

Suivi des psychotropes: TDM vs tests pharmacogénétiques

Prof Chin Eap

Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique
Département de Psychiatrie - CHUV

Dr Caroline Samer, Privat-Docent

Service de Pharmacologie & Toxicologie Cliniques
Hôpitaux Universitaires de Genève

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 ?**

Prélèvements sanguins: environ 5 ml sang K3-EDTA décantés ou non sauf exceptions ci-dessous. Autres types de prélèvements possibles, nous contacter si besoin.

=> Eviter les prélèvements avec gel séparateur.

Exceptions: - *lithium*: uniquement 2-4 ml de sang complet natif ou > 0.5-1 ml de sérum décanté.
- *rivastigmine*: uniquement tubes Glucose avec NaF (attention à la stabilité cf. envoi échantillon).

Heure de prise de sang: juste avant la prise du médicament (formes orales), ou juste avant l'injection (formes dépôts).

INSTRUCTIONS POUR LE DOSAGE DES MEDICAMENTS PSYCHOTROPES

Prélèvements sanguins: environ 5 ml sang K3-EDTA décantés ou non sauf exceptions ci-dessous. Autres types de prélèvements possibles, nous contacter si besoin.

=> Eviter les prélèvements avec gel séparateur.

Exceptions: - ***lithium***: uniquement 2-4 ml de sang complet natif ou > 0.5-1 ml de sérum décanté.

- ***rivastigmine***: uniquement tubes Glucose avec NaF (attention à la stabilité cf. envoi échantillon).

Heure de prise de sang: juste avant la prise du médicament (formes orales), ou juste avant l'injection (formes dépôts).

=> important de préciser sous « médicament(s) à doser » si dose du médicament reçue en 1 ou plusieurs prises par jour.

Exceptions: - ***atomoxétine, rivastigmine oral***: prise de sang 60-90 min après la prise du médicament.

- ***rivastigmine patch***: prise de sang 1h avant de changer le patch.

- ***trazodone***: prise de sang 12h après la prise du médicament.

- ***méthadone cinétique***: 1^{ère} prise de sang juste avant la prise de méthadone et 2^{ème} prise de sang 4h après la prise de méthadone. Attention cinétique interprétable uniquement si dose en une seule prise par jour !

Mirtazapine		1 semaine	
Moclobémide	2 jours		
Nortriptyline		1 semaine	
Olanzapine		1 semaine	
Palipéridone orale		1 semaine	
Palipéridone dépôt		Début traitement avec dose de charge: 1 semaine après la 1 ^{ère} injection	Changement de posologie: 3-6 mois
Paroxétine		1 semaine	
Pipampéron	4 jours		
Promazine		1 semaine	
Quétiapine / quétiapine XR	4 jours		
Réboxétine	4 jours		
Risperidone		1 semaine (oral)	2 mois (dépôt)
Rivastigmine	1 jour (oral)	1 semaine (patch)	
Sertindole			3 semaines
Sertraline		1 semaine	
Trazodone / trazodone retard	4 jours		
Trimipramine		1 semaine	
Venlafaxine / venlafaxine ER	4 jours		
Zuclopenthixol		1 semaine (oral et Acutard)	3 mois (dépôt)

=> La plupart des dosages sont effectués deux fois par semaine.

Délai d'équilibration: respecter un délai d'équilibration entre le prélèvement sanguin et le dernier changement de posologie:

Médicament	Délai d'équilibration à posologie constante	
Amisulpride	4 jours	
Amitriptyline		1 semaine
Aripiprazole		2 semaines (oral), 4 mois (dépôt)
Asénapine		1 semaine
Atomoxétine	4 jours	
Bupropion		1 semaine
Chlorprothixène		1 semaine
Citalopram		1 semaine
Clomipramine		1 semaine
Clozapine	4 jours	
Donépézil		2 semaines
Duloxétine	4 jours	
Escitalopram		1 semaine
Fluoxétine		4 semaines
Flupentixol		1 semaine (oral) 3 mois (dépôt)
Fluvoxamine		1 semaine
Galantamine		1 semaine
Halopéridol		1 semaine (oral) 3 mois (dépôt)
Imipramine		1 semaine
Lévomépromazine		1 semaine
Lithium		1 semaine
Lurasidone		1 semaine
Maprotiline		1 semaine
Mémantine		2 semaines
Méthadone (R,S)		1 semaine
Miansérine		1 semaine
Mirtazapine		1 semaine
Moclobémide	2 jours	
Nortriptyline		1 semaine

Palipéridone orale		1 semaine	
Palipéridone dépôt		Début traitement avec dose de charge: 1 semaine après la 1 ^{ère} injection	Changement de posologie: 3-6 mois
Paroxétine		1 semaine	
Pipampérone	4 jours		
Promazine		1 semaine	
Quétiapine / quétiapine XR	4 jours		
Réboxétine	4 jours		
Risperidone		1 semaine (oral)	2 mois (dépôt)
Rivastigmine	1 jour (oral)	1 semaine (patch)	
Sertindole			3 semaines
Sertraline		1 semaine	
Trazodone / trazodone retard	4 jours		
Trimipramine		1 semaine	
Venlafaxine / venlafaxine ER	4 jours		
Zuclopenthixol		1 semaine (oral et Acutard)	3 mois (dépôt)

=> La plupart des dosages sont effectués deux fois par semaine.

En fonction de la demi-vie d'élimination, de l'intervalle de temps entre la prise de sang et la prise de médicament, importance de l'interprétation du résultat

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 ?**

CYP2C19

Antidépresseurs tricycliques:
imipramine, clomipramine,
amitriptyline

Inhibiteur de la pompe à
protons: oméprazole, etc...

Citalopram,
escitalopram

Clopidogrel

Inducteurs:

Barbituriques
Carbamazépine
Phénytoïne
Rifampicine

Inhibiteurs puissants:

Fluvoxamine
Topiramate
Oméprazole, etc
Fluconazole
Voriconazole

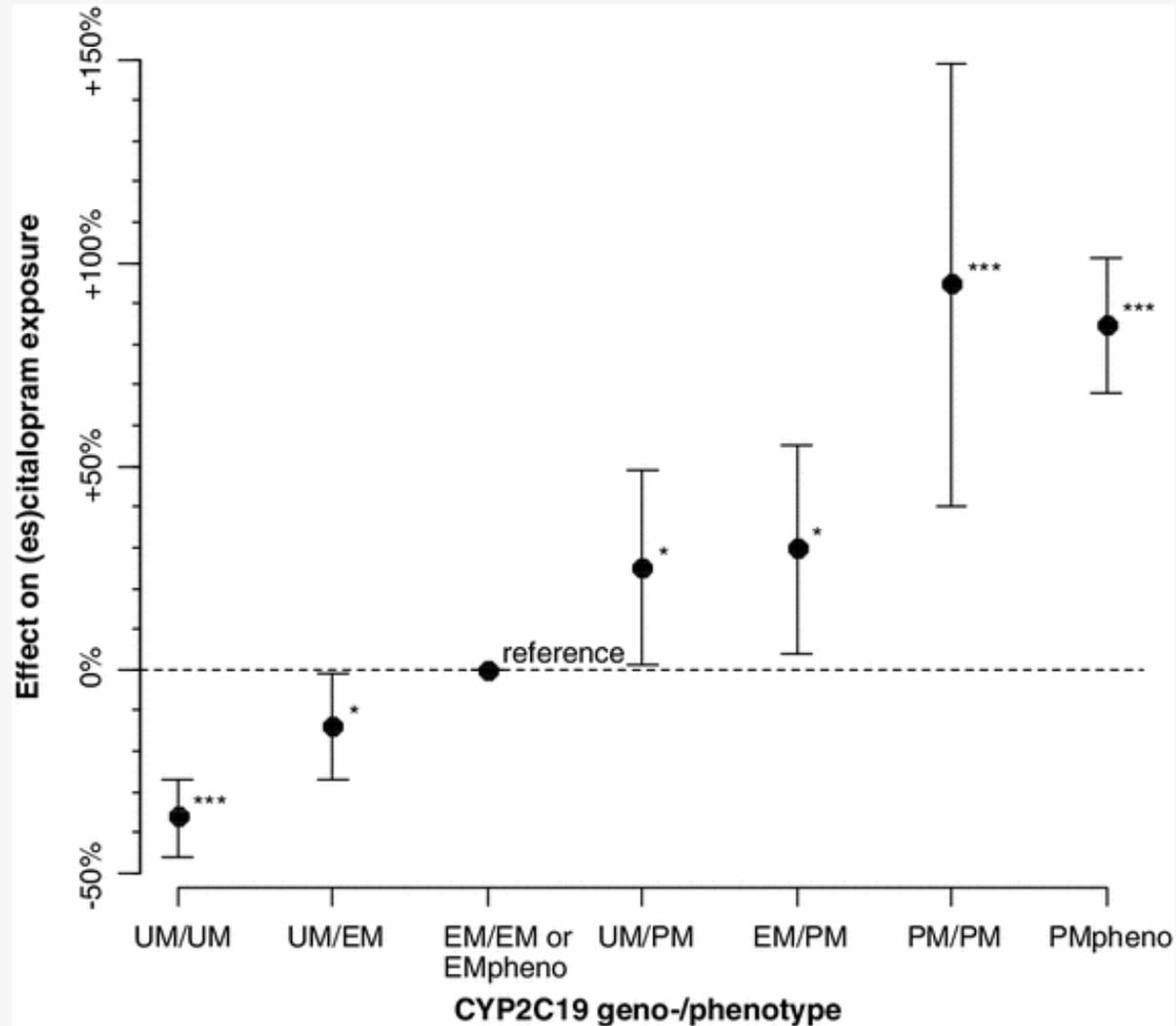
Mauvais métaboliseurs:

3-5% Caucasiens
15-20% Asiatiques

Métaboliseurs ultrarapides:

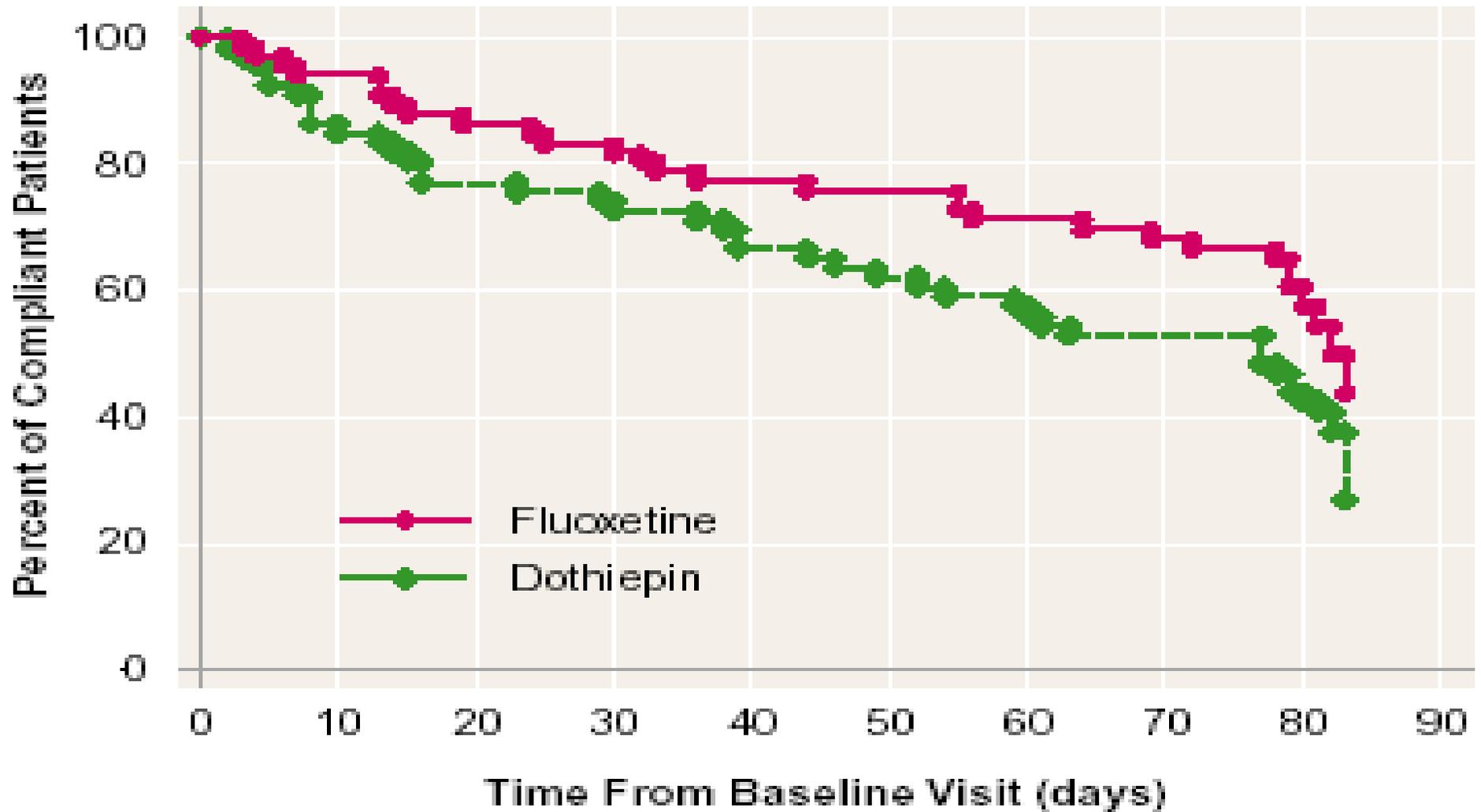
20% Caucasiens
<5% Asiatiques

CYP2C19*17 et (es)citalopram



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-déecté (limite de quantification: 1 ng/ml)
 - **Raisons possibles pour ce taux non-déecté ?**
 - **Importance pour une interprétation du taux (un taux non-déecté 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 !)**



Baisse de l'adhésion médicamenteuse en fonction du temps
Résultats d'une étude avec un pilulier électronique

Thompson C, Am J Psy 2000; 157: 338-343

TDM DES PSYCHOTROPES ET ADHESION MEDICAMENTEUSE:

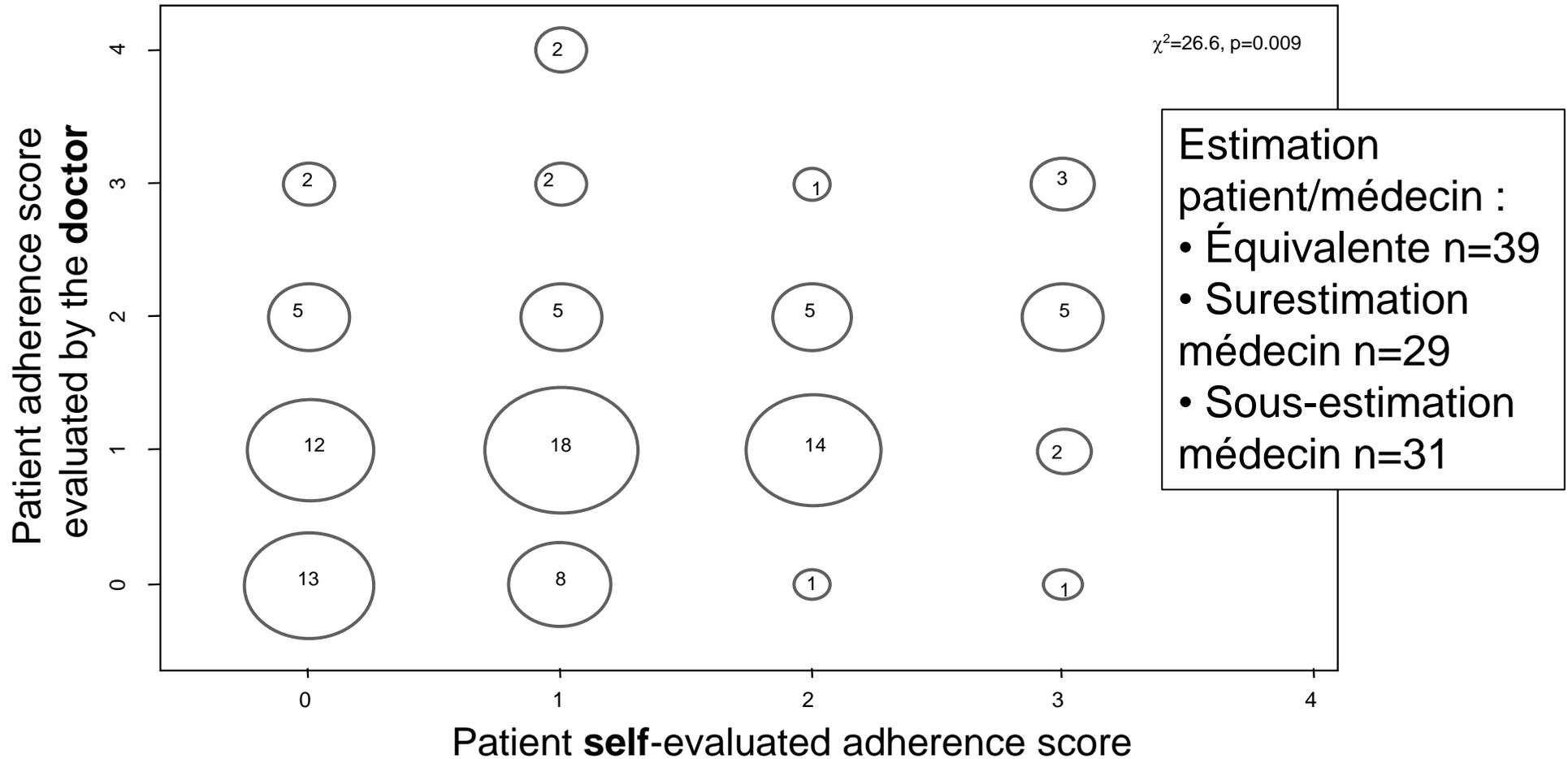
Psychiatrie: traitement à long terme

Dépression: Minimum 6 mois à dose adéquate,
6 mois après la rémission

Dépression récurrente: 2 - 5 ans, généralement à la même dose
que pour la phase aiguë

Schizophrénie: 12 à 24 mois après une rémission complète d'un
premier épisode aiguë
Traitement à très long terme en cas de diagnostic
de schizophrénie avec des épisodes multiples et
des symptômes résiduels

Adhésion médicamenteuse pour les antidépresseurs: Ce qu'en pensent les médecins et ce qu'en disent les patients



Loayza et al. Pharmacopsychiatry. 2012;45(5):204-7.

Suivi thérapeutique **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 **utile**:

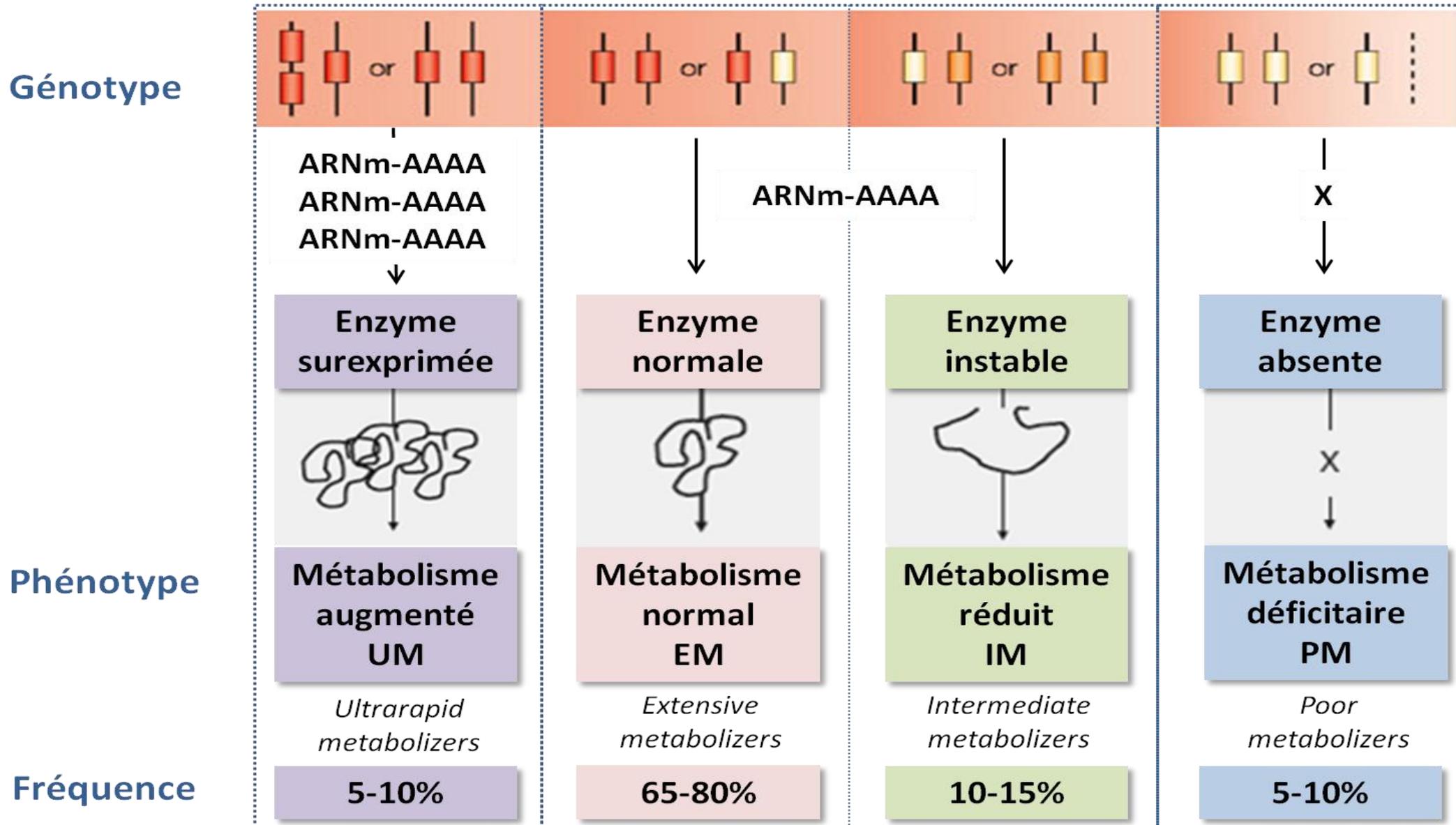
- Absence de marqueur de substitution de l'effet pharmacologique (par ex TP sous anticoagulant)
- Réponse thérapeutique lente (dépression, schizophrénie...)
- Effets secondaires associés à des taux élevés de médicaments difficilement détectables (effets cardiovasculaires, baisse du seuil épileptogène...)
- 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)

Méthodes diagnostiques

Génotypage

Phénotypage

Le polymorphisme génétique du cytochrome P450 2D6 : le Bon, l'Ultrarapide, l'Intermédiaire et le Lent



Comment mesurer l'activité des CYP?

Génotypage:

- Recherche de mutations, délétions, duplications ADN (sang)
- Détermination quantitative du mRNA qui corrèle avec l'activité enzymatique

Phénotypage: Evaluation de l'activité enzymatique in vivo

- Administration d'un substrat test ("probe drug")
- Détermination quantitative de la molécule mère et son métabolite
- Métriques de phénotypage: AUC
CL
ratio AUCp/m
ratio métabolique (MR) plasma/DBS
ratio métabolique urinaire (UMR)

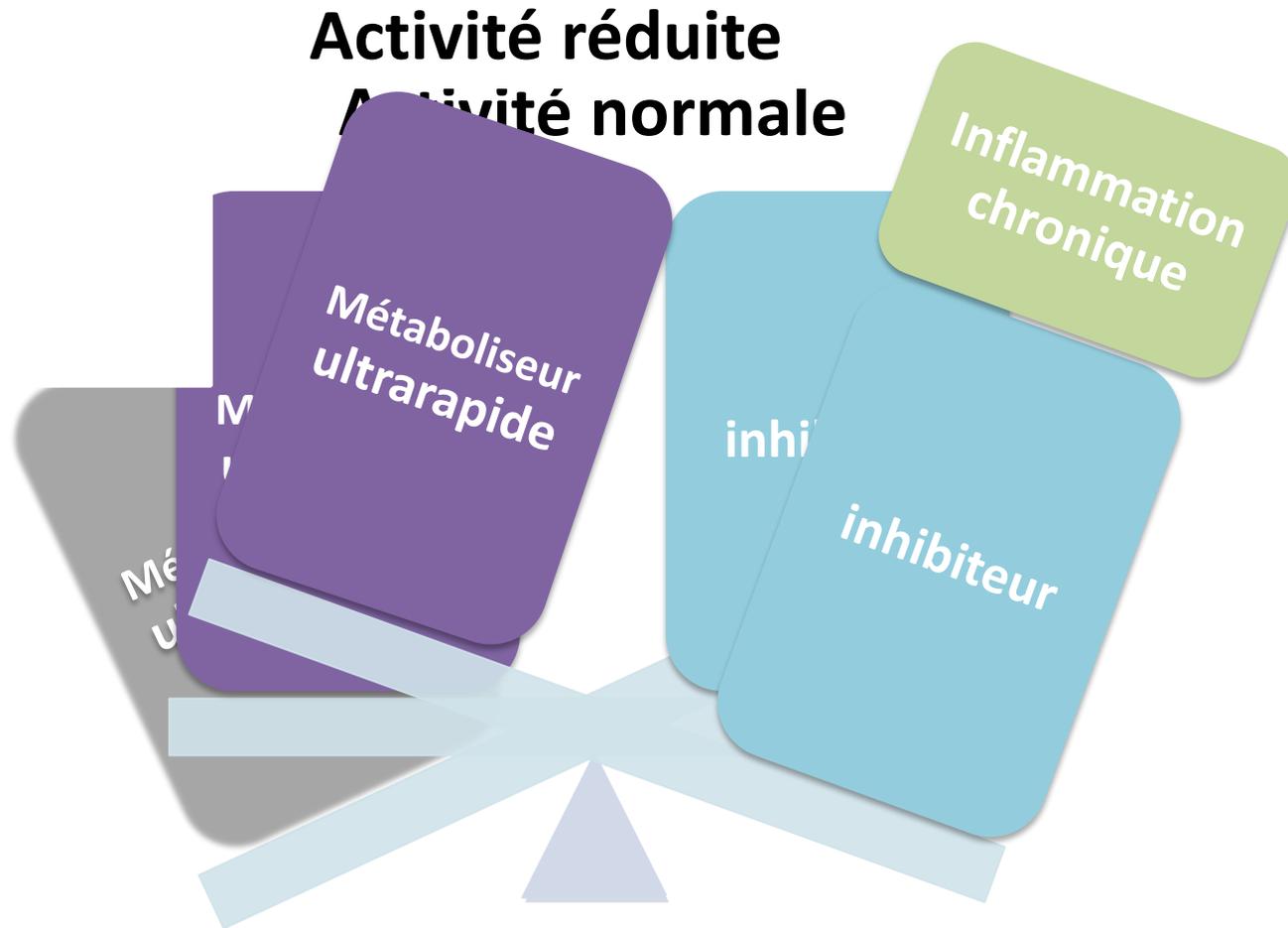
Remboursement des analyses pharmacogénétiques dans le but d'optimiser le traitement médicamenteux (depuis le 1^{er} jan 2017)

- 1) Quand indication à l'administration d'un médicament, ou lors de survenue d'un effet secondaire médicamenteux ou d'une efficacité thérapeutique diminuée ou absente en cours de traitement avec un médicament, pour lequel il existe une relation scientifiquement démontrée entre des effets secondaires médicamenteux significatifs (y compris les effets toxiques) ou une efficacité thérapeutique diminuée ou absente et les mutations génétiques examinées
- 2) Lorsque les mutations génétiques recherchées ne servent pas à poser un diagnostic, à rechercher une prédisposition à une maladie génétique ou à réaliser une typisation tissulaire HLA sans lien avec l'administration du médicament.
- 3) Prescription de l'analyse par tous les médecins sans distinction du titre de spécialité selon la « Liste de la Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie cliniques (SSPTC) des analyses pharmacogénétiques courantes que peuvent prescrire tous les médecins sans distinction du titre de spécialité», version 1.0 du 09.06.2016
- 4) Pour les médicaments ne figurant pas dans la liste de la SSPTC, prescription de l'analyse uniquement par des médecins titulaires du titre postgrade fédéral en pharmacologie et toxicologie cliniques (LPMéd; RS 811.11)

Liste de la Société Suisse de Pharmacologie et Toxicologie cliniques (SSPTC) des analyses pharmacogénétiques courantes que peuvent prescrire tous les médecins sans distinction du titre de spécialité :

médicament	gène
abacavir	HLA-B*5701
carbamazépine	HLA-A*3101 et HLA-B*1502
6-mercaptopurine, azathioprine	TPMT
5-fluorouracile, capécitabine	DPYD
irinotécan	UGT1A1

Phénotypage CYP450



Approche cocktail



Administerer une **combinaison** de **multiples** substrats pour phénotyper de multiples CYPs/transporteurs **simultanément**

Inconvénients potentiels

Interaction PK/PD entre substrats tests

Tolérance aux substrats tests

Méthodes analytiques multiples



Phénotypage:

critères de sélection d'un substrat test



- **Sélectivité** pour une voie métabolique
- Ratio toxicité / sécurité **favorable**
- **Disponibilité** molécule sur le marché
- **Simplicité** d'emploi (voie d'administration, demi-vie)
- **Facilité de détection** par les méthodes analytiques à disposition

Guidance for Industry

Drug Interaction Studies — Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations

U.S. Department of Health and Human Services
Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research (CDER)

February 2012
Clinical Pharmacology

**Substrats test du
cocktail genevois**

Table 5. Examples⁽¹⁾ of Sensitive In Vivo CYP Substrates and CYP Substrates with Narrow Therapeutic Range

CYP Enzymes	Sensitive substrates ⁽²⁾	Substrates with narrow therapeutic range ⁽³⁾
CYP1A2	Alosetron, caffeine , duloxetine, melatonin, ramelteon, tacrine, tizanidine	Theophylline, tizanidine
CYP2B6 ⁽⁴⁾	Bupropion , efavirenz	
CYP2C8	Repaglinide ⁽⁵⁾	Paclitaxel
CYP2C9	Celecoxib, flurbiprofene	Warfarin, phenytoin
CYP2C19	Clobazam, lansoprazole, omeprazole , S-mephenytoin	S-mephenytoin
CYP3A ⁽⁶⁾	Alfentanil, aprepitant, budesonide, buspirone, conivaptan, darifenacin, darunavir, dasatinib, dronedarone, eletriptan, eplerenone, everolimus, felodipine, indinavir, fluticasone, lopinavir, lovastatin, lurasidone, maraviroc, midazolam , nisoldipine, quetiapine, saquinavir, sildenafil, simvastatin, sirolimus, tolvaptan, tipranavir, triazolam, ticagrelor, vardenafil	Alfentanil, astemizole, ⁽⁷⁾ cisapride, ⁽⁷⁾ cyclosporine, dihydroergotamine, ergotamine, fentanyl, pimoziide, quinidine, sirolimus, tacrolimus, terfenadine ⁽⁷⁾
CYP2D6	Atomoxetine, desipramine, dextromethorphan , metoprolol, nebivolol, perphenazine, tolterodine, venlafaxine	Thioridazine, pimoziide

Table 7. Examples of In Vivo Substrates for Selected Transporters⁽¹⁾

Transporter	Gene	Substrate
P-gp	<i>ABCB1</i>	Aliskiren, ambrisentan, colchicine, dabigatran etexilate, digoxin, everolimus, fexofenadine , imatinib, lapatinib, maraviroc, nilotinib, posaconazole, ranolazine, saxagliptin, sirolimus, sitagliptin, talinolol, tolvaptan, topotecan

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)



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



Echantillon capillaire à 2h



Faible volume sanguin (5-10 µl)



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

Avantages du papier buvard (DBS)

- Faible volume de sang requis (5-10 μl)
- Facilité d'échantillonnage (small finger prick)
- Envoi et stockage à température ambiante
- Préparation simple de l'échantillon
- Coût-efficace (matériel, envoi, extraction solvants)





En pratique clinique



Profil pharmacogénétique

Nom, Prénom:

Génotype: CYP 2D6 *5/*4

Phénotype: métaboliseur lent CYP2D6

Retournez la carte pour plus d'informations

En cas de questions, veuillez contacter le centre d'Information Thérapeutique et de Pharmacovigilance,
Service de Pharmacologie et Toxicologie Cliniques,
Hôpitaux Universitaires de Genève

Tél. 022 372 99 36 – Fax 022 372 99 45

Soyez attentifs lors de l'utilisation des médicaments suivants:

Antidépresseurs: amitryptiline, clomipramine, fluoxétine, imipramine, miansérine, mirtazapine, nortriptyline, paroxétine, trimipramine, venlafaxine.

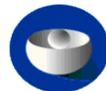
Antipsychotiques: aripiprazole, clozapine, halopéridol, rispéridone, zuclopendixol.

Médicaments cardiovasculaires: carvedilol, diltiazem, flécaïnide, métoprolol, nébivolol, propafénone, propranolol, timolol.

Opioides: codéine, oxycodone, tramadol.

Divers: atomoxétine, dextrométhorphanne, diazépam, diphénhydramine, ondansétron, tamoxifène, toltérodine

Informations PGx pour > 100 médicaments



EUROPEAN MEDICINES AGENCY



PharmGKB



NON-REPONSE A LA QUETIAPINE: CAS 2

- ✓ Patient schizophrène non-répondeur à la quétiapine (malgré dose montée jusqu'à 1200 mg/j) **dose de 1200 mg/j ? Que faire ?**
- ✓ Quétiapine 1200 mg/j: taux plasmatique bas pour la dose: 51 ng/ml (taux attendu vers 230 ng/ml; taux recommandé: 150 – 500 ng/ml)
- ✓ **Adhésion médicamenteuse ? Métabolisme rapide ?**
- ✓ Quétiapine métabolisée par les CYP2D6 et CYP3A
 - ✓ **Faire quels tests ?**
- ✓ Génotype CYP2D6 ultrarapide et phénotype CYP3A ultrarapide
 - ✓ **Quelle alternative pharmacologique ? Augmentation de la dose ? Autres alternatives ?**
- ✓ Réponse au traitement après remplacement de la quétiapine par l'amisulpride (800 mg/j, taux plasmatique de 598 ng/ml, correspondant à la dose): amisulpride éliminée principalement par clairance rénale.

MESSAGES A RETENIR

- ✓ Monitoring thérapeutique utile, en particulier en cas de non-réponse ou d'effets secondaires
- ✓ Prise de sang à faire dans la mesure du possible dans les bonnes conditions (taux basal, à l'équilibre) INTERPRETATION DU RESULTAT TRES UTILE VOIR NECESSAIRE
- ✓ Tests de phénotypage et/ou génotypage utiles et complémentaires selon les cas, à discuter avec les psychopharmacologues / pharmacologues cliniques
- ✓ Le cocktail de phénotypage permet de mesurer simultanément les activités enzymatiques réelles d'un individu (influences génétiques et environnementales) afin de:
 - ✓ Anticiper/quantifier une **interaction** médicamenteuse
 - ✓ Guider l'**individualisation thérapeutique** : adapter la posologie d'un médicament ou le choix de la molécule