

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	9
LISTE DES ABREVIATIONS.....	17
LISTE DES TABLEAUX.....	19
LISTE DES FIGURES.....	20
LISTE DES ANNEXES.....	21
INTRODUCTION - CONTEXTE.....	22

I. PATHOLOGIES – PHARMACOLOGIE EN PSYCHIATRIE.....	24
A. PATHOLOGIES.....	25
1. Syndromes schizophréniques.....	25
a. Généralités.....	25
b. Données épidémiologiques.....	25
c. Physiopathologie.....	25
d. Clinique.....	26
i) Formes de débuts.....	26
ii) Symptômes positifs et négatifs.....	28
iii) Dysfonctionnements cognitifs.....	29
iv) Formes cliniques classiques.....	29
v) Autres formes de schizophrénie.....	29
e. Diagnostic.....	30
f. Prise en charge thérapeutique.....	30
i) Traitements médicamenteux.....	30
ii) Autres traitements.....	31
iii) Surveillance médicale.....	32
2. Troubles bipolaires.....	32
a. Généralités.....	32
b. Données épidémiologiques.....	33
c. Physiopathologie.....	33
d. Classification.....	33

e. Clinique.....	34
i) Episode dépressif majeur.....	34
ii) Episode maniaque.....	34
f. Prise en charge thérapeutique.....	34
i) Traitement préventif.....	34
ii) Traitement des épisodes aigus.....	35
iii) Autres traitements.....	36
3. Syndrome anxiо-dépressif.....	36
a. Généralités.....	36
b. Données épidémiologiques.....	36
c. Physiopathologie.....	36
d. Clinique.....	37
e. Prise en charge thérapeutique.....	37
i) Traitements médicamenteux.....	38
ii) Autres traitements.....	38
B. NEUROTRANSMETTEURS ET STRUCTURES CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LES PSYCHOSES.....	39
1. Voies dopaminergiques.....	39
2. Sérotonine.....	41
3. Autres neurotransmetteurs.....	42
C. MEDICAMENTS ANTIPSYCHOTIQUES.....	43
1. Généralités.....	43
2. Classification en 2 familles.....	44
3. Indications.....	45
4. Administration.....	46
5. Mécanisme d'action.....	46
6. Pharmacocinétique.....	48
7. Effets indésirables.....	49
8. Contre-indications et précautions.....	51
9. Interactions médicamenteuses.....	52
10. Surveillance.....	52

II. SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DES ANTIPSYCHOTIQUES.....	55
A. GENERALITES.....	56
1. Définition.....	56
2. Prérequis.....	57
3. Indications.....	57
4. Niveaux de recommandation.....	58
5. Concentrations cibles.....	59
B. STP EN PRATIQUE AU SEIN DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	62
1. Contexte.....	62
2. Mise au point et validation de la méthode analytique.....	63
3. Réalisation des dosages.....	65
a. Phase pré-analytique : prélèvements sanguins.....	65
b. Phase analytique : méthode de dosage en routine.....	66
c. Phase post-analytique : interprétation du résultat.....	68
III. TRAVAIL PERSONNEL : étude descriptive des concentrations plasmatiques d'antipsychotiques sur une cohorte de patient de psychiatrie	70
A. OBJECTIFS.....	71
B. PATIENTS ET METHODES.....	71
1. Patients.....	71
2. Critères d'inclusion.....	73
3. Analyses des données.....	73
C. RESULTATS.....	74
1. Critères d'inclusion.....	74
2. Description de la population étudiée.....	74
3. Concentrations sanguines observées.....	76
4. Adaptation de posologie.....	79
5. Relations concentration/toxicité et concentration/efficacité clinique.....	83
D. DISCUSSION.....	84

CONCLUSION.....	88
BIBLIOGRAPHIE.....	89
ANNEXES.....	91

LISTE DES ABREVIATIONS

ACN : Acétonitrile

AGNP : Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry

AP : Antipsychotiques

APHM : Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille

BZD : Benzodiazépine

CIM : Classification internationale des maladies

CHU : Centre hospitalier universitaire

CPK : Créatine phosphokinase

CQ : Contrôle de qualité

CYP : Cytochrome

D2 : Récepteur dopaminergique 2

DA : Dopamine

DSM : Manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux

EDTA : Ethylène diamine tétra-acétique

EI : Effet indésirable

Eis : Etalons internes

EMA : European Medicines Agency

IH : Insuffisance hépatique

IM : Intramusculaire

IMAO : Inhibiteur de monoamine oxydase

IR : Insuffisance rénale

IRSNA : Inhibiteur mixtes de la recapture de la sérotonine et noradrénaline

ISRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine

IV : Intraveineuse

LC MS/MS : Chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem

NAP : Neuroleptique d'action prolongée

NH₄COOH : Ammonium formate

PD : Pharmacodynamie

PK : Pharmacocinétique

RD : Récepteur à la dopamine

SNC : Système nerveux central

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

TB : Trouble bipolaire

TDM : Therapeutic drug monitoring

TTT : Traitement

UPLC : Ultra performance liquid chromatography

VO : Voie orale

5HT : Récepteur sérotoninergique

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Classification des AP classiques.....	44
Tableau 2. Classification des AP de seconde génération.....	45
Tableau 3. Concentrations thérapeutiques et caractéristiques des AP étudiés.....	61
Tableau 4. Description du nombre de dosage inclus dans l'étude.....	74
Tableau 5. Description de la population étudiée.....	75
Tableau 6. Posologie en fonction du mode d'administration des AP.....	76
Tableau 7. Posologie (mg/jour) en fonction du poids décrit par molécules.....	76
Tableau 8. Description des concentrations obtenues lors des dosages des AP.....	77
Tableau 9. Nombre d'adaptation de posologie.....	80
Tableau 10. Présence d'EI et état clinique en fonction des concentrations.....	83

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Voies dopaminergiques.....	40
Figure 2. Mécanisme d'action des AP, exemple d'induction d'EI notamment l'hyperprolactinémie par les AP de première génération.....	44
Figure 3. Mécanisme d'action des AP par diminution de la transmission dopaminergique...	47
Figure 4. Affinité des AP atypiques aux différents récepteurs.....	48
Figure 5. Représentation d'un suivi des concentrations plasmatiques résiduelles d'un médicament.....	59
Figure 6. Schéma de la méthode LCMS/MS.....	63
Figure 7. Arbre décisionnel lors du STP d'après l'article de Hiemke.....	69
Figure 8. Résumé des étapes du STP d'après l'article de Hiemke.....	69
Figure 9. Concentrations d'aripiprazole en fonction de la posologie.....	77
Figure 10. Concentrations d'halopéridol en fonction de la posologie.....	78
Figure 11. Concentrations d'olanzapine en fonction de la posologie.....	78
Figure 12. Concentrations de quetiapine en fonction de la posologie.....	79
Figure 13. Graphique résumant le nombre de résultat de dosage dans les cibles.....	80
Figure 14. Impact de l'adaptation sur les concentrations d'aripiprazole : cas de patients.....	82
Figure 15 : Exemple d'un cas patient d'adaptation de posologie en échec clinique.....	82

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1. Tableau récapitulatif des caractéristiques des AP dosés au laboratoire de Pharmacologie Clinique à la Timone.....	91
Annexe 2. Interactions pharmacocinétiques des AP.....	98
Annexe 3. Interactions pharmacodynamiques des AP.....	100
Annexe 4. Poster représentant la validation de la méthode analytique du dosage des AP au sein du service de Pharmacologie Clinique.....	102
Annexe 5. Exemple de bon de demande de dosage par les différents services hospitaliers.	103
Annexe 6. Fiche de renseignements à remplir lors des demandes de dosages d'AP.....	104
Annexe 7. Caractéristiques de la population selon la molécule dosée.....	105
Annexe 8. Poster présenté lors de mon stage de 5 ^{ème} année hospitalo-universitaire.....	109

INTRODUCTION - CONTEXTE

La psychiatrie est une spécialité médicale, existant depuis plus de deux siècles, consacrée à l'étude et aux traitements des maladies mentales. Le terme « psychiatrie » apparaît en 1802 par un médecin allemand, J.-C Reil. Cette discipline connaît une expansion majeure depuis ces dernières décennies. Elle touche divers domaines allant de la philosophie à des sciences humaines, biologiques et médicales.

Au sein de cette spécialité, de nombreux traitements appelés psychotropes existent dont la consommation en France ne cesse d'augmenter. En 2010, 18% des adultes déclarent avoir pris au moins un médicament psychotrope au cours des 12 derniers mois (1) (2). La France étant un des pays qui consomme le plus de médicaments psychotropes dans le monde, et parfois sans réelles indications ou prescriptions, fait de ce sujet un problème de santé publique.

Par ailleurs, la psycho-pharmacothérapie est souvent perçue comme insatisfaisante en termes d'efficacité et d'effets indésirables. Les cliniciens ont eux-mêmes conscience de l'inefficacité relative que certains traitements actuels présentent, par rapport à d'autres disciplines médicales. Les traitements sont difficiles à équilibrer de par l'importante variabilité interindividuelle, les problèmes d'observance et les interactions potentielles.

Ainsi, il est important d'améliorer la rigueur des prescriptions en réévaluant régulièrement la balance bénéfice/risque, en effectuant un suivi thérapeutique et une éducation des patients.

Dans ce contexte, il est essentiel d'optimiser la prise en charge à l'échelon individuel en particulier avec l'aide du suivi thérapeutique pharmacologique (STP) qui est une discipline spécialisée dans la surveillance des concentrations sanguines de médicaments.

Le but de notre travail a été d'étudier l'intérêt du STP de 5 antipsychotiques (AP) (amisulpride, aripiprazole, quetiapine, olanzapine, halopéridol), effectué à l'hôpital, chez les patients en psychiatrie.

Pour cela, nous réaliserons dans un premier temps, un rappel des principales pathologies, neurotransmetteurs et traitements AP actuels.

Ensuite, nous présenterons le STP et son intérêt en psychiatrie.

Pour terminer, nous exposerons les résultats des premiers dosages réalisés durant mon stage hospitalo-universitaire au sein du service de Pharmacologique Clinique de l'hôpital de la Timone.

Durant ce stage d'un an, j'ai participé à la mise en place d'une nouvelle méthode analytique par LCMS/MS pour le dosage des psychotropes (**Annexe 8**). J'ai effectué les dosages [de l'extraction à l'interprétation des résultats] de ces molécules nouvellement dosées au sein du laboratoire. Puis, j'ai procédé au recueil des premiers résultats patients qui a suivi la mise en place du dosage.

I. Pathologies – Pharmacologie en psychiatrie

A. PATHOLOGIES

1. Syndromes schizophréniques

a. Généralités

Eugen Bleuer, contestant le terme « démence précoce » jusque-là utilisé par Emil Kraepelin, le remplace par le terme schizophrénie en 1911. Ce terme schizophrénie vient du grec *schizein* (=fendre) et de *phrēn* (=pensées, esprit), d'où le nom « division de pensées. E. Bleuer considérait cette affection comme un groupe syndromique caractérisé par un élément clinique fondamental, qui est la dissociation des fonctions psychiques, avec perte de l'unité de la personnalité et sentiment de perte de l'intégrité corporelle, rupture du contact avec la réalité et tendance à se replier dans un monde intérieur.

b. Données épidémiologiques

Il s'agit d'une maladie ubiquitaire. Le début des troubles se situe entre 15 et 35 ans. Il existe des formes rares, avant 10 ans (schizophrénie à début infantile) et après 50 ans (schizophrénie à début tardif). La schizophrénie concerne environ 0,7% de la population mondiale, dont 600.000 personnes en France. Elle sévit dans toutes les régions du monde mais semble plus fréquente en milieu urbain et chez les migrants. La maladie touche aussi bien les femmes que les hommes.

Dans 35 % à 40 % des cas, elle se manifeste par des débuts aigus, avec des bouffées délirantes. Une hospitalisation est souvent nécessaire lors du premier épisode. Concernant les premières prises en charge hospitalières, elles ont souvent lieu avant 25 ans chez les hommes et entre 25 et 35 ans chez les femmes. Il existe une surmortalité élevée chez les schizophrènes, notamment par suicide, estimée à 10%.

c. Physiopathologie

La schizophrénie est une pathologie décrite depuis plus d'un siècle, cependant, la physiopathologie de ce trouble reste encore imprécise.

Plusieurs hypothèses existent : l'hypothèse génétique, neurobiochique, neurodéveloppementale, socio-environnementale et psychologique.

La composante génétique est présente dans la physiopathologie de la schizophrénie. Les sujets qui ont dans leur famille un parent proche souffrant de schizophrénie ont une probabilité plus élevée de développer la pathologie.

Mais, d'autres voies de recherche ont montré des changements morphologiques au niveau cérébral chez les schizophrènes (3). D'ailleurs cela entraîne des modifications des systèmes concernant les neurotransmetteurs et l'activité des récepteurs.

Au début des années 60, le mécanisme d'action des neuroleptiques a été découvert. C'est à partir de cela que l'hypothèse d'un hyperfonctionnement dopaminergique a été soulevée. La symptomatologie de la schizophrénie serait liée à un excès de dopamine, à un fonctionnement excessif de certaines voies dopaminergiques dans le cerveau ou une stimulation excessive des récepteurs à la dopamine. La dopamine est un neurotransmetteur synthétisé à partir de la tyrosine. Les principales voies fonctionnelles sont :

- La voie nigrostriée
- La voie mésolimbique
- La voie mésocorticale

D'autres systèmes de neurotransmission sont aussi évoqués, le système glutamatergique, le système gabaergique et le système sérotoninergique (cf. neurotransmetteurs et structures cérébrales impliquées dans les psychoses)

La perturbation de l'équilibre de leur fonctionnement pourrait être responsables des troubles de la schizophrénie.

C'est une pathologie dont l'expression clinique est complexe et dont les facteurs étiologiques semblent multiples.

d. Clinique

i) Formes de début

Il existe deux formes de début de la pathologie. On distingue les débuts brutaux des débuts progressifs.

En ce qui concerne le début brutal (50 à 65% des cas), différents modes de début sont retrouvés :

- accès psychotique aigu ou bouffée délirante aigue dans 10 à 20% des cas ;
- syndrome confuso-onirique : prédominance de la discordance et de l'incohérence idéoverbale ;
- trouble des conduites, du comportement, à type de crise clastique, d'hétéro- ou d'auto-agressivité, d'automutilations atypiques, de fugue ou de voyage pathologique. Un rationalisme morbide et des justifications inadaptées de l'acte sont souvent mis en avant par le patient ;
- épisode maniaque, dépressif ou mixte incomplet avec symptômes atypiques, associant des éléments dissociatifs :
 - épisode dépressif atypique : présence d'une froideur affective, d'associations incohérentes, de thématique délirante non systématisée le plus fréquemment (possession, filiation, mysticisme, persécution...), de geste suicidaire de motivation bizarre ;
 - épisode maniaque atypique : présence de barrages, de fading, symptomatologie délirante non congruente à l'humeur, participation affective anxiouse intense, présence d'hallucinations...

En ce qui concerne le début insidieux ou progressif (35 à 50% des cas), il existe dans ce cas une rupture avec l'état antérieur du sujet :

- modification de la personnalité et de l'affectivité (froideur des affects, ambivalence affective, intérêts récents, gout prononcé pour des activité inhabituelles) ;
- affaiblissement physique et psychique (clinophobie, apragmatisme, incurie, diminution du rendement intellectuel, chute des résultats scolaires, modification du caractère, désintérêt pour ses activités habituelles, activités bizarres nouvelles et étranges) ;
- trouble des conduites sexuelles, vécu avec détachement sur le plan des affects (prostitution, sadisme, masochisme, sadomasochisme, transsexualisme, travestisme) ;
- trouble atypique des conduites alimentaires (anorexie, boulimie, grignotage...) ;
- conduites addictives uniques ou multiples à visée autothérapeutique ;
- symptomatologie pseudo-névrotique (obsessions étranges, comportement très stéréotypé, aucune lutte anxiouse, éreutophobie, nosophobie, dysmorphophobie annonçant fréquemment une idée délirante).

ii) Symptômes positifs et négatifs

Les symptômes de la schizophrénie se classent dans deux catégories, les symptômes positifs et les symptômes négatifs. Ils varient d'une personne à l'autre et ne sont pas toujours simultanément présents.

Les symptômes positifs, ou manifestations productives sont les suivants : hallucinations ; idées délirantes ; troubles de la pensée et troubles du comportement avec désorganisation, mégalomanie, pensées bizarres ; réticence ; méfiance ; hostilité ; tension ; maniérisme ; excitation.

Les symptômes négatifs, ou déficit des fonctions cognitives, sociales et affectives, se traduisent par une réduction des activités. Ils sont représentés par : un émoussement des affects ; une apathie ; un apragmatisme ; un retrait social ; un retrait affectif ; une anhédonie ; des préoccupations somatiques ; une anxiété ; un sentiment de culpabilité ; une tendance dépressive ; un ralentissement moteur. Ces symptômes sont plus difficiles à traiter que les symptômes positifs.

iii) Dysfonctionnements cognitifs

Des dysfonctionnements cognitifs sont retrouvés dans la schizophrénie notamment des troubles de la mémoire verbale, de l'attention, des fonctions cognitives, des fonctions motrices et de la fluence verbale.

iv) Formes cliniques classiques

- **Schizophrénie paranoïde** : c'est la forme la plus fréquente. Le début est souvent plus tardif que dans l'hébéphrénie. On observe une prédominance de l'activité délirante paranoïde.
- **Schizophrénie hébéphrénique** : il s'agit de la deuxième forme clinique la plus fréquente. Le début est précoce, entre 15 et 20 ans, souvent progressif, insidieux. Il existe une

prédominance de la dissociation dans les domaines psychique, affectif et comportemental. On note une pauvreté ou l'absence de délire.

- **Schizophrénie pseudo-psychopathique ou héboïdophrénie** : elle est caractérisée par des troubles du comportement du type conduites anti-sociales, délinquance, une impulsivité, associés à une froideur affective.
- **Schizophrénie simple** : il s'agit fréquemment d'une personnalité schizoïde pré morbide. L'évolution de la maladie est lentement progressive. Il n'y a pas de délire au premier plan. On note une pauvreté des relations affectives avec le monde extérieur et l'entourage familial, une absence d'investissement, une tendance à l'isolement, une organisation ritualisée et stéréotypée de la vie. Cela entraîne un handicap social.
- **Schizophrénie pseudo-névrotique** : le début des troubles est souvent d'allure névrotique. Le diagnostic est difficile. La symptomatologie peut être phobique, obsessionnelle, hystérique atypique. La présence de symptômes dissociatifs, d'idées délirantes est observée. Les troubles de l'affectivité sont souvent importants.
- **Schizophrénie dysthymique** : il s'agit d'une forme périodique associant des épisodes délirants aigus et des troubles de l'humeur. Il existe une dissociation discrète en inter épisodes.
- **Schizophrénie à début infantile** : le début apparaît vers l'âge de 3 ans. Le mode de début est insidieux. Le tableau clinique est proche de celui de l'adulte, avec idées délirantes, hallucinations. On remarque une pauvreté du langage par rapport aux enfants du même âge, une pauvreté des fonctions motrices et des troubles cognitifs.
- **Schizophrénie à début tardif** : le tableau est identique à celui de la psychose hallucinatoire chronique.

v) Autres formes de schizophrénie

D'autres formes cliniques selon l'évolution peuvent être notées : les troubles schizophréniformes, les troubles psychotiques brefs, la paranoïa, les troubles psychotiques

atypiques, les troubles schizoaffectifs, les troubles délirants, les troubles psychotiques partagés, les psychoses mono-symptomatiques, les dysmorphophobies et les formes délirantes.

e. Diagnostic

La symptomatologie s'axe autour de 3 signes essentiels : la dissociation, le délire paranoïde et l'autisme.

On pose le diagnostic de schizophrénie devant :

- un début après l'âge de 15 ans
- la présence d'un syndrome dissociatif, avec ou sans syndrome délirant, avec ou sans repli autistique
- la détérioration du fonctionnement antérieur (professionnel, social, personnel) ;
- une évolution constante des troubles sur au moins 6 mois (présence de symptômes continus) ;
- l'absence d'étiologie organique ou de prise de substances toxiques expliquant les troubles constatés

f. Prise en charge thérapeutique

La prise en charge thérapeutique de la schizophrénie est pluridisciplinaire et nécessite un travail en réseau.

i) Traitement médicamenteux

Les antipsychotiques (AP) atypiques (2^e génération) : ils doivent être prescrits en première intention (surtout chez l'adolescent).

- ils sont efficaces sur les symptômes positifs (comparables aux antipsychotiques classiques) ;
- ils sont plus efficaces sur les symptômes négatifs ;
- ils entraînent moins d'effets secondaires extrapyramidaux ;
- ils entraînent moins d'effets métaboliques endocriniens.

Les molécules utilisées sont : l'aripiprazole (Abilify®), l'amisulpride (Solian®), l'olanzapine (Zyprexa®), le rispéridon (Risperdal®).

La durée minimale de prescription est de 4 à 6 semaines à dose efficace pour juger de l'efficacité du traitement. Un antipsychotique de classe différente sera essayé si le traitement est inefficace. En dernière intention, on peut utiliser la clozapine (Leponex®) en surveillant la numération formule sanguine (risque d'agranulocytose).

Les AP de première génération : ils existent sous forme per os ou intramusculaire (voir partie médicaments antipsychotiques)

Les neuroleptiques à action prolongée ou retard : les neuroleptiques retard ne doivent être envisagés que si l'observance thérapeutique est impossible. La voie d'administration est intramusculaire (IM) exclusivement. La durée d'action varie de 2 à 4 semaines. La demi-vie est de 3 semaines environ. Les avantages de ce traitement sont de faciliter la prise du traitement, et d'avoir la certitude de la compliance et de l'observance thérapeutique. Ses inconvénients sont : épuisement de l'effet en fin de prise, dystonie aigue et rigidification.

Les traitements sédatifs : les benzodiazépines (BZD) sont utiles en cas d'angoisse majeure, des neuroleptiques sédatifs peuvent être utilisés en cas d'agitation importante ou de raptus anxieux. Il est nécessaire de réaliser un électrocardiogramme lors d'une association avec les autres neuroleptiques ou AP car il existe un risque d'allongement de l'espace QT.

Les antidépresseurs : ils sont indiqués dans le cas de dépression post-psychotique, d'épisode dépressif dans le cadre d'un trouble schizoaffectif, et dans le traitement de la symptomalogie déficitaire du schizophrène.

Les thymorégulateurs : en présence de troubles de l'humeur, les anticonvulsivants pourraient être une alternative intéressante sur le plan symptomatique.

ii) Autres traitements

Les traitements médicamenteux cités précédemment ne dispensent pas des psychothérapies.

Il existe dans la prise en charge du patient schizophrène des psychothérapies de soutien, des psychothérapies cognitives et comportementales, des psychothérapies d'inspiration ou d'orientation psychanalytique, une thérapie familiale ainsi que des mesures de sociothérapie

(centre d'accueil thérapeutique, appartements thérapeutiques, visites à domicile d'infirmiers...).

L'information et l'accompagnement psychosocial semblent indispensables pour l'entourage du malade afin de travailler sur la déculpabilisation de la famille, l'importance de l'hospitalisation en cas de décompensation aigue et la prise en charge précoce des symptômes.

iii) Surveillance médicale

Les patients psychotiques présentent des risques cardiovasculaires, d'obésité, d'insulinorésistance et des anomalies lipidiques plus importants que la population générale ; l'écart de mortalité serait d'environ 15 ans avec cette dernière (4).

Le traitement par les AP comporte de nombreux effets indésirables et peuvent majorer le risque d'apparition de syndrome métabolique et d'accident cardiovasculaire, il est donc important que le patient soit suivi régulièrement.

Ainsi, une surveillance de l'effet sédatif, de la tension artérielle, de la température, du transit, de la diurèse, des troubles de la vigilance, d'une hydratation suffisante et la recherche de troubles extrapyramidaux doivent être faites régulièrement (5) (6) (7) (8).

2. Troubles bipolaires

a. Généralités

Le trouble bipolaire (TB), autrefois appelé psychose maniaco-dépressive, est une maladie au long cours qui entraîne des dérèglements de l'humeur. Cette notion apparaît dans les années 1960.

Ces troubles appartiennent à la catégorie des troubles de l'humeur au même titre que les troubles unipolaires (ou dépressifs récurrents), les troubles dysthymiques et cyclothymiques et les troubles de l'adaptation avec humeur dépressive.

Ce trouble se caractérise par une alternance d'épisodes dépressifs et d'excitations maniaques.

b. Données épidémiologiques

La prévalence du TB est classiquement de 1%. L'âge de début est précoce. Cette pathologie touche fréquemment l'adolescent et plus de la moitié des sujets atteints présentent des troubles avant l'âge de 18 ans. Le sex-ratio du trouble bipolaire est de 1 femme pour 1 homme. Cette pathologie touche autant les hommes que les femmes, quels que soient le niveau socioculturel ou l'origine ethnique. Elle est souvent associée à d'autres troubles mentaux, notamment l'alcoolisme ou la toxicomanie.

c. Physiopathologie

La physiopathologie des troubles bipolaires n'est pas clairement définie. Cependant l'implication de facteurs génétiques est clairement établie.

L'étiologie de ces troubles reposeraient sur un mauvais fonctionnement des neurones qui produisent les neurotransmetteurs monoamines (noradrénaline, sérotonine et dopamine), puis l'acétylcholine.

De plus, certains facteurs de risque environnementaux sembleraient être liés à la pathologie notamment les traumatismes dans l'enfance et les stress environnementaux plus tardifs.

d. Classification

Le TB se manifeste par la succession d'épisodes dépressifs ou maniaques, avec des intervalles libres de tous symptômes entre les accès thymiques. Selon le type d'épisode thymique, il existe une classification en trois sous-classes :

- bipolaire I : manie nécessitant une hospitalisation, plus dépression nécessitant ou non une hospitalisation ;
- bipolaire II : forme atténuée du type I se caractérise par une dépression nécessitant une hospitalisation, plus hypomanie ou manie modérée (hospitalisation non nécessaire)
- bipolaire III : appelé également dépression pseudo-unipolaire

e. Clinique

Le TB se définit par la succession d'accès dépressifs et/ou d'accès maniaques, avec entre les accès des intervalles libres de tout symptôme clinique thymique.

i) Episode dépressif majeur

Il est nécessaire d'évaluer le nombre, l'intensité et le retentissement des symptômes dépressifs tels une tristesse permanente de l'humeur indépendante des circonstances extérieures, une diminution de l'activité, une perte d'intérêt, des manifestations mélancoliques et psychotiques (sentiment de culpabilité, inhibition intellectuelle, hallucinations, idées suicidaires...), un ralentissement psychomoteur, des troubles du sommeil...

Le diagnostic d'épisode dépressif majeur (ou caractérisé) repose sur la présence d'au moins cinq des critères ci-dessus pendant au moins 2 semaines.

ii) Episode maniaque

Un épisode maniaque se définit comme une période, délimitée dans le temps, d'excitation, de confiance en soi exagérée avec élévation d'une humeur expansive ou irritable. L'exaltation euphorique et excessive peut aboutir à l'extravagance, au dévergondage (notamment sexuel), au discrédit social. Lors d'un accès maniaque aigu, on peut observer une agitation extrême et théâtrale avec logorrhée, excitation verbale débridée, une diminution des besoins de sommeil et de nourriture mais également une irritabilité et une agressivité.

f. Prise en charge thérapeutique

i) Traitement préventif

L'instauration d'un traitement préventif ne doit se faire qu'après avoir reconstitué de façon précise l'histoire du trouble de l'humeur. Devant la notion de bipolarité, un traitement thymorégulateur doit être mis en place. Le traitement préventif est un traitement le plus souvent à vie.

- **Sels de lithium** : les sels de lithium constituent le traitement de première intention. Le lithium est indiqué dans la prévention des épisodes maniaques et des épisodes dépressifs.
- **Carbamazépine** : la carbamazépine est indiquée en cas de contre-indication, de résistance ou de mauvaise tolérance au lithium.
- **Valpromide et divalproate de sodium** : le valpromide et le divalproate de sodium sont indiqués en cas de contre-indication ou de résistance au lithium.
- **Autres thymorégulateurs** : il existe également d'autres anticonvulsivants utilisés comme thymorégulateurs comme la lamotrigine, la gabapentine ou le topiramate.

ii) Traitement des épisodes aigus

En ce qui concerne le traitement des épisodes maniaques, selon un consensus d'experts, en première intention un traitement par thymorégulateur seul est prescrit. Le choix du thymorégulateur se porte vers le lithium ou le divalproate.

Dans les cas de manie avec signes psychotiques associés, on associera un antipsychotique au thymorégulateur. Au sein des AP, les atypiques (l'aripiprazole, l'olanzapine, le rispéridone) semblent avoir la préférence. Si la monothérapie échoue, il est recommandé en deuxième intention une association de deux thymorégulateur : lithium et divalproate ou lithium et carbamazépine.

Pour le traitement des épisodes dépressifs : devant un épisode dépressif d'intensité légère à modérée, un traitement par thymorégulateur seul sera préféré. En première intention, le lithium sera prescrit. En seconde intention, un traitement par divalproate ou pour certains un traitement par la lamotrigine sera instauré. L'association d'un antidépresseur avec le thymorégulateur demeure possible et sera fortement recommandée en cas d'épisode dépressif sévère. Le choix de l'antidépresseur se portera vers les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA ex : venlafaxine, duloxétine...). D'autres antidépresseurs peuvent être utilisés en 2^e ou 3^e intention comme les antidépresseurs tricycliques ou les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Les antidépresseurs doivent être prescrits pour une durée limitée, de 2 à 6 mois et diminués progressivement.

En présence de symptômes psychotiques lors de l'épisode dépressif, l'association avec un antipsychotique est souhaitable.

iii) Autres traitements

Le traitement non médicamenteux peut comporter une psychoéducation avec une information et formation des patients et de leur famille afin de leur donner des explications claires sur les thérapeutiques ; puis leur permettre de reconnaître les facteurs déstabilisants de l'humeur.

Une psychothérapie peut également s'avérer intéressante (psychothérapie de soutien, analytique, comportementale et cognitive, familiale) ou toute autre forme de prise en charge psychologique à convenir avec le médecin (5)(6)(7)(8).

3. Syndrome anxiо-dépressif

a. Généralités

Le syndrome anxiо-dépressif associe à la fois des symptômes d'anxiété et de dépression. Il s'agit d'un trouble psychiatrique parfois difficile à diagnostiquer qui peut se présenter sous différentes formes (attaques de panique, phobies ou troubles psychosomatiques).

La dépression est la pathologie psychiatrique la plus fréquente.

b. Données épidémiologiques

La prévalence de la dépression en population générale est de 3% chez l'homme et 6% chez la femme. Le risque majeur de la dépression non traitée est le suicide, 15% des déprimés décèdent par suicide.

c. Physiopathologie

Plusieurs hypothèses existent quant à la physiopathologie et l'étiologie des troubles anxiо-dépressifs. Dans un premier temps, les situations et les événements de la vie (traumatismes précoces, affectifs, sexuels...) peuvent majorer le risque de dépression. Mais, il existe tout de même une susceptibilité individuelle à la dépression.

Cette vulnérabilité est en partie génétique. Ainsi, un individu dont l'un des parents fait une dépression a plus de risque d'être lui-même dépressif au cours de sa vie. Certaines variations génétiques ont été identifiées, par exemple au niveau des gènes codant pour le transporteur de la sérotonine, qui a pour fonction d'équilibre le sommeil, l'appétit et l'humeur.

Dans le cas de la dépression, un dysfonctionnement d'autres neurotransmetteurs est soulevé :

- la noradrénaline, qui gère l'attention et le sommeil ;
- la dopamine, responsable de la régulation de l'humeur et la motivation ;
- le Gaba mais aussi certains neuromodulateurs, le plus souvent des peptides.

d. Clinique

Le syndrome anxiocdépressif se caractérise par des symptômes dépressifs et anxieux :

- humeur dépressive : le patient se sent déprimé, il n'éprouve plus de plaisir (anhédonie) et se détache de ses centres d'intérêt habituels, il a une vision négative de lui avec perte de l'estime de soi, autodévalorisation, pessimisme. Le sujet devient irritable ou hostile vis-à-vis de son entourage. Des idées suicidaires peuvent apparaître ;
- anxiété : elle se manifeste sous la forme d'un état de tension psychologique ;
- ralentissement psychomoteur : inertie, apragmatisme, asthénie, clinophilie, incurie ;
- troubles somatiques : le sommeil est perturbé (insomnie d'endormissement, réveil matinal précoce, hypersomnie), le patient perd l'appétit (anorexie) ou hyperphagie. Il est également observé une baisse de la libido, une constipation, une hypotension, des vertiges, des douleurs musculaires ou abdominales, des symptômes de bouche sèche, une frilosité ;
- conduites suicidaires : les idées suicidaires doivent toujours être recherchées devant la présence d'un état dépressif.

e. Prise en charge thérapeutique

Toute dépression doit être prise en charge. Une psychothérapie est recommandée dans les dépressions d'intensité légère tandis qu'un traitement médicamenteux est recommandé pour les dépressions d'intensité modérée ou sévère.

i) Traitements médicamenteux

Les molécules prescrites sont les antidépresseurs. On utilise en première intention les ISRS, qui ont peu d'effets secondaires. En deuxième intention, sera prescrit un IRSNA. La posologie sera choisie en fonction de l'intensité de la dépression, en augmentant progressivement la dose. En troisième intention, on choisira un antidépresseur tricyclique. Mais ces derniers sont responsables d'effets secondaires et nécessitent un bilan somatique pour en éliminer les contre-indications.

D'autres traitements existent et peuvent être associés comme les BZD. La prescription des BZD ne doit pas être systématique. Elles sont prescrites en début de traitement antidépresseur à visée anxiolytique. Dès que possible, leur prescription doit être diminuée, voire arrêtée afin de prévenir les phénomènes d'abus et de dépendance.

Les AP peuvent être aussi utilisés à faible dose pour leurs propriétés anxiolytiques dans les cas où l'angoisse est majeure avec risque suicidaire.

Les hypnotiques sont fréquemment prescrits en début de traitement en raison des troubles du sommeil. De même que les BZD, leur prescription doit être limitée dans le temps.

ii) Autres traitements

D'autres traitements peuvent s'avérer utiles dans la prise en charge du syndrome anxiodépressif notamment la sismothérapie (=électroconvulsivothérapie) qui consiste à provoquer après induction d'une courte anesthésie générale et sous curarisant, une crise d'épilepsie au moyen d'un stimulus électrique.

Une prise en charge psychothérapeutique peut être également associée aux traitements médicamenteux ou indiquée seule lors des dépressions d'intensité légère. Il peut s'agir de psychothérapie de soutien, analytique, comportementale, cognitive ou une thérapie familiale (5) (6) (7) (8).

B. NEUROTRANSMETTEURS ET STRUCTURES CEREBRALES IMPLIQUEES DANS LES PSYCHOSES (9)

1. Voies dopaminergiques

La dopamine est un neurotransmetteur synthétisé au niveau des terminaisons des neurones dopaminergiques à partir de la tyrosine présente dans la cellule. Cette dernière est transformée en dopamine par l'action de deux enzymes puis stockée dans les vésicules synaptiques. La transmission dopaminergique est régulée par différents mécanismes. Il existe un transporteur présynaptique qui joue le rôle de pompe de recapture. Cela permet le retour de la dopamine dans des vésicules pré-synaptiques et ainsi l'arrêt de la neurotransmission.

Les monoamines oxydases peuvent détruire et donc inactiver la dopamine à l'intérieur du neurone ou alors, à l'extérieur du neurone, par l'action de la catéchol-O-méthyl transférase (COMT).

Il existe deux groupes de récepteurs dopaminergiques : les récepteurs de type D1 (D1 et D5), puis les récepteurs de type D2 (D2, D3 et D4).

La répartition des récepteurs dopaminergiques est la suivante :

- récepteurs D1 : ce sont essentiellement des récepteurs somato-dendritiques que l'on retrouve au niveau du striatum, du noyau accumbens, des tubercules olfactifs, du cortex cérébral, de l'hypothalamus et de la *pars reticulata* de la substance noire;
- récepteurs D5 : ils sont présents sur l'hippocampe et l'hypothalamus ;
- récepteurs D2 : ils sont retrouvés sur le cortex cérébral, les tubercules olfactifs, le striatum et la pars compacta de la substance noire ;
- récepteurs D3 : ils sont surtout localisés sur les tubercules olfactifs, le noyau accumbens et l'hypothalamus
- récepteurs D4 : ils sont retrouvés essentiellement au niveau du cortex frontal, du diencéphale, de l'amygdale et de l'hippocampe.

Dans le cadre de l'étude des psychoses et des traitements, les récepteurs les mieux connus sont les récepteurs D2. La totalité des AP de première génération et une grande partie des atypiques possèdent une activité antagoniste D2. Mais les AP interagissent à des degrés divers avec tous les récepteurs des deux groupes (cf. mécanisme d'action).

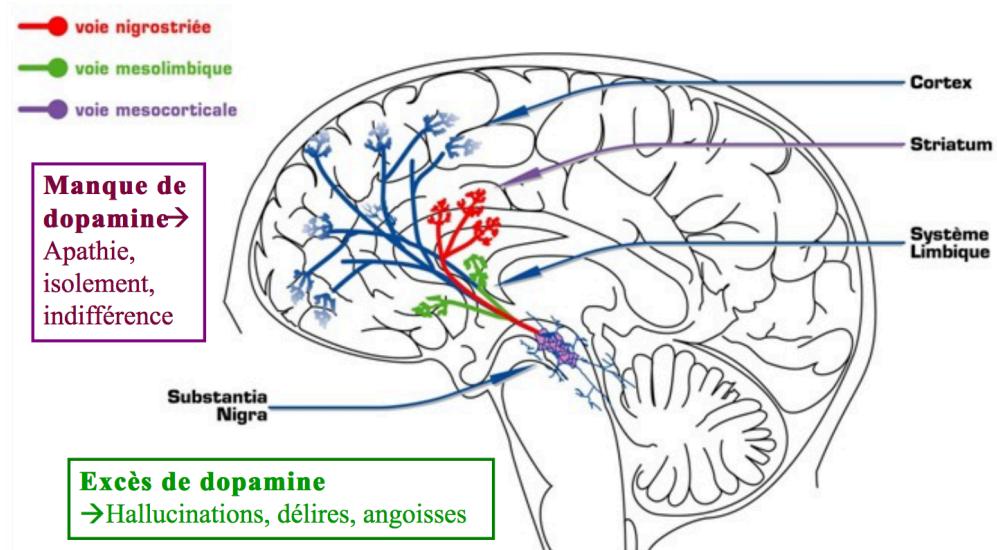


Figure 1 : Voies dopaminergiques

Au niveau central, les neurones dopaminergiques et leurs projections forment quatre voies.

La voie nigro-striatale (ou nigrostriée) : elle est formée par des neurones dopaminergiques de la pars compacta inclus dans la substance noire située dans le mésencéphale se projetant dans le striatum et les ganglions de la base. Elle appartient au système extrapyramidal. Elle regroupe approximativement 80 % des neurones dopaminergiques présents au niveau central. Cette voie intervient dans le contrôle des fonctions motrices. La diminution de la sécrétion de dopamine à l'extrémité de ce faisceau entraîne des troubles de la motricité (tremblements, rigidité, akinésie). La diminution de la concentration en dopamine au niveau des ganglions de la base entraîne plus spécifiquement une akathisie et une dystonie. Ces troubles peuvent être induits par des substances antagonisant les récepteurs D2 de cette voie. Ceci explique son implication dans les effets secondaires de certains neuroleptiques.

Au niveau du striatum, ces structures dopaminergiques se projettent sur les dendrites de neurones cholinergiques. L'activité dopaminergique inhibe la sécrétion d'acétylcholine par le second neurone. Le tonus dopaminergique normal se traduit donc par une inactivation de la sécrétion d'acétylcholine par le neurone cholinergique situé à l'extrémité de la voie nigrostriatale.

Cette voie n'est pas impliquée dans le développement des psychoses. Son interaction avec les antagonistes dopaminergiques que sont les antipsychotiques est à l'origine d'un grand nombre d'effets indésirables.

La voie mésolimbique : elle est formée par les projections des noyaux cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale sur différentes régions du système limbique : le noyau accumbens, les noyaux du septum latéral, le cortex piriforme et l'amygdale. Elle intervient dans la régulation de la vie émotionnelle et dans le contrôle de la motivation. Elle joue un rôle dans l'association des actions avec leurs conséquences ainsi que dans les activités hédoniques. L'hyperactivation de cette voie est à l'origine de la symptomatologie positive des psychoses.

La voie mésocorticale : cette voie est formée par les projections des neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale sur les cortex frontaux et ventraux et tout particulièrement le gyrus cingulaire antérieur, l'aire entorhinale et le cortex préfrontal. Cette voie est impliquée dans la concentration et la mémoire de travail. Selon les hypothèses actuelles, l'hypoactivité de cette voie serait à l'origine de la symptomatologie cognitive et négative des schizophrénies. L'action antagoniste des récepteurs D2 n'a donc ici théoriquement aucun intérêt thérapeutique, au contraire. Cependant la faible expression des récepteurs D2 au niveau cortical fait que ses antagonistes ne sont pas à même d'aggraver de manière nette un déficit en dopamine préexistant.

La voie tubéro-infundibulaire : cette voie est constituée par des fibres nerveuses provenant de l'hypothalamus et se projetant sur l'éminence médiane et la pars intermedia de l'hypophyse. La dopamine est dans ce cas une neuro-hormone puisque sa sécrétion dans la veine porte antéhypophysaire entraîne l'inhibition de la libération de prolactine par l'hypophyse antérieure. Cette voie n'est pas impliquée dans le développement des psychoses mais les interactions des antipsychotiques avec elle sont à l'origine d'effets indésirables.

2. Sérotonine

La sérotonine (ou 5-hydroxytryptamine) est synthétisée à partir du tryptophane grâce à deux enzymes successives (tryptophane hydroxylase et décarboxylase des acides aminés aromatiques). Elle est ensuite stockée dans des vésicules synaptiques.

Elle peut être inactivée par des monoamines oxydases aussi bien dans l'espace intracellulaire qu'à l'intérieur du neurone. Elle peut également être recaptée au niveau présynaptique par une pompe spécifique, le transporteur de la sérotonine, ce qui permet son retour dans des vésicules de stockage.

La sérotonine présente une très grande variété de récepteurs, situés aux niveaux pré- et postsynaptique. Leurs interactions nombreuses avec les structures dopaminergiques leur donnent un rôle important dans les psychoses et leurs traitements.

Les récepteurs 5-HT1A se situent au niveau dendritique sur les neurones sérotoninergiques qui peuvent eux-mêmes innerver des neurones dopaminergiques. Ce sont donc des autorécepteurs, c'est-à-dire qu'ils captent le neurotransmetteur émis par leur propre neurone. Leur activation entraîne l'inhibition du tonus sérotoninergique et conséquemment la désinhibition du neurone dopaminergique efférent.

Les récepteurs 5-HT2A sont présents sur les neurones dopaminergiques présentant une afférence sérotoninergique. La fixation de la sérotonine sur ces récepteurs provoque l'inhibition de la libération de dopamine par le neurone.

3. Autres neurotransmetteurs

D'autres neurotransmetteurs sont impliqués indirectement dans les mécanismes à l'origine des pathologies psychiatriques, de l'action des antipsychotiques et leurs effets indésirables.

Ce sont l'acétylcholine, l'histamine et l'adrénaline.

Concernant l'acétylcholine, on sait que la voie nigrostriatale se projette sur des neurones cholinergiques. Les antipsychotiques possèdent des propriétés anticholinergiques à des degrés variables. Cette propriété va avoir pour effet de moduler les effets antidopaminergiques appliqués sur la voie nigrostriatale.

De plus, cet antagonisme a également des conséquences sur les récepteurs muscariniques au niveau périphérique. Ceci produisant les effets indésirables de type atropinique.

En ce qui concerne l'histamine, les AP peuvent également être à l'origine d'un blocage des récepteurs histaminergiques de type 1. Ce blocage peut induire des EI précis notamment une prise de poids et des somnolences.

Concernant l'adrénaline, certains AP peuvent présenter un antagonisme des récepteurs alpha1 adrénergiques. Ce blocage peut également engendrer des EI tel qu'une diminution de la tension artérielle et d'une sédation.

C. MEDICAMENTS ANTIPSYCHOTIQUES

1. Généralités

Les AP ou neuroleptiques sont des médicaments qui agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique. L'avènement des AP est issu de travaux sur les antihistaminiques. Ils ont été découverts dans les années 1950 avec la chlorpromazine (Largactil®). Cette molécule a été synthétisé par Charpentier et utilisée en 1952 par Henri Laborit pour traiter les patients souffrant de manie, puis par Delay et Deniker en psychiatrie.

La définition de ces molécules a été initialement donnée par ces derniers, comme des substances ayant un tropisme psychologique et ayant les effets suivants : diminution de l'agitation et de l'agressivité, réduction des psychoses, création d'un état d'indifférence psychomotrice et production d'effets secondaires neurologiques et végétatifs notamment les symptômes extrapyramidaux.

La prise en charge des pathologies psychiatriques fait appel à une classe de médicaments hétérogène dont la classification actuelle reste controversée. Plusieurs classifications existent classant les AP selon leur structure chimique ou encore en AP classiques ou atypiques.

Selon la classification par structure chimique, on distingue neuf groupes : les phénothiazines, les butyrophénones, les thioxanthènes, les diphenylbutylpipéridines, les dibenzoxazépines, les dibenzodiazépines, les dibenzothiazépines, les thiénobenzodiazépines et les benzisoxazoles.

D'un autre point de vu, nous distinguons les AP classiques et les AP atypiques. La distinction se fait principalement sur le risque d'effets extrapyramidaux et de l'effet sur les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Les AP classiques ont une action sur les signes positifs mais peu d'impact sur les signes négatifs. Ils provoquent également de nombreux effets indésirables (EI).

Les AP atypiques ont une action sur les signes positifs et négatifs et, induisent moins d'EI. En effet, ces derniers seraient plus efficaces sur les symptômes négatifs difficiles à traiter.

En ce qui concerne la pharmacodynamie, l'antagonisme des récepteurs dopaminergiques (RD) est une propriété commune aux AP. Le traitement de la psychose passe par le blocage du récepteur D2.

Il existe une différence d'action pharmacologique qui peut être résumée ainsi : les AP classiques ont pour action commune le blocage des RD D₂ et les AP atypiques ont davantage un effet antagoniste sérotonine-dopamine (cf. mécanisme d'action).

Les EI généraux et neurologiques des AP sont nombreux et certains peuvent être graves, comme le syndrome neuroleptique malin. Ils sont fréquents et ont un impact délétère sur la compliance et le résultat thérapeutique (10) (11).

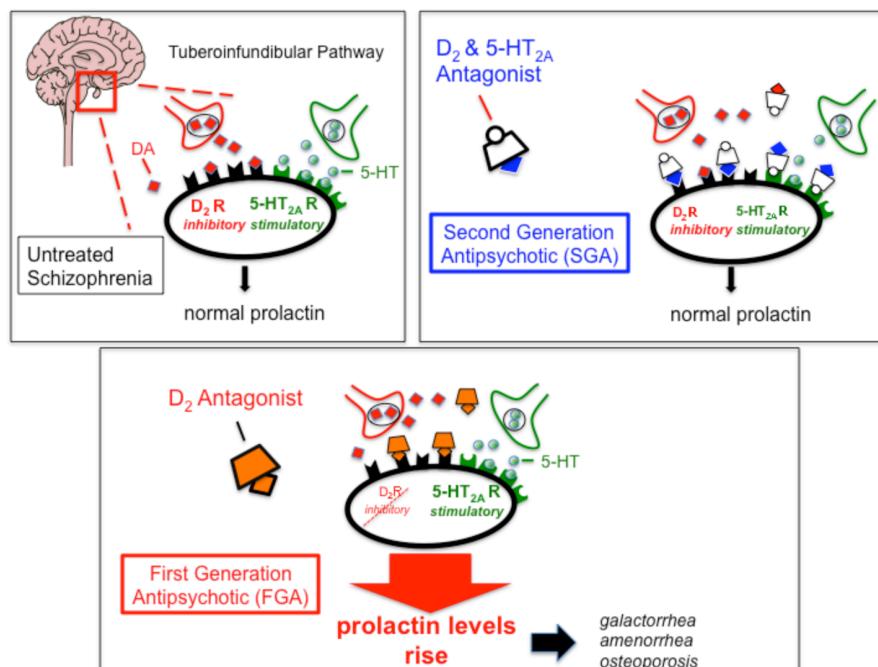


Figure 2 : Mécanisme d'action des AP, exemple d'induction d'EI notamment l'hyperprolactinémie par les AP de première génération (12)

2. Classification en 2 familles

Tableau 1 : Classification des AP classiques

Phénothiazines	<ul style="list-style-type: none"> Chlorpromazine (largactil), Alimémazine (Théralène) Fluphénazine (Modecate), Propériciazine (Neuleptil), Lévomépromazine (Nozinan), Pipotiazine (Piportil), Cyamémazine (Tercian)
----------------	---

Butyrophénones	<ul style="list-style-type: none"> • Pipampérone (Dipipéron), • Dropéridol (Droleptan), • Halopéridol (Haldol), • Penfluridol (Semap)
Thioxanthènes	<ul style="list-style-type: none"> • Zuclopenthixol (Clopixol), • Flupentixol (Fluanxol)
Benzamides	<ul style="list-style-type: none"> • Sulpride (Dogmatil) • Tiapride (Tiapridal)

Tableau 2 : Classification des AP de seconde génération

Dibenzodiazépine	<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine (Leponex), • Olanzapine (Zyprexa, Zypadhera), • Loxapine • Quétiapine (Xeroquel)
Benzamides	<ul style="list-style-type: none"> • Amisulpride (Solian)
Benzisoxazoles	<ul style="list-style-type: none"> • Rispéridone (Risperdal, Risperdal Consta), • Palipéridone (Xeplion)
Quinolinones	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazole (Abilify)

3. Indications

Les AP sont indiqués en psychiatrie mais également dans certains cas en médecine générale :

- Troubles psychotiques, état d'agitation aigue
- Psychoses aigues, syndrome maniaque, bouffées délirantes
- Délires chroniques, états délirants avec ou sans hallucinations
- Schizophrénies
- Troubles bipolaires

- Anxiété, troubles du sommeil, troubles du comportement dans les états névrotiques sévères
- Manifestations psychotiques de la sénilité
- Vomissements, nausées, hoquet insurmontable
- Algies intenses
- Chorée de Huntington
- Maladie de Gilles de la Tourette

4. Administration

Les AP sont administrés le plus souvent par voie orale. Cependant, en cas d'urgence, de refus de traitement per os, d'agitation ou de mauvaise observance, par exemple, la voie intramusculaire (IM) peut s'avérer intéressante. Dans ce cas-là, ce sont des formes « retard » qui seront administrées 1 à 2 fois par mois. Les formes d'action prolongée (Neuroleptique d'action prolongée = NAP) ont comme intérêts une réduction des posologies et des effets indésirables, ainsi qu'une amélioration de l'observance. L'inconvénient réside dans l'impossibilité de moduler la dose en cas d'effet secondaire grave ou parfois lors de variations des concentrations plasmatiques.

5. Mécanisme d'action

Au niveau pharmacologique, les AP présentent une action complexe. Ils se fixent au niveau de récepteurs spécifiques neuronaux et entraînent des modifications biochimiques pour améliorer la neurotransmission. La quasi-totalité des AP a en commun la faculté d'antagoniser la dopamine. En effet, ils agissent principalement sur le système dopaminergique, ils agissent par blocage des RD de type D2, qui sont leur cible primaire. La dopamine est un neurotransmetteur activateur sécrété dans le SNC, qui stimule la mémoire, la vigilance, le plaisir et le niveau d'énergie.

L'affinité de ces molécules pour ces récepteurs conditionne leur puissance antipsychotique et leur aptitude à provoquer des effets extrapyramidaux. Ainsi, plus l'affinité pour ces récepteurs est grande, plus la molécule a un pouvoir antipsychotique élevé, et plus l'incidence des effets secondaires extrapyramidaux est élevée.

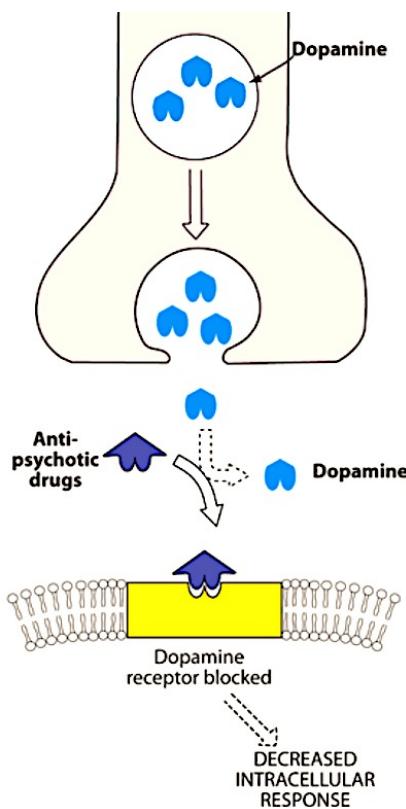


Figure 3 : Mécanisme d'action des AP par diminution de la transmission dopaminergique
(13)

En ce qui concerne les antipsychotiques classiques :

Le mécanisme d'action principal réside dans un antagonisme dopaminergique. Les antipsychotiques classiques ciblent principalement les récepteurs D2 post-synaptiques. L'action principale s'oppose à l'hyperactivité dopaminergique de la voie mésolimbique. Ils sont ainsi efficaces pour lutter contre les symptômes positifs des pathologies (syndromes dissociatif et délirant).

L'action antagoniste dopaminergique exclusive est une limite à ces AP, car en conséquence, il y a renforcement de l'hypoactivité dopaminergique méso-corticale. Ainsi ils présentent une efficacité moindre sur les symptômes négatifs et cognitifs.

D'autre part, leur mécanisme d'action est également responsable d'effets secondaires problématiques.

Concernant les antipsychotiques atypiques ;

Ces AP se distinguent des AP classiques car outre leur action antagoniste dopaminergique, ils présentent d'autres propriétés, puis, leur affinité pour les récepteurs D2 est plus faible.

Ils ont une action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques aussi appelés récepteurs 5-hydroxytryptamine (5HT) et plus particulièrement sur les 5-HT2A, 5-HT1A, 5-HT2C mais aussi D2 vu précédemment. Ainsi on aboutit au niveau mésocortical à une libération de dopamine ; au niveau mésolimbique à une prédominance de l'action anti-D2 ; au niveau nigro-strié à l'antagonisme 5-HT2A qui compense le blocage D2 pour réduire les effets extrapyramidaux.

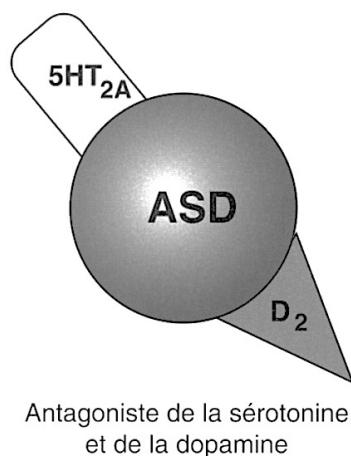


Figure 4 : Affinité des AP atypiques aux différents récepteurs (9)

6. Pharmacocinétique

Les AP présentent une pharmacocinétique linéaire. L'absorption intestinale des AP est variable, mais en général, ces substances sont bien absorbées per os, atteignant des concentrations maximales entre 1 et 6h.

Les AP sont très liposolubles et traversent rapidement la barrière hémato-encéphalique. Ils sont liés aux protéines plasmatiques généralement à plus de 90%.

Au niveau du métabolisme, ces molécules ont un 1^{er} passage hépatique important et de nombreux métabolites, qui peuvent être psychoactifs et potentialiser les effets de la substance mère. Le principal système enzymatique est le cytochrome (CYP) P450 et donc un métabolisme de phase 1. Quelques exceptions sont à noter avec principalement l'amisulpride qui n'est que faiblement métabolisé par le foie ce qui peut être avantageux pour les patients présentant une insuffisance hépatique.

Les différences inter et intra-individuelles dans les concentrations sanguines des médicaments sont causées par les différentes activités enzymatiques métabolisant les médicaments. L'activité des enzymes peut être modifiée avec l'âge, les maladies rénales ou encore les maladies hépatiques. De nombreux gènes CYP sont très sensibles à la mutation, ainsi les polymorphismes génétiques de ces enzymes sont des causes majeures de la grande variabilité des concentrations, ce qui nécessite le dosage des molécules AP.

Les demi-vies (t_{1/2}) d'élimination sont assez longues mais variable d'une molécule à l'autre allant 10 à 40h. Cependant quelques exceptions existent notamment la quétiapine qui a une t_{1/2} courte d'environ 6h ou encore l'aripiprazole qui a une t_{1/2} très longue d'environ 15 jours. L'excrétion des AP se fait principalement par voie urinaire, et à un degré moindre, par voie fécale (**Annexe 1**).

La corrélation entre les concentrations plasmatiques des antipsychotiques et leur effet n'a pas été encore clairement établi.

7. Effets indésirables

Les neuroleptiques provoquent des EI liés à leur mécanisme d'action.

- Neurologiques : dystonie aigue, dyskinésie tardive, syndrome parkinsonien (akinésie, rigidité, hypertonie, tremblement), akathisie, trouble de la marche.
- Psychiatriques : dépression, réactivation anxieuse, somnolence, sédation, indifférence psychomotrice, désintérêt intellectuel, retrait social, confusion mentale
- Cardiaques : maladies thromboemboliques, accident vasculaire cérébral (notamment avec risperidone et olanzapine), complications cardiaques sévères, torsades de pointes, trouble du rythme avec morts subites ou arythmie ventriculaire par allongement de QT
- Hématologiques : leucopénie et agranulocytose (concerne la clozapine)
- Endocriniens et syndrome métabolique : diabète de type 2, prise de poids, dyslipidémie avec hyperlipidémie (clozapine et olanzapine), hyperprolactinémie avec gynécomastie et galactorrhée, aménorrhée, baisse de la libido, troubles érectiles, troubles de l'éjaculation
- Cutanés : éruptions cutanées, photosensibilisation (concernent les phénothiazines)

- Neurovégétatifs : hypotension orthostatique avec risque de chute, sécheresse buccale, glaçage, constipation, troubles urinaires avec dysurie et risque de rétention urinaire, trouble de la déglutition, hyperthermie
- Syndrome malin des neuroleptiques : c'est un syndrome très rare et imprévisible mais gravissime. L'incidence est de 0,02% à 0,03%, avec un taux de mortalité de 5,6%. Il se caractérise par la survenue des symptômes suivants : hyperthermie, effets extrapyramidaux sévères (rigidité musculaire intense, tremblement, hypersialorrhée, mouvements choréiformes), troubles végétatifs (hypertension artérielle, tachycardie, polyurie, incontinence, sédation, élévation des créatine phosphokinase (CPK) et d'un choc cardiorespiratoire). Devant toute suspicion de ce syndrome, il est impératif d'arrêter le traitement AP. Ce syndrome est à suspecter devant toute hyperthermie inexplicable chez un patient sous AP ou une altération de la conscience et rigidité généralisée. C'est une urgence thérapeutique avec risques de complications. Dans ce cas, le pronostic vital est engagé et le traitement relève de la réanimation avec une administration de bromocriptine voie orale (VO) qui va atténuer les symptômes extrapyramidaux et de dantrolène en intraveineuse (IV), myorelaxant qui va engendrer une baisse de la température et une diminution de la rigidité musculaire. La réintroduction d'antipsychotiques peut entraîner une récidive, ainsi l'administration d'AP moins puissants peut-être envisagée au moins deux semaines après la résolution des symptômes (14) (15).

Les AP atypiques présentent une meilleure tolérance que les AP classiques. Il y a absence ou diminution des EI neurologiques dont le syndrome extrapyramidal et les dyskinésies tardives. Ils ont cependant tendance à entraîner des troubles métaboliques et provoquent plus fréquemment un gain de poids (clozapine et olanzapine), une hypertriglycéridémie et une hyperglycémie.

L'intérêt des antipsychotiques atypiques mis en avant réside donc principalement dans leur meilleure tolérance sur le plan neurologique (syndrome extrapyramidal) et sur leur efficacité sur les symptômes négatifs de la schizophrénie et les symptômes cognitifs.

Notons qu'il n'y a pas de dépendance psychologique aux AP. En revanche, une dépendance physique peut apparaître au cours d'un traitement de longue durée. Cette dépendance peut

provoquer des troubles du sommeil et un inconfort musculaire qui peuvent persister quelques jours après l'arrêt du traitement.

8. Contre-indications et précautions

Les contre-indications sont :

- Porphyrie
- Maladie de parkinson
- Antécédents d'intolérance aux neuroleptiques
- Antécédents de neutropénie (pour la clozapine)
- Phéochromocytome (pour les benzamides)

Des précautions d'emploi seront prises dans les cas suivants :

- Maladies neurologiques évolutives
- Retard mental
- Troubles uréto-prostatiques
- Glaucome aigu par fermeture d'angle
- Insuffisance rénale, insuffisance hépatique
- Cardiopathie, antécédents coronariens
- Epilepsie
- Sujet âgé
- Consommation d'alcool
- Femme enceinte : les neuroleptiques sont déconseillés pendant toute la grossesse. La prise d'AP peut entraîner un syndrome extrapyramidal chez le nouveau-né ainsi que d'autres complications néonatales après exposition au cours du troisième trimestre (16).
- Allaitement : l'allaitement est possible mais sous surveillance clinique du nouveau-né. Les molécules envisageables sont : halopéridol, chlorpromazine, rispéridone, olanzapine et quetiapine.

9. Interactions médicamenteuses

Les principales interactions pharmacologiques des AP sont retrouvées avec les molécules suivants :

- Autres dépresseurs du SNC : risque de potentialisation des effets sédatifs
- Opiacés : risque de potentialisation des effets analgésiques et de la dépression respiratoire
- Anticholinergiques : risque de potentialisation des effets anticholinergiques
- Antiparkinsoniens : risque de diminution d'action des antiparkinsoniens (levodopa, agonistes dopaminergiques)
- Antihypertenseurs : effets imprévisibles
- Anticonvulsivants : risque de diminution des concentrations plasmatiques des antipsychotiques par augmentation de leur métabolisme (induction enzymatique)
- Antidépresseurs tricycliques : risque de potentialisation des effets anticholinergiques, sédatifs et hypotenseurs des AP
- Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des AP par diminution de leur métabolisme (inhibition enzymatique) et d'augmentation du risque de symptômes extrapyramidaux
- Médicaments susceptibles de provoquer des crises convulsives : augmentation du risque de convulsions
- Bupropion : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des AP par diminution de leur métabolisme (inhibition enzymatique)
- Cimétidine : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques des AP par diminution de leur métabolisme (inhibition enzymatique)

10. Surveillance

Dans ce contexte, il est important d'assurer une surveillance des patients.

Il est donc primordial de rechercher et signaler les EI, de s'assurer que le patient s'hydrate suffisamment, vérifier la diurèse et le transit. Il faut également surveiller la pression artérielle et la température afin d'éviter les conséquences d'une hyperthermie ; puis rechercher la diminution des symptômes que sera effective peu à peu.

Dans le cas d'une résistance ou d'EI, il sera nécessaire d'adapter les doses ou changer de molécules.

En conclusion, on observe de nombreuses limites à ces traitements avec :

- une existence de résistances qui peut aller jusqu'à l'inefficacité chez certains patients ;
- une présence d'EI qui peut être un facteur imputant sur la qualité de vie et d'inobservance

Les caractéristiques détaillées de chacune des molécules dosées au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique à la Timone se situent dans **l'annexe 1**.

En psychiatrie, la prise en charge des patients semble délicate. C'est un domaine médical soumis aux influences sociales, plus que d'autres spécialités médicales. Le clinicien fait face à la complexité des faits psychologiques, psychopathologiques et médicaux. Le diagnostic est construit à partir de critères de la classification internationale des maladies (CIM) et du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). Il peut nécessiter beaucoup de temps et être confronté à une course d'obstacles notamment la nature et la sévérité des symptômes. D'ailleurs le diagnostic différentiel n'est pas toujours évident.

Le psychiatre doit prendre en compte plusieurs facteurs lors de la prise en charge et, est ainsi exposé à la complexité de la situation sociale du patient, la complexité de la santé psychique et cérébrale, et la complexité institutionnelle (17).

Les traitements prescrits demandent une réévaluation périodique du fait des variations des symptômes et de l'évolution clinique du patient psychiatrique. De plus, l'inobservance, la pharmacocinétique, la pharmacologie et la présence de nombreux EI, dus à la prise de psychotropes et, la résistance thérapeutique présente en psychiatrie, accentuent l'importance d'une prise en charge individuelle pour réduire ces risques.

La discipline qu'est le suivi thérapeutique pharmacologique, détaillée dans la partie ci dessous, semble appropriée et nécessaire pour aider les cliniciens dans la prise en charge des patients en psychiatrie.

II. Suivi thérapeutique pharmacologique des antipsychotiques

A. GENERALITES

Le STP (suivi thérapeutique pharmacologique) ou TDM (therapeutic drug monitoring) en anglais est régulièrement pratiqué depuis le milieu des années 1970. Buchthal et Lennox ont montré en 1960 qu'il y avait une relation entre les concentrations plasmatiques de phénitoïne chez les patients traités par épilepsie et le contrôle des crises (18). Baastrup et Schou ont démontré la relation entre la concentration plasmatique et l'effet pharmacologique pour le lithium en 1967 (19). Ce travail a coïncidé avec l'ascension de la pharmacologie clinique en tant que discipline indépendante au cours des années 1960 et le développement des concepts fondamentaux de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique.

Le STP des médicaments est l'une des activités représentant au mieux la pharmacologie clinique, car elle permet d'optimiser le service rendu par le médicament à l'échelon individuel. Elle fait appel à plusieurs disciplines notamment la pharmacocinétique, la chimie analytique, la connaissance des mécanismes d'actions des médicaments et la thérapeutique (20).

1. Définition

Le STP est une activité permettant de quantifier et d'interpréter de façon précise et fiable la concentration sanguine ou plasmatique d'un médicament administré à un patient donné dans le but d'adapter individuellement la posologie.

Pour certains médicaments, la relation concentration/réponse est meilleure que la relation dose/réponse. C'est ainsi que la concentration obtenue chez un sujet donné pour une dose donnée n'est pas prévisible. Une même dose ne produit pas les mêmes effets d'un individu à l'autre. Le STP repose sur l'hypothèse que les effets pharmacologiques sont liés à la concentration. D'ailleurs, pour les antipsychotiques atypiques comme l'aripiprazole, l'olanzapine ou la risperidone, des rapports entre la concentration du médicament dans le sang et l'efficacité clinique ont été rapportés (21).

La variabilité de réponse au médicament est la conséquence de deux facteurs eux-mêmes variables : la pharmacocinétique et la pharmacodynamie (22).

Les deux objectifs principaux du STP sont donc d'une part de diminuer l'inefficacité du traitement et le taux d'échec thérapeutique lié à une dose insuffisante ou une mauvaise

observance et d'autre part d'éviter le risque accru d'effets indésirables et/ou toxiques des médicaments liés à une dose excessive.

2. Prérequis

Pour un médicament donné, la mesure des concentrations sanguines ou plasmatiques est utile si :

- il existe une relation entre concentration plasmatique et effets pharmacodynamiques/toxicité.
- l'index thérapeutique est étroit
- il existe une variabilité pharmacocinétique interindividuelle importante
- il n'existe aucun autre examen permettant d'évaluer l'effet pharmacologique (ex : glycémie et antidiabétiques...)
- une méthode de dosage est disponible et validée.

3. Indications

Lors d'un traitement par psychotrope, la mise en place du STP est recommandée dans les cas suivants :

- molécules avec STP obligatoire pour des raisons de sécurité (ex : lithium)
- optimisation de la posologie après une 1^{ère} prescription ou après un ajustement de la posologie
- suspicion de non-compliance à la médication
- absence ou insuffisance de réponse clinique, même en présence de doses adéquates
- populations particulières : patients âgés, enfants, adolescents, femmes enceintes ou allaitantes, patients avec poids anormalement élevé ou faible, patients ayant une déficience mentale, patient présentant des comorbidités (IH = insuffisance hépatique, IR = insuffisance rénale...), patients souffrant de toxicomanie et patients présentant des anomalies pharmacocinétiques connues ou suspectées
- présence d'une particularité génétique dans le métabolisme du médicament
- interactions médicamenteuses
- effets indésirables suspectés

- problèmes survenant après le passage d'une forme originale d'un médicament à une forme générique et vice versa
- prévention de rechute (21)

4. Niveaux de recommandation

Cinq niveaux de recommandations du STP ont été définis par l'AGNP (23). C'est ainsi que pour chaque médicament, un niveau de recommandations a été élaboré.

- **Niveau 1 : Fortement recommandé** : l'intervalle thérapeutique de référence est établi. Les avantages du STP ont été démontrés par des études cliniques. Une réponse favorable est observée à des taux plasmatiques thérapeutiques. A des taux « infra-thérapeutiques », le taux de réponse est comparable à celui d'un placebo lors d'un traitement aigue et un risque de rechute est défini lors d'un traitement chronique. A des concentrations plasmatiques supérieures à celles considérées comme thérapeutiques, il existe un risque accru d'effets indésirables
- **Niveau 2 : Recommandé** : les taux plasmatiques rapportés ont été obtenus grâce aux concentrations plasmatiques observées dans une population traitée par AP administrés à des doses thérapeutiques et reliés à une efficacité clinique. Le STP est recommandé pour l'ajustement de la posologie et pour des indications précises ou dans le cas de problématique précise (absence de réponse, suspicion de mauvaise compliance ou d'interaction, rechute sous traitement). Ainsi le STP augmentera la probabilité de réponse chez des non-répondeurs. A des concentrations « infra-thérapeutiques » il y a un risque de réponse insuffisante ; à des taux « supra-thérapeutiques » on retrouve un risque d'intolérance ou d'intoxication.
- **Niveau 3 : Utile** : des concentrations plasmatiques en relation avec l'effet pharmacodynamique ne sont pas encore disponibles, ni basées sur une analyse rétrospective de donnée, d'études de cas isolés ou d'expérience clinique. Le STP est utile dans des indications précises ou dans le cas de problématique. Il peut être utilisé pour contrôler si le taux plasmatique est plausible pour une posologie donnée, ou si l'amélioration clinique peut être obtenue par une augmentation de la posologie chez des non-répondeurs, qui montrent des taux plasmatiques trop bas.
- **Niveau 4 : Potentiellement utile** : les taux plasmatiques ne corrélatent pas avec les effets cliniques à cause de la pharmacologie particulière du médicament, par exemple

si la posologie peut être facilement guidée par des symptômes cliniques (par ex. l'induction du sommeil par un hypnotique). Le STP n'est pas recommandé pour l'ajustement de la posologie, mais il peut être utile pour des indications précises ou lors de problématique. Ainsi le STP doit être limité à des indications spéciales (21).

Le STP est fortement recommandé pour les médicaments antipsychotiques typiques haloperidol, perphenazine et fluphenazine, et pour les antipsychotiques atypiques amisulpride, clozapine, olanzapine et risperidone (**Tableau 3**).

Il est également conseillé de réaliser une surveillance régulière des concentrations de médicaments dans le sang sous traitement d'entretien, au moins tous les 3 à 6 mois, afin de prévenir les rechutes et les ré-hospitalisations.

5. Concentrations cibles

Les concentrations thérapeutiques sont définies comme les concentrations habituellement corrélées à une efficacité clinique. En effet, la « zone thérapeutique » ou « plage de référence thérapeutique » ou encore « fenêtre thérapeutique » recommandée est la zone où la majorité des patients sont bien équilibrés.

Si les concentrations sont inférieures aux concentrations cibles thérapeutiques, les chances d'obtenir une efficacité clinique sont diminuées.

A l'inverse, des concentrations supérieures aux concentrations cibles thérapeutiques augmentent la prévalence d'obtenir des effets indésirables sans amélioration clinique.

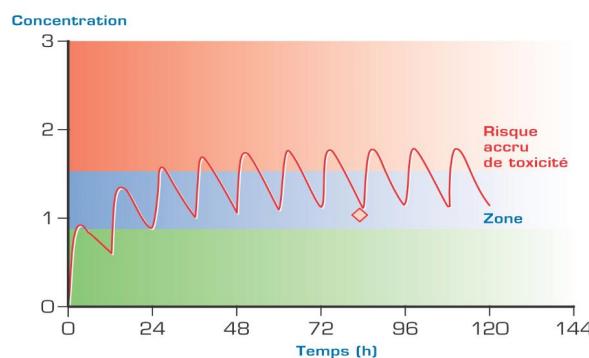


Figure 5 : Représentation d'un suivi des concentrations plasmatiques résiduelles d'un médicament (24)

Ces concentrations cibles sont déterminées sur des données d'une population globale, qui peuvent ne pas être nécessairement applicable à tous les patients. C'est ainsi que certains patients peuvent obtenir une réponse thérapeutique optimale et être équilibrés en dehors de cet intervalle, d'où l'intérêt d'adapter les doses et d'obtenir des concentrations thérapeutiques individuelles.

Dans la bibliographie, les articles concernant les concentrations cibles des AP, ainsi que la relation entre les effets cliniques/toxicité et les concentrations plasmatiques sont rares.

Cependant nous avons relevés certains articles intéressants évoquant les concentrations thérapeutiques cibles de l'olanzapine, l'aripiprazole, l'amisulpride, la quetiapine et l'halopéridol.

En ce qui concerne l'olanzapine, dans un article d'Olesen, Linnet et al.(1999) ; les concentrations d'olanzapine habituellement observées étaient de 10 à 50ng/ml pour un prélèvement fait à T12h et une posologie de 5 à 20mg administré en une seule fois (25).

De plus, une relation entre la concentration d'olanzapine et la réponse clinique a été mis en évidence par Perry et al.(2001). La valeur seuil étant de 23ng/ml pour un prélèvement fait à T12h (26).

De plus, une relation entre les concentrations d'olanzapine et la survenue d'effets indésirables a été mis en évidence par Skogh et al. 2002 (27).

A propos de l'aripiprazole, dans un article de Sparshatt et al., une forte corrélation entre la dose d'aripiprazole et la concentration plasmatique a été mis en évidence ainsi qu'un intervalle de concentration cible compris entre 150 et 210ng/ml pour obtenir une réponse clinique satisfaisante. Le taux d'occupation des récepteurs de la dopamine semble atteindre un plateau à des doses supérieures à 10 mg. D'ailleurs, 10 mg/j est la dose optimale pour l'aripiprazole (28).

En ce qui concerne l'amisulpride, dans un article de Sparshatt et al., la réponse clinique optimale a été observée aux doses de 400-800 mg/ jour, correspondant à des niveaux de concentration plasmatique d'environ 200-500 ng/ml. Les symptômes extra-pyramidaux semblent être corrélés à des concentrations plasmatiques supérieures à 320 ng/ml plutôt qu'une posologie particulière. Ainsi, le seuil de concentration plasmatique pour obtenir une réponse clinique favorable semble être d'environ 200 ng/ml (29).

Concernant la quétiapine, dans un article de Bakken et al. 2011, une forte variabilité des concentrations plasmatiques a été observée pour une posologie donnée (30). Cette forte variabilité pharmacocinétique a été retrouvée dans une seconde étude de Hasselstrom et Linnet (31).

De plus, dans un article de Handley et al. une faible relation entre la dose et le taux de quétiapine plasmatique a été décrite (32).

A propos de l'halopéridol, une fenêtre thérapeutique a été suggérée par une étude de Mavroidis et al., avec une réponse optimale du patient associée à des concentrations plasmatiques d'halopéridol comprises entre 4,2 et 11,0 ng/ml concernant les deux premières semaines de traitement (33).

Dans un article de Putten T et al., il a été retrouvé une relation curvilinéaire entre la réponse clinique et les concentrations plasmatiques d'halopéridol au cours d'un traitement à dose fixe. De plus, la réponse clinique optimale est définie avec une concentration plasmatique d'halopéridol comprise entre 5 et 12ng/ml. D'ailleurs, avec une dose de 20mg/jour, la moitié des patients avaient des concentrations plasmatiques supérieures à 12ng/ml (34).

Les concentrations thérapeutiques pris en compte pour notre étude sont résumés dans le tableau 2, selon l'article de Hiemke et al. (21).

Tableau 3 : Concentrations thérapeutiques et caractéristiques des AP étudiés

Molécules antipsychotiques dosées au laboratoire	Niveau de recommandat° du STP	Concentrations thérapeutiques (ng/ml)	Niveau d'alerte (ng/ml)	Demi-vie (h)	Enzymes impliqués dans le métabolisme
<i>Amisulpride</i>	1	100 – 320	640	12 – 20	90% excrétés par le rein sous forme inchangée
<i>Aripiprazole</i> <i>Aripiprazole + dehydroaripiprazole</i>	2	100 – 350 150 - 500	1000	60 – 80	CYP2D6, CYP3A4

<i>Halopéridol</i>	1	1 – 10	15	12 – 36 app. =17jours	CYP2D6, CYP3A4
<i>Decanoate</i>					
<i>Olanzapine</i>	1	20 – 80	100	30 – 60 app = 30j	CYP1A2
<i>Pamoate</i>					
<i>Quetiapine</i>	2	100 - 500	1000	6-11	CYP3A4
<i>N-desalkylquetiapine</i>		100 - 250			

B. STP EN PRATIQUE AU SEIN DU LABORATOIRE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE

1. Contexte

Au sein du laboratoire de Pharmacologie Clinique du Pr. O.Blin au CHU de la Timone, à Marseille, une nouvelle méthode de spectrométrie de masse en tandem triple quadripôle (UPLC / MS / MS) a été développée et mis en place en 2017 pour le dosage de médicaments psychotropes fréquemment prescrits. En effet, au vu des récentes recommandations et en concertation avec les psychiatres de l'APHM, il a été décidé de développer le STP au sein du laboratoire. Précédemment à cela, seul le STP de la clozapine était réalisé.

L'avantage de cette nouvelle méthode est la combinaison d'un volume d'injection minimal, d'un temps d'exécution court, d'une méthode de préparation d'échantillon facile et de la capacité à quantifier tous les analytes en une seule fois (35).

Le dosage des antipsychotiques est réalisé simultanément avec celui des antidépresseurs. 13 psychotropes et 2 principaux métabolites sont ainsi dosés au sein du laboratoire une fois par semaine : amisulpride, aripiprazole, halopéridol, olanzapine, quetiapine, risperidone, clozapine (norclozapine), clomipramine (norclomipramine), escitalopram, duloxetine, fluoxetine, mirtazapine et venlafaxine.

Cette méthode de dosage a été mise au point selon les guidelines de validation de méthodes bioanalytiques de l'EMA (36).

2. Mise au point et validation de la méthode analytique

Le dosage des AP est réalisé par une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

La chromatographie est une technique séparative qui permet ainsi l'identification et le dosage des différents composés d'un mélange. Le principe est basé sur les différences d'affinité des composés du mélange avec la phase stationnaire et la phase mobile. Le chromatogramme traduit la variation du soluté dans l'éluant en fonction du temps. Chaque molécule sera ainsi représentée par un pic à un temps de rétention spécifique.

La spectrométrie de masse est une technique d'analyse qui permet d'identifier, et quantifier des molécules. Le principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées, les ions, en fonction de leur rapport masse/charge. Le spectromètre de masse contient une source d'ionisation suivie d'un ou plusieurs analyseurs qui séparent les ions produits; puis, un détecteur qui compte les ions et amplifie le signal, ainsi qu'un système informatique qui enregistre et traite le signal (37).

Le couplage de ces deux techniques permet d'obtenir une analyse plus sensible et plus spécifique.

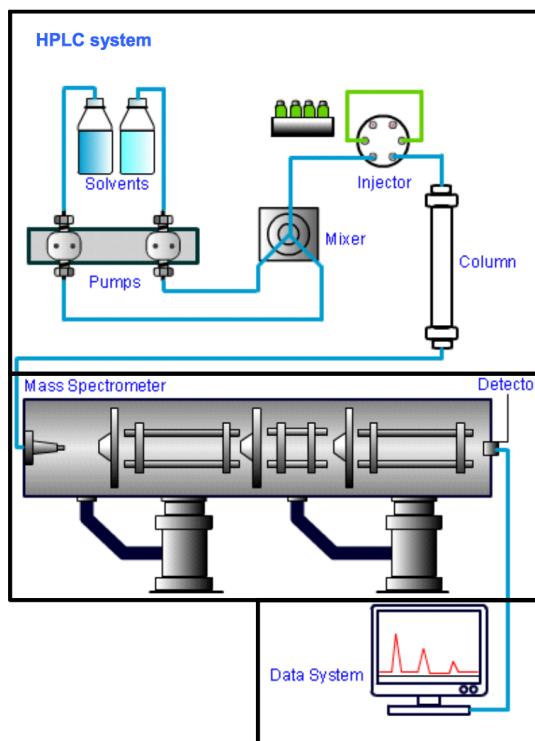


Figure 6 : Schéma de la méthode LCMS/MS (38)

La séparation des analytes a été effectuée en utilisant l'Acquity UPLC H-Class (Waters Corporation, Milford, USA). Différents gradients, phases mobiles et colonnes ont été testés pour optimiser la séparation et la forme de pics. La détection MS/MS a été réalisée en utilisant un spectromètre de masse triple quadripôle (Quattro PremierTM XE, Waters Corporation, Milford, USA) équipé d'une source d'ionisation par électronébulisation (ESI) fonctionnant en mode positif.

Chaque molécule était analysée en utilisant deux transitions. Les transitions, la tension de cône et les énergies de collision ont été optimisées pour obtenir une réponse maximale de l'ion produit.

Après addition d'étalons internes et d'une simple étape de précipitation protéique avec 1 ml de méthanol, 200 μ L d'échantillons plasmatiques ont été élués sur une colonne analytique Luna Omega Polar C18 (1.6 μ m, 100 x 2.1 mm, Phenomenex®, Le Pecq, France) avec température maintenue à 40°C. La séparation de 15 molécules a été réalisée avec un gradient d'acétonitrile/formiate d'ammonium (10 mM) en utilisant 0,5 ml / min de flux de phase mobile. Tous les médicaments ont été séparés et quantifiés en 3,5 minutes, sans interférence. Le temps total d'analyse était de 8,5 minutes. La source ESI a été utilisée à une température de 120°C. La température de désolvatation a été fixée à 350°C. Le flux de gaz de désolvatation a été maintenu à 850 L/h et le gaz de cône à 25 L/h. Les courbes d'étalonnage étaient linéaires dans l'intervalle de 50-1000ng /mL (7,5-150 ng / mL pour 5 molécules: duloxétine, escitalopram, mirtazapine, olanzapine, respiridone et 0,75-15,0 ng / mL pour l'halopéridol). La limite de quantification était de 50 ng/mL (7,5 ng/mL pour 5 molécules et 0,75ng/mL pour l'halopéridol) avec une précision et une exactitude allant de 3,14% à 12,77% et de 93,91% à 113,09%, respectivement. La précision et l'exactitude intra- et inter-jours étaient de 2,99% à 12,85% et de 86,45% à 109,21%, respectivement. Aucun effet de matrice significatif n'a été observé pour tous les analytes. L'application clinique a été évaluée avec succès dans 1400 échantillons de patients traités pour des troubles psychiatriques.

Ainsi, une méthode UHPLC/MS/MS rapide, spécifique et sensible a été développée et validée pour la quantification simultanée de 15 molécules, adaptées au suivi thérapeutique pharmacologique des médicaments chez les patients en psychiatrie (**Annexe 4**).

Les résultats montrent, pour les 15 molécules étudiées :

- Une bonne linéarité démontrée par un coefficient de corrélation supérieur à 0.99,
- Une répétabilité et une reproductibilité correctes (coefficient de variation et biais = \pm 15% de la concentration théorique),
- Une sensibilité acceptable et aucune contamination inter-échantillons,
- Un effet de dilution qui n'affecte ni la justesse ni la précision de la méthode (étudié sur des dilutions au 1/5^{ème} et au 1/2),
- Aucune dégradation de molécule, à court terme, et après deux cycles de congélation/décongélation.

3. Réalisation des dosages

a. Phase pré-analytique : prélèvements sanguins

Certaines informations et paramètres sont indispensables pour une interprétation correcte du résultat notamment les conditions de prélèvement, le temps de prélèvement et l'atteinte de l'état d'équilibre pharmacocinétique.

Ainsi, la nature de l'échantillon à analyser (sang total, sérum, plasma etc.) et la nature du contenant (tube sec, hépariné, contenant de l'EDTA etc.) doivent être précisé à l'équipe clinique.

Le délai entre le début du traitement ou la dernière adaptation de posologie et le prélèvement doit également être indiqué et l'état d'équilibre PK doit être atteint. Il correspond à 4 à 6 demi-vies du médicament soit environ 2 à 14 jours pour les molécules antipsychotiques.

De plus, le prélèvement doit être effectué en période résiduelle soit juste avant la prochaine administration du médicament, sinon un risque de surestimation est possible.

Ces paramètres sont donc indispensables pour une interprétation des résultats optimale. Toutes ces informations sont indiquées sur les bons de demande de dosage du laboratoire (**Annexe 5**).

Enfin, il est important de contrôler le délai et les conditions d'acheminement des prélèvements. Ce délai est de cinq heures à température ambiante pour AP. La conservation

des échantillons après acheminement au laboratoire de Pharmacologie Clinique se fait à -80°C avant l'étape analytique qui est effectuée une fois par semaine.

b. Phase analytique : méthode de dosage en routine

Après préparation pré-analytique des échantillons, le dosage plasmatique des AP inclu une précipitation des protéines par méthanol sans étape d'extraction.

Les conditions chromatographiques sont les suivantes :

- Utilisation d'une colonne Luna Omega Polar C18 (Phénoménex®) 1,6 μ m 100x2.1mm
- Température de la colonne = 40 +/- 5°C
- Phase mobile
 - Phase A : 10mM de NH₄COOH / 5% ACN
 - Phase B : ACN (LC/MS)
- Mode gradient : T0min → 100% A, T1min → 100% A, T3min → 60%A , T3,1min → 100%A, T8,5min → 100% A.
- Débit de 0,5ml/min
- Temps d'analyse de 8,5 min

Les conditions du spectromètre de masse sont :

- Capillaire (kV) = 3,00
- Cône (V) = 15
- Extracteur (V) = 3
- Température de la source (°C) = 120
- Température de désolvatation (°C) = 350
- Débit N2 : cône (L/heure) = 850
- Ionisation de type électrospray
- Polarité positive

Lors du dosage, on effectue une gamme d'étalonnage, en 7 points. On prépare également les contrôles de qualités ou CQ. Les étalons internes sont utilisés pour pallier les défauts de l'extraction. Ces étalons internes (EIs) sont deutérés.

La préparation des échantillons est la suivante :

- 200 μ l de l'échantillon (calibrant, contrôle et plasma patient) dans un tube eppendorf.
- Ajouter 20 μ l de 6 EI
- Ajouter 1ml de méthanol
- Vortexer 30sec
- Centrifuger 10 min
- Prélever 150 μ l de surnageant et mettre dans le flacon d'HPLC avec un réducteur de volume.
- Injecter 5 μ l

Lorsque le dosage est terminé, on obtient des chromatogrammes et la droite d'étalonnage qui nous permettra de calculer les concentrations des psychotropes dans échantillons patients.

La méthode de calcul utilisée est la suivante : on effectue le rapport des aires de pic psychotropes/EI.

L'équation de la gamme d'étalonnage est linéaire, de la forme $y = ax + b$ avec $y =$ rapport des aires de pic et $x =$ concentration des psychotropes.

Pour que la série soit validée, les paramètres suivants doivent être respectés :

- Coefficient de corrélation $r^2 > 0,99$
- Exactitude des points de calibration de la droite d'étalonnage de $\pm 20\%$ pour le 1^{er} point et $\pm 15\%$ pour les autres points avec possibilité d'enlever un point de calibration.
- Des contrôles qualités validés à $\pm 15\%$ de la valeur cible théorique.

Les CQ encadrent les échantillons patients et leur nombre varie en fonction du nombre d'échantillon patient :

- 1 série de CQ (1 bas, 1 moyen, 1 haut) si moins de 5 échantillons patients présents.
Dans ce cas, la série est validée si pas plus d'un CQ sur les 3 est rejeté et si les échantillons patients ne se situent pas dans la zone du CQ non valide
- 2 séries de CQ (2 bas, 2 moyens, 2 hauts) pour 5 à 20 échantillons patients. Dans ce cas, la série est validée si pas plus de 2 CQ, de niveaux obligatoirement différents sont rejetés.

c. Phase post-analytique : interprétation du résultat

Il est recommandé que l’interprétation et les conseils pharmacologiques soient fournis avec chaque résultat de concentration(s) des médicament(s). L’interprétation experte par une personne formée en pharmacologie et l’utilisation adéquate des informations sont essentielles pour assurer le bénéfice clinique du STP.

Certains paramètres (cf. phase pré-analytique) sont indispensables pour la bonne interprétation du résultat notamment les conditions de prélèvement, l’état d’équilibre du traitement, le temps de prélèvement, les données cliniques (l’indication pour laquelle le médicament est administré, la posologie du médicament, les effets actuels du traitement (tolérance et efficacité), les pathologies associées, les données morphométriques (poids, taille, sexe, âge), et les co-médications doivent être connus).

Dans le cas où ces précédentes conditions ne sont pas respectées, une adaptation de posologie peut être proposée à tort.

Lors de l’interprétation des résultats, un arbre décisionnel est suivi. En effet, lors d’un premier dosage ou second dosage après modification de posologie, plusieurs possibilités existent :

- Si la concentration plasmatique est comprise dans les valeurs cibles et qu’il y a une évolution clinique favorable, il est conseillé de continuer le médicament et la posologie prescrit.
- Si la concentration plasmatique est comprise dans les valeurs cibles mais qu’il n’y a pas d’amélioration clinique, il est possible de continuer le médicament et la posologie si le traitement a été instauré dans les deux semaines avant le dosage ; cependant, si le traitement a été instauré plus de deux semaines avant le dosage, il est conseillé de changer de médicament
- Si la concentration plasmatique est hors cibles c’est-à-dire inférieure ou supérieure aux concentrations cibles, il est conseillé d’augmenter la posologie dans le premier cas ou de la diminuer dans le second cas.

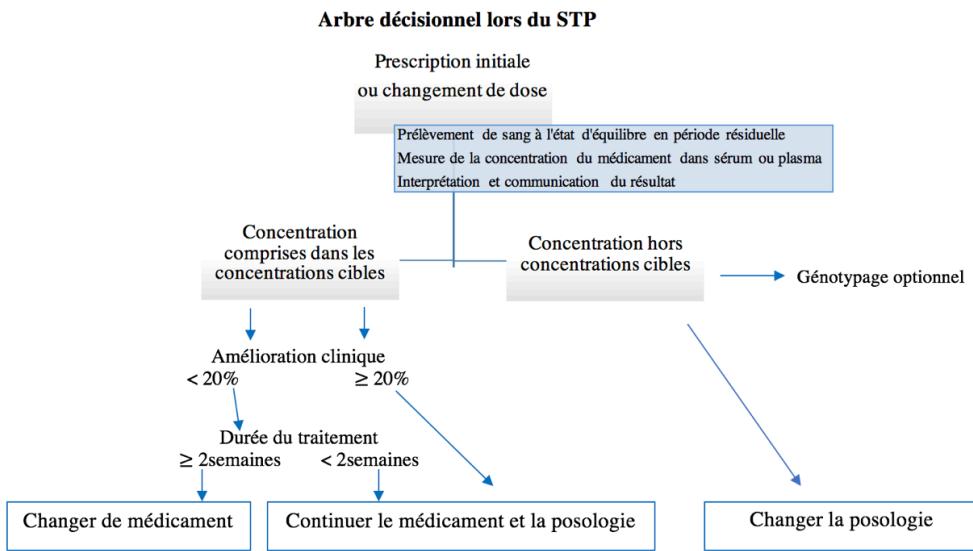


Figure 7 : Arbre décisionnel lors du STP d'après l'article de Hiemke (38)

Le lendemain de l'extraction, les résultats sont traités sur l'ordinateur, imprimés et interpréter. Les concentrations sont soit comprises dans les valeurs cibles, soit trop faibles, soit trop élevées. Les résultats ainsi que l'interprétation sont communiqués par téléphone aux différents services psychiatriques.

Pour un STP performant, il est essentiel que les méthodes d'analyse appropriées soient disponibles, que les résultats puissent être communiqués dans les 48h après le dosage et que les conseils adéquats puissent être donnés par une professionnel formé dans le domaine de la pharmacologie clinique.

En résumé :

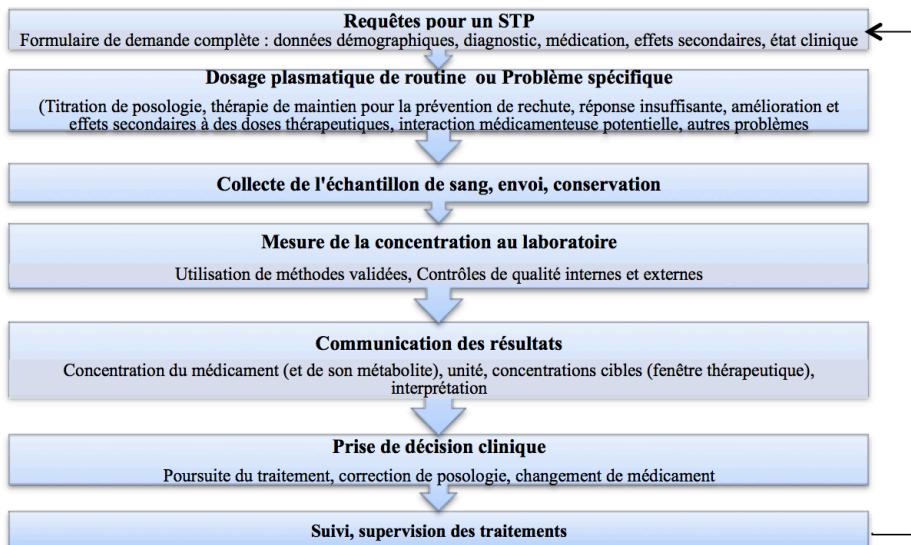


Figure 8 : Résumé des étapes du STP d'après l'article de Hiemke (21)

III. Travail personnel : étude descriptive des concentrations sanguines d'antipsychotiques sur une cohorte de patient en psychiatrie

A. OBJECTIFS

Les traitements psychotropes sont très utilisés au quotidien, à long terme et à des posologies souvent élevées. Un grand nombre de patients hospitalisés sont traités par ces AP. Cependant, quelle que soit la pathologie psychiatrique, l'obtention d'un traitement à l'équilibre dans ce domaine est difficile à obtenir : certains patients ne répondent pas convenablement aux traitements ou présentent des effets indésirables. Une part de cette variabilité de réponse est due à la pharmacocinétique. Ainsi, il est nécessaire d'obtenir des concentrations efficaces et non toxiques. Il semble donc essentiel de caractériser les concentrations sanguines d'AP pour modifier la posologie si besoin et améliorer la prise en charge des patients. Le STP a ainsi tout son intérêt en psychiatrie et sa mise en place est recommandée en routine.

C'est dans ce contexte que l'activité qu'est le STP a été mise en place au Laboratoire de Pharmacologie Clinique, sur le CHU de la Timone.

L'objectif de notre étude a donc été de décrire cette activité de STP sur les premiers mois de mise en place au sein du laboratoire.

Pour cela, nous avons recensé le nombre de dosage demandé, les molécules concernées et vérifié que le STP était réalisé dans les conditions optimales (période résiduelle et état d'équilibre PK atteint).

Dans un second temps, nous avons décrit la variabilité des concentrations observées et étudié l'atteinte des concentration cibles afin d'apprécier si l'exposition au médicament était optimale. Puis, nous avons recenser le nombre d'adaptations de posologie en aval du dosage. Enfin, nous avons évalué un lien potentiel entre la concentration d'AP et l'évolution clinique et les effets indésirables observés chez les patients en psychiatrie.

B. PATIENTS ET METHODES

1. Patients

Nous avons inclus dans notre étude rétrospective, les patients hospitalisés pour la prise en charge de pathologies psychiatriques dans les services de psychiatrie de l'APHM, pour lesquels au moins un dosage d'AP a été réalisé par LCMS/MS au sein du laboratoire de

Pharmacologie Clinique du CHU de la Timone à Marseille, sur la période du 1^{er} avril au 30 novembre 2017.

Les AP concernés étaient l'amisulpride, l'aripiprazole, la quétiapine, l'halopéridol et l'olanzapine.

Les concentrations d'AP ont été extraits du logiciel du laboratoire (Nexlabs) et saisies dans une base de données. Les données cliniques relatives aux patients ont été relevées sur le dossier médical informatisé (Cimaise) ou directement renseignées via appel téléphonique lors du dialogue clinico-biologique. L'ensemble des informations était répertorié sur une fiche de renseignements propres à chaque patient dès la demande de dosage (**Annexe 5 et 6**).

Ces données (le sexe, l'âge, la taille, la pathologie du patient, l'heure de prélèvement, le médicament dosé, sa posologie, la voie d'administration, la date de début de traitement et les co-médications) étaient indispensables pour permettre un recueil exhaustif et une analyse complète des résultats obtenus.

Les effets indésirables potentiels et l'évolution clinique étaient évalués par les cliniciens et insérés dans la base de données patients. Ces informations étaient transmises lors du rendu de résultat par téléphone après double vérification par le biologiste du laboratoire, ou récupérées sur le logiciel comportant le dossier patient (Cimaise). Ils étaient notés selon un mode binaire : « oui / non » pour les effets indésirables et, « bonne évolution » ou « absence d'amélioration » pour la clinique.

Concernant les EI, les plus fréquents engendrés par les AP ont été recherché. Les EI les plus fréquents sont :

- Neurologiques : syndrome parkinsonien extrapyramidal (akinésie, tremblement, rigidité), akathisie
- Psychiatriques : hallucinations, idées noires, réactivation anxiouse, somnolence, sédation, indifférence psychomotrice, désintérêt intellectuel, ralentissement
- Troubles digestifs : diarrhées, constipation
- Cardiaques : palpitations, tachycardie
- Endocriniens et syndrome métabolique : prise de poids, dyslipidémie avec hyperlipidémie, baisse de la libido, troubles érectiles
- Neurovégétatifs : sécheresse buccale, constipation, trouble de la déglutition

- Syndrome malin des neuroleptiques : hyperthermie, effets extrapyramidaux sévères (rigidité musculaire intense, tremblement, hypersialorrhée, mouvements choréiformes), troubles végétatifs (hypertension artérielle, tachycardie, polyurie, incontinence, sédation, élévation des CPK et d'un choc cardiorespiratoire).

2. Critères d'inclusion

Lors de l'étude, nous avons inclus 68 patients dont 80 dosages. Dans cette population, 29 dosages au total n'étaient pas prélevés correctement c'est-à-dire que le prélèvement n'était pas effectué en résiduel, soit, le traitement n'avait pas atteint l'équilibre. Ainsi pour la suite de l'étude, seuls 42 patients et 51 dosages ont été inclus.

Pour résumer, les critères de sélection étaient :

- Les prélèvements réalisés à l'équilibre (= traitement constant pendant au moins 4 à 6 demi-vies (21)). Les prélèvements sanguins ont été effectués lors des consultations mais n'ont pas été tous réalisés au même moment par rapport au début du traitement mais au moins : 2jours pour la quetiapine ; 3jours pour l'amisulpride ; 5jours pour l'halopéridol ; 9jours pour l'olanzapine ; 14jours pour l'aripiprazole : après l'introduction de l'AP, qui correspond à l'état d'équilibre.
- Les prélèvements effectués en période résiduelle
- Les dossiers patients complet sans manque d'informations cliniques nécessaire à l'interprétation du résultat

3. Analyse des données

Les descriptions des posologies et des concentrations plasmatiques d'AP ont été décrites par la médiane.

Nous avons également comparé les concentrations en fonction de l'évolution clinique et des EI associés. Les proportions ont été comparées en établissant un test de Fisher. Une valeur $p < 0,05$ a été considérée comme statistiquement significative.

C. RESULTATS

1. Critères d'inclusion

En pratique, les prélèvements ne sont pas tous effectués après avoir obtenu l'équilibre du traitement par manque de temps ou d'urgence. Ainsi, un grand nombre de dosage n'a pas pu être pris en compte dans l'étude.

Tableau 4 : Description du nombre de dosage inclus dans l'étude

Molécules	Dosages (n total)	Dosages corrects* (résiduel + à l'équilibre)	Pourcentage (%) de dosages corrects*
Aripiprazole	44	32	72,7
Haloperidol	9	5	55,6
Amisulpride	1	1	100%
Olanzapine	12	5	41,7
Quetiapine	14	8	57,1
TOTAL	80	51	63,8

* « Dosages corrects » correspond aux dosages réalisés en résiduel et lors de TTT à l'équilibre

Ainsi, avant l'application des critères d'inclusion, le nombre de dosage total était de 80, puis après l'application des critères d'inclusion, le nombre de dosage total était de 51. Ainsi, seuls ces 51 concentrations seront utilisées pour la suite de l'étude.

2. Description de la population étudiée

Le nombre de prélèvements par molécule, le sex ratio, l'âge, le poids, la taille et les pathologies sont décrites dans le **tableau 5**. La description de la population détaillée par molécule se situe dans **l'annexe 7**.

Tableau 5 : Description de la population étudiée

Caractéristiques	n / médiane
Dosages n total	51
Aripiprazole	32
Quetiapine	8
Halopéridol	5
Olanzapine	5
Amisulpride	1
Patients (n)	42
Sex ratio H/F	0,83 (19/23)
Age (années) n=42	37 (18-78)
Taille (cm) n=40	168 (154 – 186)
Poids (kg) n=41	68 (41 – 129)
Pathologies	
Schizophrénie	19
Trouble schizo-affectif	4
Troubles bipolaires	5
Syndrome anxiol-dépressif	1
Dépression résistante	1
Troubles psychotiques autres	9
Non indiquée ou diagnostic incertain	3
Administration	
Orale	45
IM	6

Les posologies prescrites étaient variables d'un patient à l'autre. Elles sont décrites dans le tableau 6 suivant.

Tableau 6 : Posologie en fonction du mode d'administration des AP

Molécules	Administration	n	Médiane	Rang
<i>Aripiprazole</i>	Orale (mg/j)	27	15	[5 ; 80]
	IM (mg/28j)	5	400	[400 ; 400]
<i>Halopéridol</i>	Cp (mg/j)	3	30	[5 ; 30]
	Gouttes (mg/j)	1	2	[2; 2]
	IM (mg/28j)	1	150	[150 ; 150]
<i>Amisulpride</i>	Cp (mg/j)	1	600	[600 ; 600]
<i>Olanzapine</i>	Orale (mg/j)	5	15	[10 ; 40]
	IM (mg/21j)	0	0	0
<i>Quetiapine</i>	Orale (mg/j)	8	525	[300 ; 1200]

Tableau 7 : Posologie (mg/jour) en fonction du poids décrit par molécules

Molécules	mg/jour/kg	Médiane	Rang
<i>Aripiprazole</i>	0,30	[0,08; 1,10]	
<i>Halopéridol</i>	0,07	[0,02 ; 0,38]	
<i>Amisulpride</i>	9,68	[9,68 ; 9,68]	
<i>Olanzapine</i>	0,25	[0,18 ; 0,49]	
<i>Quetiapine</i>	7,61	[3,23 ; 20]	

3. Concentrations sanguines observées

Les concentrations plasmatiques d'AP ont été décrites par la médiane, dans le tableau 8 suivant.

Tableau 8 : Description des concentrations obtenues lors des dosages des AP

	<i>Aripiprazole</i> (n=32)	<i>Halopéridol</i> (n=5)	<i>Amisulpride</i> (n=1)	<i>Olanzapine</i> (n=5)	<i>Quetiapine</i> (n=8)
Concentration médiane (μ g/ml)	239,6	4,8	352,6	36,8	181,4
Rang	[15,3 ; 1588]	[2,7 ; 18,5]	[352,6 ; 352,6]	[17,7; 168,4]	[76,2 ; 478,7]
Concentrations cibles	150 - 500	1-10	100-320	20-80	100 - 500
[C] dans les valeurs cibles	14/32 (43.8%)	3/5 (60.0%)	0/1 (0%)	3/5 (60.0%)	7/8 (87.5%)
C/dose (médiane)	14,8	0,6	0,6	1,8	0,3
C/dose (rang)	[0,5 ; 41,8]	[0,4 ; 1,7]	[0,6 ; 0,6]	[1,2 ; 4,2]	[0,2; 0,8]

Les concentrations observées d'aripiprazole, halopéridol, olanzapine et quetiapine, chez les différents patients inclus dans l'étude, sont présentées dans les figures suivantes.

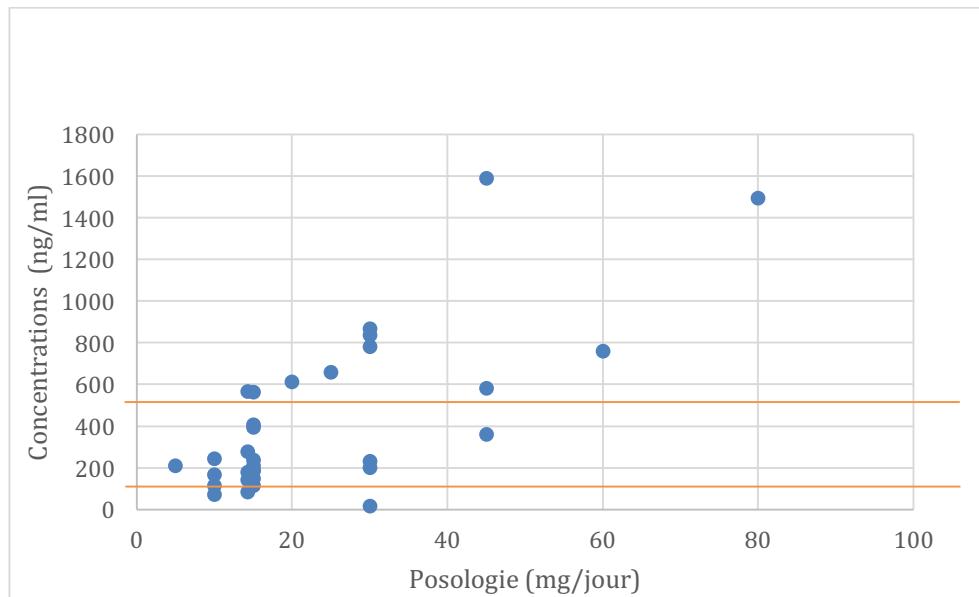


Figure 9 : Concentrations d'aripiprazole en fonction de la posologie

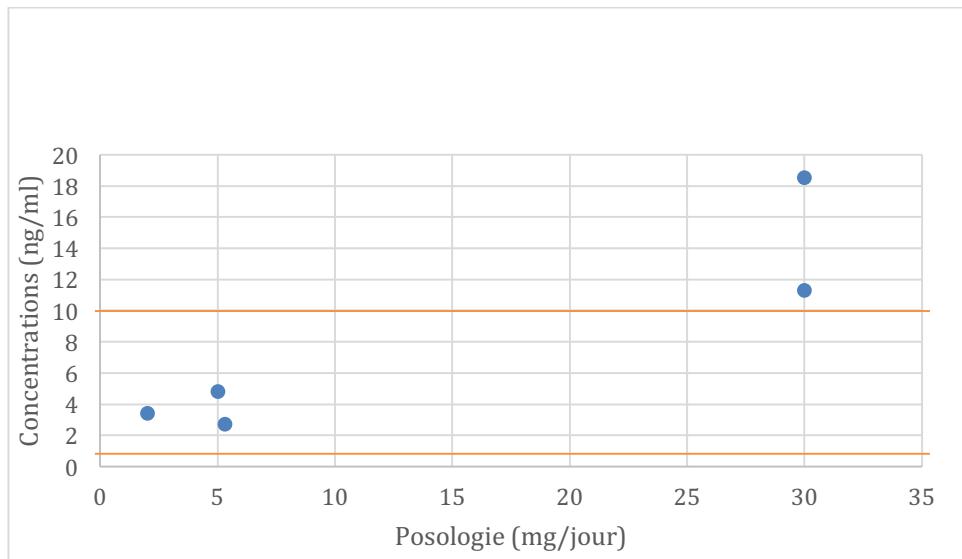


Figure 10 : Concentrations d'halopéridol en fonction de la posologie

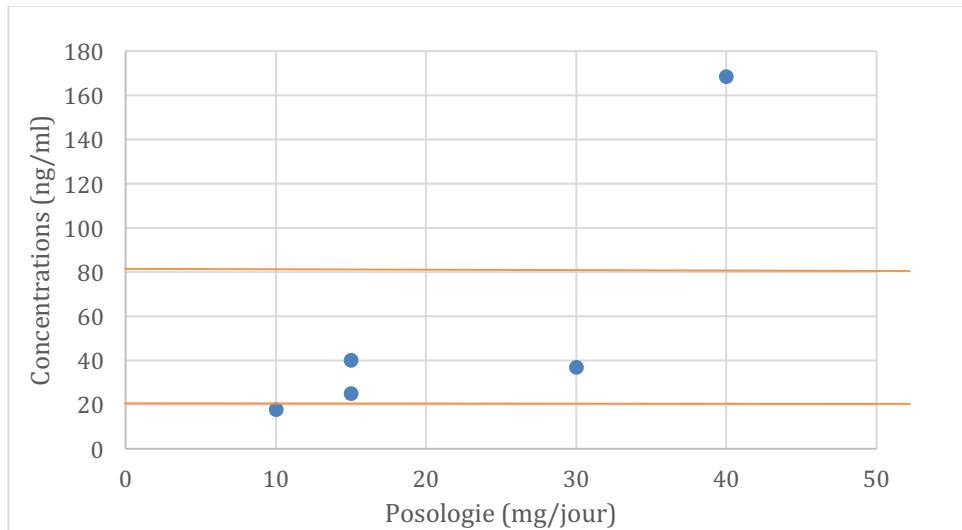


Figure 11 : Concentrations d'olanzapine en fonction de la posologie

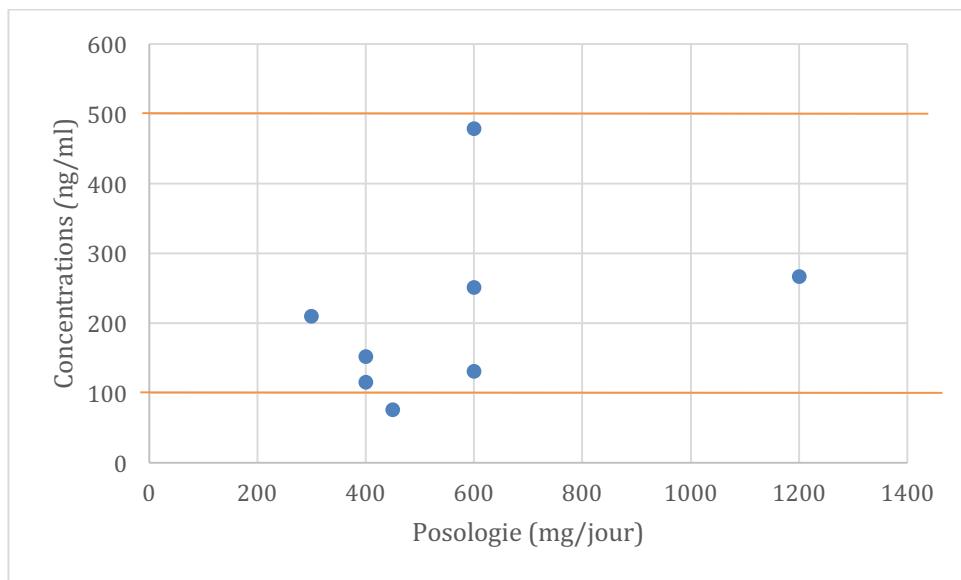


Figure 12 : Concentrations de quetiapine en fonction de la posologie

4. Adaptation de posologie

Lors de notre étude, nous avons cherché à mettre en évidence l'impact de l'adaptation de posologie. Une analyse des adaptations de posologie, théoriquement effectuées consécutivement aux résultats des dosages, a ainsi été réalisée.

En effet, nous avons évalué si une adaptation de posologie dans le cas d'un résultat de concentrations hors cibles, pouvait améliorer l'état clinique du patient et diminuer les effets indésirables.

Un nombre non négligeable de concentrations hors cibles a été relevé, en effet 24 dosages ont présenté une concentration inférieures ou supérieures aux concentrations cibles, toutes molécules confondues.

Consécutivement, les résultats ont été communiqués aux différents services et cliniciens et, une adaptation de posologie a été proposé. Cependant, nous recensons seulement 13 adaptations de posologie après avoir communiqué ces résultats.

De plus, ces adaptations de posologies n'ont pas donné toutes lieu à un nouveau dosage, seulement 3 adaptations de posologies (lors de résultats avec des concentrations hors cibles)

ont donné suite à un second dosage afin de vérifier si l'adaptation de posologie avait été nécessaire pour obtenir une concentration dans les cibles.

Tableau 9 : Nombre d'adaptation de posologie

<i>Molécules/ Caractéristiques</i>	[C] hors valeurs cibles	Adaptations posologie (n adaptations poso /n hors cibles)	Adaptations de posologies + dosage (n)
<i>Aripiprazole</i>	18/32 (56,2%)	9/18	3
<i>Halopéridol</i>	2/5 (40,0%)	2/2	0
<i>Amisulpride</i>	1/1 (100,0%)	1/1	0
<i>Olanzapine</i>	2/5 (40,0%)	1/2	0
<i>Quetiapine</i>	1/8 (12,5%)	0/1	0
<i>Total</i>	24/51	13/24	3/13

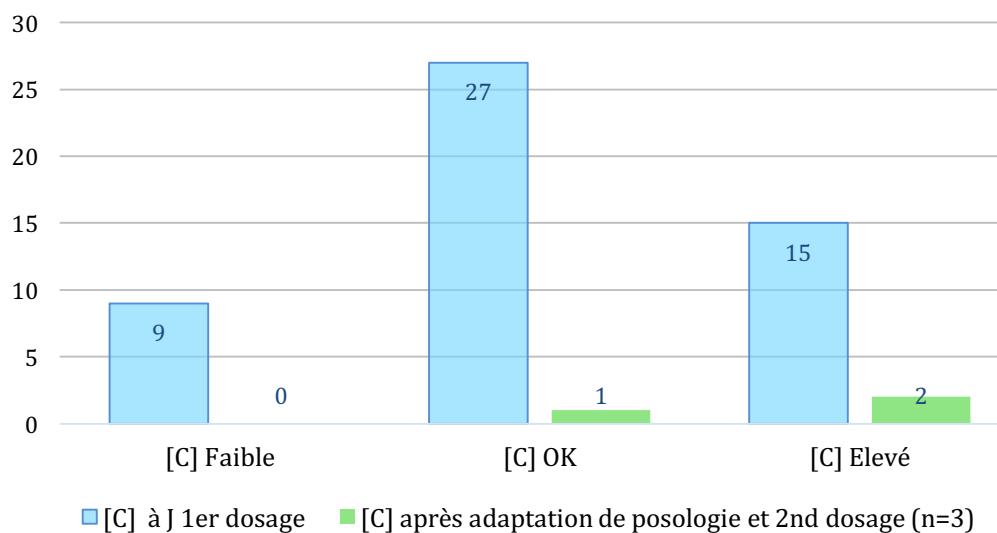


Figure 13 : Graphique résumant le nombre de résultat de dosage dans les cibles

Trois seconds dosages comprenant un résultat de concentration hors cibles, après adaptation de posologie, ont été effectué. Ces 3 dosages étaient hors cibles, avec des concentrations supérieures aux concentrations cibles. Ainsi, des diminutions de posologie ont été proposées et effectuées. Les seconds dosages ont donné des résultats conformes, les concentrations ayant diminué.

Détaillons plus précisément ces trois cas de patients sous aripiprazole ayant bénéficié d'une adaptation de posologie, puis d'un second dosage.

Le patient 1 avait une posologie de 15mg trois fois par jour et une concentration sanguine de 1588,0 ng/ml. La posologie a été adapté à 15mg une fois par jour, ainsi la concentration a diminué pour atteindre 236,9ng/ml. Cet exemple montre qu'en adaptant la posologie l'impact sur les concentrations est présent et que l'adaptation a permis d'avoir des concentrations comprises dans les cibles. De plus, au niveau clinique, le patient présentait une bonne évolution clinique après le second dosage.

Le patient 2 avait une posologie de 20mg une fois par jour et une concentration sanguine de 609,7 ng/ml. La posologie a été adapté à 15mg une par jour, ainsi la concentration a diminué pour atteindre 560,5/ml. Cet exemple montre qu'en adaptant la posologie l'impact sur les concentrations est présent mais que dans ce cas l'adaptation n'a pas permis d'avoir des concentrations comprises dans les cibles. Cependant, le patient a eu un changement de traitement, il est à présent traité par AP intramusculaire et, il est à noter une amélioration clinique.

Le patient 3 avait une posologie de 40mg deux fois par jour et une concentration sanguine de 1491,0 ng/ml. La posologie a été adapté à 30mg deux fois par jour, ainsi la concentration a diminué pour atteindre 758,4ng/ml. Cet exemple montre qu'en adaptant la posologie l'impact sur les concentrations est présent mais que dans ce cas l'adaptation n'a pas permis d'avoir des concentrations comprises dans les cibles. Cependant, quelques temps après le second dosage, nous avons relevé une amélioration au niveau clinique. En effet le patient serait stabilisé.

Ces exemples sont illustrés dans la figure 14 suivante :

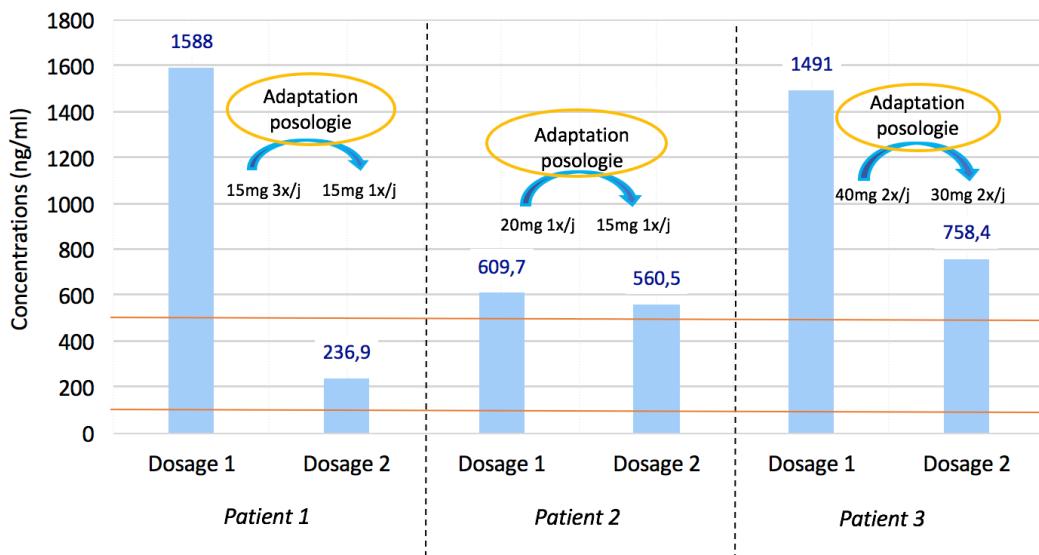


Figure 14 : Impact de l'adaptation sur les concentrations d'aripiprazole : cas de patients

Un autre cas réel est un bon exemple de la pratique du STP, en effet, une posologie d'aripiprazole chez un patient en échec clinique a été modifiée. La posologie était de 15mg une fois par jour avec une concentration de 208,5 ng/mL donc comprise dans les concentrations cibles. Cependant, l'état clinique n'était pas stabilisé, ainsi, la posologie a été augmentée à 15mg deux fois par jour pour potentiellement avoir une meilleure réponse clinique. Cependant la concentration obtenue était de 778,8 ng/mL, ce qui est hors cible. Il a été alors rapporté des effets indésirables potentiellement dû à cette molécule ou, d'autres molécules co-administrées à ce patient. Il n'y a pas eu par la suite d'autre dosage. De plus, aucune information sur la réponse clinique n'a pu être obtenue.

Cet exemple est illustré dans la figure suivante :

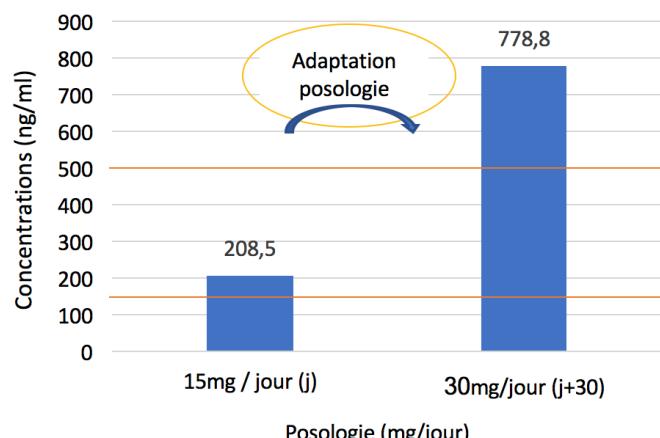


Figure 15 : Exemple d'un cas patient d'adaptation de posologie en échec clinique

5. Relations concentrations/toxicité et concentration/efficacité clinique

Tableau 10 : Présence d'EI et état clinique en fonction des concentrations

	0 (C < aux cibles)	1 (C dans les cibles)	2 (C > aux cibles)	Total
Présence d'EI	4	8	6	18
Etat clinique positif à J _{dosage}	6	19	7	32

Aucune relation significative n'a été démontré entre le lien potentiel concentration/toxicité. En effet, le fait que les concentrations soient inférieures ou supérieures aux cibles n'a pas d'impact sur la toxicité des traitements. (33% contre 40% p<0,05, test de Fisher).

De plus, aucune relation significative n'a été mis en évidence entre le lien concentration/efficacité clinique. En effet, le fait que les concentrations soient inférieurs ou supérieures aux cibles n'a pas d'impact sur l'efficacité clinique des traitements. (66% contre 66% p<0,05, test de Fisher).

D. DISCUSSION

L'importance des traitements AP est incontestable dans la gestion des maladies psychiatriques, malgré la difficulté d'obtenir d'un état clinique stable et une absence d'effets indésirables. Il y a peu de données dans la littérature scientifique relatives au suivi des concentrations plasmatiques de ces molécules. Dans notre étude, les concentrations plasmatiques d'AP observées chez les patients traités en psychiatrie ont été recueillies rétrospectivement et comparées aux concentrations cibles.

En pratique, nous avons notés certaines limites à la réalisation en routine du STP. En effet, seuls 63,8% des dosages ont été réalisés dans des conditions de prélèvements corrects : à l'état d'équilibre pharmacocinétique et en période résiduelle. Il est très important de prendre en compte ces facteurs car ils peuvent conduire à une interprétation erronée des résultats.

Notre étude est basée sur des échantillons de STP de routine, ainsi les prélèvements ne sont pas toujours effectués dans les conditions idéales pour procéder à une interprétation optimale du résultat.

Dans les services hospitaliers, les prélèvements sont souvent effectués le matin et l'administration des médicaments AP en une seule prise le soir, ce qui complique la réalisation des prélèvements en période résiduelle. De manière optimale, le prélèvement devrait être réalisé le soir avant la prise, ce qui est difficile à mettre en place dans les services de psychiatrie.

Au final, seuls 2/3 des concentrations observées ont pu être utilisées dans la suite de notre étude, ce qui constitue une limite de notre travail. De plus, ces résultats montrent l'importance de sensibiliser les cliniciens, les services de psychiatrie et les équipes hospitalières, aux bonnes conditions de prélèvements et au STP lors de réunion pluridisciplinaire ou de staff d'équipe afin de permettre une interprétation optimale.

Nous avons observé une forte variabilité interindividuelle que ce soit au niveau des posologies prescrites ou des concentrations sanguines. De plus, nous avons observé que pour une même posologie, les concentrations observées sont très variables. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature, indiquant qu'à des posologies similaires, des concentrations plasmatiques différentes sont observées et confirme la forte variabilité pharmacocinétique de ces molécules. Une dose identique d'AP ne conduira donc pas à une concentrations plasmatique prévisible, ce qui implique une potentielle variabilité de l'activité

pharmacodynamique et donc de l'effet clinique. Ces résultats sont en faveur de l'utilisation du STP dans cette population, pour individualiser les posologies administrées.

De plus, toute molécule confondue, seuls 53% des concentrations observées sont comprises dans les concentrations habituellement corrélées à une efficacité clinique. Cette étude montre la difficulté d'atteindre les concentrations cibles mais confirme l'intérêt de pratiquer le STP au quotidien afin d'orienter les cliniciens vers un traitement adapté au patient. Le grand nombre de concentrations hors cibles observées témoigne de l'importance d'adapter les posologies tout en prenant en compte le statut clinique et les EI du patient. Cependant, une très faible proportion d'adaptation de posologie et de ce fait, un second dosage, ont été réalisé par les cliniciens. Il paraît donc intéressant d'élaborer des protocoles stricts afin d'effectuer les contrôles adéquats en aval des adaptations de posologies pour obtenir un suivi et une prise en charge complète des patients.

Dans notre travail, il n'a été identifié aucune relation entre l'atteinte des concentrations cibles et l'évolution clinique ou l'apparition d'effets indésirables. Nous n'avons observé aucune différence significative entre le fait d'être compris ou non dans les concentrations cibles et l'amélioration clinique ou le fait de présenter des effets indésirables. Certains patients comportant une concentration d'AP comprise les concentrations cibles n'avaient pourtant pas d'amélioration clinique et, certains présentaient une toxicité. A l'inverse, certains patients se trouvant hors des concentrations cibles étaient stabilisés au niveau clinique et ne présentaient aucun EI. Ce point soulève la question légitime d'une relation entre la concentration d'AP et la balance efficacité/toxicité. D'autres études, avec de plus grand échantillon semblent nécessaires pour éclaircir ce point.

De plus, l'étude de l'évolution clinique et des EI des patients peut être également discuté. En effet, les symptômes cliniques des pathologies psychiatriques sont difficiles à appréhender. En psychiatrie, la clinique peut s'avérer très variable dans le temps et alterner d'une évolution positive à, au contraire une évolution négative en quelques jours voire quelques heures. Ainsi, l'évolution clinique dans notre étude a été noté à un instant t mais a pu être modifié et non pris en compte les jours suivants.

Notre étude présente certaines limites, en effet, seule une cohorte de 42 patients a été étudié, soit 51 dosages pour évaluer les concentrations observées à différentes posologies. Un plus grand nombre d'échantillons pourrait aboutir à une meilleure estimation des concentrations et

de la variabilité pharmacocinétique des AP. De plus, du fait de l'analyse rétrospective de l'étude, l'impact de certaines covariables sur les concentrations d'AP n'a pas été étudié. Ainsi, pour améliorer la description de ces concentrations, il serait nécessaire de mener une étude prospective tenant compte de l'impact des comédications, des habitudes alimentaires, des comorbidités, des drogues ainsi que du tabac, ce dernier étant inducteur du CYP 1A2 et pouvant affecter le métabolisme de certains AP.

D'autres études seraient donc nécessaires pour apporter des informations plus complètes. Lors de ces prochaines études, il serait pertinent de prendre en compte l'aspect pharmaco-économique. En effet, le prix d'un dosage paraît très faible à côté de celui d'une journée d'hospitalisation (selon la nomenclature des actes de biologie, un dosage cout environ une vingtaine d'euros). En raison de l'amélioration potentielle de l'adhérence au traitement et de l'état clinique du patient, le STP pourrait contribuer à diminuer les couts de prise en charge dans cette population. Une étude sur la rentabilité et les avantages économiques du STP reste cependant nécessaire.

Dans ces circonstances, une autre discipline pourrait aussi contribuer à l'amélioration de la prise en charge des patients et faciliter l'interprétation des résultats. Il s'agit de la pharmacogénétique qui est basée sur l'étude des bases génétiques de la variabilité de la réponse aux médicaments. En effet, certains variants alléliques de gènes codant pour des enzymes intervenants dans le devenir et les effets des médicaments sont associés à des gains ou des pertes de fonction.

Les polymorphismes de ces enzymes peuvent affecter leur expression et leur activité. Il peut en conséquence y avoir une modification importante de la pharmacocinétique du médicament puis une perte d'efficacité et apparition de toxicité.

Les enzymes métabolisant les médicaments en particulier les isoenzymes du CYP, présentent une variabilité génétique (39). Il existe par conséquence plusieurs types de métaboliseurs.

- Les métaboliseurs lents : métabolisme fortement réduit, augmentation des concentrations plasmatiques, augmentation de la probabilité des effets secondaires
- Les métaboliseurs intermédiaires : métabolisme partiellement réduit, augmentation des concentrations plasmatiques, augmentation de la probabilité des effets secondaires
- Les métaboliseurs extensifs : métabolisme normal
- Les métaboliseurs ultrarapides : métabolisme fortement augmenté, diminution des concentrations plasmatiques, risque d'échec thérapeutique

Ces polymorphismes génétiques peuvent avoir des répercussions cliniques. Des effets indésirables et une toxicité inattendue peuvent se produire chez les métaboliseurs lents (PM) en raison de l'augmentation des concentrations sanguines ; ou ; une non-réponse peut survenir chez les métaboliseurs ultrarapides (UM) en raison des concentrations sanguines sous-thérapeutiques. Ainsi une approche génétique semble indispensable pour traiter les cas les plus compliqués.

Au final, le profil génétique est en effet un facteur important à considérer en plus du STP. Ce qui n'a pas été étudié lors de notre étude.

CONCLUSION

Les maladies psychiatriques sont des pathologies très aléatoires d'un individu à l'autre mais également variables dans le temps. La prise en charge des patients est une problématique pluridisciplinaire, relevant d'une coopération entre cliniciens, pharmaciens et pharmacologues. La stabilisation de l'état clinique des patients est difficile à obtenir du fait d'une mauvaise observance, d'une mauvaise tolérance ou encore d'une résistance au traitement.

Pour conclure, nos résultats confirment la grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques d'AP mais ne montrent aucun impact significatif des concentrations sur l'évolution clinique et la survenue des effets indésirables. Cependant les concentrations ne sont pas le seul facteur à entrer dans la variabilité de la réponse clinique. Cette variabilité de réponse est probablement dû à de multiples facteurs.

Les résultats observés révèlent l'importance de sensibiliser les cliniciens au STP et surtout aux bonnes conditions de prélèvements. Puis, les inciter à l'adaptation de posologie en cas de besoin, ainsi que pratiquer un second dosage pour un suivi régulier et une amélioration pour le patient, s'avère primordial.

Le STP des AP pourrait donc être intéressant car il est un excellent outil de précision pour optimiser la pharmacothérapie individuelle des patients afin d'adapter la posologie en fonction des caractéristiques individuelles et permettre la mise en place d'un traitement « sur mesure ». Ce suivi peut s'accompagner d'autres disciplines comme la pharmacogénétique pour apporter d'autres réponses et améliorer la prise en charge des patients.

Cependant, l'utilisation actuelle du STP dans les soins neuropsychiatriques est souvent sous-optimale, d'où la nécessité d'informer les cliniciens sur cette pratique dans l'intérêt de la santé des patients.

Ainsi, le STP s'avère être une discipline en évolution et difficile à effectuer à la perfection, mais très prometteuse à l'avenir dans la prise en charge des patients à l'hôpital et pourquoi pas en ville pour des patients au profil difficile.

BIBLIOGRAPHIE

1. Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances - OFDT [Internet]. [cité 20 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/dez/medicaments-psychotropes/#conso>
2. Désaméricq G, Schurhoff F, Macquin-Mavier I, Bachoud-Lévi A-C, Maison P. Consommation des neuroleptiques en France : une étude sur les bénéficiaires de l'Assurance maladie nationale. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. 1 févr 2014;62(Supplement 1):S26.
3. Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain J Neurol*. avr 1999;122 (Pt 4):593-624.
4. Thornicroft G. Physical health disparities and mental illness: the scandal of premature mortality. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. déc 2011;199(6):441-2.
5. Gasman I, Allilaire J-F. Psychiatrie de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte. 2e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2009. (Abrégés).
6. Delbrouck M. Psychopharmacologie à l'usage du médecin et du psychothérapeute. Bruxelles, Belgique: De Boeck; 2016. 480 p.
7. Quintilla Y, Pelissolo A, Llorca P-M. Thérapeutiques en psychiatrie. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2015. (Abrégés de médecine).
8. Belon J-P, Faure S, Pillon F. Pathologies et thérapeutiques commentées: enseignements spécifiques, intégrés et formation d'application. Issy-les-Moulineaux: Elsevier, Masson; 2013. (Les cours de L2-M2 pharma).
9. Stahl SM, Muntner N. Psychopharmacologie essentielle: bases neuroscientifiques et applications pratiques. Paris, France: Flammarion médecine-sciences; 2002. 46 p.
10. Léonard L, Ben Amar M, éditeurs. Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie. Montréal, Canada: Les Presses de l'Université de Montréal, 2002; 2002. xxii+894.
11. Schulz P, Bertrand D. Traitements biologiques en psychiatrie. Bruxelles: De Boeck; 2013. (Psychopharmacologie clinique).
12. rx_of_schizophrenia [TUSOM | Pharmwiki] [Internet]. Disponible sur: http://tmedweb.tulane.edu/pharmwiki/doku.php/rx_of_schizophrenia
13. Antipsychotic Drugs [Internet]. Medicine and Health Articles. 2017 [cité 12 mai 2018]. Disponible sur: <https://healtheappointments.com/chapter-13-antipsychotic-drugs-essays/>
14. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother*. nov 2016;50(11):973-81.
15. Rosenberg MR, Green M. Neuroleptic malignant syndrome. Review of response to therapy. *Arch Intern Med*. sept 1989;149(9):1927-31.
16. Bascoul C, Franchitto L, Parant O, Raynaud J-P. Psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement : mise au point pratique. *Presse Médicale*. 1 mars 2015;44(3):271-83.
17. Pierre Schulz. Traitement des troubles psychiatriques selon le DSM-5 et la CIM-10. (Psychopharmacologie clinique).
18. Buchthal L. Relation of Anticonvulsant Effect to Concentration in Serum. *Arch Neurol*. 1 nov 1974;31(5):283-8.
19. Bastrup PC, Poulsen JC, Schou M, Thomsen K, Amdisen A. Prophylactic lithium: double blind discontinuation in manic-depressive and recurrent-depressive disorders. *Lancet Lond Engl*. 15 août 1970;2(7668):326-30.
20. Marquet P, éditeur. Suivi thérapeutique pharmacologique: pour l'adaptation de posologie des médicaments. Paris, France: Elsevier; 2004. 539 p.
21. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in

Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry*. 14 sept 2017;

22. Michael Hallworth, Ian Watson. Therapeutic drug monitoring interactive clinical guide. In.

23. Baumann P, Ulrich S, Eckermann G, Gerlach M, Kuss H-J, Laux G, et al. The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants. *Dialogues Clin Neurosci*. sept 2005;7(3):231-47.

24. Pharmacomedicale.org. Conditions de l'utilité et de la validité d'un dosage [Internet]. [cité 25 mars 2018]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/>

25. Olesen OV, Linnet K. Olanzapine Serum Concentrations in Psychiatric Patients Given Standard Doses: The Influence of Comedication. *Ther Drug Monit*. févr 1999;21(1):87-90.

26. Perry PJ, Lund BC, Sanger T, Beasley C. Olanzapine plasma concentrations and clinical response: acute phase results of the North American Olanzapine Trial. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2001;21:14-20.

27. Skogh E, Reis M, Dahl M-L, Lundmark J, Bengtsson F. Therapeutic drug monitoring data on olanzapine and its N-demethyl metabolite in the naturalistic clinical setting. *Ther Drug Monit*. août 2002;24(4):518-26.

28. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. A Systematic Review of Aripiprazole—Dose, Plasma Concentration, Receptor Occupancy, and Response: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *J Clin Psychiatry*. 1 juin 2010;71(11):1447-56.

29. Sparshatt A, Taylor D, Patel MX, Kapur S. Amisulpride - dose, plasma concentration, occupancy and response: implications for therapeutic drug monitoring. *Acta Psychiatr Scand*. déc 2009;120(6):416-28.

30. Bakken GV, Rudberg I, Molden E, Refsum H, Hermann M. Pharmacokinetic variability of quetiapine and the active metabolite N-desalkylquetiapine in psychiatric patients. *Ther Drug Monit*. avr 2011;33(2):222-6.

31. Hasselstrøm J, Linnet K. Quetiapine serum concentrations in psychiatric patients: the influence of comedication. *Ther Drug Monit*. oct 2004;26(5):486-91.

32. Handley SA, Bowskill SVJ, Patel MX, Flanagan RJ. Plasma quetiapine in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 2000–2011. *Ther Adv Psychopharmacol*. juin 2013;3(3):129-37.

33. Mavroidis ML, Kanter DR, Hirschowitz J, Garver DL. Clinical response and plasma haloperidol levels in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 1983;81(4):354-6.

34. Van Putten T, Marder SR, Mintz J, Poland RE. Haloperidol plasma levels and clinical response: a therapeutic window relationship. *Am J Psychiatry*. avr 1992;149(4):500-5.

35. Wijma RA, van der Nagel BCH, Dierckx B, Dieleman GC, Touw DJ, van Gelder T, et al. Identification and quantification of the antipsychotics risperidone, aripiprazole, pipamperone and their major metabolites in plasma using ultra-high performance liquid chromatography–mass spectrometry. *Biomed Chromatogr*. 1 juin 2016;30(6):794-801.

36. Guideline on bioanalytical method validation; European medicines agency. 2011.

37. Spectrométrie de masse : définition et explications. <http://www.techno-science.net> [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.techno-science.net/?onglet=glossaire&definition=6673>

38. Chromacademy.com. LC-MS Introduction Schema.

39. Guéguen Y, Mouzat K, Ferrari L, Tissandie E, Lobaccaro JMA. Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique. *Ann Biol Clin*. 2006;64:14.

ANNEXES

Annexe 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des AP dosés au laboratoire de Pharmacologie Clinique à la Timone

ANTIPSYCHOTIQUES

	Amisulpride	Halopéridol	Aripiprazole
Classification	Antipsychotique Neuroleptiques atypiques ↳ Benzamide	Antipsychotique Neuroleptiques conventionnels ↳ Butyrophénones	Antipsychotique Neuroleptique atypique
Pharmacodynamie	Affinité sélective et prédominante sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3 du système limbique Absence d'affinité pour les récepteurs séotoninergiques (histaminique, cholinergique, adrénergique)	Propriétés antidiopaminergiques importante : l'activité antipsychotique et les effets extrapyramidaux sont marqués Propriétés adréno-lytiques modérées	Activité agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 et séotoninergique 5-HT1a Activité antagoniste sur le récepteur séotoninergique 5-HT2a
Indications	Schizophrénies	Agitations psychotiques Agressivités psychotiques Anxiétés Troubles sévères du comportement chez l'enfant dans le cadre d'un syndrome autistique Etats psychotiques Mouvements anormaux, maladies des tics de Gilles de la Tourette Nausées, vomissements induits par radiothérapie	Schizophrénie chez les adultes et adolescents âgés de 15 ans ou plus Episodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I et prévention de récidives d'épisodes maniaques chez l'adulte ayant présenté des épisodes à prédominance maniaque Traitement des épisodes maniaques modérés à sévères des troubles bipolaires de type I chez l'adolescent âgé de 13 ans ou plus pour une durée allant jusqu'à 12 semaines
Spécialités	SOLIAN 100 mg/ml sol buv SOLIAN 100 mg cp sec SOLIAN 200mg/4ml sol inj SOLIAN 200 mg cp sec. SOLIAM 400 mg cp pellic séc	HALDOL 1mg cp HALDOL 2mg/ml sol buv HALDOL 5mg/ml sol inj HALDOL 5 mg cp HALDOL DECANOAS sol inj	ABILIFY 5mg cp ABILIFY 10mg cp ABILIFY 15mg cp ABILIFY 1mg/ml sol buv ABILIFY MAINTENA 400mg pdr/solv p susp inj à libération prolongée
Générique	OU[]	NON	OU[]
Administration	Voie orale (cp - solution buvable) Solution injectable (voie IM)	Voie orale (cp - solution buvable) Solution injectable (voie IM)	Voie orale (cp - solution buvable) Solutio injectable (voie IM)
Posologie	VO = 50 à 800 mg/jour Poso max = 1200mg/jour IM = 400 mg/jour	Adulte : 1 à 20mg Poso max = 40mg/jour Enfant > 3ans : 0,02 à 0,2 mg/kg Décanate : 50 à 3000mg (IM) toutes les 4 semaines	VO : 10 à 30mg Poso max = 30mg/jour Adolescent ≥ 15 ans : 10mg/jour IM : La dose initiale recommandée d'Abilify solution injectable est de 9,75 mg (1,3 ml), administrée en une seule injection intramusculaire. La fourchette de dose efficace d'Abilify solution injectable est de 2,25 à 15 mg en une seule injection.
Enfant / adolescent	L'utilisation de l'amisulpride est contre indiquée chez les enfants de moins de 15 ans. L'utilisation de l'amisulpride n'est pas recommandé de la puberté jusqu'à l'âge de 18ans.	Enfant > 3ans : 0,02 à 0,2 mg/kg	La sécurité et l'efficacité d'Abilify solution injectable chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à 17 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.
Insuffisance rénale	La posologie chez l'insuffisant rénal devra être réduite de moitié chez les patients dont la clearance de la créatinine est comprise entre 10 et 30ml/min	Aucun ajustement de la dose n'est recommandé, néanmoins il est conseillé de procéder avec prudence lors de l'utilisation du traitement chez des patients atteints d'insuffisance rénale. Cependant, en cas d'insuffisance rénale sévère, il peut être nécessaire d'utiliser une dose initiale plus faible et d'ajuster ensuite la dose par paliers plus petits et plus espacés que chez	Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique Une réduction de la posologie n'est pas nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques	les patients ne présentant pas d'insuffisance rénale L'halopéridol étant très largement métabolisé dans le foie, il est recommandé de réduire la dose initiale de moitié et d'ajuster la dose par paliers plus petits et plus espacés que chez les patients ne présentant pas d'insuffisance hépatique	Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère, les données disponibles sont insuffisantes pour établir des recommandations. L'administration doit se faire avec prudence chez ces patients.
Pharmacocinétique	Absorption : 2 pics d'absorption à 1h après la prise et 3-4h après l'administration V de Distribution : 5,8l/kg Liaison aux protéines : faible (16%) Biodisponibilité absolue : 48% Métabolisme : faiblement métabolisé (2 métabolites inactifs) Pas d'accumulation après administration répétée. Demi vie d'élimination (administration orale) = 12h Demi vie d'élimination (forme injectable) = 8h Elimination : Urinaire sous forme inchangée	Absorption : pic des concentrations plasmatiques est atteint entre 2 et 6h après administration orale et environ 35 min après administration intramusculaire V de Distribution : 7,9 +/- 2,5 l/kg Liaisons aux protéines plasmatiques : 92% Biodisponibilité après administration orale : 60 à 70% Métabolisme : hépatique Elimination : Biliaire (60%) et urinaire (40%) Elimination : Féces ++, Urinaire Hypersensibilité à l'amisulpride ou à l'un des excipients Accidents hypertensifs graves ont été signalés chez les porteurs de phéochromocytome avec des médicaments antidopaminergiques dont certains benzamides. Enfant de moins de 15 ans, en l'absence de donnée clinique. Allaitement. Tumeur prolactino-dépendante connue ou suspectée (ex : adénome hypophysaire à prolactine et cancer du sein.) En association avec : les dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide), le citalopram, l'escitalopram, la dompéridone, l'hydroxyzine, la pipérazine Symptômes extrapyramidaux (tremblements, hypertension, hypersalivation, akathisie, hypokinésie, dyskinésies) Dystonie aigüe Somnolence Insomnie, anxiété, agitation, frigidité Constipation, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche Augmentation de la prolactinémie Hypotension
Effets secondaires fréquents		Agitation, insomnie Dépression, troubles psychotique Troubles extrapyramidaux, hyperkinésie, céphalées Dyskinésie tardive, crise oculogyre, dystonie, dyskinésie, akathisie, bradykinésie, hypokinésie, hypertension, somnolence, faciès parkinsonien, tremblement, vertiges Troubles visuels Hypotension orthostatique, hypotension Constipation, bouche sèche, hypersialorrhée, nausées, vomissement

	- Prise de poids	vomissements Anomalies du bilan hépatique Rash Rétention urinaire Troubles de l'érection Perte de poids Prise de poids	- - - - - -	Interactions potentielles ayant un effet sur l'aripiprazole : Quinidine et autres inhibiteurs du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine) Kétoconazole et autres inhibiteurs du CYP3A4 (l'itraconazole et les antiprotozoïques) Lors de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs faibles du CYP3A4 (par exemple, le diltiazem ou l'escitalopram) ou du CYP2D6 avec l'aripiprazole, des augmentations modérées des concentrations de l'aripiprazole peuvent être attendues. Carbamazépine et autres induiteurs du CYP3A4 (rifampicine, rifabutine, phénacétine, phénobarbital, primidone, éfavirénz, névirapine et le millepertuis) Administration concomitante de médicaments sérotoninergiques tels que les ISRS/INRS ou des médicaments connus pour augmenter les concentrations de l'aripiprazole : risque de syndrome sérotoninergique
Associations contre-indiquées	<ul style="list-style-type: none"> Dopaminergiques, hors parkinson (cabergoline, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques. Citalopram, escitalopram, dompéridone, hydroxyzine, pipéraquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. 	<ul style="list-style-type: none"> Dopaminergiques hors parkinson (amantadine, quinagolide) : antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques Médicaments torsadogènes (sauf antiparasitaires, neuroleptiques, méthadone) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes 	<ul style="list-style-type: none"> - - - - - - 	<ul style="list-style-type: none"> • • • • • •
Associations déconseillées	<ul style="list-style-type: none"> Antiparasitaires susceptibles de donner des torsades de pointes (chloroquine, halofantrine, luméfantrine, pentamidine) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Si cela est possible, interrompre l'un des deux traitements. Si l'association ne peut être évitée, contrôle préalable du QT et surveillance ECG monitorée. Antiparkinsoniens dopaminergiques (amantadine, apomorphine, bromocriptine, entacapone, lisuride, pergolide, pirlépidol, pramipexole, rasagiline, ropinirole, rotigotine, sélegiline, tolcapone) : antagonisme réciproque du dopaminergique et des neuroleptiques. Le dopaminergique peut provoquer ou aggraver les troubles psychotiques. En cas de nécessité d'un traitement par neuroleptiques chez le patient parkinsonien traité par dopaminergiques, ces derniers doivent être diminués progressivement jusqu'à l'arrêt (leur arrêt brutal expose à un risque de « syndrome malin des neuroleptiques »). Autres médicaments susceptibles de donner des torsades de pointes : antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, dronedarone, sotalol, dofétidilide, ibutilide), et autres médicaments tels que arsenieux, diphémanil, dolasétron IV, érythromycine IV, l'étofloxacine, méquitazine, mizolastine, prucalopride, vincamine IV, moxifloxacine, spiramycine IV, torémiène, vandétanib : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. Autres neuroleptiques susceptibles de donner des torsades de pointes (chlorpromazine, cyamémazine, dropéridol, flupentixol, fluphenazine, halopéridol, lévoméprazine, pimozide, pipamprine, 	<ul style="list-style-type: none"> - - - - - - 	<ul style="list-style-type: none"> • • • • • • 	<ul style="list-style-type: none"> • • • • • •

<p>pipotiazine, sulpiride, sultopride, tiapride, zuclopentixol) : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcool (boisson ou excipient) : majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool. • Lévodopa : antagonisme réciproque de la lévodopa et des neuroleptiques. Chez le patient parkinsonien, utiliser des doses minimales efficaces de chacun des deux médicaments. • Méthadone : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes. • Oxybate de sodium : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. • Hydroxychloroquine : risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe. 	

		Olanzapine	Quetiapine	Risperidone
Molécule	Antipsychotique Neuroleptique atypique ↳ dérive thiébenzodiazépine	Antipsychotique Neuroleptique atypique ↳ dibenzothiazépine	Antipsychotique Neuroleptique atypique	Antipsychotique Neuroleptique atypique
Pharmacodynamie	Liaison aux récepteurs dopaminergiques (D2, D3 et D4) et sérotoninergiques (5-HT2A, 5-HT2C) Autre : forte affinité pour les récepteurs muscariniques puis pour les récepteurs adrénergiques et histaminergiques	Affinité pour les récepteurs cérébraux de la sérotonine (5-HT2) et ceux de la dopamine D1 et D2. Affinité négligeable pour les récepteurs des benzodiazépines Affinité importante pour les récepteurs histaminergiques et alpha1adrénergiques Affinité modérée pour les récepteurs alpha2adrénergiques. Affinité faible de la quetiapine pour les récepteurs muscariniques alors que la norquiapine à une affinité modérée pour ces récepteurs	Affinité monoaminergique sélectif Forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et dopaminergiques D2. Liaison aux récepteurs alpha 1-adrénergiques et à un moindre degré aux récepteurs histaminergiques H1 et alpha2-adrénergiques	Antagoniste monoaminergique sélectif Forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2 et dopaminergiques D2. Liaison aux récepteurs alpha 1-adrénergiques et à un moindre degré aux récepteurs histaminergiques H1 et alpha2-adrénergiques
Indications	Schizophrénie Episodes maniaques modérés à sévères Prévention des récidives chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par l'olanzapine lors d'un épisode maniaque	Schizophrénie Troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires, prévention des récidives des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quetiapine) Traitement adjutant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie	Schizophrénie Troubles bipolaires (épisodes maniaques modérés à sévères dans les troubles bipolaires, prévention des récidives des épisodes maniaques ou dépressifs chez les patients présentant un trouble bipolaire, ayant déjà répondu au traitement par la quetiapine) Traitement adjutant des épisodes dépressifs majeurs chez des patients présentant un trouble dépressif majeur (TDM), et ayant répondu de façon insuffisante à un antidépresseur en monothérapie	Agressivités dans la maladie d'Alzheimer Épisodes maniaques en cas de troubles bipolaires Schizophrénies Troubles sévères du comportement de l'enfant en cas de retard mental ou de syndrome autistique.
Spécialités	ZYPREXA 5mg cp ZYPREXA 7,5mg cp ZYPREXA 10mg cp ZYPREXA VELOTAB 5mg cp orodispers ZYPREXA VELOTAB 10mg cp orodispers ZYPREXA VELOTAB 15mg cp orodispers ZYPREXA VELOTAB 20mg cp orodispers ZYPREXA 10mg poudre sol inj ZYPADHERA 210mg pdr/solv p susp inj LP ZYPADHERA 300mg pdr/solv p susp inj LP ZYPADHERA 405mg pdr/solv p susp inj LP	XEROQUEL LP 50mg cp LP XEROQUEL LP 300mg cp LP XEROQUEL LP 400mg cp LP	RISPERDAL 1mg cp pellic RISPERDAL 2mg cp pellic RISPERDAL 4mg cp pellic RISPERDAL 1mg/ml sol buv RISPERDAL CONSTA LP 25mg/2ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie RISPERDAL CONSTA LP 37,5mg/2ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie RISPERDAL CONSTA LP 50mg/2ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie	RISPERDAL 1mg cp pellic RISPERDAL 2mg cp pellic RISPERDAL 4mg cp pellic RISPERDAL 1mg/ml sol buv RISPERDAL CONSTA LP 25mg/2ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie RISPERDAL CONSTA LP 37,5mg/2ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie RISPERDAL CONSTA LP 50mg/2ml pdre/solv p susp inj en seringue préremplie
Générique	OUI	OUI	OUI	OUI
Administration	Voie orale (cp) Solution injectable (IM) VO et IM : 5 à 20mg/jour (adulte) Poso max : 20mg/jour	Voie orale (cp)	Voie orale (cp – solution buvable) Solution injectable (IM)	VO = 1 à 6mg/jour (adulte) VO = 0,5 à 3 mg/jour (enfant)
Posologie	Enfant / adolescent	L'utilisation de l'olanzapine chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'est pas recommandée du fait du manque de données sur la sécurité d'emploi et l'efficacité	Xeroquel LP n'est pas recommandé pour l'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans, en raison du manque de données pour étayer son utilisation chez ce groupe de patients.	IM : 2,5 à 50mg La posologie dépend du poids de l'enfant Risperidol n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 5 ans, car il n'existe pas de données disponibles chez les enfants de 5 ans dans ces troubles.

Insuffisance rénale	Une dose initiale plus faible (5mg/jour) doit être envisagée pour ces patients.	Il n'est pas nécessaire d'adapter la dose chez les insuffisants rénaux.	Indépendamment de l'indication, les posologies initiale et de entretien doivent être divisées par deux, et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.
Insuffisance hépatique	Une dose initiale plus faible (5mg/jour) peut être envisagée en cas d'insuffisance hépatique sévère mais l'ajustement de dose n'est généralement pas nécessaire. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child-Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et sera augmentée avec précaution.	Xeroquel LP doit dès lors être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique connue, en particulier pendant la période d'instauration du traitement. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la dose initiale sera de 50 mg/jour. La posologie sera ensuite augmentée par paliers de 50 mg/jour jusqu'à obtention d'une posologie efficace, en fonction de la réponse clinique et de la tolérance du patient.	Indépendamment de l'indication, les posologies initiale et de entretien doivent être divisées par deux, et l'augmentation posologique des doses doit être plus lente chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques.
Pharmacocinétique		<p>Absorption : bien absorbée après administration orale les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes dans un délai de 5 à 8h et de 1,5 à 45min après injection intramusculaire</p> <p>V de distribution : 15L/kg</p> <p>Liaison aux protéines plasmatiques : 93%</p> <p>Métabolisme : hépatique (CYP 3A4)</p> <p>Demi vie élimination : 7 (quetiapine) -12h (norquetiapine)</p> <p>Elimination : Urines - féces</p> <p>Elimination : Urines (70%) – féces (14%)</p>	<p>Absorption : complètement absorbée après administration orale Pic de concentration plasmatique est atteint en 1 à 2heures.</p> <p>V de distribution : 1 à 2L/kg</p> <p>Liaison aux protéines plasmatiques : 88%</p> <p>Métabolisme : hépatique (CYP 2D6). Le métabolite actif est le 9-hydroxy-risperidone</p> <p>Demi vie d'élimination : 3h (risperidone), 24h (9-hydroxy-risperidone)</p> <p>Elimination : Urines (70%) – féces (14%)</p>
C1	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Patients présentant un risque connu de glaucome à angle fermé. 	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Une administration concomitante d'inhibiteurs du cytochrome P450 3A4, tels que les inhibiteurs de la protéase du VIH, les antifongiques azolés, l'érythromycine, la clarithromycine et la néfazodone est contre-indiquée 	<ul style="list-style-type: none"> Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients Allaitement Association aux dopamnergiques non antiparkinsoniens
E1 très fréquents - fréquents	<ul style="list-style-type: none"> Eosinophilie, leucopénie, neutropénie Prise de poids Augmentation de la cholestérolémie, augmentation de la glycémie, augmentation de la triglycéridémie, glucosurie, augmentation de l'appétit Somnolence Vertiges, akathisie, parkinsonisme, dyskinésie Hypotension orthostatique 	<ul style="list-style-type: none"> Hémoglobine diminuée Leucopénie, neutrophiles diminués, éosinophiles augmentés Hyperprolactinémie, diminution de la T4 totale, diminution de la T4 libre, diminution de la T3 totale, augmentation de la TSH Élevation des taux sériques de triglycérides, élévation du cholestérol total, diminution du cholestérol HDL, prise de poids 	<ul style="list-style-type: none"> Pneumonie, bronchite, infection des voies respiratoires supérieures, sinusite, infection des voies urinaires, infection auriculaire, grippe Anémie Hyperprolactinémie Prise de poids, augmentation de l'appétit, diminution de l'appétit Insomnie, trouble du sommeil, agitation, dépression, anxiété

	<ul style="list-style-type: none"> - Effets anticholinergiques légers et transitoires <ul style="list-style-type: none"> - (constipation, bouche sèche) - Elevations transitoires et asymptomaticques des aminotransférases (ASAT, ALAT) - Rash - Arthralgie - Dysfunction érectile chez les hommes, diminution libido chez les hommes et les femmes - Asthénie, fatigue, cédème, fièvre - Augmentation de la prolactinémie - Phosphatase alcâline sanguine augmentée, créatine phosphokinase sanguine augmentée, gamma-glutamyltransférase augmentée, uricémie augmentée - Gêne au point d'injection, hypertension, bradycardie avec ou sans hypotension ou syncope, tachycardie (voie injectable) 	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentation de l'appétit, élévation du taux de glucose sanguin - sympt - Rêves anormaux, cauchemars, idées suicidaires, comportement suicidaire - Sensations vertigineuses, somnolence, céphalées, symptômes extrapyramidaux - Dysarthrie - Vision voilée - Hypotension orthostatique - Dyspnée - Bouche sèche - Constipation, dyspepsie, vomissements - Elevation de l'alanine aminotransférase sérique (ALAT), élévation des taux de gamma-GT - Symptômes de sevrage - Légère asthénie, œdème périphérique, irritabilité, fièvre 	<ul style="list-style-type: none"> - Sédation/somnolence, céphalée - Syndrome extrapyramidal (parkinsonisme, akathisie, dyskinésie) - Dystonie, sensation vertigineuse, tremblement - Vision trouble, conjonctivite - Tachycardie, hypertension, hypotension orthostatique - Dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale - Douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire - Rash, érythème - Spasmes musculaires, douleurs musculo squelettique, douleur dorsale, arthralgie - Incontinence urinaire - Dysfonctionnement érectile, amenorrhée, galactorrhée - Gêne, pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur au site d'administration - Augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférase - Chute 	<ul style="list-style-type: none"> - Sédation/somnolence, céphalée - Syndrome extrapyramidal (parkinsonisme, akathisie, dyskinésie) - Dystonie, sensation vertigineuse, tremblement - Vision trouble, conjonctivite - Tachycardie, hypertension, hypotension orthostatique - Dyspnée, douleur pharyngolaryngée, toux, épistaxis, congestion nasale - Douleur abdominale, gêne abdominale, vomissement, nausée, constipation, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale, douleur dentaire - Rash, érythème - Spasmes musculaires, douleurs musculo squelettique, douleur dorsale, arthralgie - Incontinence urinaire - Dysfonctionnement érectile, amenorrhée, galactorrhée - Gêne, pyrexie, douleur thoracique, asthénie, fatigue, douleur au site d'administration - Augmentation des transaminases, augmentation des gamma-glutamyltransférase - Chute
	<p>Associations contre-indiquées</p> <p>Associations déconseillées</p>	<ul style="list-style-type: none"> Induction du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme et la carbamazépine, ce qui peut entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de l'olanzapine. Inhibition du CYP1A2 : <ul style="list-style-type: none"> Il a été montré que la fluvoxamine, inhibiteur spécifique du CYP1A2, inhibe significativement le métabolisme de l'olanzapine. Une posologie initiale plus faible de l'olanzapine doit être envisagée chez les patients traités par la fluvoxamine ou tout autre inhibiteur du CYP1A2 comme, par exemple, la ciprofloxacine. Diminution de la biodisponibilité : <ul style="list-style-type: none"> Le charbon activé diminue la biodisponibilité de l'olanzapine par voie orale de 50 à 60 % et doit être pris au moins 2 heures avant ou après l'administration de l'olanzapine. Effets potentiels de l'olanzapine sur les autres médicaments : <ul style="list-style-type: none"> L'olanzapine peut antagoniser les effets directs et indirects des agonistes dopamnergiques L'olanzapine n'inhibe pas les principales isoenzymes du CYP450 in vitro (c'est-à-dire 1A2, 2D6, 2C9, 2C19, 3A4). Par conséquent, aucune interaction particulière n'est attendue. L'utilisation concomitante de l'olanzapine et de médicaments antiparkinsoniens chez les patients atteints de la maladie de Parkinson et de démence est déconseillée 	<ul style="list-style-type: none"> Inducteurs du CYP 3A4 (antifongiques azoïés : kétoconazole, inhibiteurs de la protéase du VIH, érythromycine, clarithromycine) Alcool Jus de pamplemousse Carbamazépine Phénotoïne 	<ul style="list-style-type: none"> • Médicaments agissant au niveau central (alcool, opiacés, antihistaminiques, benzodiazépines Lévodopa et autres agonistes dopamnergiques Anti-hypertenseur • Inducteurs du CYP 3A4 et de la P-glycoprotéine (Carbamazépine, Rifampicine, Phénotoïne, Phénobarbital) • Inhibiteur du CYP 3A4 (Vérapamil) • Inhibiteurs du CYP 2D6 (fluoxétine, paroxétine, quinidine, halopéridol)
				<p>Bibliographie : VIDAL - EUREKA</p>

Annexe 2 : Interactions pharmacocinétiques des AP

ARIPIPRAZOLE & HALOPERIDOL

Molécule associée à l'aripiprazole	Conséquence	Mécanismes
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Oxcarbazépine Efavirenz Griséofulvine Millepertuis Rifabutine Rifampicine	Réduction des (C) sériques d'aripiprazole	Induction du CYP 3A4
Antiprotéases Itraconazole Kétoconazole Macrolides Amiodarone Diltiazem, Verapamil Pamplemousse	Augmentation des (C) sériques d'aripiprazole	Inhibition du CYP3A4
Fluoxétine Paroxétine Quinidine Bupropion	Augmentation des (C) sériques d'aripiprazole	Inhibition du CYP2D6

QUETIAPINE

Molécule associée à la quetiapine	Conséquence	Mécanismes
Carbamazépine Phénobarbital Phénytoïne Oxcarbazépine Efavirenz Griséofulvine Millepertuis Rifabutine Rifampicine	Réduction des (C) sériques de quetiapine	Induction du CYP 3A4
Antiprotéases Itraconazole Kétoconazole Macrolides Amiodarone Diltiazem, Verapamil Pamplemousse	Augmentation des (C) sériques de quetiapine	Inhibition du CYP3A4

RISPERIDONE

Molécule associée à la risperidone	Conséquence	Mécanismes
Fluoxétine Paroxétine Quinidine Bupropion	Augmentation des (C) sériques de risperidone	Inhibition du CYP2D6

OLANZAPINE

<i>Molécule associée à l'olanzapine</i>	<i>Conséquence</i>	<i>Mécanismes</i>
Fluvoxamine Ciprofloxacine Enoxacine	Augmentation des (C) sériques d'olanzapine	Inhibition du CYP1A2
Tabac	Réduction des (C) sériques d'olanzapine	Induction du CYP1A2

AMISULPRIDE

Absence de métabolisme par les cytochromes P450 + faibles liaisons aux protéines

⇒ Absence de risques d'interactions

Annexe 3 : Interactions pharmacodynamiques des AP

ARIPIPRAZOLE

<i>Molécule associée à l'ariPIPRAZOLE</i>	<i>Conséquence - Mécanisme</i>
Agonistes dopaminergiques	Antagonisme réciproque Risque d'aggravation des troubles psychotiques
Alcool Dépresseurs du SNC	Effet sédatif majoré

HALOPERIDOL

<i>Molécule associée à l'haloperidol</i>	<i>Conséquence - Mécanisme</i>
Agonistes dopaminergiques	Antagonisme réciproque Risque d'aggravation des troubles psychotiques
Alcool Dépresseurs du SNC	Effet sédatif majoré
Médicament antihypertenseur	Hypotension orthostatique majorée
Médicament induisant torsades de pointes	Risque majoré de trouble du rythme ventriculaire, torsades de pointes

QUETIAPINE

<i>Molécule associée à la quetiapine</i>	<i>Conséquence - Mécanisme</i>
Molécules allongeant l'intervalle QT	Risque majoré de trouble du rythme ventriculaire, torsades de pointes
Alcool Médicaments d'action centrale	Effet sédatif majoré

RISPERIDONE

<i>Molécule associée à la rispéridone</i>	<i>Conséquence - Mécanisme</i>
Agonistes dopaminergiques	Antagonisme réciproque
Alcool Dépresseurs du SNC	Effet sédatif majoré
Médicament antihypertenseur	Hypotension orthostatique majorée
Palipéridone IM	Augmentation de la fraction AP active

OLANZAPINE

<i>Molécule associée à l'olanzapine</i>	<i>Conséquence - Mécanisme</i>
Agonistes dopaminergiques	Antagonisme réciproque
Alcool	Effet sédatif majoré

AMISULPRIDE

<i>Molécule associée à l'amisulpride</i>	<i>Conséquence - Mécanisme</i>
Agonistes dopaminergiques (Cabergoline, Quinagolide, antiparkinsoniens dopaminergiques)	Antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques Risque d'aggravation des troubles psychotiques
Molécules susceptibles d'induire des arythmies (bradycardisants et hypokaliémiants)	Risque majoré de troubles du rythme ventriculaire, torsades de pointes

Annexe 4 : Poster représentant la validation de la méthode analytique du dosage des AP au sein du service de Pharmacologie Clinique

Simultaneous Quantitation of 13 Psychotherapeutic Drugs in human plasma by UPLC-MS/MS and its application in therapeutic drug monitoring

N. DOUDKA, E. MASSERELLI, O. BLIN, R. GULHAUMOU

Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance, Hôpital de la Timone, Marseille, France

F06



Introduction

- Psychiatric drugs are commonly prescribed in the treatment of mental illness or distress and their use has importantly increased in recent years.
- Therapeutic drug monitoring (TDM) of these drugs is recommended to achieve optimal efficacy and avoid adverse side effects (1).
- An UPLC-MS/MS method was developed for the monitoring of 13 frequently prescribed psychotherapeutic drugs and two main pharmacologically active metabolites: amisulpride (AMI), aripiprazole (ARP), clomipramine (CLOMI), clozapine(CLOZA), duloxetine (DLX), escitalopram (ESC), fluoxetine (FLUO), haloperidol (HALO), mirtazapine (MRZ), olanzapine (OLZP), nortriptyline (NCLOMI), norclozapine (NCLOZA), quetiapine (QUETIA), risperidone (RIS), and venlafaxine (VENLA)

Materials and Methods

UPLC system: Waters ACQUITY H-Class

Column: Luna Omega Polar C18 (2,1 x 100mm, 1,6μm)

Flow rate: 500μl/min

T°C column : 40°C

T°C sample : 10°C

Phase A : 10mM ammonium formate

Phase B: Acetonitrile



MS System: Waters Quattro Premier TM XE

Ionisation: ESI +ve

Capillary voltage: Various

Source temp. 120°C

Desolvation temp. 350°C

Desolvation gas 850 L/hr (N2)

Results

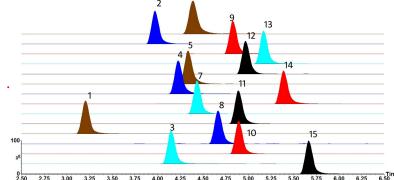


Fig. 1: MRM chromatograms obtained after the analysis of a spiked plasma sample: (1) AMI, (2) VENLA, (3) RIS, (4) OLZP, (5) NCLOZA, (6) MRZ, (7) ESC, (8) HALO, (9) QUETIA, (10) CLOZA, (11) FLUO, (12) DLX, (13) NCLOMI, (14) CLOMI, (15) ARP

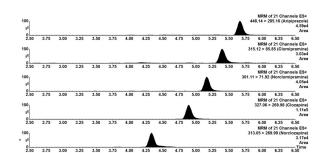


Fig. 2: Representative chromatograms of ARP, CLOMI, CLOZA, NCLOMI and NCLOZA in spiked plasma at LLOQ level

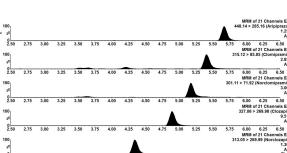


Fig. 3: Chromatograms of patient plasma

Sample preparation:

200 μL of plasma was mixed with 1 mL of methanol containing internal standards (AMI-d5, CLOZA-d8, FLUO-d6, HALO-d4, QUETIA-d8, VENLA-d6). Sample was vortexed, centrifuged and 5μL of supernatant was injected onto LC-MS system

UPLC

Elution of all the molecules within 6 minutes.

Calibration: prepared in house by spiking human plasma with analyte mixture to concentrations of 0.75 to 15 ng/ml for HALO, of 7.5 to 15 ng/ml for ESC; DLX; MRZ; OLZP; RIS of 50 to 1000ng/ml for AMI; ARP; CLOMI; CLOZA; FLUO; NCLOMI; NCLOZA; QUETIA; VENLA.

Responses were linear for all compounds. Coefficient of determination $R^2 > 0,993$.

Carryover: blank plasma chromatogram injected after a high concentration sample did not show signal higher than 20% of the LLOQ at the retention time of all compounds. There was no carryover effect detected.

Recovery of 15 molecules in human plasma were approximately 65 to 95%.

Specify: no relevant interferences were observed from endogenous compounds at the retention time of all drugs

Stability: no instability for 4h storage of samples on the bench, 2 months at -80°C and 3 freeze/thaw cycles was observed.

Matrix effects: no significant matrix effect was observed for all the compounds

Calibration curve ranges ng/ml	Drug	Nominal concentration ng/ml	Measured concentration ng/ml	Accuracy (%)		Precision (%)	
				min	max	min	max
Inter day							
0,75-15	HALO	LLOQ	0,75	0,74	-	98,89	-
		QC1	2,25	2,25	-	107,48	-
		QC2	4,5	4,19	-	93,19	-
		QC3	13,5	12,59	-	93,29	-
7,5-15,0	DLX, ESC, MRZ, OLZP, RIS	LLOQ	7,5	8,08	101,87	109,49	4,69
		QC1	22,5	21,83	91,35	99,82	4,47
		QC2	45	42,71	91,73	97,10	7,62
		QC3	135	130,48	91,35	99,81	4,81
50-1000	AMI, ARZ, CLOMI, CLOZA, FLUO, NCLOMI, NCLOZA, QUETIA, VENLA	LLOQ	50	52,36	101,37	107,99	3,76
		QC1	150	132,03	93,16	100,98	4,20
		QC2	300	270,47	89,42	107,84	5,68
		QC3	900	778,32	89,39	101,7	3,16
Intra day							
0,75-15	HALO	LLOQ	0,75	0,74	-	98,22	-
		QC1	2,25	2,42	-	96,38	-
		QC2	4,5	4,19	-	97,04	-
		QC3	13,5	12,59	-	89,01	-
7,5-15,0	DLX, ESC, MRZ, OLZP, RIS	LLOQ	7,5	7,69	97,11	109,10	3,75
		QC1	22,5	21,68	92,81	97,70	5,59
		QC2	45	41,36	87,44	97,85	5,09
		QC3	135	135,06	89,69	109,21	4,69
50-1000	AMI, ARZ, CLOMI, CLOZA, FLUO, NCLOMI, NCLOZA, QUETIA, VENLA	LLOQ	50	49,34	93,91	106,92	3,14
		QC1	150	148,88	92,64	113,56	2,33
		QC2	300	298,10	91,01	108,37	5,49
		QC3	900	824,14	86,45	102,41	2,99

Table 1. Nominal and mean calculated concentrations, accuracy and precision of 15 analytes

Conclusion

A rapid, specific and sensitive UPLC-MS/MS method was developed and validated for simultaneous quantification of 15 molecules, suitable for therapeutic drug monitoring in psychiatric patients.

Clinical application was successfully evaluated in 708 samples from patients (599 CLOZA+NCLOZA; 35 ARZ; 12 QUETIA; 11 OLZ; 10 HALO; 8 CLOMI+NCLOMI; 8 VENLA; 6 RIS; 5 DLX; 6 ESC; 4 MRZ; 2 AMI; 2 FLUO) treated for psychiatric disorders.

Annexe 5 : Exemple de bon de demande de dosage par les différents services hospitaliers

DEMANDE DE DOSAGE (S) DE MÉDICAMENT (S)

FÉDÉRATION DE PHARMACOLOGIE ET DE TOXICOLOGIE
Tél. : Laboratoire 04 91 38 75 67 - Secrétariat 04 91 38 75 65

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE MARSEILLE
APHM - HÔPITAUX
Service Prestataire : **UNIVERSITAIRE DE PSYCHIATRIE**
Service du Pr **HOSPITALISATION SECTEUR**
Tél. : 04 91 7 - UF

IDENTITE DU PATIENT
Nom Jeune Fille né M()
Prénom IPP IPP
Date d'entrée H03- né à 01:14 F M
Date naiss
Hospitalisation NPI
Signature : *[Signature]*

CHUTIMONE
Service Prestataire : **Fédération de Pharmacologie et de Toxicologie**
Pr. LACARELLE
Pr. BLIN
AV 92 an

BON PHARMACIE

PRESCRIPTEUR (Nom, qualité)
Dr. [Signature]

PRELEVEUR (Nom, qualité)
Dr. [Signature]

PRELEVEMENT (S)

Médicament à doser	Date et heure du prélèvement	Dernière administration avant le prélèvement
Amisulpridomé	11/11/11 14:00 h	11/11/11 14:00 h
	11/11/11 14:00 h	11/11/11 14:00 h
	11/11/11 14:00 h	11/11/11 14:00 h

Nature de l'échantillon : Sang Urine LCR

TRAITEMENT (S)

Médicament administré	Date de début de traitement	Voie d'administration	Dose par prise	Nombre de prise journalière
Salicau	11/11/11	Orale <input checked="" type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>	200 mg le matin 400 mg le soir	
	11/11/11	Orale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>		
	11/11/11	Orale <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/> IM <input type="checkbox"/> Autres <input type="checkbox"/>		

Médicament(s) associé(s)

Renseignements cliniques	
Taille :	Poids :
Insuffisance rénale <input type="checkbox"/>	Insuffisance hépatique <input type="checkbox"/>
Motif de la prescription	
Suivi thérapeutique <input checked="" type="checkbox"/>	Echec thérapeutique <input type="checkbox"/>
Intolérance <input type="checkbox"/>	Observance <input type="checkbox"/>
Greffé Le : <input type="checkbox"/>	Interaction médicamenteuse <input type="checkbox"/>

Annexe 6 : Fiche de renseignements à remplir lors des demandes de dosage d'AP



Fiche de Renseignements PSYCHOTROPES



Service prescripteur :

Prélèvement résiduel

Taille = cm

Pathologie :

Δt =

Poids = kg

- Schizophrénie
- Dépression
- Addiction :
- Autre :

Sexe =

Traitements actuels : Molécules dosées :

Problématique :

- Bilan initial
- Inefficacité thérapeutique / Résistance
- Présence d'EI
- Observance
- Autre :

<u>Médicaments</u>				
<u>Date du prélèvement</u>				
<u>Date début traitement</u>				
<u>Posologie</u>				
<u>Administration</u>				
<u>Concentrations plasmatiques</u>				
<u>Interprétation résultat</u>				

Autres médicaments :

.....

.....

Effets indésirables rapportés :

.....

.....

.....

.....

Evolution clinique :

- Bonne évolution
- Dégradation clinique

Annexe 7 : Caractéristiques de la population selon la molécule dosée

ARIPIPRAZOLE

Caractéristiques	n / médiane
Dosages (n)	32
Patients (n)	26
Ratio H/F	13/13
Age (années)	35
Taille (cm)	172
Poids (kg)	66
Pathologies	
Schizophrénie	14
Trouble schizo-affectif	3
Troubles bipolaires	1
Syndrome anxiodepressif	0
Dépression résistante	0
Troubles psychotiques autres	6
Non indiquée ou diagnostic incertain	2
Administration	
Orale	27
IM	5

HALOPERIDOL

Caractéristiques	n / médiane
Dosages (n)	5
Patients (n)	5
Ratio H/F	2/3
Age (années)	50
Taille (cm)	168
Poids (kg)	79
Pathologies	
Schizophrénie	3
Trouble schizo-affectif	0
Troubles bipolaires	1
Syndrome anxiodepressif	0

Dépression résistante	0
Troubles psychotiques autres	1
Non indiquée ou diagnostic incertain	0
Administration	
Orale	4
IM	1

AMISULPRIDE

Caractéristiques	n / médiane
Dosages (n)	1
Patients (n)	1
Ratio H/F	1/0
Age (années)	33
Taille (cm)	160
Poids (kg)	62
Pathologies	
Schizophrénie	1
Trouble schizo-affectif	0
Troubles bipolaires	0
Syndrome anxiо-dépressif	0
Dépression résistante	0
Troubles psychotiques autres	0
Non indiquée ou diagnostic incertain	0
Administration	
Orale	1
IM	0

OLANZAPINE

Caractéristiques	n / médiane
Dosages (n)	5
Patients (n)	5
Ratio H/F	2/3
Age (années)	47
Taille (cm)	167,5
Poids (kg)	79
Pathologies	
Schizophrénie	0
Trouble schizo-affectif	0
Troubles bipolaires	2
Syndrome anxioléptique	1
Dépression résistante	0
Troubles psychotiques autres	1
Non indiquée ou diagnostic incertain	1
Administration	
Orale	5
IM	0

QUETIAPINE

Caractéristiques	n / médiane
Dosages (n)	8
Patients (n)	8
Ratio H/F	3/5
Age (années)	33
Taille (cm)	167
Poids (kg)	59
Pathologies	
Schizophrénie	3
Trouble schizo-affectif	1
Troubles bipolaires	2
Syndrome anxioléptique	0

Dépression résistante	1
Troubles psychotiques autres	0
Non indiquée ou diagnostic incertain	1
Administration	
Orale	8
IM	0

Annexe 8 : Poster présenté lors de mon stage de 5^{ème} année hospitalo-universitaire

Individualisation des traitements en psychiatrie et suivi thérapeutique des neuroleptiques

Elodie Massarelli, Romain Guilhaumou, Natalia Doudka, Olivier Blin
Service de Pharmacologie Clinique et Pharmacovigilance Pr. O. Blin, Hôpital de la Timone, Marseille, France



INTRODUCTION

- 130 psychotropes existent sur le marché en France, mais leur devenir n'est souvent pas satisfaisant
- 5 molécules sont dosés dans le service de Pharmacologie clinique à la Timone : Halopéridol, Aripiprazole, Olanzapine, Quetiapine et Risperidon
- Indications : Etats psychotiques productifs ou déficitaires (schizophrénie, troubles bipolaires, syndrome anxiodepresseur...)
- Pharmacocinétique : Bonne résorption par voie orale, métabolisme hépatique, demi-vie longue mais variable selon la molécule, élimination majoritairement urinaire
- Nombreux effets indésirables et interactions médicamenteuses
- Le STP de ces médicaments est recommandé du fait :
 - d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et intraindividuelle
 - du risque d'interactions médicamenteuses (polymédications) et d'effets indésirables
 - de résistances thérapeutiques
 - et du risque de mauvaise observance.
- En fonction du contexte clinique et des comorbidités du patient, des concentrations sous-thérapeutiques ou potentiellement toxiques peuvent être observées, pour une même posologie.
→ Intérêt du Suivi Thérapeutique Pharmacologique (STP)

METHODE

- Etude rétrospective d'avril 2017 à juillet 2017
- Patients hospitalisés en Psychiatrie au sein de l'APHM et ayant bénéficié d'un STP.
- Patients traités par Halopéridol, Aripiprazole, Olanzapine ou Quetiapine
- Posologie variable
- Administration : voie orale ou intramusculaire
- Prélèvement à l'état d'équilibre (= 1 semaine de traitement), en résiduel
- Recueil des données**
 - Données démographiques : âge, sexe, pathologies, traitements
 - Évolution clinique et effets indésirables via CIMAISE
 - Concentrations des médicaments via NEXLABS
- Technique analytique** : LCMS-MS (1x/semaine)
- Analyses des données**
 - Description des concentrations plasmatiques (médiane, rang)
 - Comparaison des concentrations selon l'évolution clinique et les effets indésirables (test de Mann-Whitney)

OBJECTIF

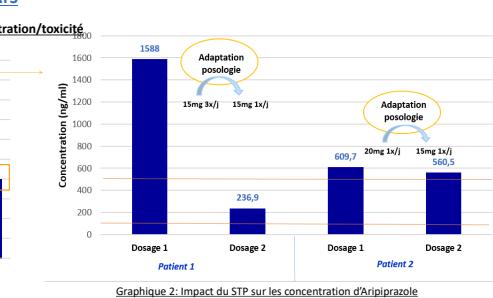
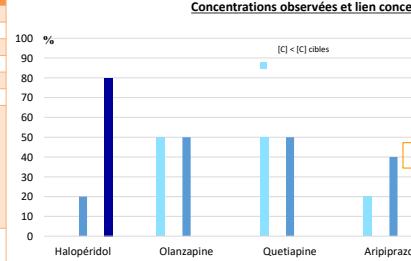
- Description des concentrations de neuroleptiques observées dans une population de psychiatrie
- Etudier l'impact du STP dans l'atteinte des concentrations cibles.

PATIENTS ET RESULTATS

Caractéristiques	Médiane
Nombre de patients	27
Nombre de dosages	35
Ratio H/F	17/10
Age (années)	39,6
Taille (cm)	172,6
Poids (kg)	73,2
Pathologies	
Schizophrénie	14
Troubles psychotiques	5
Diagnostic incertain	4
Troubles bipolaires	2
Syndrome anxiodepresseur	1
Non indiquée	1
Administration	
Orale	29
IM	6

Tableau 1: Caractéristiques de la population étudiée

Concentrations observées et lien concentration/toxicité



Graphique 2 : Impact du STP sur les concentrations d'Aripiprazole
Seulement 3 adaptations de posologie sur les 21 dosages hors cibles
Seulement 2 adaptations de posologie sur les 12 dosages hors cibles d'Aripiprazole
→ nécessité de sensibiliser les cliniciens.

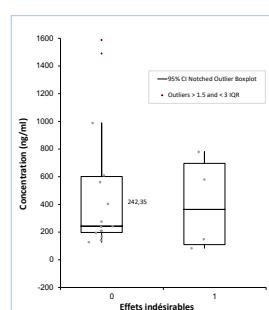
Molécules	Administration	n	Médiane	Rang
Aripiprazole	Orale (mg/j)	17	15	[5 ; 80]
	IM (mg/28)	3	400	[400 ; 400]
Halopéridol	Cp (mg/j)	1	30	[30]
	Gouttes (mg/j)	2	6,25	[4,5 ; 8,0]
Olanzapine	IM (mg/28)	2	200	[100 ; 300]
	Orale (mg/j)	5	15	[5 ; 30]
Quetiapine	IM (mg/21)	1	405	[405]
	Orale (mg/j)	4	300	[150 ; 600]

Tableau 2: Posologies

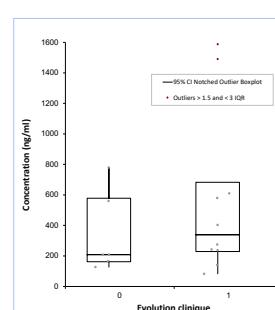
	Nombre dosages	Concentration médiane (μ g/ml)	Rang	Concentrations cibles	[C] dans les valeurs cibles	C/dose médiane
Aripiprazole	20	258,675	[83 ; 1588]	150 - 500	8/20 (40,0%)	19,4
Halopéridol	5	10,8	[6,6 ; 18,5]	1-10	1/5 (20,0%)	1,5
Olanzapine	6	20,8	[4,13 ; 70]	20-80	3/6 (50,0%)	1,6
Quetiapine	4	113,95	[76,2 ; 210,3]	100 - 500	2/4 (50,0%)	0,4

Tableau 3: Concentrations observées

→ Forte variabilité des concentrations observées
Proportion importante de concentrations hors des valeurs cibles



Graphique 3 : Relation concentration/toxicité



Graphique 4 : Relation concentration/efficacité

Présence d'effets indésirables chez 4 patients sur 20.

Les EI retrouvés sont : Akathisie, fatigue, diminution de la libido, syndrome extrapyramidal, diarrhées, tachycardie

→ Aucune relation significative entre les concentrations plasmatiques médianes et les critères d'efficacité ou de toxicité n'a pu être mise en évidence.

CONCLUSION

- Confirmation d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle et intraindividuelle des neuroleptiques concernant la population psychiatrique, justifiant leur STP pour une prescription sécurisée et efficace. Nous avons par ailleurs observées dans notre population des concentrations très variables avec des taux plasmatiques très supérieurs ou inférieurs à ceux préconisées.
- Cependant, aucune relation significative entre concentration plasmatique et efficacité/toxicité n'a pu être identifiée (échantillon trop petit, difficulté d'interprétation de l'évolution clinique, étude rétrospective figée dans le temps sans possibilité d'apprécier l'évolution clinique des patients).
- Une étude incluant un plus grand nombre de patients paraît indispensable pour confirmer ou infirmer nos résultats.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

RÉSUMÉ

TITRE : Evaluation de la mise en place de suivi thérapeutique pharmacologique par LCMS/MS de 5 antipsychotiques à l'APHM

Nom et Prénom : MASSARELLI Elodie

Directeurs : Dr. P.GARRIGUE et R.GUILHAUMOU

Les pathologies en psychiatrie sont des pathologies fréquentes. La psycho-pharmacothérapie est souvent perçue comme insatisfaisante en termes d'efficacité et d'effets indésirables.

Les traitements sont difficiles à équilibrer de par l'importante variabilité interindividuelle, l'inobservance et les interactions potentielles.

Dans ce contexte, il est essentiel d'optimiser la prise en charge à l'échelon individuel. Le suivi thérapeutique pharmacologique est ainsi utilisé pour surveiller les concentrations plasmatiques de médicaments. Il est d'ailleurs actuellement recommandé chez le patient psychiatrique. La nécessité d'obtenir des concentrations comprises dans les cibles pour éviter d'engendrer une toxicité et obtenir une efficacité optimale nous incitent à travailler sur les concentrations observées.

Nos résultats confirment l'existence d'une importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle dans la population psychiatrique justifiant la réalisation d'un STP dans le but d'une prescription sécurisée et efficace. Cependant, aucune relation significative entre concentration plasmatique et efficacité/toxicité n'a pu être identifiée dans ce travail, expliqué en partie par la faible taille de l'échantillon et la difficulté d'interprétation des échelles cliniques. Une étude réalisée avec un plus grand nombre de patients et incluant l'étude des potentiels facteurs de variabilité paraît indispensable pour compléter nos résultats.

Mots clés : Psychiatrie, Pharmacologie, Suivi thérapeutique pharmacologique, Antipsychotiques, Spectrométrie de masse, Pharmacocinétique