Recommandations pour le monitoring plasmatique des médicaments antidépresseurs (*)

Recommendations for therapeutic monitoring of antidepressants

Pierre Baumann (1) (**), Michael Rougemont (2), Emmanuelle Corruble (3), Christoph Hiemke (4) (**)
et le groupe AGNP-DPM

Therapeutic drug monitoring (TDM), combined in certain situations with pharmacogenetic tests of metabolism, has proven a valuable tool for psychopharmacotherapy. Uncertain drug adherence, suboptimal tolerability, non-response at therapeutic doses, or pharmacokinetic drug-drug interactions are typical situations when measurement of medication concentrations is helpful. This article is an adaptation of guidelines recently issued by the AGNP-TDM group (Hiemke et al. Pharmacopsychiatry 44 (2011) 195 – 235; www.agnp.de), but its content focuses mainly on the TDM of antidepressants. Finally, the potential benefits of TDM for optimization of pharmacotherapy can only be obtained if the method is adequately integrated into the clinical treatment process.

Introduction

Malgré l'introduction d'environ 130 médicaments psychotropes pour le traitement des patients présentant des troubles mentaux[1], leur devenir clinique n'est souvent pas satisfaisant. Dans le but d'optimiser le maniement des médicaments, de nombreuses recommandations reposant sur les arguments de preuve ont été récemment publiées.

Le monitoring plasmatique des médicaments (therapeutic drug monitoring, DPM) fait partie des instruments qui permettent d'adapter leur posologie aux caractéristiques du patient. En effet, considérant la variabilité interindividuelle considérable du métabolisme des médicaments psychotropes dans l'organisme, les avantages cliniques du DPM s'avèrent comme un précieux outil aussi bien pour le lithium et d'autres stabilisateurs d'humeur, les antipsychotiques, que pour les antidépresseurs.[2] La procédure du DPM doit cependant être intégrée d'une manière adéquate dans le processus global du traitement. Le risque d'indications imprécises, i.e. sans une question claire associée au dosage, est celui des coûts inutiles pour un dosage qui ne modifie pas la prise en charge, voire d'un changement de prescription inadapté suite à une interprétation erronée des résultats du dosage.

Le groupe AGNP-DPM (ArbeitsGemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP) vient de publier une mise-à-jour[3], disponible sous www.agnp.de, des recommandations pour le DPM en psychiatrie de 2004[2,4], pour tenir compte des progrès réalisés dans ce domaine et l'introduction de nouveaux médicaments psychotropes. Elle comprend 749 références et englobe des données sur 128 médicaments utilisés en psychiatrie.

Une traduction partielle des recommandations publiées en 2004[2] avait été publiée en 2006 dans la Revue médicale suisse.[4] Cependant, les progrès réalisés dans ce domaine au niveau de la recherche, l'introduction de nouveaux médicaments, et des modifications et ajouts de recommandations dans ces « guidelines »[2] ont fourni la motivation aux auteurs de proposer une mise à jour importante de l'article paru en 2006[4], mais en le centrant sur les bases théoriques et les applications pratiques du DPM appliqué aux médicaments antidépresseurs.

Pharmacocinétique, métabolisme et pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs

Comme ils se distinguent par leur métabolisme et leur pharmacocinétique, les médicaments antidépresseurs doivent être considérés individuellement. La demi-vie plasmatique des prin-

(*) Source : Baumann P, Rougemont M, Corruble E, Hiemke C. Dosage plasmatique des médicaments antidépresseurs. Rev Med Suisse, 2013;9:577-86. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt en relation avec l'article.
(**) Membres du Groupe AGNP-DPM

(1) Pr Pierre Baumann, Département de Psychiatrie (DP-CHUV), Site de Cery, CH-1008 Prilly-Lausanne, Suisse. E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch
(2) Dr Michael Rougemont, CHUV, SUPEA, Consultation du Bugnon, Rue du Bugnon 23A, CH-1011 Lausanne, mrougemont@hotmail.com
(3) Pr Emmanuelle Corruble, Inserm U669, Université Paris Sud, CHU de Bicêtre, AP–HP, Paris, France. emmanuelle.corruble@bct.aphp.fr
(4) Pr Christoph Hiemke, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Mainz, Untere Zahlbacher Str. 8, D-55131 Mainz, Allemagne. hiemke@mail.uni-mainz.de

cipes actifs varie considérablement, de quelques heures (venlafaxine : 5h) à quelques jours (fluoxétine : 4 – 6 jours), certains antidépresseurs comme la venlafaxine, la fluoxétine, les antidépresseurs imipraminiques (clomipramine, amitriptyline) ont des métabolites actifs, possédant leur propres caractéristiques métaboliques et cinétiques.

Le rapport métabolite/substance mère (p.ex. sertraline/norsertraline, amitriptyline/nortriptyline) fournit des informations précieuses sur le métabolisme du médicament (particularités pharmacogénétiques, interactions médicamenteuses)[5] et sur la compliance du patient[6] (Tableau I). Les rapports présentés avec leur écart-type (1 sd) comprennent 68% (c.-à.-d. ± 1 écart-type) des valeurs et ont été tirés de la littérature ou calculés d'après d'autres données de la littérature. Ils constituent les valeurs attendues dans des conditions de traitements standards.

Certains antidépresseurs comme le citalopram, la fluoxétine, la trimipramine et la venlafaxine sont des composés chiraux introduits sous forme racémique. L'introduction de méthodes stéréosélectives pour leur analyse dans le cadre d'un DPM ne s'est malheureusement pas généralisée, bien que les énantiomères diffèrent généralement par leur métabolisme, leur pharmacocinétique et leur pharmacologie.[7]

La plupart des antidépresseurs subissent un métabolisme de phase I par oxydation (hydroxylation, déalkylation, sulfoxidation). Le cytochrome P-450 joue un rôle prépondérant, en particulier les isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4/5 (Tableau II).[8] Dans une réaction de phase II (conjugaison), ils sont rendus davantage polaires ce qui facilite leur élimination.[9]

L'importance de facteurs génétiques dans la pharmacocinétique de nombreux médicaments psychotropes s'explique par le fait, que de nombreuses isoenzymes du cytochrome P-450 présentent un polymporphisme génétique .[8,10] Entre autres, c'est le nombre d'allèles actifs dans un gène (génotype) qui détermine l'activité enzymatique exprimée (phénotype) : on fait ainsi la distinction entre métaboliseurs lents (« poor metabolisers », ML), métaboliseurs intermédiaires (« intermediate metabolisers », MI), métaboliseurs rapides (« extensive metabolisers », MR) et métaboliseurs ultrarapides (« ultrarapid metabolisers », MUR).[11] Ainsi, chez un patient ML traité avec un médicament substrat d'une enzyme responsable de son métabolisme, la conséquence sera des taux plasmatiques élevés, avec un risque accru d'effets secondaires sévères. A l'inverse, même des posologies élevées de médicament ne suffiront pas à obtenir des taux plasmatiques suffisants pour un effet thérapeutique favo-

Tableau I

Antidépresseurs et les enzymes impliquées dans leur métabolisme

Antidépresseur (Métabolite actif)	Enzymes*
Agomélatine	**CYP1A2**, CYP2C19
Amitriptyline et amitriptyline oxide (amitriptyline, nortriptyline)	CYP1A2, CYP2C9, **CYP2C19**, **CYP2D6**, CYP3A4
Bupropion (Hydroxybupropion)	**CYP2B6**
Citalopram	**CYP2C19**, CYP2D6, CYP3A4
Clomipramine (Norclomipramine)	CYP1A2, **CYP2C19, CYP2D6,** CYP3A4
Désipramine	**CYP2D6**
Dothiépine = Dosulépine	**CYP2C19**, CYP2D6
Doxépin (nordoxépine)	**CYP2C9, CYP2C19**, **CYP2D6**
Duloxétine	**CYP1A2**, CYP2D6
Escitalopram	**CYP2C19**, CYP2D6, CYP3A4
Fluoxétine (norfluoxétine)	CYP2B6, **CYP2C9**, **CYP2C19, CYP2D6**
Fluvoxamine	**CYP2D6**, **CYP1A2**
Imipramine (désipramine)	**CYP1A2**, **CYP2C19**, **CYP2D6**, CYP3A4
Maprotiline	**CYP2D6**, CYP1A2
Miansérine	**CYP2D6**, CYP1A2, CYP3A4
Milnacipran	Aucun métabolisme par les CYP
Mirtazapine	CYP3A4, CYP1A2, CYP2B6, CYP2D6
Moclobémide	**CYP2C19**, CYP2D6
Nortriptyline	**CYP2D6**
Paroxétine	CYP1A2, **CYP2D6**, CYP3A4
Quétiapine	**CYP3A4**
Reboxétine	CYP3A4
Sertraline	**CYP2B6, CYP2C19**, CYP2C9, CYP2D6
Tiapride	**Essentiellement non métabolisé**
Trimipramine (nortrimipramine)	**CYP2C19, CYP2D6,** CYP2C9
Tranylcypromine	Monoamine oxidase, peu clair
Trazodone	**CYP3A4,** CYP2D6
Venlafaxine (O-Desméthylvenlafaxine)	CYP2C19, **CYP2D6**, CYP3A4

*L'inhibition des enzymes indiquées **en gras** augmentera significativement la concentration plasmatique du médicament, leur induction la diminuera.

Tableau II

Plages des rapports « concentration du métabolite-concentration de la substance mère » pour les antidépresseurs. Les rapports présentés comprennent 68% des ratios déterminés dans des conditions standards chez des patients ou des sujets sains.

Antidépresseur	Métabolite	Rapports de concentrations métabolite/substance mère (Moyenne-DS - Moyenne +DS)
Amitriptyline	Nortriptyline*	0.2-1.8 (n=83)
Bupropion	Hydroxybupropion	5-47 (24 h, n=9) 6-30 (12 h, n=9)
Citalopram	N-Desméthylcitalopram	0.31-0.60 (n=2330)
Clomipramine	Norclomipramine*	0.8-2.6 (n=115)
Dothiépine	Nordothiépine	0-1.4 (n=50)
Doxépine	Nordoxépine	0.6-1.6 (n=12) PM CYP2C19: 1.8 (n=4) PM CYP2D6: 0.8 (n=6)
Escitalopram	N-Déméthylescitalopram	0.3-1.0 (n=243)
Fluoxétine	Norfluoxétine*	0.7-1.9 (n=334)
Fluvoxamine	Dérivé acide de fluvoxamine	0-1.2 (n= 49)
Imipramine	Désipramine	0.6-3.2 (n=14) PM CYP2D6 4.1 (n=2)
Maprotiline	Désméthylmaprotiline	1.1-3.7 (n=76) PM CYP2D6 4.9
Miansérine	N-Desméthylmiansérine	0.5-0.8 (n=182)
Mirtazapine	N-Desméthylmirtazapine	0.2-1.2 (n=100)
Moclobémide	Moclobémide N-oxide	0.8-2.5 (n= 6)
Quétiapine	Norquétiapine	0.1-3.8 (n=25) (Calculé pour 400 mg)
Reboxétine	O-Deséthylréboxétine	<0.1
Sertraline	Norsertraline	1.7-3.4 (n=348)
Trazodone	m-Chlorophényl-pipérazine (mCPP)	0.04-0.22 (total range)
Trimipramine	Nortrimipramine*	0-12.0 (n=17)
Venlafaxine	O-Desméthylvenlafaxine* N-Desméthylvenlafaxine	EM or IM CYPD26: 0.3-5.2 PM CYP2D6: ≤ 0.3 UM CYP2D6: > 5.2 0.46-1.48

*Métabolite pharmacologiquement actif, (*) métabolite actif in vitro mais activité peu claire en conditions in vivo
Quand les DS des rapports (ratio DS) ne se retrouvent pas dans la littérature, les rapports DS ont été calculés selon la loi gaussienne pour la propagation des incertitudes : Rapport DS = [(DS substance mère x moyenne métabolite) + (DS métabolite x moyenne substance mère)]/(moyenne métabolite)^2

rable, chez un patient MUR qui présente une duplication/multiplication d'allèles actifs.[11] Généralement, un génotypage est recommandé[12], mais comme il n'est pas disponible ou justifié pour toutes les enzymes, un phénotypage peut être utile : après l'administration au patient d'une substance test, substrat de l'enzyme concernée, l'analyse de la substance et son métabolite dans l'urine ou le sang fournit le phénotype.[13]

Le taux plasmatique du médicament reflète mieux que sa posologie, sa présence dans le cerveau. Son accès est limité par la barrière hémato-encéphalique et la barrière sang-liquide céphalorachidien.[14] Certains antidépresseurs (amitriptyline, citalopram, venlafaxine, mais pas mirtazapine) sont des substrats de la P-glycoprotéine, une protéine polymorphe qui limite le transport de nombreux xénobiotiques dans le cerveau.[15] L'imagerie cérébrale, notamment la tomographie par émission de protons (PET), permet de mesurer l'occupation de récepteurs dans le système nerveux central (SNC) par des médicaments. Ainsi, l'occupation des transporteurs de la sérotonine dans le SNC par les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) est bien corrélée avec leurs concentrations plasmatiques.[16,17]

La relation posologie – taux plasmatique du médicament

Généralement, le DPM devrait être effectué dans des conditions plateau (« steady-state »), donc après administration répétée du médicament pendant une période équivalente à environ 4 fois sa demi-vie, ce qui correspond pour la majorité des médicaments à une semaine de traitement. La connaissance des marges de référence en relation avec la dose (Tableau III) est notamment précieuse lorsque la littérature ne fournit pas des marges de références thérapeutiques, p.ex. pour estimer la compliance du patient.

Les marges de références en relation avec la dose présentées dans ces recommandations sont calculées en tant que plages de concentration du médicament (et de son métabolite) attendues selon des études pharmacocinétiques effectuées chez l'homme traité avec le médicament administré à une dose donnée. Elles comprennent 68% de toutes les concentrations déterminées sous conditions normales dans le sang d'un sujet sain ou d'un patient « standard » : âgé de 18 à 65 ans, sans comorbidité, sans comédication et sans particularité génétique du métabolisme.

La concentration c du médicament peut être calculée selon : $C = D_{e/Clt}$ (Tableau III)[18], D_e étant la dose constante journalière à l'état d'équilibre.

La "fenêtre thérapeutique" – les marges thérapeutiques de référence

Le DPM est basé sur l'hypothèse qu'il existe une relation entre les taux plasmatiques du médicament et ses effets cliniques (amélioration clinique, effets secondaires et effets indésirables). La marge thérapeutique est caractérisée par une efficacité maximale et une sécurité maximale: elle est bien démontrée par des études cliniques pour les antidépresseurs imipraminiques[2], en particulier l'amitriptyline.[19] Parmi les nombreux synonymes (dont « fenêtre thérapeutique »), le terme finalement choisi est « taux thérapeutiques de référence » (Tableau IV).

Tableau III

Clairance totale (Cl_t), biodisponibilité (F), intervalle posologique (τ) et facteurs (C/D_{min} and C/D_{max}) pour le calcul des concentrations des taux plasmatiques en relation avec la dose (C/D) pour les antidépresseurs

Antidépresseur	n	Cl_t-DS - Cl_t+DS [ml/min]	F	τ [h]	C/D_{min} ng/ml/mg	C/D_{max} ng/ml/mg
Amitriptyline	8	198–373	0.5	24	1.03	1.68
Amitriptyline oxide	12	331-539	0.8	24	0.93	1.75
Bupropion	17	2500 – 11300	1.0	24	0.06	0.28
Citalopram	8	367-545	0.8	24	1.02	1.51
Clomipramine	9	583-933	0.5	24	0.37	0.60
Désipramine	12	1633-2333	0.5	24	0.15	0.21
Desvenlafaxine	7	233-396	1.0	24	1.75	2.98
Dothiépine = Dosulépine	22	674-3960	0.3	24	0.05	0.31
Doxépine	85	769-2644	1.0	24	0.18	0.27
Duloxétine	12	610-1733	0.5	24	0.20	0.57
Escitalopram	24	360-960	0.8	24	0.58	1.54
Fluoxétine	n.r.	600-833	0.7	24	0.60	0.83
Fluvoxamine	6	807-1960	1.0	24	0.35	0.86
Imipramine	n.r.	791-1029	0.4	24	0.28	0.37
Maprotiline	6	503-1747	0.8	24	0.32	1.10
Miansérine	n.r.	843-1948	0.3	24	0.11	0.25
Mirtazapine	10	455-945	0.5	24	0.37	0.85
Nordoxépine	85	504-2738	1.0	24	0.25	1.38
Nortriptyline	n.r.	300-1117	0.5	24	0.31	1.16
Paroxétine	30	1561-10856	1.0	24	0.06	0.44
Reboxétine	n.r.	22-51	1.0	24	12.55	31.10
Sertraline	11 (m) 11 (f)	1313-2213 (m) 793-2357 (f)	1.0 1.0	24 24	0.31 0.29	0.53 0.88
Trazodone	8	73-103	1.0	24	6.72	9.47
Trimipramine	12	898-1215	0.40	24	0.23	0.31
Venlafaxine O-Desméthylvenlafaxine	18	747-1540 315-618	1.0 1.0	24 24	0.45 1.12	0.93 2.2

Les taux plasmatiques en relation avec la dose sont obtenus en multipliant C/D_{min} et C/D_{max} par la dose. Les antidépresseurs du Tableau IV ne sont pas inclus dans celle-ci quand la clairance n'était pas disponible dans la littérature.

Tableau IV

Taux thérapeutiques de référence, taux d'alerte de laboratoire et niveaux de recommandation pour le DPM

Antidépresseur et métabolite actif	Taux thérapeutique de référence / recommended drug concentration	T1/2	Taux d'alerte de laboratoire	Niveau de recommandation (consensus)	CF (nmol/L= CF x ng/mL)	Commentaires
Antidépresseur						
Agomélatine	7-300 ng/mL 1-2 hrs after 50 mg	1-2 h	600 ng/mL	4	4.11	En raison de l'élimination rapide, le taux plateau n'est pas mesurable lors de traitements chroniques. Les mesures, si possible de Cmax, devraient être limitées à des indications spécifiques.
Amitriptyline plus nortriptyline	80-200 ng/mL	10-28 h 30 h	300 ng/mL	1	3.41 3.61	
Bupropion plus hydroxbupropion	225-1500 ng/mL	8-26 h 17-47	2000 ng/mL	3	4.17 3.91	Buproprion, et à un moindre degré son métabolite, sont instables, le plasma ou le sérum doivent être congelés (-20°C)
Citalopram	50-110 ng/mL	33 h	220 ng/mL	2	3.08	Les métabolites N-déméthylés ne contribuent pas à l'action pharmacologique
Clomipramine plus norclomipramine	230-450 ng/mL	16-60 h 36 h	450 ng/mL	1	3.18 3.32	
Désipramine	100-300 ng/mL	15-18 h	300 ng/mL	2	3.75	Elimination retardée pour les ML CYP2D6
Desvenlafaxine	100-400 ng/mL	11 h	800 ng/mL	2	3.80	
Dosulépine = dothiépine	45-100 ng/mL	18-21 h	200 ng/mL	2	3.39	
Doxépine plus nordoxépine	50-150 ng/mL	15-20 h	300 ng/mL	2	3.58 3.77	
Duloxétine	30-120 ng/mL	9-19 h	240 ng/mL	2	3.36	Pas de métabolite actif
Escitalopram	15-80 ng/mL	30 h	160 ng/mL	2	3.08	Les métabolites N-déméthylés ne contribuent pas à l'action pharmacologique. Le taux minimal a été calculé d'après une étude PET (80% d'occupation du transporteur 5-HT) [409], le taux max est tiré des RCP
Fluoxétine plus norfluoxétine	120-500 ng/mL	4-6 days 4-16 days	1000 ng/mL	2	3.23 3.39	Longue demi-vie d'élimination de norfluoxétine (moyenne 14j) et inhibition puissante et persistante de CYP2D6
Fluvoxamine	60-230 ng/mL	20 h	> 500 ng/mL	2	3.14	Inhibition de CYP1A2, CYP2C19
Imipramine plus désipramine	175-300 ng/mL	11-25 h 15-18 h	300 ng/mL	1	3.57 3.75	Métabolites hydroxylés
Maprotiline	75-130 ng/mL	20-58 h	220 ng/mL	2	3.60	Métabolite actif : N-Desméthylmaprotiline
Miansérine	15-70 ng/mL	14-33 h	140 ng/mL	3	3.78	

Milnacipran	50-110 ng/mL	5-8 h	220 ng/mL	2	2.24	
Mirtazapine	30-80 ng/mL	20-40 h	160 ng/mL	2	3.77	Le métabolite N-déméthylé ne contribue pas à l'action pharmacologique
Moclobémide	300-1000 ng/mL	2-7 h	2000	3	3.72	Les métabolites sont pharmacologiquement inactifs
Nortriptyline	70-170 ng/mL	30 h	300 ng/mL	1	3.80	Métabolites hydroxylés
Paroxétine	30-120 ng/mL	12-44 h	240 ng/mL	3	3.04	
Réboxétine	60 – 350 ng/mL	13-30 h	700 ng/mL	3	3.19	
Sertraline	10 – 150 ng/mL	26 h	300 ng/mL	2	3.27	Le métabolite N-déméthylé a une demi-vie deux fois plus longue que celle de la sertraline, mais 1/20e de son activité
Tranylcypromine	≤ 50 ng/mL	1-3 h	100 ng/mL	4	7.51	En raison de l'inhibition irréversible de la monoamine oxidase, les concentrations plasmatiques ne sont pas corrélées avec l'effet du médicament
Trazodone	700-1000 ng/mL	4-11 h	1200 ng/mL	2	2.69	
Trimipramine	150-300 ng/mL	23 h	600 ng/mL	2	3.40	Métabolite actif N-Desméthyltrimipramine
Venlafaxine plus O-Desméthylvenlafaxine	100-400 ng/mL	5 h 11 h	800 ng/mL	2	3.61 3.80	Chez la plupart des patients, l'O-Desméthylvenlafaxine est le principe actif in vivo, la N-Desméthylvenlafaxine ne contribuant pas à l'effet pharmacologique. A faible concentration, la venlafaxine agit surtout comme un ISRS

Les concentrations plasmatiques données en unités de masse peuvent être converties en unité molaire en les multipiant par le facteur de conversion (FC) nmol/L = ng/mL x FC
& Le métabolite actif contribue aux effets désirés et indésirables. Les taux de référence et les taux d'alerte de laboratoire indiqués se réfèrent uniquement à la substance mère.
Pour le bupropion, le taux thérapeutique de référence est listé deux fois, selon les deux indications.

Les taux thérapeutiques de référence rapportés dans ces recommandations (Tableau IV) sont définis par des plages de concentrations plasmatiques du médicament et de son métabolite, qui spécifient une limite inférieure en deçà de laquelle une réponse thérapeutique est relativement peu probable, ainsi que par une limite supérieure, au-delà de laquelle la tolérance du médicament diminue et/ou la réponse thérapeutique n'augmente pas. Ces taux ont été établis à partir d'études de population mais ne s'appliquent pas nécessairement à tous les patients. En effet, des patients peuvent induire une réponse thérapeutique optimale à une concentration du médicament en dehors des marges thérapeutiques recommandées. Finalement, la posologie d'un traitement antidépresseur peut au mieux être guidée par l'identification de la « concentration thérapeutique individuelle » du patient.

La majorité des taux thérapeutiques de référence sont le résultat d'un consensus opéré au sein du groupe AGNP-DPM. En effet, il n'existe pas de procédure expérimentale éprouvée pour déterminer avec exactitude la limite inférieure et la limite supérieure. Les premières études, notamment sur la nortriptyline, avaient mis en évidence une courbe en U inversé pour la relation taux plasmatique – amélioration clinique[20], non pour des raisons pharmacocinétiques, mais le plus souvent en raison de l'apparition d'effets secondaires qui influencent négativement l'efficacité du médicament. En effet, pour la plupart des effets indésirables, on postule aussi une relation avec le taux plasmatique[21]. Pour cette approche, la procédure ROC (« Receiver Operator Characteristic ») s'avère fructueuse. Elle a été utilisée pour les antidépresseurs tricycliques[22], la paroxétine[23] et pour la duloxétine.[24] Cependant, de nouveau, pour la majorité des antidépresseurs (Tableau IV), des données expérimentales convaincantes manquent. La limite supérieure est donc de nouveau le plus souvent le résultat d'un consensus, néanmoins parfois basé sur des études de cas.

Hiemke et al.[3] ont introduit une nouvelle notion, avec la définition : le taux d'alerte de laboratoire (« laboratory alert level ») (Tableau IV).

Les taux d'alerte de laboratoire rapportés dans ces recommandations (Tableau IV) indiquent la limite supérieure des taux, au-delà desquelles le laboratoire est tenu d'en informer le médecin le plus rapidement possible. Ces taux sont définis sur la base de rapports sur une mauvaise tolérance ou intoxication en lien avec les taux plasmatiques. Dans la majorité des cas, cependant, ils sont définis comme une concentration plasmatique du médicament qui dépasse par un facteur 2 la limite supérieure de la marge thérapeutique. En principe, le taux d'alerte de laboratoire devrait conduire à une diminution de la dose si le patient présente des signes d'intolérance ou de toxicité. Si le taux élevé du médicament est bien toléré par le patient et si une réduction de la dose comporte un risque d'exacerbation des symptômes, la dose ne devrait pas être modifiée. La décision clinique, spécialement dans le cas d'une non-modification de la dose, devra être bien documentée dans le dossier médical.

Finalement, certains travaux permettent de penser que chaque patient a ses propres marges de taux plasmatiques optimaux, sa « concentration thérapeutique individuelle », comme le suggèrent des études sur la clozapine.[25]

Recommandations pour la mesure des taux plasmatiques des médicaments antidépresseurs

L'utilité du DPM varie en fonction de la situation clinique et du médicament. Bien entendu, dans le cas d'une suspicion de mauvaise compliance du patient, l'analyse du taux du médicament permet de la vérifier. Par ailleurs, le niveau de recommandation pour le DPM varie entre les différents antidépresseurs.

Définitions : Niveaux de recommandation pour le DPM

Niveau 1 : fortement recommandé

Arguments de preuve : Les concentrations plasmatiques du médicament sont des marges thérapeutiques de référence établies et évaluées. Des études cliniques contrôlées ont montré des effets bénéfiques du DPM, des rapports une tolérance diminuée ou des intoxications à des taux supra-thérapeutiques.

Recommandation : Le DPM est fortement recommandé pour un ajustement de la posologie.

Conséquences cliniques : Probabilité la plus élevée de réponse thérapeutique ou de rémission à des taux plasmatiques thérapeutiques; à des taux « infra-thérapeutiques » : taux de réponse comparable à celui d'un placebo lors d'un traitement aigu, et risque de rechute lors d'un traitement chronique ; à des taux « supra-thérapeutiques » : risque d'intolérance ou d'intoxication.

Niveau 2 : recommandé

Arguments de preuve : Les taux plasmatiques rapportés ont été obtenus de concentrations plasmatiques à des doses thérapeutiques et liés à des effets cliniques ; rapports sur une tolérabilité diminuée ou d'intoxications à des concentrations « supra-thérapeutiques ».

Recommandation : Le DPM est recommandé pour l'ajustement de la posologie et pour des indications spéciales ou de solution de problème spécifique (absence de réponse, suspicion d'interaction, de mauvaise compliance, rechute sous traitement).

Conséquences cliniques : Le DPM augmentera la probabilité de réponse chez des non-répondeurs. A des concentrations « infra-thérapeutiques » : risque de réponse insuffisante ; à des taux « supra-thérapeutiques » : risque d'intolérance ou d'intoxication.

Niveau 3 : utile

Arguments de preuve : Les concentrations plasmatiques des médicaments ont été calculées de concentrations plasmatiques à des doses effectives obtenues dans des études pharmacocinétiques. Des concentrations plasmatiques en relation avec l'effet pharmacodynamique ne sont ou pas encore disponibles ou basées sur une analyse rétrospective de données DPM, d'études de cas isolés ou d'une expérience clinique non systématique.

Recommandation : Le DPM est utile dans des indications spéciales et pour la résolution de problèmes.

Conséquences cliniques : Le DPM peut être utilisé pour contrôler si le taux plasmatique est plausible pour une posologie donnée, ou si l'amélioration clinique peut être obtenue par une augmentation de la posologie chez des non-répondeurs, qui montrent des taux plasmatiques trop bas.

Niveau 4 : potentiellement utile

Arguments de preuve : Les taux plasmatiques ne corrèlent pas avec les effets cliniques à cause de la pharmacologie particulière du médicament, p.ex. lors d'une inhibition irréversible d'une enzyme, ou si la posologie peut être facilement guidée par des symptômes cliniques, p.ex. l'induction du sommeil par un hypnotique.

Recommandation : Le DPM n'est pas recommandé pour l'ajustement de la posologie, mais il peut être utile pour des indications particulières ou pour résoudre des problèmes.

Conséquences cliniques : Le DPM devrait être limité à des indications spéciales.

Dans le cas des antidépresseurs, le DPM est fortement recommandé pour les imipraminiques (niveau 1) afin d'éviter des intoxications sévères et parce qu'une relation taux plasmatique – effet clinique a été relativement bien mise en évidence. Le niveau de recommandation est 2 (« recommandé »), pour les antidépresseurs citalopram, duloxétine, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, mirtazapine, sertraline, venlafaxine + O-Desméthylvenlafaxine, 3 (« utile ») pour bupropion, miansérine, paroxétine. Pour la venlafaxine, largement utilisée en clinique, il existe des études s'intéressant à l'effet du sexe, de l'âge et de la comédication sur la variation des taux plasmatiques. Les taux plasmatiques de cita-

lopram à jour 7 prédisent la non-réponse future. Une corrélation claire a été montrée entre les taux dans le sérum de duloxétine et la réponse clinique.

Par ailleurs, la résistance au traitement ou des effets secondaires à des taux recommandés, sont des indications toujours pertinentes du DPM pour l'ensemble des médicaments antidépresseurs.

Il n'existe pas suffisamment d'études pour affirmer que ces marges sont aussi pertinentes pour des populations comme les enfants et adolescents, ou pour des patients âgés. D'autre part, ces marges thérapeutiques de référence sont généralement valables dans l'indication première des médicaments, c'est-à-dire le traitement de la dépression. Cependant, de nombreux antidépresseurs ont aussi l'indication trouble anxieux. Nous manquons d'études adaptées pour définir spécifiquement des marges thérapeutiques de référence dans ces autres indications ; on se basera sur celles établies dans l'indication première.

Indications du DPM de médicaments psychotropes

Le Tableau V comprend une liste des indications principales pour le DPM des antidépresseurs. Voici un exemple pour l'indication « Vérification de la compliance » : le DPM répété de la sertraline et de son métabolite norsertraline a permis de mettre en évidence le manque de compliance chez des patients traités par sertraline, en se basant sur les variations du rapport norsertraline/sertraline.[6,26] Un autre exemple, pour l'indication « interaction » : le CYP1A2 est impliqué dans le métabolisme de la duloxétine. L'induction de l'enzyme par le tabac pourra donc être responsable de taux relativement bas de duloxétine et donc d'un risque d'efficacité insuffisante de l'antidépresseur.[27]

Aspects pratiques du DPM des antidépresseurs

Pour un DPM performant, il est essentiel que des méthodes d'analyse appropriées soient disponibles, que les résultats puissent être communiqués dans les 48 heures et que des conseils puissent être donnés par un professionnel formé dans le domaine de la pharmacologie clinique. La procédure générale est illustrée dans la Figure 1. Bien entendu, la demande doit être dûment justifiée (Tableau V). Plusieurs analyses peuvent s'avérer nécessaires, p.ex pour confirmer une prise irrégulière du médicament (compliance douteuse), mais aussi lors d'un traitement à long terme, ce qui est le cas p.ex. lors d'une dépression récurrente.

Bien que les données de preuve soient insuffisantes, nous recommandons le suivi régulier des taux plasmatiques du médicament lors d'un traitement de maintien, au moins tous les 3 – 6 mois, pour prévenir des rechutes et réhospitalisations. Cette fréquence peut être augmentée si le patient est connu pour sa compliance irrégulière, ou lorsqu'il y a des changements dans la comédication ou la consommation de tabac, qui pourraient influencer le devenir du médicament.

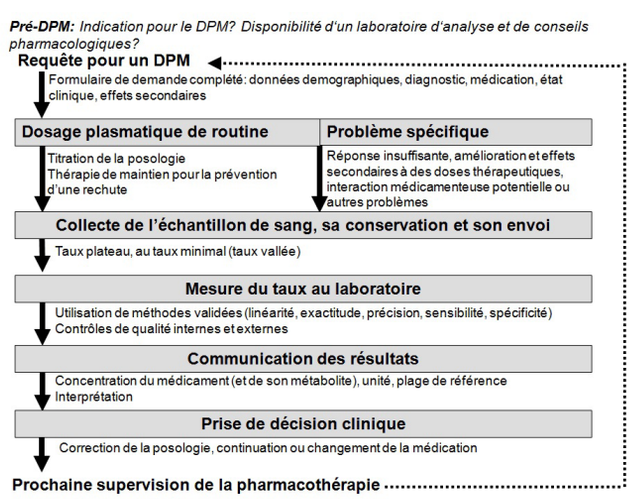
Tableau V

Indications générales du dosage plasmatique des médicaments psychotropes (DPM) (Hiemke et al., 2011)

- Optimisation de la posologie après une première prescription ou après un ajustement de la posologie
- Médicaments, pour lesquels le DPM est obligatoire pour des raisons de sécurité (par exemple : lithium)
- Suspicion de non-compliance totale ou partielle à la médication
- Absence ou insuffisance de réponse clinique, même en présence de doses adéquates
- Traitement combiné avec un médicament connu pour son potentiel d'interactions ou suspicion d'interaction médicamenteuse
- DPM dans le cadre de programmes de pharmacovigilance
- Prévention de rechute lors d'un traitement de maintenance
- Récurrence lors d'un traitement à dose adéquate
- Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament (déficience génétique, multiplication de gènes)
- Effets secondaires, malgré l'utilisation de doses généralement recommandées
- Patientes enceintes ou allaitantes
- Enfants et adolescents
- Patients âgés (> 65 ans)
- Patients souffrant d'un handicap mental
- Patients souffrant d'une maladie somatique pouvant influencer la pharmacocinétique (insuffisance hépatique ou rénale, maladie cardiovasculaire)
- Psychiatrie et médecine légale
- Problèmes survenant après le passage d'une forme originale d'un médicament à une forme générique, et vice versa

Figure 1

Présentation schématique du processus DPM (dosages plasmatiques de médicaments), en tant que guide pour la pharmacothérapie.



Implications pratiques

Vu ses nombreuses indications, le dosage plasmatique de médicaments (DPM) psychotropes devrait être plus fréquemment effectué.

Dans certaines conditions, des tests pharmacogénétiques du métabolisme sont recommandés comme examens complémentaires du DPM.

Ces recommandations contiennent des informations précieuses pour guider le médecin, mais la collaboration entre le médecin traitant, le pharmacologue/pharmacien clinique et le laboratoire d'analyse permet une utilisation optimale de ces outils.

Un formulaire de demande d'analyses doit contenir non seulement des données démographiques, mais aussi la date de l'examen, le diagnostic du patient, la situation clinique du patient avec indication d'effets secondaires, le but de l'analyse, le nom du médicament et sa forme d'administration, la date du dernier changement de la dose, la date et l'heure de la prise de sang[3]. Une information sur les comorbidités éventuelles et les comédications permettent ensuite d'interpréter le résultat.

Collecte et envoi d'échantillons de sang

Le DPM de médicaments antidépresseurs s'effectue dans des échantillons de plasma ou de sérum, dans des conditions plateau (« steady-state »). En principe, le sang est recueilli 12 – 16 h après la dernière prise de médicament (ou après 24 h, lorsque le médicament est administré en une seule prise journalière), et le plasma ou le sérum devrait être préparé aussi rapidement que possible. Généralement, il se prête pour l'envoi par la poste, sans besoin de congélation mais à l'abri de la lumière. Le laboratoire doit remplir des conditions rigoureuses pour garantir une analyse de qualité (cf[3]). Les résultats ainsi que les marges thérapeutiques de référence devront être exprimés dans les mêmes unités (i.e., ng/mL, μg/L, μmol/L, or nmol/L), réalisés dans les meilleurs délais et si possible munis d'une interprétation fournie par une personne qualifiée.

Tests pharmacogénétiques complémentaires au DPM

Des concentrations plasmatiques de médicaments en dehors des marges thérapeutiques de référence peuvent être dues à une particularité génétique du métabolisme chez un métaboliseur lent ou ultrarapide. Le laboratoire fera ainsi la proposition de procéder à un test pharmacogénétique.[11,12,28,29,30,31] Des situations cliniques difficiles pour lesquelles ces tests sont avantageusement inclus peuvent être les suivants:[29] le patient est traité avec un médicament dont a) le métabolisme présente une grande variabilité interindividuelle, expliquée par une composante pharmacogénétique probable; b) l'index thérapeutique est étroit ; c) les taux plasmatiques peu habituels permettent de soupçonner un facteur génétique. Un traitement à long terme, voire à vie, constitue également une indication pour un tel test.

Conclusions et perspectives

Cette présentation met en évidence l'utilité clinique du DPM des antidépresseurs, seul ou en combinaison avec des tests pharmacogénétiques, si certaines conditions sont remplies. Une collaboration fructueuse entre le médecin prescripteur, le laboratoire et un spécialiste de la pharmacologie clinique peut s'avérer nécessaire dans beaucoup de situations. Une bonne « compliance » est aussi exigée du demandeur d'analyse : Indication, modalités de prélèvement du sang, informations sur le diagnostic, le traitement médicamenteux et les traitements associés, le motif de la demande.[3] Si une corrélation entre taux plasmatique et réponse clinique n'est pas démontrée pour tous les antidépresseurs, l'éventail des indications (Tableau V) montre que le DPM est très probablement sous-utilisé pour les prescriptions de médicaments antidépresseurs. Une connaissance des multiples indications possibles, des questions cliniques précises aboutissant éventuellement à une modification de la posologie ainsi qu'un travail en collaboration interdisciplinaire peuvent permettre de ramener cet outil à sa juste valeur dans l'aide à la clinique à la recherche d'un traitement optimal et adapté au patient.

Résumé

Le dosage plasmatique des médicaments (DPM) psychotropes, combiné le cas échéant avec des tests pharmacogénétiques du métabolisme, s'avère être un outil puissant pour optimiser la psychopharmacothérapie. Parmi les indications figurent une compliance douteuse, une tolérance limite au médicament, la réponse thérapeutique insatisfaisante à une posologie habituelle, la présence d'une interaction médicamenteuse lors d'une polymédication, et en cas de polymorbidité. Cet article est une adaptation des recommandations du groupe AGNP-DPM (Hiemke et al., Pharmacopsychiatry 44 (2011) 195 – 235 ; www.agnp.de), mais il est centré spécifiquement sur le dosage plasmatique des antidépresseurs. Le DPM fournira des résultats optimaux lorsque la méthode est intégrée d'une manière adéquate dans le processus de prise en charge globale du patient.

Mots-clé : Dosage plasmatique de médicaments antidépresseurs – Recommandations – Dépression – Cytochrome P-450 - Pharmacogénétique

Références

1 **Bazire S.** Psychotropic Drug Directory. The professional's Pocket Handbook and Memoire. Aberdeen: HealthComm UK Ltd, 2011.

2 **Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al.** The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. Pharmacopsychiatry 2004; 37: 243-65.

3 ** **Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al.** AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. Pharmacopsychiatry 2011; 44 (6): 195-235.

4 **Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, et al.** Le dosage plasmatique des médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques: recommandations du groupe d'experts AGNP-TDM. Revue Médicale Suisse 2006; 2: 1413-26.

5 **Shams ME, Arneth B, Hiemke C, et al.** CYP2D6 polymorphism and clinical effect of the antidepressant venlafaxine. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2006; 31 (5): 493-502.

6 **Reis M, Aberg-Wistedt A, Agren H, Akerblad AC, Bengtsson F.** Compliance with SSRI medication during 6 months of treatment for major depression: an evaluation by determination of repeated serum drug concentrations. Journal of Affective Disorders 2004; 82 (3): 443-6.

7 **Baumann P, Zullino DF, Eap CB.** Enantiomers' potential in psychopharmacology-a critical analysis with special emphasis on the antidepressant escitalopram. European Neuropsychopharmacology 2002; 12: 433-44.

8 **Zhou SF, Liu JP, Chowbay B.** Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. Drug Metab Rev 2009; 41 (2): 89-295.

9 **Court MH.** Interindividual variability in hepatic drug glucuronidation: studies into the role of age, sex, enzyme inducers, and genetic polymorphism using the human liver bank as a model system. Drug Metab Rev 2010; 42 (1): 209-24.

10 **Mrazek De.** Psychiatric pharmacogenomics. Oxford: Oxford University Press, 2010.

11 ** **Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, et al.** Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol Psychiatry 2004; 9 (5): 442-73.

12 **Valdes RJ, Payne DA, Linder MW.** Laboratory medicine practice guidelines and recommendations for laboratory analysis and application of pharmacogenetics to clinical practice. Washington DC: National Academy of Clinical Biochemistry, 2010.

13 **Tanaka E, Kurata N, Yasuhara H.** How useful is the ‚cocktail approach' for evaluating human hepatic drug metabolizing capacity using cytochrome P450 phenotyping probes in vivo? Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics 2003; 28 (3): 157-65.

14 **de Lange EC.** Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier. AdvDrug DelivRev 2004; 56 (12): 1793-809.

15 **Uhr M, Tontsch A, Namendorf C, et al**. Polymorphisms in the drug transporter gene ABCB1 predict antidepressant treatment response in depression. Neuron 2008; 57 (2): 203-9.

16 * **Grunder G, Hiemke C, Paulzen M, Veselinovic T, Vernaleken I.** Therapeutic plasma concentrations of antidepressants and antipsychotics: lessons from PET imaging. Pharmacopsychiatry 2011; 44 (6): 236-48.

17 **Meyer JH.** Imaging the serotonin transporter during major depressive disorder and antidepressant treatment. [Review] [191 refs]. Journal of Psychiatry & Neuroscience 2007; 32 (2): 86-102.

18 **Haen E, Greiner C, Bader W, Wittmann M.** [Expanding therapeutic reference ranges using dose-related reference ranges]. Nervenarzt 2008; 79 (5): 558-66.

19 **Ulrich S, Läuter J.** Comprehensive survey of the relationship between serum concentration and therapeutic effect of amitriptyline in depression. Clinical Pharmacokinetics 2002; 41 (11): 853-76.

20 **Asberg M, Cronholm B, Sjöqvist F, Tuck D.** Relationship between plasma level and therapeutic effect of nortriptyline. British Medical Journal 1971; 3: 331-4.

21 **Dawling S.** Monitoring of tricyclic antidepressant therapy. Clin Biochem 1982; 15 (1): 56-61.

22 **Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S.** Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. Journal of Clinical Psychopharmacology 1994; 14: 230-40.

23 **Gilles M, Deuschle M, Kellner S, et al.** Paroxetine serum concentrations in depressed patients and response to treatment. Pharmacopsychiatry 2005; 38 (3): 118-21.

24 **Waldschmitt C, Vogel F, Pfuhlmann B, Hiemke C.** Duloxetine serum concentrations and clinical effects. Data from a therapeutic drug monitoring (TDM) survey. Pharmacopsychiatry 2009; 42 (5): 189-93.

25 **Gaertner I, Gaertner HJ, Vonthein R, Dietz K.** Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention: a five-year prospective study. J Clin Psychopharmacol 2001; 21 (3): 305-10.

26 **Reis M, Akerblad AC, Ekselius L, von Knorring L.** Partial compliance as determined from plasma levels of sertraline and its metabolite in depressed patients in primary care. J Clin Psychopharmacol 2010; 30 (6): 746-8.

27 **Fric M, Pfuhlmann B, Laux G, et al.** The influence of smoking on the serum level of duloxetine. Pharmacopsychiatry 2008; 41 (4): 151-5.

28 **Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE.** Pharmacogenomics and individualized drug therapy. Annual Review of Medicine 2006; 57: 119-37.

29 ** **Jaquenoud Sirot E, Van der Velden JW, Rentsch K, Eap CB, Baumann P.** Therapeutic drug monitoring and pharmacogenetic tests as tools in pharmacovigilance. Drug Safety 2006; 29 (9): 735-68.

30 **Kootstra-Ros JE, van Weelden MJ, Hinrichs JW, De Smet PA, J. vdW.** Therapeutic drug monitoring of antidepressants and cytochrome p450 genotyping in general practice. Journal of Clinical Pharmacology 2006; 46 (11): 1320-7.

31 **Steimer W.** Pharmacogenetics and psychoactive drug therapy: ready for the patient? Ther Drug Monit 2010; 32 (4): 381-6.

Auteur correspondant :

Pr Pierre Baumann

Département de Psychiatrie (DP-CHUV)
Site de Cery
CH-1008 Prilly-Lausanne, Suisse
Tel +41 21 643 64 34 ; Fax +41 21 643 66 73
E-Mail: pierre.baumann@chuv.ch