



Le monitoring thérapeutique en psychiatrie

Prof Chin B Eap

Unité de Pharmacogénétique et
Psychopharmacologie Clinique

Centre des Neurosciences Psychiatriques

Département de Psychiatrie du CHUV

Hôpital de Cery, 1008 Prilly-Lausanne, Suisse

chin.eap@chuv.ch

MONITORING CLINIQUE EN PSYCHIATRIE ET ACTIVITE CLINIQUE UPPC

LABORATOIRE

- Dosage des médicaments (therapeutic drug monitoring ou TDM) pour le suivi thérapeutique (résultat rendu avec interprétation du taux et recommandations si besoin)
- Tests pharmacogénétiques sur les CYP: génotypage et phénotypage

CLINIQUE

- Colloque clinique chaque semaine dans les différents services du département pour discuter de cas cliniques et de la médication de patients hospitalisés
- Colloque clinique avec les unités ambulatoires du département
- Activité de consultation (téléphone, courriel) pour les services du département, services et hopitaux externes et médecins installés
- Formations en psychopharmacologie clinique pour les médecins assistants du département (18 séminaires / an)
- Rédaction de directives / recommandations pour la prescription de psychotropes (TDM, suivi des paramètres biologiques, suivi ECG etc)
- Pharmacovigilance en psychiatrie

Suivi thérapeutique des médicaments (TDM)

important:

- Forte variabilité de la pharmacocinétique (une forte variabilité des taux sanguins):
tous les psychotropes
- Intervalle thérapeutique étroit:
ex: lithium, tricycliques, clozapine, etc

Suivi thérapeutique des médicaments

(TDM)utile:

- Absence de marqueur de substitution de l'effet pharmacologique (par ex TP sous anticoagulant)
- Réponse thérapeutique lente (dépression, schizophrénie...)
- Effets secondaires associés à des taux élevés de médicaments difficilement détectables (effets cardiovasculaires, baisse du seuil épileptogène...)
- Métabolisme particulier (lent ou rapide)
- Non réponse: compliance ?
- Effet(s) secondaire(s)
- Pour déterminer le taux thérapeutique associé à une réponse chez un patient donné (valeur de référence en cas de rechute)



DEMANDE D'ANALYSE DE MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

Dosage demandé : voir indications importantes au verso concernant le prélèvement sanguin

Antidépresseurs

- ☐ Amitriptyline*
- ☐ Bupropion*#
- ☐ Citalopram*
- ☐ Clomipramine*
- ☐ Duloxétine
- ☐ Escitalopram*
- ☐ Fluoxétine*
- ☐ Fluvoxamine
- ☐ Imipramine*
- ☐ Maprotiline
- ☐ Miansérine*
- ☐ Mirtazapine*
- ☐ Moclobémide
- ☐ Nortriptyline
- ☐ Paroxétine
- ☐ Réboxétine
- ☐ Sertraline
- ☐ Trazodone
- ☐ Trimipramine*
- ☐ Venlafaxine*
- ☐ Vortioxétine

Antipsychotiques

- ☐ Amisulpride
- ☐ Aripiprazole*#
- ☐ Asénapine
- ☐ Chlorprothixène
- ☐ Clozapine*
- ☐ Flupentixol
- ☐ Halopéridol
- ☐ Lévomépromazine
- ☐ Lurasidone
- ☐ Olanzapine
- ☐ Palipéridone

- ☐ Pipampérone
- ☐ Promazine
- ☐ Quétiapine*
- ☐ Risperidone*
- ☐ Sertindole
- ☐ Zuclopenthixol

Anti-Alzheimer

- & ☐ Donépézil
- & ☐ Galantamine
- & ☐ Mémantine
- & ☐ Rivastigmine*#§

Thymorégulateurs

- ☐ Lithium#

Produits de substitution

- ☐ (R,S)-Méthadone
- ☐ (R,S)-Méthadone cinétique §
- ☐ (R)-Méthadone
- ☐ (R)-Méthadone cinétique §

Autres

- ☐ Atomoxétine §

* dosage d'un métabolite également effectué # attention à l'envoi et/ou au tube (cf. verso) § attention à l'heure de prise de sang (cf. verso)
& Le patient a été informé que ces analyses (hors liste OFAS) ne sont en général pas prises en charge par les caisses maladie (140 CHF).

Motif de la demande

- ☐ bilan d'entrée
- ☐ non-réponse
- ☐ questions, commentaires :
- ☐ changement de la médication
- ☐ effet secondaire
- ☐ contrôle: évolution/taux
- ☐ suspicion d'intoxication
- ☐ contrôle de l'adhésion médicamenteuse
- ☐ interaction médicamenteuse

Signature

Nom (**lisible**) du médecin traitant:

- Gastro-intestinaux : ☐ nausées/vomissements/ ☐ diarrhée/ ☐ constipation/ ☐ hypo- ou ☐ hypersalivation
- Urogénitaux : ☐ difficulté de miction/ ☐ polyurie/ ☐ dysfonction sexuelle
- Autres :

Poidskg

Insuffisance ☐ rénale ☐ hépatique ☐ aucune

Fumeur : ☐ oui ☐ non

- ☐ non-réponse
- ☐ effet secondaire
- ☐ suspicion d'intoxication
- ☐ interaction médicamenteuse
- ☐ questions, commentaires :

Nom (**lisible**) du médecin traitant:



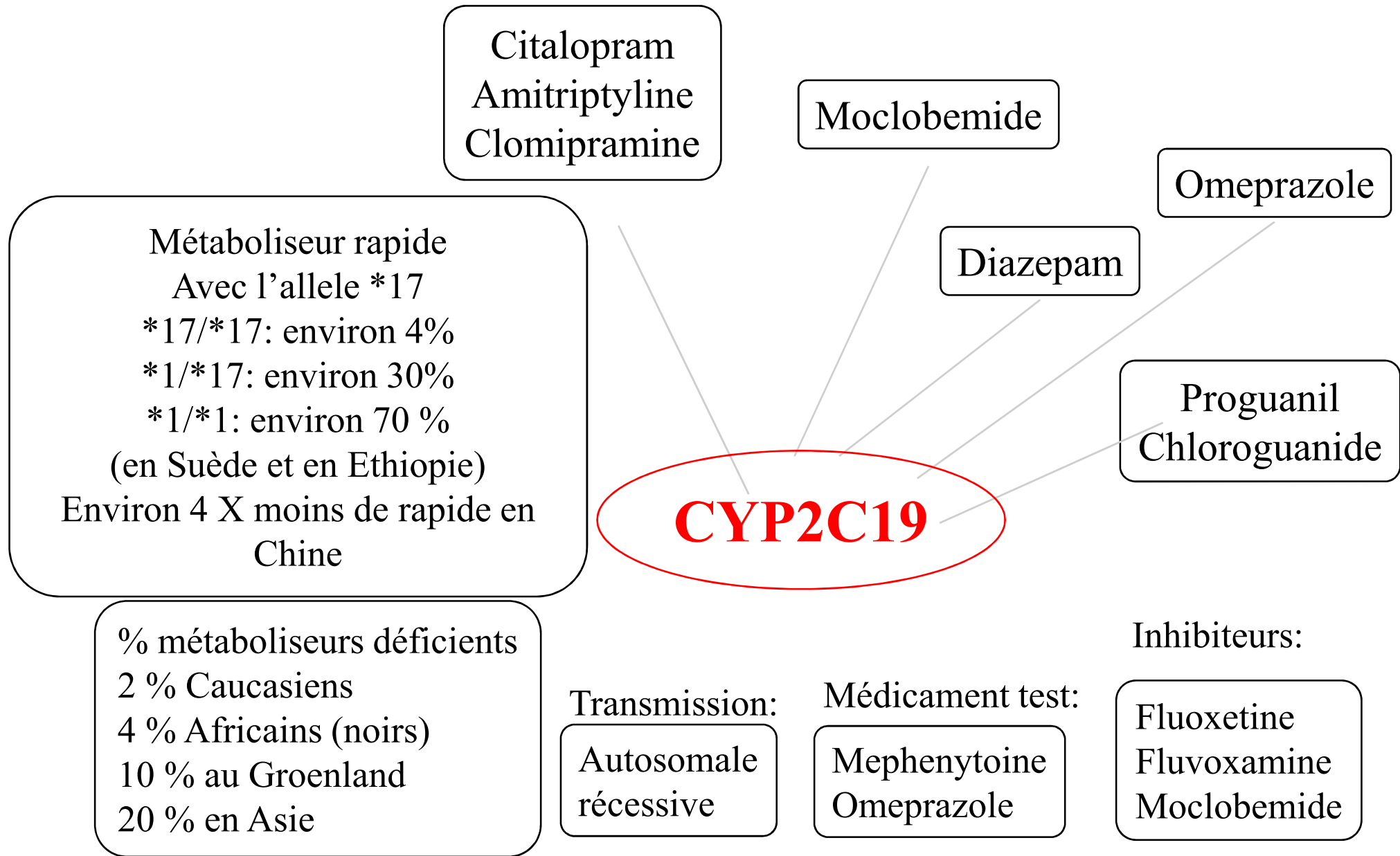
Cas clinique

- Jeanne, 48 ans, gestionnaire, consulte son psychiatre car elle traverse un contexte de crise à son travail et se sent déprimée. Elle ne présente pas de plaintes somatiques et se dit en bonne santé habituelle. Elle a présenté un épisode dépressif moyen il y a cinq ans dans le cadre d'une surcharge au travail. A l'époque, elle a bénéficié d'un traitement de Cipralex (es-citalopram) 20 mg/jour, auquel elle a bien répondu. Ce traitement a été ensuite maintenu à 10 mg/jour. Elle ne prend pas d'autre médication.
- A l'investigation, elle présente les critères diagnostiques d'un épisode dépressif moyen, avec notamment des troubles du sommeil sous forme de difficultés d'endormissement et de réveils précoces, une fatigue importante et des idées suicidaires non scénarisées.
- Dans un premier temps, le psychiatre augmente le Cipralex à 20 mg/jour, accompagné de Dalmadorm (flurazepam) 30 mg le soir, mais la patiente ne répond pas à ce traitement après deux semaines

Cas clinique

- - Que penser de l'attitude thérapeutique jusque là ?
 - Episode dépressif il y a 5 ans, traitement maintenu ?
 - Dose de escitalopram à 20 mg baissée à 10 mg/j ?
 - Dalmadorm 30 mg ?
 - 2 semaines de traitement pour estimer une non-réponse ?
- - Un dosage sanguin du es-citalopram est demandé
 - Prise de sang si possible dans les bonnes conditions: lesquelles ?
 - Prise de escitalopram le matin, prise de sang dans les bonnes conditions, environ 24h après la dernière prise du médicament
 - Taux mesuré: es-citalopram: 11 ng/ml
 - Taux recommandé: 15 – 80 ng/ml (Hiemke et al., Pharmacopsychiatry, 2011;44(6):195-235)
 - Taux attendu: environ 60 ng/ml:
 - Raisons possibles pour ce taux faible ?

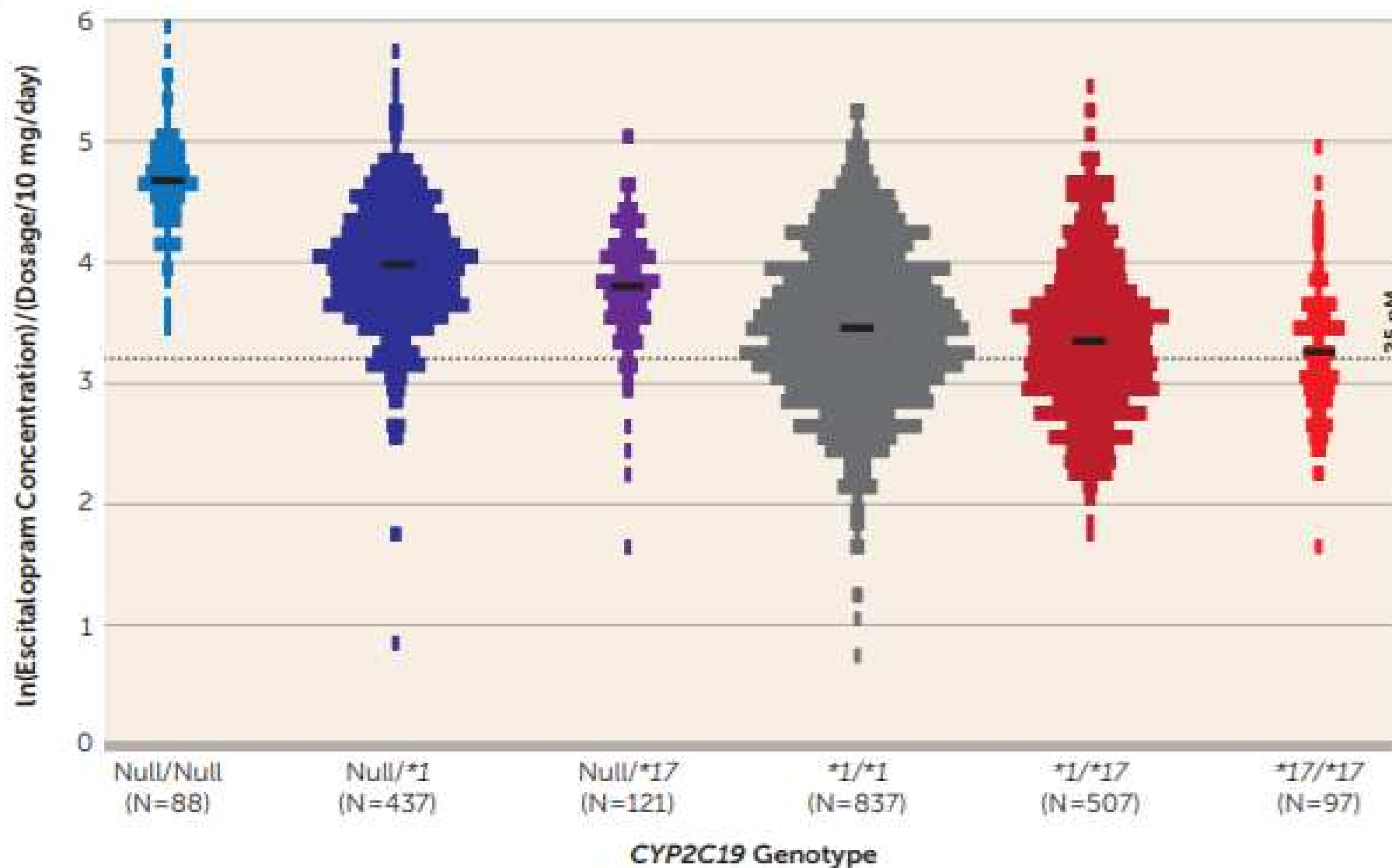
Polymorphisme de la S-mephenytoine (CYP2C19)



Possibilité de génotype et/ou phénotyper (par ex avec omeprazole)

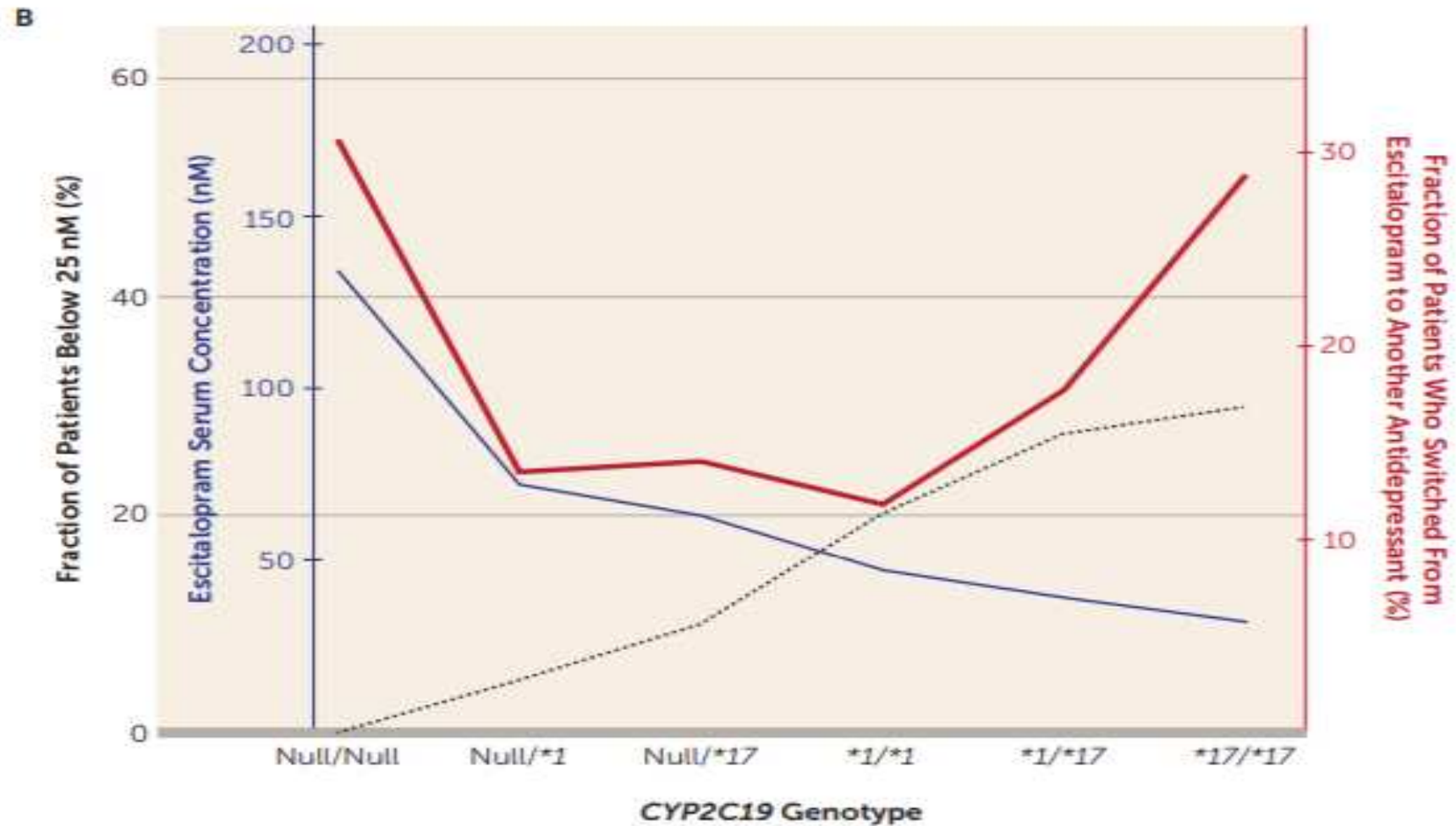
FIGURE 1. Effect of *CYP2C19* Polymorphism on Escitalopram Serum Concentration and Therapeutic Failure Risk^a

A



Impact of *CYP2C19* Genotype on Escitalopram Exposure and Therapeutic Failure: A Retrospective Study Based on 2,087 Patients

Marin M. Jukić, Ph.D., Tore Haslemo, Ph.D., Espen Molden, Ph.D., Magnus Ingelman-Sundberg, Ph.D.



Jukic et al., Am J Psychiatry in Advance (doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17050550)

Cas clinique

- - Que penser de l'attitude thérapeutique jusque là ?
 - Episode dépressif il y a 5 ans, traitement maintenu ?
 - Dose de escitalopram à 20 mg baissée à 10 mg/j ?
 - Dalmadorm 30 mg ?
 - 2 semaines de traitement pour estimer une non-réponse ?
- - Un dosage sanguin du es-citalopram est demandé
 - Prise de sang si possible dans les bonnes conditions: lesquelles ?
 - Prise de escitalopram le matin, prise de sang dans les bonnes conditions, environ 24h après la dernière prise du médicament
 - Taux mesuré: es-citalopram: 11 ng/ml
 - Taux recommandé: 15 – 80 ng/ml (Hiemke et al., Pharmacopsychiatry, 2011;44(6):195-235)
 - Taux attendu: environ 60 ng/ml:
 - Raisons possibles pour ce taux faible ?
 - Autre résultat potentiel: es-citalopram: non-détecté (limite de quantification: 1 ng/ml)
 - Raisons possibles pour ce taux non-détecté ?
 - Importance de l'interprétation du taux (un taux non-détecté est compatible avec un métabolisme rapide pour certains médicaments et hautement improbable pour d'autres, un résultat à interpréter aussi en fonction de la dose !)

Quelques points importants à considérer lors de l'interprétation des résultats (notamment pour estimer l'adhésion médicamenteuse)

- Taux non-détecté / taux faibles pour la dose
- Limite de quantification de la méthode utilisée par le laboratoire
- Dose du psychotrope / Date dernier changement de dose
- Intervalle de temps entre la prise de sang et la prise de médicament / demi-vie d'élimination du médicament ?
- Métabolisme hépatique ? Élimination rénale ?
- Métabolisme rapide connu ?
- Co-prescription d'un inducteur du métabolisme ?
- Rapport molécule mère / métabolite peut aussi être utile lors de l'interprétation des résultats
- **NECESSITE D'UNE INTERPRETATION ADEQUATE DU TAUX!!**

Taux à l'admission (directive service de psychiatrie adulte hospitalier – DP-CHUV)

- Bilan d'entrée : dosage des psychotropes dosés à l'UPPC et du valproate
- Prise de sang dès que possible mais au plus tard le lendemain matin de l'admission (pour éviter une prise de médicaments à l'hôpital)
- Selon résultat du dosage, prise en charge adaptée:
 - Taux non détecté ou très faible: non-compliance médicamenteuse avant hospitalisation
→ évaluer la reprise du traitement antérieur
 - Taux dans taux recommandés: bonne compliance
→ envisager une modification du traitement

Aripiprazole (Abilify): Non-déecté dans le sang à une dose de 15 mg/j (dehydro-ari: aussi non-déecté)

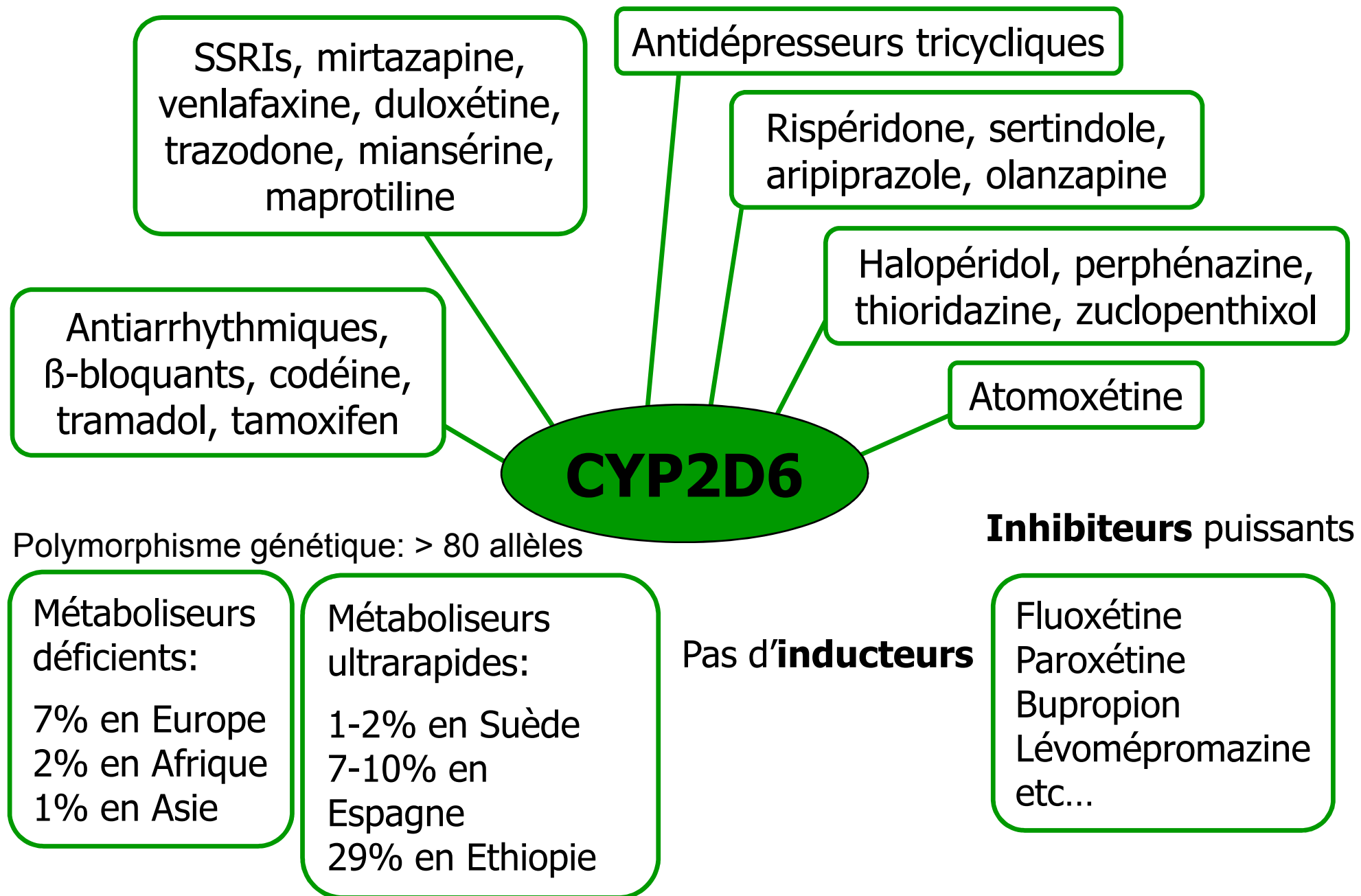
- Taux attendu à 20 mg/j: 214 ± 140 ng/ml
- Taux attendu pour 15 mg/j: 160 ng/ml environ
- Taux recommandés: 150 – 500 ng/ml
- Limite de quantification de la méthode: 5 ng/ml
- Intervalle de temps entre la prise de sang et la prise de médicament: 24H
- T1/2: 75H bon métaboliseurs CYP2D6,
 146H métaboliseurs déficients CYP2D6
- Métabolisme: CYP2D6 et CYP3A
- Co-prescription d'un inducteur du métabolisme chez ce patient: NON
- Conclusion: **non prise de médicament depuis au moins 2 semaines environ**
- Autres psychotropes à longue demi-vie: fluoxetine

Quetiapine (par ex Seroquel) forme retard: Non-déecté dans le sang à une dose de 600 mg/j

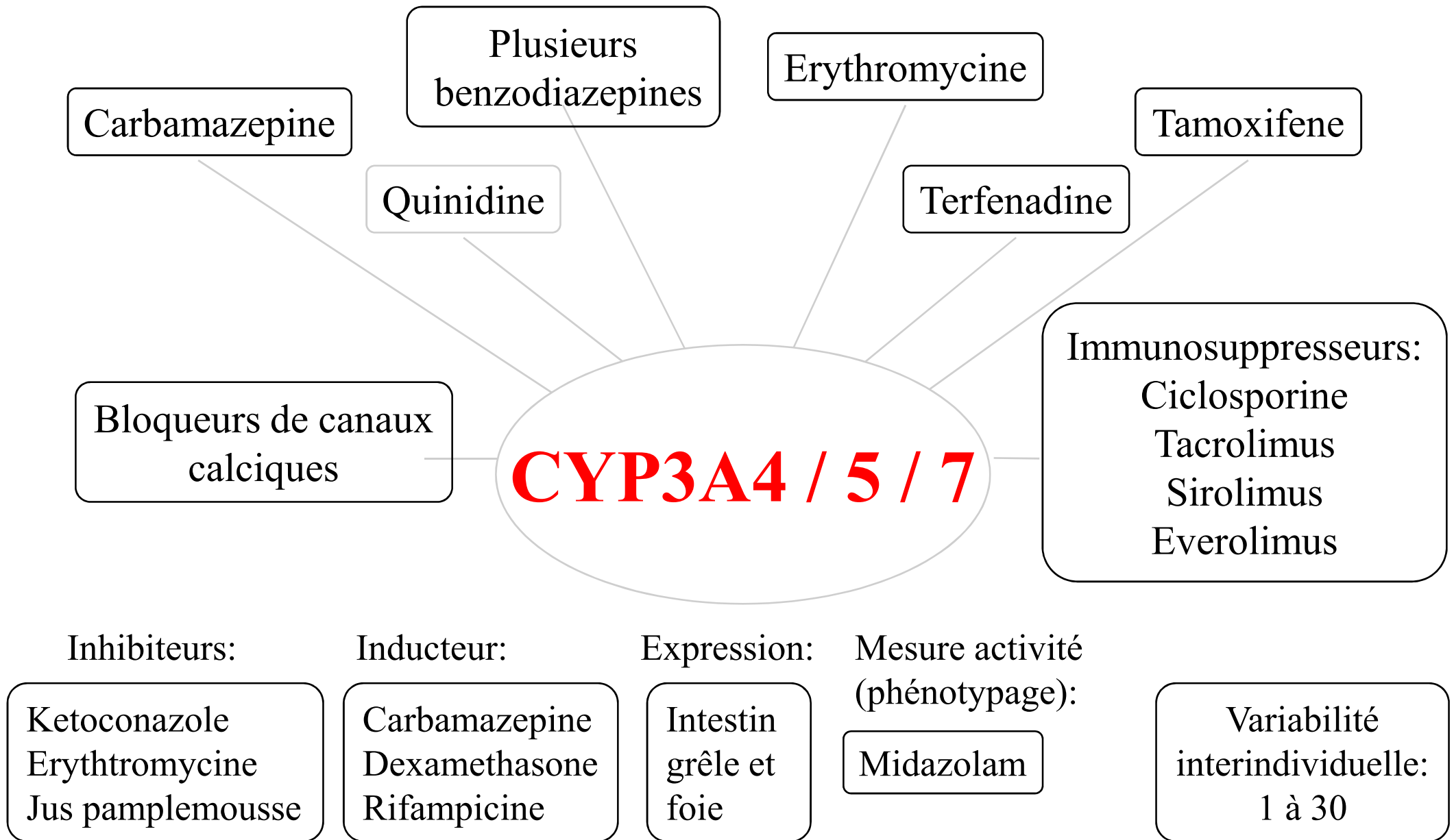
- Taux attendu à 360 mg/j: environ 68 ng/ml
- Taux attendu pour 600 mg/j: environ 113 ng/ml
- Limite de quantification de la méthode: 1 ng/ml
- Intervalle de temps entre la prise de sang et la prise de médicament: 24H
- T_{1/2}: 7H
- Métabolisme: CYP3A
- Co-prescription d'un inducteur du métabolisme chez ce patient: NON
- Conclusion: Ce taux suggère un arrêt de la prise de médicament depuis au moins **2 JOURS** (!!)
- Autres psychotropes à courte demi-vie: par ex moclobemide (Aurorix, 3H), trazodone (Trittico, 12H)

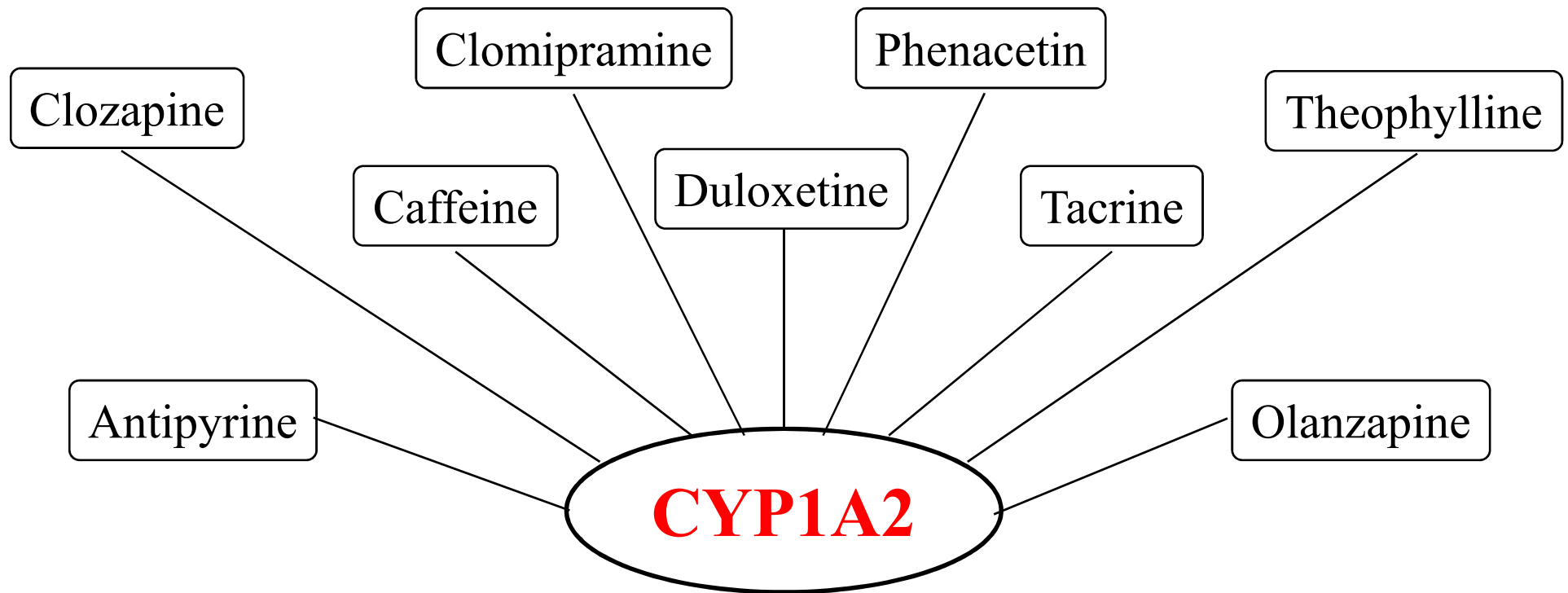
Paroxetine (par ex Deroxat) : Non-déecté dans le sang à une dose de 20 mg/j

- Taux attendu à 30 mg/j: 36 (2-61) (pour 20 mg/j: 24 ng/ml)
- Taux recommandés: 30 – 120 ng/ml
- Limite de quantification de la méthode: 1 ng/ml
- Intervalle de temps entre la prise de sang et la prise de médicament: 24H
- T_{1/2}: environ 24h (mais jusqu'à 3 jours pour métaboliseurs déficients CYP2D6 et environ 6h chez métaboliseurs CYP2D6 ultrarapides)
- Métabolisme: CYP2D6
- Co-prescription d'un inducteur du métabolisme chez ce patient: NON (CYP2D6 non inductible)
- Conclusion:
 - Possible adhésion médicamenteuse depuis environ 4 jours MAIS AUSSI possible métabolisme CYP2D6 ultrarapide (pour une dose à 20 mg/j)
 - Remarque: Métabolisme ultrarapide CYP2D6 ne peut pas expliquer un taux non-déecté de paroxetine si dose de 60 mg/j



Metabolisme par le CYP3A4 / 5 / 7: plus de la moitié des médicaments





Inhibiteurs:

Fluvoxamine
Furafylline

Inducteurs:

Tabac (HPA)
Omeprazole

Mesure activité
(phénotypage):

Caféine

Variabilité
interindividuelle:
1 à 30

TESTS DE GENOTYPAGE DES CYTOCHROMES P450

CYP2D6: POSSIBLE: PAR EX VENLAFAXINE, ARIPIPRAZOLE

CYP2C19: POSSIBLE PAR EX ESCITALOPRAM

CYP2C9: POSSIBLE (MAIS PEU D'IMPLICATION EN PSYCHIATRIE)

CYP1A2: PAS INFORMATIF (FAIRE PHENOTYPAGE) PAR EX CLOZAPINE

CYP3A: PAS INFORMATIF (FAIRE PHENOTYPAGE) PAR EX QUETIAPINE

RECOMMENDATION: DISCUSSION AVEC PHARMACOLOGUES / PSYCHOPHARMACOLOGUES AVANT DE FAIRE LES TESTS

Open

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 96 NUMBER 3 | SEPTEMBER 2014

Geneva Cocktail for Cytochrome P450 and P-Glycoprotein Activity Assessment Using Dried Blood Spots

M Bosilkovska¹, CF Samer^{1,2}, J Déglon³, M Rebsamen⁴, C Staub³, P Dayer^{1,2}, B Walder⁵, JA Desmeules^{1,2} and Y Daali^{1,2}

Administration micro-cocktail

(doses < 5-20x)



Echantillon capillaire à 2h



Mesure de l'activité réelle de 6 enzymes (CYP) et de la P-glycoprotéine



Midazolam 1mg
DEM 10mg
Oméprazole 10mg
Flurbiprofène 10mg
Caféine 50mg
Bupropion 25mg
Fexofénadine 25mg

CYP3A4
CYP2D6
CYP2C19
CYP2C9
CYP1A2
CYP2B6
ABCB1



Faible volume sanguin (5-10 µl)

Séminaire de psychopharmacologie 18 périodes par an

1. Médicaments et cardiotoxicité (partie 1, focus sur l'ECG)
2. Médicaments et cardiotoxicité (partie 2)
3. Dépression
4. Troubles bipolaires
5. Schizophrénie
6. Dépression résistante
7. Schizophrénie résistante
8. Troubles de la personnalité « borderline »
9. Médicaments chez l'enfant et l'adolescent
10. Troubles anxieux
11. TOC, PTSD et troubles du sommeil
12. Médicaments et conduite automobile
13. Pharmacothérapie durant la grossesse et durant l'allaitement
14. Interactions médicamenteuses (pharmacocinétiques)
15. Interactions médicamenteuses (pharmacodynamiques)
16. Suivi des effets secondaires métabo-liqués et autres
17. Monitoring thérapeutique des médicaments et tests pharmacogénétiques
18. Médicaments chez la personne âgée

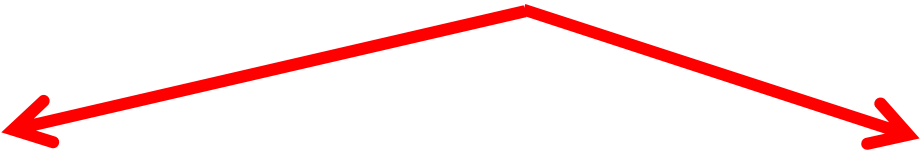
Séminaires obligatoires pour les médecins assistants du département et ouvert aux soignants

Article

Drug-Induced Long QT in Adult Psychiatric Inpatients: The 5-Year Cross-Sectional ECG Screening Outcome in Psychiatry Study

Girardin et al., Am J Psy 2013; 170:1468-76

Revue systématique de tous les ECG enregistrés à l'admission à l'hôpital entre Septembre 2004 et Août 2009 (n=6790)



Mort subit cardiaque
N=5 (0.074%)

Torsades de Pointes
N=7 (0.10%)

Au DP-CHUV, un ECG est effectué à l'admission pour les patients hospitalisés



DIRECTIVE POUR LE SUIVI ECG DES PATIENTS HOSPITALISES AU PGE

① Un ECG à l'admission doit être effectué chez tous les patients hospitalisés

QTc > 470 ms à
l'admission



Avis de l'interniste pour évaluer l'indication à des tests cardiogénétiques à la recherche d'un QT long congénital (sans urgence).

Si QTc $\geq$ 500 ms : avis urgent de l'interniste (ou du cardiologue de garde) pour évaluer l'indication à un monitoring cardiaque.

② En cas de prescription de psychotropes, la procédure ci-dessous doit être appliquée [1]

Rédigé par N. Ansemot¹, A. Gonthier², S. Crettol¹, J. Schläpfer³, C.B. Eap¹; ¹Unité de pharmacogénétique et psychopharmacologie clinique, ²Policlinique médicale universitaire, ³Service de cardiologie.

Cas clinique:

- ✓ Cas soumis lors d'une consultation en psychopharmacologie par un prescripteur en pratique privé:
- ✓ Patiente, femme, 30 ans, schizophrène, traitée avec la rispéridone (4 mg/j) pendant 2 ans et une benzodiazépine en réserve.
- ✓ Bonne réponse antipsychotique globale
- ✓ Problème: la patiente pèse actuellement 100 Kg. Poids initial avant traitement à 50 Kg !!
- ✓ Question posée par le prescripteur: que faire ?...



Population psychiatrique, psychotropes et mortalité

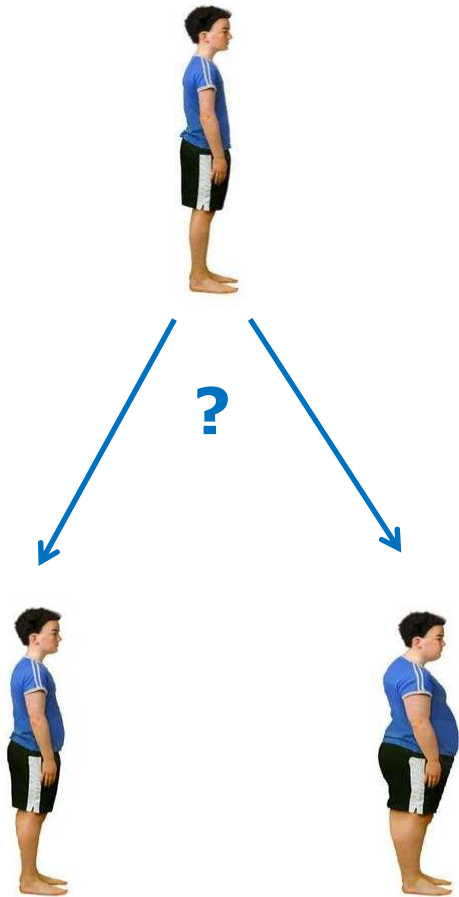
- Mortalité 2 à 3 fois supérieure par rapport à une population normale, avec une espérance de vie raccourcie de 10 à 20 ans.
- Mortalité liée à:
 - (+) Suicide
 - (++) Causes naturelles telles que maladies cardiovasculaires, maladies nutritionnelles et métaboliques.

Le syndrome métabolique confère 5-6 fois plus de risque de développer un diabète type 2 et 3-6 fois plus de risque de décéder par maladie cardiovasculaire.

Jusqu'à 72% des patients schizophrènes ou bipolaires développent une prise de poids sous antipsychotiques

De Hert et al., Physical illness in patients with severe mental disorders. I. Prevalence, impact of medications and disparities in health care, World Psychiatry. 2011 Feb;10(1):52-77.

Etude pharmacogénétique sur les effets indésirables (en particulier sur le syndrome métabolique) au département de psychiatrie - CHUV



Etude en cours

Actuellement environ 2000 patients inclus

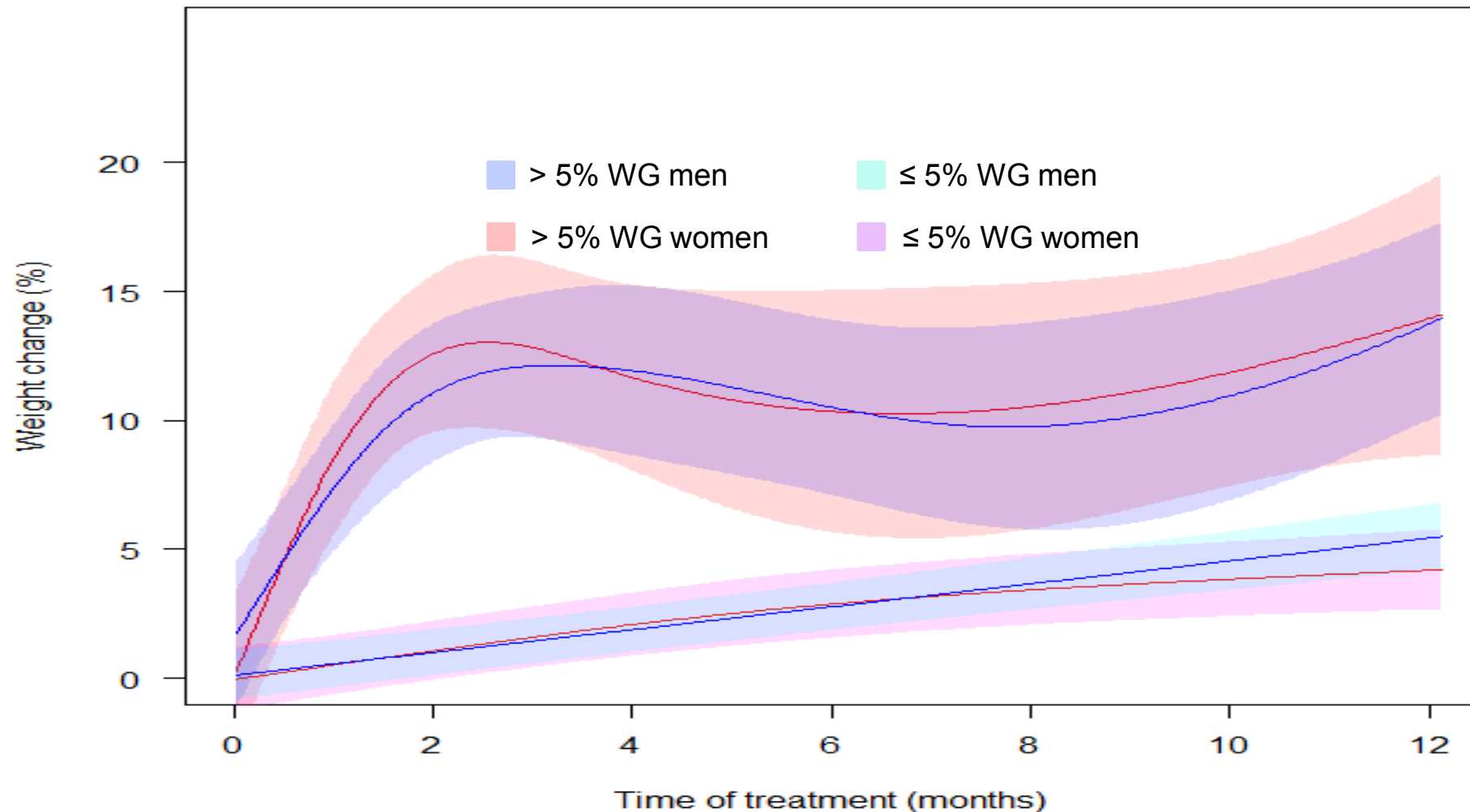
But de l'étude: meilleure adaptation de la pharmacothérapie (individualisation du traitement)

Plusieurs gènes trouvés comme étant fortement associés aux symptômes du syndrome métabolique

Elaboration d'un modèle comprenant des facteurs cliniques et génétiques pour prédire la prise de poids et/ou d'autres symptômes du syndrome métabolique

>5% prise de poids à un mois:

Meilleur prédicteur d'une prise de poids importante à long terme (>15% à 3 mois et >20% à 1 année)



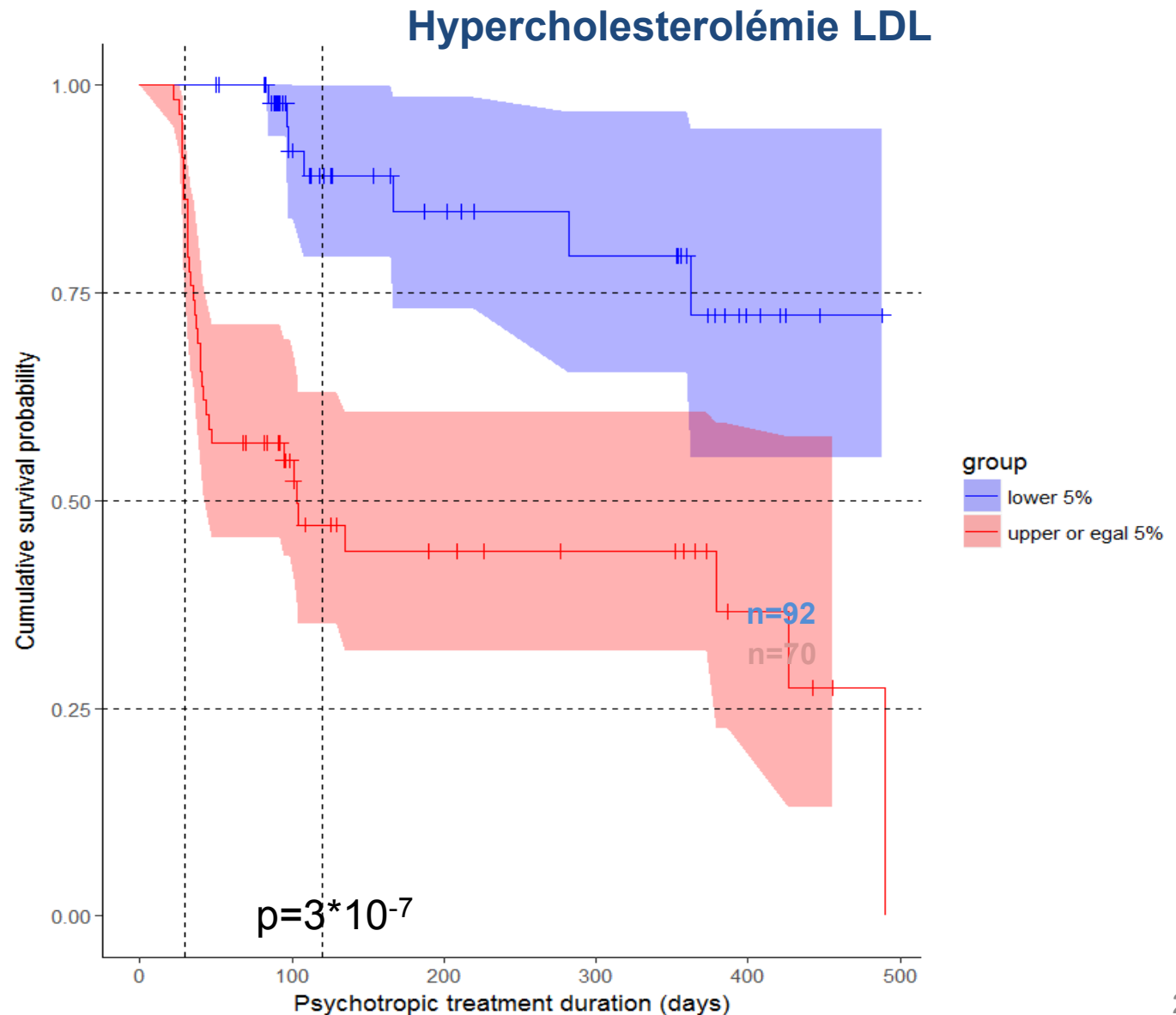
Augmentation de lipides >5% comme marqueur prédictif du développement d'une dyslipidémie

Seuils à 1 mois

Augmentation $\geq 5\%$:
TC, LDL-C, TG
Non-HDL-C

Diminution $\geq 5\%$
HDL-C

pour prédire une
dyslipidémie à 3 mois
ou plus



DIRECTIVE DU DP-CHUV

- Suivi en milieu hospitalier et ambulatoire
- But : Surveiller les variables biologiques:
 - Poids / tension artérielle / chimie clinique/...

		Historique familial et personnel (a)	Poids, IMC (b)	Tour de taille	Tension artérielle	Glycémie (c)	Profil lipidique (c) (d)
1 ^{ère} année	Avant AP	X	X	X	X	X	X
	1 mois		X				
	3 mois		X		X	X	X
	1 x trimestre		X				
	1 x an	X		X	X	X	(X)

(a) historique familial et personnel sur: obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaires, consommation de tabac (b) IMC = indice de masse corporelle = poids (en kg) : taille² (en m²); (c) à jeun, (d): Profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides (X) : pour les patients avec un profil lipidique normal, une mesure tous les 5 ans est conseillée. Adapté de (1)

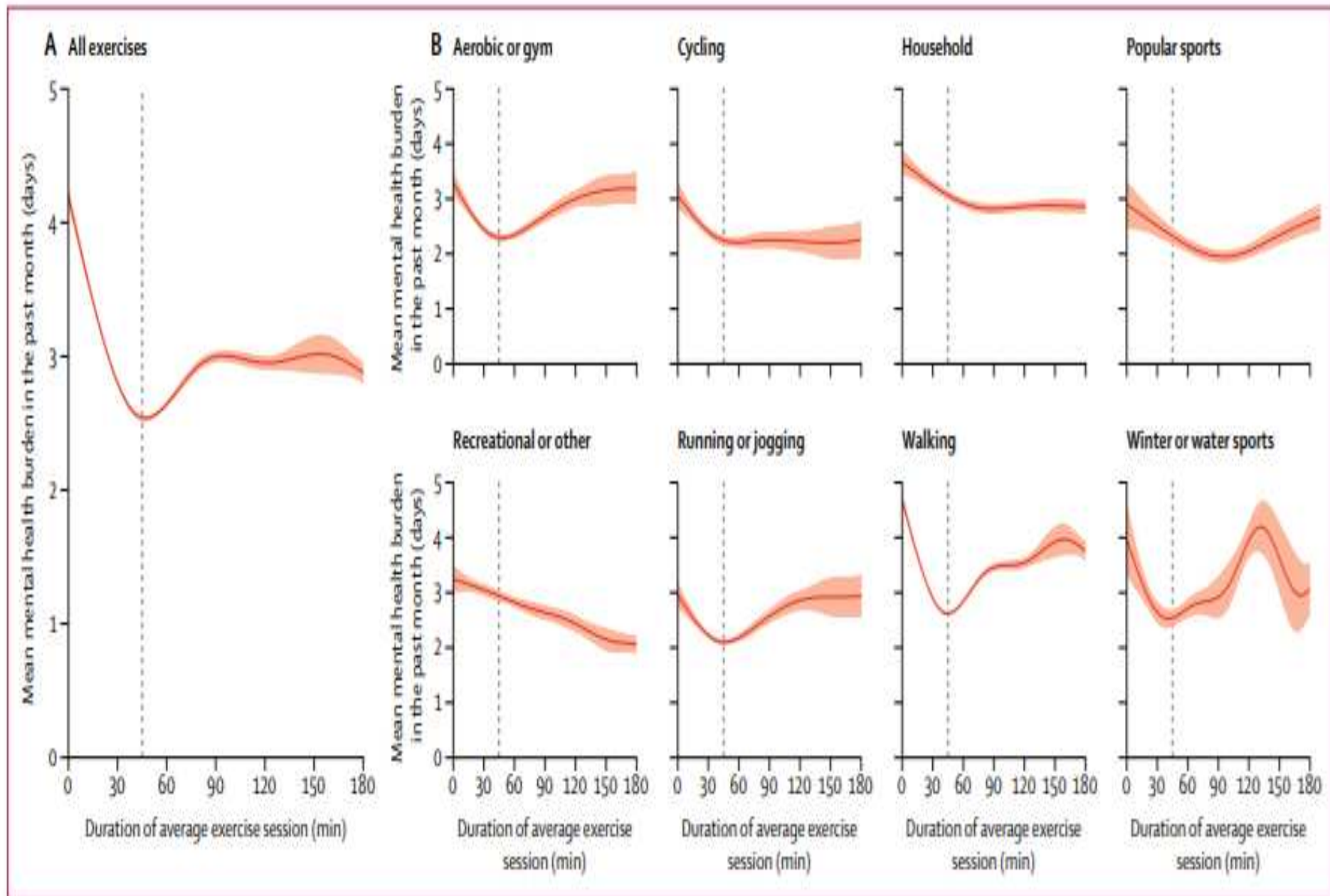


Figure 2: Mental health burden as a function of exercise duration

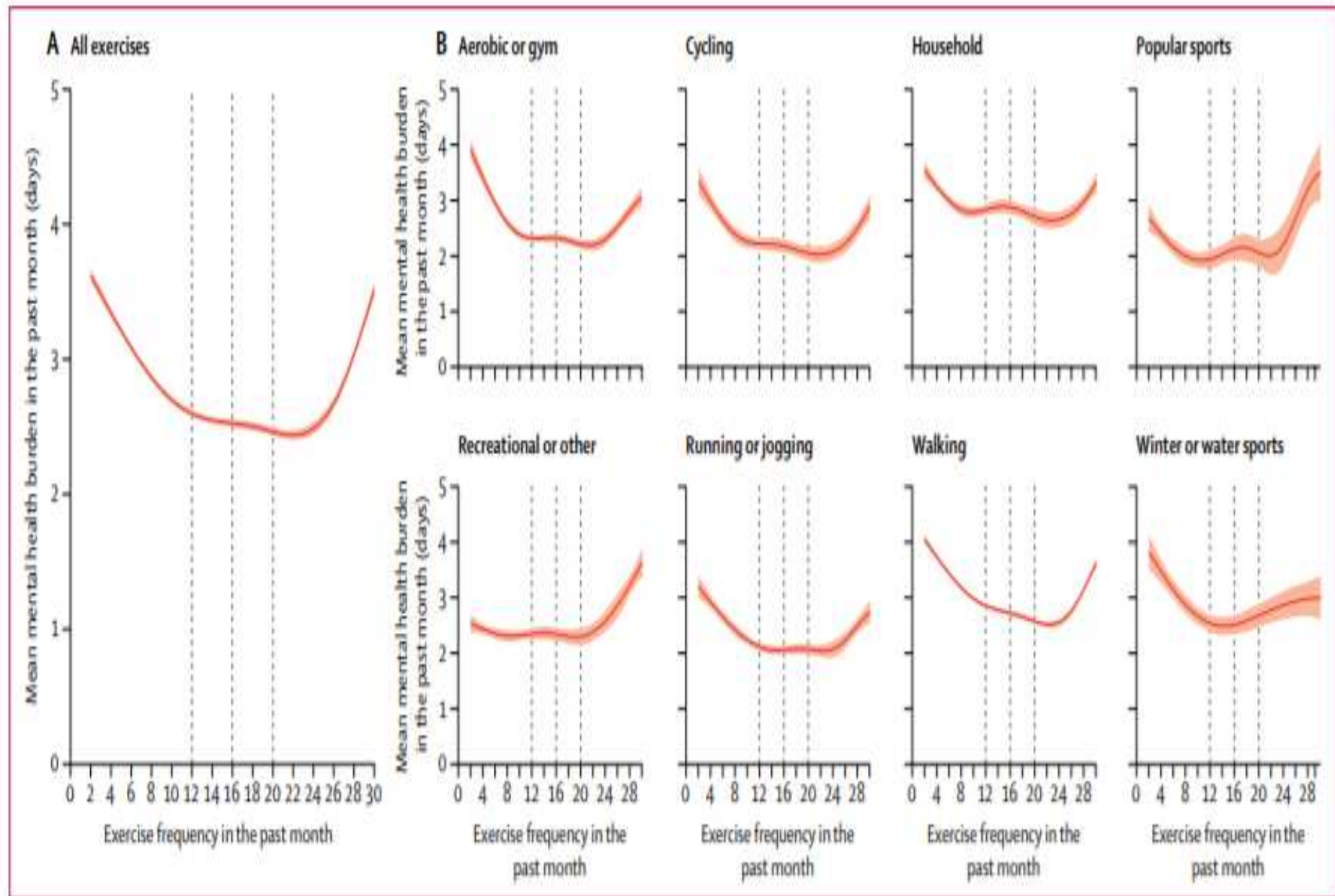


Figure 3: Mental health burden as a function of exercise frequency