HAL open science

Le dosage plasmatique des antipsychotiques

Vincent-Jean Verdino-Rabbia

To cite this version:

Vincent-Jean Verdino-Rabbia. Le dosage plasmatique des antipsychotiques. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03027624

HAL Id: dumas-03027624

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03027624

Submitted on 27 Nov 2020

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Année : 2020

LE DOSAGE PLASMATIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DIPLÔME D'ÉTAT

Vincent – Jean VERDINO – RABBIA

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE

Le : 29/10/2020

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

M. Le Professeur Thierry BOUGEROL

Membres :

M. Le Professeur Elena MORO

M. Le Professeur Mircea POLOSAN

M. Le Docteur Philippe RAYMONDET (directeur de thèse)

L'UFR de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **Pr. Patrice MORAND**

Année 2020-2021

ENSEIGNANTS DE L'UFR DE MEDECINE

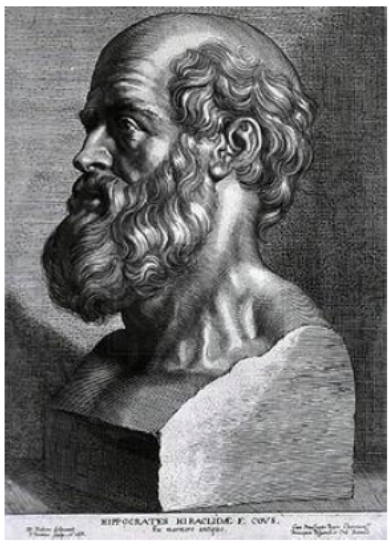
CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH	APTEL Florent	Ophtalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
MCF Ass.MG	BENDAMENE Farouk	Médecine Générale
PU-PH	BENHAMOU Pierre-Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
PU-PH	BLAISE Sophie	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
PR Ass. Méd.	BOILLOT Bernard	
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Nutrition
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PR Ass.MG	BOUCHAUD Jacques	Médecine Générale
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
MCU-PH	BOUSSAT Bastien	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	BOUZAT Pierre	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
PU-PH émérite	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH émérite	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique-médecine de la douleur ; Addictologie
PU-PH émérite	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH émérite	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PR Ass.MG	CARRILLO Yannick	Médecine Générale
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
MCF Ass.MG	CHAMBOREDON Benoît	Médecine Générale
PU-PH	CHARLES Julie	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	CHAUVET Marion	Médecine Générale
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophtalmologie
PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTTON Charles	Génétique
PU-PH	COUTURIER Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH	DEBATY Guillaume	Médecine d'Urgence
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PR Ass. Méd.	DEFAYE Pascal	Cardiologie
PU-PH	DEGANO Bruno	Pneumologie ; addictologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PU-PH émérite	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
PU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GIOT Jean-Philippe	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; Brûlologie
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH émérite	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Nutrition
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH émérite	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH émérite	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH émérite	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
PR Ass. Méd.	LARAMAS Mathieu	Cancérologie ; radiothérapie
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU - PH	LE GOUELLEC LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
MCF Ass.MG	LEDOUX Jean-Nicolas	Médecine Générale
PU-PH émérite	LETOUBLON Christian	Chirurgie viscérale et digestive
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
MCU-PH	LUPO Julien	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MAIGNAN Maxime	Médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Bactériologie – virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie ; Transfusion
PR Ass. Méd.	MATHIEU Nicolas	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
MCU-PH	MC LEER Anne	Histologie, embryologie et cytogénétique
MCU-PH	MONDET Julie	Histologie, embryologie et cytogénétique
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie ; addictologie
MCU-PH	MORTAMET Guillaume	Pédiatrie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie ; radiothérapie
PU-PH émérite	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCF Ass.MG	ODDOU Christel	Médecine Générale
PR Ass. Méd.	ORMEZZANO Olivier	Cardiologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PAILHE Régis	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PR Ass.MG	PAUMIER-DESBRIERES Françoise	Médecine Générale
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	PERNOD Gilles	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Bactériologie-virologie ; Hygiène hospitalière
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie ; Transfusion
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie
PU-PH	RAMBEAUD Jean-Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PR Ass. Méd.	RECHE Fabian	Chirurgie viscérale et digestive
MCU-PH	RENDU John	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH émérite	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIETHMULLER Didier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH émérite	ROMANET Jean Paul	Ophtalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
PU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie et biologie moléculaire
PR Ass.MG	ROYER DE VERICOURT Guillaume	Médecine Générale
PU-PH émérite	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL Carole	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH émérite	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses ; Maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Médecine intensive-réanimation
PU-PH	THEVENON Julien	Génétique
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie ; Addictologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VALMARY-DEGANO Séverine	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH émérite	ZARSKI Jean-Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

PU-PH : Professeur des Universités - Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale
PR Ass. Méd. : Professeur des Universités Associé de Médecine
PR Ass.MG : Professeur des Universités Associé de Médecine Générale
MCF Ass.MG : Maître de Conférences Associé de Médecine Générale



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

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

RESUME

Le dosage Plasmatique des antipsychotiques consiste à mesurer la concentration plasmatique d'un neuroleptique antipsychotique dans le but d'optimiser la prise en charge médicamenteuse.

La schizophrénie est une pathologie chronique invalidante dont la prise en charge s'organise au long court.

Actuellement l'objectif du traitement médicamenteux de cette pathologie est de délivrer une posologie pour laquelle la saturation des récepteurs dopaminergiques D2 serait comprise entre 60 et 80%, définissant ainsi la cible thérapeutique. En dessous de cet intervalle, la réponse clinique serait partielle ou nulle, et au-delà il y aurait un risque d'apparition d'effets secondaires invalidants. Mais le traitement est métabolisé par l'organisme, avant d'atteindre ces récepteurs neuronaux ; il convient donc de s'intéresser de plus près à la concentration plasmatique du médicament pour laquelle la cible thérapeutique est atteinte.

Le métabolisme des patients présente une grande variabilité interpersonnelle justifiant de prendre en considération les nombreux facteurs l'influençant. Ils peuvent êtres propres au patient, du fait de sa particularité génétique engendrant une activité des cytochromes accélérée ou au contraire ralentie, mais aussi de son âge, son genre ou encore sa masse corporelle. Ils peuvent enfin être extérieurs au patient, du fait de son mode de vie, de sa consommation de tabac par exemple ou encore de traitements annexes. Tous ces facteurs sont évolutifs et peuvent être modifiés tout au long de la vie du patient et donc de sa prise en charge.

Le dosage des taux plasmatiques d'antipsychotique faciliterait la surveillance rapprochée en permettant à la phase initiale de la maladie de juger de l'efficacité

d’un traitement et d’orienter rapidement la décision thérapeutique et au long court de définir les profils métaboliques des patients, d’anticiper les potentielles variations de concentrations plasmatiques et ainsi d’optimiser la posologie du traitement. Ceci permettrait de diminuer les risques de rechutes et ainsi de prévenir d’éventuelles hospitalisations, ce qui constituerait un bénéfice en terme de coût de prise en charge.

RESUME EN ANGLAIS

PLASMA DOSAGE OF ANTIPSYCHOTICS

Therapeutic drug monitoring consists of measuring and adjusting the plasma concentration of an antipsychotic neuroleptic in order to optimize drug management. Schizophrenia is a chronic, invalid pathology that can be managed over the long term.

Currently, the objective of drug treatment for this pathology is to deliver a dosage for which the saturation of dopaminergic D2 receptors would be between 60 and 80%, thus defining the therapeutic target. Below this interval, the clinical response would be partial or zero, and beyond that there would be a risk of occurence of invalid side effects. But the treatment is metabolized by the body, before it reaches these neural receptors; it is therefore necessary to take a closer look at the plasma concentration of the drug for which therapeutic target is reached.

The metabolism of patients presents a great interpersonal variability justifying taking into consideration the many influencing factors. They can be specific to the patient, because of his genetic peculiarity generate an accelerate or on the contrary slow cytochrome activity, but also of his age, his gender or his body mass. Also, they can be external to the patient, because of his lifestyle, his consumption of tobacco for example or even of co-prescribed treatments. All these factors are progressive and can be modified throughout the life of the patient and therefore of his care.

The determination of the plasma antipsychotic levels would facilitate close monitoring by allowing the acute phase of the disease to judge the effectiveness of a treatment and to guide the therapeutic decision quickly and in the long run to define the

metabolic profiles of the patients, anticipate potential variations in plasma concentrations and thus optimize the dosage of treatment.

This would lead to improving the well-being of patients, but also to reducing the risk of relapse and therefore preventing possible hospitalizations, which would constitute a benefit in terms of cost of care.

THÈSE SOUTENUE PAR : Vincent-Jean VERDINO

TITRE : LE DOSAGE PLASMATIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES

CONCLUSION :

La schizophrénie est une pathologie chronique invalidante, dont la prise en charge est longue et prolongée. Les traitements antipsychotiques constituent l'un des piliers des soins et ils apparaissent indispensables pendant de très nombreuses années.
Toutefois les doses prescrites reposent sur des recommandations générales qui sont des moyennes, sans prendre totalement en compte la variabilité interpersonnelle des patients, ce qui entraine de nombreuses interrogations sur les décisions thérapeutiques à prendre en cas de réponse partielle ou fluctuante dans le temps.
En effet de très nombreux éléments viennent interférer dans ces prescriptions, bien sur la pathologie elle-même, mais aussi de nombreux facteurs de variabilité, externes ou propres au patient. Tout au long de sa vie, celui-ci connaitra donc des variations diverses de son métabolisme entrainant une réponse thérapeutique aléatoire.
Le dosage plasmatique des antipsychotiques permet d'anticiper et de réagir à ces nombreuses possibilités de variations et d'ajuster au mieux la posologie ou le médicament prescrit.
Les études ont montré que l'objectif recherché lors de la prescription d'un traitement antipsychotique était d'obtenir une posologie pour laquelle la saturation des récepteurs dopaminergiques était comprise entre 60 et 80%, définissant ainsi la cible thérapeutique à atteindre. Au-dessous de cette limite, le traitement présente une efficacité partielle ou nulle, et au-delà il présente un risque d'apparition d'effets secondaires invalidants. En réalité, du fait que le traitement soit métabolisé par l'organisme puis transite dans le plasma jusqu'à ces récepteurs, ce n'est pas la posologie mais plutôt une concentration plasmatique optimale qui permet d'atteindre cette cible thérapeutique.
Cette concentration plasmatique est soumise à de nombreux facteurs de variabilité interpersonnelle. Tout d'abord les facteurs propres au patient, son âge, son genre, sa masse corporelle et surtout son profil métabolique définissant l'activité de ses cytochromes, rapide ou lent. Ensuite les facteurs exogènes, dépendants de l'hygiène de vie, de la consommation de tabac par exemple ou encore de traitements co-administrés.
Le dosage régulier des taux plasmatiques d'antipsychotiques peut ainsi s'avérer utile dans le suivi des patients psychotiques.
Il permet maintes opportunités :

1. D'une part le calcul de plusieurs facteurs, tels que le ratio métabolique qui peut informer sur le métabolisme du patient et ainsi d'adapter la posologie selon que le patient est un métaboliseur rapide ou lent.
2. D'autre part il permet de vérifier si le taux plasmatique d'antipsychotique mesuré se situe dans l'intervalle thérapeutique, ce qui oriente la décision thérapeutique à plusieurs niveaux : soit à la phase aiguë pour juger l'efficacité d'un traitement ou la résistance potentielle du patient avant d'envisager un switch thérapeutique, soit au long court pour aiguiller les adaptations de posologie en cas de fluctuations de la réponse clinique ou de l'apparition d'effets indésirables pouvant conduire à des défauts de tolérance ou d'observance du traitement, ou encore en cas de co-prescription d'un traitement annexe inducteur ou inhibiteur.

Par ailleurs chaque traitement antipsychotique présente des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui lui sont propres et rendent l'interprétation de son dosage plasmatique spécifique.
Tous ces éléments peuvent donc être anticipés dans le but d'optimiser le traitement médicamenteux des patients souffrant de psychose en utilisant le dosage régulier des taux plasmatiques d'antipsychotiques. Cet outil peu onéreux, permet de diminuer les coûts de prise en

charge en diminuant la fréquence des hospitalisations et d'améliorer en outre le confort et le fonctionnement quotidien des patients schizophrènes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 22/10/12

LE DOYEN

Pr. Patrice MORAND

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Pr. Thierry BOUGEROL

Pour le Président
et par délégation
—
Le Doyen de Médecine
Pr. Patrice MORAND

PLAN

1. INTRODUCTION
2. ETAT DES LIEUX
   2.1. La schizophrénie
   2.2. Les antipsychotiques
   2.3. La question de la dose
   2.4. Problématique
   2.5. Conséquences
3. PRESCRIPTION D'ANTIPSYCHOTIQUES
   3.1. A la phase aigue
   3.2. Au long court
4. FACTEURS DE VARIATION DES TAUX PLASMATIQUES
   4.1. Généralités
   4.2. Principaux facteurs influençant la concentration plasmatique
      4.2.1. Les cytochromes
         4.2.1.1. Différentes familles
         4.2.1.2. Induction et inhibition
         4.2.1.3. Effets sur les antipsychotiques
         4.2.1.4. Métabolisme et pharmacogénétique
            4.2.1.4.1. Aspect génétique
            4.2.1.4.2. Utilisation du ratio métabolique
            4.2.1.4.3. Place du Génotypage dans un arbre décisionnel
      4.2.2. Sexe

4.2.3. Age et sexe
4.2.4. Poids
4.2.5. Tabac
4.2.6. Alimentation
4.2.7. Interactions médicamenteuses
4.3. Au total
5. UTILISATION DU DOSAGE EN PRATIQUE
5.1. Quid de l'observance
5.2. Exemple pratique du dosage aux urgences
5.3. Intérêt du dosage dans la prise en charge au long cours
5.3.1. Utilisation dans la décision thérapeutique
5.3.2. Bien être des patients et saturations des récepteurs dopaminergiques
5.3.3. Résistance au traitement
5.4. Chez le mineur
5.5. Dosage et modalités de prescription
6. RECOMMANDATIONS ACTUELLES
6.1. Consensus par Hiemke
6.2. Niveaux de recommandation AGNP
6.3. Recommandation par molécule
7. ARBRES DECISIONNELS RECOMMANDES
8. ASPECTS PRATIQUES
8.1. Avis de psychiatres anglosaxons
8.2. Couts
8.3. Organigramme décisionnel selon Hiemke

8.4. Exemple de requête

9. FICHES DES PRINCIPAUX PSYCHOTROPES

10. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

La schizophrénie est une pathologie chronique invalidante dont la prise en charge est rendue complexe par diverses variables. Cette prise en charge, vaste, s'effectue à plusieurs niveaux, à savoir sur le plan médical, mais également social et familial. Sur le plan médical les psychiatres se heurtent à de nombreuses problématiques, du fait de la pathologie, de l'efficacité du traitement et la survenue d'effets indésirables.

L'intérêt de ce travail est de pointer les multiples sources de réponses partielles des traitements antipsychotiques et de proposer un outil, reproductible et simple, afin d'optimiser la prise en charge des patients. Ce travail propose une revue de la littérature qui traite de l'utilité et de l'utilisation du dosage des taux plasmatiques d'antipsychotiques. Cet outil, déjà utilisé dans de nombreuses spécialités pour le suivi thérapeutique médicamenteux, comme la Clozapine, la Depakine encore le lithium, pourrait permettre dans le cadre de la pathologie psychotique de faciliter les décisions thérapeutiques que ce soit à la phase initiale ou au long court. L'adaptation du traitement serait plus efficace et il serait mieux toléré, ce qui permettrait de simplifier la prise en charge au long court, et d'en diminuer les couts.

Une étude datant de 1985 menée par Curry et al, évoquait déjà d'utiliser le dosage régulier des neuroleptiques révélant plusieurs intérêts : contrôler l'observance du traitement, titrer les intervalles thérapeutiques et contrôler les effets indésirables. Cet article montrait qu'en 1967 le dosage de la chlorpromazine avait été suggéré, mais techniquement l'analyse s'avérait trop contraignante pour une utilisation simple et reproductible. Ce n'est donc qu'à partir du début des années 80 que le dosage plasmatique fut rendu facile et utilisable en pratique, permettant de nouvelles

perspectives dans le suivi thérapeutique des patients traités par neuroleptiques antipsychotiques. (Curry 1985)

Seront définis dans un premier temps un état des lieux de la pathologie schizophrénique et la prise en charge en phase initiale puis au long cours, en se basant initialement sur les traitements usuels, la réponse thérapeutique recherchée et les problèmes pratiques qui en découlent, du fait du mécanisme d'action des antipsychotiques.

Par la suite, une revue des nombreux facteurs interférant dans la prise en charge et dans la variabilité de la réponse thérapeutique sera énumérée pour mettre en évidence l'intérêt d'utiliser le dosage du taux plasmatique d'antipsychotique pour le suivi optimisé des patients.

Enfin sera débattu l'intérêt de l'utilisation du dosage des taux plasmatique en pratique courante et sur les modalités d'utilisation et de prescription de ces dosages.

2. ETATS DES LIEUX

Dans cette partie seront définis :

- La pathologie schizophrénique
- Les antipsychotiques
- Les modalités de prescription

2.1. LA SCHIZOPHRENIE

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique dont la prévalence oscille entre 0,3 et 1% de la population mondiale selon les sources (Llorca P-M 2004). Cette prévalence est variable selon la zone géographique ou l'origine ethnique. La maladie se déclenche le plus fréquemment entre vingt et trente ans. Les hommes déclarent généralement leur premier épisode plus tôt que les femmes, entre 20 et 25 ans en moyenne. On estime que plus la personne est jeune lors de l'entrée dans la maladie plus le pronostic sera mauvais (American Psychiatric Association). L'espérance de vie des patients est diminuée d'environ dix ans par rapport à la population générale. En effet cette population est plus exposée lors des accès aigus de la maladie mais souffre également des complications métaboliques en lien avec les traitements médicamenteux au long court et leur hygiène de vie. En effet environ 80% des patients présentent une pathologie somatique concomitante, ce qui implique des traitements médicamenteux annexes et 50% de ces pathologies ne sont pas diagnostiquées. L'Impact du suicide est majeur dans cette population :

- 15% des patients meurent par suicide
- 50% des patients font au moins une tentative de suicide dans leur vie

Il faut également prendre en considération l'utilisation et les abus de substances nocives qui pourraient avoir des interactions avec les traitements envisagés:

- tabagisme : 75%
- abus d'alcool : 30 à 50%
- cannabis : 15-30%
- cocaïne : 5-10%

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'a classée parmi les dix maladies entrainant le plus d'invalidité. Il s'agit donc d'une pathologie délétère dont le pronostic est sombre, et pour laquelle la prise en charge doit s'organiser au long court.

Selon la cinquième édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5), le diagnostic repose sur la présence de deux ou plus des symptômes suivants pendant une période minimale d'un mois, sachant que la maladie doit évoluer depuis au moins six mois :

- Délire
- Hallucinations
- Discours désorganisé
- Comportement désorganisé ou catatonique
- Symptômes négatifs

De plus, il est nécessaire d'objectiver une atteinte associée des relations sociales, du travail ou au niveau scolaire. En effet, une dégradation des relations interpersonnelles ou des résultats professionnels doit être retrouvée par rapport à la période précédant la maladie (American Psychiatric Association). Par ailleurs, les

symptômes observés ne doivent pas pouvoir être expliqués par la prise de substance ou par une autre cause organique (OMS).

Dans le DSM-5, les déficits cognitifs n'apparaissent pas comme des symptômes permettant d'affirmer le diagnostic de schizophrénie, mais comme des éléments qui peuvent aider au diagnostic s'ils sont retrouvés en plus des signes caractéristiques.

Il s'agit d'une pathologie au long court, dont le pronostic et l'évolution est lié à l'organisation de la prise en charge reposant sur plusieurs aspect, qu'il soit pharmacologique, psychosocial, ou médical. Le traitement pharmacologique de référence est donc constitué principalement par les antipsychotiques.

2.2. LES ANTIPSYCHOTIQUES

Découverts au début des années 1950, la chlorpromazine devient le premier traitement des épisodes psychotiques aigus. Jean Delay et Pierre Deniker définissent les effets de ces thérapeutiques (Bost 2016) :

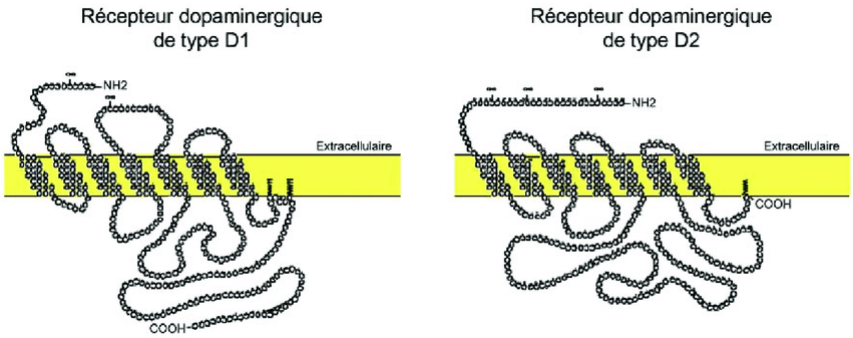
- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme)
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs
- Action sous corticale prédominante

Par la suite, ils différencient deux formes d'atteintes psychotiques:

- les formes délirantes et agitées qui sont prises en charge en première intention par la chlorpromazine
- les formes avec adynamie et indifférence qui sont sensibles aux molécules ayant une propriété désinhibitrice comme la réserpine, découverte en 1954 (Franck N 2015).

L'hypothèse dopaminergique envisageait le fait que les antipsychotiques bloquent les récepteurs à la dopamine. Il existe 5 sous types de récepteurs à la dopamine, retrouvés dans le système nerveux central. : D1, D2, D3, D4 et D5, tous couplés à une protéine G à 7 domaines. La famille des récepteurs D2 (D2, D3 et D4) entraine l'inhibition de l'Adénylate Cyclase au contraire de la famille D1, qui entraine son activation.

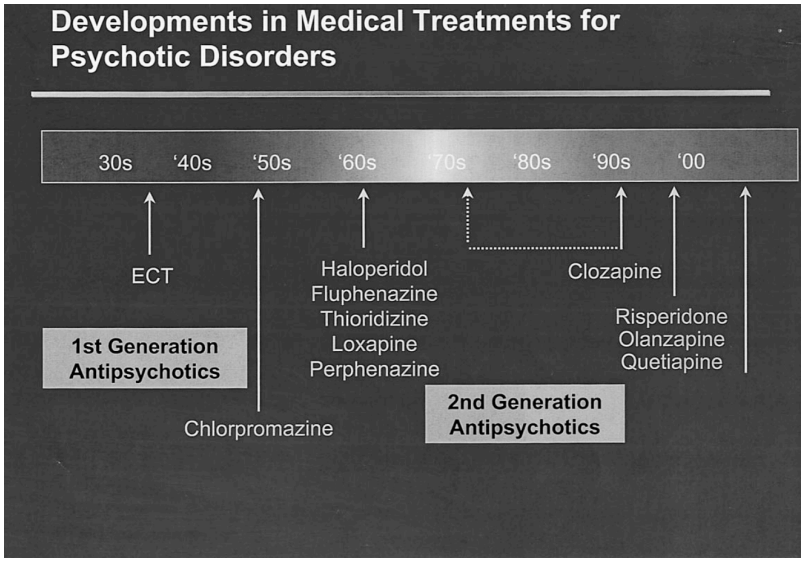
Dans les années 70, le lien est clairement établi : les antipsychotiques sont efficaces sur les symptômes schizophréniques grâce à leurs affinités pour les récepteurs à la dopamine D2.



(Source : https://www.researchgate.net/figure/Structures-comparees-des-recepteurs-de-la-dopamine-Les-sequences-en-acides-amines_fig16_280682358 consultée le 10/10/2020)

En découlent plusieurs molécules utilisées dans le traitement de la psychose, la Réserpine utilisée en priorité pour les formes dont les symptômes négatifs prédominent, puis l'Haldol ayant un effet plus sédatif.

Dans les années 90, une nouvelle génération de neuroleptiques voit le jour, appelés antipsychotiques de deuxième génération, permettant une meilleure tolérance clinique du fait de leur action sur les récepteurs sérotoninergiques 5HT2A (Tandon 2002).



Tandon 2002

Les neuroleptiques agissent également sur d'autres récepteurs au niveau cérébral :

- Récepteurs sérotoninergiques 5HT2A, 5HT2C, 5HT1A
- Récepteurs histaminiques H1
- Récepteurs muscariniques cholinergiques M1

Ils sont ainsi responsables d'effets indésirables nombreux et variés, et dépendent de la molécule utilisée. Ces effets secondaires sont les suivants :

1/ Du fait de l'action du les récepteurs dopaminergiques, le syndrome extra pyramidal :

- Syndrome Parkinsonien se traduisant par la triade:
  - Akinésie
  - Tremblement de repos
  - Hypertonie ou rigidité musculaire
- Dyskinésie précoce ou tardive
- Akathisie ou incapacité à rester immobile et un besoin irrépressible de bouger

2/ Action sur les récepteurs de la sérotonine (5HT1-2) :

- Hyperphagie
- Impuissance
- Hypotension Artérielle

3/ Action sur les récepteurs adrénergiques (alpha-1) :

- Hypotension orthostatique
- Sédation

4/ Action sur les récepteurs Cholinergiques (M1) :

- Confusion
- Effets périphériques (oculaires, urinaires, digestifs)

5/Action sur les récepteurs histaminergiques : (H1/H2)

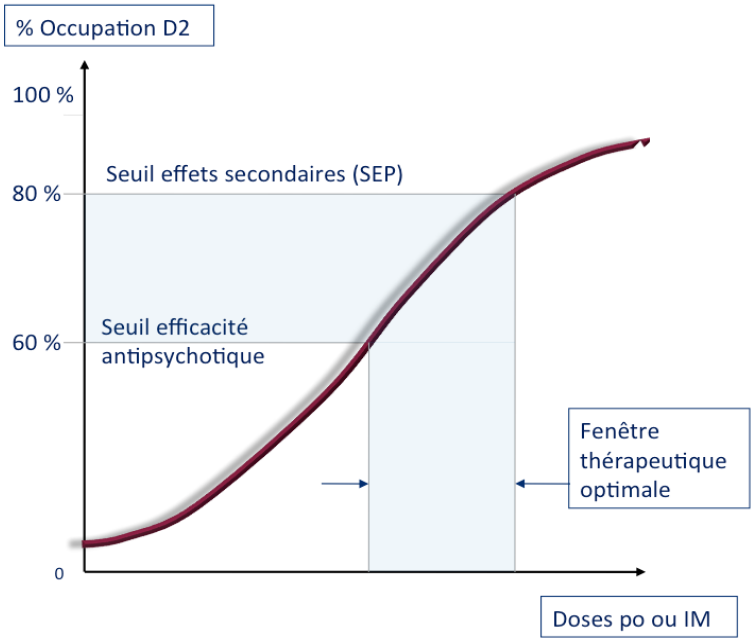
- Sédation
- Hypotension artérielle
- Hyperphagie

Le syndrome métabolique représente un des effets indésirables majeur dans le traitement au long court par antipsychotique atypique. Les recommandations récentes suggèrent de surveiller de manière rapprochée le poids, le périmètre périombilical, la glycémie à jeun, la tension artérielle et le bilan lipidique.

2.3. LA QUESTION DE LA DOSE

Une corrélation entre ces effets indésirables et la dose de neuroleptiques utilisée a été démontrée ; ils apparaîtraient dès lors que l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 excéderait 80%. Sachant qu'une occupation d'environ 60% suffirait à obtenir un effet positif sur les symptômes de la maladie.

L'objectif est donc d'obtenir une saturation des récepteurs dopaminergiques D2 comprise entre 60 et 80% comme le montre le diagramme suivant (figure 3), pour atteindre une fenêtre thérapeutique optimale.



Occupation des récepteurs dopaminergiques en fonction du dosage délivré

Les tableaux suivants énumèrent les principaux antipsychotiques et les intervalles de posologies initiales puis moyennes auxquels ils sont prescrits en pratique courante. Il s'agit de moyennes et elles montrent une grande variabilité.

Molécule	**Profil thérapeutique**	**Effets indésirables prévalents**	**posologie initiale en mg/j**	**posologie moyenne en mg/j**
CHLORPROMAZINE	Anxiolytique, sédatif, polyvalent à doses élevées	Anticholinergiques, neurologique à doses élevées, photosensibilisation	25 à 300	50 à 600 300 à 1000 50 à 300
CYAMEMAZINE	Anxiolytique, sédatif	Anticholinergiques, hypotension	50 à 300	50 à 300
FLUPENTIXOL	Polyvalent	Anticholinergiques, hypotension	20 à 40	20 à 200
FLUPHENAZINE	Polyvalent	Neurologiques, anticholinergiques	25 à 300	20 à 300 5 à 20
HALOPERIDOL	Antiproductif	Neurologiques	1	2 à 30 5 à 20
LEVOMEPROMAZINE	Anxiolytique, sédatif	Hypotension et anticholinergique	25 à 200	50 à 200
LOXAPAC	Polyvalent	Modérés	75 à 200	100 à 600
ZUCLOPENTHIXOL	Anti Agressivité, sédatif	Modérés	10 à 20	50 à 100

Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Molécule	Profil thérapeutique	effets indésirables prévalents	Posologie initiale en mg/j	Posologie moyenne en mg/j
AMISULPRIDE	Bipolaire	Endocriniens	50 à 800	50 à 200 (désinhibiteur) 200 à 1000 (antiproductif)
ARIPIPRAZOLE	Polyvalent	Endocriniens	10 à 15	10 à 30
CLOZAPINE	Polyvalent, réservé aux formes résistantes	Leucopénie, agranulocytose, hypersialorrhée, prise de poids	12,5 à 25	200 à 500 300 à 600 150 à 600
OLANZAPINE	Polyvalent	Prise de poids	5 à 10	5 à 20 10 à 20 10 à 30
QUETIAPINE	Polyvalent	Prise de poids	100	600 300 à 600
RISPERIDONE	Polyvalent	Extrapyramidaux	0,5 à 1	2 à 6 2 à 8 7

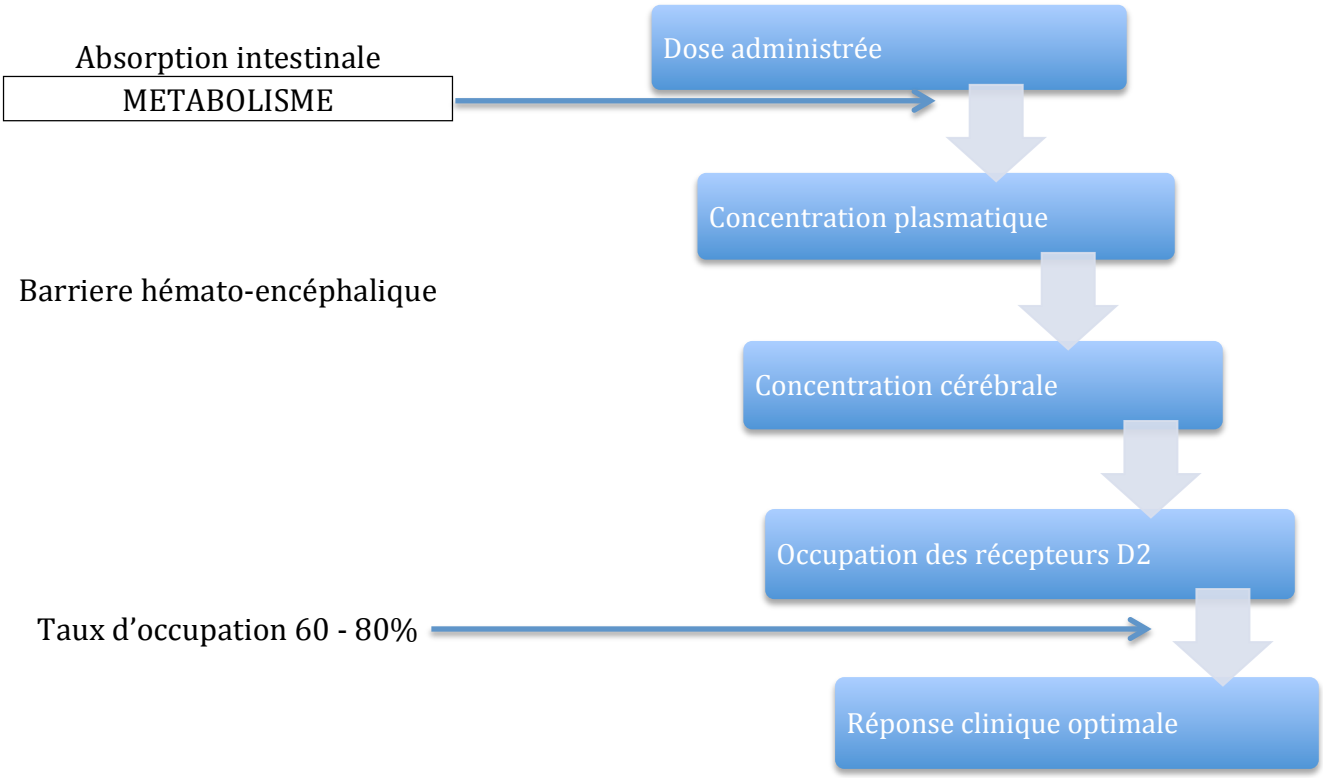
Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Molécule	Présentation en mg	Dose moyenne/durée en mg/IM	Conversion dose orale journalière de la forme ordinaire / Dose totale de la forme retard
DÉCANOATE DE FLUPENTHIXOL	ampoule de 20 et 100	20 à 200, toutes les 2 à 4 semaines	DRT = 5DOJ
DÉCANOATE D HALOPERIDOLE	ampoule de 50	50 à 300 toutes les 4 semaines	DRT = 1 DOJ
DÉCANOATE DE ZUCLOPENTHIXOL	Ampoule de 200	100 à 400 toutes les 3 à 4 semaines	DRT = 5 à 8 DOJ
RISPERIDONE	Ampoule de 25, 37,5 et 50	25 à 37,5 tous les 14 jours	DRT = 10 DOJ

Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

2.4. PROBLEMATIQUES

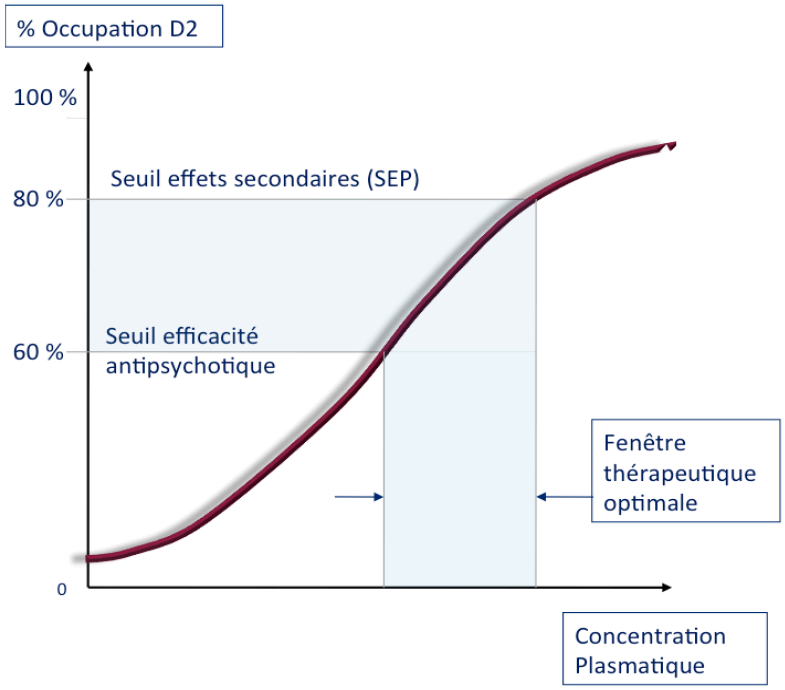
Ces valeurs sont des moyennes et sont donc très variables. Elles dépendent de nombreux facteurs qui interviennent entre la posologie délivrée et l'effet thérapeutique. Mais il s'agit de moyennes qui ne tiennent pas compte de la variabilité individuelle de chaque patient qui vient interférer entre la dose ingérée et la concentration plasmatique, donc le taux d'occupation des récepteurs.



(Hiemke 2011)

2.5. CONSEQUENCES

En conséquence, depuis plusieurs années il est recommandé de s'appuyer sur le dosage plasmatique des antipsychotiques. La référence n'est donc plus la posologie prescrite mais la dose plasmatique visant à atteindre la cible thérapeutique.



Occupation des récepteurs dopaminergiques en fonction de la concentration plasmatique

Cette approche entre le taux plasmatique et le taux d'occupation des récepteurs est confirmée par les études suivantes :

- Une étude proposée par Veselinovic en 2019 et al. porte sur l'association entre la concentration plasmatique et l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2.

  Cette étude randomisée se base sur la question de l'échec des traitements chez les patients schizophrènes, et part du postulat qu'outre la résistance au traitement, une faible observance peut être liée à la symptomatologie persistante ou aux effets secondaires de traitements. Or, ces effets indésirables peuvent être majorés par une toxicité médicamenteuse accrue, qui serait en lien avec une concentration plasmatique trop élevée. Les auteurs cherchent à montrer que l'estimation de l'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 est corrélée à la dose plasmatique, ainsi qu'à l'évaluation de scores de bien être "mental" d'une part et "physique" d'autre part.

  En conclusion les auteurs retrouvent effectivement une association entre le taux d'occupation estimé du récepteur D2 et les scores subjectifs d'évaluation de bonne santé. Par ailleurs, leurs résultats retrouvent par exemple pour l'aripiprazole une association significative entre une estimation haute de l'occupation de ces récepteurs, et un score de bien être faible, donc des effets indésirables invalidants, justifiant ainsi un dosage précis de la posologie d'antipsychotique qui peut être contrôlé par la surveillance des concentrations plasmatiques.

Le tableau suivant montre la concentration plasmatique d'antipsychotique et l'estimation de l'occupation des récepteurs D2.

	Concentration dans le plasma (ng/mL)	Dose délivrée (mg)	Estimation de l'occupation des récepteurs D2
Halopéridol	2,2	4,1	66,4%
Flupentixol	4,7	6,3	79,5%
Quetiapine	308,6	560	
Olanzapine	41,9	17	77,8%
Aripiprazole	205,2	15,5	88,2%

Dopamine D2 Receptor Occupancy Estimated From Plasma Concentrations of Four Different Antipsychotics and the Subjective Experience of Physical and Mental Well-Being in Schizophrenia

- Ces résultats confirment ceux d'une étude de 2011 menées par Uchida et al. visant à évaluer le taux d'occupation des récepteurs D2 en fonction de la concentration plasmatique d'antipsychotiques (Rispéridone, Clozapine, Olanzapine, halopéridol). Cette étude conclut que les taux d'occupation des récepteurs D2 peuvent être prédits par les taux plasmatiques de traitements antipsychotiques. Par ailleurs les auteurs expliquaient que cette prédictibilité est plus précise pour la Clozapine.

Certains auteurs ont ainsi déterminé des fourchettes thérapeutiques de référence (Hiemke 2011), avec des concentrations recommandées de médicaments qui indiquent

- une limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique induite par le traitement est relativement peu probable
- Une limite supérieure au-dessus de laquelle la tolérance diminue et où il est peu probable que l'effet thérapeutique puisse encore être amélioré.

Le tableau suivant définit les intervalles thérapeutiques de référence des principaux neuroleptiques antipsychotiques.

Antipsychotiques	Intervalle thérapeutique de référence (ng/mL)
Amisulpride	100 - 320
Aripiprazole	100 - 350
Clozapine	350 – 600
Halopéridol	1 – 10
Olanzapine	20 – 80
Paliperidone	20 – 60
Rispéridone	20 – 60
Quetiapine	100 – 500
Zuclopenthixol	4 – 50

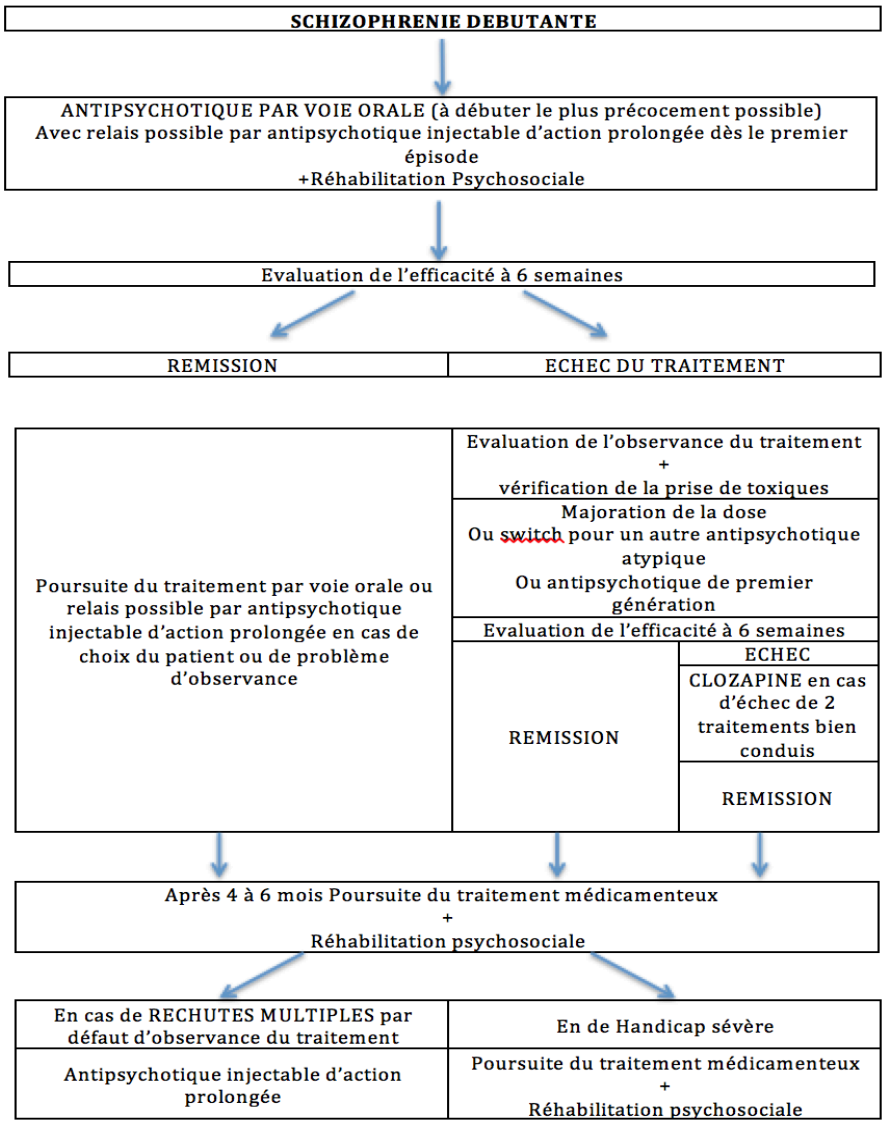
Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

Ces normes sont basées sur la population générale et non applicable à tous les patients. En effet chaque patient peut présenter une réponse thérapeutique optimale avec une concentration plasmatique du traitement différente de cette plage de référence. Le suivi des patients pourrait donc être mieux guidé par la détermination de concentrations thérapeutiques individuelles, ce qui renforce l'intérêt de la pratique des dosages du taux plasmatique.

3. PRESCRIPTION DES ANTIPSYCHOTIQUES

Afin de définir au mieux l'intérêt du dosage du taux plasmatique d'antipsychotiques, dans ce chapitre seront traités les consensus actuels de prescription des antipsychotiques pour répondre à la question de la cible thérapeutique et de la réponse clinique dans 2 situations :

- à la phase aigue
- au long court



(Recommandations Vidal)

3.1.1. A LA PHASE AIGUE :

L'initiation d'un traitement antipsychotique se fait aux doses minimales efficaces, en prenant en compte l'état général du patient. Environ 40% des patients ne répondent pas aux doses recommandées (Vandel 2008), ce qui conduit souvent à la prescription de doses majorées.

La plupart des études semblent suggérer que plus l'introduction thérapeutique est rapide, meilleur est le pronostic. Par ailleurs plusieurs études suggèrent que plus la réponse thérapeutique est longue, plus son efficacité diminue, d'autant plus en cas de retard de prise en charge. (McGorry et al, 2001)

Les posologies sont donc proposées par l'industrie pharmaceutique, à des doses recommandées qui indiquent d'une part la limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique induite par un médicament est relativement peu probable, et la limite supérieure au-dessus de laquelle la tolérance diminue ou au-dessus de laquelle il est relativement peu probable que l'effet thérapeutique puisse encore être améliorée. Cependant les "Normes" basées sur la population générale, ne sont pas nécessairement applicables à tous les patients. Les patients peuvent présenter une réponse thérapeutique optimale sous une concentration de médicament différente de cette plage de référence.

La plupart des consensus proposent des variables de posologies et les adaptations qui en découlent mais n'incluent pas la variabilité interpersonnelle de chaque patient.

Plusieurs facteurs doivent être pris en compte:

- Le métabolisme du patient lui-même (métaboliseurs rapides ou lents)
- Les facteurs endogènes (âge, sexe, poids)

- Les facteurs exogènes:
    - le mode de vie (tabac, alcool, alimentation)
    - les traitements annexes (antiépileptiques, antidépresseurs)
- La survenue d'effets indésirables (Effets extrapyramidaux)
- l'efficacité du traitement sur la symptomatologie.

La psychopharmacologie pourra être mieux guidée par l'identification de "concentrations thérapeutiques individuelles" d'où l'intérêt du dosage thérapeutique des antipsychotiques. Il permettrait ainsi d'envisager des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques pour lesquelles le taux d'occupation des récepteurs D2 serait compris entre 60 et 80%

- Une étude de 2006 (Barbui) rapporte que presque un tiers (28%) des patients reçoivent une dose excessive d'antipsychotique, rejoignant les résultats d'une autre étude faisant part de presque un patient sur cinq (17%) traités par des doses supérieures aux recommandations. Selon cet article, la posologie optimale relèverait, comme cité plus haut, de la symptomatologie de l'épisode actuel, de la sensibilité aux traitements, de la comorbidité associée et des traitements antérieurs.

En cas d'inefficacité du traitement, c'est à dire du constat d'aucune amélioration clinique après un délai de 3 à 6 semaines, un switch de traitement doit être envisagé. Compte tenu du risque important de rechute en cas d'absence de traitement d'entretien dans l'année qui suit l'épisode aigu, le traitement doit être poursuivi pour une durée d'un à deux ans.

- Chen et al, en 2018 ont cherché à trouver des facteurs prédictifs de non réponse aux traitements antipsychotiques de seconde génération. Le but de leur article est d'étudier la relation entre la diminution précoce des symptômes psychotiques, et la réponse finale au traitement des patients atteints de schizophrénie, et ainsi de déterminer le meilleur moment pour choisir de poursuivre ou de switcher le traitement initial. La symptomatologie est évaluée par l'échelle PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale). La principale notion relevée par les auteurs est que les modifications précoces du score PANSS total dès la deuxième semaine permet de prédire la réponse à la douzième semaine de traitement. En effet l'absence de réponse à la deuxième semaine a une valeur prédictive négative (VPN) plus élevée qu'en première, troisième voire huitième semaine.

  Ainsi les auteurs concluent sur le fait qu'un traitement antipsychotique de seconde génération doit être réévalué en cas d'absence de réponse thérapeutique dès la deuxième semaine. En cas de réponse partielle, une nouvelle évaluation de deux semaines est nécessaire.

Ainsi en cas de réponse partielle ou insuffisante après ces deux premières semaines, le dosage permettrait de savoir plus rapidement si le patient ne répond pas au traitement (dans le cas où le taux serait dans la norme thérapeutique) ou si la dose prescrite est insuffisante du fait des particularités du patient (dans le cas où le taux serait inférieurs à la dose thérapeutique) avec donc les conséquences sur les décisions thérapeutiques : soit envisager un switch du traitement, soit une augmentation de la dose prescrite.

En cas de résistance à deux traitements antipsychotiques bien conduits, les recommandations s'orientent alors vers la prescription de CLOZAPINE.

Notons dès à présent que pour ce dernier traitement un dosage du taux plasmatique des patients en bénéficiant est réalisé de manière régulière.

3.1.2. AU LONG COURT

Le traitement antipsychotique est, dans le cas de la schizophrénie, un traitement au long cours sur plusieurs années qui doit de plus être stable.

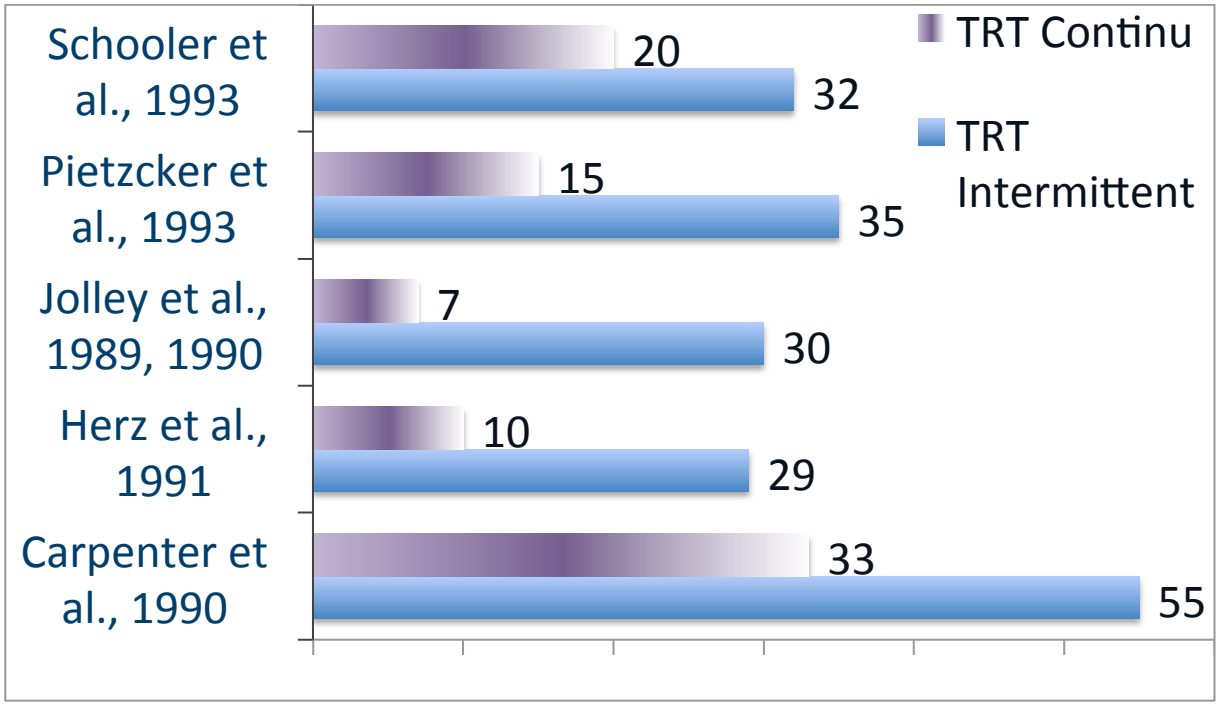
Mais de multiples facteurs vont interférer avec cette exigence que la cible thérapeutique doit rester dans la zone de 60 % à 80 % de saturation des récepteurs D2, et ce sur le long cours :

- Mode de vie du patient,
- Consommations de toxiques,
- Apparition de comorbidités et donc prescription de traitements annexes,
- Observance du traitement

Il sera donc nécessaire de s'assurer tout au long du suivi que la cible thérapeutique, donc l'intervalle de concentration plasmatique pour lequel le taux de saturation des récepteurs est optimal, est bien atteint.

La poursuite d'un traitement d'entretien permet de limiter le risque de rechutes, c'est à dire la réapparition de symptômes après une période de rémission. Celle-ci est plus fréquente dans les cinq années suivant le diagnostic. Sans traitement d'entretien, on observe dans 60% des cas une rechute dans l'année qui suit et dans 75 à 90% des cas, une rechute dans les deux ans. Le risque de rechute est diminué d'environ 30% grâce au traitement.

Le diagramme suivant montre le taux de rechute en fonction du temps chez les patients bénéficiant d'un traitement soit continu soit intermittent, dans différentes études.



Sur le long court, le suivi thérapeutique doit prendre en considération l'évolution du patient sur le plan clinique et donc de la symptomatologie, l'apparition d'effets indésirables ou secondaires invalidants, la survenue d'autres pathologies pouvant imposer des modifications du traitement. Le lien soignant - soigné est à entretenir afin de favoriser une observance correcte.

Un switch thérapeutique peut être à envisager en cas d'apparition d'effets secondaires invalidants, ou lors d'un échappement thérapeutique.

L'introduction d'un antipsychotique à action prolongée peut également favoriser la surveillance thérapeutique concernant les soignants, et l'observance thérapeutique du patient.

Il serait ainsi utile de pouvoir bénéficier d'un outil reproductible qui permettrait le suivi thérapeutique au long cours des patients souffrant de schizophrénie et traités par antipsychotiques. Cet outil pourrait aider à optimiser la dose efficace de traitement prescrit selon un intervalle thérapeutique en dessous duquel le traitement serait inefficace, au delà duquel les effets secondaires seraient invalidants, sans amélioration clinique supplémentaire.

Actuellement la plupart des psychiatres adaptent la posologie des antipsychotiques en fonction de la réponse clinique. Il apparaît nécessaire de les informer sur les avantages de la surveillance du dosage plasmatique de ces traitements. De cette manière, le risque d'apparition d'effets indésirables invalidants et de surdosage pourrait être amendé. Le bénéfice pourrait être majeur en terme d'efficacité de prise en charge et également en terme de coût.

Cet intervalle de dose pour lequel l'occupation des récepteurs D2 est considérée comme efficace semble donc l'objectif thérapeutique à atteindre. Cette recommandation de dose optimisée pose plusieurs problèmes sur le plan pratique. De fait actuellement, les doses recommandées pour la prise en charge des épisodes psychotiques sont des moyennes, et peuvent différer selon les auteurs. Remington en 2005 proposait des doses thérapeutiques pour lesquelles les récepteurs D2 seraient occupés de manière optimales : par exemple 2mg pour l'Halopéridol, entre 2 et 3mg pour la Rispéridone ou encore 10mg pour l'Olanzapine. Ces recommandations sont différentes de celles proposées par d'autres auteurs ou encore par le Vidal.

Ainsi, cette recherche de la dose la plus adaptée dans le but d'une réponse clinique optimale a conduit à proposer l'utilisation du dosage de la concentration plasmatique afin d'adapter les doses des traitements antipsychotiques.

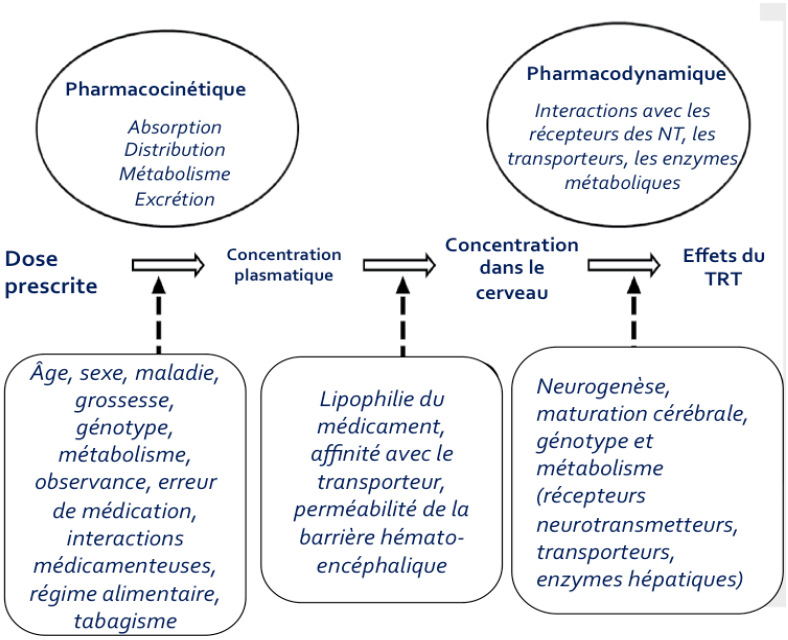
Il n’est parfois pas retrouvé de corrélation entre la posologie prescrite et l’effet clinique. L’intérêt est donc de rechercher la raison pour laquelle certains patients ne répondent pas au traitement. Les consensus ne tiennent que peu compte de la variabilité interindividuelle importante de chaque patient. En effet, plusieurs facteurs viennent interférer entre la posologie prescrite et le taux d’occupation de ces récepteurs dopaminergiques D2 (Hiemke 2017).

4. FACTEURS DE VARIATION DES TAUX PLASMATIQUES :

4.1. GENERALITES

Le but du dosage plasmatique est donc de rechercher le taux plasmatique du médicament pour lequel la réponse thérapeutique est optimale, et donc les récepteurs D2 sont saturés pour une fourchette comprise entre 60 et 80%.

Ces taux plasmatiques peuvent être soumis à des variations en fonction de nombreux facteurs. La variabilité interindividuelle de chaque patient fait constater une réponse thérapeutique différente pour des prescriptions de doses équivalentes. Un facteur primordial semble être la variabilité du métabolisme de chaque patient, qui serait à l'origine de variations importantes de la concentration plasmatique. On identifie ainsi plusieurs facteurs capables de modifier la concentration plasmatique.



Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017

4.2. FACTEURS INFLUENCANT LA CONCENTRATION PLASMATIQUE

Les facteurs pouvant impacter la concentration plasmatique sont les suivants :

- Les facteurs endogènes
  - Le métabolisme du patient (métaboliseurs rapides ou lents)
  - Âge,
  - Sexe,
  - IMC
  - Origine ethnique

- Les facteurs exogènes:
  - Le mode de vie (tabac, alcool, alimentation)
  - Les traitements annexes en cas de comorbidité associée (antiépileptiques, antidépresseurs)

4.2.1. LES CYTOCHROMES

4.2.1.1. DIFFERENTES FAMILLES

Une des raisons de la réponse thérapeutique partielle ou de l'apparition d'effets indésirables invalidants est connue pour être la variabilité génétique du cytochrome CYP450, notamment le CYP2D6. (Lisbeth2015) qui métabolise la plupart des psychotropes et donc des antipsychotiques.

cytochrome P450 Wikipedia

La superfamille des cytochromes P450 est divisée en familles (CYP 1, CYP 2 et CYP3) puis en sous-familles (CYP 1A, 1B ; CYP 2A, 2B, 2C, 2D, 2E ; CYP 3A) et enfin en plusieurs dizaines d'iso-enzymes, ce qui explique leur dénomination selon l'exemple du tableau suivant :

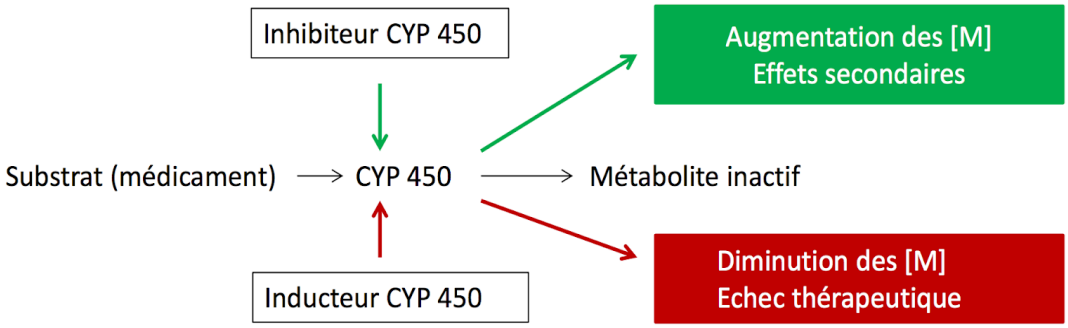
CYTOCHROME P450	FAMILLE	SOUS - FAMILLE	GENE
CYP	3	A	4

Cinq de ces iso-enzymes sont impliqués dans le métabolisme d'environ 90% des médicaments couramment utilisés : CYP 1A2, CYP 2C19, CYP 2D6 et CYP 3A4.

Chez l'homme, le CYP 3A4 représente environ 30% des cytochromes hépatiques et il est responsable du métabolisme de près de 60% des médicaments.

Chez l'être humain environ 18 familles de cytochromes ont été décrites. Quatre d'entre elles sont majoritairement impliquées dans le métabolisme des antipsychotiques. L'activité de ces enzymes (CYP2D6, CYP2C9 et CYP2C19 et CYP3A4) a montré une grande variabilité interpersonnelle.

4.2.1.2. INDUCTEUR / INHIBITEUR



L'induction enzymatique est une majoration du métabolisme, et donc de l'élimination des médicaments, ce qui réduit la concentration plasmatique dans l'organisme. Elle est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours. Cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur (Agence Nationale de Sécurité du Médicament).

A l'inverse, l'inhibition enzymatique s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP et répond schématiquement à deux mécanismes :

- une inactivation irréversible du CYP par l'inhibiteur,
- une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances soit administrés simultanément, soit fixées et métabolisées par le même CYP.

Le deuxième mécanisme est le plus fréquent, et résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour l'enzyme considérée, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. Ainsi en fonction de leur degré d'affinité pour une enzyme, certains médicaments vont inhiber le métabolisme des médicaments qui ont le moins d'affinité. Cette inhibition conduit à une majoration de la concentration plasmatique du second médicament dans l'organisme. (ANSM)

Le tableau suivant détaille les principaux médicaments agissant sur l'activité des cytochromes. Lorsqu'ils sont prescrits, ils interfèrent donc avec le métabolisme des antipsychotiques.

	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2	CYP 2D6
INDUCTEUR + **DIMINUE** la concentration plasmatique	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine	Antibiotiques: Rifampicine	Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne Autres: TABAC omeprazole ~~Rifampicine~~	
INHIBITEUR – **AUGMENTE** la concentration plasmatique	Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse		Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Ciprofloxacine Cimetidine Isoniazid Norfloxacine ~~Rifampicine~~	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE LEVOMEPROMAZINE Cardiotropes: Amiodarone Antihistaminique: Cimetidine Antirétroviral: Ritonavir Antifongique: Terbinafine

(ANSM)

4.2.1.3. EFFETS SUR LES ANTIPSYCHOTIQUES

En 2012 Patteet décrit l'effet des cytochromes sur les antipsychotiques suivants :

- La Clozapine est métabolisée par le CYP1A2 qui aboutit à 2 métabolites, norclozapine (démethylation) et Clozapine-N-oxyde (oxydation). Cette dernière est réversible, ce qui expliquerait les variations de concentration plasmatique chez les patients. Le dosage de son métabolite la norclozapine présente l'avantage d'une demie vie allongée et moins de variation quotidienne que la Clozapine plasmatique. Le taux plasmatique de Clozapine peut être influencé par de nombreux facteurs, comme l'âge, le sexe, le poids mais aussi le tabac.

- L'Aripiprazole quant à lui ne semble pas souffrir de variation de concentration plasmatique en lien avec une baisse de l'efficacité de la fonction rénale, hépatique, ni du genre ou de l'âge, ni même de la consommation de tabac.

- L'Olanzapine est métabolisée principalement par CYP1A2. Les inhibiteurs de ce dernier, tels que la Fluvoxamine, peuvent majorer les concentrations plasmatiques.

- La Rispéridone est principalement métabolisée par le CYP2D6. Les inhibiteurs de cette enzyme vont augmenter la concentration plasmatique 9-OH-Risperidone.

- La Palipéridone (9-OH-Rispéridone) est le métabolite actif majeur de la Rispéridone. Les concentrations plasmatiques varient principalement avec la fonction rénale.

On retrouve dans le tableau suivant les principaux enzymes métabolisant la plupart des antipsychotiques :

Antipsychotique		CYP2D6	CYP3A4	CYP1A2
Seconde Génération	Aripiprazole	★	✪	
	Clozapine			★
	Olanzapine	✪		★
	Palipéridone	★	✪	
	Quetiapine		★	
	Risperidone	★	✪	
Première Génération	Chlorpromazine	★		★
	Halopéridol	★	★	
	Loxapine	★	★	★
	Zuclopentixol	★		

Les antipsychotiques de première et seconde génération.

★ Métaboliseur primaire

✪ Métaboliseur secondaire

4.2.1.4. METABOLISME ET PHARMACOGENETIQUE

4.2.1.4.1. Aspect génétique

Plusieurs études traitent du phénotype des patients qui permettrait d'anticiper les variations de concentrations plasmatiques en lien avec le métabolisme propre du patient :

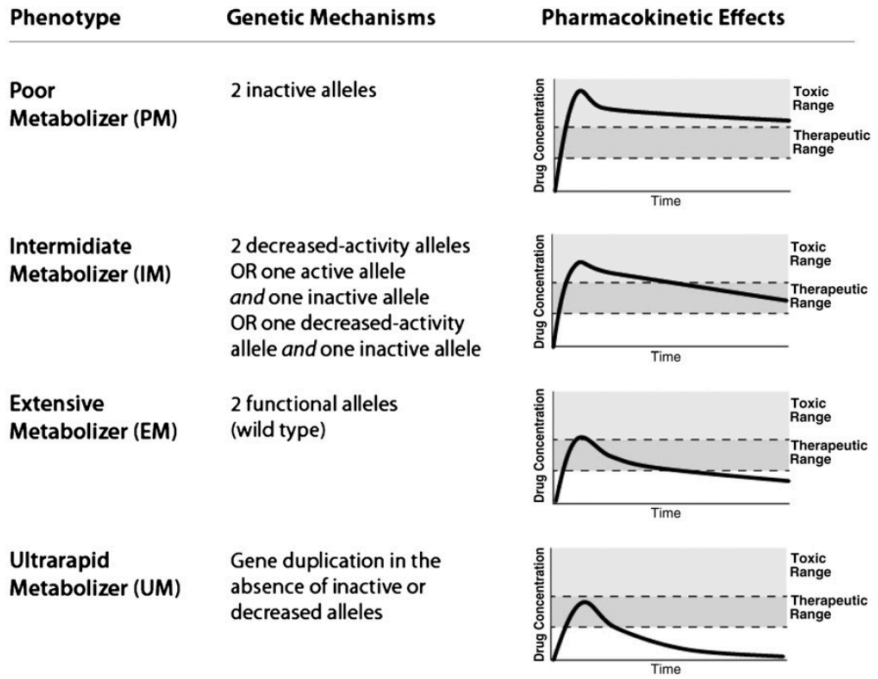
- Lisbeth et al dans un travail publié en 2015 proposaient une évaluation de l'impact du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur les taux plasmatiques d'antipsychotiques métabolisés par celui-ci en prenant compte d'associations thérapeutiques avec des inhibiteurs du CYP2D6. Cette étude était menée sur 82 patients traités par Aripiprazole, Halopéridol, Rispéridone, Palipéridone et/ou Zuclopenthixol. Ces patients étaient traités à des doses "stables" ce qui signifie que leurs posologies n'avaient pas été modifiées dans les 7 jours précédents, ou, pour les patients bénéficiant d'un traitement injectable retard, qu'ils aient bénéficié d'au moins 2 injections. Le génotypage du CYP2D6 était réalisé par détection d'allèles sur le chromosome 22. Les allèles sont définis soit comme fonctionnant normalement, soit avec une fonction diminuée, ou encore avec une fonction défectueuse.

  Cela permet de classer les patients en 5 groupes en fonction de leur score d'activité (AS) :

  - Les Métaboliseurs Lents (AS 0) représentant 8,5%
  - Les Métaboliseurs Intermédiaires (AS 0,5 - 1) représentant 3,7%
  - Les Métaboliseurs « Extensifs »:
    - EMs (faible activité) (AS 1-1,5) représentant 52,4%

- EMf (activité rapide) (AS 2) représentant 28%
- Les Métaboliseurs Ultrarapides (AS>2) représentant 6,1%

Comme le montre le tableau suivant ces différents types de métaboliseurs ont une influence importante sur les taux plasmatiques circulants d'antipsychotique (et donc sur le taux d'occupation des récepteurs D2) :



Différents types de métaboliseurs (Ravyn 2013)

Par ailleurs dans cette étude, pour chaque traitement prescrit, la concentration plasmatique de la molécule et de son métabolite actif était calculée ce qui permettait d'établir le ratio métabolite/parent (M/P) et le rapport concentration/dose (C/D), notions qui seront décrites dans le chapitre suivant. Dans cette étude, pour chaque molécule d'antipsychotique étudiée, l'influence du type de métaboliseur était interprétée :

1. Aripiprazole : Les patients Métaboliseurs Lents nécessitent une diminution de la posologie journalière.
2. Haloperidol : l'augmentation de la concentration du métabolite actif (Haloperidol Réduit) démontrait un rôle partagé des CYP2D6 et 3A4. Il semble néanmoins nécessaire de prévoir une diminution de la dose d'environ 50% chez les Métaboliseurs Lents, tandis qu'une majoration de dose était nécessaire chez les Métaboliseurs Ultrarapides.
3. Risperidone : Le rapport concentration/dose était augmenté significativement chez les Métaboliseurs lents, ce qui rejoint les résultats précédemment décrits. L'ajustement des posologies est à prévoir pour les Métaboliseurs Ultrarapides et les patients bénéficiant de traitements inhibiteurs du CYP2D6. Pour les patients Métaboliseurs Lents ou intermédiaires, il serait utile d'utiliser un antipsychotique indépendant du CYP2D6.
4. Concernant la Paliperidone, son métabolisme limité n'est que peu influencé par le polymorphisme génétique du CYP2D6.
5. Enfin le Zuclopenthixol montre une diminution de 30% du C/D chez les Métaboliseurs Ultrarapides. Une adaptation de la dose est à envisager chez les PM et IM.

D'une manière générale, cette étude nous montre qu'un dosage des taux plasmatiques d'antipsychotique peut être associé de manière légitime à un génotypage du CYP2D6 afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

- Ravyn et al, dans une revue de la littérature de 2013, détaillent la place de la pharmacogénétique dans le suivi de la prescription d'antipsychotiques. En

effet, les cytochromes P 450 présentent une grande variabilité génétique et un polymorphisme important. En fonction de ce polymorphisme, leur fonctions peuvent être altérées, et leurs représentations réduites ou à l'inverse majorées. Ceci entraine des variations de concentrations plasmatiques qui peuvent alors soit être infra-thérapeutiques, soit au contraire être toxiques pour l'organisme du patient. En se basant sur une revue de la littérature, cet auteur propose ainsi des suggestions d'adaptation des doses prescrites de certains neuroleptiques en fonction du génotype du CYP2D6 de chaque patient. Ses résultats rejoignent ceux de l'étude de Lisbeth.

Il propose par exemple pour l'Aripiprazole une diminution de la dose maximale d'environ 67% pour les métaboliseurs lents. Autre exemple pour l'Haldol, il recommande de réduire la dose prescrite de 50% chez ces mêmes métaboliseurs lents. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Antipsychotique	Phénotype	Effets sur la présentation clinique	Recommandations
ARIPIPRAZOLE	Métaboliseurs Lents (ML)	la demie vie est majorée de 75 à 146h	réduire la dose maximale d'environ 67%
	Métaboliseurs Intermédiaires (MI)		
	Métaboliseurs Ultrarapides (MU)	indéterminée	
CLOZAPINE	ML, MI, MU	Aucune modification relevée	Aucune recommandation
HALOPERIDOL	ML	Majoration des concentrationS plasmatiques avec majoration des effets extrapyramidaux	réduire la dose de 50% ou switch thérapeutique
	MI	Majoration des concentrations plasmatiques	Aucune recommandation
	MU	Apparition d'effets paradoxaux	
OLANZAPINE	ML, MI, MU	CYP2D6 n'est pas un enzyme majeur du métabolisme du traitement	Aucune recommandation
RISPERIDONE	ML	Majoration des effets indésirables: allongement QTc, effets extrapyramidaux	Aucune recommandation concernant l'adaptation de la dose Ajustement de la dose en fonction de la présentation clinique
	IM, UM	Non déterminé	Non déterminé

(Ravyn 2013)

Ainsi, une faible concentration plasmatique à un état stable de la posologie rendra compte d'un métabolisme rapide, et à l'inverse une concentration plasmatique élevée révèlera un métabolisme lent.

D'une manière générale, ces études indiquent qu'un dosage des taux plasmatiques d'antipsychotique peut être associé de manière légitime à un génotypage du CYP2D6 afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

Actuellement, la plupart des praticiens adaptent la dose journalière d'antipsychotique en fonction de la réponse clinique de chaque patient. Ils devraient être avisés des avantages du dosage des taux plasmatiques d'antipsychotiques, et plus spécifiquement de ceux métabolisés par le CYP2D6. De cette manière, il serait plus facile d'anticiper les sous ou surdosage en pratique et ainsi prévenir les risques d'apparition d'effets secondaires ou indésirables, voire de non réponse à un traitement donné. Le bénéfice pourrait être majeur en terme d'efficacité de prise en charge mais, et c'est la une limitation pratique importante, le génotypage est une technique couteuse et pas toujours aisément accessible. C'est pour cela que d'autres auteurs ont décrit des moyens plus accessibles pour déterminer le phénotypage de chaque patient.

4.2.1.4.2. Utilisation du ratio métabolique

- Dans une étude publiée en 2014, Mannheimer et al proposent d'utiliser le ratio métabolique de la Rispéridone afin de déterminer le phénotype individuel du CYP2D6 chez les patients schizophrènes, en d'autres termes le profil métabolique du patient.

$$Ratio\ Métabolique = \frac{\text{Rispéridone}}{9 - OH - Rsipéridone}$$

Cette étude portait sur 89 sujets traités par Rispéridone parmi 775 patients souffrant de troubles psychotiques. Le dosage des taux plasmatiques de Rispéridone et de son métabolite actif était réalisé de manière

conventionnelle. En parallèle un génotypage du CYP2D6 était effectué par PCR et les allèles étaient classés en fonction du nombre de copies du gène codant pour le cytochrome étudié. Les patients étaient ensuite classés comme suit :

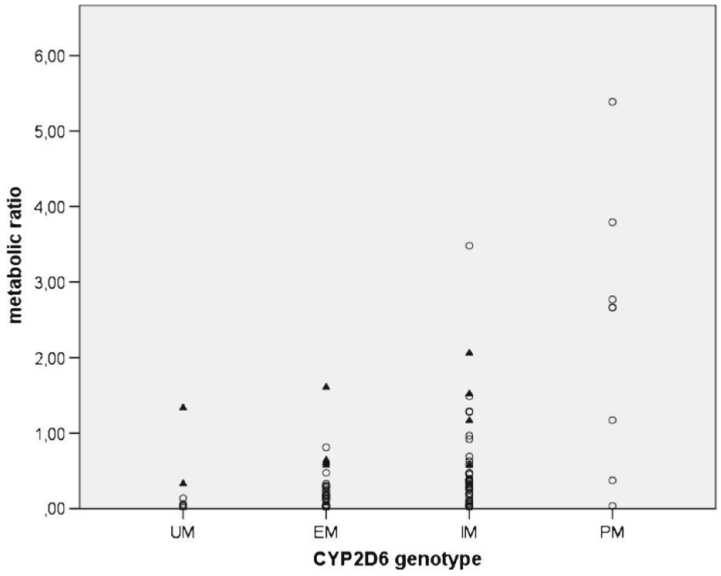
- Métaboliseurs Ultra rapides
- Métaboliseurs Lents
- Métaboliseurs Extensifs (EM)
- Métaboliseurs Intermédiaires (IM)

Sur le plan génétique, un patient disposant sur son ADN de :

- Deux allèles inactivés correspond à un métaboliseur faible (PM)
- Deux allèles dont l'activité est diminuée, ou n'ayant qu'un allèle actif ou dont l'activité est faible était défini comme métaboliseur intermédiaire (IM).
- Deux allèles fonctionnels est classé en tant que métaboliseur rapide ou "extensifs" (EM).
- Enfin les patients dont les allèles sont activés et dupliqués, et ne présentant aucun allèle dont l'activité est ralentie sont classé comme métaboliseur ultrarapide (UM).

Les patients qui bénéficiaient de traitements connus comme inhibiteurs du CYP2D6 étaient évincés. Le dosage des taux plasmatiques de Rispéridone permet donc le calcul du ratio métabolique.

Comme le montre le diagramme suivant, le ratio métabolique est augmenté chez les Métaboliseurs Lents, et diminué chez les Métaboliseurs Ultrarapides :



Mannheimer - 2014

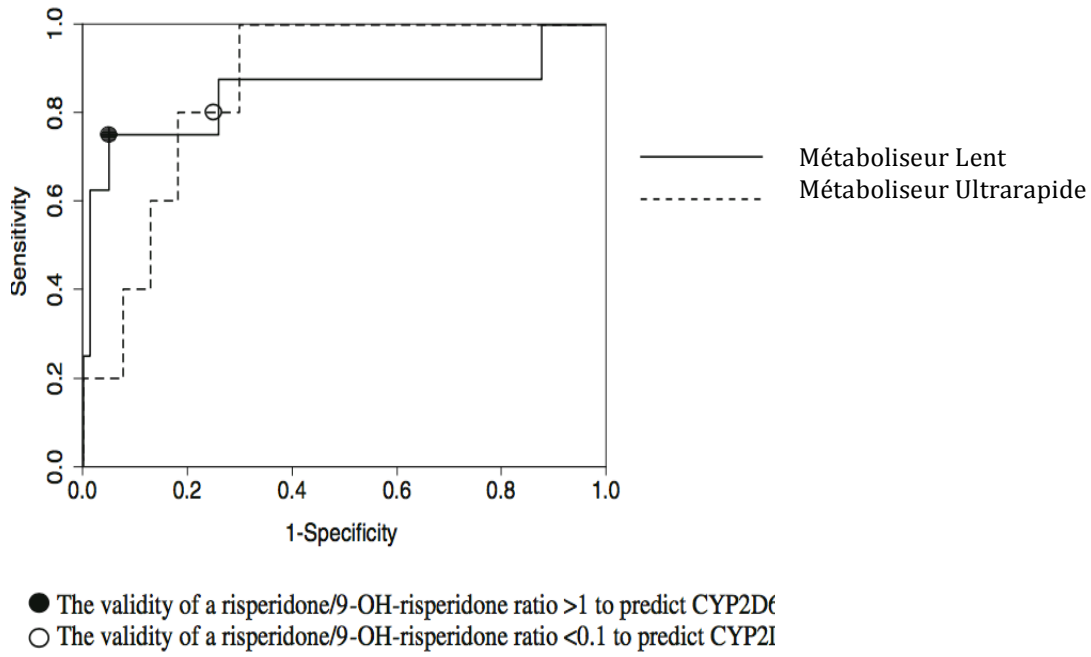
Une comparaison entre les taux plasmatiques de Rispéridone et 9-OH-Rispéridone, et le ratio métabolique en fonction de chaque génotype est retrouvée dans le tableau suivant. Il met en évidence que la part active de Rispéridone dans le sang augmente de manière significative des Métaboliseurs les plus rapides aux Métaboliseurs Lents. En revanche ces résultats ne sont pas significatifs si l'on prend en compte uniquement le dosage du métabolite actif 9-OH-rispéridone.

Ils confirment donc que le ratio métabolique est majoré chez les patients dont le métabolisme du CYP2D6 est le plus lent (Métaboliseurs lents) et en conséquence que le calcul du ration métabolique est un reflet fidèle du phénotype de ce cytochrome, ce qui permet de faire l'économie d'un génotypage de celui-ci.

Génotype	Métaboliseurs Ultra rapides	Métaboliseurs extensifs	Métaboliseurs intermédiaires	Métaboliseurs Lents
RISPERIDONE (nmol/L/mg)	0,5	1,6	3,6	18
9-OH-RISPERIDONE (nmol/L/mg)	10	15	13	8,3
Ratio Métabolique	0,04	0,17	0,30	2,7
Part active	12	16	17	25

Pour illustrer l'utilité du ratio métabolique les auteurs ont utilisé une courbe ROC afin de déterminer la sensibilité et la spécificité des divers aspects de cette étude :

- Un ratio > 1 prédit donc un génotype de Métaboliseur Lent
- Un ratio < 0,1 est en faveur d'un génotype de Métaboliseur Ultrarapide



Mannheimer - 2014

	R>1 = Métaboliseurs Lent	R<1 = Métaboliseurs Ultrarapides
Sensibilité	75	80
Spécificité	95	77
Valeur Prédictive Positive (VPP)	60	18
Valeur Prédictive Négative (VPN)	97	98

En résumé cette étude permet de conclure que 75% (6/8) des patients dont le ratio métabolique est supérieur à 1 peuvent être considérés comme Métaboliseurs Lents.

Il est à noter que dans une analyse rétrospective de Mannheimer en 2008, des patients bénéficiant de traitements agissant en tant qu'inhibiteurs du CYP2D6 étaient considérés pour plus de la moitié (5/9) comme métaboliseurs lents quel que soit leur génotype. Les traitements associés considérés comme les plus "inhibiteurs" étaient la Paroxétine, le Bupropion et la Fluoxétine. D'autres sont à citer, notamment la Sertraline, la Duloxétine, la Levomepromazine et l'Amiodarone.

Les résultats de cette étude permettent d'envisager que le calcul ratio métabolique serait un outil particulièrement intéressant dans la prise en charge des patients psychotiques et notamment chez ceux bénéficiant de traitement interagissant possiblement avec le CYP2D6.

- Kneller al en 2019 confirment le rôle important du dosage de la concentration plasmatique de Rispéridone et de son métabolite actif (9-OH-rispéridone) et ainsi du calcul du ratio métabolique en proposant une étude qui permet d'envisager un moyen reproductible et simple de définir le phénotype des patients bénéficiant de traitements métabolisés par le CYP2D6. Le principal

modèle retenu pour évaluer indirectement le phénotypage des patients est donc la détermination des taux plasmatiques et le calcul du ratio métabolique pour adapter au mieux la prise en charge médicamenteuse des patients.

Ce calcul du ratio métabolique ne se limite pas à la Rispéridone et il a été évalué pour différentes molécules d'antipsychotiques

Antipsychotique	Métabolite	Ratio Métabolite/Parent	Cytochrome
Aripiprazole	Déhydroaripiprazole	0,3 – 0,5	CYP2D6 – CYP3A4
Clozapine	N-Desmethyl-Clozapine	0,45 – 0,79	CYP 1A2 – CYP2C19
Haloperidol	Haloperidol Réduit	0,14 – 0,42	CYP2D6
Olanzapine	N-Desmethyl-Olanzapine	0,1 – 0,3	CYP1A2
Quetipaine	N-désakylQuetiapine	0,54 – 3,10	CYP3A4
Risperidone	9-OH-Risperidone	3,6 – 22,7	CYP2D6

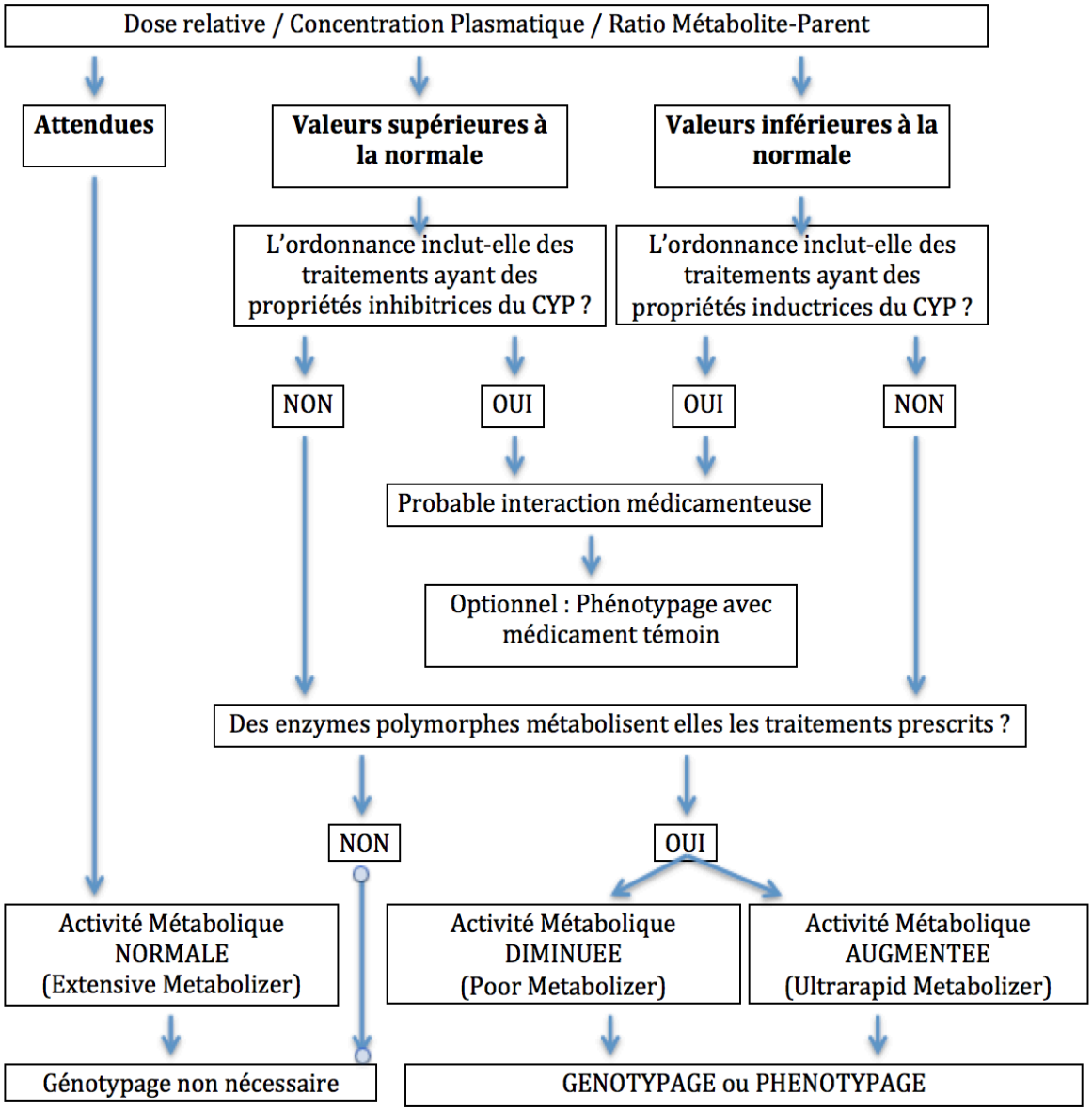
(Hiemke 2017)

4.2.1.4.3. Place du Génotypage dans un arbre décisionnel

En toute rigueur scientifique, Hiemke propose en 2017 l'arbre décisionnel suivant, en s'appuyant sur le dosage du taux plasmatique d'antipsychotique et sur le calcul du ratio métabolique. Cet auteur tient compte par ailleurs des possibles autres

traitements qui interfèrent avec d'autres. Tandis que d'autres auteurs proposent le phénotypage en priorité, Hiemke, lui, le place au second plan.

L'arbre décisionnel suivant détaille les indications du phénotypage dans la prise en charge.



(Hiemke 2017)

Hiemke et al. rédigent en conséquence en 2017 un consensus concernant les modalités d'utilisation du dosage des taux plasmatique d'antipsychotique et émettent des indications concernant le phénotypage des patients.

Ils distinguent 2 modalités de situations nécessitant un phénotypage :

- Avant la prescription du traitement : si le traitement présente un risque de toxicité élevée, ou si le patient est traité avec un médicament dont le métabolisme présente une large variabilité individuelle et entraîne un risque de toxicité
- Après la prescription du traitement : si des concentrations plasmatiques sont inhabituelles pour définir le statut métabolique du patient.

En cas d'anomalie lors du dosage de la concentration plasmatique et du calcul des ratios utiles aux suivis, tels que le ratio métabolique ou la dose relative, plusieurs éventualités s'offrent aux prescripteurs.

1. Soit les valeurs sont supérieures à la normale, dans ce cas il convient de vérifier que l'ordonnance ne contient pas de traitement ayant des propriétés inhibitrices sur les cytochromes qui métabolisent le traitement étudié.
2. Soit les valeurs sont inférieures à la normale, il faut donc rechercher dans l'ordonnance un traitement ayant des propriétés inductrices des enzymes.

A cette question de la possibilité de la prescription d'un co-traitement ayant une action inhibitrice ou inductrice du cytochrome, deux cas de figure se présentent:

1. Il existe effectivement un traitement inducteur ou inhibiteur du métabolisme, dans ce cas une interaction médicamenteuse est

envisageable et une adaptation thérapeutique peut être effectuée, ou la recherche phénotypique à l'aide d'un médicament témoin.

2. Aucun traitement n'est susceptible de modifier l'activité enzymatique et dans ce cas il est nécessaire de vérifier si le traitement n'est pas métabolisé par des enzymes présentant un polymorphisme génétique. En cas de réponse positive, un génotypage ou phénotypage doit être envisagée pour adapter au mieux la prise en charge médicamenteuse du patient.

Le dosage de la concentration plasmatique se montre ainsi essentiel pour optimiser la prise en charge des patients traités par psychotropes et dont la réponse au traitement est rendue variable par leur métabolisme propre, mais aussi par d'autres facteurs pouvant influencer ce taux plasmatique.

4.2.2. SEXE

Catsberg et al en 2017 se sont intéressés aux modifications de concentrations plasmatiques en fonction du genre des patients :

- Pour la Clozapine, des différences de concentrations plasmatiques ont été retrouvées : les femmes présentent des valeurs supérieures de 30% aux hommes.
- Pour l'Olanzapine, la concentration plasmatique révélait des valeurs augmentées de 26% chez la femme.
- Pour la Risperidone et la Quétiapine, il n'est pas démontré de variation significative de doses en lien avec le genre.

Concernant la Quétiapine, les différences du ratio de concentration plasmatique/dose journalière révélerait une différence majorée avec l'âge, chez les femmes. Les deux facteurs que sont l'âge et le genre sont donc intriqués dans cette variabilité comme le montre le chapitre suivant.

		Pourcentage comparé à l'âge de 40 ans du rapport Concentration plasmatique/Dose journalière		
Groupe	Genre	Âge = 70 ans	Âge = 80 ans	Age= 90 ans
Clozapine	Homme	+62,3%	+108%	+179%
	Femme	+62,3%	+108%	+179%
Olanzapine	Homme	+28,1%	+57,5%	+106%
	Femme	+28,1%	+57,5%	+106%
Risperidone + 9-OH-risperidone	Homme	+44,2%	+81,4%	+141%
	Femme	+44,2%	+81,4%	+141%
Quetiapine	Homme	+27,2%	+54,8%	+99,6%
	Femme	+53,2%	+98,4%	+172%

(Castberg 2017)

4.2.3. AGE ET SEXE

Lorsque sont prescrits des antipsychotiques aux patients les plus âgés, il est classiquement recommandé que la dose maximale utilisée ne doit pas excéder la moitié de la dose prescrite aux patients plus jeunes.

Concernant le genre, il apparaît que les femmes d'âge mûr ont tendance à voir augmenter la concentration plasmatique de leurs traitements.

Dans la même étude citée dans le chapitre précédent Castberg s'est penché sur l'effet de l'âge et du sexe des patients pour proposer des directives concernant les adaptations de doses en se basant sur d'autres études d'une part, et d'autre part sur une étude concernant plus de 43 000 échantillons de presque 12 000 patients traités par Clozapine, Olanzapine, Quetiapine et Rispéridone.

En outre l'un de ses objectifs était de mettre en l'intérêt du dosage du taux plasmatique d'un antipsychotique pour les patients plus âgés.

L'étude utilise le ratio entre la concentration plasmatique d'antipsychotique mesurée dans le plasma en fonction de la dose journalière prescrite des 3 neuroleptiques suivants : Olanzapine, Quetiapine, et Rispéridone. Les résultats sont les suivants :

- pour l'Olanzapine, une étude (Patel 1999) a montré que tous les 5 ans au-delà de l'âge de 40 ans, ce ratio était majoré jusqu'à 1,7% chez l'homme et 1,3% chez la femme, tandis qu'une seconde étude (Gex-Fabry 2003) démontre une majoration de ce ratio d'environ un tiers (27%) au-delà de 60 ans, comparé aux sujets plus jeunes.
- pour la Quétiapine, Aichhorn en 2006 montre une majoration significative de ce rapport à posologie équivalente de 13% par décennie au-delà de l'âge de 20 ans. Un autre article de Castberg en 2007 rapporte une majoration de plus de 67% de ce même rapport chez les sujets de plus de 70 ans comparés aux patients plus jeunes.
- En ce qui concerne la Rispéridone, il n'apparaît pas une augmentation significative de ce ratio mais en revanche en prenant en compte la

concentration plasmatique de la part active (Rispéridone + 9-OH-rispéridone) il se trouve significativement majoré chez le sujet âgé.

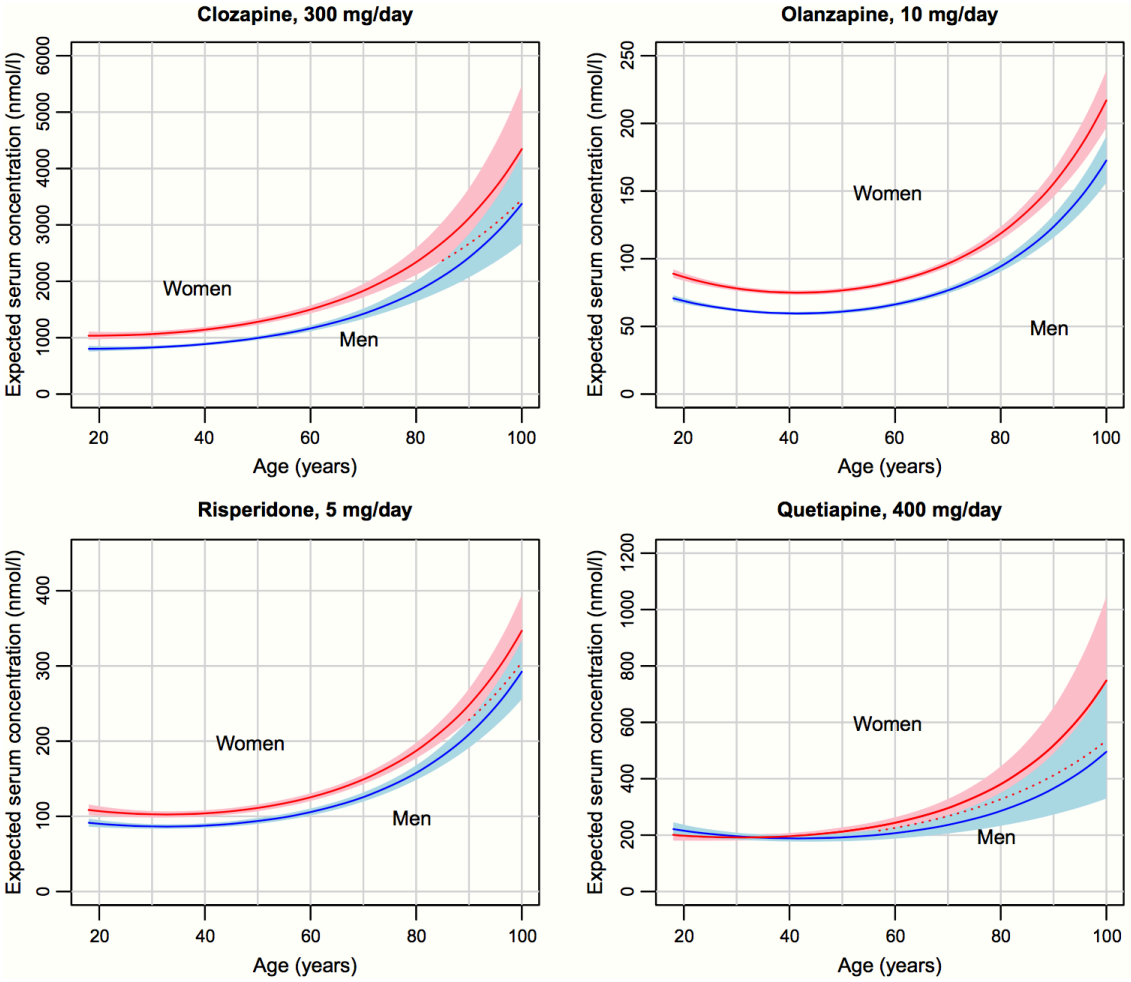
Les résultats de ces études sont résumés dans le tableau suivant :

Âge	Clozapine		Olanzapine		Risperidone		Quetiapine	
	Dose mg/j	Concentration plasmatique nmol/L	Dose mg/j	Concentration plasmatique nmol/L	Dose mg/j	Concentration plasmatique (Rispéridone + 9-OH-rispéridone) nmol/L	Dose mg/j	Concentration plasmatique nmol/L
18 - 59 ans	350	1123	15	95	4	66	600	252
60 - 69 ans	312	1294	10	114	3	79	500	228
70 - 79 ans	300	1107	10	105	2	56	300	149
80 - 89 ans	62,2	279	7,5	83	1	49	125	116
≥ 90 ans	12,5	95	7,5	84	1	40	87,5	101

(Castberg 2017)

Il est ainsi constaté au-delà de 70 ans qu'une réduction de la dose prescrite d'un tiers induit la même concentration plasmatique qu'une dose complète chez les 18 – 59 ans. Il est donc retrouvé une majoration du rapport Concentration plasmatique/Dose journalière de 30 à 60% chez les patients de plus de 70 ans comparés aux patients de 40 ans. Au-delà de 80 ans, ce ratio est multiplié par 2 surtout en ce qui concerne la Clozapine en comparaison à l'augmentation minime de l'Olanzapine.

Les diagrammes suivants illustrent ces résultats :



Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. Acta Psychiatr Scand. 2017 Nov

Ainsi lorsque sont prescrits des antipsychotiques chez le sujet âgé, il faut prendre en considération d'un part les variations du métabolisme lié à l'âge ainsi qu'au sexe du patient, et d'autre part de la survenue de comorbidités qui impliqueraient la prescription d'autres traitements qui influenceraient la concentration plasmatique.

Le mécanisme le plus probable pour expliquer ces écarts de concentrations plasmatiques en fonction de l'âge et du sexe semble lié à une fonction métabolique hépatique ralentie, un volume hépatique diminué et potentiellement un débit sanguin hépatique abaissé, ce qui diminuerait la clairance hépatique avec l'avancée de l'âge.

De nouvelles données indiquent qu'une diminution de l'activité enzymatique est relevée avec une différence importante au-delà de 90 ans.

En conclusion, cette étude démontre que lorsqu'on prescrit de la Clozapine, de l'Olanzapine, de la Rispéridone ou de la Quétiapine aux patients plus âgés, ils ne doivent pas bénéficier de doses supérieures à la moitié de celles prescrites aux patients plus jeunes. Les auteurs suggèrent par ailleurs, et compte tenu des particularités observées en particulier chez les patients les plus âgés, d'avoir recours au dosage plasmatique du taux d'antipsychotique en plus du suivi clinique habituel.

4.2.4. POIDS

Le poids ainsi que l'indice de masse corporelle (IMC) font partie des paramètres pharmacocinétiques peu pris en compte lors de la prescription d'un traitement concernant leurs impacts dans les concentrations plasmatiques des neuroleptiques antipsychotiques. (Hall et al., 2012; Jakubowski et al., 2014; Warrings et al., 2015). Ces deux facteurs pourraient influencer l'efficacité de ces traitements. (Jakubowski et al. 2014).

Il existe de nombreux exemples dans la littérature concernant les variations pharmacocinétiques de divers traitements chez les patients obèses. (Hall et al., 2012; Hanley et al., 2010; Stern et al., 2011). Le mécanisme sous jacent serait en lien avec un pourcentage plus élevé d'adipocytes mais également avec des altérations du fonctionnement des CYP450 dans cette population (Kotlyar et Carson 1999). Malgré ces éléments, Paulzen en 2016 a mis en évidence que plutôt que le

poids lui même, l'indice de masse corporelle serait lié aux modifications de métabolisme de la Rispéridone et de son métabolite actif 9-OH-risperidone.

Pour clarifier l'effet de l'IMC sur les paramètres pharmacocinétiques du traitement, 3 groupes ont été définis comme suit:

- IMC bas < 20kg/m2
- IMC neutre 20<N<30 kg/m2
- IMC haut > 30 kg/m2

Le but de cette étude était d'évaluer l'impact de l'IMC et /ou du poids sur la pharmacocinétique afin d'adapter au mieux les posologies de traitement ce qui permettrait d'adapter les posologies de traitement chez les patients définis comme obèses.

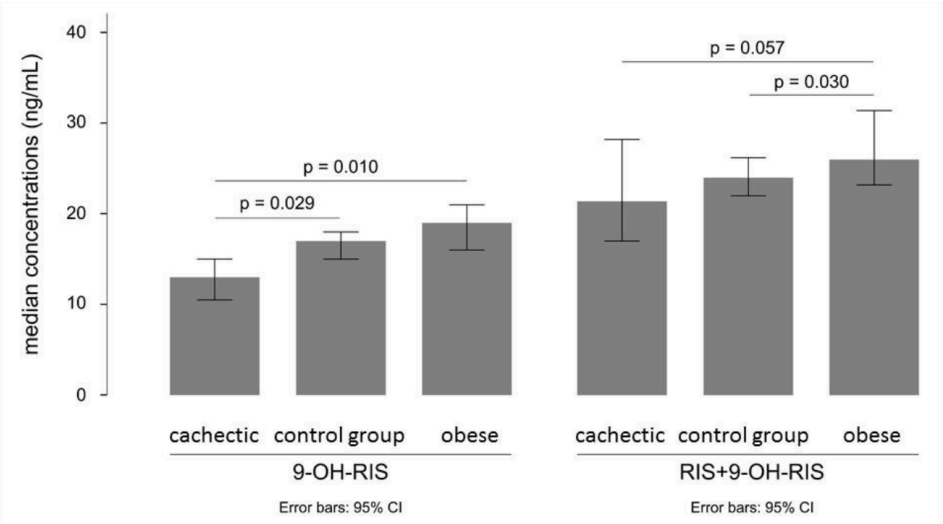
En se basant sur les recommandations de bonne pratiques de l'AGNP, la part active (rispéridone + 9-OH-rispéridone) doit être comprise entre 20 et 60 ng/mL. La Rispéridone est une molécule lipophile, dont la concentration devrait diminuer si la masse graisseuse diminue. Autre élément à prendre en considération, l'IMC agirait sur la clairance et donc l'élimination des traitements.

Dans un premier temps, les auteurs ne retrouvaient pas de corrélation entre le poids et le taux plasmatique de Rispéridone. En revanche, en s'intéressant à l'IMC, ils retrouvaient une corrélation entre l'IMC et le taux de 9-OH-rispéridone

Le tableau suivant montre ces corrélations. Le métabolite actif est significativement diminué (p=0,029) dans le groupe des patients dont l'IMC était inférieur à 20, et la part active est majorée de manière significative chez les patients obèses pour la même dose.

Groupe	**9-OH-rispéridone**	**Rispéridone + 9-OH-rispéridone**
IMC < 20	**13,0**	21,4
20 < IMC < 30	17,0	24,0
IMC ≥ 30	19,0	**26,0**

Le diagramme suivant illustre ces différences de taux plasmatiques et montre une majoration de la concentration plasmatique de la part active chez les patients obèses. Ce constat pourrait être dû à plusieurs facteurs, notamment enzymatiques. Il semblerait que l'activité du CYP3A4 soit majorée si l'IMC est augmenté. Cette activité entraînerait une majoration de la part active de Rispéridone (risperidone + 9-OH-rispéridone).



Cette étude confirme donc l'effet de l'IMC sur le métabolisme enzymatique. Les auteurs concluent en suggérant l'utilisation régulière du dosage du taux plasmatique chez les patients dont l'IMC supérieur ou égal à 30.

4.2.5. TABAC:

Une étude publiée en 2004 par Faber et al. concerne la réponse du cytochrome P450 CYP1A2 à l'arrêt de la consommation prolongée et massive de tabac.

Dans cet article, ils rappellent que ce cytochrome est impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments.

La consommation de tabac un effet bien connu (Tantcheva-Poor 1999), évalué dans une autre étude qui retrouvait une activité enzymatique plus d'une fois et demie supérieure chez les fumeurs que chez le non fumeur. Le tabac est donc un inducteur enzymatique. L'arrêt brutal de cette induction peut également provoquer diverses réactions. En effet les résultats de Faber, outre le fait de confirmer l'effet du tabac sur le CYP1A2, retrouve des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques testés (Clozapine et Olanzapine) significativement majorées même après l'arrêt du tabac, et ce durant plusieurs jours.

L'augmentation de l'activité enzymatique revient ensuite à la normale après environ 3 jours d'interruption du tabac. (Hiemke et al 2017). Il existe donc un effet d'inertie dans la perturbation de l'activité enzymatique. Il est donc important de prendre en considération la consommation de tabac chez les patients dont le traitement antipsychotique est métabolisé principalement par le cytochrome CYP1A2. La posologie doit être adaptée chez le fumeur, en prenant compte du potentiel inducteur du tabac, qui diminue ainsi le taux plasmatique des traitements métabolisés par le

cytochrome CYP1A2. La posologie doit également être adaptée lors de l'arrêt de la consommation de tabac. En effet, un patient lorsqu'il sera hospitalisé, pourrait réduire sa consommation habituelle de tabac, ou bien, lorsqu'il est suivi en ambulatoire, peut décider d'interrompre sa consommation. Ces variations potentielles démontrent l'intérêt de l'utilisation du dosage des taux plasmatiques pour le suivi des patients bénéficiant d'un traitement par antipsychotique.

4.2.6. ALIMENTATION:

Certains aliments ou boissons peuvent jouer le rôle d'inducteurs enzymatiques, c'est notamment le cas du millepertuis qui est communément utilisé en tisane pour ses vertus calmantes et antidépressives et qui est un puissant inducteur du CYP 3A4 majorant la synthèse et l'activité des CYP.
L'alcool (en prise chronique) peut également jouer le rôle d'inducteur enzymatique et ainsi diminuer la concentration plasmatique.

Il est désormais établi que le jus de pamplemousse contient des inhibiteurs puissants du cytochrome CYP 3A4. Cette inhibition est irréversible ; un verre de jus de pamplemousse suffit à inhiber l'action des cytochromes pendant trois jours. (Pauk R.)
La caféine (Faber 2004) serait métabolisée par le CYP1A2 et jouerait un rôle dans l'absorption et l'élimination de plusieurs traitements.

4.2.7. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES:

Comme évoqué précédemment, les traitements sont soumis de manière générale par leur métabolisme à des variations dont les facteurs sont nombreux. Certains traitements agissent en inhibant ou en induisant le métabolisme enzymatique, qui lui même influencera la concentration plasmatique et donc l'effet thérapeutique.

Dans le tableau suivant sont cités les principaux traitements ayant une action inhibitrice ou activatrice des cytochromes. En agissant ainsi, ils peuvent provoquer, outre les modifications de l'effet thérapeutique, l'apparition d'effets indésirables invalidants.

En cas d'association médicamenteuse, il convient de vérifier la présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs (ANSM). Leur association à des médicaments à risque doit être prise en compte, et se révèle d'autant plus délicate que la marge thérapeutique du médicament associé est étroite voire impose un suivi des concentrations (Hiemke 2017).

Les inducteurs, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner des diminutions notables d'efficacité aux conséquences graves (par exemple, rejet de greffe avec des immunosuppresseurs, échec d'une contraception orale, déséquilibre d'un traitement anticoagulant, échec du traitement antirétroviral, etc...).

Les inhibiteurs, en ralentissant le métabolisme de certains médicaments peuvent, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves.

	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 1A2	CYP 2D6
INDUCTEUR + **DIMINUE** la concentration plasmatique	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine	Antibiotiques: Rifampicine	Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne Autres: TABAC omeprazole ~~Rifampicine~~	
INHIBITEUR – **AUGMENTE** la concentration plasmatique	Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse		Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Ciprofloxacine Cimetidine Isoniazid Norfloxacine ~~Rifampicine~~	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE LEVOMEPROMAZINE Cardiotropes: Amiodarone Antihistaminique: Cimetidine Antirétroviral: Ritonavir Antifongique: Terbinafine

- Exemple de l'intervalle QT :

Les Interactions médicamenteuses entraînent des modification pharmacocinétiques qui influencent la concentration plasmatique ainsi que des variations pharmacodynamiques qui elles, influencent l'efficacité du traitement.

Depuis plusieurs années l'attention se porte sur l'augmentation de l'intervalle QT est généralement proportionnelle à la concentration plasmatique du médicament en cause. La relation entre durée de l'intervalle QT et risque de torsades de pointe est moins linéaire mais la mise en évidence d'un allongement significatif de l'intervalle QT corrigé (dont le seuil difficile à déterminer) mais surtout d'une valeur supérieure à 500 ms doit conduire à l'interruption du traitement ou à une baisse de la posologie. Ces interactions peuvent ainsi faire conduire un risque majeur au patient.

NEUROLEPTIQUES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES (amisulpride, chlorpromazine, cyamemazine, droperidol, flupentixol, fluphenazine, haloperidol, levomepromazine, pimozide, pipamperone, pipotiazine, sulpiride, tiapride, zuclopenthixol)		
+ SUBSTANCES SUSCEPTIBLES DE DONNER DES TORSADES DE POINTES		
	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.	**CI - ASDEC** Contre-indication : - avec le citalopram, la dompéridone, l'escitalopram, l'hydroxyzine et la pipéraquine.

La schizophrénie est une pathologie chronique, imposant un suivi et donc un traitement au long cours. Compte tenu de l'évolution de la maladie et du risque d'apparition de comorbidités, il est probable que les patients bénéficient au cours de leur vie de traitements associés qui pourraient interférer avec leur traitement antipsychotique de fond. La concentration plasmatique de celui-ci pourrait ainsi se voir modifiée et donc, son efficacité pourrait être altérée :

- La Clozapine, est principalement métabolisée dans le foie, par l'intervention majoritaire du CYP1A2. Les traitements antiépileptiques tel que la

Carbazepine, inducteur enzymatique, ont tendance à diminuer la concentration plasmatique de la Clozapine.

- Au contraire, l'administration conjointe de Paroxetine, inhibiteur du CYP2D6 majore significativement les taux de Clozapine et Norclozapine.

De même, Olsen et al ont décrit des interactions entre l'Olanzapine et la Rispéridone, son métabolite actif la 9-OH-risperidone ainsi que la Mianserine. Le risque de ces interactions pourrait être une majoration de l'intervale QTc.

Par ailleurs une étude de Llerena et al. en 2004 montrait que le risque d'allongement du QTc était significativement corrélé au génotype du cytochrome CYP2D6.

Donc si le patient dispose d'un traitement par Rispéridone, métabolisé par le CYP2D6, et que l'on introduit un traitement par Paroxetine qui en est un inhibiteur, le risque est de retrouver une concentration plasmatique de Rispéridone élevée, et donc une majoration des effets indésirables.

4.3. AU TOTAL

Tous ces éléments, qu'ils soient d'origine exogène ou endogène, peuvent contribuer aux variations des taux plasmatiques des antipsychotiques, que ce soit à la phase initiale de l'instauration du traitement, ou au long court. Ces variations pourraient être anticipées ou minimisées en utilisant le dosage régulier des concentrations plasmatique des traitements antipsychotiques.

Le calcul du ratio métabolique peut révéler le profil métabolique d'un patient, permettant ainsi d'adapter la posologie en conséquence. L'âge, le sexe ainsi que

l'IMC du patient est à prendre en compte dans cette adaptation thérapeutique. Le mode de vie du patient, ses habitudes de consommation alimentaires ou tabagiques sont également à considérer. Enfin, la survenue de comorbidités, impliquant l'introduction de thérapeutiques annexes doit être recherchée pour prévenir des interactions médicamenteuses.

5. UTILISATION DU DOSAGE EN PRATIQUE :

Dans ce chapitre seront évoqués :

- L'observance du traitement
- Un exemple pratique du dosage aux urgences
- L'utilisation au long court du dosage des traitements
    - Le bien-être des patients en fonction de la saturation des récepteurs D2
    - La résistance au traitement
- L'utilisation chez le mineur
- L'Importance du dosage dans la prescription.

Du fait de la variabilité interpersonnelle de chaque patient, énoncée plus haut, les traitements antipsychotiques peinent à montrer une efficacité optimale sur leur usage au long court. Les différences métaboliques, de mode de vie, de comorbidités et les traitements associés peuvent être à l'origine de variations de concentrations plasmatiques et donc d'efficacité, voire d'une majoration des effets indésirables.

Le dosage du taux plasmatique pourrait donc avoir plusieurs intérêts, pour faciliter le choix du traitement et l'adaptation de posologie visant à prévenir la survenue d'effets indésirables, pour contrôler l'efficacité thérapeutique, pour déterminer le métabolisme du patient en cas de réponse partielle ou de non réponse.

5.1. QUID DE L'OBSERVANCE ?

Lors d'anomalies retrouvées dans la réponse thérapeutique, la plupart des psychiatres se penchent en priorité sur la problématique de l'observance qui reste une donnée difficile à évaluer.

Celle-ci représente l'un des soucis majeurs de la prise en charge des patients quelle que soit la spécialité médicale. Cette observance, reflet de l'adhésion aux soins, concerne aussi bien les règles hygiéno-diététiques que les traitements.

De manière générale, on considère qu'un patient hospitalisé sur quatre et un patient suivi en ambulatoire sur deux ne prend pas correctement son traitement.

Une revue d'article de Corruble et Hardy classe les patients selon 4 groupes selon qu'ils s'avèrent:

- Non observants, c'est à dire qu'ils ne prennent pas leur traitement
- Sous observants, par oubli de prise ou interruption volontaire
- Sur observants, par anticipation
- Variables, c'est à dire en fonction de leur état clinique.

Plusieurs facteurs seraient ainsi à l'origine d'une mauvaise observance:

- Facteur lié au traitement lui-même:
  - Le nombre de médicaments prescrits
  - La durée de prescription
  - Les effets indésirables

Il a été constaté que l'observance diminuait au-delà de 3 traitements prescrits. Le nombre de prises quotidiennes serait également à prendre en compte, de même que

la durée, qui décroît avec la longévité de la prescription. Les traitements antipsychotiques sont d'une manière générale soumis à une prescription sur le long terme et sont donc plus sujet aux défauts d'observance. Enfin, les effets indésirables des traitements auraient un impact majeur sur l'observance des traitements. Les antipsychotiques, comme cité plus haut, peuvent être à l'origine de nombreux effets secondaires invalidants, notamment les tremblements, troubles du transit et des troubles de la fonction sexuelle parmi ceux les plus rapportés par les patients.

Il est nécessaire de prendre en considération l'aspect de la représentation sociale du traitement psychotrope qui conserve une image négative aux yeux de la population générale.

- Facteur lié au patient:
    - L'âge du patient
    - L'entourage

En premier lieu, l'âge du patient est déterminant, à savoir que les patients les plus âgés semblent avoir une observance accrue. L'entourage et de fait un étayage soutenant du patient peut permettre une meilleure adhésion aux soins.

- Facteur lié au soignant
    - Conviction pour le traitement
    - Lien avec le patient.

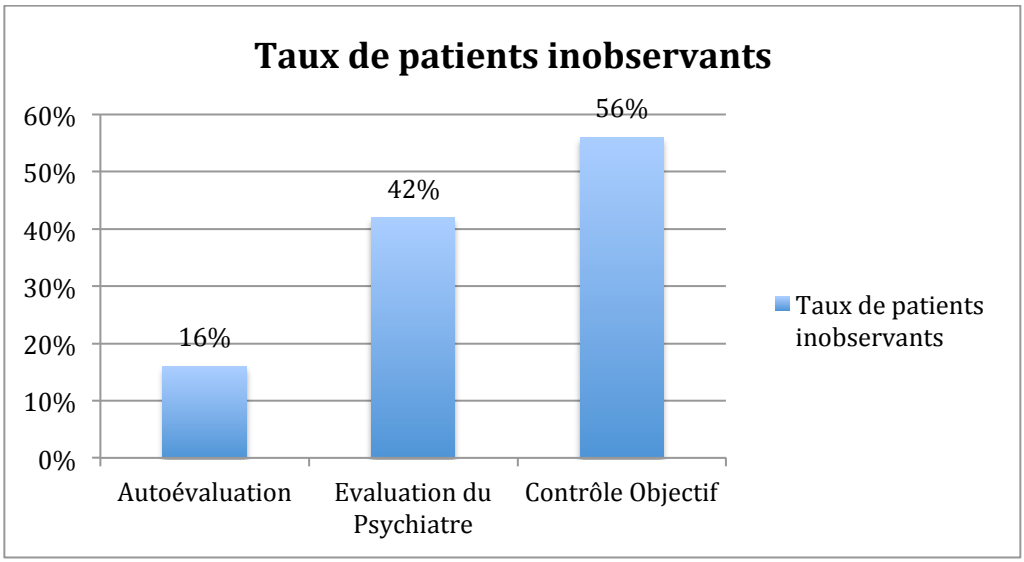
Le facteur lié au soignant lui-même, et à sa conviction de l'efficacité du traitement, mais aussi à la relation qu'il entretient avec son patient

Dans la schizophrénie, la mal observance est constatée chez environ un tiers des patients dans la phase initiale, la moitié un an après le premier épisode, et presque les trois quarts à 2 ans de l'épisode aigu. Weiden et Olfson considèrent qu'environ 40% des rechutes qui surviennent dans l'année suivant l'épisode inaugural sont

imputables à une mauvaise observance du traitement. La symptomatologie inhérente à cette pathologie favorise cette faible adhésion aux soins: désorganisation psychique, hostilité, symptomatologie négative, conduites addictives associées, mais pas seulement. Les effets indésirables, une symptomatologie positive et/ou négative persistante peuvent être évoquées. Dolder et al. concluent par ailleurs que les antipsychotiques atypiques ne permettent pas une franche amélioration de l'observance.

Il est important d'effectuer un travail parallèle de psychoéducation, de prise en charge sociale et de psychothérapie adaptées pour améliorer l'adhésion.

Il demeure que l'évaluation de l'observance réelle des patients reste particulièrement difficile et elle est soumise à de nombreuses erreurs d'interprétations comme le montre le tableau suivant (Velligan DI et al.) qui souligne les nombreuses divergences selon que cette observance est évaluée par les patients eux-mêmes, par leur psychiatre ou par des méthodes plus objectives (pilluliers automatisés par exemple).



- Ces résultats sont confirmés par une autre étude menée par Jonsottir propose d'évaluer le niveau d'adhésion aux soins des patients traités au long court.

Cette étude fut menée en Norvège sur 280 patients souffrant de schizophrénie et de trouble bipolaire. L'évaluation était portée sur 3 points, à savoir:

- Le taux plasmatique d'antipsychotique
- Un auto questionnaire pour les patients
- Un questionnaire évaluant l'adhésion aux soins des patients par le personnel soignant.

Les taux plasmatiques de chaque patient étaient évalués, associés par la suite aux résultats de leurs auto questionnaires examinant l'observance sur une échelle de 0 à 100% et comparés aux résultats des questionnaires confiés aux soignants.

L'adhérence était définie par le taux plasmatique du traitement dans l'intervalle thérapeutique de référence, et dans ce cas elle a été retrouvée chez 58,4% des patients schizophrènes.

Les résultats montraient une surestimation de l'adhésion aux soins par les patients ainsi que le personnel soignant, mais une corrélation significative entre les taux plasmatiques d'antipsychotiques mesurés et les auto questionnaires des patients. Par ailleurs l'auto questionnaire des patients montrait une valeur prédictive positive de 70% et une valeur prédictive négative de 91% concernant l'adhésion aux soins des patients. Ceci signifie que lorsque les patients alléguaient qu'ils étaient observants, ils ne l'étaient majoritairement pas. En revanche lorsqu'ils admettaient qu'ils n'étaient pas observants, les taux plasmatiques étaient effectivement bas, donc en accord avec leur autoévaluation.

- Plus récemment, un article de Geretsegger et al. Publié en 2019 propose le dosage régulier du taux plasmatique d'antipsychotique afin de surveiller

l'observance des patients. Les auteurs partent du postulat que l'adhérence thérapeutique est partielle ou nulle chez un à deux tiers des patients traités par neuroleptiques. Ils rappellent que les nombreuses méthodes visant à évaluer l'observance thérapeutique auraient tendance à sous évaluer son absence. L'étude a été menée sur 6 semaines sur tous les patients hospitalisés au centre hospitalier universitaire de Salzbourg en Autriche et en clinique psychiatrique, traités par antipsychotiques et /ou antidépresseurs avant leur admission. Les taux plasmatiques sont mesurés et comparés aux intervalles attendus. Les résultats concernant les patients atteints de schizophrénie révèlent que deux tiers d'entre eux (66%) présentent des taux plasmatiques indétectables. Ils concluent que les psychiatres ne semblent pas bénéficier actuellement d'un moyen d'évaluer précisément l'adhérence aux soins des patients psychotiques, et proposent donc d'associer la clinique avec le suivi régulier du dosage du taux plasmatique de traitement, qui permettrait donc une meilleure gestion de l'observance ainsi qu'un suivi pharmacologique optimisé.

En conclusion, la plupart des auteurs estiment qu'un dosage régulier du taux plasmatique de traitement au long cours permet un meilleur étayage des patients suivis en ambulatoire. L'observance reste une donnée difficile à évaluer et ne peut être résolue par le seul dosage régulier du taux plasmatique d'antipsychotiques. Il vaut donc mieux se fier à une donnée objective plutôt que subjective.

5.2. EXEMPLE PRATIQUE DU DOSAGE AUX URGENCES

Une étude de Lopez et al publiée en juin 2017 concernant l'utilisation du dosage des taux plasmatiques en urgence met en évidence l'intérêt d'avoir des éléments fiables et objectifs d'évaluation pour permettre les décisions thérapeutiques les plus adaptées.

Cette étude porte sur 105 patients qui sont arrivés aux urgences pour une décompensation psychotique. 8 ont vu leurs données inutilisables, et donc seulement 97 patients ont été inclus.

La répartition diagnostique était la suivante :

- Schizophrénie : 33% soit 32 patients étaient diagnostiqués schizophrènes,
- Trouble schizo affectif : 32% soit 31 patients
- Trouble bipolaire : 26,8% soit 26 patients
- trouble psychotique sans précision : 8,2% soit 8 patients.

	NON adhérent	**Adhérent**	**Total**
Bipolaire de type 1	12	14	26
Trouble Schizoaffectif	20	11	31
Schizophrénie	16	16	32
Trouble psychotique non spécifié	5	3	8
Total	53	44	97

Adhérence du traitement en fonction du diagnostic

A - L'originalité de cette étude a consisté à ce que ce groupe de patients se présentant aux urgences, soit évalué sur deux axes :

1. Le premier axe, classique, avait trait à l'observance ou la non observance évaluée par le médecin en se basant sur leurs propres dires ou ceux de leur entourage.
   - Près de la moitié des patients ont été considérés comme observants : 53 patients sur 97 soit 54, 6 %.
   - 44 patients ont donc été évalués non observants (soit 45,4 %).
   - Aucun groupe "pathologique" ne s'avérait plus ou moins observant que les autres de façon significative comme le montre le tableau suivant :

2. Le deuxième axe d'évaluation avait trait au dosage de leur taux plasmatiques d'antipsychotiques à leur arrivée aux urgences.

Les résultats étaient les suivants :

Médicament	Taux non thérapeutique	Taux thérapeutique	Total
ARIPIPRAZOLE	8 (61,54%)	5 (38,46%)	13
OLANZAPINE	15 (68,18%)	7 (31,82%)	22
PALIPERIDONE	1 (14,29%)	6 (85,71%)	7
QUETIAPINE	15 (68,18%)	7 (31,82%)	22
RISPERIDONE	25 (75,76%)	8 (24,24%)	33
Total	64 (65,98%)	33 (34,02%)	97

Médicaments et doses thérapeutiques (chiffres proposés par AGPN guidelines: Risperidone + 9OHrisperidone, 20 à 60 ng/mL; Olanzapine 20 à 80 ng/mL; Quetiapine 100 à 500 ng/mL; Aripiprazole 150 à 500 ng/mL, Paliperidone 20 à 60 ng/mL

Ces résultats indiquent :

- En se référant aux directives consensuelles de l'utilisation des taux plasmatiques par l'AGNP, seulement 33 patients sur 97 présentaient des concentrations plasmatiques dans l'intervalle thérapeutique des antipsychotiques prescrits. En conséquence, et surtout, plus de 65 % des patients évalués aux urgences ne bénéficiaient pas d'un traitement à dose efficace, ce qui probablement est l'une des causes de leur arrivée à celle-ci.

- Qu'il n'existe pas de différence significative entre les molécules (ARIPIPRAZOLE, OLANZAPINE, QUETIAPINE, RISPERIDONE et 9-OH-RISPERIDONE) à l'exception de la Palipéridone dont la délivrance était effectuée sous forme d'une injection retard.

B - L'intérêt de cette étude réside dans le fait que les auteurs ont alors croisé les deux axes d'évaluation : observants et non observants d'une part et taux plasmatiques efficaces et inefficaces d'autre part.

Les résultats sont les suivants :

	Pourcentage de molécule et ou métabolite détectée				
	0% (Non détectable)	1% - 25%	26% - 75%	76% - 99%	>99% (Taux thérapeutique)
Non Observant (n=44)	24 (54,55%)	4 (9,09%)	5 (11,36%)	0	11 (25%)
Observant (n=53)	10 (18,87%)	7 (13,21%)	9 (16,98%)	5 (9,43%)	22 (41,50%)

Pourcentage de taux plasmatiques détectés dans les échantillons.

Cette double évaluation montre:

1. D'une part comme cela était prévisible, les patients non observants ont en majorité des taux plasmatiques d'antipsychotique effondrés (63,4 % soit 29 patients sur 44) ont un taux plasmatique inférieur à 25 % de la dose considérée comme efficace.

   Ces chiffres retrouvent les données issues de très nombreuses études sur la faible adhésion aux soins qui est au premier plan des difficultés de prise en charge. Il apparaitrait qu'environ 27% des patients atteints de schizophrénie seraient observants de leurs traitements médicamenteux dans l'année suivant l'initiation de leur traitement (Cooper 2007)

2. D'autre part et surtout la disjonction entre les chiffres d'observance et les taux plasmatiques retrouvés confirme une nouvelle fois la difficulté d'évaluer correctement l'observance des patients puisque 25 % des patients considérés comme non observants ont des taux plasmatiques d'antipsychotiques dans la zone d'efficacité (1 patient sur 4) et que d'autre part près de 20 % des patients considérés comme observants (18, 87 % soit 10 patients sur 53) ont des taux plasmatiques d'antipsychotiques qui sont indétectables et que seul moins de la moitié des patients évalués comme observants (41,5 % soit 22 patients sur 53) ont un taux plasmatique considéré comme thérapeutique. Les auteurs de l'étude rapportent que malgré ces chiffres, aucun des patients évalués comme observant n'alléguait un saut de prise.

Ainsi dans cette étude, la valeur prédictive positive (VPP) d'une estimation "observante" d'un patient avec un taux détectable s'élevait à 81%, tandis que la valeur prédictive négative (VPN) d'un patient considéré non adhérent était de 54% (avec un intervalle de confiance à 95%).

Ces chiffres rappellent à nouveau que l'évaluation de l'observance reste particulièrement difficile, notamment parce qu'en lien avec l'auto-évaluation des patients. Alors que de nombreux facteurs entrent en compte lors d'une recrudescence d'une symptomatologie psychotique (Interactions médicamenteuses, sous dosage, etc), la détermination de l'adhésion aux soins d'un patient que ce soit en phase initiale ou tardive apparaît être l'un des déterminants importants des décisions thérapeutiques ultérieures alors même que cette évaluation est unanimement considérée comme peu fiable (Masand 2009)

Ces résultats apparaissent conformes à ceux retrouvés dans d'autres études, comme celle de McCutcheon et al qui montre que 45% des patients schizophrènes déclarés résistants au traitement présentaient en réalité des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques indétectables ou infra-thérapeutiques.

3. D'autre part enfin, les résultats non superposables de l'observance estimée et de la donnée objective du taux plasmatiques, indiquent tout l'intérêt de cette dernière pour améliorer les décisions thérapeutiques.

En effet si l'état clinique n'est référé qu'à l'aune de l'observance, l'arrivée aux urgences d'un patient va favoriser les décisions suivantes :

- Dans le cas d'un patient estimé non observant la tendance va être de poursuivre le traitement par la même molécule d'antipsychotique (puisqu'il est supposé que son état clinique est la conséquence de sa non observance) sans percevoir que pour ¼ de ces patients, le taux plasmatique retrouvé est satisfaisant (ce qui suggère une observance de meilleure qualité que celle estimée) et que pour ces derniers c'est l'efficacité de la molécule qui est en cause.

- Dans le cas d'un patient évalué observant, la tendance sera de changer de molécule d'antipsychotique ou d'en augmenter la posologie (puisqu'il va être supposé une possible inefficacité de celle-ci dans la mesure ou le patient est supposé le prendre régulièrement) sans percevoir que pour 1/ 3 de ces patients (32, 08 %) les taux plasmatiques sont inexistants ou sont à moins du quart d'un taux considéré comme efficace et que pour ces derniers c'est très certainement la prise du traitement qui est le problème.

- Ainsi dans cet arbre décisionnel qui priorise l'évaluation de l'observance, la décision de reconduire un traitement initial, d'en majorer la dose, de changer de molécule ou d'ajouter d'une nouvelle molécule serait basée sur l'intuition qu'un patient serait ou non observant, sans données objectives, ce qui conduirait à terme à un retard dans la prise en charge, un retard à instaurer un traitement plus efficace, à prévenir les effets indésirables, ou encore à des hospitalisations évitables ou prolongées.

En revanche, si l'élément prioritaire retenu pour la conduite thérapeutique ultérieure, est le taux plasmatique, l'arbre décisionnel sera différent :

- Si le taux plasmatique est correct alors se pose la question d'un changement de molécule (doute raisonnable sur l'efficacité de celle-ci) et la question de l'observance passe ainsi au second plan.

- Si le taux plasmatique n'est pas dans la zone d'efficacité, se pose alors la question de savoir si le patient est un métaboliseur rapide, si la dose prescrite n'est pas suffisante ou s'il n'est pas observant. Selon les cas la décision sera alors d'augmenter la posologie prescrite, ou de renforcer les actions d'éducations thérapeutiques ou d'envisager un passage à une prescription de traitement retard. Ce n'est donc qu'en deuxième ligne que se pose la question de l'observance et non pas de prime abord. La non observance ne devient alors que l'une des causes parmi d'autres de l'inadéquation du taux thérapeutique.

C'est ce renversement de perspective qui fait tout l'intérêt d'une utilisation accrue des dosages plasmatiques d'antipsychotiques et c'est ce que met en avant cette étude qui met en lumière l'intérêt de dosages plasmatiques pour faciliter les décisions thérapeutiques les plus adaptés à la situation particulière de chaque patient. Bien sur de tels dosages sont rarement disponibles en urgence, et la situation des urgences est particulière, mais les enseignements de cette étude peuvent être transposé en pratique quotidienne c'est à dire hors urgence, pour un patient pris en charge pour lequel le traitement antipsychotique prescrit apparaît peu

ou partiellement inefficace, que ce soit en phase initiale ou dans le cours d'une prise en charge au long cours.

5.3. INTERET DU DOSAGE DANS LA PRISE EN CHARGE AU LONG COURT

5.3.1. UTILISATION DU DOSAGE DANS LA DECISION THERAPEUTIQUE

Une étude de McCutcheon et al. 2018 confirme cette tendance en s'intéressant aux réponses thérapeutiques en fonction de la concentration plasmatique. Les auteurs cherchent a répondre à la question de la cause de l'inefficacité de certains traitements antipsychotiques. Pour ces auteurs le problème posé est le suivant:

- Soit le traitement lui même est inefficace
- Soit la concentration plasmatique n'est pas optimale, en lien avec le métabolisme du patient ou à son observance.

Cette étude portée sur des patients étiquetés résistant au traitement psychotrope, non traités par Clozapine, qui n'étaient par ailleurs pas traités par l'injection d'un neuroleptique d'action prolongée, car dans ce cas l'observance était établie.

Les résultats montrent :

- 35% des patients, soit environ un tiers, présente des taux infra-thérapeutiques, ce qui tend à poser soit la question de l'observance thérapeutique, soit la question de la posologie.
- Et surtout que 65% de ces patients qui ont une réponse clinique non satisfaisante ont un taux plasmatique dans l'intervalle thérapeutique, ce

qui amène à conclure à l'inefficacité du traitement, et donc d'envisager un switch.

Ainsi cette étude met en lumière que la réalisation d'un dosage plasmatique du taux de traitement permet d'orienter précisément la décision thérapeutique pour plus de 6 patients sur 10 (ceux qui ont un taux satisfaisant mais une mauvaise réponse clinique).

Les recommandations des auteurs concluent en faveur de l'utilisation systématique des dosages de taux plasmatiques.

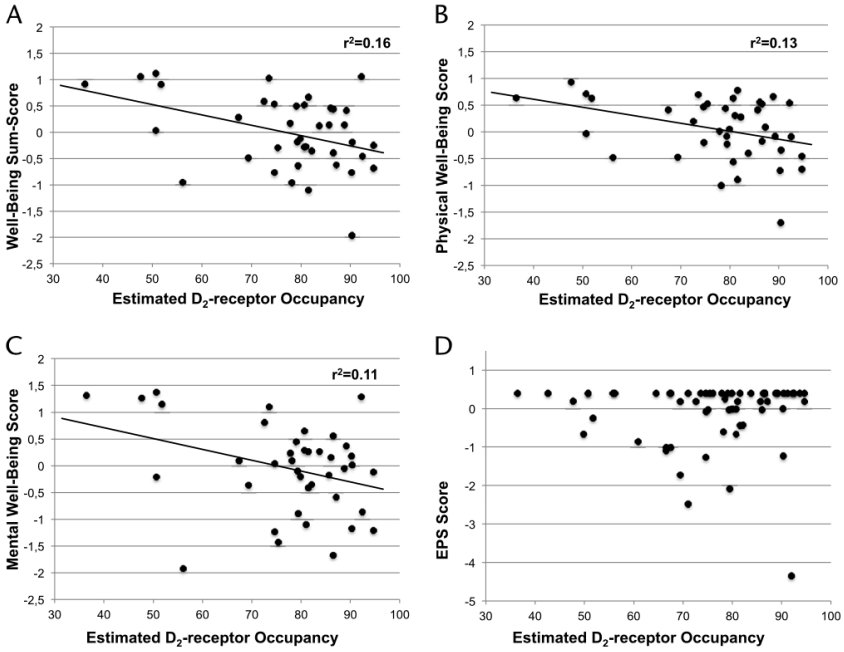
5.3.2. BIEN ETRE DES PATIENTS ET SATURATION DES RECEPTEURS DOPAMINERGIQUES

Une étude randomisée, multicentrique, en double aveugle publiée en 2019 par Veselinovic étudie la corrélation entre le bien être des patients traités par antipsychotiques et le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2 cités plus haut. Ce taux d'occupation est calculé à partir du dosage des taux plasmatiques d'antipsychotiques. Elle porte sur 69 patients, après mesure des taux plasmatiques d'antipsychotiques après un traitement bien conduit de 6 à 24 semaines par Halopéridol, Flupentixol, Olanzapine et, a part, l'aripiprazole compte tenu de son effets agoniste partiel sur les récepteur D2.

Le bien être des patients a été évalué selon 3 scores:

- Score de bien être général
- Score de bonne santé physique

- Score de bonne santé psychique



Dopamine D2 Receptor Occupancy Estimated From Plasma Concentrations of Four Different Antipsychotics and the Subjective Experience of Physical and Mental Well-Being in Schizophrenia Veselinovic 2019

Les diagrammes ci-dessus mettent en évidence les corrélations entre l'occupation des récepteurs D2 et les scores de "bien-être", ainsi que l'évaluation des effets extrapyramidaux, pour les patients bénéficiant d'un traitement par Halopéridol, Flupentixol ou Olanzapine.

Les résultats de cette étude montrent:

- Chez les patients traités par halopéridol, Flupentixol, (antipsychotiques de première génération), le taux d'occupation estimé des récepteurs D2 était en lien avec une décroissance des scores de bien être ce qui n'était pas le cas pour l'Olanzapine, antipsychotique de seconde génération.
- Il apparaît que les femmes ont un score de bien être psychique plus élevé que les hommes alors que les taux d'occupation des récepteurs D2 ne varient pas en fonction du genre.

- Les patients bénéficiant d'un traitement par aripiprazole, montrent une corrélation négative entre le score de bien être physique et le taux d'occupation des récepteurs D2.
- Dans le groupe traité par aripiprazole, le score d'effets secondaires extrapyramidaux était associé de façon négative à l'âge

Les résultats globaux de cette étude montre donc une association entre le taux d'occupation estimé des récepteurs D2 et le bien-être général des patients. Ils confirment qu'au delà de 80% de saturation, et ce quel que soit le traitement, les scores de bien être diminuent, et qu'en revanche les patients manifestent une satisfaction subjective lorsque les taux de saturation sont entre 60% et 80%.
Dans le groupe de patients traités par aripiprazole, l'association s'est révélée négative, et ce résultat confirme la nécessité d'un examen clinique et d'une évaluation maîtrisée du bien-être physique des patients, en lien avec le risque d'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux. En effet, à cause de son affinité très forte avec les récepteurs D2, et sa lente élimination, l'aripiprazole établi un lien fort à des posologies même faibles et présente un risque accru d'akathisie, en particulier chez les patients plus jeunes. Il convient donc de porter une attention particulière aux patients jeunes traités par aripiprazole, du fait de leur métabolisme.

Il est évident que les effets indésirables sont à prendre en compte lors de la prescription d'un traitement antipsychotique au long court, car leur présence est un risque supplémentaire d'une adhésion aux soins vacillante. Si la saturation des récepteurs D2 est optimisée, et donc si le taux plasmatique d'antipsychotique peut être contrôlé de façon régulière dans le cadre du suivi, il s'en suit une meilleure adhésion aux soins et donc un risque de rechute diminué.

5.3.3. RESISTANCE AU TRAITEMENT

McCutcheon 2015 proposait de déterminer le nombre de patient présentant des concentrations plasmatiques infra-thérapeutiques dans un groupe de patients jugés résistant au traitement antipsychotique.

Cette étude portait sur 36 patients. Près de la moitié présente des taux thérapeutiques indétectables (44%) ou infra-thérapeutiques. Par ailleurs ils notent que seulement un patient avait bénéficié d'un dosage du taux plasmatique dans l'année précédent l'étude. Ainsi les patients considérés comme résistants au traitement n'ont probablement pas bénéficié d'un suivi adapté. Pour résumer, les auteurs amènent à différencier les « faux résistants » (44%) des « vrais résistants » (56%) au traitement qui eux présentent une concentration plasmatique dans les intervalles thérapeutiques mais pour lesquels la réponse clinique n'est pas retrouvée.

Ainsi avant de déclarer qu'un patient est résistant au traitement prescrit, il est nécessaire de s'assurer d'une observance adéquate et de l'absence d'interaction médicamenteuses dans l'ordonnance du dit patient. Il est à noter qu'en moyenne, dans la pratique courante, un délai d'environ 4 ans est nécessaire pour juger de la résistance aux traitements antipsychotiques jusqu'à la prescription de Clozapine (Howes et al, 2012). Ceci constitue un nouvel argument en faveur du dosage régulier de taux plasmatiques de traitement lorsqu'une réponse thérapeutique est minime.

5.4. CHEZ LE MINEUR

La position des pédopsychiatres concernant le dosage plasmatique des antipsychotiques est plus nuancée. Une revue de la littérature publiée en 2015 par Whitney et al s'intéresse aux indications du dosage thérapeutique d'antipsychotique chez l'enfant et l'adolescent, dans une série de 21 articles parus entre 2000 et 2013. Dans cette population les troubles mentaux et du comportement représentent en 10 et 20% de la population.Les antipsychotiques de seconde génération sont les plus utilisés dans la population pédiatrique, (Datta et al. 2014) et souvent prescrits hors AMM, dans la prise en charge des troubles du spectre autistique, les troubles schizophréniques, l'anxiété ou encore la dépression. En effets ils présenteraient moins d'effet indésirables comme les syndrome extrapyramidaux ou les dyskinésies tardives. Les enfants, adolescents et adultes sont différents en âge, en poids, en taille et de fait en métabolisme, ce qui devrait engendrer des variations pharmacocinétiques importantes.

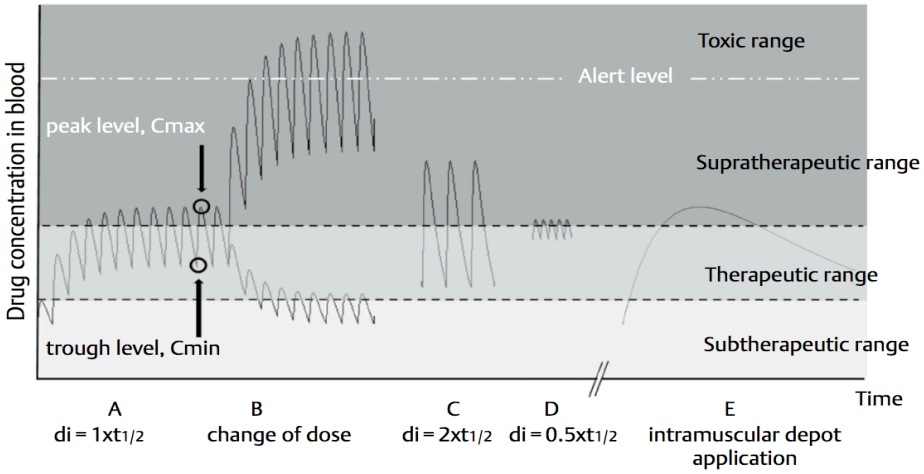
Les données de ces articles concluent de la façon suivante:

I. Le seul antipsychotique qui nécessite impérativement un suivi du dosage plasmatique est la Clozapine
II. L'Aripiprazole, la Rispéridone et l'Olanzapine nécessitent des recherches plus approfondies pour juger de l'intérêt d'un dosage régulier de leurs taux plasmatiques lorsqu'ils sont prescrits.
III. La Quétiapine ne nécessite aucun dosage plasmatique pour le suivi thérapeutique dans la population pédiatrique.

Ainsi seul le dosage de la clozapinémie semble indiquée pour le suivi des patients dans la population pédiatrique. Cependant les auteurs suggèrent que le dosage du taux plasmatiques d'autres antipsychotiques puisse être utile pour le contrôle de l'observance thérapeutique dans cette population. On peut également considérer le dosage utile en pédopsychiatrie compte tenu des variations interindividuelles importantes chez le jeune patient.

5.5. DOSAGE PLASMATIQUE ET MODALITES DE PRESCRIPTION

Les dosages des taux plasmatiques rappellent l'importance de la pharmacogénétique. En dehors des facteurs précédemment cités la cinétique des taux plasmatiques met en lumière l'importance de la demie-vie des traitements et donc, l'importance de la fréquence de prise en fonction du temps de demie-vie. Le diagramme suivant propose les variations de concentration plasmatiques dans le cas d'un traitement dont l'intervalle de dose serait équivalent à la demie-vie (t1/2= 12h et intervalle de dose=12h) (Hiemke 2017)



L'interprétation est la suivante :

Situation A : Le traitement est pris 2 fois par jour à 12 heures soir une demie vie d'intervalle (T1/2 = 12 heures). On constate qu'après l'instauration du traitement, environ 4 demie-vies sont nécessaires pour atteindre l'état d'équilibre. La courbe présente elle-même une variation au cours de la journée dans les suites de la prise. La concentration retenue correspond à la limite inférieure de la courbe (Cmin).

Situation B : Si l'on modifie de dose, la concentration augmente ou diminue.

Situation C : Si on double l'intervalle de dose, la concentration plasmatique présente des variations plus importantes, c'est à dire une concentration maximale plus élevée et une concentration minimale plus faible. Donc la concentration plasmatique retenue sera significativement plus faible. C'est typiquement le cas de la Clozapine qui est prescrite habituellement en une seule prise le soir alors que sa demie vie est comprise entre 12 et 16h. Selon ce digramme, il serait préférable que la Clozapine soit délivrée en 2 prises journalières afin d'optimiser le dosage plasmatique, mais dans le même temps les effets sédatifs de cette molécule compliquent cette prescription bi quotidienne.

Situation D : Cette courbe décrit le cas de la même dose journalière que la situation A mais avec 4 prises quotidiennes d'un médicament ayant une demie-vie de 12 heures. Les variations de concentration seront ainsi plus faibles, mais la concentration minimale (Cmin) correspondant à la concentration plasmatique sera plus élevée.

Cet article met en lumière l'importance de la prescription du traitement et du moment choisi du dosage plasmatique. Il est nécessaire que ce dernier soit effectué lors de

l’atteinte d’un état d’équilibre stable afin d’être interprété de la meilleure des manières

6. RECOMMANDATIONS ACTUELLES

6.1. CONSENSUS PAR HIEMKE

A cause de la variabilité interpersonnelle de chaque patient, énoncée plus haut, les traitements antipsychotiques peinent à montrer une efficacité optimale sur leur usage au long court. Les différences métaboliques, de mode de vie, de comorbidités et de traitements associés peuvent être à l'origine de variations de la concentration plasmatiques et donc de l'efficacité, voire d'une majoration des effets indésirables.

Le dosage de la concentration plasmatique des traitements antipsychotiques pourrait être un outil utile dans le suivi de patient en bénéficiant. D'une part pour juger de l'efficacité du traitement sur la symptomatologie, mais aussi d'éventuelles résistances au dit traitement qui nécessiterait ainsi un switch thérapeutique. Le dosage régulier des antipsychotiques faciliterait le suivi et pourrait réduire les coûts du traitement.

Les recommandations pour la pratique de dosage réguliers de taux plasmatiques de traitements apparaissent dans un article sous forme de consensus par Hiemke et al 2017, expliquant l'intérêt, les modalités ainsi que la pratique de ces dosages en neuropsychopharmacologie.

Elles ont selon leurs auteurs pour but d'améliorer la pharmacocinétique des traitements testés, d'accélérer l'amélioration clinique voire la guérison de certains patients, et enfin de diminuer les coûts de prise en charge.

Ces recommandations s'appuient la encore sur les nombreux facteurs de variabilités des concentrations plasmatiques. En effet les différences inter et intra individuelles du fait des multiplicités d'activités enzymatiques influent de manière considérable sur les concentrations des divers traitements, impactant de ce fait leurs effets métaboliques et donc leurs effets sur la clinique.

L'activité enzymatique est donc, comme nous l'avons évoquée précédemment dépendante de nombreux facteurs, tels que l'âge, qui influe sur l'activité hépatique et/ou rénale, mais également l'indice de masse corporelle, le genre, et la variabilité génétique de tout un chacun; et des facteurs "externes", comme les traitements annexes, la consommation de tabac, la consommation de caféine ou d'autres denrées alimentaires.

Tous ces facteurs tendent ainsi à influencer la concentration plasmatique des traitements. Il a donc été défini un intervalle thérapeutique de référence pour chaque patient, permettant de juger si la posologie d'un traitement ou le traitement lui-même doivent être revus. L'intervalle thérapeutique de référence est la concentration de substance dans le sang qui définit une limite au-dessous de laquelle un médicament ne produit aucun effet, et une limite au-dessus de laquelle la tolérance de cette substance diminue ou bien aucun bénéfice thérapeutique supplémentaire n'est attendu. Cette concentration n'est pas nécessaire applicable à tous les patients. Certains pourraient présenter une réponse thérapeutique optimale à des concentrations qui n'entrent pas dans les limites référencées. Les auteurs insistent par ailleurs qu'il serait nécessaire de définir des concentrations plasmatiques chez l'enfant et l'adolescent.

Hiemke définit plusieurs variables pour l'interprétation des taux plasmatiques mesurés dans certaines molécules:

- La dose reliée:

Définie par les limites supérieures et inférieures des taux obtenues chez 68% des patients considérés comme « normaux », c'est à dire des patients dont l'âge est compris entre 18 et 65 ans, dont le poids est d'environ 70 kg et ne présentant pas de comorbidité, médication ou particularité génétique pouvant influencer le métabolisme du médicament. La dose relative permet de mettre en évidence les patients dont les concentrations plasmatiques mesurées seraient anormales.

- L'intervalle thérapeutique de référence :

Défini l'intervalle de concentration du médicament comprenant une limite inférieure en dessous de laquelle une réponse thérapeutique ne devrait pas se produire et une limite supérieure au-dessus de laquelle la tolérance risque de diminuer ou au-dessus de laquelle une amélioration clinique ne peut plus être attendue. Cet intervalle permet une référence de la population générale qui peut ne pas être applicable à tous les patients. Certains d'entre eux pourraient présenter une réponse thérapeutique optimale malgré une concentration différente de l'intervalle suggéré.

- Le ratio Métabolite / Parent :

Permet de mettre en évidence les anomalies du métabolisme enzymatique causé soit par interaction thérapeutique, soit par anomalie génétique. Pour la Rispéridone, un ratio métabolite / parent en dessous de la limite inférieure révèlera un métabolisme enzymatique lent alors qu'un ratio élevé sera en faveur d'un métaboliseur rapide. A ne pas confondre avec le ratio métabolique, rapport

entre la molécule et on métabolite actif, utile par exemple pour aider à la détermination du phénotype métabolique du patient.

Les méthodes utilisées pour le dosage du taux plasmatique sont variées, allant de la chromatographie liquide haute performance (HPLC) ou ultra performance (UPLC), aux méthodes immunologiques: immunoévaluation enzymatique, immunoévaluation par fluorescence, ELISA (Immuno Absorption par enzyme liée). Les premières seraient les plus utilisées en pratique courante, les secondes seraient plus sensibles et rapides. Il explique par ailleurs que le PET TDM et SPECT sont eux utilisés pour évaluer l'occupation des récepteurs dopaminergiques, qui pourrait être un bon indicateur de l'efficacité d'un traitement psychotrope associé au dosage plasmatique.

Hiemke utilise les recommandations de l'AGNP pour définir les utilisations précises du dosage des taux plasmatiques d'antipsychotiques, qui seront reprises par Urban et Cubala :

- Mauvaise observance
- Traitements pour lesquels le dosage est recommandé pour des raisons de sécurité (lithium)
- Intervalle thérapeutique serré
- Rapport dose/concentration non linéaire
- Faible réponse thérapeutique malgré les doses recommandées
- Effets secondaires indésirables sans surdosage avéré
- Interactions médicamenteuses suspectées
- Traitement associé connu pour sa potentielle interaction.
- Prévention dans le traitement au long court
- Métabolisme enzymatique particulier connu

- Métabolisme enzymatique altéré par une pathologie hépatique ou rénale
- Inefficacité malgré un traitement bien observé
- Adolescents et sujets âgés (>65 ans)
- Indication d'un suivi médico légal
- Problème apparu après switch thérapeutique pour une forme générique.
- Patient souffrant d'un pathologie inflammatoire chronique.
- Programme de pharmacovigilance.
- Patient présentant une particularité ethnique.

6.2. LES NIVEAUX DE RECOMMANDATION - AGNP

L'AGNP (arbeitsgemeinschaft fur Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) a proposé 5 niveaux de recommandation concernant l'utilisation des dosages de taux plasmatiques d'antipsychotique en pratique:

- 1: fortement recommandé
- 2: recommandé
- 3: utile
- 4: probablement utile
- 5: Non recommandé

- Niveau 1 : Fortement recommandé :

Les taux plasmatiques de référence sont établis et prouvés. Les études contrôlées ont montré un effet bénéfique aux taux plasmatiques décrits et une diminution de la toxicité. En d'autres termes :

Si le dosage retrouve un taux plasmatique dans l'intervalle de référence : La probabilité de réponse thérapeutique sera augmentée et donc la probabilité d'amélioration de l'état clinique.

Si le dosage retrouve un taux plasmatique infra-thérapeutique : la réponse clinique sera équivalente à celle d'un placebo et le risque de rechute sera majoré.

SI le dosage retrouve un taux plasmatique supra-thérapeutique : le risque de survenue d'effet indésirable ou de toxicité est majoré.

- Niveau 2 : Recommandé :

Les taux thérapeutiques de référence ont été définis par des concentrations plasmatiques à posologie efficaces, c'est à dire avec une amélioration symptomatique. A ce niveau le dosage permet d'augmenter la probabilité de réponse thérapeutique chez les patients non répondeurs. En d'autres termes au niveau 2 :

Si le dosage retrouve un taux plasmatique infra-thérapeutique, le risque est d'obtenir une réponse partielle

Si le dosage retrouve un taux plasmatique supra-thérapeutique, le risque d'intolérance au traitement est majoré.

- Niveau 3 : Utile :

Les intervalles thérapeutiques de référence sont ici définis par les concentrations plasmatiques à des doses approuvées par les experts. Le lien entre la concentration plasmatique et l'effet du médicament n'a pas encore été établi. Le dosage est utile pour contrôler si les concentrations plasmatiques ne sont pas dans les seuils d'alerte

ou, si le taux est bas, permet de majorer la dose pour potentiellement améliorer la réponse clinique.

- Niveau 4 : Potentiellement utile :

Les concentrations plasmatiques ne concordent pas avec les effets cliniques, probablement en lien avec la pharmacodynamie du médicament (inhibiteur enzymatique). Le dosage du taux plasmatique n'est ainsi pas recommandé mais peut s'avérer utile pour résoudre certaines problématiques.

6.3. RECOMMANDATIONS PAR MOLECULE

Urban et Cubala proposent les recommandations suivantes par molécules qui sont synthétisées dans les fiches thérapeutiques ci après.

- Pour l'ARIPIPRAZOLE:

Métabolisé dans le foie par les CYP3A4 et 2D6 en déhydroaripiprazole. La demi vie varie en fonction de l'activité du CYP2D6 principalement, comprise entre 60 à 146h pour la molécule initiale, à 94h pour le métabolite actif. Les doses recommandées sont comprises entre 15 et 30 mg/j selon les données de la littérature (Sparshatt 2010) avec peu de bénéfices au delà de 20 mg/j. Dans plusieurs études, les résultats étaient similaires, le taux plasmatique d'aripiprazole suggéré pour une efficacité optimale était compris entre 150 et 210 ng/mL. Il était relevé que même à une concentration minime comprise entre 5 et 10 ng/mL, le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques atteignait les 50%. Les consommations de tabac, ou les prises d'autres traitements ainsi que l'âge, le genre ou encore l'IMC des patients

n’altèrent pas de façon significative la concentration plasmatique d’aripiprazole. En revanche, les particularités phénotypiques du CYP2D6 inhérentes à chaque patient interféraient avec ce taux. Devant ces conclusions, les auteurs estimaient que le dosage plasmatique de cette molécule ne pouvait être justifié. (L’Aripiprazole quant à lui ne semble pas souffrir de variation de concentration plasmatique en lien avec une baisse de l’efficacité de la fonction rénale, hépatique, ni du genre ou de l'âge, ni même de la consommation de tabac.)

- CLOZAPINE:

La Clozapine est l’antipsychotique considéré comme le plus efficace dans la prise en charge du traitement des patients considérés comme résistants. Sa demie vie est comprise entre 6 et 26h, avec une moyenne évaluée à 12h. Il est quasiment totalement métabolisé par l’action du cytochrome CYP1A2. La Clozapine est métabolisée par le CYP1A2 qui aboutit à 2 métabolites: Norclozapine (démethylation) et Clozapine-N-oxyde (oxydation). Cette oxydation est réversible, ce qui expliquerait les variations de concentration plasmatique chez les patients. (Pateet 2012). Le dosage de son métabolite la Norclozapine présente l’avantage d’une demie vie allongée et moins de variation quotidienne que la Clozapine Plasmatique.
Les recommandations de posologies sont comprises entre 200 et 600 mg/j. Plusieurs études (Haring C 1989,1990) ont montré des concentrations plasmatiques impactées par l’âge, le genre ou encore la consommation de tabac. En effet les dosages plasmatiques se sont révélés plus élevées chez la femme que chez l’homme, chez les sujets âgés ainsi que chez les patients non fumeurs. Certaines molécules ont également un impact sur le métabolisme enzymatique, notamment la Carbamazepine, la Phenitoine qui diminue la concentration plasmatique de

Clozapine en majorant l'activité du cytochrome CYP1A2, au contraire de la l'érythromycine ou de la caféine. Plusieurs études (Haack 2003, De Leon 2003) ont montré que la concentration de Clozapine pouvait être modifiée par un état inflammatoire ou infectieux. L'intervalle de concentration efficace retenu était compris entre 350 et 500 ng/mL. Au delà d'un taux de 1000 ng/mL, le risque de crise convulsive est significativement majoré. L'AGNP recommande le dosage régulier de la Clozapinémie afin d'en déterminer l'observance d'une part, mais surtout en contrôler l'efficacité et d'en prévenir le risque d'effets indésirables graves. L'AGPN classe au premier niveau la recommandation du dosage de Clozapine.

- QUETIAPINE:

Elle est métabolisée dans le foie par le cytochrome CYP3A4 principalement en plus de 20 métabolites actifs.. Sa demie vie est d'environ 7 heures. Dans le traitement de la schizophrénie la posologie recommandée est de 200 à 600 mg/j. Une concentration chez l'adulte comprise en 70 et 170 ng/mL diminuerait de façon significatives les effets indésirables, néanmoins le taux efficace pour le traitement de la schizophrénie serait compris entre 50 et 500ng/mL. Plusieurs revues de la littérature (Gerlach 2007, Sparshatt 2011) n'ont montré aucune corrélation entre la réponse thérapeutique et la concentration plasmatique. La seule relation effective se retrouve sur le taux d'occupation des récepteurs D2. Castberg et al ont montré qu'au delà de 70 ans la concentration plasmatique est majorée à des doses équivalentes. L'inverse se produit chez les patients dont l'âge est inférieur à 18 ans. L' AGNP classe l'intérêt du dosage de la quetiapine au niveau 2.

- OLANZAPINE:

L' Olanzapine est métabolisée par le foie en son métabolite actif par les cytochromes CYP1A2 et CYP2D6. Sa demie-vie est d'environ 34h et augmente avec l'âge. La dose thérapeutique recommandée est d'environ 10 à 20 mg/j. La consommation de tabac influe sur la concentration plasmatique en la diminuant. (L'Olanzapine est métabolisée principalement par CYP1A2. Les inhibiteurs de ce dernier, tels que la Fluvoxamine, peuvent majorer les concentrations plasmatiques.) La concentration plasmatique recommandée est comprise entre 20 et 80 ng/mL. Le dosage du taux plasmatique d'Olanzapine est recommandé au niveau 1 dans l'évaluation de l'efficacité ou même de l'observance par exemple chez les patients ayant une réponse thérapeutique faible malgré une posologie initiale élevée.

- RISPERIDONE:

La Rispéridone est métabolisée dans le foie par le cytochrome CYP2D6 en son métabolite actif la 9-OH-risperidone. Sa demie vie est de 3 heures contre presque 24 heures pour son métabolite actif. La posologie journalière recommandée est comprise entre 2 et 4 mg/j. La concentration thérapeutique optimale doit être comprise entre 20 et 60 ng/mL. Un des indicateurs majeurs de l'efficacité du traitement demeure le taux d'occupation des récepteurs D2 qui doit atteindre un minimum de 65%. Compte tenu de l'impact du métabolisme variable inhérent à chaque patient, il parait convenable d'envisager le calcul du ratio métabolique Rispéridone/9-OH-risperidone pour le suivi du traitement, qui servirait notamment d'indicateur du phénotype de chaque patient.

- PALIPERIDONE:

La Palipéridone est un dérivé de la Rispéridone. Sa demie vie est de 23 heures et sa posologie journalière est comprise entre 3 et 12 mg/j. Quant à sa forme injectable retard, la posologie moyenne est d'environ 75 mg/mois. La concentration plasmatique optimale est comprise entre 20 et 60 ng/mL en accord avec un taux d'occupation des récepteurs D2 entre 60 et 80%. La Palipéridone (9-OH-Rispéridone) est le métabolite actif majeur de la Rispéridone. Les concentrations plasmatiques varient principalement avec la fonction rénale. Il constitue une alternative notable pour les patients présentant une problématique hépatique ou dont les traitements en cours inhibent le métabolisme hépatique (Ravyn et al). Il existe peu d'études sur l'intérêt de son dosage plasmatique en pratique courante, ce qui conduit l'AGNP à l'évaluer au rang 2 des recommandations de dosage.

- AMISULPRIDE

Sa demie vie est comprise entre 12 et 20h. Il n'est que peu métabolisé par le foie (4%) en 2 métabolites inactifs. La posologie journalière recommandée est de 300 à 800 mg/j. Les études (Muller 2009, Bergemann 2004) ont montré une concentration plasmatique plus élevée chez la femme que chez l'homme. Au delà de 60 ans, à posologie équivalente, le taux plasmatique était également majoré. Au-delà d'une posologie de 800 mg/j, conduisant en moyenne à un taux plasmatique de 500ng/L, l'apparition d'effets secondaires extrapyramidaux invalidants est systématique, ce qui permet de convenir qu'un taux plasmatique compris entre 200 et 320 ng/mL serait optimal. L'AGNP proposait un niveau de recommandation 1 pour l'utilisation du dosage plasmatique d'Amisulpride.

7. ARBRES DECISIONNELS RECOMMANDES

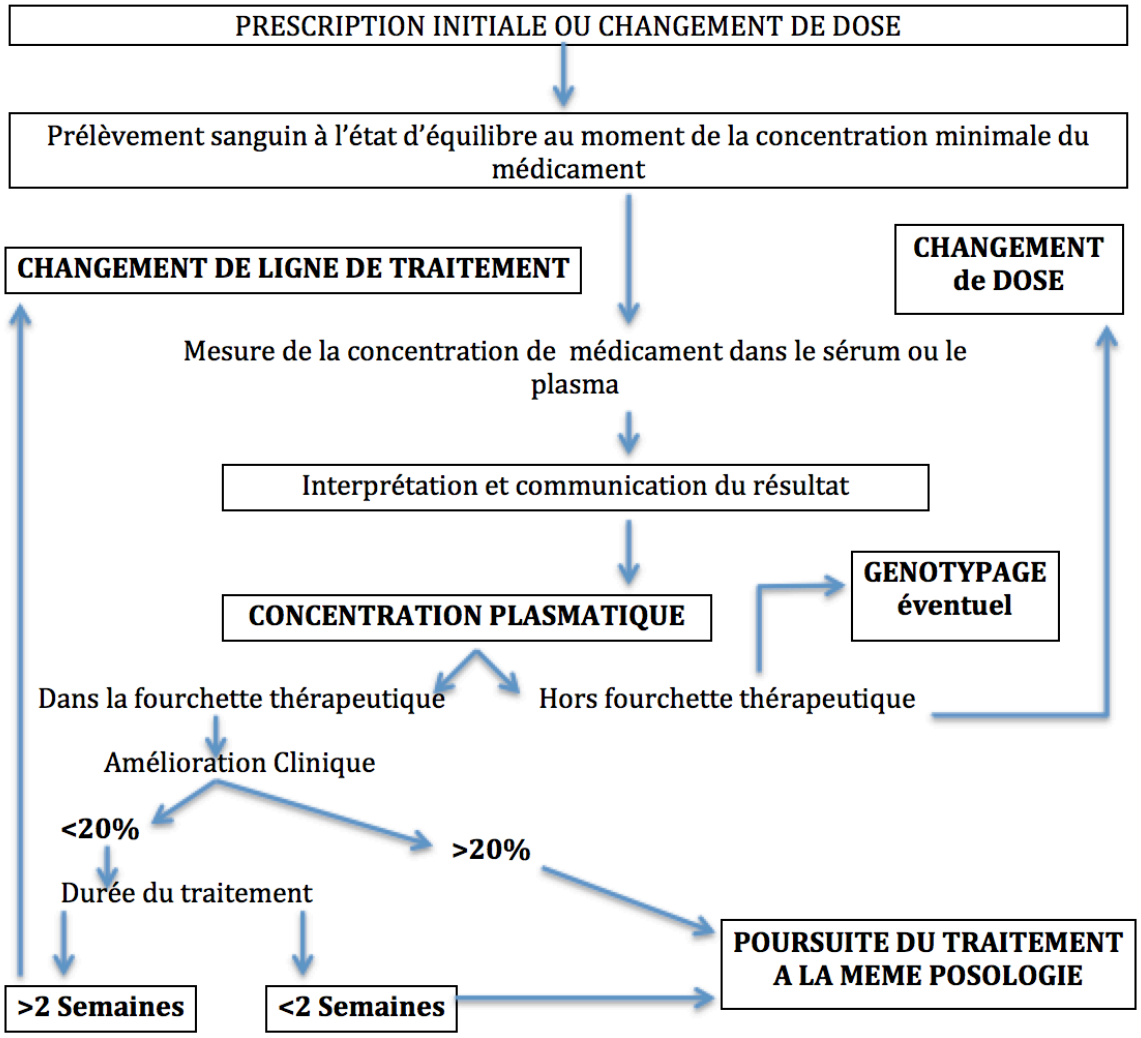
La figure suivante illustre l'arbre décisionnel établi par Hiemke dans l'élaboration du consensus.

Ainsi, lors d'une prescription initiale du traitement antipsychotique, ou en cas de modification de la dose prescrite, un prélèvement sanguin est envisageable. L'état d'équilibre de la concentration du médicament dans le sang doit être attendu.

L'interprétation est faite conjointement entre le prescripteur et le biologiste, préalablement informé des raisons du dosage et des facteurs pouvant influencer la concentration plasmatique.

En cas d'anomalie et en l'absence de facteurs externes pouvant expliquer le dosage, un changement de posologie peut être effectué. Un génotypage peut également être évoqué.

Si le taux plasmatique du médicament se trouve dans l'intervalle thérapeutique, l'examen clinique doit rechercher des signes d'amélioration clinique. Si celle-ci est constatée, le traitement se poursuit à la même dose. En revanche si la symptomatologie n'est pas amendée ou insuffisamment améliorée, une durée du traitement en cours inférieure à 2 semaines doit orienter vers une modification du traitement.


PRESCRIPTION INITIALE OU CHANGEMENT DE DOSE
Prélèvement sanguin à l'état d'équilibre au moment de la concentration minimale du médicament
CHANGEMENT DE LIGNE DE TRAITEMENT
CHANGEMENT de DOSE
Mesure de la concentration de médicament dans le sérum ou le plasma
Interprétation et communication du résultat
CONCENTRATION PLASMATIQUE
GENOTYPAGE éventuel
Dans la fourchette thérapeutique
Hors fourchette thérapeutique
Amélioration Clinique
<20%
>20%
Durée du traitement
POURSUITE DU TRAITEMENT A LA MEME POSOLOGIE
>2 Semaines
<2 Semaines

8. ASPECT PRATIQUE

8.1. AVIS DE PSYCHIATRES ANGLOSAXONS

Une étude de Suzanne Law en 2015 met en évidence les potentielles voies de développement basées sur les pratiques de psychiatres anglais concernant les suivis de traitements antipsychotiques et la place du dosage thérapeutique régulier dans ce suivi.

Le choix des doses d'antipsychotiques à ce jour est principalement guidé par les recommandations pratiques et l'expérience clinique de chaque psychiatre. Le choix de la posologie d'antipsychotique peut s'avérer difficile compte tenu, comme nous l'avons exposé plus haut, des multiples facteurs intervenant dans la variabilité de la réponse clinique. Le dosage des taux plasmatiques d'antipsychotiques s'avèrerait utile pour

- d'une part vérifier l'observance,
- adapter la posologie,
- diminuer le risque d'effets indésirables dus à un surdosage
- prédire le taux d'occupation des D2 et donc d'en contrôler l'efficacité du traitement et la survenue d'éventuels effets indésirables.

Il est à noter que le dosage de la clozapinémie n'a pas la même utilité selon les équipes. Certains l'utilisent lorsque la réponse clinique est insuffisante, tandis que d'autres le recommandent pour une association thérapeutique dans le traitement des

schizophrénies résistantes. Les recommandations européennes suggèrent que cet outil soit utilisé pour le suivi certains antipsychotiques de seconde génération.

Un questionnaire a donc été remis aux psychiatres de ville afin de connaitre leur positionnement concernant l'utilisation du dosage des taux plasmatiques d'antipsychotiques.

En pratique courante, les doses prescrites d'antipsychotiques étaient déterminée en par leurs habitudes de prescription. Les adaptations thérapeutiques étaient décidées de différentes façons. La plupart (78,5%) débutaient à une dose basse avant de la majorer après 2 à 4 semaines de traitement. Plus des deux tiers (66%) préféraient attendre 6 semaines pour juger le traitement inefficace. Dans les suites d'une rechute certains proposaient une poursuite du traitement entre 6 mois et 1 an avant d'envisager une modification de la dose.

A la question du switch d'antipsychotique devant un échec thérapeutique, la majorité des psychiatres évoquaient en premier lieu la mauvaise tolérance au traitement; venaient ensuite l'inefficacité, l'inobservance et enfin les préférences du patient.

Parmi les psychiatres interrogés (181), plus de 4 sur 5 (82%) se disaient favorable à l'utilisation du dosage de la concentration plasmatique d'antipsychotique en pratique courante, si celui ci était disponible facilement.

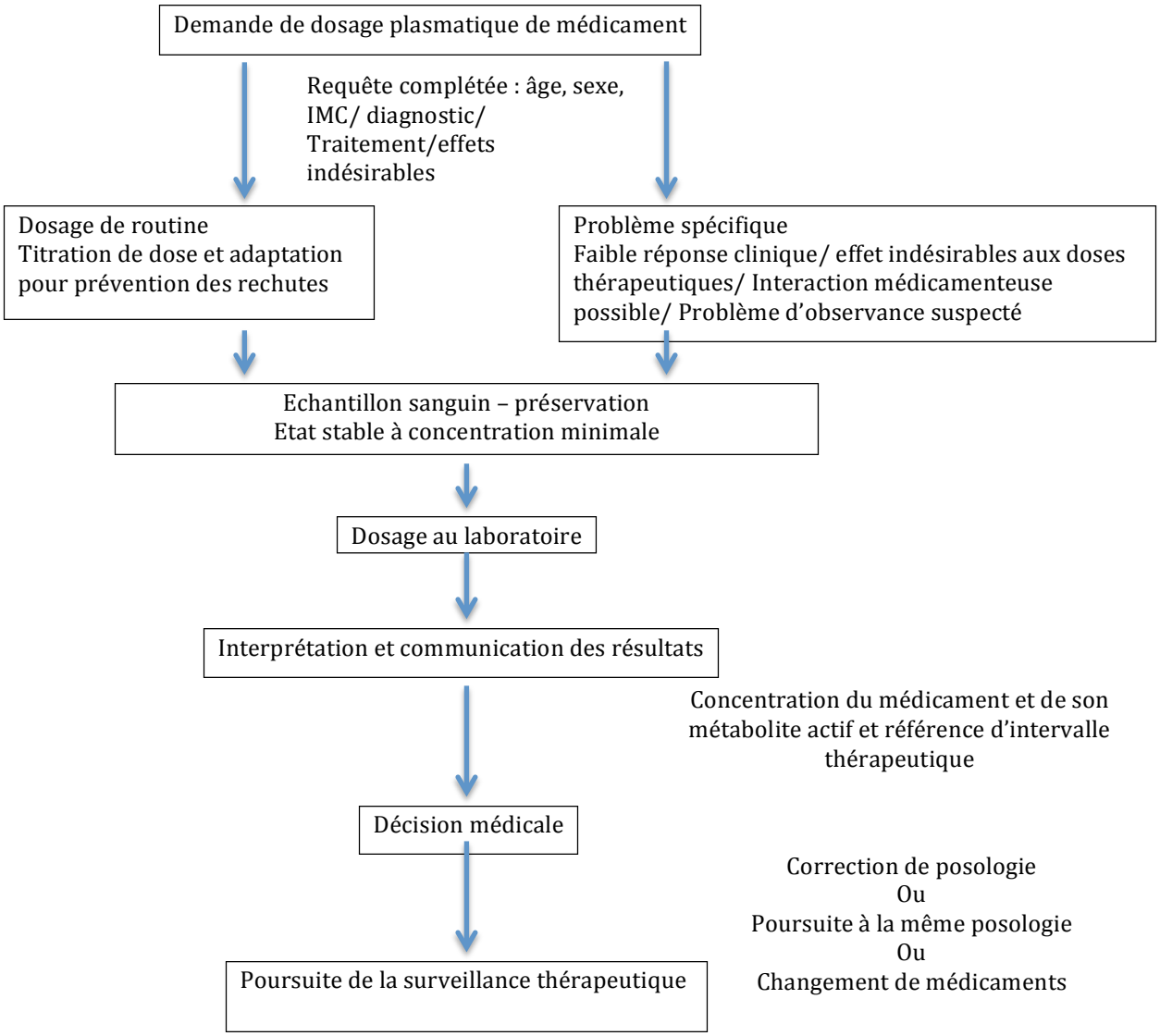
8.2. COUTS

D'après le consensus de l'AGNP (Hiemke 2017) la pratique du suivi thérapeutique par les dosages plasmatiques réguliers permettrait de diminuer les rechutes et de fait les nouvelles hospitalisations, diminuant ainsi par la même occasion les couts de prise en charge des patients souffrant de psychose. Dans la nomenclature actuelle

mise à jour en mai 2020, l'acte codant pour le dosage d'antipsychotique porte le code 1662, et est coté B100. Dans la grille tarifaire Améli, il est indiqué que le prix d'une telle prestation s'élève à 16 euros ce qui est bien moindre que le tarif d'une hospitalisation complète prolongée.

1662	**Recherche et dosage dans le sang d'un psychotrope** ne figurant pas par ailleurs à la nomenclature	B 100
0662	**Recherche et dosage dans un autre liquide biologique que le sang d'un psychotrope** ne figurant pas par ailleurs à la nomenclature	B 100

8.3. ORGANIGRAMME DECISIONNEL SELON HIEMKE



La demande du dosage du taux plasmatique est formulée et donc prescrite par le médecin.

Un simple dosage est insuffisant pour résoudre une problématique. Plusieurs sont par exemple nécessaires, à intervalles réguliers pour mettre en évidence qu'une faible concentration est due soit à une baisse de la biodisponibilité, soit à une élimination anormalement rapide, soit à un défaut d'observance. Le dosage plasmatique doit s'effectuer à l'état d'équilibre, en général obtenu après 4 demie vies du médicament dosé.

Recommandent l'utilisation des CGI (clinical global impression) pour mesurer la sévérité de l'atteinte pathologique et confronter les résultats biologiques à l'examen clinique.

Ces détails permettent de facilité l'interprétation des résultats par le laboratoire, afin qu'il communique au mieux dans l'intérêt d'une adaptation thérapeutique efficace.

8.4. EXEMPLE DE REQUETE

Les demandes de laboratoires présentées ci-après détaillent la recherche des éléments cliniques et métaboliques qui pourraient influencer le taux plasmatique du traitement dosé.

Les éléments cliniques recherchent d'une part la sévérité des symptômes de la pathologie, mais également les signes d'effets indésirables. Des traitements annexes pouvant interagir avec le métabolisme de la molécule dosée sont également recherchés.

La consommation de tabac est également répertoriée.

Enfin les indications pour lesquelles le dosage est effectué sont précisées, afin d'orienter l'interprétation des résultats par le biologiste et le psychiatre.

Laboratoire Adresse Tel			Hôpital/médecin faisant la requête Adresse Tel
INFORMATIONS PATIENT	*Nom ou code*	❑ Intrahospitalier ❑ Extrahospitalier	Date et heure du prélèvement sanguin
Date de naissance	Sexe	Diagnostique	
❑ VIH	IMC	❑ Fumeur : □ modéré (<10cig/j) □ fort (>10cig/j) ❑ Génotype à considérer (CYP…) :	

INDICATIONS Cocher plusieurs cases si nécessaire ❑ Contrôle de l'observance	❑ Adaptation de la dose ❑ Réponse insuffisante ❑ Effet indésirable spécifier……	❑ Interaction médicamenteuse ❑ Contrôle thérapie de maintient ❑ Autre : spécifier……

SEVERITE (CGI – S) *Dans quelle mesure le patient est-il mentalement malade en ce moment?*	AMELIORATION (CGI – I) *Changement par rapport à la condition à l'admission?*
❑ Normal (1) ❑ Borderline / limite (2) ❑ Léger (3) ❑ Modéré (4) ❑ Marqué (5) ❑ Sévère (6) ❑ Très sévère (7)	❑ Fortement amélioré (1) ❑ Très amélioré (2) ❑ Faiblement amélioré (3) ❑ Inchangé (4) ❑ Plus mal (5) ❑ Pire (6) ❑ Fortement dégradé (7)

Hiemke 2017

EFFETS INDESIRABLES ☐ Pas du tout ☐ léger ☐ modéré ☐ sévère

☐ Difficultés de concentration ☐ Asthénie ☐Sédation ☐ Tension ☐ Rigidité
☐ Perturbation du sommeil ☐ Indifférence émotionnelle ☐ Tremblements ☐ Dystonie
☐ Hypokinésie ☐ Akinésie ☐ Akathisie ☐ Crises d'épilepsie ☐ Paresthésie ☐ Céphalées
☐ troubles de l'accomodation ☐ Hypersalivation ☐ Sécheresse buccale ☐ Nausées/Vomissements
☐ Diarrhées ☐ Constipation ☐ Troubles de la miction ☐ Hypersudation ☐ Galactorrhée
☐ Prise de poids ☐ Dysfonctionnement sexuel ☐ Autre ……
→ Lien de causalité : ☐ Improbable ☐ possible ☐ probable

Médicament(s) à doser	Formulation	Posologie	Date 1ère prise	Dernière dose

Autres médicaments (y compris les plantes médicinales, les médicaments OTC, etc.)

NB : L'échantillon sanguin doit être prélevé à l'état d'équilibre, de préférence le matin AVANT de prendre la dose du matin. Retourner le formulaire complété, avec un minimum de 1 ml de sérum ou de plasma

Date de réception de l'échantillon: Signature:

Hiemke 2017

9. FICHES DES PRINCIPAUX PSYCHOTROPES :

ARIPIPRAZOLE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **2**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	60 – 80h
T Max	3 – 5h
Métabolisme: Cytochrome	**2D6** / 3A4
Métabolite actif	Dehydroaripiprazole
Concentration plasmatique de référence	150 – 300 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
3A4	**2D6**	**3A4**	**2D6**
Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Ciprofloxacine Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE VENLAFAXINE BUPROPION LEVOMEPROMAZINE Cardiotropes: Propranolol Antiarythmique Amiodarone Quinidine Antiémétique: Metoclopramide Antihistaminique: Cimetidine Antirétroviral: Ritonavir Antifongique: Terbinafine	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phenytoïne Autres: Millepertuis Oxybutynine	

CLOZAPINE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **1**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	12 – 16h
T Max	1 – 4h
Métabolisme : Cytochrome	**1A2** / 2C19
Métabolite actif	N-desmethylclozapine
Concentration plasmatique de référence	350 – 600 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
1A2	**2C19**	**1A2**	**2C19**
Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Ciprofloxacine Cimetidine Isoniazid Norfloxacine Autres: CAFÉINE	Psychotropes: Fluoxetine Fluvoxamine Isoniazid Moclobemide IPP: Esomeprazole Omeprazole Antiagrégant plaquettaire Ticlopidine Antifongique: Voriconazole	Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne Autres: TABAC omeprazole	Antibiotiques: Rifampicine Antiépileptique: Phénobarbital Phénytoïne Primidone
Autres facteurs			
Inflammation			

OLANZAPINE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **1**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	30 – 60 h
T Max	5 – 8 h
Métabolisme : Cytochrome	**1A2** / 2D6
Métabolite actif	N-desmethylolanzapine
Concentration plasmatique de référence	20 – 80 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
1A2	**2D6**	**1A2**	**2D6**
Psychotropes: FLUVOXAMINE Antibiotiques: Ciprofloxacine Cimetidine Isoniazid Norfloxacine Autres: CAFÉINE	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE VENLAFAXINE BUPROPION LEVOMEPROMAZINE Cardiotropes: Propranolol Antiarythmique : Amiodarone Quinidine Antiémétique: Metoclopramide Antihistaminique: Cimetidine Antirétroviral: Ritonavir Antifongique: Terbinafine	Antiépileptique: Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne Autres: **TABAC** omeprazole	
Autres Facteurs			
AGE et SEXE: Concentration plasmatique Femme > Homme au delà de 60 ans			

RISPERIDONE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **2**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	3h (EM) 24h (PM)
T Max	1h
Métabolisme : Cytochrome	2D6 / 3A4
Métabolite actif	9-Hydroxyrisperidone
Concentration plasmatique de référence	20 – 60 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
3A4	**2D6**	**3A4**	**2D6**
Psychotropes: FLUVOXAMINE CITALOPRAM ESCITALOPRAM CLOZAPINE ALIMEMAZINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE VENLAFAXINE BUPROPION LEVOMEPROMAZINE Cardiotropes: Propranolol Antiarythmique Amiodarone Quinidine Antiémétique: Metoclopramide Antihistaminique: Cimetidine Antirétroviral: Ritonavir Antifongique: Terbinafine	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phenytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine	

PALIPERIDONE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **2**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	23h
T Max	4h
Métabolisme : Cytochrome	3A4
Métabolite actif	
Concentration plasmatique de référence	20 – 60 ng/mL

PHARMACODYNAMIE	
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique	**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique
3A4	**3A4**
Psychotropes: FLUVOXAMINE CITALOPRAM ESCITALOPRAM CLOZAPINE ALIMEMAZINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine

HALOPERIDOL

NIVEAU DE RECOMMANDATION **1**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	12 – 36 h
T Max	2 – 6 h
Métabolisme : Cytochrome	**2D6** / 3A4
Métabolite actif	Reduced haloperidol
Concentration plasmatique de référence	1 – 10 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
3A4	**2D6**	3A4	**2D6**
Psychotropes: FLUVOXAMINE CITALOPRAM ESCITALOPRAM CLOZAPINE ALIMEMAZINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE VENLAFAXINE BUPROPION LEVOMEPROMAZINE Cardiotropes: Propranolol Antiarythmique Amiodarone Quinidine Antiémétique: Metoclopramide Antihistaminique: Cimetidine Antirétroviral: Ritonavir Antifongique: Terbinafine	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phénytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine	

QUETIAPINE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **2**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	7h
T Max	1h
Métabolisme : Cytochrome	3A4 / 2D6
Métabolite actif	N-desalkylquetiapine
Concentration plasmatique de référence	100 – 500 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
3A4	**2D6**	**3A4**	**2D6**
Psychotropes: FLUVOXAMINE CITALOPRAM ESCITALOPRAM CLOZAPINE ALIMEMAZINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE VENLAFAXINE BUPTOPION Nozinan Cardiotropes: Propranolol Antiarythmique Amiodarone Quinidine Antiémétique: Metoclopramide	Psychotropes: LEVOMEPROMAZINE OXAZEPAM Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Lamotrigine Carbamazepine Phenobarbital Phenytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine	
Autres Facteurs			
ÂGE > 70 ans		AGE < 18 ans	

ZUCLOPENTHIXOL

NIVEAU DE RECOMMANDATION **3**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	15 – 25 h
T Max	4h
Métabolisme: Cytochrome	**2D6** / 3A4
Métabolite actif	
Concentration plasmatique de référence	4 – 50 ng/mL

PHARMACODYNAMIE			
INHIBITEURS Enzymatiques **AUGMENTENT** le Taux plasmatique		**INDUCTEURS** Enzymatiques **DIMINUENT** le Taux Plasmatique	
3A4	**2D6**	3A4	**2D6**
Psychotropes: FLUVOXAMINE CITALOPRAM ESCITALOPRAM CLOZAPINE ALIMEMAZINE Antibiotiques: Clarithromycine Erythromycine Isoniazid Télithromycine Antiarythmique Amiodarone Verapamil Bromocriptine Mifepristone Antifongique: Fluconazole Ketoconazole Indinavir Autre: Jus de pamplemousse	Psychotropes: DULOXETINE FLUOXETINE PAROXETINE SERTRALINE VENLAFAXINE BUPTOPION Nozinan Cardiotropes: Propranolol Antiarythmique Amiodarone Quinidine Antiémétique: Metoclopramide	Antibiotiques: Rifampicine Rifabutine Antiépileptique Carbamazepine Phenobarbital Phenytoïne ~~Ritonavir X~~ Autres: Millepertuis Oxybutynine	

AMISULPRIDE

NIVEAU DE RECOMMANDATION **1**

PHARMACOCINÉTIQUE	
Demie Vie	12 – 20 h
T Max	1 h
Métabolisme	**Elimination rénale**
Concentration plasmatique	100 – 320 ng/mL

10. CONCLUSION

La schizophrénie est une pathologie chronique invalidante, dont la prise en charge est longue et prolongée. Les traitements antipsychotiques constituent l'un des piliers des soins et ils apparaissent indispensables pendant de très nombreuses années.

Toutefois les doses prescrites reposent sur des recommandations générales qui sont des moyennes, sans prendre totalement en compte la variabilité interpersonnelle des patients, ce qui entraine de nombreuses interrogations sur les décisions thérapeutiques à prendre en cas de réponse partielle ou fluctuante dans le temps.

En effet de très nombreux éléments viennent interférer dans ces prescriptions, bien sur la pathologie elle-même, mais aussi de nombreux facteurs de variabilité, externes ou propres au patient. Tout au long de sa vie, celui-ci connaitra donc des variations diverses de son métabolisme entrainant une réponse thérapeutique aléatoire.

Le dosage plasmatique des antipsychotiques permet d'anticiper et de réagir à ces nombreuses possibilités de variations et d'ajuster au mieux la posologie ou le médicament prescrit.

Les études ont montré que l'objectif recherché lors de la prescription d'un traitement antipsychotique était d'obtenir une posologie pour laquelle la saturation des récepteurs dopaminergiques était comprise entre 60 et 80%, définissant ainsi la cible thérapeutique à atteindre. Au-dessous de cette limite, le traitement présente une efficacité partielle ou nulle, et au-delà il présente un risque d'apparition d'effets secondaires invalidants. En réalité, du fait que le traitement soit métabolisé par l'organisme puis transite dans le plasma jusqu'à ces récepteurs, ce n'est pas la

posologie mais plutôt une concentration plasmatique optimale qui permet d'atteindre cette cible thérapeutique.

Cette concentration plasmatique est soumise à de nombreux facteurs de variabilité interpersonnelle. Tout d'abord les facteurs propres au patient, son âge, son genre, sa masse corporelle et surtout son profil métabolique définissant l'activité de ses cytochromes, rapide ou lent. Ensuite les facteurs exogènes, dépendants de l'hygiène de vie, de la consommation de tabac par exemple ou encore de traitements co-administrés.

Le dosage régulier des taux plasmatiques d'antipsychotiques peut ainsi s'avérer utile dans le suivi des patients psychotiques.

Il permet maintes opportunités :

1. D'une part le calcul de plusieurs facteurs, tels que le ratio métabolique qui peut informer sur le métabolisme du patient et ainsi d'adapter la posologie selon que le patient est un métaboliseur rapide ou lent.
2. D'autre part il permet de vérifier si le taux plasmatique d'antipsychotique mesuré se situe dans l'intervalle thérapeutique, ce qui oriente la décision thérapeutique à plusieurs niveaux : soit à la phase aiguë pour juger l'efficacité d'un traitement ou la résistance potentielle du patient avant d'envisager un switch thérapeutique, soit au long court pour aiguiller les adaptations de posologie en cas de fluctuations de la réponse clinique ou de l'apparition d'effets indésirables pouvant conduire à des défauts de tolérance ou d'observance du traitement, ou encore en cas de co-prescription d'un traitement annexe inducteur ou inhibiteur.

Par ailleurs chaque traitement antipsychotique présente des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques qui lui sont propres et rendent l'interprétation de son dosage plasmatique spécifique.

Tous ces éléments peuvent donc être anticipés dans le but d'optimiser le traitement médicamenteux des patients souffrant de psychose en utilisant le dosage régulier des taux plasmatiques d'antipsychotiques. Cet outil peu onéreux, permet de diminuer les coûts de prise en charge en diminuant la fréquence des hospitalisations et d'améliorer en outre le confort et le fonctionnement quotidien des patients schizophrènes.

Références :

Agence Nationale de Sécurité du Médicament https://ansm.sante.fr/

American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth Edition. Vol. fifth edition. Arlington, VA; 2013.

Aichhorn W, Marksteiner J, Walch T, Zernig G, Saria A, Kemmler G. Influence of age, gender, body weight and val- proate comedication on quetiapine plasma concentrations. Int Clin Psychopharmacol 2006;21:81–85.

Barbui C, Nose M, Mazzi MA, Thornicroft G, Schene A, Becker T, et al.Persistence with polypharmacy and excessive dosing in patients withschizophrenia treated in four European countries.Int ClinPsychopharmacol2006;21:355-62

Bergemann N, Kopitz J, Kress KR, Frick A. Plasma amisulpride levels in schizophrenia or schizoaffective disorder. Eur Neuropsychopharmacol. 2004 May;14(3):245-50. doi: 10.1016/j.euroneuro.2003.09.001. PMID: 15056484.

BOST Aurore thèse juillet 2016 Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie

Castberg I, Skogvoll E, Spigset O. Quetiapine and drug interactions: evidence from a routine therapeutic drug monitoring service. J Clin Psychiatry 2007;68:1540–1545.

Castberg I, Westin AA, Skogvoll E, Spigset O. Effects of age and gender on the serum levels of clozapine, olanzapine, risperidone, and quetiapine. Acta Psychiatr Scand. 2017 Nov;136(5):455-464. doi: 10.1111/acps.12794. Epub 2017 Sep 2. PMID: 28865402.

Chen YL, Chen KP, Chiu CC, Tai MH, Lung FW. Early predictors of poor treatment response in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotics. BMC Psychiatry. 2018 Dec 4;18(1):376. doi: 10.1186/s12888-018-1950-1. PMID: 30509308; PMCID: PMC6278161.

Cooper D, Moisan J, Gregoire JP. Adherence to atypical antipsychotic treatment among newly treated patients: a population-based study in schizophrenia. J Clin Psychiatry. 2007;68:818–825.

Corruble et Hardy Observance du traitement en psychiatrie Encyclopédie Médico-Chirurgicale37-860-A-60

Daléry J, D'Amato T, Saoud M, éditeurs. Pathologies schizophréniques. Paris, France: Médecine sciences publications, DL 2012; 2012. xiv+362.

Datta SS, Kumar A, Wright SD, Furtado VA, Russell PS: Evidence base for using atypical antipsychotics for psychosis in adolescents. Schizophr Bull 40:252–254, 2014

De Leon J, Diaz FJ. Serious respiratory infections can increase clozapine levels and contribute to side effects: a case report. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2003 Sep;27(6):1059-63. doi: 10.1016/S0278-5846(03)00148-9. PMID: 14499324.
Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychoticmedication adherence: is there a difference betweentypical and atypical agents?Am J Psychiatry2002 ; 159 :103-108

Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. Clin Pharmacol Ther. 2004 Aug;76(2):178-84. doi: 10.1016/j.clpt.2004.04.003. PMID: 15289794.
Franck N, Fromager F, Thibaut F. Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 207 p

Geretsegger C, Pichler EM, Gimpl K, Aichhorn W, Stelzig R, Grabher-Stoeffler G, Hiemke C, Zernig G. Non-adherence to psychotropic medication assessed by plasma level in newly admitted psychiatric patients: Prevalence before acute admission. Psychiatry Clin Neurosci. 2019 Apr;73(4):175-178. doi: 10.1111/pcn.12809. Epub 2019 Jan 22. PMID: 30552718.

Gerlach M, Hünnerkopf R, Rothenhöfer S, Libal G, Burger R, Clement HW, Fegert JM, Wewetzer Ch, Mehler-Wex C. Therapeutic drug monitoring of quetiapine in adolescents with psychotic disorders. Pharmacopsychiatry. 2007 Mar;40(2):72-6. doi: 10.1055/s-2007-972573. PMID: 17447177.

Gex-Fabry M, Balant-Gorgia AE, Balant LP. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: the combined effect of age, gender, smoking, and comedication. Ther Drug Monit 2003;25:46–53.

Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, Delespaul PA. Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. Eur Neuropsychopharmacol. 2003 Oct;13(5):381-5. doi: 10.1016/s0924-977x(03)00042-7. PMID: 12957337.

Hall, R.G., 2nd, Swancutt, M.A., Meek, C., Leff, R.D., Gumbo, T., 2012. Ethambutol pharmacokinetic variability is linked to body mass in overweight, obese, and extremely obese people. Antimicrobial agents and chemotherapy 56, 1502-1507

Hanley, M.J., Abernethy, D.R., Greenblatt, D.J., 2010. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. Clinical pharmacokinetics 49, 71-87.

Haring C, Meise U, Humpel C, Saria A, Fleischhacker WW, Hinterhuber H. Dose-related plasma levels of clozapine: influence of smoking behaviour, sex and age. Psychopharmacology (Berl). 1989;99 Suppl:S38-40. doi: 10.1007/BF00442557. PMID: 2813665.

Haring C, Fleischhacker WW, Schett P, Humpel C, Barnas C, Saria A. Influence of patient-related variables on clozapine plasma levels. Am J Psychiatry. 1990 Nov;147(11):1471-5. doi: 10.1176/ajp.147.11.1471. PMID: 2221158.

Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, Conca A, Dietmaier O, Egberts K, Fric M, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Jaquenoud Sirot E, Kirchherr H, Laux G, Lutz UC, Messer T, Müller MJ, Pfuhlmann B, Rambeck B, Riederer P, Schoppek B, Stingl J, Uhr M, Ulrich S, Waschgler R, Zernig G. AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry. 2011 Sep;44(6):195-235. doi: 10.1055/s-0031-1286287. Epub 2011 Sep 27. PMID: 21969060.

Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, Eckermann G, Egberts K, Gerlach M, Greiner C, Gründer G, Haen E, Havemann-Reinecke U, Hefner G, Helmer R, Janssen G, Jaquenoud E, Laux G, Messer T, Mössner R, Müller MJ, Paulzen M, Pfuhlmann B, Riederer P, Saria A, Schoppek B, Schoretsanitis G, Schwarz M, Gracia MS, Stegmann B, Steimer W, Stingl JC, Uhr M, Ulrich S, Unterecker S, Waschgler R, Zernig G, Zurek G, Baumann P. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):9-62. doi: 10.1055/s-0043-116492. Epub 2017 Sep 14. Erratum in: Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):e1. PMID: 28910830.

Jakubowski JA, Angiolillo DJ, Zhou C, Small DS, Moser BA, Ten Berg JM, Brown PB, James S, Winters KJ, Erlinge D. The influence of body size on the pharmacodynamic and pharmacokinetic response to clopidogrel and prasugrel: a retrospective analysis of the FEATHER study. Thromb Res. 2014 Sep;134(3):552-7. doi: 10.1016/j.thromres.2014.05.019. Epub 2014 May 21. PMID: 25022828.

Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, Engh JA, Ringen PA, Vaskinn A, Aamo TO, Friis S, Andreassen OA. Medication adherence in outpatients with severe mental disorders: relation between self-reports and serum level. J Clin Psychopharmacol. 2010 Apr;30(2):169-75. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181d2191e. PMID: 20520290.

Winters, K.J., Erlinge, D., 2014. The influence of body size on the pharmacodynamic and pharmacokinetic response to clopidogrel and prasugrel: a retrospective analysis of the FEATHER study. Thrombosis research 134, 552-557.

Kneller LA, Abad-Santos F, Hempel G. Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling to Describe the Pharmacokinetics of Risperidone and 9-Hydroxyrisperidone According to Cytochrome P450 2D6 Phenotypes. Clin Pharmacokinet. 2020 Jan;59(1):51-65. doi: 10.1007/s40262-019-00793-x. PMID: 31359271.

Kotlyar, M., Carson, S.W., 1999. Effects of obesity on the cytochrome P450 enzyme system. International journal of clinical pharmacology and therapeutics 37, 8-19.

Lisbeth P, Vincent H, Kristof M, Bernard S, Manuel M, Hugo N. Genotype and co-medication dependent CYP2D6 metabolic activity: effects on serum concentrations of aripiprazole, haloperidol, risperidone, paliperidone and zuclopenthixol. Eur J Clin Pharmacol. 2016 Feb;72(2):175-84. doi: 10.1007/s00228-015-1965-1. Epub 2015 Oct 30. Erratum in: Eur J Clin Pharmacol. 2016 Oct 13;: PMID: 26514968.

Llerena A, Berecz R, Dorado P, de la Rubia A. QTc interval, CYP2D6 and CYP2C9 genotypes and risperidone plasma concentrations. J Psychopharmacol. 2004 Jun;18(2):189-93. doi: 10.1177/0269881104042618. PMID: 15260906.

Law S, Haddad PM, Chaudhry IB, Husain N, Drake RJ, Flanagan RJ, David AS, Patel MX. Antipsychotic therapeutic drug monitoring: psychiatrists' attitudes and factors predicting likely future use. Ther Adv Psychopharmacol. 2015 Aug;5(4):214-23. doi: 10.1177/2045125315588032. PMID: 26301077; PMCID: PMC4535047.

Llorca P-M. La schizophrénie. In: Encyclopédie Orphanet. 2004. [cité 2 juillet 2015] Disponible sur : https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-schizo.pdf

Lopez LV, Shaikh A, Merson J, Greenberg J, Suckow RF, Kane JM. Accuracy of Clinician Assessments of Medication Status in the Emergency Setting: A Comparison of Clinician Assessment of Antipsychotic Usage and Plasma Level Determination. J Clin Psychopharmacol. 2017 Jun;37(3):310-314. doi: 10.1097/JCP.0000000000000697. PMID: 28353490.

Masand PS, Roca M, Turner MS, et al. Partial adherence to antipsychotic medication impacts the course of illness in patients with schizophrenia: a review. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2009;11:147–154.

Mannheimer B, Holm J, Koukel L, Bertilsson L, Osby U, Eliasson E. Risperidone metabolic ratio as a biomarker of individual CYP2D6 genotype in schizophrenic patients. Eur J Clin Pharmacol. 2014 Jun;70(6):695-9. doi: 10.1007/s00228-014-1664-3. Epub 2014 Mar 20. PMID: 24643635.

Mannheimer B et al (2008) Impact of multiple inhibitors or substrates of cytochrome P450 2D6 on plasma risperidone levels in patients on polypharmacy. Ther Drug Monit 30(5):565–569 .

McCutcheon R, Beck K, Bloomfield MA, Marques TR, Rogdaki M, Howes OD. Treatment resistant or resistant to treatment? Antipsychotic plasma levels in patients with poorly controlled psychotic symptoms. J Psychopharmacol. 2015 Aug;29(8):892-7. doi: 10.1177/0269881115576688. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25788157; PMCID: PMC4902121.

McCutcheon R, Beck K, D'Ambrosio E, Donocik J, Gobjila C, Jauhar S, Kaar S, Pillinger T, Reis Marques T, Rogdaki M, Howes OD. Antipsychotic plasma levels in the assessment of poor treatment response in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand. 2018 Jan;137(1):39-46. doi: 10.1111/acps.12825. Epub 2017 Oct 26. PMID: 29072776; PMCID: PMC5734612.

McGorry PD, Yung A, Phillips L. Ethics and early intervention in psychosis: keeping up the pace and staying in step. Schizophr Res. 2001 Aug 1;51(1):17-29. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00235-3. PMID: 11479062.

Müller M, Eich F, Regenbogen B, Sachse J, Härtter S, Hiemke C. Amisulpride doses and plasma levels in different age groups of patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. Journal of Psychopharmacology. 2009;23(3):278-286. doi:10.1177/0269881108089806

Olsen CK, Brennum LT, Kreilgaard M. Using pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling as a tool for prediction of therapeutic effective plasma levels of antipsychotics. Eur J Pharmacol. 2008 Apr 28;584(2-3):318-27. doi: 10.1016/j.ejphar.2008.02.005. Epub 2008 Feb 12. PMID: 18325493.

Organisation mondiale de la santé. Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Vol. 1. 2015.

Patel MX, Bowskill S, Couchman L et al. Plasma olanzap- ine in relation to prescribed dose and other factors: data Serum levels of antipsychotics from a therapeutic drug monitoring service, 1999-2009. J Clin Psychopharmacol 2011;31:411–417.

Patteet L, Morrens M, Maudens KE, Niemegeers P, Sabbe B, Neels H. Therapeutic drug monitoring of common antipsychotics. Ther Drug Monit. 2012 Dec;34(6):629-51. doi: 10.1097/FTD.0b013e3182708ec5.. PMID: 23149440.

Pauk R. Ortiz de Montellano, Plenum publishing corporation, Cytochrome P450 Structure, mechanism and biochemistry second edition,chapter 9 P 305)

Ravyn D, Ravyn V, Lowney R, Nasrallah HA. CYP450 pharmacogenetic treatment strategies for antipsychotics: a review of the evidence. Schizophr Res. 2013 Sep;149(1-3):1-14. doi: 10.1016/j.schres.2013.06.035. Epub 2013 Jul 17. PMID: 23870808.

Remington G. Rational pharmacotherapy in early psychosis. Br J Psychiatry Suppl. 2005 Aug;48:s77-84. doi: 10.1192/bjp.187.48.s77. PMID: 16055813.

Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A systematic review of aripiprazole--dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. J Clin Psychiatry. 2010 Nov;71(11):1447-56. doi: 10.4088/JCP.09r05060gre. Epub 2010 Jun 1. PMID: 20584524.

Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Relationship between daily dose, plasma concentrations, dopamine receptor occupancy, and clinical response to quetiapine: a review. J Clin Psychiatry. 2011 Aug;72(8):1108-23. doi: 10.4088/JCP.09r05739yel. Epub 2011 Jan 25. PMID: 21294996.

Stern, S.J., Matok, I., Kapur, B., Koren, G., 2011. A comparison of folic acid pharmacokinetics in obese and nonobese women of childbearing age. Therapeutic drug monitoring 33, 336-340.

Tandon, R. Safety and Tolerability: How Do Newer Generation “Atypical” Antipsychotics Compare?. *Psychiatr Q* 73, 297–311 (2002))

Tantcheva-Poor I, Zaigler M, Rietbrock S, Fuhr U. Esti- mation of cytochrome P-450 CYP1A2 activity in 863 healthy Caucasians using a saliva-based caffeine test. Pharmacogenetics 1999;9:131-44.

Uchida H, Takeuchi H, Graff-Guerrero A, Suzuki T, Watanabe K, Mamo DC. Predicting dopamine D_2 receptor occupancy from plasma levels of antipsychotic drugs: a systematic review and pooled analysis. J Clin Psychopharmacol. 2011 Jun;31(3):318-25. doi: 10.1097/JCP.0b013e318218d339. PMID: 21508857.

Urban AE, Cubała WJ. Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Psychiatr Pol. 2017 Dec 30;51(6):1059-1077. English, Polish. doi: 10.12740/PP/65307. Epub 2017 Dec 30. PMID: 29432503.

Vandel P., Haffen E., Sechter D. Traitement chimiothérapique des schizophrénies. EMC (Elsevier MassonSAS, Paris), Psychiatrie, 37-295-A-10, 2008

Velligan DI et al. Psychiatric Serv. 2007, 54, 1187 – 1192.

Veselinović T, Scharpenberg M, Heinze M, Cordes J, Mühlbauer B, Juckel G, Rüther E, Paulzen M, Haen E, Hiemke C, Timm J, Gründer G; NeSSy Study Group. Dopamine D2 Receptor Occupancy Estimated From Plasma Concentrations of Four Different Antipsychotics and the Subjective Experience of Physical and Mental Well-Being in Schizophrenia: Results From the Randomized NeSSy Trial. J Clin Psychopharmacol. 2019 Nov/Dec;39(6):550-560. doi: 10.1097/JCP.0000000000001131. PMID: 31688449.

Warrings, B., Deckert, J., Unterecker, S., 2015. Association between body weight and serum concentration of antidepressant drugs. Pharmacopsychiatry 25, A64.

Weiden P, Olfson M. Cost of relapse in schizophrenia.Schi-zophr Bull1995 ; 21 : 419-429

Whitney Z, Boyda HN, Procyshyn RM, Elbe D, Black T, Eslami A, Barr AM. Therapeutic drug levels of second generation antipsychotics in youth: a systematic review. J Child Adolesc Psychopharmacol. 2015 Apr;25(3):234-45. doi: 10.1089/cap.2014.0044. Epub 2015 Mar 24. PMID: 25803501.

FIN