les récepteurs dopaminergiques et à une affinité supplémentaire pour des récepteurs utilisant un autre neurotransmetteur : la sérotonine (5HT) (6). Au niveau dopaminergique, ils agissent principalement sur les types D1 et D4 de la voie méso-corticale, et D1 et D3 de la voie méso-limbique.

Ces propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT2 et D2 centraux leurs confèrent une meilleure réduction des symptômes négatifs, tout en préservant leur action sur les symptômes positifs et en produisant moins de symptômes extrapyramidaux.

Leur affinité supplémentaire pour les récepteurs sérotoninergiques entraîne une fixation moindre aux récepteurs dopaminergiques des 2 autres voies de transmission, impliquant moins d'effets indésirables neurologiques et endocrinologiques. Cependant, le blocage des récepteurs sérotoninergiques provoque aussi une prise de poids et une stimulation de l'appétit (R-5HT type 2C).

Classes	Effets cliniques	Spécialité pharmaceutiques
Neuroleptiques Sédatifs	Atténuent surtout l'angoisse et l'agitation psychotique ou maniaque	Largactil® - Melleril® - Nozinan® - Tercian®
Neuroleptiques anti productifs (incisifs)	Action « Anti productive » sur le délire et les hallucinations des états paranoïdes.	Haldol® - Moditen® - Leponex® - Risperdal® - Zyprexa®
Neuroleptiques anti déficitaires ( désinhibiteurs)	Action anti déficitaire sur l'apragmatisme, le déficit intellectuel et le retrait affectif.	A faible doses : Dogmatil® - Orap® - Piportil® - Solian®
Antipsychotiques dit atypiques	Action sur les symptômes positifs, négatifs, voire affectifs de la schizophrénie.	Abilify® - Leponex® - Risperdal® - Zyprexa®

Tableau 1 : classification clinique et chimique des neuroleptiques

# II. La Rispéridone et son métabolite, la Palipéridone

## 1. Rispéridone

#### 1.1. Structure chimique

La rispéridone, synthétisée sous le code R64766 possède une structure benzisoxazolique. Elle a pour formule chimique :

 $3-\{2-[4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]$  ethyl $\}-6$ , 7, 8,9-tetrahydro-2-methyl-4H-pyrido  $[1,2-\alpha]$  pyrimidine-4-one.

La formule brute est C23H17FN4O2. Son poids moléculaire est de 410.49 g.mol-1.

Figure 2: Structure de la rispéridone

#### 1.2. Classification ATC

Selon la classification ATC (Anatomique, Thérapeutique et Chimique) de l'OMS, son code est N05AX08.

N : Système nerveux

A: Antipsychotiques

 $\subseteq$  X : Autres antipsychotiques

S 08 : Rispéridone

#### 1.3. Forme et présentation

#### 1.3.1. Formes orales

La rispéridone est commercialisée sous le nom de Risperdal® en Europe et en Amérique du Nord. Plusieurs formes galéniques sont disponibles :

- Comprimé pelliculé sécable 0,25 et 0,5mg (hors France) et à 1mg, à 2mg, à 4mg.
- Solution buvable à 1mg/ml : flacons de 30ml, de 60ml, et de 120ml.
- Comprimé orodispersible : 0,5 mg, à 1 mg, à 2 mg, à 3 mg et à 4 mg.

#### 1.3.2. Formes injectables à action prolongée

Il s'agit d'une suspension injectable à libération prolongée commercialisée sous le nom de RisperdalconstaLP® : 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg et 50 mg.

#### 1.4. Mécanisme d'action

#### 1.4.1. Antagonisme dopaminergique

La rispéridone est un antagoniste dopaminergique des récepteurs D2 avec une action préférentielle sur la voie méso-limbique, impliquant l'effet thérapeutique sur les symptômes productifs. Le blocage des trois autres voies dopaminergiques est concomitante, entraînant les effets neurologiques et endocriniens.

L'affinité de la rispéridone pour les autres sous-types de récepteurs dopaminergiques est faible. Par ordre décroissant, l'affinité pour les récepteurs dopaminergiques est D2, D3, D4 puis D1.

#### 1.4.2. Antagonisme sérotoninergique

La rispéridone est également un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques et présente une forte affinité pour ceux-ci, se démarquant des neuroleptiques classiques (7).

L'affinité de la rispéridone sur les autres types de récepteurs sérotoninergiques est très faible. Toutefois, les études récentes suggèrent que les antipsychotiques atypiques comme la rispéridone stimulent indirectement les récepteurs 5-HT1A (8).

# 1.4.3. Equilibre entre les actions antagonistes dopaminergiques et sérotoninergiques

Ce mécanisme mixte permet un contrôle d'une voie sur l'autre : les voies sérotoninergiques opèrent un contrôle négatif sur les neurones dopaminergiques.

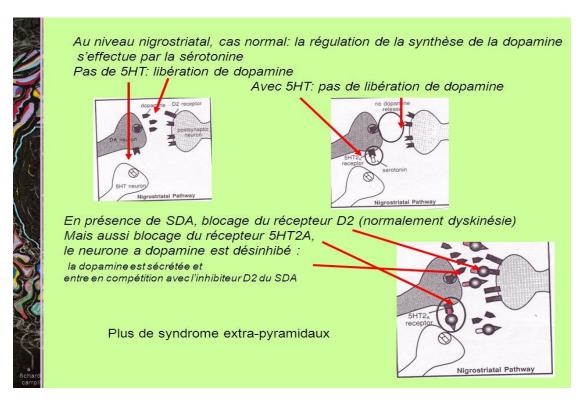
A l'état basal, la stimulation des récepteurs 5HTA2 inhibe la libération de la dopamine par les neurones dopaminergiques.

Par conséquent, l'action inhibitrice de la rispéridone sur les récepteurs 5HTA2 augmente la libération de dopamine.

La résultante finale entre ces deux antagonismes (D2 et 5HT2A) dépend du niveau d'influence de la stimulation sérotoninergique sur les quatre différentes voies dopaminergiques.

Dans la voie méso-limbique, l'antagonisme des récepteurs D2 est prédominant car le blocage des récepteurs 5HT2A est faible. Ceci résulte en un effet favorable sur les symptômes positifs.

Dans les autres voies, le blocage des récepteurs 5HT2A est puissant. Il en ressort une stimulation de la transmission dopaminergique, favorable au traitement des symptômes négatifs et un meilleur profil de tolérance.



(http://slideplayer.fr/slide/1669852/)

Figure 3 : Action des antipsychotiques sur les neurones dopaminergiques et sérotoninergiques

#### 1.4.4. Autres récepteurs

La rispéridone se lie également à d'autres types de récepteurs : α2-adrénergique, muscarinique et histaminergique H1.

La rispéridone n'a pas d'affinité pour les récepteurs cholinergiques nicotiniques et  $\beta$ -adrénergiques.

#### 1.5. Indications thérapeutiques

Nous citerons les indications pour lesquelles la molécule a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché.

#### 1.5.1. Formes orales

- Traitement de la schizophrénie,
- Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères associés aux troubles bipolaires,
- Traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère ne répondant pas au approches non-pharmacologiques et lorsqu'il existe un risque de préjudice pour le patient luimême ou les autres,
- Traitement symptomatique de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante dans le trouble des conduites chez les enfants à partir de 5 ans et les adolescents présentant un fonctionnement intellectuel inférieur à la moyenne ou un retard mental diagnostiqué conformément aux critères du DSM-IV (Diagnostic and Statistical of Mental Disorders, 4th Edition), chez lesquels la sévérité des comportements agressifs ou d'autres comportements perturbateurs nécessitent un traitement pharmacologique. Le traitement pharmacologique doit faire partie intégrante d'un programme de traitement plus large, incluant des mesures psychosociales et éducatives. Il est recommandé que la rispéridone soit prescrite par un spécialiste en neurologie de l'enfant et en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent ou par un médecin très familier du traitement du trouble des conduites de l'enfant et de l'adolescent.

#### 1.5.2. Formes injectables à action prolongée (RisperdalConstaLP®)

Le RisperdalConstaLP® est uniquement indiqué dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients actuellement stabilisés par des antipsychotiques oraux.

La fabrication de RisperdalconstaLP® est basée sur la nouvelle technologie dite Microsphère. Les molécules de rispéridone sont encapsulées dans des microsphères constitués par un copolymère biodégradable [(poly-(d,1lactide-co-glycolide)] dont la dégradation progressive libère lentement le principe actif au site d'injection (9).

Le profil pharmacocinétique de cette forme est différent de celle de la molécule par voir orale. En effet, cette formulation impose une étape de libération du principe actif qui ne se retrouve pas avec les formes à libération immédiate. Après administration intramusculaire unique de RisperdalconstaLP®, une faible quantité de principe actif est initialement libérée (<1% de la dose). Il s'ensuit une phase de latence de 3 semaines avant la libération du principe actif.

Ce profil de libération du principe actif, associé à des injections intramusculaires toutes les 2 semaines, assure le maintien de taux plasmatiques thérapeutiques. La stabilité des concentrations plasmatiques est atteinte après 4ème injection.

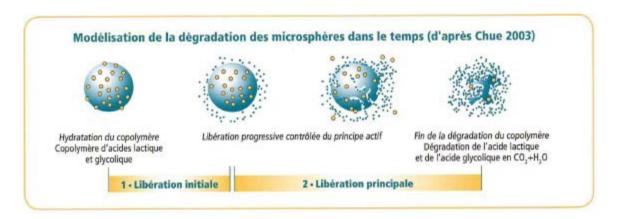


Figure 4 : Modélisation de la dégradation des microsphères dans le temps

#### 1.6. Pharmacocinétique

#### 1.6.1. Absorption

La rispéridone est complètement absorbée après administration orale et atteint le pic des concentrations plasmatiques en 1 à 2 heures.

La biodisponibilité orale absolue de la rispéridone est de 70% pour la solution et de 66% pour les comprimés orodispersibles et pelliculés.

Après administration de RisperdalConstaLP®, l'absorption de la rispéridone est complète.

Après une injection unique en IM, une faible libération initiale débute (< de 1% de la dose) suivie d'une période de latence de 3 semaines. C'est pourquoi une couverture orale est nécessaire pendant les 3 premières semaines d'administration du RisperdalConstaLP®.

Le débit reste constant de la 4ème à la 6ème semaine, et commence à décliner dès la 7ème semaine. Le taux plasmatique du principe actif reste dans l'intervalle thérapeutique pendant 4 à 6 semaines après la dernière injection. L'élimination se termine 7 à 8 semaines après la dernière injection de RisperdalconstaLP®.

Les injections intrafessiers et dans le muscle deltoïde sont bioéquivalentes et interchangeables.

Le comprimé orodispersible et la solution buvable sont bioéquivalents au comprimé pelliculé sécable (10). De même, Canovas (11) montre la bioéquivalence des dosages à 1 et 2 mg.

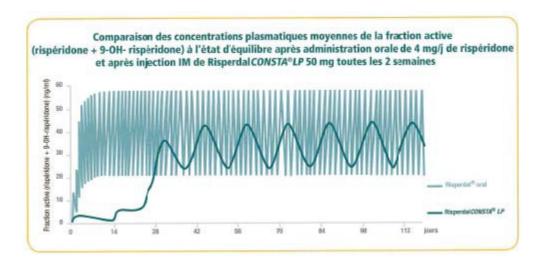


Figure 5 : Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes

#### 1.6.2. Distribution

La rispéridone se distribue rapidement. Le volume de distribution est de 1 à 2 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques (albumine et alpha1-glycoprotéine acide) est de 90% pour la rispéridone, et de 77% pour la 9-hydroxyrispéridone.

L'état d'équilibre de la rispéridone orale est atteint en 1 jour, celui de la 9-hydroxyrispéridone est atteint 4-5 jours après administration, chez la majorité des patients(11).

#### 1.6.3. Métabolisme

La rispéridone est métabolisée majoritairement par le cytochrome CYP 2D6 en 9-hydroxyrispéridone, dont l'activité pharmacologique est similaire à celle de la rispéridone (12). L'addition de ces deux molécules constitue la fraction active antipsychotique. Une autre voie métabolique de la rispéridone est la N-déalkylation. D'autres voies par 7-hydroxylation et Ndéalkylation donnent des composés inactifs (13).

Comme la plupart des systèmes enzymatiques, l'activité du CYP2D6 est dépendante du polymorphisme génétique (14). Les individus sont distingués selon leur activité enzymatique en quatre groupes :

- les métaboliseurs ultrarapides (UM), au métabolisme accéléré (1-10%)
- les bons métaboliseurs (EM), présentant une activité enzymatique normale (65% à 80%)
- les métaboliseurs intermédiaires (IM), dont une partie de l'activité enzymatique est altérée et ralentie (10-15%)
- les métaboliseurs lents (PM), qui possède un déficit enzymatique complet (5-10%)

La fraction active du RisperdalConstaLP® étant constituée de la molécule parent et de son métabolite, la pharmacocinétique de l'ensemble reste similaire entre les UM et les PM. En effet, bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-OH-rispéridone que les métaboliseurs lents (qui ont eux des taux plus élevés de rispéridone et plus faibles de 9-OH-R), la somme de ces taux, et donc la valeur de la fraction active, est comparable. Par conséquent les répercussions cliniques de ce polymorphisme ne semblent pas significatives (15,16).

Type de métaboliseur	Fraction active
Normal	RIS+9OH-RIS
Rapide	↓RIS+↑9OH-RIS
Lente ou Intermédiaire	↑RIS+↓9OH-RIS

Tableau 2 : les différents types de métaboliseurs et action sur la fraction active

Ainsi, le ratio RIS/9OH-RIS est le reflet de l'activité de CYP2D6 sur la métabolisation de la rispéridone sous forme d'administration orale (17).

Un métaboliseur normal présentera un ratio compris entre 0.1 et 0.2.

Lorsque le ratio est supérieur de 1, deux interprétations sont possibles : soit le patient est un métaboliseur lent, soit le patient est également sous un inhibiteur puissant du CYP 2D6. En 2013 (18), ont publié que la rispéridone est métabolisée premièrement par CYP 2D6 et secondairement par CYP 3A4.

Les études in vitro (19) et in vivo (20) ont montré que le CYP 3A (CYP 3A4 et 3A5) est impliqué dans le métabolisme de la R en 9-OHR.

Il apparaît que le recrutement du CYP 3A ait lieu pour de forts taux plasmatiques de rispéridone (21).

#### 1.6.4. Elimination

La demi-vie de la rispéridone est en moyenne de 3 heures chez les métaboliseurs rapides et de 20 heures chez les métaboliseurs lents. La demi-vie de son dérivé 9-OH-rispéridone est en moyenne de 21 heures chez les métaboliseurs rapides et de 30 heures chez les métaboliseurs lents. Une semaine après administration, 70% de la dose administrée est excrétée dans les urines (40% sous forme de fraction active) et 14% dans les fèces (métabolites inactifs).

#### 1.7. Effets indésirables (EI)

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec le RisperdalConstaLP® sont : l'insomnie, l'anxiété, les céphalées, les infections des voies respiratoires hautes, le syndrome parkinsonien et la dépression.

#### 1.7.1. Effets liés au blocage des récepteurs dopaminergiques

#### • Effets neurologiques

La voie nigro-striée est impliquée dans le contrôle de la motricité involontaire. Son blocage entraine des effets indésirables neurologiques bien décrits (22).

Les effets sont : nervosité, troubles du sommeil, de la concentration et de l'équilibre. Cependant les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les signes moteurs invalidants de type syndrome parkinsonien, comme les dystonies, dyskinésies et extrapyramidaux.

Les dystonies aigues se manifestent principalement au début du traitement. Il s'agit de contractures ou spasmes musculaires, notamment au niveau des yeux (rotation et clignement), des crampes, torticolis, protusion de la langue et troubles de la déglutition. Elles peuvent être corrigées par la prescription d'un anticholinergique.

Les antipsychotiques entrainent fréquemment des symptômes extrapyramidaux de type syndrome parkinsonien avec ralentissement moteur, perte des mouvements automatiques, akinésie, hypertonie et tremblements lents.

En cas d'apparition, il est recommandé de réduire la posologie d'antipsychotique et d'introduire un correcteur antiparkinsonien (anticholinergique). Si cela s'avère insuffisant, le changement de molécule antipsychotique doit être envisagé.

L'akathisie, incapacité à rester dans une même position, peut être atténué en baissant la posologie d'antipsychotique, ou par la prescription d'un bétabloquant ou d'une benzodiazépine.

Les dyskinésies tardives se manifestent par des mouvements rythmiques involontaires de type de mâchonnement, claquement de la langue, grimace (syndrome bucco-linguo-masticateur), de mouvements amples et incontrôlables, dysphagie, dysphonie (syndrome axial et périphérique). En cas de dyskinésies tardives, le changement de molécule doit être envisagé. La prescription d'antiparkinsoniens n'est pas recommandée.

Ces effets indésirables sont moins fréquents avec la rispéridone qu'avec les neuroleptiques conventionnels (23).

Une revue de la littérature de 2017 (24) indique qu'il n'existe pas de différences significatives entre la survenue et le type d'effets indésirables entre les différentes formes galéniques de rispéridone, exception faite de l'hyperprolactinémie où il ressort un léger avantage pour la risperidone sous forme de NAP par rapport au traitement oral.

#### • Effets endocriniens

Les effets endocrininens sont causés par l'inhibition dopaminergique de la voie tubéroinfundibulaire se traduisant par une augmentation de la production de prolactine. Cette hyperprolactinémie induit gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée, impuissance et troubles de la libido. Les troubles sexuels dus aux antipsychotiques sont bien décrits mais leur mécanisme reste discuté : (25–27).

Quelque soit le mécanisme, la prévalence des troubles endocriniens survenant sous rispéridone ne semble pas différente de celle avec les neuroleptiques conventionnels (28) et représente 60% des patients quelque soit le sexe. L'augmentation de la prévalence semble liée à l'âge chez les hommes, la dose de rispéridone et le tabac (risque moindre pour le tabac) (29).

Des études devront déterminer la fréquence des troubles endocriniens à long terme de type ostéoporose ou cancer du sein (30).

#### 1.7.2. Effets dus au blocage des récepteurs sérotoninergiques

#### • <u>Troubles métaboliques</u>

Une augmentation du poids et de l'appétit est fréquente (31).

Dans de très rares cas, une acidocétose, une hyperglycémie ou l'exacerbation d'un diabète préexistant ont été rapportées pendant le traitement par la rispéridone (32).

Une surveillance régulière du poids, de la glycémie et du bilan lipidique est recommandée chez les patients ayant des facteurs de risque.

#### • Troubles de la régulation thermique

Les récepteurs sérotoninergiques (en particulier 5HT2A) sont impliqués dans la thermorégulation. L'hyperthermie est bien connue dans le cadre du syndrome malin des neuroleptiques (cf. ci-dessous). L'hypothermie est moins connue et peut être sous-diagnostiquée. La température corporelle est donc intéressante à surveiller.

#### 1.7.3. Effets dus au blocage des récepteurs muscariniques

Les effets anticholinergiques des neuroleptiques sont souvent retrouvés avec la rispéridone : confusion mentale, sécheresse buccale, constipation, vision floue, constipation et rétention urinaire.

#### 1.7.4. Effets dus au blocage des récepteurs alpha-adrénergiques

Le blocage des récepteurs alpha-adrénergiques entraine des effets cardiovasculaires. Les principaux signes induits sont l'hypotension orthostatique avec un risque de chute accru, priapisme et trouble du rythme cardiaque. Cette inhibition provoque aussi de manière temporaire des vertiges.

#### • Hypotension orthostatique

L'action alpha1-adrénolytique de la rispéridone peut entraîner une hypotension orthostatique, notamment en début de traitement.

#### • Priapisme

Le priapisme est un effet indésirable rare et potentiellement grave car à risque de séquelles. Le priapisme veineux est rapporté aussi bien chez les patients traités par neuroleptiques classiques que par antipsychotiques atypiques. Il est induit par l'inhibition des récepteurs alpha1-adrénergiques. Il peut remettre en jeu la balance bénéfice risque du traitement antipsychotique. La substitution d'une molécule par une autre aux propriétés alpha1-bloquantes moins marquées est conseillée (33).

#### • Troubles du rythme cardiaque

La rispéridone peut entraîner un allongement de l'espace Qtc à l'électrocardiogramme par inhibition des canaux potassiques rapides qui cause un retard à la repolarisation (34). Cela peut engendrer une arythmie ventriculaire voire des torsades de pointes, particulièrement s'il existe des facteurs de risques concomitants (troubles de rythme, interactions médicamenteuses, hypokaliémie....)

#### • Hypersialorrhée

L'action adrénolytique peut induire une hypersalivation chez 2% des patients sous rispéridone (35). Ces troubles non graves mais gênant sont une source fréquente de non observance.

#### 1.7.5. Effets dus aux propriétés antihistaminiques

L'antagonisme des récepteurs centraux à l'histamine de type H1 entraine des risques de somnolence.

#### 1.7.6. Effets imprévisibles

#### • Syndrome Neuroleptique Malin (SNM)

Les antipsychotiques possèdent une complication grave potentiellement fatale : le syndrome malin des neuroleptiques. Son mécanisme est peu connu (36). Les signes cliniques sont rigidité musculaire, akinésie, hyperthermie jusqu'à 40°C voire plus, sueurs, troubles de pression artérielle, coma. L'augmentation retrouvée des CPK (créatinine phosphokinase) et la myoglobinurie peuvent se compliquer d'insuffisance rénale aiguë.

En présence d'un SNM, tous les médicaments neuroleptiques doivent être interrompus. Le SNM met en jeu le pronostic vital. Le traitement est symptomatique.

#### • Troubles de la formule sanguine

La rispéridone ne présente pas de toxicité hématologique grave. On note toutefois, de fréquentes anémies et plus rarement des leucopénies, thrombopénies voire neutropénies et hyperéosinophilies.

#### • Troubles hépatiques et des voies biliaires

Une augmentation des transaminases et des gamma-glutamyl transférases est fréquemment observée.

#### • Intoxication hydrique

L'intoxication par l'eau est due soit à une polydipsie, soit à un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

#### 1.8. Interactions médicamenteuses avec la rispéridone

#### 1.8.1. Effets de la rispéridone sur d'autres médicaments

#### • Par compétition pharmacocinétique

Les études in vitro sur microsomes de foies humains ont montré que la rispéridone, à des concentrations plasmatiques thérapeutiques, n'inhibe pas de manière significative le métabolisme des médicaments médié par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant le CYP1A2, CYP2A6, CYP2C8/9/10, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, et CYP3A5, ni de leur substrat, comme la mirtazapine (37) et la galantamine (38).

La rispéridone n'influe pas cliniquement non plus sur les molécules à index thérapeutique étroit et susceptibles d'y être associées : lithium (39), topiramate (40), digoxine ou valproate. L'effet de la rispéridone sur la pharmacocinétique de la carbamazépine est discuté : les augmentations de concentrations plasmatiques d'antiépileptique (41), suggèrent une implication de la rispéridone dans le métabolisme de la carbamazépine, via le CYP 3A4 ou 2D6.

#### • Par compétition au niveau du mécanisme d'action

La rispéridone antagonise l'effet de la lévodopa et d'autres agonistes dopaminergiques. Si l'utilisation concomitante est néanmoins nécessaire, en particulier au stade terminal de la maladie de Parkinson, la dose minimale efficace de chaque traitement doit être recherchée.

#### • Effets potentiels d'autres médicaments sur la Rispéridone

Le métabolisme de la rispéridone fait intervenir le CYP 2D6 principalement, puis dans un deuxième temps le CYP 3A4 notamment à fortes doses. Par ailleurs, elle est substrat de la P-glycoprotéine (P-gp).

#### - Les Inhibiteurs du CYP2D6

L'inhibition du CYP 2D6 interfère avec la métabolisation de la rispéridone en 9-hydroxyrispéridone. Ce mécanisme aboutit aux mêmes conséquences que le polymorphisme génétique de CYP 2D6, à savoir une augmentation de la concentration plasmatique de rispéridone et une diminution de la concentration plasmatique du métabolite actif. Les conséquences sur la concentration plasmatique de la fraction active et donc sur l'efficacité du traitement dépendent de la puissance de l'inhibition.

#### - Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine (IRS)

La fluvoxamine (42) et la sertraline (43) induisent une inhibition dose-dépendante du CYP 2D6 (posologies supérieures à 100 mg/j). Comme les inhibiteurs puissants du CYP 2D6, la fluoxétine (44) ou la paroxétine (45), ils induisent une augmentation de la fraction active, avec majoration du risque d'effets indésirables. L'association avec le citalopram ne semble pas provoquer de changement significatif sur le plan clinique (46).

#### - Les autres inhibiteurs

La venlafaxine (47), la quinidine, l'halopéridol, les phénothiazines, les antidépresseurs tricycliques, la cimétidine et certains bêtabloquants peuvent augmenter les concentrations plasmatiques de rispéridone mais non significativement celles de la fraction active.

En 2000, Lee rapporte un cas d'effets indésirables graves (SNM) chez un patient traité par ritonavir, indinavir et rispéridone (48). Le ritonavir est un inhibiteur puissant du CYP 2D6, mais aussi du CYP 3A4.

#### - Les Inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp

L'inhibition du CYP3A4 par l'itraconazole (49) entraine l'augmentation des concentrations plasmatiques de rispéridone, sans toucher aux concentrations plasmatiques de 9-hydroxyrispéridone. Une étude de Cousein (50) montre, chez le rat, que le vérapamil inhibe aussi la P-gp, augmentant ainsi l'absorption intestinale de la rispéridone.

Dans ces deux cas, la fraction active est plus élevée et des effets indésirables peuvent apparaître.

D'autres molécules décrites comme pouvant inhiber le CYP3A4 ou la P-gp par exemple l'érythromycine ou le valproate (51), ne modifient pas la pharmacocinétique de la rispéridone ni de la fraction active.

#### - Les Inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp

La carbamazépine (20) est un puissant inducteur du CYP 3A4 et est souvent utilisée en psychiatrie. Cette association entraine une diminution de 70% des concentrations plasmatiques de la fraction active de la rispéridone, impliquant une perte d'efficacité et donc une adaptation des posologies de rispéridone, contrairement à l'oxcarbamazépine qui est un inducteur moins puissant (52).

L'association à la rifampicine diminue le pic plasmatique de la fraction active de rispéridone par induction du CYP 3A4. De plus, la clairance semble doublée et la biodisponibilité diminuée par induction de la P-glycoprotéine par la rifampicine (53).

#### • Autres Molécules associées

La lévomépromazine (54), le donépézil (55), la lamotrigine (56), le topiramate (40), la mirtazapine, l'amitriptyline, le méthylphénidate ne montrent pas d'effet cliniquement significatif sur pharmacocinétique de la rispéridone et de la fraction active.

#### 2. Palipéridone ou 9-OH-rispéridone

#### 2.1. Structure chimique

La formule chimique de la palipéridone est :

6, 7, 8, 9-Tétrahydro-3-(2-(4-(6-fluoro-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl) éthyl)-9-hydroxy-2-méthyl-4H-pyrido [2,1-a]pyrimidine-4-one.

Sa formule brute est C23H27FN4O3 et son poids moléculaire est de 426,48g.mol-1. Il s'agit d'une forme racémique.

Il correspond au métabolite hydroxylé en position 9 de la rispéridone.

Figure 6 : Structure chimique de palipéridone

#### 2.2. Forme et présentation

#### 2.2.1. Forme orale

La 9-hydroxyrispéridone ou palipéridone est commercialisée sous le nom d'Invega® sous forme de comprimé osmotique en Europe et aux USA, mais pas en France.

Les comprimés sont constitués d'un noyau à deux compartiments (un avec le principe actif + un faisant office de «moteur osmotique»). Le noyau est entouré d'une membrane semi-perméable percée d'un orifice. La pénétration d'eau dans le noyau génère une pression osmotique permettant l'expulsion du principe actif à travers l'orifice de sortie à vitesse constante.

#### 2.2.2. Forme injectable à libération prolongée mensuelle

La formulation sous forme de suspension injectable à libération prolongée mensuelle est commercialisée sous le nom de Xeplion®, qui a obtenu l'AMM en France et en Europe en 2011.

Xeplion® est fabriqué grâce à la technologie Nanocrystal®. Celle-ci consiste en la formulation de cristaux d'ester de palmitate de palipéridone qui sont réduits en une taille nanoparticulaire. Cette diminution de taille augmente la surface de contact et donc la solubilité dans l'eau des esters de palmitate qui sont des molécules lipophiles. Cela permet d'obtenir une suspension aqueuse.

L'intérêt de cette formulation réside dans la dissolution lente des nanoparticules qui permettent une libération prolongée et régulière « contrôlée » de la palipéridone par hydrolyse. La palipéridone ainsi libérée diffuse dans le sang, puis est immédiatement disponible pour l'organisme et pharmacologiquement active, sans besoin de supplémentation orale en début de traitement par voie injectable et ce, dès la première injection.

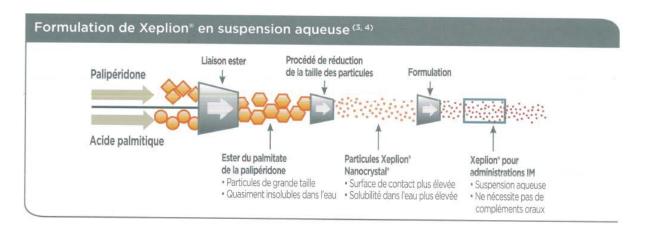


Figure 7: Formulation de Xeplion®

Une fois administré par injection intramusculaire, les particules hydrophobes (peu solubles dans l'eau) de PP forme un agglomérat au site d'injection, qui se dissout progressivement et permet une libération prolongée et stable dans le temps. Les molécules de PP, une fois dissoutes, sont hydrolysées par des estérases dans la circulation sanguine en palipéridone et acide palmitique.

Le schéma d'instauration posologique débute par une injection de Xeplion® 150 mg dans le muscle deltoïde puis 7 jours plus tard, d'une injection de 100 mg également dans le muscle deltoïde.

Les doses d'entretien, classiquement de 75 mg, seront ensuite administrées tous les mois, soit dans le muscle deltoïde soit dans le muscle glutéal.

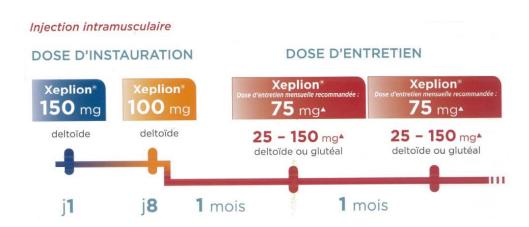


Figure 8 : Schéma posologique de Xeplion®

Ce schéma d'instauration permet d'atteindre rapidement la concentration stable d'état d'équilibre et d'éviter une supplémentation orale en début de traitement, contrairement au RisperdalConsta®.

#### 2.2.3. Forme injectable à libération prolongée trimestrielle

Une nouvelle formulation a obtenu une AMM en 2017 sous le nom de Trevicta®, qui est également une forme injectable à libération prolongée mais à administration trimestrielle seulement. Elle doit être initiée à la place de la prochaine injection mensuelle de palmitate de palipéridone avec une tolérance d'une semaine supplémentaire. La dose de Trevicta® est de 3,5 fois celle de Xeplion®.

Il n'existe pas d'équivalent de dosage de Trevicta® pour la dose de 25 mg de Xeplion ®.

#### 2.3. Indications thérapeutiques

La palipéridone orale à libération immédiate (Invega®) est indiquée dans le traitement journalier de la schizophrénie.

La forme injectable à libération prolongée mensuelle (Xeplion®) est indiquée quant à elle dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients qui sont stabilisés par la palipéridone ou la rispéridone par voie orale. Le Xeplion® peut être utilisé sans stabilisation préalable par un traitement oral chez les patients adultes schizophrènes ayant précédemment répondu à la palipéridone ou à la rispéridone orale, si les symptômes psychotiques sont légers à modérés et si un traitement par NAP est nécessaire.

Trevicta® est indiqué uniquement dans le traitement d'entretien de la schizophrénie chez les patients adultes cliniquement stables sous injections mensuelles de palmitate de palipéridone (de préférence quatre mois ou plus).

#### 2.4. Pharmacodynamie

Le profil de liaison aux récepteurs de la palipéridone et par conséquent, sa pharmacodynamie sont semblables à la rispéridone (57).

Il semblerait cependant que ces deux molécules possèdent un ratio de liaison différent entre les récepteurs 5HTA2 et D2. Ainsi, des études sur les protéines mitochondriales au niveau synaptique suggèrent une différence d'effets dans le déclenchement de la transmission neuronale, de la régulation des mouvements des mitochondries et de la phosphorylation et de l'expression des protéines. La palipéridone aurait notamment une affinité inférieure à la rispéridone pour les récepteurs sérotoninergique (58).

L'efficacité clinique et la sécurité d'administration du palmitate de palipéridone a été évalué en injection glutéale à J1, J8 et J36 versus placebo avec des doses fixes de 50 mg ou de 100 mg sans supplémentation orale. Une amélioration du score PANSS a été observé dès J8 et jusqu'à J36 pour les 2 dosages (-5,2 et -7,8 VS 6,2 pour le placebo) (59).

Peu d'interruptions de traitement pour effets indésirables ont été notifiés (2%) vs placebo (10%). Le taux de survenue de symptômes extrapyramidaux était comparable entre les deux

groupes, sauf concernant les symptômes parkinsoniens : 1% pour le groupe placebo, 5% pour la dose de 50 mg et 8% pour la dose de 100 mg.

#### 2.5. Pharmacocinétique

#### 2.5.1. Absorption

Le palmitate de palipéridone est un ester de palmitate, prodrogue de la palipéridone. Par sa très forte liposolubilité, il se dissout lentement après une injection intramusculaire avant d'être hydrolysé en palipéridone et absorbé dans le sang. Sa biodisponibilité absolue est de 100%.

Après administration d'une dose unique par voie intramusculaire, les concentrations plasmatiques augmentent lentement pour atteindre des concentrations maximales après 13 jours environ.

La libération de la substance active commence dès le premier jour et dure au moins 4 mois.

L'injection dans le muscle deltoïde permet d'atteindre une Cmax supérieure de 28% en moyenne par rapport à une injection dans le muscle fessier. L'injection dans le muscle fessier permet cependant d'obtenir une moindre différence entre Cmax et Cmin que dans le muscle deltoïde (ratio 1,8 contre 2,2).

L'exposition totale à la palipéridone après Xeplion® est dose proportionnelle dans un intervalle de dose de 25 à 150 mg, mais la Cmax est inférieure à la dose proportionnalité pour les doses dépassant les 50 mg.

En fonction de la dose administrée, la demie-vie apparente de Xeplion® varie entre 25 et 49 jours. (doses de 25 à 150 mg).

#### 2.5.2. Distribution

La palipéridone est distribuée rapidement. Le volume de distribution apparent est de 487 L. La liaison de la palipéridone aux protéines plasmatiques (alpha1-glycoprotéine et albumine) s'élève à 74%.

#### 2.5.3. Métabolisme et élimination

Une semaine après l'administration d'une dose orale unique de 1 mg de 14C-palipéridone à libération immédiate, 59% de la dose a été excrétée sous forme inchangée dans les urines, indiquant que la palipéridone n'est pas extensivement métabolisée au niveau hépatique. Environ 80% de la radioactivité administrée a été retrouvée dans les urines et 11% dans les fèces.

Quatre voies métaboliques ont été identifiées in vivo, aucune d'entre elles ne concerne plus de 6,5% de la dose : déalkylation, hydroxylation, déshydrogénation et coupure du noyau benzisoxazole.

Bien que les études in vitro suggèrent un rôle du CYP 2D6 et du CYP 3A4 dans le métabolisme de la palipéridone, il n'existe pas de preuve in vivo que ces isoenzymes jouent un rôle significatif dans le métabolisme de la palipéridone.

Les études in vitro sur des microsomes hépatiques humains ont montré que la palipéridone n'inhibe pas de façon substantielle le métabolisme des médicaments métabolisés par les isoenzymes du cytochrome P450, incluant CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2C8/9/10, CYP 2D6, CYP 2E1, CYP 3A4 et CYP 3A5.

Des études in vitro ont montré que la palipéridone est un substrat de P-gp et un inhibiteur faible de la P-gp à des concentrations élevées. Aucune donnée in vivo n'est disponible et la signification clinique n'est pas connue.

### 2.5.4. Caractérisation des populations pharmacocinétiques de la palipéridone palmitate

La caractérisation des populations pharmacocinétiques a été réalisée à partir d'études regroupant 1795 sujets (60).

La pharmacocinétique suit un modèle mono-compartimentale avec une cinétique d'absorption d'ordre zéro puis un. En effet, une fraction de la dose entre relativement rapidement dans le compartiment central via un processus d'ordre 0. Après un temps de décalage, la fraction restante entre dans la circulation systémique par une cinétique d'ordre 1.

Les variations interindividuelles sont importantes, avec des coefficients de variation de 40% pour la clairance du produit, de 69% pour le volume de distribution et de 59% pour la constante d'absorption ka.

La variabilité intra-individuelle subit quant à elle des modifications moindres, avec des coefficients de variation pour la clairance et le volume de distribution de respectivement 26% et 14%.

La clairance totale est majoritairement rénale. Les facteurs de variabilité de la constante d'absorption ka sont : sexe, âge, volume d'injection et site d'injection.

Une fois la forme ester hydrolysé en IM, la palipéridone devient disponible pour la circulation générale.

En IV, la palipéridone reste jusqu'à 3 jours dans l'organisme et suit une loi de décroissance multi-exponentielle.

Après une injection IM, le produit reste jusqu'à 3 mois, avec un plateau de concentrations à J15. Après il suit une décroissance mono-exponentielle. La libération de PP suit quant à elle une libération bi-exponentielle.

La biodisponibilité apparente de PP est de 94%.

#### 2.6. Utilisation chez les populations particulières

Chez l'insuffisant hépatique léger à modéré, aucune différence de concentrations de palipéridone libre n'est retrouvée. Aucune adaptation de posologie n'est nécessaire dans ce cas et aucune donnée n'est disponible pour l'insuffisant hépatique sévère.

En cas d'insuffisance rénale, une réduction de dose est recommandée. La clairance totale de la palipéridone est diminuée de 32% en cas d'insuffisance rénale légère, de 64% en cas de modérée et de 71% en cas d'insuffisance rénale sévère.

Chez les patients en surpoids ou obèses, des études pharmacocinétiques ont montré des concentrations plasmatiques légèrement plus faibles par rapport aux sujets de poids normal.

Aucune différence n'est observée en fonction de l'ethnie, du sexe ou du tabagisme.

#### 2.7. Effets indésirables

Le Xeplion possède un profil de toxicité proche de celui du RisperdalConstaLP®. On notera toutefois une survenue apparente moindre des anémies, de dépression, d'anxiété, de troubles du sommeil et de la libido, d'une vision trouble, de chute et d'incontinence urinaire (effets indésirables décrits comme peu fréquent (1/100 et 1/1000) pour le Xeplion® et « fréquent » (entre 1/10 et 1/100) pour RisperdalConstaLP®). L'augmentation de la prolactinémie semblerait cependant plus importante avec Xeplion® (61).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques sont : insomnie, céphalée, anxiété, prise de poids, réactions au site d'injection, agitation,

somnolence, akathisie, nausées, constipation, sensation de vertige, tremblement, vomissement, infection des voies aériennes supérieures, diarrhée et tachycardie. La prise de poids et l'hyperprolactinémie sont prédominantes (62).

#### 2.8. Signes de surdosage

Les principaux signes de surdosage sont les effets indésirables exacerbés de la palipéridone, principalement somnolence, sédation, tachycardie, hypotension, allongement de l'espace QT (voire torsade de pointe et fibrillation ventriculaire) et effets extrapyramidaux.

Il n'existe pas d'antidotes spécifiques. Le traitement est symptomatique et vise à maintenir les fonctions vitales. Une surveillance cardiovasculaire avec électrocardiogramme est indispensable pour détecter la survenue d'arythmies. En cas de symptômes extrapyramidaux sévères, des agents anticholinergiques doivent être administrées.

#### 2.9. Stratégies de switch

Lors du passage d'un principe actif avec un potentiel effet rebond anticholinergique (sédation) vers Xeplion®, il n'est pas inhabituel qu'une diminution progressive du traitement précédent soit gardée pendant la période de transition. Ce temps peut être moindre si la molécule à modifier possède peu d'effets anticholinergiques. L'utilisation d'une thérapeutique sédative concomitante pendant la période de transition peut être bénéfique lorsque l'antipsychotique initial possède de fortes propriétés sédatives. Cette stratégie permet de limiter au mieux les risques d'effets rebonds et de syndromes de sevrage (63).

En cas de switch de la rispéridone orale vers la palipéridone orale, de plus fortes doses de palipéridone à libération modifiée peuvent être employées comparativement à la rispéridone.

Les recommandations ci-dessous de switch vers Xeplion® ont été élaborées à partir de simulations de modèles pharmacocinétiques et de données d'essai cliniques (64).

#### 2.9.1. Antipsychotiques oraux vers Xeplion®

Lors du passage d'antipsychotiques oraux vers Xeplion® le schéma d'instauration standard est recommandé (cf.ci-dessus).

A titre indicatif, les doses quotidiennes de 2 mg, 6 mg et 12 mg de palipéridone orale à libération modifiée correspondent respectivement à des doses d'entretien de 25 mg, 75 mg et 150 mg de Xeplion®. Le traitement par Xeplion® peut être débuté dès 24h après la dernière prise de palipéridone orale.

#### 2.9.2. Passage à partir d'un NAP

Lorsque le switch s'effectue depuis une forme injectable à libération prolongée d'antipsychotiques, l'injection de PP se fait au moment prévue de l'injection suivante programmée du précédent NAP. Le schéma d'instauration J1 150 mg et J8 100 mg n'est pas requis.

Si le NAP antérieur est le RisperdalConstaLP®, alors une équivalence de dose est directement proposée : il s'agit de doubler la dose habituelle de celui-ci. Ainsi les dosages de 25 mg, 37,5 mg et 50 mg toutes les 2 semaines de RisperdalConstaLP® seront convertis respectivement en 50 mg, 75 mg et 100 mg tous les mois de Xeplion®.



Figure 9 : Schéma de substitution de RisperdalconstaLP® par Xeplion®

#### III. Le SUIVI THERAPEUTIQUE Pharmacologique :

#### 1. Principe et intérêt

Le STP est apparu dans les années 1970, afin d'améliorer la sécurité d'utilisation des médicaments d'index thérapeutique étroit, historiquement la digoxine et la ciclosporine.

Le STP correspond au dosage de la molécule par mesure du taux plasmatique de la fraction active sur un échantillon de sang ou de plasma du patient, puis à l'interprétation des concentrations retrouvées qui, si nécessaire, conduit à une adaptation de dose (65).

Il a pour but d'améliorer la prise en charge des patients, en ajustant individuellement la posologie de médicaments aux caractéristiques pharmacocinétiques individuelles de chaque patient. La détermination des concentrations plasmatiques ou sériques de molécules pharmacologiquement actives (66) peut aider le praticien à optimiser l'efficacité clinique pharmacologique pour les patients psychiatriques, patients pour lesquels les résultats thérapeutiques sont souvent loin d'être satisfaisants (65).

Quand la concentration en médicament est en dessous de la limite inférieure de la fourchette thérapeutique recommandée, une réponse clinique induite par la molécule est considérée comme peu probable. Au-delà de la limite supérieure de la fourchette, la tolérance diminue. Des taux sanguins trop bas ou trop élevés sont tous deux associés à des risques, respectivement d'échec de traitement et d'apparition d'effets indésirables évitables (67).

Le dosage des concentrations plasmatiques du principe actif initial et de ses métabolites peut avoir d'autres intérêts en dehors des considérations de fenêtre thérapeutique. Le calcul du ratio [métabolite]/[principe actif] peut permettre d'obtenir différents types d'information :

- Indication de l'observance au traitement orale ou supplémentation orale non connue pour les patients sous NAP (65)
- Identification du profil métaboliseur individuel déterminé par le génotype du patient (65)
- Détection d'interactions médicamenteuses (65)

En effet le ratio augmente quand la transformation de la molécule parent est induite par un médicament associé concurrent du même type de métabolisme ou d'activités modifiant leur pharmacocinétique comme le tabagisme.

Par ailleurs, la réalisation du STP permet d'établir une relation entre la dose à administrer et la concentration plasmatique attendue.

Le STP permet ainsi d'ajuster le dosage des prescriptions médicamenteuses, et d'adapter au mieux la prise en charge médicamenteuse des patients. Il peut réduire les phases de souffrance psychique en diminuant le temps nécessaire à l'ajustement des doses mais a potentiellement un impact médico-économique. Les études biens menées sur les bénéfices économiques restent malheureusement rares.

## 2. Facteurs indiquant un Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

Le STP n'est pas pratiqué pour tous les patients. Il est envisageable seulement quand une relation concentration plasmatique – efficacité du médicament a été démontrée, c'est-à-dire les médicaments dont l'efficacité thérapeutique dépend directement du niveau de la concentration plasmatique atteint chez le sujet (68).

En effet, les posologies standards recommandées dans les RCP (Résumé Caractéristiques du Produit) sont déterminées essentiellement dans des situations cliniques contrôlées et avec des sujets sélectionnés afin de permettre la réalisation des essais cliniques en évitant les biais. Cependant la population cible du médicament est beaucoup plus hétérogène, et selon le profil PK/PD du médicament, doit mener à des adaptations de posologies parfois hors AMM afin d'atteindre l'amélioration clinique souhaitée. Il s'agit d'optimiser la posologie du médicament au patient.

Les principaux facteurs de diversité pharmacocinétique sont :

- physiologiques : âge, poids, grossesse, co-morbidités
- Environnementaux : alimentation, tabagisme, médicaments associés
- Génétiques : polymorphismes des cibles pharmacologiques (récepteurs), du métabolisme hépatique (cytochrome) ou des protéines de transport (P-glycoprotéine).

Le STP concerne principalement les médicaments à marge thérapeutique étroite, pour lesquels les effets indésirables se manifestent à des taux sanguins proches de ceux nécessités par l'effet thérapeutique, comme la digoxine ou le lithium. Il se pratique aussi pour les médicaments ayant de nombreuses interactions médicamenteuses, ainsi que ceux pour lesquels l'observance est déterminante pour obtenir l'efficacité suffisante pour éviter des complications

pathologiques par la suite, comme les phénomènes de résistance aux antibiotiques. Il s'envisage également quand une dysfonction d'organe impacte sur la pharmacocinétique du produit et fait risquer une toxicité, permettant ainsi d'assurer le maintient favorable du profil bénéfice risque.

En neuropsychiatrique, le STP est couramment pratiqué uniquement pour certains antiépileptiques (carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne), quelques stabilisateurs de l'humeur (lithium et acide valproïque), quelques antidépresseurs (tricycliques, venlafaxine, citalopram) et les antipsychotiques à index thérapeutique étroit comme la clozapine. (66). De nombreux autres antipsychotiques peuvent faire l'objet d'un STP mais de façon plus rare.

#### 3. Recommandations pour les psychotropes

Les indications du STP des médicaments psychotropes ont été énoncées par Baumann en 2004 ont été repris en 2011 par l'AGNP (65) et sont toujours d'actualités (66) :

- Médicaments à index thérapeutique étroit (lithium)
- Effets secondaires, malgré l'utilisation, de doses recommandées
- Suspicion d'interactions médicamenteuses
- Suspicion de non observance
- Absence ou insuffisance de réponse clinique, même en présence de doses adéquates
- Récurrence malgré une bonne observance et des doses adaptées
- Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament
- Patients âgés (plus de 65 ans)
- Insuffisance rénale ou hépatique, modifiant la pharmacocinétique
- Problèmes survenant après le passage d'une forme originale de médicament à une forme générique (et vice versa) sans autre modification de traitement.

#### 4. Le STP au CHET

Le laboratoire biomédicale du CHET réalise en routine le STP pour de nombreux médicaments : clozapine, acide valproïque (Dépakine®, Dépamide®, Dépakote®) , lithium, carbamazépine, ainsi que la rispéridone et son métabolite hydroxylée.

Concernant la rispéridone et la palipéridone, leur métabolisation par l'organisme présente des variations en fonction du polymorphisme génétique du CYP2D6 et des interactions

médicamenteuses. La corrélation entre le taux de palipéridone et l'augmentation du taux de prolactine, responsable des effets secondaires endocrinologiques à type de gynécomastie, justifie également le recours au STP (67,69).

Le consensus de recommandations du groupe expert AGNP datant de 2011 indique que le STP pour la rispéridone et la 9 hydroxylé rispéridone est de niveau 2 : recommandé. Ces niveaux vont de 1 - fortement recommandé - à 4 - potentiellement utile.

Au CHET, les raisons de prescriptions du STP des formes injectables à action prolongée de rispéridone et de palipéridone sont principalement :

- → Suspicion de non observance,
- → Inefficacité clinique ou au contraire, apparition d'effets secondaires imputables au médicament, et ce malgré l'utilisation de posologie standard,
- → Suspicion d'interactions médicamenteuses (modification de traitement habituel, qui pourrait théoriquement faire varier la pharmacocinétique du médicament),
- → Patient nécessitant le traitement malgré une insuffisance rénal et hépatique, susceptibles de diminuer l'élimination des molécules actives et donc de conduire à un surdosage.

#### 5. Définition des concentrations plasmatiques souhaitables

La fenêtre thérapeutique de référence est définie comme les concentrations en fraction active qui indiquent la limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique induite par le médicament est peu probable de se produire, et une limite supérieure au-dessus de laquelle la tolérance diminue et/ou la réponse thérapeutique est peu probable de s'améliorer (65).

Cette fenêtre thérapeutique est définie à partir des concentrations moyennes d'une population étudiée et peut ne pas être adaptée à tous les patients. Certains pourront manifester un effet thérapeutique en dessous de la limite inférieure établie. La psychopharmacothérapie reste le meilleur moyen d'identifier la concentration thérapeutique individuelle adéquate.

En 2000, l'équipe du Pr Odou définit une fourchette thérapeutique de 25 à 150 ng/ml. (70)

Cependant l'intervalle thérapeutique de référence communément admis est celui recommandée en 2004 par groupe d'experts AGNP-TDM (Association for Neuropsychopharmacology and Pharmacopsychiatry – Therapeutic Drug Monitoring) : de 20-60 ng/ml de fraction active. (71)

Le seuil d'alerte est fixé à 120 ng/mL.

PARTIE 2 : METHODE DE DOSAGE DE LA

RISPERIDONE ET DE LA 9-HYDROXY-

**RISPERIDONE** 

Au Centre Hospitalier Edouard Toulouse (CHET), la détermination des concentrations

systémiques de R et 9OHR est une des activités de routine du laboratoire d'analyses

médicales. Elle est réalisée par CLHP (Chromatographie Liquide Haute Performance), pour

les patients traités par rispéridone ou par palipéridone ayant atteints l'état d'équilibre des

concentrations sériques. La technique mise au point permet de réduire les interférences

analytiques pour optimiser la pertinence de l'interprétation des résultats en utilisant un double

d'étalonnage.

Le protocole standard de prélèvements a été établi afin, lui aussi, de transmettre tous les

renseignements susceptibles de provoquer des interférences lors de l'analyse: choix des tubes,

moment du prélèvement (jour et rythme injection), médicaments concomitants. Ces

précautions sont nécessaires pour assurer une expertise biologique et pharmaceutique

optimale.

I. LA CLHP: principe et paramètres

1. Principe

La chromatographie est une technique de séparation des constituants d'un mélange homogène

basée sur un processus de migration différentielle, où les analytes se répartissent en deux

phases: la phase mobile et la phase stationnaire.

L'échantillon à analyser est élué dans la phase mobile. Les différents composés de

l'échantillon, par leurs propriétés physico-chimiques propres, possèdent tous une affinité

différente pour la phase stationnaire, qui est directement corrélée au temps que met chaque

élément à parvenir au bout de la colonne de phase stationnaire, où il est détecté. Les

molécules migrent d'autant plus lentement que leur affinité pour la phase stationnaire est

36

grande. Cela détermine ainsi un temps de rétention caractéristique de chaque molécule, permettant leur identification et leur quantification.

La technique utilisée ici est la Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP), anciennement appelée à Haute Pression. La phase mobile est liquide et la phase stationnaire est constituée d'une colonne solide. Le débit de la phase liquide est augmenté par l'application d'une pression élevée dans la colonne qui permet l'obtention d'une meilleure résolution et de seuil de détection plus faible grâce à cette migration forcée par une pompe, en majorant le différentiel entre les temps de rétention des composés.

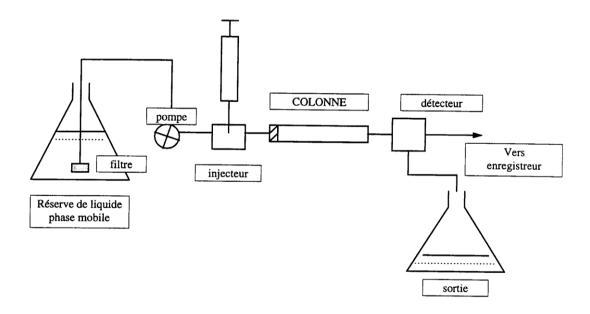


Figure 10: Principe d'une CLHP

La séparation des constituants du mélange à analyser peut être réalisée par différents mécanismes de rétention : adsorption, partage, échange d'ion, exclusion stérique ou par affinité antigène-anticorps.

Cela donne lieu au chromatogramme qui est la représentation graphique du signal du détecteur en fonction du temps.

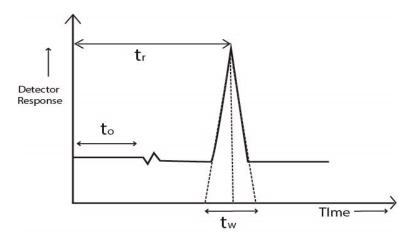


Figure 11: Principe d'un chromatogramme

La forme, la hauteur des pics chromatographiques et la distance qui les sépare permettent l'identification et la quantification des substances éluées.

La CLHP est l'une des méthodes chromatographiques les plus employées, notamment pour le dosage plasmatique des molécules thérapeutiques, car elle autorise l'analyse de molécules polaires, thermosensibles ou de haut poids moléculaires. Par ailleurs, il est également possible, en variant les conditions chromatographiques, d'agir sur la sélectivité de la méthode et d'adapter la technique à une large gamme de molécules à doser. Par exemple, la phase mobile peut être constante (mode isocratique) ou suivre un gradient d'élution durant l'analyse.

#### 2. Paramètres

#### 2.1 Rétention

Sur un chromatogramme, chaque composé est caractérisé par son temps de rétention  $T_R$ , c'est à dire le temps écoulé entre l'instant de l'injection et celui du maximum du pic.

En pratique on utilise le T'<sub>R</sub> ou temps de rétention réduit. Il s'agit de la différence entre le TR obtenu sur le chromatogramme et le temps mort TM. Le TM est le temps que met un constituant non retenu par la phase stationnaire pour sortir de la colonne.

#### 2.2 Séparation

Le facteur de séparation  $\alpha$  précise les positions relatives de deux pics adjacents d'un chromatogramme. Il est indépendant des conditions chromatographiques.

$$\alpha = t'R1/t'R2$$

Il indique la sélectivité ou rétention relative entre deux solutés. Il permet de calculer la résolution entre deux pics.

#### 3) Détection

Le détecteur doit être adapté à la nature de l'échantillon et à l'application en routine.

#### 3.1. Détection par Ultra Violet

La détection par ultra violet (UV) repose sur la mesure d'absorbance des substances à doser contenu dans la phase mobile à une longueur d'onde donnée. La phase mobile ne doit pas ellemême absorbée, car l'absorption mesurée doit correspondre seulement à celle des composés à doser. Cela créerait des interférences et fausserait le résultat. Pour être détectées par les UV, les substances à doser doivent posséder un ou des chromophores, c'est à dire un ou plusieurs groupements d'atomes de la molécule capables d'absorber la lumière à une longueur d'onde donnée.

Cette technique possède de nombreux avantages qui indiquent son usage en routine : facilité d'utilisation et d'entretien, bonne sensibilité et bonne sélectivité selon les longueurs d'ondes choisies. Elle est également peu sensible aux variations de débit et de température. Elle peut être utilisée en mode gradient d'élution.

Ce mode de détection a été utilisé pour de nombreuses études de la rispéridone et métabolites (72–80).

#### 3.2. Autres moyens de détection

La détection en CLHP peut se faire également par spectrométrie de masse ou par électrochimie. Celles-ci ne sont pas utilisées dans le cadre du présent travail.

# II. DESCRIPTION DE LA METHODE DE DOSAGE EN ROUTINE

#### 1. Protocole de prélèvement

#### 1.1. Bon d'analyse

Il doit obligatoirement mentionner:

- l'identité du patient,
- ses caractéristiques physiologiques (sexe, âge, poids, taille, tabagisme, fonction rénale),
- le contexte clinique de prescription (surveillance à l'état d'équillibre, adaptation posologique, rechute clinique, diminution de traitement, apparition effets indésirables etc.).

#### 1.2. Prélèvement

#### 1.2.1. Moment du prélèvement

#### 1.2.1.1. Etat de concentration à l'équilibre

Afin de pouvoir interpréter de façon homogène les concentrations plasmatiques, le prélèvement doit se faire lorsque l'état d'équilibre est atteint, c'est-à-dire lorsque la concentration est stabilisée après une administration répétée du médicament. Cette phase stationnaire est obtenue après une période correspondant entre trois et cinq demi-vies du médicament soit environ 1 semaine pour les formes orales, 6 à 10 semaines pour le RisperdalConsta® (c'est-à-dire à la 5<sup>ème</sup> injection), et au 2<sup>ème</sup> mois de dose d'entretien pour le Xeplion®.

#### 1.2.1.2. Voie orale

Pour les médicaments pris par voie orale, le prélèvement sanguin est effectué 1 semaine après l'instauration ou modification du traitement, et immédiatement avant la prise matinale du médicament.

#### 1.2.1.3. Voie injectable avec libération prolongée

Pour les formes injectables à libération prolongée, deux modalités sont réalisées et sont complémentaires :

- le prélèvement juste avant la prochaine injection prévue des patients permet de doser la Cmin (concentration minimale, témoin de l'efficacité du traitement),
- le prélèvement à la moitié de l'intervalle de prise, c'est-à-dire à temps égale entre 2 injections, au moment du « pic » de concentration à l'équilibre, soit respectivement 7 et 14 jours après la dernière injection pour le RisperdalConstaLP® et le Xeplion®. Ce moment permet de quantifier la Cmax, ou Concentration maximale, reflet d'une potentielle toxicité et/ ou du métabolisme du médicament (rapide ou lent).

Les protocoles standards définis au CHET sont :

#### ■ Pour RisperdalConstaLP®:

- → Prélèvement n°0 (en cas de switch voie orale vers injectable) : juste avant la 1ère injection : détermination de la concentration plasmatique par voie orale.
- → Prélèvement  $n^{\circ}l$ : juste avant la  $5^{\text{ème}}$  injection minimum: détermination de la concentration plasmatique minimale sous NAP seul ( $C_{\text{VO}} = 0$ )
- → Prélèvement n°2 : 1 semaine après l'injection précédente : détermination de la concentration plasmatique maximale

#### Pour Xeplion® :

- → Prélèvement 1: juste avant la 3<sup>ème</sup> dose d'entretien (2<sup>ème</sup> mois de dose d'entretien): détermination de la Cmin,
- → Prélèvement 2 : 2 semaines après la dernière injection d'entretien: détermination de la Cmax, au pic de concentration équilibre (à temps égale de 2 injections).

L'heure de la prise de sang et la date de la dernière administration de médicament doivent être notées sur le bon de prélèvement afin d'assurer une interprétation correcte des résultats.

- En cas de switch de RISPERDALCONSTALP® vers XEPLION® :
- → Prélèvement 1 : juste avant la dernière injection de RisperdalConstaLP® (Cmin RisperdalConstaLP®)
- → Prélèvement 2 : Cmax pic à J7, au pic (Cmax de RisperdalConstaLP®; valable que si déjà 5 injections)
- → Prélèvement 3 : juste avant injection de Xeplion® dose d'entretien (Cmin Xeplion®)
- → Prélèvement 4 : 2 semaines après 3<sup>ème</sup> injection de Xeplion® (Cmax Xeplion®)

L'apparition d'effets indésirables, susceptibles d'être corrélés avec un surdosage, justifie le non-respect de ces délais.

#### 1.2.2. Réalisation du prélèvement

Les dosages de la rispéridone et de son métabolite sont réalisés sur le sérum avec deux tubes de prélèvement à bouchon rouge (tube sec, sans additifs).

#### 2. Procédés pré-analytiques

#### 2.1. Préparation de l'échantillon

Le sérum récupéré dans les tubes à prélèvement est décanté, mis dans des tubes à hémolyse, puis congelés à -20°C avant dosage.

#### 2.2. Extraction

Un volume de 1 ml de milieu biologique est extrait par acétate d'éthyle et éther éthylique en présence des étalons internes - vérapamil et dropéridol après agitation pendant 30 minutes à l'aide de l'agitateur mécanique et centrifugé à 3000 tours/min pendant 10 min à +4°C. La

phase organique est récupérée et évaporée à sec sous vide. Le résidu est repris par  $120~\mu L$  de phase mobile (un mélange de tampon acétate d'ammonium, méthanol et acétonitrile) puis centrifugé à 3000~tours/min pendant 10~min à  $+4^{\circ}C$ , avant d'être analysé sur colonne inversée par CLHP.

#### 3. Analyse

La rispéridone et son métabolite 9 hydroxylé sont dosés par Chromatographie Liquide Haute Performance (CLHP). Les conditions chromatographiques sont :

- Phase stationnaire : Colonne X TERRA® RP 18, 5μm (250 X 4.6mm D.I) avec une pré-colonne de même modèle (8 X 4 mm, 5μm)
- Phase mobile en isocratique : Tampon acétate d'ammonium 20 mM Méthanol Acétonitrile, 48:37:15 (V/V/V)
- Débit : 1ml/min
- Longueur d'onde pour la détection en rayons ultraviolets : 278nm
- 2 étalons internes : vérapamil et dropéridol

L'utilisation de deux étalons internes est nécessaire afin de limiter le nombre d'interférences analytiques dues aux traitements médicamenteux concomitants. Ces étalons internes ont été choisis pour leurs temps de rétention distincts de la rispéridone et de la palipéridone, ainsi que pour leur faible fréquence de prescription chez la population de patients du CHET, susceptibles de recourir au STP.

#### 4. Calculs

Les concentrations en rispéridone et ses métabolites sont déterminés à partir des courbes d'étalonnage en mesurant les hauteurs des pics chromatographiques après intégration. Les échantillons de contrôle sont analysés en même temps que les échantillons à doser à l'aide du logiciel HPLC/GC ChemStation®.

### III. VALIDATION DE LA METHODE DE DOSAGE SIMULTANEE DE LA RISPERIDONE ET DE LA 9-HYDROXY-RISPERIDONE PAR CLHP DANS LE SERUM

La méthode de dosage a été mise au point en réalisant des essais avec différentes phases mobiles, colonnes, solvants d'extraction et conditions de pH. Le choix des conditions s'est porté sur celles qui permettaient d'obtenir des pics fins et bien séparés lors de la CLHP.

#### 1. Matériel et Méthode

#### 1.1. Produits purs, réactifs et solvants organiques

Les tests menés afin de valider la méthode de dosage ont été réalisés à partir des produits purs de rispéridone et 9-hydroxyrispéridone, gracieusement fournis par le laboratoire commercialisant les médicaments à base de rispéridone, Janssen-Cilag®.

Les étalons internes ont été achetés chez Sigma-Aldrich®.

Pour les réactifs, l'acétate d'ammonium provient du fournisseur Merck®.

Les solvants organiques (acétate d'éthyle, méthanol, acétonitrile) sont de qualité CLHP du laboratoire CarloErba®.

#### 1.2. Appareillage

Les analyses ont été réalisées au moyen du système CLHP Agilent Technologies série 1200, piloté par un micro-ordinateur et équipé d'une pompe quaternaire avec dégazeur, d'un injecteur automatique et d'un détecteur à barrettes de diodes.



Figure 12 : Appareillage utilisée

#### 1.3. Conditions chromatographiques

Les conditions chromatographiques pour réaliser les tests de validation de la méthode de dosage sont identiques aux conditions d'analyse de routine :

- Phase stationnaire : Colonne X TERRA® RP 18, 5μm (250 X 4.6mm D.I) avec une pré-colonne de même modèle (8 X 4mm, 5μm)
- Phase mobile en isocratique : Tampon acétate d'ammonium Méthanol Acétonitrile, 48 : 37 : 15 (V/V/V)
- Débit 1ml/min
- Longueur d'onde 278nm
- Etalon interne : vérapamil et dropéridol

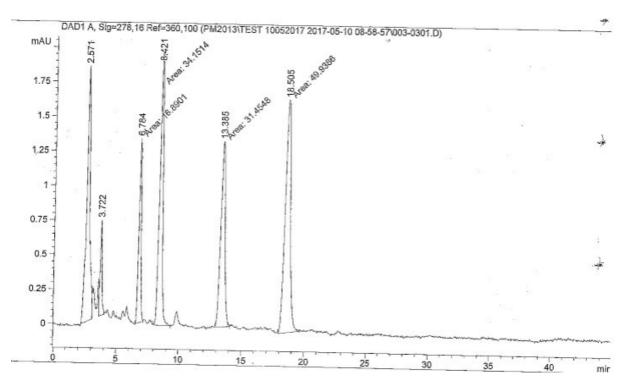


Figure 13 : Chromatogramme obtenu dans les conditions retenues des 4 solutions pures :

- Hydroxy-rispéridone : 22,5 ng/mL (Tr : 6,72 min)

- Rispéridone : 17,5 ng/mL (Tr : 8,42 min)

- Et 1:75 ng/mL (Tr:13,38 min)

- Et I 2: 75 ng/mL (Tr: 18,5 min)

#### 1.4. Procédé d'extraction des composés à doser

Les composés à doser et les étalons internes sont solubilisés dans du méthanol puis sont évaporées sous vide dans des tubes à essais en verre. 1 mL de plasma vierge y est ensuite introduit pour la courbe d'étalonnage, ou les plasmas des patients. Les composés sont extraits avec de l'acétate d'éthyle. Le mélange est agité au moyen d'un agitateur mécanique pendant 30 min, avant centrifugation à 3000 tours/min pendant 10 min à +4°C. La phase organique est récupérée et évaporée à sec sous vide. Le résidu est ensuite repris par 120µl de phase mobile et centrifugé à 3000 tours/min pendant 5 min à +4°C avant d'être analysé par CLHP.

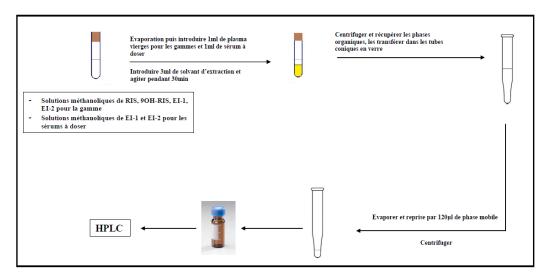


Figure 14 : Schéma d'extraction du plasma ou du sérum

#### 1.5. Calculs

Les concentrations en rispéridone et ses métabolites sont déterminées à partir des courbes d'étalonnage en mesure des hauteurs de pics après intégration. Les échantillons du contrôle ont été analysés en même temps que les échantillons inconnus afin de confirmer la précision de la méthode.

#### 2. Tests de Performance : spécificité, précision, linéarité

Les tests de performances pour valider la méthode ont été réalisés sur plasmas blancs surchargés de produits à doser - rispéridone et palipéridone - puis sur des plasmas de patients, comme en conditions réelles.

#### 2.1. Spécificité

La spécificité est la capacité d'une méthode à analyser une substance en présence d'autres composés. Elle est garante de l'identité de la substance dosée et que le signal mesuré provient uniquement de la substance à analyser. Elle détermine la présence du composé dans le milieu à doser.

Les chromatogrammes suivants montrent les temps de rétention des produits à doser et des 2 étalons internes qui sont respectivement de 8,22 min pour le métabolite hydroxylé et de 10,69

min pour la rispéridone, 17,95 min pour le vérapamil (EtI 1) et de 26,41 min pour le dropéridol (EtI 2).

La séparation est parfaite entre la rispéridone et ses métabolites (retour à la ligne de base entre deux pics).

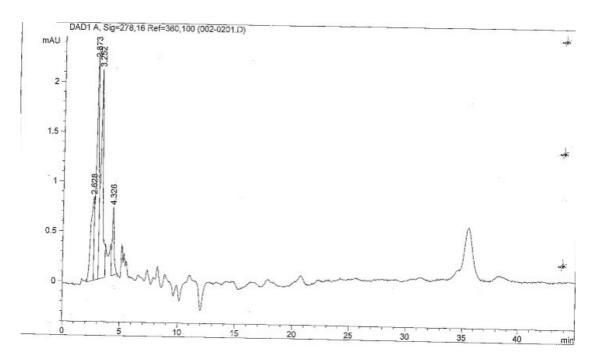


Figure 15: Chromatogramme obtenu après l'extraction d'un plasma blanc

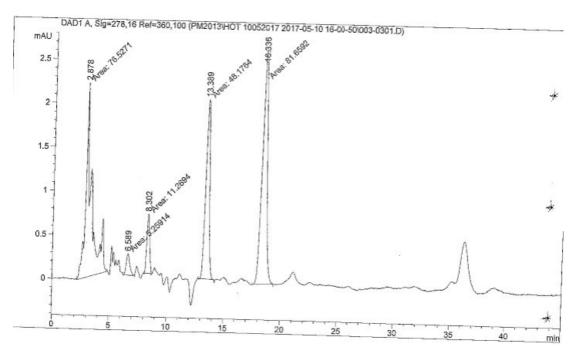


Figure 16 : Chromatogramme obtenu après l'extraction d'un plasma blanc surchargé de :

- Hydroxy-rispéridone : 7,5ng/mL (Tr : 6,59 min)

- Rispéridone : 5,9 ng/mL (Tr : 8,3 min)

- Et 1:150 ng/mL (Tr:13,38min)

- Et I 2: 150 ng/mL (Tr: 18,33 min)

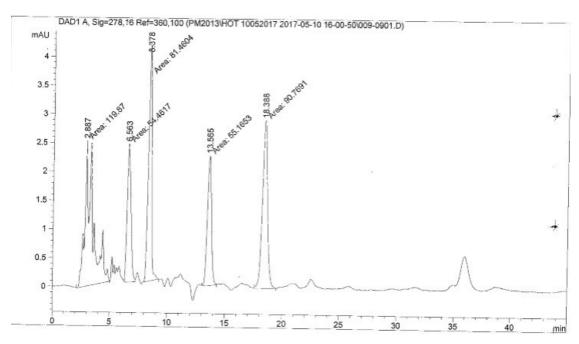


Figure 17 : Chromatogramme obtenu après l'extraction d'un plasma blanc surchargé de :

- Hydroxy-rispéridone : 75 ng/mL (Tr : 6,56 min)

- Rispéridone : 59 ng/mL (Tr : 8,37 min)

- Et 1: 150 ng/mL (Tr: 13,56 min)

- Et I 2: 150 ng/mL (Tr: 18,38 min)

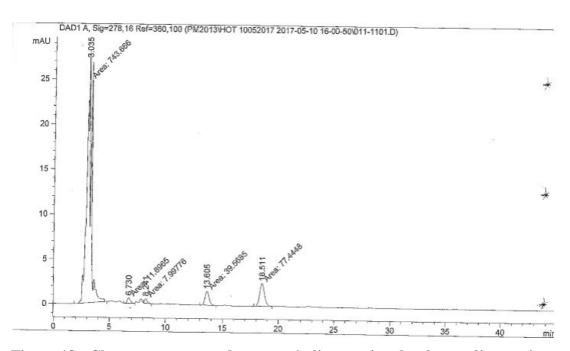


Figure 18 : Chromatogramme obtenu après l'extraction du plasma d'un patient :

- Hydroxy-rispéridone : 43 ng/mL (Tr : 6,73 min)

- Rispéridone : 7 ng/mL (Tr : 8,24 min)

- Et 1:150 ng/mL (Tr:13,6 min)

- Et I 2: 150 ng/mL (Tr: 18,5 min)

51

2.2. Linéarité

La linéarité est la capacité, à l'intérieur d'un intervalle de concentration, à obtenir des

résultats directement proportionnels à la concentration de la substance à doser dans

l'échantillon. Une linéarité satisfaisante se caractérise par une droite de calibration avec un

coefficient de corrélation proche de 1 et une ordonnée à l'origine proche de zéro.

La linéarité de la méthode a été étudiée à l'aide de plasmas blancs surchargés avec des

concentrations croissantes des deux produits à doser, afin de déterminer les droites

d'étalonnage et de calibrer la méthode, par régression linéaire.

Celles-ci ont été tracées en portant en abscisse les concentrations, et en ordonnée les rapports

des hauteurs des pics des produits à doser et des deux étalons internes.

Les résultats obtenus pour les deux molécules (figures 3a et b) sont satisfaisants avec les

coefficients de corrélation proches de 1.

Tableau : Tests de linéarité (cf. annexe 1)

2.3. Précision (Fidélité)

La précision est l'écart entre les différentes valeurs mesurées d'un standard au cours du temps.

Elle est exprimée par un coefficient de variation de ces valeurs mesurées dans une même série

(variation intra-jour ou répétabilité) et dans plusieurs séries (variation inter-jours ou

reproductibilité).

2.3.1 Répétabilité

La répétabilité est la variation intra-jour. L'objectif est de caractériser la meilleure

performance possible, dans des conditions normales et de vérifier le bon fonctionnement du

système (instrument/réactif) pour le paramètre concerné.

Les valeurs de coefficients de variation de la première étude sont satisfaisantes et sont

inférieures à 13 % quelque que soit la concentration étudiée (2 à 12,9 %).

52

Pour la deuxième étude qui utilisent les deux étalons internes, les valeurs de coefficients de variation sont satisfaisantes et sont inférieures à 20 % (1,8 à 17,3 %) quelque soit la concentration étudiée (tableau 3).

Les résultats obtenus calculés selon des hauteurs de pics semblent meilleurs que ceux obtenus par les calculs des surfaces de pics. Par contre les résultats obtenus par EI 1 et EI 2 sont similaires (tableau 3).

#### Coefficient de variation en %

#### RISPERIDONE

CONCENTRATION	S/EI1	S/EI2	H/EI1	H/EI2
6,875 ng/ml	11,8	10,7	4,5	7,9
13,75	7,6	5,4	5,7	9,9
27,5	11,5	10,4	11,2	6,2
41,25	8,7	7,3	4,5	7
55	4,3	3,9	2,1	2,7
MOYENNE	8,78	7,54	5,6	6,74

#### METABOLITE HYDROXYLE

CONCENTRATION	S/EI1	S/EI2	H/EI1	H/EI2
5,44 ng/ml	11,6	15	9	5,3
10,88	8,9	6,4	6,9	6,7
21,75	4	4,4	1,8	2,1
32,63	3,3	6,2	5,9	5,1
43,5	4,3	3,3	4,1	5,7
MOYENNE	6,42	7,06	5,54	4,98

Tableau 3 : Coefficients de variation obtenus par les tests de répétabilité

Chaque série a fait l'objet de 8 points de dosage.

Les résultats de biais (tableau 4) varient de 0,4 à 32,3 %. Les résultats obtenus calculés selon des hauteurs et des surfaces des pics chromatographiques sont comparables. Les résultats obtenus calculés par EI 1 et EI 2 sont aussi comparables.

Chaque série a fait l'objet de 8 points de dosage.

Biais en % RISPERIDONE

CONCENTRATION	S/EI1	S/EI2	H/EI1	H/EI2
6,875 ng/ml	10,7	8,3	14,6	9,1
13,75	11,8	1,8	23,8	9,1
27,5	6,6	27	23	7
41,25	8,8	17	11,3	8,1
55	8,9	1,4	0,4	9,6
MOYENNE	9,36	11,1	14,62	8,58

#### METABOLITE HYDROXYLE

CONCENTRATION	S/EI1	S/EI2	H/EI1	H/EI2
5,44 ng/ml	6,3	12,5	11	15,7
10,88	20,6	32,3	7,8	8,5
21,75	10,2	1,6	9	6,2
32,63	19,4	13,4	12,3	12,3
43,5	1,8	3,3	6,1	9,4
MOYENNE	11,66	12,62	9,24	10,42

Tableau 4 : Biais obtenus par les tests de répétabilité

## 2.3.2 Reproductibilité

La reproductibilité est la variabilité inter-jours.

Cinq séries de reproductibilité (N = 3 par jours et pendant 5 jours) de quatre concentrations, de 2,72 à 78 ng/ml, ont été réalisées.

Les valeurs de coefficients de variation (tableau 5) ne dépassent pas 20 % quelque soit la concentration étudiée, en calculant avec l'étalon interne 2 (4,9 à 20 %). Ces valeurs dépassent 20% en calculant avec l'étalon interne 1 (6,6 à 26,2 %).

Les résultats obtenus calculés avec EI 2 sont meilleurs que ceux obtenus avec EI 1. Les valeurs de biais (tableau 5) varient de 1,9 à 17,4 % pour la rispéridone.

Ces valeurs varient de 2,3 à 24,6 % pour le métabolite 9-hydroxylé. Les résultats obtenus calculés avec EI 2 sont meilleurs que ceux obtenus avec EI 1.

RISPERIDONE	Valeur cible (ng/ml)	7,8	39	78
	Valeur trouvée (ng/ml)	7,4	38,2	80,0
R/EI 1	CV (%)	22,5	8,4	8,6
	BIAIS (%)	5,3	2,1	2,5
	Valeur trouvée (ng/ml)	8,2	37,7	79,6
R/EI 2	CV (%)	5,8	5,2	5
	BIAIS (%)	5,5	3,5	1,9

9-HYDROXY- RISPERIDONE (M1)	Valeur cible (ng/ml)	6,2	31,3	62,5
M1/EI 1	Valeur trouvée (ng/ml)	7,11	29,6	67,3
	CV (%)	12,6	17,2	6,6
	BIAIS (%)	13,7	5,1	7,7
M1/EI 2	Valeur trouvée (ng/ml)	7,4	30,5	67,7
	CV (%)	15,3	13,2	4,9
	BIAIS (%)	18,3	2,3	8,3

Tableau 5 : tests de reproductibilité

## 3. Limites de détection et de quantification

#### 3.1. Limite de détection

La limite de détection est la plus petite quantité d'analyte qui peut être détectée mais pas nécessairement quantifiée comme une valeur exacte. Celle-ci est de l'ordre de 2 ng/mL de plasma.

## 3.2. Limite de quantification

La limite de quantification est définie comme la plus petite quantité d'une substance à analyser dans un échantillon pouvant êter dosée avec fidélité et exactitude. Avec la méthode décrite, celle-ci est de l'ordre de 5 ng/mL pour la rispéridone et de 5 ng/mL pour le métabolite 9 hydroxylé. Ces limites sont suffisantes pour déterminer ces composés dans le plasma chez les patients dans le but de suivi thérapeutique.

## 4. Interférences analytiques

#### 4.1. Interférences dues à la composition du matériel d'analyse

Lors de la séparation des phases organique et aqueuse, un pic important est apparu au niveau du pic de la rispéridone. Il est apparu que les pipettes en plastique de nature «polystyrène» étaient à l'origine de ce phénomène. En effet, l'utilisation de pipettes en verre a permis la disparition de ce pic. Le matériel en polystyrène est donc proscrit lors de cette étape, et l'usage de pipette en verre nécessaire.

## 4.2. Interférences dues à la composition des tubes de prélèvement

Lors de la mise au point de la méthode, les travaux ont été réalisé indifféremment sur des plasmas prélevés sur tube contenant de l'anticoagulant (EDTA, bouchon mauve), et sur des sérums prélevés sur tube avec gel de séparation (bouchon jaune). Or, il est apparu que, pour un même patient et au même moment de prélèvement, la concentration de métabolite

hydroxylé dans le sérum (tube à bouchon jaune) était toujours plus élevée que celle retrouvée dans le plasma (bouchon mauve).

Pour expliquer cette différence, ces produits ont été dosés chez 3 patients, avec 3 catégories de prélèvements au même moment : plasma dans un tube contenant l'anticoagulant EDTA (bouchon mauve), sérum dans un tube avec gel séparateur (bouchon jaune) et sérum dans un tube sec sans additif (bouchon rouge).

La figure suivante montre que les concentrations du métabolite hydroxylé sérique prélevés par tube avec gel séparateur sont toujours plus élevées que celles trouvées dans le plasma avec EDTA et dans le sérum sur tube sec sans additif.

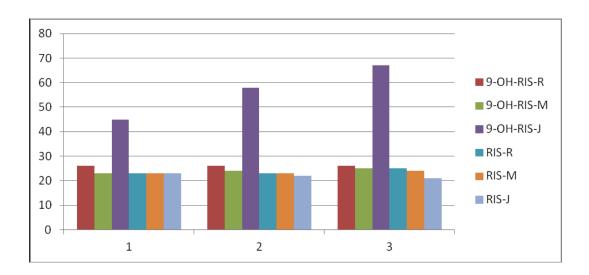


Figure 19 : Les différentes concentrations de RIS et 9-OH-RIS en fonction de différents types de prélèvements (R=Rouge, M=Mauve, J=Jaune), réalisées sur 3 patients

Ces résultats montrent que les concentrations plasmatiques de la risperidone sont comparables entre ces 3 modes de prélèvements. Cependant, le métabolite hydroxylé sérique du tube bouchon jaune est toujours plus élevé que ceux trouvés dans le plasma et dans le sérum du tube bouchon rouge.

Il apparaît ainsi qu'il existe une interférence analytique entre le gel séparateur et le métabolite hydroxylé : le gel séparateur donne un pic au même temps de rétention que ce métabolite. Il est donc nécessaire d'utiliser les tubes secs sans additif pour les prélèvements, ou les tubes avec EDTA.

Des tests ont également été réalisés sur les tubes à bouchons bleus clairs qui contiennent des citrates comme anticoagulants, en comparant les concentrations plasmatiques retrouvées de

rispéridone et de son métabolite 9 hydroxylé par rapport à des tubes sans additifs (rouge). Les tubes à bouchons bleus clairs ne donnent pas des pics interférants avec les 4 molécules dosées. Cependant la présence des citrates entraînent un effet de dilution, entraînant une des concentrations retrouvées plus faibles. C'est pourquoi ils sont donc déconseillés pour la méthode de dosage.

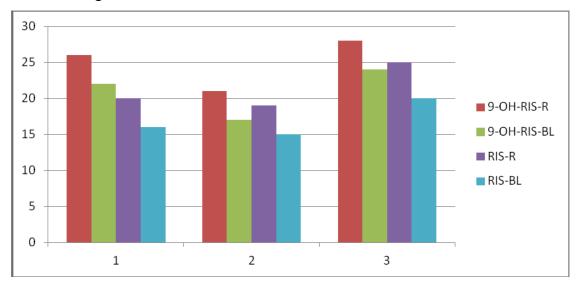


Figure 20 : Les différentes concentrations de RIS et de 9-OH-RIS dans deux types des tubes de prélèvements (R=Rouge ; BL=Bleu clair)

## 4.3. Interférences dues à des médicaments associés (spécificité)

Avec la même méthode d'extraction et les mêmes conditions chromatographiques, nous avons testé 30 plasmas provenant de 30 patients différents qui n'ont reçu ni rispéridone ni palipéridone. En observant les ordonnances des patients, 67 types de médicaments ont été relevés et le nombre de médicaments prescrits varie d'un patient à l'autre. En principe, les 67 types de médicaments peuvent donner 67 pics différents sans compter les métabolites.

Dans cette étude, nous avons constaté : 12 pics chromatographiques au niveau du métabolite hydroxylé, 3 pics au niveau de la rispéridone, 3 au niveau de l'étalon interne 1 et 7 au niveau de l'étalon interne 2. L'étude de ces pics interférants au niveau de ces 4 produits doit être envisagée pour déceler leur nature.

## **Conclusion**

La méthode élaborée permet de doser la rispéridone et le métabolite 9-hydroxylé avec fiabilité.

## **PARTIE 3: TRAVAUX PERSONNELS**

Dans cette partie, nous commencerons par exposer les données recueillies et résultats trouvés : caractéristiques de la population étudiée, répartition des spécialités et des doses reçues par les patients au moment des dosages nécessitant le STP, adéquation des concentrations sériques des patients avec la fourchette thérapeutique précédemment définie et influence de la supplémentation orale. Nous poursuivrons par une analyse statistique des concentrations en fonction de l'IMC des patients. Nous terminerons en illustrant des adaptations de posologies réalisées par l'analyse de cas cliniques.

## I. RESULTATS

## 1. Recueil des données : matériel et méthode

Les résultats de tous les dosages concentrations sériques en fraction active - rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone - des patients sous rispéridone et dérivés réalisés entre la mise en place de la méthode au CHET jusqu'au 30.06.2017 ont été collectés, sans distinction de secteur, d'indication ou de types de suivi (hospitalisation temps plein, hôpital de jour ou suivi en centre médico-psychologique).

Sauf indication contraire, tous les dosages ont été réalisés une fois atteint l'état d'équilibre, soit après 4 à 5 demi-vies.

Pour chaque dosage, les caractéristiques des patients ont été recueillis le plus exhaustivement possible (sexe, âge, poids, taille, tabagisme) ainsi que la date de dosage, le traitement médicamenteux en cours au moment du prélèvement et s'il s'agit d'une détermination d'une concentration sanguine minimale ou maximale.

Ces données ont été analysées de manière rétrospective.

L'évolution clinique des patients du secteur 14 a été réalisée au moyen de l'échelle CGI-I (Clinical Global Impressions scale – global Improvement) (annexe 2). Elle a été évaluée à

partir des dossiers patients, soit papier soit informatique selon la date de réalisation du dosage et du type d'hospitalisation.

## 2. Résultats

## 2.1. Caractéristiques de la population de l'échantillon étudié

L'échantillon étudié représente la totalité des dosages de rispéridone et de son métabolite. Ils ont été effectués sur le CHET entre le 14/10/2010 et le 12/06/2017 (annexe 3), pour des patients suivi en CMP (Centre MédicoPsychologique), HDJ (Hôpital de Jour) ou en HTP (Hospitalisation Temps Plein).

## 2.1.1. Type d'hospitalisation

Type de suivi	CMP	HDJ	НТР
Nb de patients	35	3	43

Tableau 6 : Répartition des patients de la population étudiée selon leur lieu de prise en charge

Un patient a bénéficié du STP à la fois en CMP et en hospitalisation Temps Plein.

## 2.1.2. Sexe et âge

La population étudiée est composée de 80 patients, 18 femmes (23,4%) et 62 hommes (76.6%), d'âge moyen 38,9 ans +/- 11,4 ans (écart type) dans un intervalle de [21; 75] ans au moment du premier dosage.

## 2.1.3. Tabagisme

La proportion de fumeurs connus est de 63,8% (51 patients) contre 17,5% pour les non-fumeurs (14 patients) et 18,7% de statut tabagique non connu (15 patients).

#### 2.1.4. IMC

Les IMC connus des patients de l'échantillon sont regroupés ci-dessous :

36,8	44,1	25,8	25,3	22,8
24,2	38,9	29,1	24,1	31,2
24,5	35,7	27,4	39,5	32,5
18,8	21,6	22,1	21,9	41,8
29,7	21,8	32,6	40,7	31
25,7	22,3	24,8	27,2	17,5
23,5	22,1	19,7	18,6	27
20,7	23,4	24,3	33,5	28
29,4	30,7	26,6	27,7	34,5
22,1	19,5	23,5	30,7	

Tableau 7 : IMC connus des patients de la population étudiée

Nous avons pu récupérer 49 IMC alors que 31 IMC demeurent inconnus.

La moyenne des IMC ci-dessus est 27,5 avec un d'écart-type de 6,46 et dans un intervalle de valeurs comprises entre [17,5; 44,1].

On note 22 IMC inférieurs à 25 (poids « normal »), 12 entre 25 et 30 (surpoids), 8 entre 30 et 35 (obésité), 4 entre 35 et 40 (obésité massive), 3 supérieurs à 40 (obésité morbide).

Sur les 49 patients dont l'IMC est connu, 42,8% ont un poids « normal », au total plus de la moitié (55%) sont en surpoids (24,4%) ou obèses (30,6%).

## 2.1.5. Nombre de traitements en fonction des différentes spécialités

et UF

Le nombre de patients de l'échantillon traités au moins une fois par spécialité est résumé dans le tableau-ci-dessous :

UF	RISPERIDONE ORALE	RISPERDAL CONSTALP®	XEPLION®	Total	Nombre de patients total
1301	2	4	2	8	6
1311	3	5	5	13	9
1324	3	2	3	8	4
1331	3	7	6	16	11
1911		1		1	1
2011	2		2	4	3

2012	2		2	4	2
2013		1		1	1
2315		1	1	2	2
2316	2	3		5	3
Total TP	17	24	21	62	42
7116	2	8	5	15	11
7133	5	19	8	32	24
7142		1		1	1
Total CMP	7	28	13	48	36
1338			1	1	1
1421		2		2	2
Total HDJ		2	1	3	3
Total	24	54	35	113	81
% risp	21,2%	47,8%	31,0%		
% total	29,6%	66,7%	43,2%		

Tableau 8 : Nombre de traitement par rispéridone et dérivés par UF et spécialités dans la population étudiée

- $\rightarrow$  % risp correspond au pourcentage de ligne de prescription de la forme galénique spécifique (Rorale, RC, X) parmi les prescriptions toutes formes confondus de rispéridone et PP (expl : % risp orale = 24/113 = 21,2%).
- $\rightarrow$  % total correspond au pourcentage de patients qui ont été à un instant t sous la forme galénique spécifique (expl : % total risp orale = 24 / 81 = 29,6%)

Près de 30% des patients ayant eu un NAP de rispéridone ou PP et qui ont bénéficié d'un STP ont été traités à un moment donné par rispéridone orale. 66% ont eu le RisperdalConstaLP® et 43% le Xeplion®.

On note que plusieurs patients ont bénéficié de différentes formes de rispéridone et/ou palipéridone au cours de leur prise en charge, parfois en association :

- 15 patients ont été traités par RisperdalConstaLP® et rispéridone orale
- 7 patients ont été traités par Xeplion® et rispéridone orale
- 6 patients ont été traités par RisperdalConstaLP® et Xeplion®
- 4 patients ont été traités par RisperdalConstaLP®, Xeplion® et rispéridone orale.
- 1 patient a été pris en charge en HTP puis en CMP.

## 2.1.6. Nombre de patients avec un intervalle d'administration

## modifié

Deux patients de l'échantillon étudié ont eu une adaptation de posologie avec un intervalle d'administration différent de celui préconisé par les fiches RCP des spécialités :

- RisperdalConstaLP® 50 mg tous les 10 jours : 1 patient (n° 35)
- Xeplion® tous les 21 jours : 1 patient (n° 75)

## 2.2. Description des concentrations de la cohorte

## 2.2.1. Nombre moyen de dosage, Cmin et Cmax par patients.

Le nombre total de dosage sérique de l'échantillon est de 243 prélèvements.

Le nombre moyen de dosage par patient sur l'échantillon est de 3,03, avec 243 prélèvements pour 80 patients. Le nombre dosage minimum et maximum est [1 ; 16].

	Nb Cm	ax				
Nb Cmin	0	1	2	3	4	Total
0		3				3
1	9	15	1			25
2	3	18	2			23
3			1	1		2
4		1	2	2	1	6
5				1		1
8					1	1
12				1		1
Total	12	34	6	5	2	59

Tableau 9 : Nombre de patients selon le nombre de Cmin et de Cmax déterminée(s) pour chacun

De manière globale, le schéma le plus retrouvé est le dosage de 2 Cmin et 1 Cmax (n = 18 patients), suivi de près par le dosage de 1 Cmin et 1 Cmax (n = 15 patients).

La quasi-totalité des patients ont eu 1 ou 2 dosages de Cmin (25+23 / 59 = 81%) et 0 ou 1 Cmax (12+34 / 59 = 78%), dont 58% 1 Cmax unique).

Les points de dosage n'étant renseignés ni comme Cmin ou comme Cmax (dont les voies orales seules) sont au nombre de 39. Ils n'ont pas été pris en compte dans les calculs.

11 patients avaient des dosages sans identification de Cmin ou Cmax.

## 2.2.2. Nombre de dosage total, dans et hors zone thérapeutique

Le nombre total de points de dosage est de 243. 130 sont des concentrations minimales ou taux résiduel (Cmin) soient 53,5%. 76 représentent des concentrations maximales au pic soient 31,3%. 34 points de dosage ne correspondent pas à une concentration caractéristique (non précisé ou jour variable) et 3 concernent des voies orales seules.

Au total, 171 dosages (70,4%) sont situées dans la zone thérapeutique (20 -60 ng/mL), 53 (21,8%) sont au dessus et 19 (7,8%) sont en dessous de la valeur limite inférieure (20ng/mL). En tout, 25 patients ont au moins un dosage supérieur à 60 ng/mL, et 12 patients ont au moins un dosage inférieur à 20 ng/mL.

Les taux supra-thérapeutiques représentent 20% des concentrations et sont répartis chez 31% des patients (n=25). Les valeurs infra-thérapeutiques sont nettement plus rares (à peine 8 %) et se répartissent sur 15% des patients (n=12).

Les patients ayant eu des dosages de STP à la fois du RisperdalConsta® et du Xeplion® au cours de leur traitement sont au nombre de 9 (patients n° 2, 9, 25, 35, 51, 54, 60, 69, 75).

2221	Dienar	dalConsta	ID®
Z.Z.Z. I	KISDER	uaiConsta	LLP W

				RisperdalconstaLP® +		
	Risperda	alConsta® se	ul (n =41)	Risperdal® orale		
				(n = 16)		
Dosage	R25	R50	R75	R37,5	R50	R75
Nb patient	2	35	4	2	12	2
< 20 ng/mL		6			2	
20 - 60 ng/mL	35			9		
>60 ng/mL		0			5	

Tableau 10 : Répartition des patients sous RisperidalConstaLP®

Les compléments oraux de rispéridone sont :

Dose orale	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	6 mg	8 mg	16 mg
Nb patient	1	2	0	5	3	4	1

La supplémentation orale moyenne est de 5,7 mg.

41 patients sous Risperidone LP ont eu un dosage. 2 patients étaient sous le dosage 25 mg, 35 patients à 50 mg et 4 patients à 75 mg. Parmi eux, 6 concentrations étaient inférieure à 20ng/mL (valeur limite inférieure de la zone thérapeutique) et 35 étaient comprises dans la zonoe (20 à 60 ng/mL).

16 patients étaient traités par Rispéridone LP injectable et orale concomitante. 2 patients étaient traités par le dosage 37,5 mg et 12 patients à 75 mg. Les supplémentations orales étaient de 1 mg pour 1 patient, 2 mg pour 2 patients, 4 mg pour 5 patients, 6 mg pour 3 patients, 8 mg pour 4 patients et 1 patient à 16 mg.

	Xe	plion ® seul	(n=30)	Xeplion $\mathbb{R}$ + Risperdal $\mathbb{R}$ oral (n = 6)			
Dosage	X75	X100	X150	X75	X100	X150	
Nb	3	3 16 11			3	1	
< 20 ng/mL		5		0			
20 - 60 ng/mL	24			3			
> 60 ng/mL		1			3		

2.2.2.2. Xeplion ®

Tableau 11 : Répartition des patients sous Xeplion®

Les compléments oraux de rispéridone sont :

Dose oral	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	6 mg	8 mg	16 mg
Nb patient	0	2	1	3	0	0	0

La supplémentation orale moyenne est de 3,2 mg.

## 2.2.3. Etudes des taux résiduels de FA > 60 ng/mL

10 patients de notre cohorte présentent des concentrations résiduelles de FA toujours supérieures à la valeur limite supérieure de la zone thérapeutique :

								OH-	
N°	SEXE	AGE	IMC	TABAC	DATE	DOSE	RISPER	RISP	FRA. ACT
						R 50 + 8			
7	M	47	25,7	OUI	14.01.14	MG	16	63	79
					03.09.14	R50+8 MG	7	66	73
9	M	46	20,7	OUI	19.05.11	R 100	19	132	151

					14.06.11	R 87,5	10	105	115
					30.06.11		16	102	118
					22.03.2017	X200	0	114	144
						R 75+ oro			
10	M	32	29,4	OUI	27.10.11	808	21	74	95
					10.11.11		9	83	92
						R75 + SB 6			
49	M	47	21,9	OUI	25.07.16	mg	34	30	64
						R50 + oro			
53	F	41		OUI	5.1.12	006	18	64	82
					18.1.12		19	71	90
60	M	57	22,8	OUI	24.1.12	R50	21	53	74
					6.2.12		14	61	75
					12.11.13	X100	0	66	66
68	M	27			16.06.12	R75	28	36	63
69	M	29	41,8	OUI	24.04.15	X150 + 4mg	7	73	80
71	F	26	17,5	OUI	23.3.12	R50 (4 0 4)	6	71	77
76	F	55	34,5	OUI	05.05.14	X100+2 MG	8	81	89

Tableau 12 : Patients ayant au moins une FA résiduelle (Cmin) supérieure à 60 ng/mL

On constate que 10 points de dosage sur 18 sont sujets à un ajout per os soit 55,5%. La proportion de NAP R/X est de 14 pour 4. La quasi-totalité des doses prescrites concernent des doses supérieures aux standards de l'AMM (standards : R50 et X100 → seulement 3 points de dosage).

## 2.2.4. Etude de la supplémentation orale

La supplémentation orale concerne 24 patients de notre cohorte en tout soit 29,6%, 18 sous RisperdalConstaLP® contre 6 sous Xeplion®.

La dose supplémentaire per os est en moyenne de 5 mg +/- 3,3 mg, dans un intervalle allant de 2 mg jusqu'à 16 mg.

La supplémentation orale moyenne est de 3,2 mg pour le Xeplion®, et de 5,7 mg pour le RisperdalConstaLP®.

La moyenne des FA est de 63,9 ng/mL +/- 47,4 ng/mL), avec pour les Cmin une FA moyenne de 54,4 ng/mL +/- 26,2 ng/mL (13 ; 104) et pour les Cmax 77,7 ng/mL +/- 65,9 ng/mL (31 ; 319).

Les IMC des patients sous supplémentation orale se répartissent de la façon suivante : 6 dans la catégorie C, 9 dans les catégories D, E et F (6 en D, 2 en E et 1 en F). 9 étaient non renseignés.

# 2.2.5. Comparaison statistiques des concentrations résiduelles des patients ayant eu un switch du NAP

9 patients ont été sous RisperdalConstaLP® et Xeplion® :

			RisperdalCon	nstaLP®	Xeplion®	
N°	Classe	IMC	Dose	Taux	Dose	Taux
2	С	24,2	50	22	100	18
25	С	22,1	50	15	100	11
54	С	18,6	50	20	150	14
60	С	22,8	50	53	100	66
31	D	27,4	50	22	150	24
51	D	27,2	50	33	100	34
75	D	28	50	35	100	29
35	Е	30,8	50	18	100	30,5
5b	F	35,4	50	30	100	32
	•	M	50	27,5	115	28,9
		ET	0	11,7	24,1	15,4

Tableau 13: Dose et taux des patients ayant eu un switch de NAP

En appliquant un test de comparaison de deux moyennes observées dépendantes et en bilatérale avec des échantillons de petite taille (logiciel XLSTAT®), on trouve que la moyenne des différences entre les doses de rispéridone et PP et les taux de rispéridone et PP ne sont pas statistiquement différents (au risque p = 0.05 et ddl = 8; Tcalculé dose = 2,075; Tcalculé taux = -0,719 avec Tthéorique = 2,306).

On note que pour le calcul des doses, nous avons multiplié par 2 les doses de RisperdalConstaLP® afin de correspondre à la même échelle de temps (dose pour un mois).

## 3. Influence de l'IMC sur les concentrations

#### 3.1 Matériel et Méthode

L'IMC ou indice de masse corporelle se définit comme le poids du sujet en kg, divisé par la taille en m multipliée par elle-même. Il permet d'appréhender la corpulence d'un individu.

Pour étudier l'influence de l'IMC sur les concentrations, 7 catégories d'IMC ont été définies :

- Catégorie A : IMC < 16,9 → dénutrition
- Catégorie B : 17 < IMC < 18,5 → maigreur
- Catégorie C :  $18,5 < IMC < 24,9 \rightarrow normal$
- Catégorie D : 25 < IMC < 29,9 → surpoids
- Catégorie E : 30 < IMC < 35 → obésité
- Catégorie F : 35 > IMC > 40 → Obésité massive
- Catégorie G : IMC > 40 → Obésité morbide

Les patients ont été ensuite répartis par spécialités pharmaceutiques. Seuls les Cmin ont été retenues. Pour chaque catégorie et pour chaque spécialité, la moyenne des Cmin (« taux ») a été calculé, ainsi que la moyenne des doses de RisperdalConstaLP® ou de Xeplion®. Les ratios dose/IMC et Taux sur IMC ont été calculés (annexe 4).

#### 3.2. Résultats

## 3.2.1 RisperdalConstaLP ®

## 3.2.1.1 Doses et taux simples

CLASSE	N	IMC	DOSE	TAUX
С	11	21,8 (18,6 - 24,5)	52,3 (10:50 ; 1:75)	29,7 (15 – 53)
D	7	27,7 (25,7 – 29,7)	53,6 (6:50 ; 1 :75)	31,8 (18 -51)
Е	5	30,9 (30,7 – 31,2)	50 (1 :25 ; 3 :50 ; 1 :75)	29,4 (18-56)
F	3	38 (37 – 38,9)	50	23(22-24)

Tableau 14 : IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC

1 patient dans chaque catégorie C, D et E étaient en dessous de 20 ng/mL.

On note que les taux et les doses trouvées chez les patients des classes C, D et E sont similaires, malgré une différence d'environ 10 d'IMC. Chez les patients de la catégorie F, les taux sont nettement inférieurs, avec une diminution d'environ 27% pour des doses identiques de 50 mg (23 ng/mL contre environ 30 ng/mL).

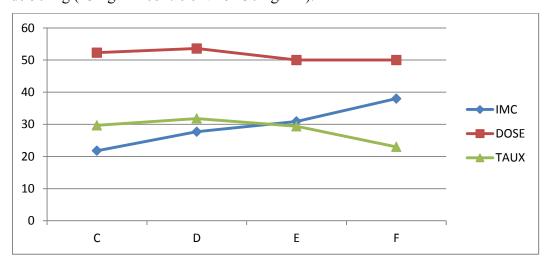


Figure 21 : Représentation graphique des IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC

3.2.1.2 Doses et taux standardisés av	<u>vec l'</u>	<u>IMC</u>
---------------------------------------	---------------	------------

CLASSE	N	IMC	DOSE/IMC	TAUX/IMC
С	11	21,8 (18,6 - 24,5)	2,4 (2 – 3,6)	1,4 (0,7-2,3)
D	7	27,7 (25,7 – 29,7)	1,9 (1,7 – 2,9)	1,2 (0,7-2)
Е	5	30,9 (30,7 – 31,2)	1,6 (0,8 – 2,4)	0,9 (0,6-1,8)
F	3	38 (37 – 38,9)	1,3 (1,3 – 1,4)	0,6 (0,6- 0,7)

Tableau 15 : IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC

On note une diminution progressive et similaire des 2 ratios calculés quand l'IMC augmente (les courbes dose/IMC et Taux/IMC sont sensiblement parallèles). La relation entre la dose prise et les taux sériques ne semblent pas modifiés par l'IMC. Cependant les doses administrées ainsi que les taux sériques sont diminués environ d'un facteur 2 entre les patients des catégories C et ceux de la catégorie F.

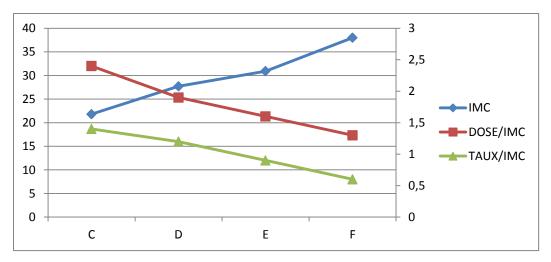


Figure 22 : Représentation graphique des IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC

## 3.2.2 Xeplion®

## 3.2.2.1 Doses et taux simples

CLASSE	N	IMC	DOSE	TAUX
С	11	22,1 (18,6-24,8)	120,4 (1 :75 ; 5 :100 ; 5 :150)	30,3 (11-66)
D	7	27,1 (25,3-29,1)	117,8 (1 :75 ; 3 :100 ; 3 :150)	34,3 (24-47)
Е	5	32,7 (30,7-34,9)	110 (4:100; 1:150)	27,8 (23-35)
F	3	37,6 (35,7-39,5)	100	13,5 (11-16)

Tableau 16 : IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC

Pour 4 dosages, les taux étaient en zone infra-thérapeutique pour la catégorie C et 2 pour la catégorie F.

On constate que pour Xeplion® les taux sériques sont deux fois supérieurs dans la classe C que dans la classe F pour des doses seulement inférieures de 20%.

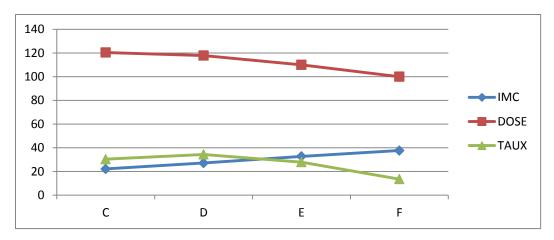


Figure 23 : Représentation graphique des IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC

CLASSE	N	IMC	DOSE/IMC	TAUX/IMC
С	11	22,1 (18,6-24,8)	5,5 (4-8)	1,3 (0,5-2,9)
D	7	27,1 (25,3-29,1)	4,6 (3,7-5,9)	1,3 (0,9-1,9)
Е	5	32,7 (30,7-34,9)	3,3 (3-4)	0,8 (0,7-1)
F	3	37,6 (35,7-39,5)	2,7 (2,5-2,8)	0,6 (0,3-0,8)

Tableau 17 : IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC

On constate que le ratio Dose/IMC diminue de façon régulière de la catégorie C à F, atteignant un facteur 2 de différence. Le ratio Taux/IMC est identique pour les catégories C et D, mais est nettement diminué (facteur 2 également) pour les catégories E et F.

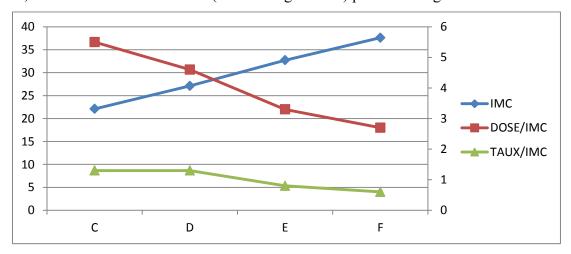


Figure 24 : Représentation graphique des IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC

## 4. Adaptations de posologie : applications pratiques

## 4. 1. Adaptation de posologie du NAP en passant par la voie orale

En janvier 2014, le patient n° 7, qui était déjà sous RisperdalConstaLP® 50 mg, a eu un ajout de rispéridone 8 mg par jour par voie orale. Cet ajout a permis au patient d'être moins dissocié, sa réponse clinique s'est améliorée (évaluation score CGI-S est passé de 5 avant per os, 3 après, et évaluation de CGI-I à 3).

En septembre 2014, la posologie de rispéridone orale a pu être diminuée à 4 mg. Les Cmin sont alors passées de 80 ng/mL à 54 ng/mL. Le STP réalisé sur les 18 mois suivant montre des taux résiduels similaires (58 et 51 ng/mL).

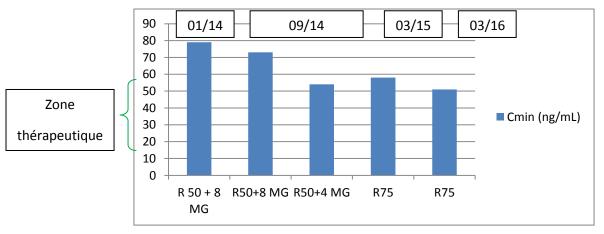


Figure 25 : Evolution des concentrations lors d'une adaptation de dose de NAP grâce à une supplémentation orale

## 4.2 Switch de RisperdalConstaLP® 50 mg vers Xeplion® 100 mg

Dans notre cohorte, 3 patients ont eu un changement de spécialité du NAP, passant de RisperdalConstaLP® 50mg à Xeplion® 100 mg. Leurs Cmax et Cmin sont exposées dans le graphique ci-dessous. Nous précisons que les Cmin du patient 35 sont une moyenne des Cmin obtenus par le STP sur un an pour chaque spécialité.

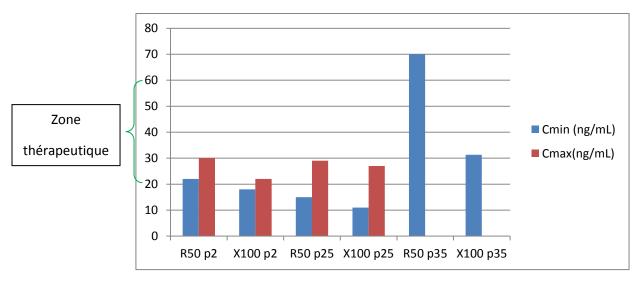


Figure 26 : Evolution des concentrations de 3 patients (2, 25, 35) lors du passage de RisperdalConstaLP ® 50 mg à Xeplion® 100 mg

	Patient 2		Patient 25		Patient 35	
	R50	X100	R50	X100	R50/10j	X100
Cmin (ng/mL)	22	18	15	11	70	31,3
Cmax (ng/mL)	30	22	29	27		
CGI-I	3		3		3	

Tableau 18 : concentrations des patients ayant bénéficié d'un switch de RisperdalConstaLP ® 50mg vers Xeplion® 100mg et évolution clinique

Les concentrations résiduelles retrouvées avec Xeplion® sont plus faibles que celles obtenues avec RisperdalConstaLP®. Les Cmax sont également inférieures, mais celles du patient 25 sont très proches. L'évolution clinique des 3 patients est améliorée par le changement du NAP.

## 4.3. Modification de l'intervalle d'administration

Seuls 2 patients de notre étude ont eu une modification de l'intervalle d'administration du NAP.

Exemple: patient  $n^{\circ}35$ : En début d'année 2011, le patient est mis sous RisperdalConstaLP®. Une amélioration clinique s'en suit (CGI-I = 3) mais les taux résiduels restent inférieurs à la zone thérapeutique. Les taux sont alors de : Cmin = 18,5 ng/mL ; Cmax = 37 ng/mL ; Cmax – Cmin = 18,5 ng/mL, soit Cmax = 2 Cmin.

Le patient est ensuite passé sous un intervalle d'administration rapproché, tous les 10 jours au lieu de tous les 14 jours. Les taux sont alors de : Cmin = 81,5 ng/mL ; Cmax = 87 ng/mL ; Cmax – Cmin = 5,5 ng/mL, soit Cmax = 1,06 Cmin donc Cmax  $\approx$  Cmin. Les taux sériques sont supérieurs à la zone thérapeutique mais beaucoup plus constants.

On observe que les taux résiduels moyens diminuent d'environ 10 ng/mL durant l'année de suivante. (Cmin = 70 ng/mL en moyenne).

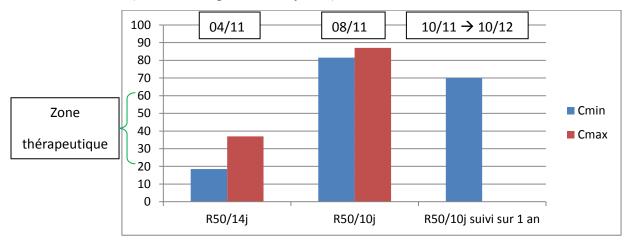


Figure 27 : évolution des concentrations sériques chez un patient ayant eu une diminution de l'intervalle d'administration de RisperdalConstaLP®

## 5. Etat des lieux

# 5.1 Prévalence des patients sous rispéridone et dérivés en hospitalisation temps plein (tous secteurs).

## 5.1.1 Matériel et méthode

Pour évaluer le nombre de patients traités par rispéridone et palipéridone, les prescriptions de tous les patients hospitalisés en unité temps plein, traités par au moins par une des spécialités pharmaceutiques à base de ces principes actifs - tous dosages confondus et prise en « si besoin » inclus - ont été analysé rétrospectivement à partir du logiciel métier de prescription Génois® utilisé au CHET entre le 19 et le 23 juin 2017. Les différentes formes spécialités sont :

- Voie orale: Risperdal® et/ou génériques, comprimés pelliculés et orodispersibles, solution buvable.
- Voie injectable : RisperdalConstaLP® et Xeplion®

En parallèle le nombre total de patients hospitalisés en unité temps plein des différents pavillons a été recueilli.

5.1.2 Résultats

UF	RISPERIDONE ORALE	RISPERDAL CONSTALP®	XEPLION®	Total (n patients = 58)	Nombre de patients total
1301	6	0	1	7	29
1311	8	2	2	11	37
1324	0	0	3	3	33
1331	0	2	3	6	35
1911	15		2	17	40
2011	4			4	23
2012	1	1	1	3	25
2013	1		2	3	23
2315	4		1	5	32
2316	2			2	28
Total	41	5	15	61	305
% risp	67,2%	8,2%	24,6%		
% total	13,4%	1,6%	4,9%		19,0%

Tableau 19 : Nombre de traitement par rispéridone et dérivés en hospitalisation TP du 19 au 23 juin 2017

La proportion totale du 19 au 23 juin 2017 en hospitalisation temps plein de patients sous rispéridone et dérivés est de 19,0 %.

On peut noter que la somme des pourcentages de patients sous les différentes formes (% risp) est supérieure à 100% (101,6%). En effet le total (41+5+15) = 61 est supérieure au nombre total de patients (n = 58) sous rispéridone et dérivés car certains 3 patients sont à la fois sous forme injectable et orale : 2 patients sous RisperdalConstaLP® et Rispéridone orale à 8 mg, et 1 patient sous Xeplion® 200 mg et rispéridone orale à 8 mg si besoin.

# 5.2. Prévalence des patients sous Rispéridone et dérivés en HDJ et CMP (secteur 14)

Les patients du secteur 14 sous par rispéridone et dérivés, et suivis en CMP (UF 7133) et HDJ (UF 1338) ont été recensés et leur traitement actuel détaillé. Les patients suivis sont au nombre de 15.

UF	RISPERIDONE	RISPERDAL	XEPLION®	TREVICTA®	Total
	ORALE	CONSTALP®	ALFLION		
7133	1	2	9	2	14
1338	1	0	1	0	2
Total	2	2	10	2	16

Tableau 20 : Nombre de traitement par rispéridone et dérivés du 19 au 23 juin 2017 du secteur 14 en CMP et HDJ

On note un total de 16 traitements pour 15 patients. En effet, un patient (le n°14) est à la fois sous rispéridone orale et Xeplion®.

Parmi ceux-ci, 7 patients ont bénéficié au moins une fois d'un dosage dans le cadre du STP pour leur traitement par rispéridone et dérivés, 5 en CMP et les 2 patients de l'HDJ (patients n° 3bis, 14, 29, 31,43, 50, 6).

UF	RISPERIDONE	RISPERDAL	XEPLION®	TREVICTA®	Total
	ORALE	CONSTALP®	AEFLION®		
7133	1	1	3	1	6
1338	1	0	1	0	2
Total	2	1	4	1	8

Tableau 21 : Nombre de traitement par rispéridone et dérivés du 19 au 23 juin 2017 du secteur 14 en CMP et HDJ ayant bénéficié au moins une fois du STP pendant leur parcours de soin

On note que les patients de HDJ ont bénéficié tous les deux du STP, ainsi que le patient ayant à la fois la forme orale et le Xeplion®.

## **II. DISCUSSION**

## 1. Données anthropologiques de la cohorte étudiée

Les patients de la cohorte étudiée sont majoritairement des hommes (76%), d'âge moyen (environ 39 ans) et fumeur (64% de fumeurs connus). Ces données sont bien représentatives de la population atteinte de pathologies psychiatriques. Peu de femmes et peu d'âges extrêmes y sont présents.

L'IMC moyen est de 27,5, ce qui correspond à un surpoids. D'après l'étude ENNS de 2006 – 2007, 49,3% des adultes sont en surcharge pondérale, dont 16,9% sont obèses. On remarque que dans notre cohorte, la proportion de patients en surcharge pondérale est globalement la même (55%) mais que l'obésité y est surreprésentée (30 % contre 17%). Ceci s'explique par les difficultés socio-économiques bien connus des patients schizophrènes (pauvreté, précarité, chômage...) mais peut aussi s'envisager sous un aspect pharmacologique, les patients psychiatriques étant majoritairement sous neuroleptiques, dont les effets secondaires endocriniens et métaboliques sont clairement établis.

## 2. Description des dosages étudiés

## 2.1. Proportion des Cmax et Cmin

La proportion des Cmin et Cmax et globalement de deux tiers et un tiers. Le schéma le plus classiquement retrouvé est : détermination de Cmin puis Cmax de 7 ou 15 jours après (respectivement pour RisperdalConstaLP® et Xeplion®), puis de nouveau Cmin 15 jours après pour vérifier la stabilité des taux résiduels. Quasiment tous patients ont eu a minima une Cmax et une Cmin, afin de réaliser l'évaluation à la fois de l'efficacité et de la tolérance. Les patients qui ont bénéficié d'un seul dosage seulement ont majoritairement eu une Cmin, priorisant l'évaluation de l'efficacité sur la tolérance (ou celle-ci étant bonne), montrant que le besoin principal est l'optimisation de la réponse clinique, plus que la gestion d'EI. Cela montre que la difficulté principale pour le praticien est l'obtention d'une réponse thérapeutique suffisante plus que l'évitement d'un potentiel surdosage.

La quasi-totalité des patients ont eu 1 ou 2 dosages de Cmin (81%) et 0 ou 1 Cmax (78%, dont 58% une Cmax unique). On remarque que globalement les praticiens demandent une

Cmin supplémentaire par rapport à la Cmax. Cela correspond aux recommandations de protocole proposées au CHET: une Cmin juste avant la 5<sup>ème</sup> injection de RisperdalConstaLP® et une Cmax une semaine après; et une Cmin juste avant le 2<sup>ème</sup> mois de dose entretien de Xeplion® et une Cmax deux semaines après.

## 2.2. Concentration et zone thérapeutique

70% des taux déterminées sont dans la zone thérapeutique recommandée, soit la plus large majorité. Les taux supra-thérapeutiques sont une part non négligeable des concentrations, représentant 20% et sont répartis chez 31% des patients. Les valeurs infra-thérapeutiques sont nettement plus rares (à peine 8 %) et se répartissent sur 15% des patients.

Pour les Cmin supra-thérapeutiques, on constate que la plupart sont sujet à un ajout per os, (55,5%). La quasi-totalité (83%) des doses prescrites concernent des doses supérieures aux standards de l'AMM (R50 et X100 : seulement 3 points de dosage). Ces deux constatations expliquent le dépassement de la zone thérapeutique de ces Cmin. La proportion de NAP RisperdalConstaLP® / Xeplion® est de 14 pour 4, ce qui suggère que le NAP de rispéridone est plus susceptible d'entraîner des dépassements de posologie que celui de PP, notamment par le besoin de supplémentation orale pour atteindre une réponse clinique satisfaisante.

## 2.3. Etude de la supplémentation orale

Près de 30% des patients ont eu recours à une supplémentation orale pendant leur suivi par STP. La dose supplémentaire est en moyenne de 5 mg et peut aller jusqu'à 16 mg, ce qui est loin d'être négligeable. De plus la dose moyenne nécessaire avec le RisperdalConstaLP® est supérieure à la dose qui a été requise pour le Xeplion® (presque 6 mg pour RisperdalConstaLP® contre environ 3 mg pour Xeplion®). La majorité des patients sous supplémentation orale était en surcharge pondérale, laissant entrevoir de potentiels sous-dosages quand le poids est élevé, plus particulièrement avec le RisperdalConstaLP®.

Ces proportions et ces doses significatives semblent indiquer que les concentrations délivrées par le NAP sont souvent insuffisantes, du moins de manière épisodique. On voit également que les FA retrouvées s'étalent sur une très large gamme de concentrations, montrant bien que les taux sériques sont moins stables lors d'une prise orale et peuvent permettre d'atteindre des concentrations élevées qui peuvent apporter un bénéfice clinique au patient en cas de récurrence de la maladie, pour parfois ensuite réduire voire supprimer la prise orale tout en

maintenant une stabilité clinique. En cas de sous-dosage du NAP, la supplémentation orale apparaît comme une étape de transition intéressante avant d'envisager le passage à une dose supérieure du NAP et d'optimiser la réponse thérapeutique de manière transitoire ou durable.

#### 2.4. Switch de dose

On note que les doses et les taux retrouvés chez les patients ayant eu le NAP de rispéridone et le NAP de PP ne sont pas statistiquement différents ; les switch entre RC et X peuvent donc a priori être réalisés sans crainte de voir la clinique se détériorer. Les ratios dose/IMC et taux/IMC sont également similaires.

## 3. Influence de l'IMC sur les concentrations sériques

Les doses et les taux chez les patients traités par RisperdalConstaLP® sont identiques entre les classes C, D et E, tandis qu'une diminution de 30% de la FA est à noter pour la catégorie F à dose identique. On peut en déduire qu'un sous-dosage est attendue pour les patients ayant un IMC supérieur à 35 et traités avec des doses standards.

Pour le Xeplion®, cet effet se retrouve dès la classe E. Les doses et taux des catégories C et D sont identiques, alors qu'on retrouve un facteur 2 de différence avec les classes E et F qui ne semble pas proportionnel aux plus faibles doses prescrites (20% de dose en moins comparativement). On peut s'attendre ainsi à retrouver un possible sous-dosage sous Xeplion® dès que les patients ont un IMC supérieur à 30 et n'ont pas d'adaptation de posologie.

Cette différence se retrouve dans l'étude des ratios dose/IMC et taux/IMC. Ainsi pour le RisperdalConstaLP®, on retrouve une diminution progressive et similaire des deux ratios, ce qui semble indiquer que l'IMC n'a pas d'influence dans la relation dose — concentration du RisperdalConstaLP® et que celle-ci reste proportionnelle. Cela confirme en revanche que les doses et les taux retrouvés pour les patients en surcharge pondérale sont plus à risque de sous-dosage.

Pour Xeplion®, la diminution du ratio taux/IMC semble moins linéaire, et on retrouve une baisse importante au niveau de la catégorie E. Cette différence pourrait s'expliquer par la différence de volume de distribution (Vd) des deux molécules (Vd rispéridone = 1-2 L/kg; Vd palipéridone voie orale = 6,9 L/kg). L'ajout d'un groupement hydroxylé à la rispéridone

augmente son hydrosolubilité et modifie sa diffusion dans l'organisme, se traduisant par un Vd supérieur (81). Le Vd de la risperidone indique qu'il diffuse peu dans l'organisme et reste dans le compartiment sanguin central, contrairement à la palipéridone qui diffuse 3 à 6 fois plus et est donc susceptible de plus quitter le compartiment sanguin central et donc d'induire des sous-dosages plus rapidement chez les patients en surcharge pondérale, dont l'organisme possède de plus grands volumes de diffusion. L'obésité augmente la diffusion des molécules des molécules lipophiles mais également celles des hydrophiles. En effet le tissu adipeux est composé à 30% d'eau, créant un nouveau secteur de diffusion du principe actif hydrophile. De plus chez l'obèse le débit sanguin rénal, la filtration glomérulaire et la masse rénale sont augmentés, pouvant expliquer une augmentation de la clairance de la palipéridone mais pas de la rispéridone, celle-ci ayant une élimination majoritairement hépatique contrairement à la palipéridone (82,83).

Pour les deux spécialités, il existe un facteur 2 de différence entre les taux sériques retrouvés entre les patients des catégories C et F, qui sont alors infra-thérapeutiques ou proches de la limite inférieure de la zone thérapeutique. Les doses standards apparaissent alors pour les patients en forte surcharge pondérale. Si ces résultats se trouvent confirmés par une étude de plus grande ampleur, alors le prescripteur pourrait choisir raisonnablement de programmer un STP au vu du poids seul du patient, ou de préférer d'emblée une dose supérieure aux standards. Le praticien pourra également avoir moins de réticence à envisager un dépassement de posologie avant d'envisager un changement pharmacologique pour cause d'inefficacité, par switch ou polymédication.

## 4. Cas cliniques

Dans le premier cas clinique, il apparaît que l'ajout d'une forte supplémentation orale au NAP (RisperdalConstaLP® 50 mg) a permis en premier lieu d'améliorer la clinique du patient à la rispéridone. Cette forte supplémentation a pu ensuite être diminuée et a permis de stabiliser le taux résiduel dans la zone thérapeutique, taux qui est resté identique à la dose immédiatement supérieure du NAP (RisperdalConstaLP® 75 mg). La supplémentation orale a ainsi permis d'équilibrer le patient en déficit de réponse thérapeutique et de le stabiliser dans des concentrations maximisant la sécurité d'emploi de la molécule avant de le passer sous une dose plus importante de NAP.

Un taux résiduel bas peut inciter le praticien à passer à la dose supérieur de NAP sans passer par la supplémentation orale avant. Le STP est alors utilisé pour vérifier les taux résiduels et au pic de concentration pour s'assurer de la sécurité d'emploi de la dose supérieure (exemple : patient n°70).

Lors des changements du NAP, on remarque que l'évolution clinique des 3 patients est améliorée malgré des concentrations plus faibles voire infra-thérapeutiques obtenues avec Xeplion®.

La modification de l'intervalle permet d'obtenir des concentrations résiduelles et maximales plus homogènes et donc de lisser les doses délivrées dans le temps par le NAP et ainsi de garantir une couverture optimale de l'intervalle de dose, sans baisse de concentration susceptible de dégrader l'état clinique du patient.

On constate que fréquemment les dépassements des doses de l'AMM ne sont que transitoires ; une forte concentration en antipsychotiques dans le sang permet d'améliorer la maladie mais n'a pas toujours besoin d'être maintenu sur le long cours, une diminution de posologie est possible par la suite lorsque le patient est bien stabilisé et la réponse thérapeutique est maintenue avec des doses et des taux sériques plus faibles. Ceci peut être lié au fait que, à fortes doses, la rispéridone et la palipéridone semblent avoir tendance à se comporter comme des neuroleptiques de 1ère génération, les fortes concentrations sériques faisant mécaniquement diminuer la sélectivité de l'antagoniste pharmacologique pour les récepteurs D2 et sérotoninergiques. Un dépassement de dose de ces principes actifs peut alors apparaître adapté pour traiter une aggravation transitoire de la pathologie, car cela permet d'éviter un switch qui impliquerait par la suite une nouvelle phase de stabilisation par rispéridone ou palipéridone, et donc de retarder la stabilisation du patient, ou d'éviter un rajout médicamenteux qui serait à risque d'interactions et d'effets d'indésirables.

# 5. Etats des lieux : Prévalence des patients sous rispéridone et dérivés en TP, CMP, HDJ et cohorte STP

Fin juin 2017, 19% des patients des HTP au CHET étaient sous rispéridone et dérivés, soit environ 1 patient sur 5 (58 patients sur 305, dont 2 sous 2 formes galéniques différents). C'est une proportion importante des patients. Plus de 60% de ces patients avaient une forme orale et environ 30% la forme NAP. On peut expliquer cette différence par le fait que la rispéridone sous forme orale ait des indications plus étendues que sous formes injectables à libération

prolongée. Cette proportion de NAP peut laisser penser que seulement un tiers des patients hospitalisés sous rispéridone et PP sont stabilisés au long cours (NAP). Bien que les patients étudiés ici soient en HTP et donc susceptibles d'être dans une phase critique de leur pathologie, ce chiffre confirme la difficulté d'obtenir des réponses thérapeutiques satisfaisantes sur le long terme. Le STP pourrait permettre une prescription optimisée de ces molécules et ainsi augmenter le nombre de patients stabilisé en validant des adaptations de posologies hors AMM. La sous-utilisation et les erreurs d'interprétation du STP pour les neuroleptiques de manière générale sont d'ailleurs mentionnés dans la conférence de consensus (66).

On constate par ailleurs que la proportion de patients sous rispéridone est relativement homogène entre les différents unités, exception faite du 1911 qui correspond à la Maison d'Accueil Spécialisé du CHET, où sont les patients les plus lourdement handicapés par leurs pathologies mentales, et par conséquent les plus « médicamentés ».

Bien que la prescription de rispéridone et PP soit plutôt uniforme dans les différentes unités, une forte disparité existe quant aux secteurs prescripteurs de STP. La quasi-totalité des demandes de STP émanent en effet des secteurs 12 et 14, où l'utilisation du STP est entrée dans la pratique courante, contrairement aux autres secteurs où les praticiens semblent ne pas s'être approprié cet outil pour optimiser la prescription médicamenteuse de leurs patients.

En effet, seuls 80 patients sur les 6 dernières années ont eu un STP. Bien que tous les patients ne nécessitent pas un STP, on peut penser que son utilisation reste sub-optimale, et ce, même dans un établissement où le dosage est pourtant réalisé en routine, ce qui n'est pas le cas de tous les établissements de santé mentale. Un colloque a d'ailleurs était organisé au CHET début octobre pour faire connaître l'intérêt en routine du STP de rispéridone et PP.

On constate que, aussi bien en TP, CMP et HDJ, la majorité des patients sous NAP sont désormais sous Xeplion® et nettement moins sous RisperdalConstaLP® (TP: 5 RisperdalConstaLP® contre 15 Xeplion®) que dans la cohorte de patients ayant bénéficié d'un STP (54 RisperdalConstaLP® contre 35 Xeplion®). Cette importante proportion de patients sous RisperdalConstaLP® dans notre cohorte s'explique par le fait que la période étudiée commence avant la mise sur le marché de Xeplion®. Cette évolution donne à penser que Xeplion® donne une satisfaction au praticien au moins aussi bonne qu'avec le RisperdalConstaLP®, l'injection seulement mensuelle en plus, mais pas toujours pour tous les patients.

Parmi les patients suivis en CMP et HDJ sous rispéridone ou PP, 7 patients ont bénéficié au moins une fois d'un dosage dans le cadre du STP pour leur traitement, 5 en CMP et les 2

patients de l'HDJ (patients n° 3bis, 6, 14, 29, 31,43, 50). On note que les patients de l'HDJ ont bénéficié tous les deux du STP, ainsi que le patient ayant à la fois la forme orale et le Xeplion®. Cette observation est compatible avec le fait que leur pathologie est plus handicapante que les autres patients suivis en CMP, et explique que tous deux aient eu une détermination de concentration de leur traitement pharmacologique afin de l'adapter au mieux. Le patient sous Trevicta® avait eu un dosage pour le RisperdalConstaLP® 50 mg en 2011 avec des taux compris dans la zone thérapeutique : ceci corrobore l'hypothèse d'une pathologie bien stabilisée au long cours qui a pu être passé sous Trevicta® (cf. indication), donc a eu une réponse clinique positive sous Xeplion® entre temps. Le traitement par PP lui est donc bien adapté et l'amélioration clinique au moins aussi bonne qu'avec la rispéridone. On note que le STP est aussi bien demandé pour les patients en HTP que suivis en CMP, montrant qu'il peut être utile pour suivre des patients stables au long cours ainsi que lors des phases aigues de la maladie pour équilibrer plus efficacement le trouble des patients.

## **CONCLUSION**

L'arrivée des NAP dans l'arsenal thérapeutique des psychiatres a permis d'améliorer l'observance et l'adhérence des patients à leur traitement tout en simplifiant leur prise en charge (84–86). La longue demi-vie des NAP permet de rattraper une injection dans un délai plus large sans compromettre la couverture médicamenteuse du patient et l'efficacité du traitement par rapport aux formes orales. Cependant l'injection par voie IM et le relargage progressif du principe actif par la formulation galénique empêche une suspension immédiate du traitement en cas de mauvaise tolérance et impose donc la prudence aux praticiens.

Le suivi thérapeutique pharmacologique est un outil qui améliore la sécurité et qualité de la prise en charge des patients car il permet un suivi personnalisé des concentrations sériques du NAP et d'optimiser la prescription médicamenteuse en fonction des fluctuations cliniques fréquentes des patients schizophrènes.

Bien que les concentrations sériques en rispéridone et palipéridone se situent majoritairement des patients dans la zone thérapeutique pour des posologies standards, cela n'assure pas une prise en charge médicamenteuse optimale pour tous.

Le STP a permis de dégager une tendance de l'influence de l'IMC sur les concentrations sériques en principe actif. De manière globale, les taux sériques évoluent à l'inverse de l'IMC; une augmentation de posologie voire un dépassement de l'AMM semble alors envisageable et pose la question des adaptations de posologie en fonction des particularités propres à chaque patient, comme le poids, les co-médications ou le polymorphisme génétique. Ce suivi nécessite une collaboration pluridisciplinaire entre le prescripteur, l'équipe infirmière, le biologiste et le pharmacien hospitalier. En effet, au-delà d'une technique de dosage optimale, le respect des moments de prélèvement est indispensable à la bonne interprétation des résultats et évite ainsi une utilisation erronée qui engendrerait un risque médicamenteux. Il permet aux prescripteurs et aux pharmaciens de s'accorder sur des modalités de prescriptions parfois hors référentiels mais nécessaires à la bonne prise en charge du patient et de s'inscrire ainsi dans une démarche de pharmacie clinique.

Malheureusement le STP est sous-employé. Des guides de consensus existent et visent à homogénéiser les pratiques cliniques, d'autant plus que le STP a le potentiel d'améliorer le coût-efficacité des NAP et de justifier au mieux les dépenses investies dans ces spécialités pharmaceutiques onéreuses (87,88).

Le STP permet avant tout d'améliorer la relation patient-soignant et l'alliance thérapeutique. Un traitement optimisé signifie une meilleure observance, une maladie mieux traitée, un gain de qualité de vie et une maladie mieux vécu pour le patient.

## **INDEX DES FIGURES**

Figure 1: Voies de transmission Figure 2 : Structure de la rispéridone Figure 3 : Action des antipsychotiques sur les neurones dopaminergiques et serotoninergiques Figure 4 : Modélisation de la dégradation des microsphères dans le temps Figure 5 : Comparaison des concentrations plasmatiques moyennes Figure 6 : Structure chimique de palipéridone Figure 7 : Formulation de Xeplion® Figure 8 : Schéma posologique de Xeplion® Figure 9 : Schéma de substitution de RisperdalconstaLP® par Xeplion® Figure 10: Principe d'une CLHP Figure 11: Principe d'un chromatogramme Figure 12 : Appareillage utilisée Figure 13 : Chromatogramme obtenu dans les conditions retenues des 4 solutions pures Figure 14 : Schéma d'extraction du plasma ou du sérum Figure 15 : Chromatogramme obtenu après l'extraction d'un plasma blanc Figure 16: Chromatogramme obtenu après l'extraction d'un plasma blanc surchargé Figure 17: Chromatogramme obtenu après l'extraction d'un plasma blanc surchargé Figure 18 : Chromatogramme obtenu après l'extraction du plasma d'un patient Figure 19 : Les différentes concentrations de RIS et 9-OH-RIS en fonction de différents types de prélèvements réalisées sur 3 patients Figure 20 : Les différentes concentrations de RIS et de 9-OH-RIS dans deux types des tubes de prélèvements Figure 21 : Représentation graphique des IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC Figure 22 : Représentation graphique des IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC Figure 23: Représentation graphique des IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC Figure 24 : Représentation graphique des IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des

patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC

<u>Figure 25</u> : Evolution des concentrations lors d'une adaptation de dose de NAP grâce à une supplémentation orale

<u>Figure 26</u> : Evolution des concentrations de 3 patients (2, 25, 35) lors du passage de RisperdalConstaLP  $\circledR$  50 mg à Xeplionข 100 mg

## **INDEX DES TABLEAUX**

- <u>Tableau 1</u>: classification clinique et chimique des neuroleptiques
- Tableau 2 : les différents types de métaboliseurs et action sur la fraction active
- Tableau 3 : Coefficients de variation obtenus par les tests de répétabilité
- Tableau 4 : Biais obtenus par les tests de répétabilité
- <u>Tableau 5</u>: tests de reproductibilité
- <u>Tableau 6</u>: Répartition des patients de la population étudiée selon leur lieu de prise en charge
- <u>Tableau 7</u>: IMC connus des patients de la population étudiée
- <u>Tableau 8</u>: Nombre de traitement par rispéridone et dérivés par UF et spécialités dans la population étudiée
- <u>Tableau 9</u> : Nombre de patients selon le nombre de Cmin et de Cmax déterminée(s) pour chacun
- <u>Tableau 10</u>: Répartition des patients sous RisperidalConstaLP®
- Tableau 11 : Répartition des patients sous Xeplion®
- <u>Tableau 12</u>: Patients ayant au moins une FA résiduelle (Cmin) supérieure à 60 ng/mL
- <u>Tableau 13</u>: Dose et taux des patients ayant eu un switch de NAP
- <u>Tableau 14</u>: IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC
- <u>Tableau 15</u>: IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par RisperdalConstaLP® seul en fonction de leur classe d'IMC
- <u>Tableau 16</u>: IMC, Dose et Taux moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC
- <u>Tableau 17</u>: IMC, ratio dose/IMC et taux/IMC moyens des patients traités par Xeplion® seul en fonction de leur classe d'IMC
- <u>Tableau 18</u> : concentrations des patients ayant bénéficié d'un switch de RisperdalConstaLP ® 50mg vers Xeplion® 100mg et évolution clinique
- <u>Tableau 19</u>: Nombre de traitement par rispéridone et dérivés en hospitalisation TP du 19 au 23 juin 2017
- <u>Tableau 20</u>: Nombre de traitement par rispéridone et dérivés du 19 au 23 juin 2017 du secteur 14 en CMP et HDJ

<u>Tableau 21</u>: Nombre de traitement par rispéridone et dérivés du 19 au 23 juin 2017 du secteur 14 en CMP et HDJ ayant bénéficié au moins une fois du STP pendant leur parcours de soin

### **BIBLIOGRAPHIE**

- 1. Andreasen NC, Arndt S, Alliger R, Miller D, Flaum M. Symptoms of Schizophrenia: Methods, Meanings, and Mechanisms. Arch Gen Psychiatry. 1 mai 1995;52(5):341-51.
- 2. Bratti IM, Kane JM, Marder SR. Chronic Restlessness With Antipsychotics. Am J Psychiatry. nov 2007;164(11):1648-54.
- 3. Robinson D, Woerner MG, Alvir JMJ, Bilder R, Goldman R, Geisler S, et al. Predictors of Relapse Following Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. Arch Gen Psychiatry. 1 mars 1999;56(3):241.
- 4. Lagodka A, Ginestet D. Histoire des Neuroleptiques d'action prolongée. L'Encéphale. déc 2008;34:S226-31.
- 5. Lostia AM, Mazzarini L, Pacchiarotti I, Lionetto L, De Rossi P, Sanna L, et al. Serum levels of risperidone and its metabolite, 9-hydroxyrisperidone: correlation between drug concentration and clinical response. Ther Drug Monit. août 2009;31(4):475-81.
- 6. Leysen JE, Gommeren W, Eens A, de Chaffoy de Courcelles D, Stoof JC, Janssen PA. Biochemical profile of risperidone, a new antipsychotic. J Pharmacol Exp Ther. nov 1988;247(2):661-70.
- 7. Janssen PA, Niemegeers CJ, Awouters F, Schellekens KH, Megens AA, Meert TF. Pharmacology of risperidone (R 64 766), a new antipsychotic with serotonin-S2 and dopamine-D2 antagonistic properties. J Pharmacol Exp Ther. févr 1988;244(2):685-93.
- 8. Kuroki T, Nagao N, Nakahara T. Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs: a validity of the serotonin–dopamine hypothesis. In: Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2008 [cité 9 oct 2017]. p. 199-212. Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612308009102
- 9. Mannaert E, Vermeulen A, Remmerie B, Bouhours P, Levron JC. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state: comparison with oral administration. L'Encephale. oct 2005;31(5 Pt 1):609-15.
- 10. Huang M, Shentu J, Chen J, Liu J, Zhou H. Determination of risperidone in human plasma by HPLC-MS/MS and its application to a pharmacokinetic study in Chinese volunteers. J Zhejiang Univ Sci B. févr 2008;9(2):114-20.
- 11. Cánovas M, Delgadillo J, Torres F, Riba N, Cebrecos J, Pelagio P, et al. Bioequivalence evaluation of two strengths of risperidone tablet formulations in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther. févr 2009;47(2):124-31.
- 12. Aravagiri M, Marder SR, Nuechterlein KH, Gitlin MJ. Intra- and interindividual variations in steady-state plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients treated chronically with various doses of risperidone. Ther Drug Monit. déc 2003;25(6):657-64.

- 13. Leysen JE, Janssen PM, Megens AA, Schotte A. Risperidone: a novel antipsychotic with balanced serotonin-dopamine antagonism, receptor occupancy profile, and pharmacologic activity. J Clin Psychiatry. mai 1994;55 Suppl:5-12.
- 14. Nesvåg R, Hendset M, Refsum H, Tanum L. Serum concentrations of risperidone and 9-OH risperidone following intramuscular injection of long-acting risperidone compared with oral risperidone medication. Acta Psychiatr Scand. juill 2006;114(1):21-6.
- 15. Bozina N, Jovanović N, Lovrić M, Medved V. Clinical significance of a CYP2D6 poor metabolizer--a patient with schizophrenia on risperidone treatment. Ther Drug Monit. déc 2008;30(6):748-51.
- 16. Kang R-H, Jung S-M, Kim K-A, Lee D-K, Cho H-K, Jung B-J, et al. Effects of CYP2D6 and CYP3A5 genotypes on the plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in Korean schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol. juin 2009;29(3):272-7.
- 17. de Leon J, Wynn G, Sandson NB. The pharmacokinetics of paliperidone versus risperidone. Psychosomatics. févr 2010;51(1):80-8.
- 18. Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. Schizophr Res. sept 2013;149(1-3):1-14.
- 19. Prior TI, Baker GB. Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. J Psychiatry Neurosci JPN. mars 2003;28(2):99-112.
- 20. Spina E, Avenoso A, Facciolà G, Salemi M, Scordo MG, Giacobello T, et al. Plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone: effect of comedication with carbamazepine or valproate. Ther Drug Monit. août 2000;22(4):481-5.
- 21. Yasui-Furukori N, Hidestrand M, Spina E, Facciolá G, Scordo MG, Tybring G. Different enantioselective 9-hydroxylation of risperidone by the two human CYP2D6 and CYP3A4 enzymes. Drug Metab Dispos Biol Fate Chem. oct 2001;29(10):1263-8.
- 22. Serretti A, Chiesa A, Calati R, Fabbri C, Sentissi O, De Ronchi D, et al. Side effects associated with psychotropic medications in patients with bipolar disorder: evidence from two independent samples. J Psychopharmacol Oxf Engl. juill 2013;27(7):616-28.
- 23. Casey DE. Side effect profiles of new antipsychotic agents. J Clin Psychiatry. 1996;57 Suppl 11:40-45; discussion 46-52.
- 24. Ostuzzi G, Bighelli I, So R, Furukawa TA, Barbui C. Does formulation matter? A systematic review and meta-analysis of oral versus long-acting antipsychotic studies. Schizophr Res. mai 2017;183:10-21.
- 25. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. Psychoneuroendocrinology. avr 2003;28 Suppl 2:55-68.

- 26. Buvat J. Hyperprolactinemia and sexual function in men: a short review. Int J Impot Res. oct 2003;15(5):373-7.
- 27. Kadioglu P, Yalin AS, Tiryakioglu O, Gazioglu N, Oral G, Sanli O, et al. Sexual dysfunction in women with hyperprolactinemia: a pilot study report. J Urol. nov 2005;174(5):1921-5.
- 28. Liu-Seifert H, Kinon BJ, Tennant CJ, Sniadecki J, Volavka J. Sexual dysfunction in patients with schizophrenia treated with conventional antipsychotics or risperidone. Neuropsychiatr Dis Treat. 2009;5:47-54.
- 29. Riecher-Rössler A, Schmid C, Bleuer S, Birkhäuser M. [Antipsychotics and hyperpolactinaemia: pathophysiology, clinical relevance, diagnosis and therapy]. Neuropsychiatr Klin Diagn Ther Rehabil Organ Ges Osterreichischer Nervenarzte Psychiater. 2009;23(2):71-83.
- 30. Bostwick JR, Guthrie SK, Ellingrod VL. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Pharmacotherapy. janv 2009;29(1):64-73.
- 31. Allison DB, Casey DE. Antipsychotic-induced weight gain: a review of the literature. J Clin Psychiatry. 2001;62 Suppl 7:22-31.
- 32. Chabroux S, Haffen E, Penfornis A. [Diabetes and second-generation (atypical) antipsychotics]. Ann Endocrinol. sept 2009;70(4):202-10.
- 33. Sood S, James W, Bailon M-J. Priapism associated with atypical antipsychotic medications: a review. Int Clin Psychopharmacol. janv 2008;23(1):9-17.
- 34. Nandagopal JJ, Craig JM, Lippmann S. QTc prolongation: possible association with risperidone and/or haloperidol. Psychosomatics. déc 2003;44(6):521.
- 35. Gajwani P, Franco-Bronson K, Tesar GE. Risperidone-induced sialorrhea. Psychosomatics. juin 2001;42(3):276.
- 36. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. [Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review]. L'Encephale. déc 2008;34(6):618-24.
- 37. Loonen AJ, Doorschot CH, Oostelbos MC, Sitsen JM. Lack of drug interactions between mirtazapine and risperidone in psychiatric patients: a pilot study. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. déc 1999;10(1):51-7.
- 38. Huang F, Lasseter KC, Janssens L, Verhaeghe T, Lau H, Zhao Q. Pharmacokinetic and safety assessments of galantamine and risperidone after the two drugs are administered alone and together. J Clin Pharmacol. déc 2002;42(12):1341-51.
- 39. Demling JH, Huang M-L, Remmerie B, Mannaert E, Sperling W. Pharmacokinetics and safety of combination therapy with lithium and risperidone. Pharmacopsychiatry. nov 2006;39(6):230-1.

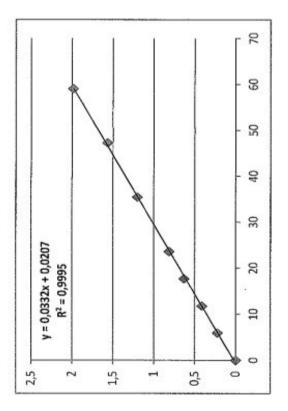
- 40. Migliardi G, D'Arrigo C, Santoro V, Bruno A, Cortese L, Campolo D, et al. Effect of topiramate on plasma concentrations of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine in patients with psychotic disorders. Clin Neuropharmacol. avr 2007;30(2):107-13.
- 41. Mula M, Monaco F. Carbamazepine-risperidone interactions in patients with epilepsy. Clin Neuropharmacol. avr 2002;25(2):97-100.
- 42. Darrigo C, Migliardi G, Santoro V, Morgante L, Muscatello M, Ancione M, et al. Effect of fluvoxamine on plasma risperidone concentrations in patients with schizophrenia. Pharmacol Res. déc 2005;52(6):497-501.
- 43. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Morgante L, Zoccali R, Ancione M, et al. Plasma risperidone concentrations during combined treatment with sertraline. Ther Drug Monit. août 2004;26(4):386-90.
- 44. Spina E, Avenoso A, Scordo MG, Ancione M, Madia A, Gatti G, et al. Inhibition of risperidone metabolism by fluoxetine in patients with schizophrenia: a clinically relevant pharmacokinetic drug interaction. J Clin Psychopharmacol. août 2002;22(4):419-23.
- 45. Saito M, Yasui-Furukori N, Nakagami T, Furukori H, Kaneko S. Dose-dependent interaction of paroxetine with risperidone in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol. déc 2005;25(6):527-32.
- 46. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluoxamine and paroxetine. Eur J Clin Pharmacol. 1996;51(1):73-8.
- 47. Amchin J, Zarycranski W, Taylor KP, Albano D, Klockowski PM. Effect of venlafaxine on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol. mars 1999;39(3):297-309.
- 48. Lee MS, Lee HJ, Kim L. A case of delayed NMS induced by risperidone. Psychiatr Serv Wash DC. févr 2000;51(2):254-5.
- 49. Jung SM, Kim K-A, Cho H-K, Jung IG, Park P-W, Byun WT, et al. Cytochrome P450 3A inhibitor itraconazole affects plasma concentrations of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in schizophrenic patients. Clin Pharmacol Ther. nov 2005;78(5):520-8.
- 50. Cousein E, Barthélémy C, Poullain S, Simon N, Lestavel S, Williame V, et al. P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4 involvement in risperidone transport using an in vitro Caco-2/TC7 model and an in vivo model. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 9 mai 2007;31(4):878-86.
- 51. Yoshimura R, Shinkai K, Ueda N, Nakamura J. Valproic acid improves psychotic agitation without influencing plasma risperidone levels in schizophrenic patients. Pharmacopsychiatry, janv 2007;40(1):9-13.
- 52. Rosaria Muscatello M, Pacetti M, Cacciola M, La Torre D, Zoccali R, D'Arrigo C, et al. Plasma concentrations of risperidone and olanzapine during coadministration with oxcarbazepine. Epilepsia. mai 2005;46(5):771-4.

- 53. Kim K-A, Park P-W, Liu K-H, Kim K-B, Lee H-J, Shin J-G, et al. Effect of rifampin, an inducer of CYP3A and P-glycoprotein, on the pharmacokinetics of risperidone. J Clin Pharmacol. janv 2008;48(1):66-72.
- 54. Yoshimura R, Shinkai K, Kakihara S, Goto M, Yamada Y, Kaji K, et al. Little effects of low dosage of levomepromazine on plasma risperidone levels. Pharmacopsychiatry. mars 2005;38(2):98-100.
- 55. Reyes JF, Preskorn SH, Khan A, Kumar D, Cullen EI, Perdomo CA, et al. Concurrent administration of donepezil HCl and risperidone in patients with schizophrenia: assessment of pharmacokinetic changes and safety following multiple oral doses. Br J Clin Pharmacol. nov 2004;58 Suppl 1:50-7.
- 56. Spina E, D'Arrigo C, Migliardi G, Santoro V, Muscatello MR, Micò U, et al. Effect of adjunctive lamotrigine treatment on the plasma concentrations of clozapine, risperidone and olanzapine in patients with schizophrenia or bipolar disorder. Ther Drug Monit. oct 2006;28(5):599-602.
- 57. Nazirizadeh Y, Vogel F, Bader W, Haen E, Pfuhlmann B, Gründer G, et al. Serum concentrations of paliperidone versus risperidone and clinical effects. Eur J Clin Pharmacol. août 2010;66(8):797-803.
- 58. Corena-McLeod M. Comparative Pharmacology of Risperidone and Paliperidone. Drugs RD. juin 2015;15(2):163-74.
- 59. Kramer M, Litman R, Hough D, Lane R, Lim P, Liu Y, et al. Paliperidone palmitate, a potential long-acting treatment for patients with schizophrenia. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy and safety study. Int J Neuropsychopharmacol. juin 2010;13(5):635-47.
- 60. Samtani MN, Vermeulen A, Stuyckens K. Population pharmacokinetics of intramuscular paliperidone palmitate in patients with schizophrenia: a novel once-monthly, long-acting formulation of an atypical antipsychotic. Clin Pharmacokinet. 2009;48(9):585-600.
- 61. Dolder C, Nelson M, Deyo Z. Paliperidone for schizophrenia. Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm. 1 mars 2008;65(5):403-13.
- 62. Gentile S. Safety concerns associated with second-generation antipsychotic long-acting injection treatment. A systematic update. Horm Mol Biol Clin Investig. 23 juin 2017;
- 63. Peuskens J, Rubio G, Schreiner A. Dosing and switching of paliperidone ER in patients with schizophrenia: recommendations for clinical practice. Ann Gen Psychiatry. 1 avr 2014;13(1):10.
- 64. Samtani MN, Gopal S, Gassmann-Mayer C, Alphs L, Palumbo JM. Dosing and switching strategies for paliperidone palmitate: based on population pharmacokinetic modelling and clinical trial data. CNS Drugs. 1 oct 2011;25(10):829-45.

- 65. Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, et al. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry. sept 2011;44(06):195-235.
- 66. Hiemke C. Consensus Guideline Based Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in Psychiatry and Neurology. Curr Drug Deliv. 2016;13(3):353-61.
- 67. Riedel M, Schwarz MJ, Strassnig M, Spellmann I, Müller-Arends A, Weber K, et al. Risperidone plasma levels, clinical response and side-effects. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. août 2005;255(4):261-8.
- 68. Balant-Gorgia AE, Gex-Fabry M, Genet C, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of risperidone using a new, rapid HPLC method: reappraisal of interindividual variability factors. Ther Drug Monit. févr 1999;21(1):105-15.
- 69. Melkersson KI. Prolactin elevation of the antipsychotic risperidone is predominantly related to its 9-hydroxy metabolite. Hum Psychopharmacol. déc 2006;21(8):529-32.
- 70. Odou P, Levron J, Luyckx M, Brunet C, Robert H. Risperidone Drug Monitoring: A Useful Clinical Tool? Clin Drug Investig. avr 2000;19(4):283-92.
- 71. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M, et al. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry. nov 2004;37(6):243-65.
- 72. Woestenborghs R, Lorreyne W, Van Rompaey F, Heykants J. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma, urine and animal tissues by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr. 2 déc 1992;583(2):223-30.
- 73. Olesen OV, Linnet K. Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in serum from patients comedicated with other psychotropic drugs. J Chromatogr B Biomed Sci App. 26 sept 1997;698(1-2):209-16.
- 74. Nagasaki T, Ohkubo T, Sugawara K, Yasui N, Furukori H, Kaneko S. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by high-performance liquid chromatography: application to therapeutic drug monitoring in Japanese patients with schizophrenia. J Pharm Biomed Anal. mars 1999;19(3-4):595-601.
- 75. Avenoso A, Facciolà G, Salemi M, Spina E. Determination of risperidone and its major metabolite 9-hydroxyrisperidone in human plasma by reversed-phase liquid chromatography with ultraviolet detection. J Chromatogr B Biomed Sci App. 15 sept 2000;746(2):173-81.
- 76. Titier K, Déridet E, Cardone E, Abouelfath A, Moore N. Simplified high-performance liquid chromatographic method for determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in plasma after overdose. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 5 juin 2002;772(2):373-8.

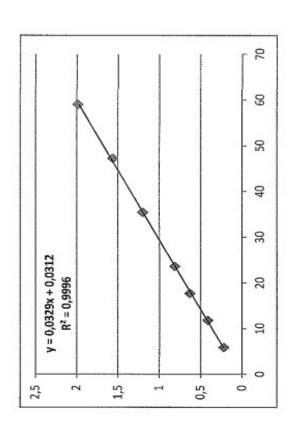
- 77. Frahnert C, Rao ML, Grasmäder K. Analysis of eighteen antidepressants, four atypical antipsychotics and active metabolites in serum by liquid chromatography: a simple tool for therapeutic drug monitoring. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 25 août 2003;794(1):35-47.
- 78. LLerena A, Berecz R, Dorado P, de la Garza CS, Norberto MJ, Cáceres M, et al. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography: application to the evaluation of CYP2D6 drug interactions. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci. 5 janv 2003;783(1):213-9.
- 79. Zhang G, Terry AV, Bartlett MG. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry method for the simultaneous determination of olanzapine, risperidone, 9-hydroxyrisperidone, clozapine, haloperidol and ziprasidone in rat plasma. Rapid Commun Mass Spectrom RCM. 2007;21(6):920-8.
- 80. Jones T, Van Breda K, Charles B, Dean AJ, McDermott BM, Norris R. Determination of risperidone and 9-Hydroxyrisperidone using HPLC, in plasma of children and adolescents with emotional and behavioural disorders. Biomed Chromatogr BMC. sept 2009;23(9):929-34.
- 81. Alamo C, López-Muñoz F. The pharmacological role and clinical applications of antipsychotics' active metabolites: paliperidone versus risperidone. Clin Exp Pharmacol. 1 janv 2013;3.
- 82. Hanley MJ, Abernethy DR, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clin Pharmacokinet. 2010;49(2):71-87.
- 83. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CMJ, Green B. Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. Clin Pharmacol Ther. nov 2007;82(5):505-8.
- 84. Kane JM. Strategies for improving compliance in treatment of schizophrenia by using a long-acting formulation of an antipsychotic: clinical studies. J Clin Psychiatry. 2003;64 Suppl 16:34-40.
- 85. Keith SJ, Kane JM. Partial compliance and patient consequences in schizophrenia: our patients can do better. J Clin Psychiatry. nov 2003;64(11):1308-15.
- 86. Nasrallah HA. The case for long-acting antipsychotic agents in the post-CATIE era. Acta Psychiatr Scand. avr 2007;115(4):260-7.
- 87. Preskorn SH, Fast GA. Therapeutic drug monitoring for antidepressants: efficacy, safety, and cost effectiveness. J Clin Psychiatry. juin 1991;52 Suppl:23-33.
- 88. Touw DJ, Neef C, Thomson AH, Vinks AA, Cost-Effectiveness of Therapeutic Drug Monitoring Committee of the International Association for Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring: a systematic review. Ther Drug Monit. févr 2005;27(1):10-7.

CONC. CIBLE	RAPPORT	CONC TROU	EXACTI
ng/mL	HAUTEURS		%
0	0	0	0
5,9	0,221	9	1,7
11,8	0,412	11,8	0
17,7	0,629	18,3	3,4
23,6	0,813	23,8	8,0
35,4	1,2	35,5	0,3
47,2	1,564	46,5	1,5
59	1,985	59,1	0,1



CONC. CIBLE	RAPPORT	CONC TROU	EXACTI
ng/mL	HAUTEURS	ng/mL	%
5,9	0,221	5,8	1,7
11,8	0,412	11,6	1,7
17,7	0,629	18,1	2,2
23,6	0,813	23,7	0,4
35,4	1,2	35,5	6,0
47,2	1,564	46,6	1,3
59	1,985	59,4	0,7

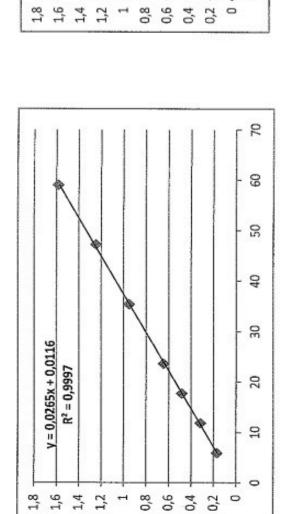
RISPE/EI1



RISPE / EI 2

		- 10						
EXACTI	%	1,7	3,4	0	8,0	0	1,3	0,3
CONC TROU	ng/mĽ	9	11,4	17,7	23,8	35,4	46,6	59,2
RAPPORT	HAUTEURS	0,171	0,315	0,482	0,644	0,951	1,246	1,581
CONC. CIBLE	ng/mL	5,9	11,8	17,7	23,6	35,4	47,2	59

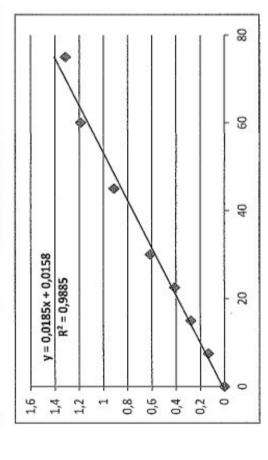
CONC. CIBLE	RAPPORT	CONC TROU	EXACTI
ng/mL	HAUTEURS	.ng/mL	%
0	0	0	0
5,9	0,171	6,1	3,4
11,8	0,315	11,6	1,7
17,7	0,482	17,8	5,0
23,6	0,644	23,9	1,3
35,4	0,951	35,4	0
47,2	1,246	46,6	1,3
59	1,581	59,1	0,1

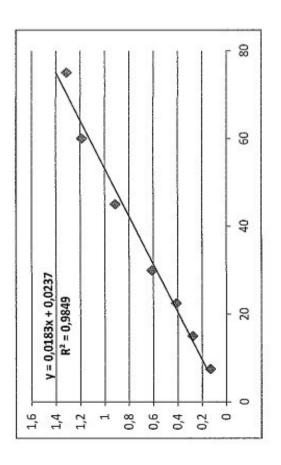


y = 0.0266x + 0.0077 $R^2 = 0.9997$  01.06.2017 HYDROXY / EI 1

CONC, CIBLE	RAPPORT	CONC TROU	EXACTI
ng/mL	HAUTEURS	ng/mL	%
7,5	0,133	9	20
15	0,278	13,9	7,3
22,5	0,411	21,2	5,7
30	0,612	32,1	7
45	0,912	48,5	1,7
09	1,187	63,5	5,8
75	1,312	70,4	6,1

	_								
EXACTI	%	0	16	5,3	4,9	7,3	7,4	5,5	6,5
CONC TROU	ng/mL	0.	6,3	14,2	21,4	32,2	48,4	63,3	70,1
RAPPORT	HAUTEURS	0	0,133	0,278	0,411	0,612	0,912	1,187	1,312
CONC, CIBLE	ng/mL	0	7,5	15	22,5	30	45	09	75





EXACT 7,4 6,1 6,2 91 00 00 CONC TROU ng/mL 13,8 48,4 20,7 63,7 70,3 32,1 6,3 HAUTEURS RAPPORT 0,315 0,103 0,213 0,482 0,722 1,043 0,947 HYDROXY / EI 2 CONC. CIBLE ng/mL 22,5 7,5 30 45 8 5

EXACTI

CONC TROU ng/mL

CONC. CIBLE ng/mL

RAPPORT HAUTEURS 13,3

6,5

0,103

7,5

15

7,3

13,9

0,315

22,5

5,8

2

7,3

48,3

0,722

45

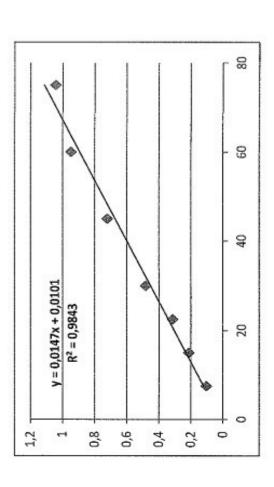
30

0,947

35

32,1

y = 0,0148x + 0,0067 R <sup>2</sup> = 0,9881	790	*		
	y = 0.0148x + 0.00 $R^2 = 0.9881$		1	*



# Cotation de la Clinical Global Impressions – Severity (CGI-S) et de la

# Clinical Global Impressions - Improvement (CGI-I)

Les échelles CGI-S et GCI-I sont très utilisées en psychopharmacologie. Bien qu'elles semblent faciles à utiliser, il n'est pas inutile de rappeler Guy W. Clinical Global Impression. In: BCDEU Assessment Manual for Psychopharmacology, revised National Institute of Mental Health, Rockville, MD 1976 ici comment les utiliser.

Les échelles CGI-S et CGI-I sont permettent une évaluation par un clinicien de l'amélioration de l'état d'un patient dans le temps, après prescription d'un traitement ou après son arrêt. Pour cela, la première cotation revêt une importance toute particulière et doit évaluer :

- la présence du symptôme-cible
- la gêne occasionnée par le symptôme-cible :
- à l'école : la performance scolaire, le comportement au sein de l'établissement
- à la maison : problèmes avec les parents ou la fratrie, tâches ménagères, devoirs scolaires
- socialement: activités sportives, clubs, etc.

0

personnellement: estime de soi, sentiment d'inutilité, etc.

Pour bien coter les CGI-S et CGI-I, il faut définir :

- trois cibles comme points d'ancrage,
- v intégrer
- l'historique des problèmes,

0

- les informations données par les parents et/ou les enseignants,
  - le jugement clinique et l'observation pendant la consultation.

# es cibles :

- Générer des cibles en posant des questions ouvertes aux parents : « Si le traitement que nous vous proposons à des effets bénéfiques sur votre enfant, quels sont les points que vous souhaiteriez voir s'améliorer? »
- Noter les trois premières réponses données
- Modifier les cibles si elles semblent peu réalistes : par exemple, certains parents pourraient souhaiter que leur enfant rattrape tout leur retard scolaire et deviennent premier de la classe.

Il peut être utile de garder les trois tableaux suivants sous les yeux pendant l'entretien clinique.

# Cotation de la CGI-S et de la CGI-I Docteur Hervé CACI, Nice, France

La CGI-S est une évaluation GLOBALE sur une échelle de 7 points avant l'instauration du traitement qui doit prendre en compte :
- la symptomatologie actuelle
- le comportement
- l'impact du trouble sur le fonctionnement

	Solvers des symplomes
Aucune (None)	Symptômes rarement présents, pas plus que chez les enfants du même ûge.
Légère (Mild)	Symptômes plus fréquents que chez les enfants du même âge, muis les conséquences sur le fonctionnement sont minimes.
Modérée (Moderate)	Symptônics régulièrement présents avec de réclies conséquences sur le fonctionnement.
Sévère (Severe)	Symptômes fréquemment présents avec des conséquences sévères sur le fonctionnement et qui perturbent la vie de l'enfant.

の の の の の の の の の の の の の の の の の の の	
1 Normal (Normal)	Aucun symptôme du TDAH. Aucune gêne dans les apprentissages, les activités occupationnelles et sociales, les relations familiales et interpersonnelles, le fonctionnement personnel.
2 - Limite (Borderline)	Les synaptômes du TDAM sont transitoires, intermittents ou peu fréquents. Un embêtement plutôt qu'une gêne significative dans le fonctionnement.
3 = Léger (Mild)	Le fonctionnement scolaire, occupationnel et social est faiblement affecté pur les symptémes du TDAH dans certains cavironnements sentement. Ou un seul domaine est modérément affecté sans pour autant causer de rupture.
4 = Modéré (Moderate)	Gêne fonctionnelle modérée et présence de plusieurs symptômes dans différents environnements. Ou gêne fonctionnelle modérée dans au moins deux environnements différents.
5 Marquê (Marked)	Gêne fonctionnelle évidente dans tous les domaines. Résultats plus fuible qu'attendus, besoin d'une aide extérieure pour se concentrer et/ou s'organiser (par exemple, besoin de retour d'information sur le comportement ou d'une structuration des tâches par l'enseignent ou un aéulte).
6 - Sévère (Severe)	Les symptômes du TDAH sont fréquents et envahissent tous les domaines du fonctionnement. L'enfant ne peut se passer d'une assistance pour se concentrer et s'organiser (par exemple, besoin de retour d'anformation sur le comportement ou d'une structuration des tâches par l'enseignant ou un adulte). Malgré les efforts et le soutien de l'entourage, le fonctionnement reste fuible.
7 = Très sévère (Extremely severe)	Incapable de fonctionner sur les plans scolaire, occupationnel et social à cause de symptômes du TDAH constants et envahissants. Gêne est majeure dans tous les domaines du fonctionnement.

Version du 28 juin 2011

# Cotation de la CGI-S et de la CGI-I Docteur Hervé CACI, Nice, France

L'échelle CGI-I peut être cotée de manière répétée lors des consultations de suivi pour quantifier le changement dans la sévérité des symptômes par rapport à l'évaluation initiale réalisée avec la CGI-S. Le clinicien peut demander : « Par rapport à la situation de votre enfant lors de la première consultation, diriez-vous que les choses ont un peu ou beaucoup changé? ». Le clinicien peut rappeter au parent de l'enfant les symptômes-cibles définis avec lui lors de la première consultation.

La cotation de la CGI-I doit prendre en compte la situation au cours de la semaine écoulée. Il faut résoudre autant que faire se peut les éventuelles incohérences issues des impressions des différentes sources. Il faut prendre en compte :

- les changements survenus depuis la première consultations
- l'impact de ces changements sur l'état clinique qui recouvre le fonctionnement, le besoin d'aide et l'importance de la gêne.

	Constitution of the Consti
1 - Fortement amélioré (Very much improved)	Presque tout est mieux. Bon niveau de fonctionnement, symptômes rendus au minimum. L'amélioration est majeure.
2 = Très amélioré (Much Improved)	Diminution significative des symptômes et élévation du niveau de fonctionnement. Toutefois, quelques symptômes restent notables.
3 - Faiblement amélieré (Minimally improved)	Légèrement mieux avec une réduction des symptômes faiblement voire pas cliniquement significatives. Ceci correspond à un très faible changement par rapport au statut clinique initial, au niveau de soins requis, ou la capacité à fonctionner.
4 = Inchangé (No change)	Les symptômes restent globalement identiques.
5 Plus mal (Minimally worse)	L'enfant va légèrement plus mai mais cela n'est pas cliniquement significatif. Ceci correspond à un très faible changement par rapport au statut clinique initial, au niveau de soins requis, ou la capacité à fonctionner.
6 - Pire (Much worse)	Aggravation cliniquement significative des symptômes et diminution du fonctionnement. L'aggravation de la situation est nettement perceptible.
7 = Fortement dégradé (Very much worse)	Exacerbation des symptômes. Perte du fonctionnement, effets indésirable semblant intolérables. Le traitement pourrait devoir être modifié voire interrompu.
THE RESERVE AND ADDRESS OF THE PARTY OF THE	

_	_		_				_	_	_	_				_		_				_		_	_	_	_	_	_				_	_
Cmin-Cmax	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmax	Cmin	Cmin	j18?	Cmin	Cmax	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin*	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin
FRA. ACT	72	22	30	18	22	45	26	27	46	44	88	89	14	18	31	19	79	30	61	73	80	54	58	51	37	23	151	209	121	115	177	118
OH-RISP	72	13	19	18	22	33	15	16	46	44	61	89	14	6	18	12	63	22	46	99	73	54	52	43	37	23	132	181	114	105	158	102
RISPER	0	6	11	0	0	12	11	11	0	0	27	0	0	6	13	7	16	8	12	7	7	Ş	9	8	0	0	19	28	7	10	19	16
DOSE	X 100	R 50		X 100		R 50			X100		R50	X 75		R 50			R 50 + 8 MG	R50+4 MG	R50+4 MG	R50+8 MG	R50+4 MG	R50+4 MG	R75	R75	X 150		R 100			R 87,5		
DATE	26.09.14	19.04.13	26.04.13	20.10.14	04.11.14	29.09.14	22.12.14	05.01.15	02.05.17	12.06.17	22.03.13	19.02.14	5.03.14	11.02.14	18.02.14	25.02.14	14.01.14	29.01.14	19.02.14	03.09.14	10.09.2014	17.09.14	05.03.15	08.03.2016	07.05.14	28.05.14	19.05.11	23.05.11	30.05.11	14.06.11	21.06.11	30.06.11
TABAC	OUI	IOO				INO		- 20	iuo			NON		IOO			INO						S 50		IOO	1000000	INO					_
SC M2	1,81	1,81				1,9		943		988		1,45					1,93								1,99		1,69					- 20
TAILLE	152	170				175					2	158					174								182		170					- 50
POIDS	85	0/				57		6.	7.7	6		47		98			87								87		09					
AGE	46	25				99			26	.00	24	75		36		85	47								32	F101-E11	46					-80,
SEXE	F	M				M			M		M	F		M			M								M		M					
SERVICE	2315	7133				7133			1338		1331	7133		7116		30.0	7133								1311		1311					- 20
N°	1	2				3			39		4	5		9			7								8		6					

27.2.12         R 100 (20.2)         65         254         319         Cmax           22.03.2017         X200         0         114         144         j19           27.10.11         R 75         21         74         95         Cmin           03.11.11         R 75         21         74         95         Cmin           05.06.14         R 75         21         74         95         Cmin           05.06.14         R 50         5         8         128         Cmin           05.06.14         R 50         5         38         Cmin           13.06.14         R 50         5         36         41         Cmin           13.06.14         R 50         15         38         Cmin           13.06.14         R 50         15         38         Cmin           22.4.11         R 50         15         35         Cmin           22.4.11         R 70         12         25         37         Cmin           22.4.11         R 70         5         47         Cmin           23.11.12         R 75         12         13         Cmin           25.11.12         R 75         12 <th></th>	
OLPR 0 0 4         CPR 0 0 4         CPR 0 0 4         114         144         114         144         114         114         114         114         114         114         114         114         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         118         119	
111         X200         0         114         144           111         R75         21         74         95           111         ORO 8 0 8         30         98         128           111         ORO 8 0 8         30         98         128           114         R 50         5         28         33           114         R 50         5         36         41           114         R 50         15         28         33           11         R 50         15         23         38           11         R 50         8         14         49           11         R 50         15         25         37           11         A mg         6         52         47         52           12         R 75         12         14         22         58           12         R 75         12         13         23         44           12         R 75         12         14         47         14           12         R 80         11         11         47         11           12         R 50         9         38         47	
11         R75         21         74         95           11         ORO 8 0 8         30         98         128           11         ORO 8 0 8         30         98         128           114         R 50         5         28         35           114         R 50         5         36         41         49           114         R 50         15         23         38         41         49         11           111         R 50         15         23         38         42         22         37         42         36         60         31         22         37         42         22         31         32         42         32         42         32         42         32         42         32         42         32         42         32         42         32         42         32         42         32         32         42         32         32         42         32         32         42         32         32         42         32         32         32         32         32         32         32         32         32         32         32         32         32         32	
11         ORO 8 0 8         30         98         128           11         ORO 8 0 8         9         83         92           114         R 50         5         28         92           114         R 50         5         36         41           114         5         36         41         49           111         R 50         15         23         38         14           11         ORO 1 0 1         24         36         60         37         12         12         12         22         37         12         12         12         22         37         12         12         22         38         42         12         12         22         35         42         12         12         22         35         42         12         12         23         42         12         12         28         12         1	OUI
1.1         R 50         83         92           1.4         R 50         5         28         33           1.4         R 50         5         44         49           1.1         R 50         15         23         38           1.1         R 50         15         23         38           1.1         R 50         12         25         37           1.1         R 50         8         14         22           1.7         A mg         6         5         47         52           1.7         A mg         6         5         42         52           1.7         A mg         6         52         35         17           1.7         A mg         6         52         35         17           1.2         R 75         11         17         28         17           1.2         R 50         11         11         47         11           1.2         R 50         11         11         11           1.2         R 50         12         20         20         20           1.2         R 50         12         20 <td< td=""><td></td></td<>	
14       R50       5       28       33         14       5       36       41         14       5       44       49         11       R50       15       23       38         11       ORO101       24       36       60       12         11       ORO101       24       36       60       37         11       ORO101       24       36       60       37         12       R50       8       14       22       37         12       R75       12       19       31       22       38         12       R75       11       17       28       12	
1.4       5       36       41         1.4       5       44       49         1.1       R50       15       23       38         1.1       ORO 1 0 1       24       36       60         1.1       24       36       60       37         1.1       R50       8       14       22         1.2       R50       8       14       22         1.7       A mg       6       52       47         1.2       R75       12       19       31         1.2       R 75       12       19       31         1.2       R 75       12       19       31         1.2       R 75       12       12       23         1.2       R 50       11       11       11         1.2       R 50       9       38       47         1.2       R 50       9       38       47         1.2       R 50       10       10       10         1.2       R 50       12       20       20         1.2       R 50       12       20       32         1.2       R 50       12	INO
1.4         5         44         49           1.1         R50         15         23         38           1.1         ORO 1 0 1         24         36         60           1.1         ORO 1 0 1         24         36         60           1.1         R50         8         14         22           1.7         X100         5         47         52           1.7         A mg         6         52         47           1.7         A mg         6         52         47           1.2         R 75         12         19         31           1.2         R 75         12         19         31           1.2         R 50         11         17         28           1.2         R 50         11         11         47           1.2         R 50         11         11         47           1.2         R 50         12         20         38           1.2         10         11         11           1.2         10         10         10           1.2         12         20         32           1.2         12	
11         R 50         15         23         38           11         ORO1 01         24         36         60           11         R 50         8         14         22           12         R 50         8         14         22           17         A mg         6         52         58           17         A mg         6         52         58           17         R 75         12         19         31           12         R 75         12         19         31           12         R 75         12         28         42           12         R 50         11         17         28           12         R 50         11         17         28           12         R 50         9         38         47           12         R 50         9         38         47           13         R 50         10         10         10           13         R 50         12         20         20           13         R 50         12         20         32           13         R 50         9         16         25	0. 0
11         ORO 1 0 1         24         36         60           12         25         37         12         25         37           12         R50         8         14         22         37           17         A mg         6         52         58         52         58           17         A mg         6         52         58         12         12         12         13         31         12         12         12         13         12 <t< td=""><td></td></t<>	
1	
12         R50         8         14         22           17         X100         5         47         52           17         4 mg         6         52         58           12         R75         12         19         31           12         R75         12         19         31           12         R75         13         22         35           12         R50         11         17         28           12         R50         6         41         47           12         R50         9         38         47           12         R50         9         38         47           13         R50         11         11         11           13         R50         13         17         30           13         R50         13         17         30           13         R50         12         20         32           13         R50         12         20         32           11         R37,5         4         13         17           11         R837,5         4         13         17      <	
17     X100     5     47     52       17     4 mg     6     52     58       12     R 75     12     19     31       12     10     32     42       12     10     32     42       12     R 50     11     17     28       12     R 50     11     17     28       12     R 50     6     41     47       12     R 50     9     38     47       12     R 50     9     38     47       13     R 50     9     10     10       13     R 50     13     17     30       13     R 50     13     17     30       13     R 50     12     20     32       13     R 50     9     16     25       11     R 37,5     4     13     17       11     R 37,5     4     13     17       11     ORO 6 MG     6     32     38	oui
17         4 mg         6         52         58           12         R75         12         19         31           12         10         32         42           12         13         22         35           12         R50         11         17         28           12         R50         11         17         28           12         R50         6         41         47           R50         9         38         47           R50         9         38         47           N100         0         10         10           0         20         20         20           13         R50         12         20         32           13         R50         12         20         32           11         R37,5         4         13         17           11         ORO 6MG         6         32         38	ino
12     R 75     12     19     31       12     10     32     42       12     R 50     11     17     28       12     R 50     11     17     28       12     R 50     13     23     23       12     R 50     6     41     47       12     R 50     9     38     47       13     R 50     0     10     10       13     R 50     13     17     30       13     R 50     13     17     30       13     R 50     9     16     25       11     R 37,5     4     13     17       11     ORO 6 MG     6     32     38	
12     10     32     42       12     R 50     11     17     28       12     R 50     11     17     28       12     R 50     10     35     23       12     R 50     6     41     47       12     R 50     9     38     47       12     X 100     0     10     10       13     R 50     13     17     30       13     R 50     13     17     30       13     R 50     9     16     25       11     R 37,5     4     13     17       11     ORO 6 MG     6     32     38	NON
12     13     22     35       12     R50     11     17     28       12     15     20     35     12       12     R50     6     41     47       12     R50     9     38     47       12     R50     9     38     47       13     R100     0     10     10       13     R50     13     17     30       13     R50     13     17     30       13     R50     9     16     25       11     R37,5     4     13     17       11     ORO 6MG     6     32     38	0
1.12     R.50     11     17     28       1.12     15     20     35       1.12     R.50     6     41     47       1.2     R.50     9     38     47       1.2     R.50     9     11     11       1.3     R.50     10     10     10       1.3     R.50     13     17     30       1.3     R.50     9     16     25       1.1     R.37,5     4     13     17       1.1     ORO 6MG     6     32     38	
1.12     1.15     20     35       1.12     10     13     23       1.2     R50     6     41     47       1.2     R50     9     38     47       1.2     11     11     11       1.3     R50     10     10     10       1.3     R50     13     17     30       1.3     R50     12     20     32       1.3     R50     9     16     25       1.1     R37,5     4     13     17       1.1     ORO 6MG     6     32     38	NON
1.2     1.0     1.3     2.3       1.2     R50     6     41     47       1.2     R50     9     38     47       1.3     X100     0     11     11       1.3     R50     13     17     30       1.3     R50     13     17     30       1.3     R50     9     16     25       1.1     R37,5     4     13     17       1.1     ORO 6MG     6     32     38	
12 R50 6 41 47 R50 9 38 47 X100 0 11 11 0 00 10 10 0 0 20 20 13 R50 13 17 30 13 R50 9 16 25 14 R37,5 4 13 17 18 ORO 6MG 6 32 38	
R50   9   38   47	y - 10
X100	22
13 R50 13 17 30 13 12 20 32 14 R50 9 16 25 15 R30 9 16 25 11 R37,5 4 13 17	non 20
13 R50 13 17 30 1.13 1.14 SR50 9 16 25 1.15 1.14 SR50 9 16 25 1.15 1.15 SR50 9 16 25 1.15 1.15 SR50 9 15 1.15 S	=
R50         13         17         30           R50         12         20         32           R50         9         16         25           R37,5         4         13         17           ORO 6MG         6         32         38	20
R50         9         16         25           R37,5         4         13         17           ORO 6MG         6         32         38	oui
R37,5 6 16 25 17 0RO 6MG 6 32 38	
R37,5         4         13         17           ORO 6 MG         6         32         38	non
ORO 6 MG 6 32 38	NON
AND STATE OF THE PARTY OF THE P	

Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin? (J9)	Cmax? (J24)	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	1ère inj Xé	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	j3	Cmin	Cmax	Cmin?
13	21	38	22	39	26	104	40	44	15	29	27	11	34	40	22	30	20	20	46	49	35	19	27	22	24	47	37	72	20	32	32
10	16	27	17	68	26	76	40	44	10	22	16	11	59	32	15	21	11	14	46	49	35	12	14	10	24	47	19	72	15	24	22
3	5	11	5	0	0	10	0	0	5	7	11	0	5	8	7	6	6	9	0	0	0	7	13	12	0	0	18	0	5	8	10
	R50			X 150	3	X150 + 4mg	X 100		R 50		R50 + X 100	X 100	X 75 + 4 MG		R 25	3		R50	X 100		X150	R 50		. 8	X 150		R50	X100	R 50		
20.4.11	19.10.11	26.10.11	02.11.11	04.09.13	19.09.13	31.05.2017	14.10.13	28.10.13	29.07.13	05.08.13	26.08.13	23.09.13	14.05.14	28.05.14	27.6.12	4.7.12	11.7.12	12.4.12	05.01.15	19.01.15	21.09.16	10.4.12	17.4.12	24.4.12	21.05.14	06.06.14	27.03.12	05.05.2017	30.8.11	6.9.11	14.9.11
				IOO		ino	NON		INO				INO		INO				NON		oui	INO						oui	INO		
200			38	1,96	30	9	1,59		1,72				1,62	2000	2,08			1,36	1,36			1,997									
			- 10	184			160		691				160		1,74	8		150	175		171	175									
8-				74	69		23		63				09		66			44	62		58	84				8		87	106		
_			6. 9.	34		26	35		59				47		53			54	45	6	28	23					46	21	41		
				M		M	ഥ		F				고		M			М	M		M	M					M	M	M		
			31	1324		1331	7116		7133				7116		7133			1911	7133	31	1301	7116					2315	1301	7133		
			100	23	35	236	24		25				26		27			28	59	100	30	31				9	32	326	33		

99																																
Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmax	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin		Cmin	Cmax	Cmin	Cmin
25	25	30	32	62	101	18	37	19	82	87	81	70	29	73	41	26	25	36	35	69	117	46	56	62	35	63	19		21	33	25	30
14	13	16	22	48	83	6	24	11	38	42	37	59	40	41	41	26	25	36	35	69	117	46	56	62	35	63	10		13	25	20	30
11	12	14	10	14	18	6	13	8	44	45	44	11	27	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6		8	8	5	0
R 50		R 50	3	R 50	Oral?	R50		2 8	R50			R50	R50	R 50	X 100			X 150		X 150	X 150	X 100	X150		X 150		R37,5	oro 404	R50			X 100
29.6.11	13.7.11	6.9.11	13.9.11	11.10.11	19.10.11	12.4.11	19.4.11	26.4.11	28.7.11	2.8.11	8.8.11	20.10.11	10.05.12	29.10.12	22.10.13	08.11.13	17.12.13	23.09.14	17.10.14	20.04.15	13.01.16	13.04.15	23.11.16	9.12.16	28.05.14	12.06.14	5.03.12		2.11.11	9.11.11	16.11.11	23.05.14
Ino				S (5)		INO		A 2							OUI	335		INO				INO			INO				INO			Ino
1,74						1,75									1,78	8		1,86				0.			1,93							1,85
170						156									156			156							187							172
64						75									78			98							69				62			72
39						42																40			26		30		24		2	51
M						F									F							M			M		М		F			м
1331				7133		7133			7133			7133			7133							1331			1311		2316		1331			7116
34						35																36			37		38		39			40

Cmax		Cmin	Cmax		Cmin	Cmax		Cmin	Cmax	Cmin		Cmin	Cmax						Cmin	Cmax		Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin		
35	25	37	36	89	47	29	145	20	30	20	36	20	26	34	25	21	61	64	20	36	28	41	28	33	35	59	36	36	28	59	37
35	25	37	14	29	47	29	140	15	20	14	15	8	14	34	15	21	52	30	20	27	23	30	14	22	23	37	23	30	14	33	27
0	0	♦	22	09	0	0	5	5	10	9	21	12	12	0	10	0	6	34	Ş	6	5	11	14	11	12	22	13	11	14	26	10
	X 75	X 100+1 MG	X100+2 MG	8 MG	X 150		12 MG	R50			8 MG	R 50		X 100	R50	X75	X75 + 3 mg	R75 + SB 6 mg	R50			R50							30	R50 + 4 MG	X 75
06.06.14	02.06.14	22.08.13	06.09.13	17.03.11	22.11.13	06.12.13	04.04.14	12.10.11	19.10.11	25.10.11	30.10.12	23.05.14	30.05.14	25.06.14	17.04.12	25.02.16	10.03.16	25.07.16	24.11.14	04.02.15	05.09.16	02.08.11	30.08.11	9.5.12	18.6.12	25.6.12	2.7.12	2.8.12	30.8.12	18.11.13	25.11.13
	OUI	OUI		NON				INO			IOO			INO		ino		IOO	INO			INO									
		2,11		1,88							1,97	8			8				2,64												
_		189		172						- 6	180							185	188					3							
		84	2	75				16		75	87					08		57	144			<i>L</i> 9		¥.							
	49	25	25	44				33		90	27			55	34	48		47	28			46									
	M	М		М				M			М			M	M	M		M	M			F									
	1311	1331		2011				7133			1331			1311	1301	1324		1301	7133			7133		8							
:: ::	41	42	*	43				44			45			46	47	48		49	90			51								5	

					Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	18			Cmin	Стах				Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin		Cmin	Cmax
79	22	24	34	54	43	51	82	106	06	20	26	20	14	25	58	28	39	36	23	26	74	103	75	53	99	27	57	21	42	43	09
55	15	19	34	43	23	30	64	85	71	15	16	10	14	25	44	28	39	31	23	26	53	78	61	40	99	22	46	12	12	11	18
24	7	5	0	11	20	21	18	21	19	5	10	10	0	0	14	0	0	5	0	0	21	25	14	13	0	5	11	6	30	32	42
R75+4 MG	R50	R50+4 MG	X 100	R75	R50 + 2 MG		R50	ORO 0 0 6		R 50			X 150	X100	r50 + 1 mg	X 100		R50	X100		R50			R50	X100	R50			404	404 (Av Inj 1)	404(7jap)
02.12.13	02.06.14	16.06.14	25.06.14	02.12.15	07.02.13	13.02.13	5.1.12	12.1.12	18.1.12	2.7.12	9.7.12	16.7.12	30.05.13	10,05,16	26,03,13	27.08.14	10.09.14	02.04.12	26.04.16	11.05.16	24.1.12	31.1.12	6.2.12	19.10.12	12.11.13	16.3.11	23.3.11	30.3.11	8.3.12	13.3.12	20.3.12
	IDO				NON		INO			NON				ino		IDO			non		INO					INO			INO		
					1,82					1,65	6		511				- 61	2													
					166					1,72	ž.			163		180		1,74	151												
	19				74		58,3			55				68				84	70		62					09			81		
					22		41			22			0.0	25	59	31		46	47		22					27			53		
	F				F		币			M				M	M	M		M	ᅜ		Μ					M			M		
g	7133				2012	551	2011			7133				7133	2316	7133		2013	7133		1311					7133			1311		
					52		53			54				55	99	57		58	59		09					61			62		

_					·			27.3.12	404 (Av Inj 2)	32	13	45	Cmin
								3.4.12	4 0 4 (Cmax)	45	15	09	Cmax
								7.5.12	R50	11	11	22	Cmin
								14.5.12		13	17	30	Cmax
63	7133	M	48					27.4.11	R50	15	33	48	Cmin
								5.5.11	ORO 404	37	43	80	Cmax
				0.				11.5.11		19	23	42	Cmin
64	1331	돠	57	77			NON	4.4.12	R25	5	7	12	Cmin
								10.9.12	R25	6	6	18	Cmin
								17.9.12		10	13	23	Cmax
	- 5							24.9.12		10	8	18	Cmin
99	1301	М	52					09.03.12	R50	18	18	36	
									oro 2 0 2				
99	1331	M	28				INO	21.08.13	X100	0	25	25	
29	1331	M	38	94	170	2,05	INO	30.06.14	X100	0	30	30	Cmin
		9						15.07.14		0	40	40	Cmax
89	1301	M	27					16.06.12	R75	28	36	63	
69	7116	М	59	118	891	2,24	INO	08.06.12	R50	10	38	48	Cmin
								15.06.12	CP 4	13	41	54	Cmax
								21.06.12		11	37	48	Cmin
								24.04.15	X150	7	73	80	Cmin
								07.05.15	CP 4	15	100	115	Cmax
								9.10.15	X150	0	49	49	Cmin
								23.10.15		0	55	55	Cmax
70	1331	M	28	56	5/1	2,1	INO	14.08.14	R50	5	26	31	Cmin
								22.08.14		20	35	55	Cmax
								30.10.15	R75	18	46	64	Cmax
								5.11.15		13	43	56	Cmin
71	1324	ᅜ	26	09			INO	23.3.12	R50 (404)	9	71	77	Cmin

_	_		_		_	_		_		_			_				_				_	_	_
Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	521	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Lf	Cmax	61	Cmin	Cmax	Cmin
98	52	31	57	31	41	31	27	25	28	24	39	35	22	29	43	52	47	58	75	68	24	34	19
93	46	21	38	19	31	22	27	19	20	16	33	27	22	29	43	52	47	58	75	81	21	30	16
5	9	10	19	12	10	6	< 5	9	8	8	9	8	0	0	0	0	0	0	0	8	3	4	3
NON 4 0 4	NON 4 0 4	R75			R50	ORO 4		R50			R50 (0 0 4)	NON 0 0 4	X100		X150		X150/21 J			X100+2 MG	R50		
30.3.12	10.4.12	6.4.12	12.4.12	19.4.12	11.4.11	19.4.11	10.5.11	26.3.12	2.4.12	10.4.12	4.4.12	11.4.12	16.09.13	21.10.13	29.08.14	12.09.14	17.10.14	28.10.14	4.11.14	05.05.14	14.10.10	21.10.10	28.10.10
		INO					40	NON			Ino									INO			
							9	8			1,96									2,01			
								0			172									165			
_		07						120			83									94			
		31			34			41			51									55	43		
NA.		M			Μ			M			M									F	Μ		
		7116			7133			7116			1324									2012	1331		
<u> </u>		72			73		6	74			75									9/	LL		

N° NOM-1	PRENOM	IMC	CLASSE	D/IMC A	T/IMC B	A.B	M/m	B/A.100	DATE	DOSE	RISPER	OH-RISP	FRA. ACT	Cmin-Cmax
		36.8	ь						26.09.14	X 100	0	72	7.2	Cmux
2		24,2	o	2,06	16'0	1,87	1,36	44	19.04.13	R 50	6	13	22	Cmin
				8866	O. Contract	0.000		1000	26.04,13		=	19	30	Cmax
				4,13	0,74	3,06	1,22	18	20,10,14	X 100	0	18	18	Cmin
	A CONTRACTOR								04.11.14	900	0	22	22	Cmax
3		24.5	O	2,04	1,1	2,24	1,66	54	29.09.14	R 50	12	33	45	Cmin?
					88			ā	22,12,14		11	15	26	Cmin
									05.01.15	0.00000	11	91	27	Conin
4									22,03,13	R 50	27	19	00 00	Cmax
5		18,8	O	3,99	0.74	2,95	4,86	18	19.02.14	X 75	0	89	89	Cmax
									5.03.14		0	14	14	Cmin
9	1	29,7	Q	1,68	10'1	1.7	1,63	09	11.02.14	R 50	6	6	18	Cmin
									18.02.14		13	18	31	Cmax
			0.000	11					25.02.14	9	7	12	19	Cmin
7		25.7	Ω	1,95	3,07	5,99		157	14.01.14	R 50 + 8 MG	91	63	79	Cmin
				Y CONTRACTOR					29.01.14	R50+4 MG	80	22	30	Cmax
									19.02.14	R50+4 MG	12	49	61	Cmax
_				1,95	2,84	5,54		146	03.09.14	R50+8 MG	7	99	73	Cmin
					8	51	1,48		10.09.14	R50+4 MG	7	7.3	80	Cmax
_				1,95	2,29	4,47		117	17.09.14	R50+4 MG	5	54	59	Cmin
				2,92	2,26	629		17	81.60.80	R75	9	52	88	Cmin
			1000		1,98	5,78		89	08.03.2016	R75	90	43	51	Cmin
00		23,5	O	86,38	86'0	H			07.05.14	X 150	0	37	37	Cmin*
									28.05.14		0	23	23	Cmin
6		20,7	0	4,83	7,29	35,2	1,38	151	11.50.61	R 100	61	132	151	Cmin
				8				3	23.05.11		28	181	209	Cmax
				0.0000000000000000000000000000000000000		0.000			30.05.11		7	114	121	Cmim
				4,23	5,55	23,48	1,5	131	14.06.11	R 87,5	10	105	115	Cmin
									21.06.11	888	19	158	177	Cmax
									30.06.11		91	102	118	Cmin
						467			19,9,11	R 100	19	217	236	Cmax
D00				535					27.2.12	R 100 (20.2)	99	254	319	Cmax
				A						CPR 0 0 4				
		519		3000000	4000000	An and and			22.3.17	X 200	0	114	114	916
			-	1114	400	4 7 7 7		44	1					

C 2,26 2,22 5,02 1,24 98 05,06,14 R50 5 28 74 05,06,14 R50 15 24 10,11,11 0R0 8 9 8 1 10,11,11 0R0 8 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	Cmin	8 Cmax	Cmin			-	Cmin	-			Cmin	-		-	Cmin	-				Cmax		-		Cmin			7				-		Cmin? (J9)	Cmax? (J24)	Cmin
D         2,55         3,13         7,98         1,39         123         27,10,11         R 75         21           C         2,26         2,22         5,02         1,24         98         05,06,14         R 50         5           P         1,31         0,57         0,75         1,24         98         05,06,14         R 50         5           D         4,22         1,98         8,35         1,11         47         13,06,14         R 50         5           D         4,22         1,98         8,35         1,11         47         13,06,14         R 50         5           D         4,22         1,98         8,35         1,11         47         14,417         7 M00         5           D         4,22         1,98         8,35         1,11         47         31,317         X M00         6           G         1,7         0,79         1,34         1,2         46         25,112         R 50         16           F         1,28         0,72         0,92         1,25         56         130,412         R 50         6           F         1,28         0,73         1,82         65         100,4			97						-	22	52	28		42	33	28	35	23	47	47	11	L		30	32	. 25	17	38	13	21	38	22	39	26	40
C 2,26 2,22 5,02 1,24 98 123 27,10,11 R 17.9	74	86	83	28	36	4	23	36	25	14	47	52	19	32	22	17	20	13	41	38	=	10	20	17	20	16	13	32	10	16	27	17	39	26	40
C 2,26 2,72 5,02 1,24 98 12,3 27,10,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11,11 10,11	21	30	6	S	80	so.	15	24	12	00	5	9	12	10	13	11	15	10	9	6	0	0	0	13	12	6	4	9	3	5	=	2	0	0	0
C 2,26 2,22 5,02 1,24 98 123  F 1,31 0,57 0,75 1,34 1,2 46  G 1,7 0,79 1,34 1,2 46  F 1,28 0,72 0,92 1,25 46  C 2,31 1,39 3,21 1,07 60  C 2,31 1,39 3,21 1,07 60  C 4,48 1,79 8,02 1,1 40	R 75	ORO 8 0 8		R 50			R 50	OROIOI		R 50	X100	4 MG	R 75			R 50			R 50	R 50	X100			R50	10000	R50	R 37,5	ORO 6 MG		R50					X 100
C 2,26 2,22 5,02 1,24 C 2,26 2,22 5,02 1,24 C 1,31 0,57 0,75 1,34 1,2 C 1,28 0,72 0,75 1,34 1,2 F 2,8 0,31 0,87 1,82 C 2,31 1,39 3,21 1,07 C 4,48 1,79 8,08 1,1	27.10.11	03.11.11	10.11.11	05.06.14	13.06.14	18.06.14	22.4.11	29.4.11	6.5.11	4.4.12	31.3.17	14.4.17	25.1.12	1.2.12	9.2.12	13,04,12	20.04.12	27.04.12	12.3.12	22.05.14	26.02.16	11.03.16	20.05.16	21.01.13	29.01.13	-	6.4.11	13.4.11	20.4.11	19.10.11	26.10.11	02.11.11	04.09.13	19.09.13	14.10.13
C 2,26 2,22 5,02 C 2,26 2,22 5,02 D 4,22 1,98 8,35 G 1,7 0,79 1,34 F 1,28 0,72 0,92 C 2,31 1,39 3,21 C 4,48 1,79 8,18	123			86		3000				43	47		949	8		99		46			99			09									17		40
C 2,26 2,22 C 2,26 2,22 D 4,22 1,98 G 1,7 0,79 F 1,28 0,31 C 2,31 1,39 C 6,88 1,19	1,39			1,24							1,11		1,2				1,25				1,82			1,07									1,5		1,1
C 2,26 G 1,7 G 1,7 C 2,31 C 6,88	7.98			5,02						0,75	8,35		1,34			0,92	10000	0,75			0,87			3,21									8,18		8,02
	3,13			2,22						0,57	1,98		62'0			0,72	100000	0,59			0,31			1,39								-	1,19		1,79
	2,55			2,26						1,31	4,22		1,7			1,28					2,8			2,31									88,9		4,48
22,1 23,7 23,7 38,9 38,9 38,9 21,8	Ω			0						Ь	D		Ð			Ь					Н			0			9						0		C
	29,4			22,1					A	38,2	23,7	0	44.1	000		6'88					35,7			21,6									21,8		22,3

Cmin	Cmax	lère inj Xé	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin?	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Conge
15	29	27	11	34	40	22	30	20	20	46	46	35	61	27	22	24	47	37	20	32	32	25	25	30	32	62	101
10	22	91	11	29	32	15	21	11	14	94	49	35	12	14	10	24	47	61	15	24	22	14	13	91	22	48	6.0
3	7	11	0	2	90	7	6	6	9	0	0	0	7	13	12	0	0	81	S	00	10	11	12	14	10	14	16
R 50		R50 + X 100	X 100	X 75 + 4 MG		R 25			R 50	X 100		X150	R 50			X 150		R 50	R 50			R 50		R 50	973	R 50	Oasto
29.07.13	05.08.13	26.08.13	23.09.13	14.05.14	28.05.14	27.6.12	4.7.12	11.7.12	12,4,12	51.10.20	19.01.15	21.09.16	10.4.12	17.4.12	24.4.12	21.05.14	06.06.14	27.3.12	30.8.11	6.9.11	14.9.11	29.6.11	13.7.11	6.9.11	13.9.11	11.10.11	10.001
30			11	45		90		80	40	46		23	328		4	91					200	20		98			
1.93				1,17		1,36		1,5		90'1			1,42		1,23	1,96	(S)							1,07			1.62
1,53			2,26	4,64		0.57		0,53	2,61	68'9		81'9	1,25		1,45	4,76						2,55		3,07	200		
89'0			0,5	1,45		0,71		0,65	1,02	1,78		1.2	69'0		8,0	0,87						1,13	100000	1,36			
2,26			4,52	3,2		0.81			2,56	3,87		5,15	1,82			5,47						2,26			- 8		
O				ပ		В		1	၁	Ω		Q	Ω						r			O				Г	_
22,1				23,4		30,7		1	19,5	25.8		29,1	27,4									22,1	(2011)				_
																									8		
28				26		27			28	29	1	30	31					32	33			34					

Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax		Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin		Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmax		Cmin	Cmax		Cmin	Cmax	
18	37	19	8.2	87	18	70	1.9	73	41	26	25	36	35	69	117	46	99	62	35	63	61	1000	21	33	25	30	35	25	37	36	68	47	19	145
6	24	=	38	42	37	89	40	41	41	56	2.5	36	35	69	117	46	99	62	35	63	01		13	25	20	30	35	25	37	14	56	47	19	140
6	13	00	44	45	44	11	27	32	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6		œ	80	5	0	0	0	Ø	22	09	0	0	35
R50			R50			R50	R50	R 50	X 100			X 150		X 150	X150	X 100	X150		X 150		R37,5	ORO 4 0 4	R50			X 100		X 75	X 100+1 MG	X100+2 MG	8 MG	X 150		12 MG
12.4.11	19.4.11	26.4.11	28.7.11	2.8.11	8.8.11	20.10.11	10.05.12	29.10.12	22,10,13	08.11.13	17.12.13	23.09.14	17.10.14	20.04.15	13.01.16	13.04.15	23.11.16	9.12.16	28.05.14	12.06.14	5.3.12		2.11.11	9.11.11	16.11.11	23,05,14	06.06.14	02.06.14	22.08.13	06.09.13	17.03.11	22.11.13	06.12.13	04.04.14
96		33			162	140	134	146	26	YUSE		24					37	1305	23							30		33	37			31		
1,95		-82															1,11		1,8							1,17						1,42		
-					4,26	3,68	3,51	3,84	2,53			4,43	98				13,67		13,47							50'5	2	2,65	19'9			11,03		
0,62					2,63	2,27	2,17	2,37	0,81			1,03					2,26		1.77							1,23		0,94	1,57			1,86		
1,62		0	1,62	35020					3,12			4,3					6,05		7,61							4,11		2,82	4,25			5,93		
Я																U			O				Г			0		D	O		D			
30,8									32			34,9				24,8			19,7			8				24,3		56,6	23,5		25,3			
33		_														36	_		37		38		39			40	0.00	41	42		43			

Cmin	Cmax	Cmin		Cmin	Cmax	9f					Cmin	Cmax	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Cmax	Cmin	Cmin	Cmin	Conin	Cmax	Cmax	Cmin		28					Cmin	Cmax	Centin
20	30	20	36	20	26	34	25	21	19	64	25	36	28	41	28	33	35	89	36	36	28	98	37	- 62	22	24	34	54	43	51	28	82	106	on
15	20	14	15	80	14	32	15	21	52	30	20	2.7	23	30	14	22	23	37	23	30	14	33	27	55	15	16	34	43	23	30	22	64	85	-11
0	10	9	21	12	12	0	10	0	6	34	5	6	5	11	14	11	12	22	13	11	14	26	10	24	7	5	0	11	20	21	9	18	21	10
KSO		1000000	8 MG	R 50		X 100	R50	X75	X75 + 3 mg	R75 + SB 6mg	R50			R50					10000			R50 + 4 MG	R 75	R75+4 MG	R50	R50+4 MG	X 100	R75	RS0 + 2 MG	200000000000000000000000000000000000000	R50	R50	ORO 0 0 6	
12.10.11	19.10.11	25.10.11	30.10.12	23.05.14	30.05.14	25.06.14	17.4.12	25.2.16	10.3.16	25.7.16	24.11.14	4.2.15	5.9.16	02.08.11	30.08.11	9.5.12	18.6.12	25.6.12	2.7.12	2.8.12	30.8.12	18.11.13	25.11.13	02,12,13	02.06.14	16,06,14	25.06.14	02.12.15	07.02.13	13.02.13	4.7.13	5.1.12	12.1.12	40 + 43
				940		34				88	49		99			69										26	34		98		99			
				1,3							1,44	\$00 PERM	1,28			1,68														1,19				
_		1		1,72		2,17				86'6	0,75	- 10	0.85			2,35						-	-			7,98	1,25		2,75	£	1,79			
				0,83		0.86				2,92	19'0		69'0			1,28					200					2,17	1,25		1,54		1			
				2,07		2,53				3,42	1,23			1,84		1,84										2000	3,68		1,79					
5		0	C			ь				0	0			Q															Q			r		_
			24.1			39.5				21,9	40.7			27.2															27,9	33				
																Cmin	Cmin	Cmax																
‡			45			46	47	48		49	90	16		51								839	2011		223	600		1	52			53		-

			1017	0049	1	90	21.1.7	K 30	0	15	20	Cmin
							9.7.12		10	16	26	Cmax
_							16.7.12		10	10	20	Cmin
		8,06	0,75	6,07		6	30.05.13	X 150	0	14	14	38
33,5	. E	2,98	0,75	2,23		25	10.5.16	X100	0	25	25	
9							26.03.13	R50+1 mg	14	44	58	
							27.08.14	X 100	0	28	28	Cmin
						20000	10.09.14		0	39	39	Cmax
27.3	D.	1.8	1,3	2,34		72	2.4.12	R50	0	31	36	
30,7	B	3,26	0.75	2,44	1,13	23	26,4,16	X100	0	23	23	Cmin
							11.5.16		0	26	26	Cmax
22,8	C	2,19	3,24	7.09	1,39	148	24.1.12	R50	21	53	74	Cmin
							31.1.12		25	7.8	103	Cmax
							6.2.12		14	19	75	Cmin
		90000	900				19.10.12	R50	13	40	53	Cmin
		4,39	2,9	12,73		99	12.11.13	X100	0	99	99	Cmin
							16,3,11	R50	5	22	27	Cmin
							23.3.11		11	46	57	Cmax
							30.3.11		6	12	21	Cmin
31,2	E	100.000					8.3.12	404	30	12	42	
		9,1	1,38	2,21	1,39	86	13.3.12	404 (Av Inj 1)	32	=	43	Cmin
							20.3.12	404(7)ap)	42	18	09	Cmax
							27.3.12	404 (Av Inj 2)	32	13	45	Cmin
							3.4.12	4 0 4 (Cmax)	45	15	09	Cmax
_			7,0	1,12	1,36	44	7.5.12	R50	11	111	22	Cmin
-							14.5.12		13	17	30	Cmax
							27.4.11	R50	15	33	48	Cmin
							5.5.11	ORO 404	37	43	80	Cmax
							11.5.11		19	23	42	Cmin
							4.4.12	R25	2	7	12	
_							10.9.12	R25	6	6	18	Cmin
		-					17.9.12		10	13	23	Cmax
							24.9.12		10	00	18	Cmin
							9.3.12	RSO	18	18	36	
							3030000	ORO 2 0 2		200	(0.00	
					000		21.08.13	X100	0	25	25	118

	32,5	м	3,08	0,92	2,83	1,33	30	30.06.14	X100	0	30	30	Cmin
								15.07.14		0	40	40	Cmax
89								16.06.12	R75	28	35	63	Cmin
6	41,8	0	1,2	1,15	1,38	1,12	96	08.06.12	R50 + 4 MG	10	38	48	Cmin
								15.06.12		13	41	54	Cmax
			38	88				21.06.12		11	37	48	Cmin
			3,59	161	6,85	1,44	23	24.04.15	X150 + 4 MG	7	73	80	Cmin
							8	07.05.15		1.5	100	115	Cmax
			3,59	1,17	4,2	1,12	32	9.10.15	X150	0	60	46	Cmin
							900	23.10.15		0	55	55	Cmax
70	31	9	19'1	-	19'1	1.77	62	14.08.14	R50	S	26	31	Crain
	*							22.08.14		20	35	55	Cmux
			2,42	1,8	4,35	1,14	74	30.10.15	R75	18	46	55	Cmax
	-							5.11.15		13	43	99	Cmin
71	22	O		4,06	9,22		179	23.3.12	RSO(404)	9	71	1.1	Cmin
			2,27	2,35	5,33	1,88	103	30.3.12	NON 4 0 4	5	93	86	Cmax
								10.4.12	NON 4 0 4	9	46	52	Cmin
72	20,4	U	3,67	1,52	85,58	1,84	41	6.4.12	R75	10	21	31	Cmin
								12.4.12		61	38	57	Cmax
	-							19.4.12		12	16	31	Cmin
73	27	Ω	1,85	1,15	2,13	1,32	62	11.4.11	R50	10	31	41	
								19.4.11	ORO 4	6	22	31	
								10.5.11		5	27	32	
74	37	ı	1,35	0,67	6'0	1,17	80	26.3.12	R50	9	61	25	Cmin
				8				2.4.12		80	20	28	Cmax
	1							10.4.12		00	16	24	Cmin
75	58	Ω						4.4.12	R50 (004)	9	33	36	Cmax
			1,78	1,25	2,22		70	11.4.12	NON 0 0 4	8	27	35	Cmin
			3,57	1,03	3,68		53	16.09.13	X100	0	22	22	321
			5,35	1,53	8,18		28	21.10.13		0	29	29	Cmin
	_							29.08.14	X150/28 J	0	43	43	Cmin
								12.09.14		0	52	52	Conax
				1,68	8,99		31	17.10.14	X150/21 J	0	47	47	Cmin
				1			3	28.10.14		0	58	58	17
_								4.11.14		0	75	75	Cmax
76 THIERY Renée	34.5	E	2.9	2,58	7.48		68	05.05.14	X100+2 MG	00	18	89	61

	-		
+	ia .		
2 2 2			,
2 9 5	-		
w 4 w			
R50			
21.10.10 28.10.10			
Ш			
	1		
1	]		

### SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- \*D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- \*D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Résumé

La rispéridone et son métabolite hydroxylé, la palipéridone, sont des neuroleptiques de

deuxième génération. Leurs formulations injectables à libération prolongée sont indiquées

dans la schizophrénie et permettent d'améliorer l'observance des patients, diminuant le risque

de phases psychotiques aigues. Les réponses thérapeutiques induites par la rispéridone et la

palipéridone sont corrélées à leurs concentrations circulantes et sont soumises à une forte

variabilité. Le suivi thérapeutique pharmacologique des patients traités par ces principes actifs

permet de suivre l'évolution de ces taux en fonction des besoins et des objectifs cliniques des

patients.

Une méthode de dosage par chromatographie liquide haute performance couplée à un système

de détection par ultraviolets fiable et applicable en routine a été mise au point au Centre

Hospitalier Edouard Toulouse pour réaliser ce suivi, en déterminant les taux résiduels et

maximaux des patients sous neuroleptiques injectables à action prolongée.

La plupart des concentrations sériques de rispéridone et de palipéridone des patients se situent

dans la zone thérapeutique pour des posologies standards. L'analyse des résultats de dosages

pose la question des adaptations de posologie en fonction des particularités propres à chaque

patient, comme le poids, les co-médications ou le polymorphisme génétique. Le suivi

thérapeutique pharmacologique permet aux prescripteurs et aux pharmaciens de s'accorder

sur des modalités de prescriptions parfois hors référentiels, mais nécessaires à l'optimisation

des traitements pharmacologiques en fonction des fluctuations cliniques fréquentes des

patients schizophrènes. Il améliore ainsi la sécurité et la qualité de la prise en charge des

patients par un suivi personnalisé, renforçant en améliorant la relation patient-soignant,

l'observance et l'alliance thérapeutique.

Mots clés: psychiatrie, schizophrénie, suivi thérapeutique pharmacologique, rispéridone,

palipéridone, adaptation de posologie