

Ce numéro est consacré au **Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)** et à la **pharmacogénétique (PG)** des psychotropes, **2 outils complémentaires utiles à l'expertise pharmaceutique clinique pour une médecine personnalisée.**

Contexte : En santé mentale, la réponse au traitement est multifactorielle associant facteurs individuels, environnementaux et génétiques, qui peuvent être responsables d'une inefficacité thérapeutique ou d'une intolérance. L'usage approprié du STP et de la PG peut aider le clinicien à optimiser les doses (notamment en cas de surdosage) et le choix des traitements.

Points de vigilance

- ⇒ Le suivi thérapeutique pharmacologique et la pharmacogénétique sont des outils complémentaires qui contribuent à individualiser la prise en charge médicamenteuse.
- ⇒ Le STP est un outil d'aide à la décision, motivé par un point d'appel clinique.

Toutefois, c'est toujours l'effet clinique qui prime sur les résultats issus du STP ou de la PG.

Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP ou *Therapeutic Drug Monitoring TDM*)

Il consiste à réaliser des dosages de concentrations sanguines de médicaments administrés comparés aux valeurs cibles de référence. Les psychotropes dosés sont ceux pour lesquels la relation « effet – concentration » a été évaluée - *listing sur Hiemke et al., 2018¹*.

Quelles indications ?

- Absence de réponse aux doses thérapeutiques
- Effets indésirables/intolérance
- Suspicion d'une mauvaise adhésion médicamenteuse
- Interactions médicamenteuses ou avec d'autres substances (telles que le tabac)
- Monitoring des patients ayant des pathologies complexes
- Chez le sujet présentant une pharmacocinétique modifiée tel que la femme enceinte, la personne âgée, l'insuffisant rénal, l'enfant
- **Le STP est très fortement recommandé** pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (tel que le lithium)

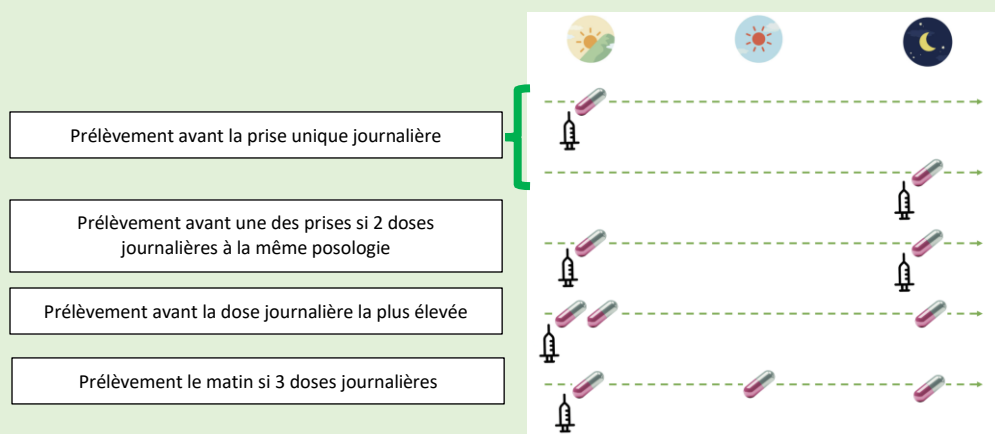
Quand ?

Lors de l'initiation du psychotrope ciblé ou tout au long de sa prescription, lorsqu'une des indications citées précédemment est suspectée ou mise en évidence (doute sur l'observance, modification de traitement à risque d'interaction médicamenteuse, apparition d'une insuffisance rénale ou d'une infection).

Comment ?

- Le prélèvement sanguin doit être réalisé **en résiduel** = lorsque la concentration sanguine est minimale, en fonction des horaires de prise du médicament.

Mise en situation : moment de prélèvement préconisé  en fonction de l'horaire et de la dose du médicament :



Le prélèvement est réalisé sur tube sec.
Il est possible de stocker ces tubes au réfrigérateur et de les faire parvenir dans les 24h au laboratoire.



- Le prélèvement doit être réalisé à **l'état d'équilibre** : lorsque la dose est administrée depuis au moins 5 fois la demi-vie du médicament.

Comment interpréter ?

- La concentration médicamenteuse est comparée à l'intervalle thérapeutique de référence et au seuil toxique s'il existe.
- Les normes de référence sont issues de données populationnelles n'incluant ni les âges extrêmes, ni les pathologies particulières, et évaluées sur une administration *per os*.

Pour aller plus loin

Outils utiles : **tableau HUG, DDI-Predictor/DDI**

https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf

<https://www.ddi-predictor.org/predictor/ddi>



Pour aller plus loin

Des calculs supplémentaires peuvent aider à l'analyse du dosage sanguin :

Le DRC = *Dose Related Concentration* = concentration sanguine / dose journalière

→ Si hors valeur de référence → 2 hypothèses :
Problème d'adhésion et/ou interaction médicamenteuse

Le MPR = *Metabolite Parent Ratio* = concentration métabolite / concentration principe actif

→ Si hors valeur de référence → 2 hypothèses :
interaction médicamenteuse et/ou polymorphisme génétique

Normes de référence dans l'article de Hiemke et al., 2018¹



Cas particulier du lithium

→ **Quels sont les intervalles de référence de lithémie ?** Lors du dosage à H+12, les seuils peuvent varier selon la thymie (dépression, manie), l'âge ou selon la phase du traitement (instauration ou maintenance).

→ **Quel est l'intérêt du dosage du lithium intra érythrocytaire ?**

Le ratio Li érythrocytaire/Li plasmatique **n'est pas recommandé en systématique**, mais il peut être envisagé en cas de signes de surdosage malgré une lithémie plasmatique dans la norme².



Quelques situations qui influencent l'interprétation du STP

Les vomissements répétés : risque de dosage infra thérapeutique.

La détection d'une hypokaliémie peut orienter vers cette hypothèse.

Le tabagisme : risque d'un dosage infra thérapeutique pour les psychotropes métabolisés par le CYP1A2 (ex : clozapine, olanzapine).

Induction enzymatique liée à la combustion des hydrocarbures polycycliques aromatiques (goudrons) des cigarettes (induction maximale si consommation d'au moins 10 cigarettes/j). En cas de sevrage tabagique, risque de STP supra thérapeutique car il n'y a plus d'effet inducteur des substituts nicotiniques.

Le syndrome inflammatoire : risque d'un STP supra thérapeutique.

Il peut majorer la fraction libre des psychotropes fortement liés aux protéines plasmatiques (ex : clozapine, rispéridone, olanzapine, quétiapine, aripiprazole) et inhiber l'activité enzymatique du CYP3A4.

L'augmentation de la CRP à plus de 150mg/L, régulièrement dosée en routine, est un des marqueurs sanguins du syndrome inflammatoire.

La potomanie : risque d'un STP faussement infra thérapeutique, par hémodilution.

Une anomalie de l'ionogramme (hyponatrémie, hypochlorémie) peut orienter vers cette hypothèse.

L'obésité : risque d'un STP infra thérapeutique en cas d'administration par voie IM peu optimisée.

Préconiser l'utilisation d'une aiguille de longueur adaptée à l'IMC des patients.

Si le STP oriente vers un profil métabolique particulier,
un test de pharmacogénétique peut être envisagé en psychiatrie

La pharmacogénétique (PG)

Il s'agit de l'analyse de variants génétiques affectant l'activité d'enzymes, de transporteurs ou de récepteurs impliqués dans le métabolisme des psychotropes (principalement ceux de la superfamille CYP450).

Sur la base du génotype, 4 profils phénotypiques peuvent être prédits :

Type de métaboliseur	Activité enzymatique
Lent (PM)	réduite ou absente
Intermédiaire (MI)	partielle
Extensif (EM)	normale, profil de référence
Ultrarapide (UM)	majorée

Dans quelle indication ?

Suite au STP, quand la concentration ne concorde pas avec la posologie administrée et qu'il y a un doute sur un métabolisme particulier.

Comment ?

- Le prélèvement sanguin peut être fait **à tout moment, indépendamment des prises médicamenteuses**.
- Il doit être associé à un **consentement écrit et éclairé** (formulaire de consentement disponible auprès du laboratoire de biologie)



Le prélèvement est réalisé sur tube EDTA.
Il est possible de stocker ces tubes au **réfrigérateur** avant de les faire parvenir au laboratoire.

Comment interpréter ?

Le choix thérapeutique (modification de posologie, changement de traitement) doit être réalisé en multidisciplinarité (biologiste expert du domaine, psychiatre connaissant l'historique médicamenteux du patient, pharmacien expert de la pharmacocinétique des médicaments).

Outils utiles : Hiemke, DDI Predictor/polymorphism et pharmGKB

Hiemke C et al. Consensus Guidelines for Therapeutic ; Pharmacopsychiatry 2018; 51: 9–62

<https://www.ddi-predictor.org/predictor/polymorphism>

<https://www.clinpgx.org/literature/15061890>



Peut-on réaliser un génotypage en laboratoire d'analyses médicales de ville ?

Oui, mais celui-ci ne sera pas pris en charge et le coût de l'examen, à la charge du patient, est de l'ordre de 800€.

Perspectives

Une réflexion nationale sur un consensus des résultats de pharmacogénétique en psychiatrie est en cours.

¹ Hiemke C, et coll. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. Erratum in: Pharmacopsychiatry. 2018 Jan;51(1-02):e1.

² Camus M, et coll. Comparison of lithium concentrations in red blood cells and plasma in samples collected for TDM, acute toxicity, or acute-on-chronic toxicity. Eur J Clin Pharmacol. 2003 Nov; 59(8-9):583-7.