

Le dosage sanguin de médicaments psychotropes (TDM) à des fins thérapeutiques

Les nouvelles recommandations du groupe AGNP-TDM

Pierre Baumann, Prilly-Lausanne; Gerd Gründer, Mannheim (D); Christoph Hiemke, Mainz (D); AGNP-TDM-Gruppe*

■ Le dosage sanguin de médicaments psychotropes sert à révéler les caractéristiques pharmacocinétiques chez le patient individuel et il représente donc un outil pour l'optimisation de la thérapie. Les recommandations publiées ces dernières décennies à propos du dosage sanguin de médicaments psychotropes à des fins thérapeutiques (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) proviennent essentiellement du groupe TDM de l'Association de neuropsychopharmacologie et pharmacopsychiatrie (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmacologie und Pharmakopsychiatrie, AGNP). Après les recommandations publiées en 2004 [1] et 2011 [2], le groupe AGNP-TDM a proposé en 2017 une nouvelle mise-à-jour, enrichie par l'inclusion de nombreux médicaments additionnels. La version complète est disponible en langue anglaise [3] et allemande [4], dont il existe également une version courte [5]. La version courte proposée ici se présente en allemand sous forme imprimée et électronique, et en français sous forme électronique. Elle encourage le lecteur à se référer à la version anglaise complète [3], qui est librement accessible sur internet (www.agnp.de). Elle permet d'améliorer l'efficacité et la tolérance d'une neuropsychopharmacothérapie à l'aide du TDM pour le bénéfice immédiat du patient et de réduire ainsi le coût d'une thérapie. Afin d'illustrer l'utilisation pratique de ces Recommandations basées sur un consen-

sus du groupe AGNP-TDM, une situation clinique originale y est présentée (Patient A., voir encadré).

Indications pour le TDM

Le dosage sanguin de médicaments à des fins thérapeutiques ne devrait pas être envisagé en l'absence d'indication précise. Le **tableau 1** présente une sélection de situations, dans lesquelles le TDM s'avère utile.

Chez le patient A., le TDM est indiqué pour plusieurs raisons: «Effets indésirables à des doses recommandées du médicament», «état infectieux aigu et traitement avec un substrat de CYP1A2 (olanzapine, dans cette situation)» et «suspicion d'une interaction médicamenteuse» (suite à l'arrêt de fumer). D'ailleurs, un dosage plasmatique de l'olanzapine aurait déjà été recommandé avant le passage de 20 à 40 mg/j, suite à la «réapparition de la symptomatologie sous dose adéquate».

Le dosage sanguin (TDM) d'olanzapine:

Exemple d'une utilisation clinique des Recommandations du groupe AGNP-TDM basées sur un consensus (2017)

Chez le patient A., âgé de 65 ans et souffrant d'une schizophrénie paranoïde, la dose d'olanzapine avait été augmentée de 20 mg/j à 40 mg/j suite à une péjoration de son état clinique, principalement en relation avec l'augmentation de la symptomatologie positive. Le patient A. est fumeur (>20 cigarettes par jour). A cause d'une infection des voies respiratoires et d'une toux sévère, il décide par lui-même et brusquement d'arrêter de fumer. Lors d'un tour à bicyclette, il subit un accident sévère caractérisé par une fracture d'épaule et il est hospitalisé en urgence dans une clinique. La médication à l'olanzapine est interrompue: A cause d'une suspicion de suicidalité, une consultation psychiatrique est demandée 48 heures après l'hospitalisation. Le psychiatre demande un dosage sanguin d'olanzapine. Le patient lui confie qu'à bicyclette, il se soit senti «comme ivre» et qu'il se soit écrasé contre un arbre puis tombé.



Prof. Dr. rer. nat. Pierre Baumann
Département de Psychiatrie (DP-CHUV)
Université de Lausanne
Site de Cery, 1008 Prilly-Lausanne
pierre.baumann@chuv.ch

Prof. Dr. med. Gerd Gründer
Abteilung für Molekulares Neuroimaging
Zentralinstitut für Seelische Gesundheit (ZI)
D-68159 Mannheim

Prof. Dr. rer. nat. Christoph Hiemke
Abteilung für Psychiatrie und Psychotherapie
Universitätsmedizin Mainz
D-55131 Mainz

* Liste complète des auteurs de cet article: Pierre Baumann, Gerd Gründer, Niels Bergemann, Hans Willi Clement, Andreas Conca, Katharina Domschke, Gabriel Eckermann, Karin Egberts, Manfred Gerlach, Margarete Silva Gracia, Christine Greiner, Ekkehard Haen, Ursula Havemann-Reinecke, Gudrun Hefner, Renate Helmer, Ger Janssen, Eveline Jaquenoud, Gerd Laux, Thomas Messer, Rainald Mössner, Matthias J. Müller, Michael Paulzen, Bruno Pfuhlmann, Peter Riederer, Alois Saria, Bernd Schoppek, Georgios Schoretsanitis, Markus Schwarz, Benedikt Stegmann, Werner Steimer, Julia C. Stingl, Manfred Uhr, Sven Ulrich, Stefan Unterecker, Roland Waschler, Gerald Zernig, Gabriela Zurek, Christoph Hiemke

Niveaux de recommandation du TDM

En clinique, il y a unanimité sur la nécessité des dosages sanguins pour le lithium, car il présente une marge thérapeutique étroite. Des taux trop bas ont comme conséquence une inefficacité du médicament tandis que des taux trop élevés présentent un risque de toxicité. Pour d'autres médicaments comme l'agomélatine, qui se distingue par une demi-vie d'élimination très courte, le TDM est peu utile. Le groupe AGNP-TDM a ainsi défini 4 niveaux de recommandation:

- Niveau 1: «fortement recommandé» (p.ex. le lithium)
- Niveau 2: «recommandé» (p.ex. la rispéridone)
- Niveau 3: «utile» (p.ex. la fluoxétine)
- Niveau 4: «potentiellement utile» (p.ex. l'agomélatine)

Le niveau 1 (fortement recommandé) s'applique à 19 des 154 médicaments examinés.

Patient A.: Le TDM d'olanzapine est «fortement recommandé» (niveau 1) (**tabl. 2**). Dans le cas de ce médicament, il peut aussi être utile d'inclure le dosage de son métabolite actif, la désméthylolanzapine.

Cependant, vu la difficulté à se procurer des substances de référence, rares sont les laboratoires qui offrent son dosage sanguin.

Marges thérapeutiques de référence et marges de référence en relation avec la dose

Deux questions sont primordiales pour l'interprétation des résultats du TDM:

1. Est-ce que la concentration sanguine mesurée se situe dans ce qu'on désigne comme marges thérapeutiques de référence?
2. Correspond-elle à celles qui sont mesurées chez des patients sans comédication et sans particularité génétique, et qui étaient traités à la même dose?

Le **tableau 2** montre les taux thérapeutiques de référence de quelques médicaments sélectionnés. Ces concentrations devraient garantir une réponse thérapeutique favorable et une bonne tolérance au médicament.

Chez le patient A. traité avec 40 mg/j d'olanzapine, la concentration d'olanzapine mesurée dans le sang est 118 ng/mL (marges thérapeutiques de référence: 20-80 ng/mL). Le taux est donc plus élevé que celui qui détermine la limite supérieure des marges recommandées. Il est même plus haut que celui défini comme «seuil d'alerte communiqué par le laboratoire» (100 ng/mL). Celui-ci donne une mesure du seuil de la zone à risques toxiques et s'il est atteint, le laboratoire en informe le médecin traitant par téléphone. D'ailleurs, le laboratoire l'a aussi informé que le taux sanguin du médicament avait probablement atteint 200 ng/mL au moment de l'accident.

Le **tableau 3** présente des données pharmacocinétiques d'une sélection de médicaments antidépresseurs et antipsychotiques. Sur la base des doses prescrites et des facteurs DRC («dose related concentration»), il est possible de calculer la zone de taux sanguins normalement attendus pour une dose donnée précise. Les fac-

Tab. 1	Indications pour le dosage sanguin de médicaments (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) psychotropes*
<p>TDM obligatoire (pour des médicaments pour lesquels il existe un niveau de recommandation élevé pour le TDM)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Optimisation de la dose après le début du traitement ou après la modification de la dose de médicaments à haut niveau de recommandation pour le TDM - Raisons basées sur des considérations de sécurité de la médication (p.ex. lithium ou carbamazépine) 	
<p>Sélection d'indications spécifiques pour le TDM (pour des médicaments, indépendamment du niveau de recommandation pour le TDM)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Suspicion de prise irrégulière du médicament, adhérence insuffisante au traitement - Aucune réponse ou réponse insuffisante au traitement à des doses recommandées - Effet indésirable, mais amélioration clinique lors d'un traitement à des doses recommandées - Réapparition de la symptomatologie sous doses adéquates - Analyse de la concentration sanguine du médicament afin de déterminer la concentration sanguine individuelle optimale, lorsque le patient a atteint le résultat thérapeutique visé - Traitement combiné avec des médicaments connus pour leur potentiel d'interaction ou lorsqu'une interaction est suspectée - Présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament (mutant défectueux, multiplication de gènes) - Patientes enceintes ou allaitantes - Enfants, adolescents - Patients âgés (≥65 ans) - Patients qui présentent un déficit intellectuel - Patient psychiatrique forensique - Patient présentant une comorbidité qui peut influencer le métabolisme de médicaments (déficit fonctionnel hépatique ou rénal, maladie cardiovasculaire) 	

après [3,5]

* Les aspects théoriques et pratiques en relation avec les différentes indications sont traités en détail dans les Recommandations basées sur un consensus.

Résumé

Le dosage sanguin de médicaments psychotropes (Therapeutic Drug Monitoring, TDM) sert à révéler des particularités pharmacocinétiques chez les patients sous médication et donc à optimiser leur traitement pharmacologique. Le groupe AGNP-TDM (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie) vient de publier une nouvelle version de leurs Recommandations basées sur un consensus, considérablement augmentée, mise à jour et librement accessible sur internet (www.agnp.de; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Il s'agit ici d'une version abrégée et illustrée par la présentation d'une situation clinique. La traduction française est publiée en version électronique, tandis que la version allemande est disponible sous forme imprimée et électronique www.medizinonline.ch/artikel/neue-konsensusleitlinien-der-tdm-arbeitsgruppe-der-agnp.

teurs DRC ont été calculés à partir de données pharmacocinétiques (clearance, biodisponibilité, demi-vie d'élimination), tirées de la littérature actuelle. Sont indiquées la moyenne («moyen»), les valeurs limites «basses» et «hautes», qui correspondent à + ou – un écart-type (sd, standard deviation). La zone comprend ainsi 68% des valeurs d'une distribution normale des facteurs DRC. Le DRC (moyen, bas, haut) doit être multiplié par la dose que le patient a reçu, afin d'obtenir la moyenne ainsi que les valeurs de la limite inférieure et supérieure, c.-à-d. les marges de référence liées à la dose.

Le patient A. a été traité avec 40 mg/j d'olanzapine. Les marges de référence liées à la dose ont été calculées à l'aide des facteurs DRC et se situent donc entre $1,19 \times 40 = 48$ ng/mL (bas) et $2,50 \times 40 = 100$ ng/mL (élevé) (tabl. 3). Le taux sanguin d'olanzapine mesuré (118 ng/mL, 48h après l'interruption du traitement) est ainsi clairement supérieur à la concentration habituellement attendue. Cela d'autant plus que le laboratoire a calculé que le taux devait se situer autour de 200 ng/mL au moment de l'accident.

Interprétation des résultats

L'interprétation des résultats constitue une étape importante du processus de TDM, afin de bénéficier au maximum des avantages liés à cet outil. Elle représente un défi particulier, car elle exige de bonnes

Tab. 2 Marges thérapeutiques d'une sélection de médicaments psychotropes*

Médicament et métabolite actif	Marges thérapeutiques	T _{1/2}	Seuil d'alerte pour le laboratoire	Niveau de recommandation pour l'utilisation du TDM	Facteur de conversion CF	Commentaires
Duloxétine	30–120 ng/mL	9–19 h	240 ng/mL	2	3,36	– Pas de métabolite actif. – Une insuffisance rénale est associée à des concentrations élevées de duloxétine dans le sang
Escitalopram	15–80 ng/mL	27–32 h	160 ng/mL	2	3,08	– Les métabolites N-déméthylés semblent contribuer faiblement à l'effet pharmacologique
Fluoxétine + N-désméthyl-fluoxétine	120–500 ng/mL	4–6 d 4–16 d	1000 ng/mL	3	3,23 3,39	– Longue demi-vie d'élimination de N-désméthylnorfluoxétine (en moyenne: 14 jours), et inhibition de CYP2D6 de longue durée
Aripiprazole (ARI) ARI + Déhydro-ARI	100–350 ng/mL	60–80 h	700 ng/mL	2	2,23	– Les concentrations de déhydro-ARI atteignent approximativement 45% de celles de la substance-mère. – Demi-vie d'élimination probablement entre 30 et 47 jours
Clozapine	350–600 ng/mL	12–16 h	1000 ng/mL	1	3,06	– L'activité antipsychotique du métabolite principal N-désméthylclozapine reste à prouver. – Les marges thérapeutiques sont probablement plus basses chez des patients pédiatriques.
Olanzapine	20–80 ng/mL	30–60 h	100 ng/mL	1	3,20	– Lors d'un traitement au pamoate d'olanzapine, il existe le risque d'un syndrome post-injection, lorsque la concentration sanguine d'olanzapine dépasse 100 ng/mL.
Risperidone + 9-hydroxy-risperidone (Palipéridone)	20–60 ng/mL	2–4 h 17–23 h	120 ng/mL	2	2,44 2,35	– Les effets indésirables médicamenteux corrént avec la concentration sanguine du médicament. – Pour éviter des effets indésirables médicamenteux du type neurologique, les concentrations sanguines >40 ng/mL ne devraient être dépassées que lorsque l'effet thérapeutique est insuffisant. – Demi-vie d'élimination lors d'un traitement avec une préparation dépôt: environ 26 jours

T_{1/2}=Demi-vie d'élimination. Conversion d'unités de masse en unités molaires: nmol/L=ng/mL × CF. Les marges de références et les seuils d'alerte se réfèrent aux concentrations minimales (taux vallée) du médicament (C_{min}).

après [3,4]

connaissances théoriques de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des médicaments, comme l'illustre la situation clinique du patient A.

Plusieurs causes peuvent expliquer l'augmentation du taux d'olanzapine chez le patient A.:

1. L'augmentation de sa dose
2. Le CYP1A2, induit par la fumée, est l'enzyme principale responsable de la dégradation d'olanzapine. Une fois que le patient a arrêté de fumer [6], cette induction a dû disparaître après quelques jours [7], ce qui a dû provoquer une diminution de la clairance d'olanzapine.
3. Son état infectieux a pu provoquer une inhibition du CYP1A2 par une augmentation d'immunomédiateurs.

Cependant, pour l'instant, une inhibition du CYP1A2 par des infections et ses conséquences sur le métabolisme d'antipsychotiques n'ont été décrites que pour la clozapine et pas pour l'olanzapine.

Le résultat du TDM d'olanzapine fait penser que le patient a probablement subi son accident à cause d'un délire causé par l'olanzapine. Ses concentrations sont de l'ordre de celles qui sont observées lors d'un syndrome post-injection au cours d'un traitement à l'olanzapine administrée sous forme dépôt [8]. Il n'y avait pas d'indice qui permet de soupçonner une suicidalité chez ce patient. Après la chute du taux sanguin d'olanzapine en dessous de 100 ng/mL, le patient a été hospitalisé dans une clinique psychiatrique, puis déshospitalisé.

Tab. 3 Données pharmacocinétiques pour le calcul des marges de référence en fonction de la dose*

Médicament et métabolite	CL/F ±SD [mL/min]	F [%]	T _{1/2} [h]	Δt [h]	Facteurs DRC			Commentaires
					moyen	bas	haut	
Duloxétine	750 ±264	60	12	24	0,43	0,28	0,58	- La CL est influencée par le statut de fumeur du patient, à cause de l'induction de CYP1A2, plus élevé chez des patients asiatiques.
Escitalopram N-désméthylescitalopram	495 ±218 622 ±384	80	30 52	24	1,05 0,95	0,59 0,36	1,51 1,53	- La CL est influencée par le CYP2C19, l'âge et le sexe du patient.
Fluoxétine (FLUOX) N-Désméthyl-FLUOX Fraction active (FLUOX + N-Désméthyl-FLUOX)	126 ±93 111 ±72	90	120 240	24	5,14 6,04 11,18	1,35 2,12 3,47	8,93 9,96 18,89	- La CL a été calculée à partir de la concentration minimale (taux vallée) dans le sang, dans des conditions plateau (steady-state).
Aripiprazole (ARI) Déhydro-ARI Fraction active (ARI + Déhydro-ARI)	53 ±16 132 ±49	90	70 94	24	11,72 4,82 16,54	8,15 3,04 11,19	15,29 6,60 21,89	- La CL est influencée par le CYP2D6.
Clozapine N-désméthylclozapine	637 ±367 667 ±283	50	12 8 24	12 24 12 24	1,01 0,50 0,87 0,31	0,43 0,21 0,50 0,18	1,59 0,79 1,25 0,44	- La CL est plus élevée chez des fumeurs à cause de l'induction du CYP1A2, mais peut être diminuée lors de pathologies inflammatoires. - CL/F: le double chez les asiatiques comparé aux caucasiens - La demi-vie d'élimination de clozapine est prolongée jusqu'à 30 heures chez des patients intoxiqués.
Olanzapine	372 ±132	80	33	12	1,85	1,19	2,50	- La CL est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et accélérée à cause de l'induction de CYP1A2 par la fumée
Risperidone (RISP) 9-Hydroxy-RISP Fraction active (RISP + 9-hydroxy-RISP)	1447 ±1038 140 ±47	70	3 20	12	0,57 4,82 5,39	0,34 3,20 3,54	0,80 6,44 7,24	- La CL est influencée par le CYP2D6 et l'âge du patient, et possiblement diminuée lors de maladies inflammatoires

après [3,4]

*Clairance totale apparente (c.-à.-d. Clearance/biodisponibilité, CL/F), biodisponibilité (F), Demi-vie d'élimination moyenne (T_{1/2}), Intervalle de temps entre la dernière dose et la prise de sang (Δt), et facteurs DRC (dose related concentration) pour le calcul des marges de référence des substances-mère, métabolites et de la fraction active. SD: Ecart-type (standard deviation). Les marges de référence liées à la dose se calculent en multipliant les facteurs «bas» et «haut» avec la dose journalière, respectivement. Le résultat est une zone de référence moyenne (±sd), qui se rapporte à la concentration minimale (taux vallée), s'il n'y a pas d'autre mention.

Tab. 4	Autres thèmes traités dans les recommandations AGNP-TDM, basées sur un consensus (2017)
	<ul style="list-style-type: none"> – Tableau présentant les enzymes et transporteurs impliqués dans le métabolisme et la distribution de médicaments dans l'organisme – Tableau présentant les inhibiteurs et inducteurs de cytochrome P-450 et les transporteurs d'efflux – Présentation du processus TDM pour la surveillance (Monitoring) de la psychopharmacothérapie – Présentation d'un formulaire de demande pour le TDM en neuropsychiatrie – Présentation de la titration de la dose de stabilisateurs d'humeur, d'antipsychotiques et d'antidépresseurs, guidée par le TDM – Notions de base de la pharmacocinétique et explications – Signification de facteurs comme la dépendance de l'âge (enfants/adolescents, patients âgés) et le sexe pour le métabolisme de médicaments – Tests pharmacogénétiques, en combinaison avec le TDM – Equipement technique d'un laboratoire de TDM – Conditions pour la prise de sang, recommandations pour la préparation des échantillons, informations pratiques – Interprétation des résultats

après [3,4]

Sur le chemin d'une thérapie personnalisée

Les Recommandations du groupe AGNP-TDM basées sur un consensus avaient pour but de présenter des marges de référence thérapeutiques et de marges en relation avec la dose, les seuils d'alerte signalés par le laboratoire, et les indications pour le TDM de plus de 154 médicaments neuropsychiatriques. Le **tableau 4** présente une vue d'ensemble d'autres thèmes qui ont également été traités dans les Recommandations du groupe AGNP-TDM basées sur un consensus. Elles comprennent une quantité d'informations basées sur l'évaluation de 1350 références de la littérature scientifique et elles tiennent compte de l'expérience person-

nelle des auteurs. Elles contiennent d'ailleurs un grand nombre d'informations pratiques. Elles permettent ainsi une application appropriée du TDM pour une thérapie optimale et personnalisée du patient psychiatrique. En ce qui concerne la théorie et l'application de tests pharmacogénétiques, ce sujet n'est pas traité ici pour des raisons d'espace. Il est recommandé de lire une revue de littérature critique récemment publiée dans ce même journal (9). Il est évident que pour l'utilisation optimale du TDM en neuropsychiatrie, la collaboration entre le médecin traitant, le spécialiste du laboratoire et le spécialiste en pharmacocinétique est nécessaire.

Littérature:

1. Baumann P, et al.: The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004; 37(6): 243-265.
2. Hiemke C, et al.: AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: Update 2011. *Pharmacopsychiatry* 2011; 44(6): 195-235.
3. Hiemke C, et al.: Consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018; 51(1-2): 9-62.
4. Hefner G, et al.: Konsensus-Leitlinien für Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie: Update 2017. *Psychopharmakotherapie* 2017; 25(3): 92-140.
5. Unterecker S, et al.: Therapeutisches Drug-Monitoring in der Neuropsychopharmakologie. Zusammenfassung der Konsensusleitlinien 2017 der TDM-Arbeitsgruppe der AGNP. *Nervenarzt* 2018.
6. Faber MS, Fuhr U: Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2004; 76(2): 178-184.
7. Ring BJ, et al.: Identification of the human cytochromes P450 responsible for the in vitro formation of the major oxidative metabolites of the antipsychotic agent olanzapine. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 276(2): 658-666.
8. Sarangula SM, et al.: Postinjection delirium/sedation syndrome with olanzapine depot injection. *Indian J Psychol Med* 2016; 38(4): 366-369.
9. Baumann P, et al.: Personalisierte Therapie bei Psychopharmaka: Grundlagen und praktische Hinweise für pharmakogenetische Tests. *Info Neurol Psych* 2017; 15(6): 21-30. Die französische Version finden Sie unter www.medizinonline.ch/artikel/baumann_pharmacogenomique_therapie, Stand 18.1.19.