

INTERET DE L'IMPLICATION DE LA PHARMACIE

DANS LE MONITORING THERAPEUTIQUE DE PATIENTS SOUS CLOZAPINE ET RISPERIDONE

PINTURAUD M, FERLAT S, PAUMIER C, PILLIEZ A et POLLET C.
Pharmacie EPSM Lille Métropole, Armentières

Introduction :

Fondé sur la corrélation taux plasmatiques et réponses cliniques (thérapeutique, effets secondaires et toxiques), le monitoring thérapeutique (MT) des psychotropes est bien établi en psychiatrie. Longtemps considérés comme non concernés, les neuroleptiques atypiques ont récemment rejoint le cortège des médicaments suivis : au regard, pour la clozapine, d'une dyscrasie sanguine corrélée à une introduction trop rapide; d'une grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle soumise au phénotype du cytochrome-P450-1A2 et aux facteurs environnementaux tabac et café. Les modalités strictes de l'injection de la forme libération prolongée de la rispéridone et la grande variabilité pharmacocinétique inter-individuelle justifient le recours au MT.

Outre l'optimisation du rapport bénéfice/risque et la surveillance de la compliance, cet outil permet une alternative à la prise en charge de patients schizophrènes résistants à la clozapine.

Objectif : souligner, au travers de cas rencontrés, les différents intérêts d'un laboratoire de suivi clinique et thérapeutique au sein de la pharmacie, et la plus-value d'une analyse pharmacologique, représentant une aide à la prescription pour le clinicien.

Matériels & Méthodes :

Dosages des neuroleptiques et leur métabolite par HPLC-UV, extraction liquide/liquide du sérum.

Analyse pharmacologique des résultats.

VERIFICATION DE LA COMPLIANCE

Le suivi plasmatique régulier permet de définir individuellement la concentration plasmatique cible /posologie.
Le recours au MT est souvent motivé pour vérifier la compliance en cas de signes de décompensation : l'inobservance du traitement pharmacologique chez les patients schizophrènes représente un problème clinique important.

Mise en évidence d'une mauvaise observance lors du retour au domicile le week-end :

Patient schizophrène, Leponex® : 500 mg/j, Non fumeur, consommation de café stable cliniquement non stabilisé, en hôpital de jour et retour au domicile le week-end

[clozapine+métabolite] = 850 µg/L

Taux plasmatiques très fluctuants, suspicion : non-observance chez un patient non-fumeur

→ [clozapine] diminuées depuis 2 mois = 600 µg/L
pour des dosages effectués le lundi matin

Proposition du laboratoire :
dosage le vendredi après une semaine
en hôpital de jour

Retour [clozapine] dans la zone thérapeutique du patient = 800 µg/L

équipe clinique :
Projet d'encadrement de la prise
du traitement le week-end par une IDE à domicile

ET SYMPTÔMES / TOXICITE

Patient suivi et de retour d'un
séjour à l'étranger, signes
cliniques sur-dosage en
neuroleptiques :
Consta® 50mg + haldol® LP

Monitoring plasmatique

Après enquête :
double injection probable de
l'halopéridol et consta® non
réalisée.

Avant départ : Fraction active (FA)= 63 ± 12 µg/L

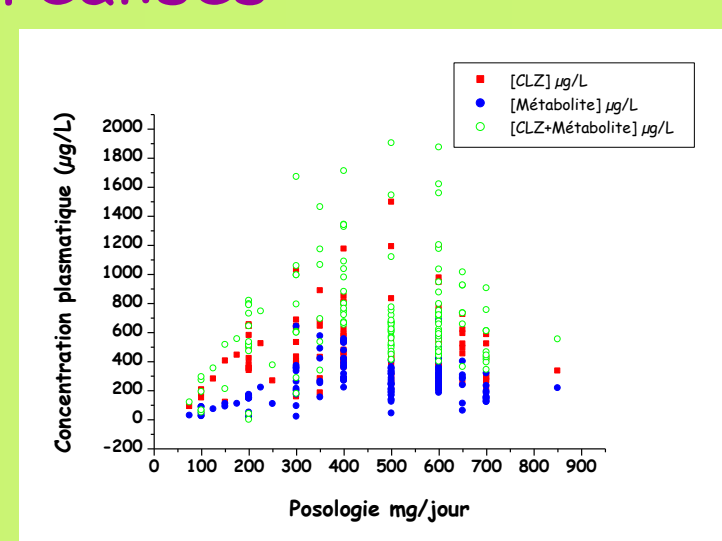
CLOZAPINE et TABAC : adaptation de la posologie

Voie métabolique CYP1A2 et effet inducteur des HAP de la fumée de tabac :
→ clozapine plasmatique

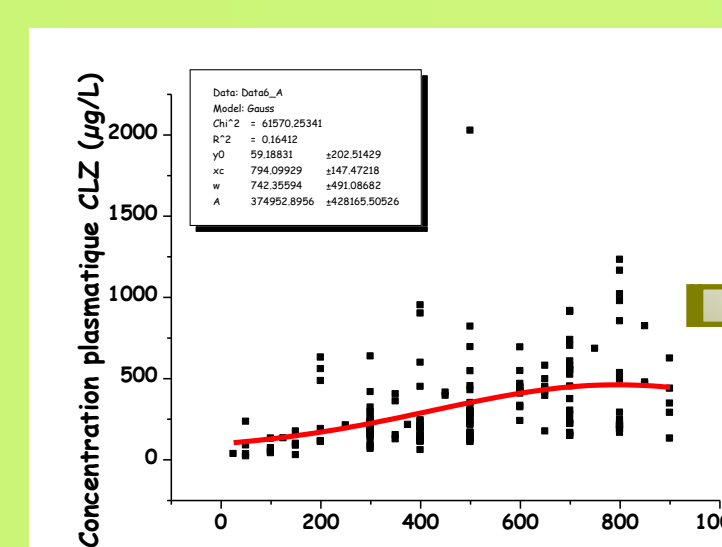
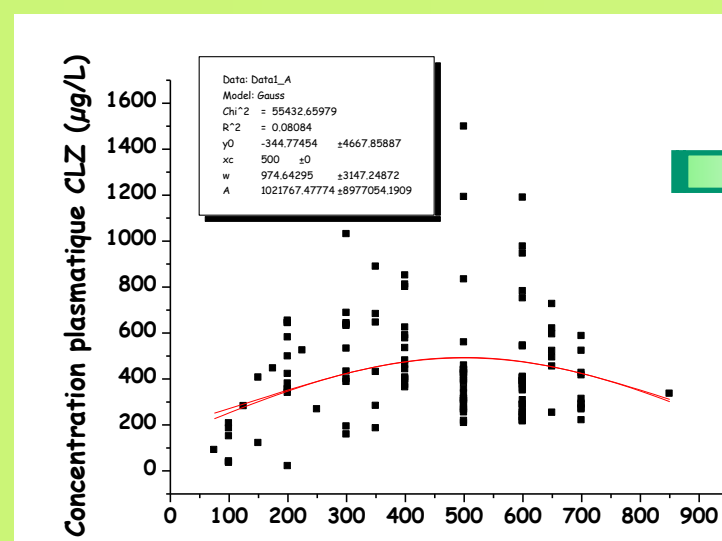
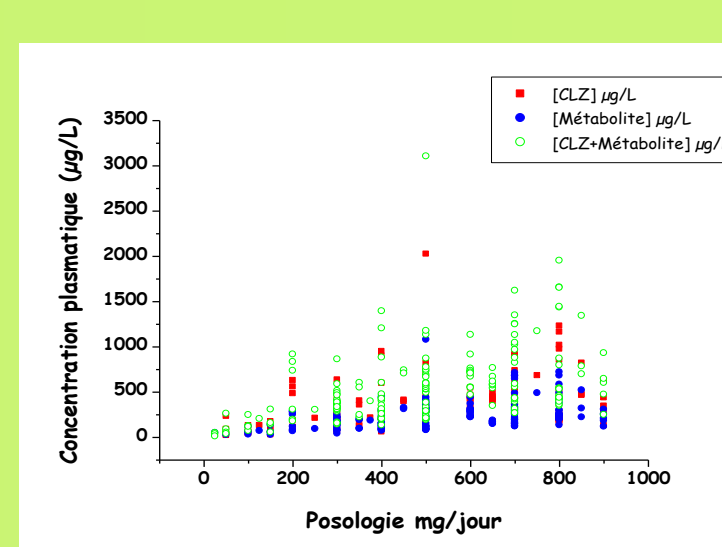
Etude rétrospective de janvier à septembre 2009 : taux plasmatiques /posologie

- 62 patients inclus, sous clozapine à posologie efficace et à l'équilibre plasmatique.
- 320 dosages réalisés

**Patients
non fumeurs**



**Patients
fumeurs**



Posologie moyenne
leponex® 500mg/jour

Posologie moyenne
X 1,5

750mg/j

Adaptation de la posologie
plus longue et aléatoire
chez les patients fumeurs

Patient fumeur,
Leponex® 700mg/j
[clozapine] = 505 µg/L

Arrêt du tabac;
Leponex® 600mg/j

Monitoring plasmatique :
[clozapine] = 762 µg/L

Sans adaptation de la
posologie risque
d'effets indésirables/
surdosage

Patient fumeur
Leponex® 925mg/j
[clozapine] = 630 ± 71 µg/L

Persistance symptômes
négatifs ⇒ 77 tabac

[clozapine] = 451 µg/L

Nette amélioration état clinique
Gestion de la consommation tabac : 77 [clozapine]= 653 µg/L

Concertation pharmacien-clinicien
Introduction solian® + suivi
plasmatique

Ces résultats montrent l'incidence majeure de la consommation de tabac, addiction très présente chez les patients schizophrènes, sur la concentration plasmatique et la réponse clinique, soulignant l'intérêt du MT pour une adaptation personnalisée de la posologie et éviter les surdosages.

Suivi de patients sous RISPERDAL CONSTA®

Le suivi plasmatique de patients sous risperdal consta® permet en cas de décompensation, d'envisager diverses causes corrélées à l'injection (inefficace, rythme), ou relai voie orale, avant de recourir à une augmentation de posologie, de conclure à un échappement thérapeutique.

zone thérapeutique : Fraction active (FA) : rispéridone + métabolite = 25 à 150 µg/L

INCIDENCE DE MANIPULATION :

5 patients d'un même secteur avec
résurgence de la symptomatologie :
Posologie de 25 à 75mg/14j

Hypothèse des cliniciens d'une inefficacité thérapeutique

Dosages plasmatiques : chute des concentrations :
rispéridone et métabolite : <5 µg/L

- Une non-observance thérapeutique est écartée
- injections réalisées en ville par les IDE /structure avec turn-over important des professionnels

Hypothèse d'une manipulation non conforme du Risperdal Consta®
→ changement de l'aiguille IM

Rappel du protocole de reconstitution et d'injection du risperdal consta®
Une formation des IDE libérales est programmée

INCIDENCE RELAI VOIE ORALE - CONSTA® :

Patient :
risperdal® 3mg/j
Introduction consta® 25mg
(FA) = 47,5 µg/L

Résurgence
symptômes
psychotiques

FA = 12 µg/L !!
Arrêt per os à 14j

Réintroduction
voie orale

FA = 58 µg/L

Arrêt voie orale,
injection 25mg active

FA = 50 µg/L

MONITORING PLASMATIQUE & ANALYSE PHARMACOLOGIQUE

SCHIZOPHRENIE RESISTANTE A LA CLOZAPINE

clozapine : médicament de référence de la schizophrénie résistante
zone thérapeutique : 350 - 1000 µg/L

Patients concernés : cliniquement peu ou non
améliorés sous clozapine
fumeurs avérés, ≥ 20 cigarettes/jour

Introduction fluvoxamine : puissant
inhibiteur enzymatique CYP1A2 :
Suspicion phénotype ultra-rapide

Premier patient inclus :

Leponex® 700mg/j prise unique
[clozapine]= 438 ± 93 µg/L
Compliance difficile, plainte du
patient/ nombre comprimés,
refus répartition posologie en 2
prises

fluvoxamine

Signes de surdosage :
constipation, sédation
confusion

[clozapine]= 1864 µg/L

Décision d'une concertation pharmacien - clinicien préalablement à l'introduction de l'association :
programmation de l'adaptation de la posologie et des suivis plasmatiques jusqu'à la concentration cible

Ajustement : Leponex® 300mg/j + fluvoxamine : [clozapine] = 611 ± 136 µg/L
Amélioration clinique MAIS décompensation en fin de journée :

Le patient accepte la répartition en 2 prises / pharmacocinétique de la clozapine

A ce jour, patient cliniquement nettement amélioré, suivi en CMP,
réinsertion sociale, aucune ré-hospitalisation

Depuis, 2 autres patients inclus :

	posologie leponex	Clozapinémie	posologie Leponex + fluvoxamine	Monitoring clozapinémie	Réponse clinique
Patient 2 compliance partielle / refus d'augmenter nb comprimés	400mg/j	233 ± 92 µg/L	200mg/j	667 ± 162 µg/L	nette amélioration compliance
Patient 3 compliance aléatoire	625mg/j	124 ± 38 µg/L	300 puis 400mg/j	184 ± 46 µg/L	aucune amélioration

suspicion d'une non observance en
dépit de la surveillance médicale :
renforcement et comprimés
écrasés

En l'absence de consensus, du risque de surdosage et d'effets délétères qui en
résultent : le recours à l'association à la fluvoxamine fait du MT une obligation,
apportant une alternative de dernier recours pour ces patients.

CONCLUSION : Le monitoring thérapeutique permet un ajustement individualisé de la posologie, de limiter le temps d'hospitalisation, de vérifier la compliance et d'infirmier/confirmer un échappement thérapeutique. Les valeurs plasmatiques mesurées replacées dans un contexte individuel associé aux propriétés pharmacologiques des molécules thérapeutiques représentent une plus-value pour le clinicien.

Depuis 2007, l'activité du laboratoire a enregistré un essor de 46%, consécutif à l'instauration de l'analyse pharmacologique des résultats, soulignant l'intérêt de cette méthode auprès des cliniciens. Ainsi, le pharmacien démontre toute l'importance de ses compétences dans l'optimisation de la prise en charge clinique et thérapeutique des patients schizophrènes.