

MONITORING THERAPEUTIQUE DES PSYCHOTROPES

Suivi thérapeutique

Le suivi thérapeutique (**TDM** ou Therapeutic Drug Monitoring) soit la mesure du taux plasmatique ou sérique du médicament peut être selon les psychotropes (voir référence [1]):

- **Obligatoire** (par ex. lithium)
- **Fortement recommandé** (par ex. amitriptyline, citalopram, clozapine ou olanzapine)
- **Recommandé** (par ex. méthadone, rispéridone, venlafaxine ou vortioxétine)
- **Utile** (par ex. fluoxétine, paroxétine, zuclopenthixol ou lévomépromazine)
- **Potentiellement utile** (par ex. asénapine)

Le TDM est fortement recommandé en cas de **non-réponse**, en présence de certains **effets secondaires** ou **d'interactions médicamenteuses**. Il permet par exemple de vérifier la présence d'un métabolisme particulier (par ex. métabolisme ultrarapide ou métabolisme déficient), ou de contrôler la compliance (les études montrent entre 30 et 60 % de mauvaise ou non-compliance pour des antidépresseurs ou antipsychotiques après 6 à 12 semaines de traitement). Le TDM est aussi recommandé dans un contexte d'intervention bariatrique de type malabsorptive [2]. Cette dernière pouvant influencer l'absorption de certains médicaments, des dosages avant l'intervention chirurgicale (afin d'avoir un taux de référence) et lors du suivi à long terme peuvent être utiles dans le but d'ajuster la posologie. Le monitoring thérapeutique peut également être très utile lors d'une rémission (par ex à la sortie de l'hôpital) pour déterminer le taux thérapeutique associé à une réponse chez un patient donné. Ce taux peut alors être utilisé comme valeur de référence en cas de rechute.

Le tableau ci-dessous peut être utilisé comme indicatif de la fréquence du TDM.

TDM après début du traitement		
1^{ère} année	1 mois	X
	3 mois	X
	1 an	X
	1x / an dès la 2 ^{ème} année	X

Afin que le taux sanguin soit interprétable, le **prélèvement** doit être réalisés dans de bonnes conditions (indiquées sur la feuille de demande). Pour la plupart des psychotropes, le prélèvement sanguin doit être réalisé juste avant la prise du médicament ou le jour de l'injection du dépôt, afin que le taux mesuré représente le taux résiduel pour lequel les valeurs recommandées ont été déterminées [1].

La **table** ci-dessous indique les valeurs des taux résiduels recommandés et le niveau d'importance du TDM des psychotropes actuellement dosés à l'Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique (UPPC) de l'Hôpital de Cery ainsi que des thymorégulateurs (valproate, carbamazépine et lamotrigine) dosés dans d'autres laboratoires du CHUV.

Pour la plupart des psychotropes ne figurant pas sur cette liste, leur indication au TDM est jugée insuffisante en raison de leur profil pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique [1]. Selon les évidences actuelles, les concentrations sanguines de ces molécules ne sont peu ou pas corrélées avec leur effet clinique [1].

Par exemple, le niveau d'importance du TDM de l'agomélatine est le plus faible (4, potentiellement utile) en lien avec cette absence de corrélation et des valeurs recommandées très larges. De plus, en raison de sa très courte demi-vie (1-2h) et de l'absence d'accumulation, un dosage sanguin d'agomélatine (même avec un prélèvement sanguin au pic de concentration plasmatique 1 à 2h après la prise) ne reflètera que la prise du médicament ayant eu lieu peu avant le prélèvement et ne donnera pas d'information sur la compliance au traitement. Le niveau d'importance du TDM est également faible pour la morphine ainsi que pour la plupart des benzodiazépines.

Finalement, certains psychotropes à courtes demi-vies sont parfois administrés à de très petits dosages. Leurs taux sanguins sont alors très faibles et souvent non-interprétables. Il n'y a donc pas de pertinence clinique à mesurer les taux des médicaments suivants: trazodone ≤ 50 mg/j, amitriptyline, clomipramine et trimipramine ≤ 25 mg/j, quétiapine ≤ 50 mg/j, chlorprothixène ≤ 15 mg/j, flupentixol 0.5 mg/j (Deanxit) et lévomépromazine ≤ 25 mg/j.

Table 1. Taux résiduels recommandés et niveau d'importance du TDM des psychotropes actuellement dosés à l'Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique [1]

Médicament	Taux recommandés (ng/ml)	Niveau d'importance
Antidépresseurs		
Amitriptyline + métabolite	80-200	1 : Fortement recommandé
Hydroxybupropion (métabolite du bupropion)	850-1500 #	2 : Recommandé
Citalopram	50-110	1 : Fortement recommandé
Clomipramine + métabolite	230-450	1 : Fortement recommandé
Duloxétine	30-120	2 : Recommandé
Escitalopram	15-80	2 : Recommandé
Fluoxétine + métabolite	120-500	3 : Utile
Fluvoxamine	60-230	2 : Recommandé
Miansérine	15-70	3 : Utile
Mirtazapine	30-80	2 : Recommandé
Moclobémide	300-1000	3 : Utile
Nortriptyline	70-170	1 : Fortement recommandé
Paroxétine	20-65	3 : Utile
Réboxétine	60-350	3 : Utile
Sertraline	10-150	2 : Recommandé
Trazodone	700-1000	2 : Recommandé
Trimipramine	150-300	2 : Recommandé
Venlafaxine + métabolite	100-400	2 : Recommandé
Vortioxétine	10-40	2 : Recommandé
Antipsychotiques		
Amisulpride	100-320	1 : Fortement recommandé
Aripiprazole + métabolite	Antipsychotique / antimaniaque: 150-500 Ttt adjuvant pour dépression unipolaire (FDA, forme orale uniquement): 40-200 &	2 : Recommandé
Asénapine	1-5	4 : Potentiellement utile
Brexpiprazole	40-140	3 : Utile
Cariprazine	5-15 &	3 : Utile
Chlorprothixène	20-300	3 : Utile
Clozapine	350-600	1 : Fortement recommandé
cis/trans-Flupentixol oral	1-10	2 : Recommandé

Médicament	Taux recommandés (ng/ml)	Niveau d'importance
cis-Flupentixol dépôt	0.5-5	2 : Recommandé
Halopéridol oral/dépôt	1-10	1 : Fortement recommandé
Lévomépromazine	30-160	3 : Utile
Lurasidone	Traitement antipsychotique: 5-30 Dépression bipolaire: 2-20 &	3 : Utile
Olanzapine	20-80	1 : Fortement recommandé
Palipéridone oral/dépôt	20-60	2 : Recommandé
Pipampérone	100-400	3 : Utile
Promazine	10-50	-
Quétiapine	Antipsychotique / antimaniaque: 100-500 Dépression bipolaire: 50-200 & Ttt adjuvant pour dépression unipolaire: 50-100 &	2 : Recommandé
Risperidone oral/dépôt	20-60	2 : Recommandé
Sertindole	50-100	2 : Recommandé
Ziprasidone	50-200	2 : Recommandé
Zuclopenthixol oral/Acutard/dépôt	4-50	3 : Utile
Thymorégulateurs		
Lithium	Ttt entretien / phase dépressive / potentialisation du traitement antidépresseur: 0.5-0.8 mmol/l Phase maniaque: 0.8-1.2 mmol/l	X : Obligatoire
<i>Carbamazépine (non dosée à l'UPPC)[§]</i>	4–10 µg/ml	1 : Fortement recommandé
<i>Lamotrigine (non dosée à l'UPPC)[§]</i>	1–6 µg/ml	2 : Recommandé
<i>Valproate (non dosé à l'UPPC)[§]</i>	50–100 µg/ml	1 : Fortement recommandé
Traitement agoniste opiacé		
Méthadone (R,S) et Lévométhadone (R)	(R): 250-400 (R,S): 400-600	2 : Recommandé
Anti-Alzheimer		
Donépézil	50-75	2 : Recommandé
Galantamine	10-40	3 : Utile
Mémantine	90-150	3 : Utile
Rivastigmine oral*	8-20 *	3 : Utile
Rivastigmine patch	5-13	3 : Utile
Autres		
Atomoxétine*	200-1000 *	3 : Utile

* 60-90 min après la prise du médicament

Taux recommandé pour le métabolite actif (hydroxybupropion) uniquement

& Taux recommandés basés sur les taux mesurés aux doses thérapeutiques. Eap et al. World J Biol Psychiatry. In press. Réf. pour aripiprazole: Kirschbaum et al. World J Biol Psychiatry. 2008;9(3):212-8. Réf. pour cariprazine: Nakamura et al. Drug Des Dev Ther. 2016;10:327-338. Réf. pour lurasidone: Preskorn S et al. Hum Psychopharmacol. 2013;28(5):495-505. Réf. pour quétiapine: Bakken GV et al. Ther Drug Monit. 2011;33(2):222-6.

§ Dosés dans d'autres laboratoires du CHUV (laboratoire de chimie clinique pour le valproate et la carbamazépine et laboratoire de pharmacologie clinique pour la lamotrigine).

Références

[1] Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Pharmacopsychiatry. 2018;51(1-02):9-62.

[2] Directives pour le traitement chirurgical de l'obésité, Swiss Study Group for Morbid Obesity and Metabolic Disorders, 2018.