

UNIVERSITE DE FRANCHE-COMTE
Faculté de Médecine
et de Pharmacie de Besançon

UNIVERSITE NATIONALE DU BENIN
Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou

Année 1991

INTERETS ET LIMITES DES DOSAGES PLASMATIQUES DES
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES DANS LA PRATIQUE
PSYCHIATRIQUE QUOTIDIENNE AU SERVICE UNIVERSITAIRE DE
PSYCHIATRIE ET PSYCHOLOGIE MEDICALE DU CENTRE
HOSPITALIER REGIONAL DE BESANSON (FRANCE)

Mémoire de stage de 3^e année de CES de Psychiatrie

Présenté par Docteur André TABO
Né le 04 Mars 1958 à Tangbando (Centrafrique)

Directeur de mémoire : Professeur Paul BIZOUARD

NOUS DEDIONS CE TRAVAIL ...

A NOTRE DIRECTEUR DE MEMOIRE

Monsieur le Professeur Paul BIZOUARD
Professeur de Psychiatrie à la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Besançon
Psychiatre des Hôpitaux - Chef de service de
Psychiatrie et Psychologie Médicale au Centre
Hospitalier Régional et Universitaire de
Besançon

Pendant le semestre où vous
nous avez accueilli dans votre
service, nous avons été
impressionné par votre sens
clinique, et vos qualités
d'enseignant.

Vous nous avez fait l'honneur
de diriger notre mémoire de
stage.

Trouvez ici l'expression de
notre respectueuse reconnais-
sance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LOUIS COTTE

Professeur de Médecine Légale et Toxicologie à la
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Besançon
Chef de service de Neurologie au Centre Hospitalier
Régional et Universitaire de Besançon

Vous n'avez pas fait que nous
accepter pour un stage dans
votre service. Vous avez été
attentif à notre encadrement.
Nous tenons à vous exprimer
notre gratitude et notre
profond respect.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LUCIEN RUMBACH

Professeur Agrégé de Neurologie à la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Besançon

Nous avons admiré votre
extraordinaire compétence et
votre haute conscience
professionnelle qui n'ont
d'égales que vos qualités
humaines et d'enseignant.

I N T R O D U C T I O N

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE : GENERALITES

- I. Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action des antidépresseurs.
- II. Pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques.
- III. Historique du drug monitoring des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon
- IV. Principes généraux des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon

DEUXIEME PARTIE : CADRE, SUJETS ET METHODE D'ETUDE

- . Le service de Psychiatrie et Psychologie Médicale du C.H.R. de Besançon.
- . Matériel, sujets et méthode d'étude
- . Difficultés rencontrées

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

- . Tableaux commentés
- . Discussion

QUATRIEME PARTIE : LES INTERETS ET LES LIMITES DES DOSAGES
PLASMATIQUES DES ANTIDEPRESSEURS
TRICYCLIQUES

- I. Les intérêts
- II. Les limites

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

ANNEXES

- I. Figures
- II. Observations
- III. Figures et tableaux

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

La mesure des concentrations plasmatiques des médicaments est une technique nouvelle.

Le drug monitoring des antidépresseurs tricycliques est récent, il date d'une trentaine d'années. Grâce à cette pratique, le traitement des dépressions par les antidépresseurs tricycliques est plus efficace et améliore 80 % des cas. Les dosages plasmatiques des imipraminiques sont utilisés par de nombreuses équipes hospitalières en France, bien que n'étant pas encore répandus à large échelle.

Les bases scientifiques de leur utilité sont encore insuffisamment affirmées (15).

Ce travail n'a pas la prétention de répondre à toutes les questions sur ce sujet, mais tentera de montrer les intérêts et les limites des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques dans le traitement des patients déprimés au Centre Hospitalier Universitaire de Besançon.

Pour cela, nous essayerons de répondre aux questions suivantes :

- Pourquoi doser ?
- Quand doser ?
- Quels antidépresseurs tricycliques peut-on doser au Centre Hospitalier Régional (C.H.R.) de Besançon ?
- Comment doser ?
- Comment le praticien du C.H.R. de Besançon a-t-il utilisé le résultat d'un dosage ?

Le travail abordera dans sa première partie les généralités concernant les antidépresseurs tricycliques et leurs dosages plasmatiques.

Dans la deuxième partie, il présentera le service de psychiatrie et psychologie médicale du C.H.R. de Besançon, ainsi que le matériel et la méthodologie de l'étude.

La troisième partie sera consacrée aux résultats, présentés et commentés sous forme de tableaux et/ou de graphiques.

Quelques observations succinctes de malades serviront d'exemples.

Dans la quatrième et dernière partie, nous discuterons les intérêts et les limites des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques en faisant quelques suggestions pour améliorer la prise en charge médicamenteuse des déprimés au service de psychiatrie du Centre National Hospitalier Universitaire de Cotonou au BENIN.

G E N E R A L I T E S

I. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES ET MECANISME D'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

I. 1. Généralités

SCHILDKRAUT cité par MARTINEZ (75), émet l'hypothèse qu'une augmentation de l'activité catécholamine au niveau des récepteurs NE (norepinephrine = noradrénaline) centraux constituerait, au moins partiellement, l'explication biochimique de l'efficacité des médicaments antidépresseurs connus à cette époque : IMAO (Inhibiteurs de la monoamine oxydase) et imipraminiques.

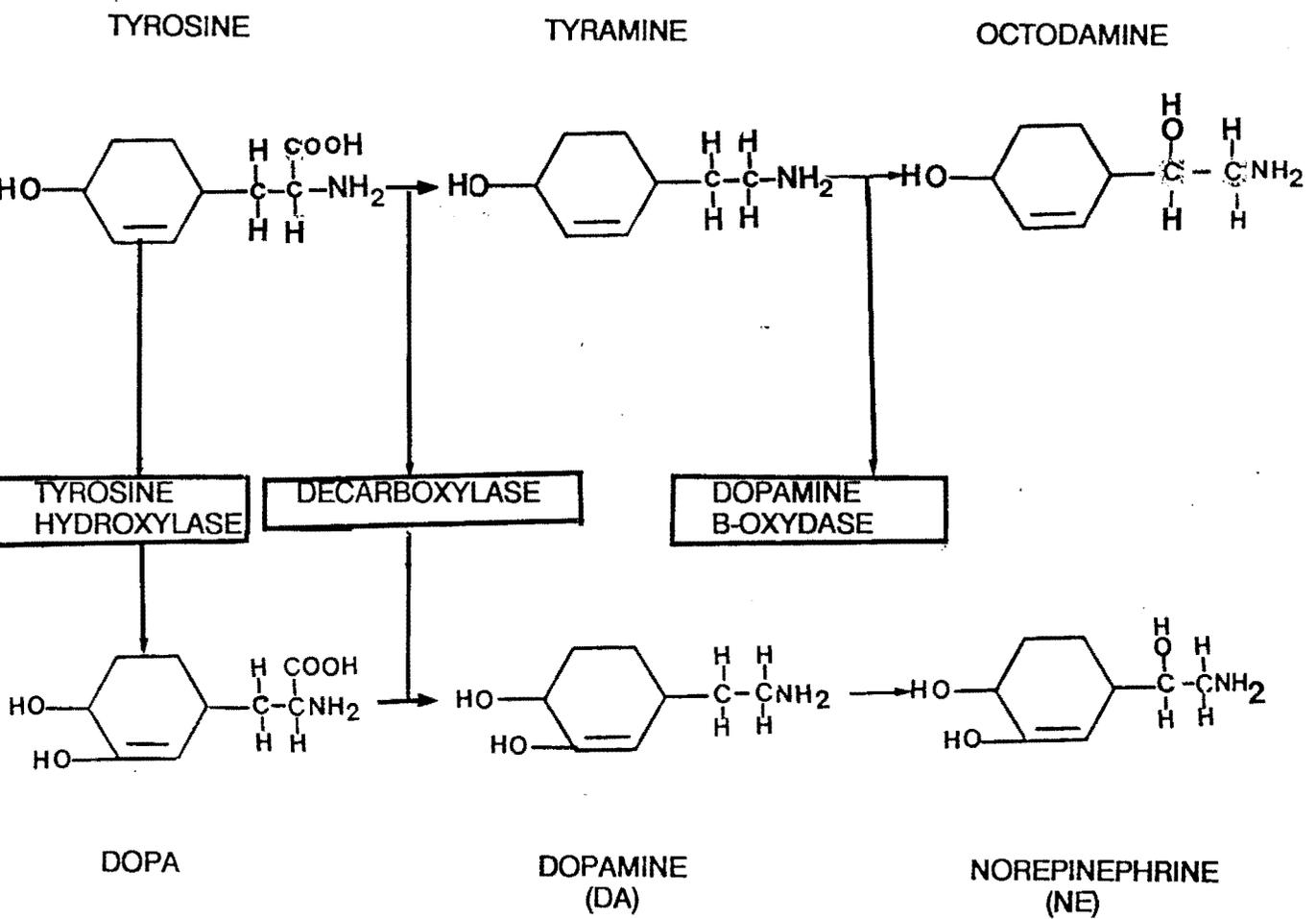
Bien que souvent contestée en tant qu'explication du mécanisme d'action des médicaments antidépresseurs (39, 51, 94), cette hypothèse a reçu l'appui de nombreuses études pharmacologiques et biochimiques qui confirment l'inhibition par les antidépresseurs tricycliques, des synthèses de UPTAKE (recapture) NE, 5HT (5 hydroxytryptamine = sérotonine) et même DA (dopamine).

I. 2. Rappel métabolique sur les monoamines cérébrales

I. 2.1. Métabolisme des catécholamines

Les catécholamines, largement distribuées dans le cerveau, sont la dopamine (DA) d'une part et la noradrénaline (NE) d'autre part (98,105).

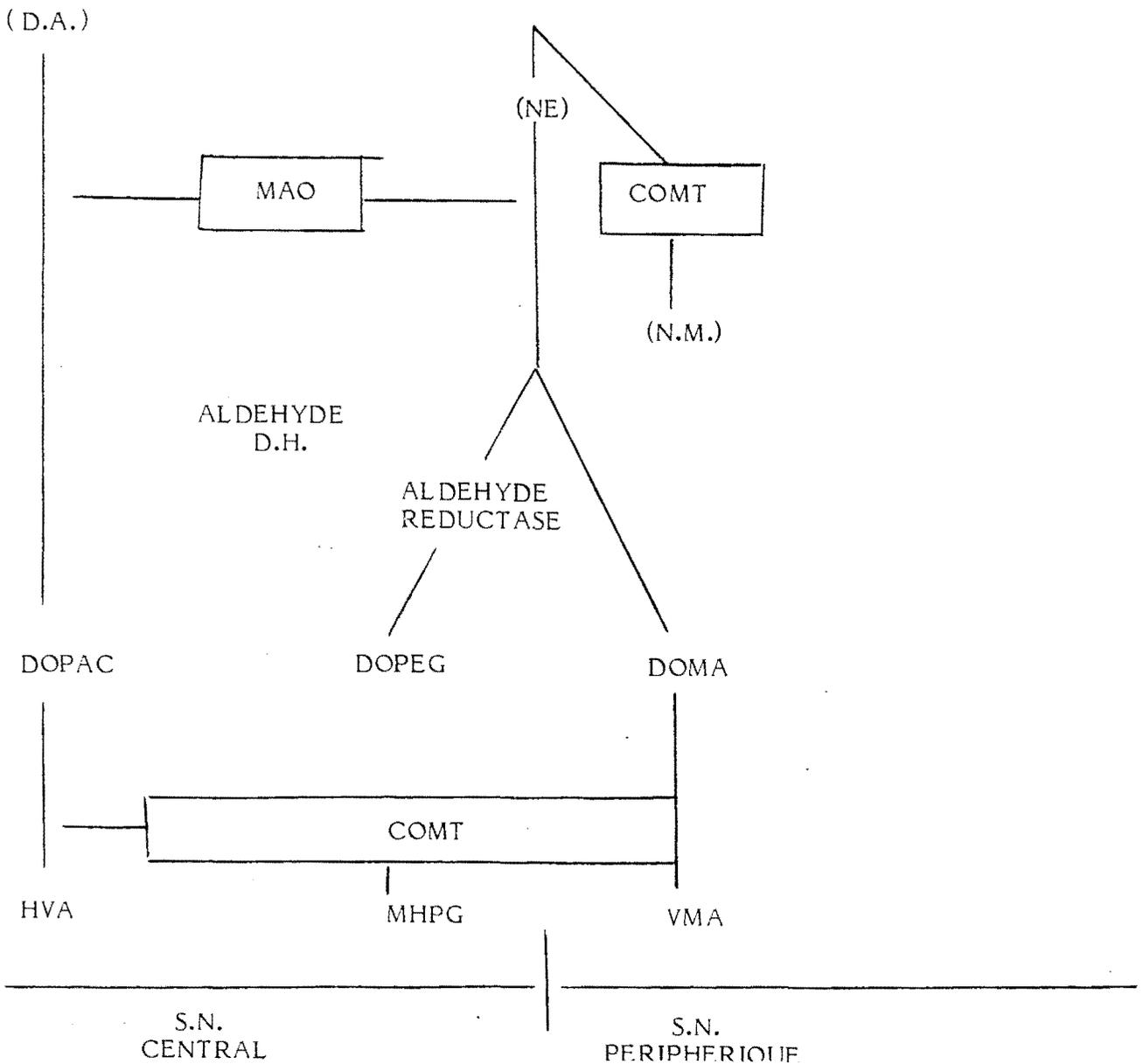
Les schémas des pages suivantes résument respectivement la synthèse et le catabolisme des catécholamines.



SCHEMA RESUMANT LA SYNTHSE DES CATECHOLAMINES (75)

SCHEMA REPRESENTANT LE CATABOLISME DES CATECHOLAMINES (75)

- V.M.A. : Vanilylmandelic Acid
 M.H.P.G. : 3 - Methoxy - 4 - Hydroxy - Phenylglycol
 D.A. : Dopamine
 D.OP.A.C. : Dihydroxyphényacetic Acid
 H.V.A. : Homovanilic Acid
 N.E. : Norépinéphrine
 N.M. : Normétanéphrine
 D.O.P.E.G. : Dihydroxyphényléthylèneglycol
 D.O.M.A. : Dihydroxymandélic Acid
 C.O.M.T. : Catechol O Methyl Transférase



Les catécholamines ont un métabolisme qui utilise la voie commune ; la synthèse commence dans la cellule nerveuse à partir de tyrosine, acide aminé aromatique qui y est transporté activement pour être hydroxylé par la tyrosine hydroxylase en dopa ou dihydroxyphénylanine. Cette première étape constitue "le facteur limitant" de la synthèse de catécholamines (98) ; en effet, la tyrosine hydroxylase est l'enzyme dont l'activité est diminuée par l'accroissement de la concentration en NE intraneuronale libre et sur laquelle s'exercerait la régulation en feedback (75). La dopa ainsi formée va rapidement être décarboxylée en dopamine (DA) par une décarboxylase peu spécifique, puisqu'elle agit sur différents acides aminés aromatiques.

La DA pourra être stockée dans les vésicules synaptiques des neurones dopaminergiques, tandis que dans les neurones noradrénergiques, une hydroxylation effectuée sous le contrôle d'une enzyme peu spécifique, la DA B-hydroxylase, achèvera la formation de ce neuro-transmetteur, la NE.

Cette voie anabolique unique préside donc à la formation de deux neuro-transmetteurs :

- la DA dans les neurones dopaminergiques
- la NE dans les neurones noradrénergiques

Ces neuro-transmetteurs synthétisés vont être stockés dans trois types de vésicules synaptiques différant par leur turn-over : réservoir ($t/2$: 17 heures), réserve ($t/2$: 2 - 3 heures) et enfin, compartiment fonctionnel disponible, libéré à l'arrivée du potentiel d'action. La neuro-transmission s'effectue par libération dans la fente synaptique, suivant le système catécholaminergique considéré, de DA ou de NE qui va pouvoir réagir avec un récepteur post-synaptique : le complexe ainsi formé va activer une adénylate-cyclase conduisant à la transformation d'ATP (acide adénoside triphosphate) en 3', 5' AMP (acide adénoside monophosphate) cyclique, considéré comme messenger intracellulaire.

Mais le neuro-transmetteur, après avoir transmis l'information dans le neurone post-synaptique où il a causé la formation de 3', 5' AMP cyclique, sera rapidement inactivé, sa mission ayant été remplie. Cette inactivation du neuro-transmetteur s'effectue essentiellement par le processus d'UPTAKE neuronal présynaptique : la terminaison du neurone présynaptique absorbe le neuro-transmetteur par un mécanisme de transport actif (75).

L'inhibition de ce processus augmente l'interaction neuro-transmetteur-récepteur, et donc la stimulation du neurone post-synaptique.

Le catabolisme s'effectue, après UPTAKE, dans le neurone présynaptique où siège, de façon quasi-exclusive, la monoamine oxydase (MAO), liée à la paroi externe des mitochondries. Le catabolite final, après intervention de la MAO et de la COMT (catéchol-O-méthyl-transférase) sera l'acide homovanillique (HVA) pour la DA, tandis que la NE livre deux métabolites principaux : le VMA et le MHPG.

Le VMA (acide vanilylmandélique) provient pour sa quasi-totalité du métabolisme de la NE extra-cérébrale, tandis que la NE cérébrale est essentiellement métabolisée en MHPG (3-méthoxy-4-hydroxy-phénylglycol) dont 25 à 30 % de la quantité excrétée dans les urines proviendraient du métabolisme de la NE centrale.

I. 2.2. Métabolisme de la sérotonine 5 HT

La sérotonine 5 HT est synthétisée dans la cellule nerveuse à partir de tryptophane ; comme la tyroxine, précurseur de la NE, le tryptophane est transporté activement dans la cellule nerveuse et ce transport actif est sujet à compétition entre les différents acides aminés aromatiques. Sous l'action de la tryptophane hydroxylase, se forme la 5 hydroxy-tryptophane, 5 HTP ; cette enzyme spécifique est également le facteur limitant dans la synthèse de 5 HT, comme l'était la tyroxine hydroxylase dans

I. 3 Effet supposé des antidépresseurs tricycliques sur le métabolisme des monoamines cérébrales

I. 3.1 Effet sur le métabolisme NE

I. 3.1.1. Effet d'une administration courte

Les antidépresseurs tricycliques inhibent l'UPTAKE de la NE par le cerveau, potentialisant ainsi les effets de la NE déversée dans la synapse. Après une courte administration d'imipraminiques, le turn-over (taux de renouvellement) de la NE est diminué (31, 83, 94).

A cette diminution du turn-over correspond une diminution de l'accumulation cérébrale de MHPG, et la concentration cérébrale en NE restant inchangée, la synthèse de NE est diminuée non par atteinte de la tyroxine hydroxylase, mais de la dopamine B - oxydase (83).

I. 3.1.2. Effet d'une administration prolongée

La diminution de l'UPTAKE de NE se maintient, mais le turn-over en est cette fois, non plus diminué mais accéléré (94).

La concentration cérébrale en MHPG n'est plus diminuée mais augmentée (75) ; la quantité de NE cérébrale a diminué (94) et la synthèse en est réduite par atteinte de la tyroxine hydroxylase.

L'activité des neurones noradrénergiques n'est plus effondrée, mais diminuée.

I. 3.2. Effet sur le métabolisme de la 5 HT

I. 3.2.1. Effet d'une administration courte

Les antidépresseurs tricycliques potentialisent l'action de la 5 HT, en diminuant l'UPTAKE qui met un terme à l'action de l'hormone.

Le turn-over de la 5 HT est initialement diminué, le taux de 5 HIAA central est abaissé, la synthèse de 5 HT

est réduite, le rythme des décharges des neurones sérotoninergiques est affaibli.

I. 3.2.2. Effet d'une administration prolongée

L'administration prolongée d'antidépresseur tricyclique atténue sensiblement l'inhibition de la synthèse et du turn-over de la 5 HT.

I. 3.3. Activité IMAO des antidépresseurs tricycliques

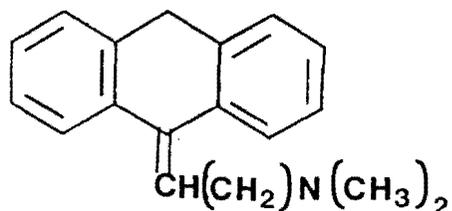
Il existe, en plus de leur activité sur l'UPTAKE des monoamines, une activité IMAO des antidépresseurs tricycliques (51, 57, 59, 70, 104). Cette activité des tricycliques est confirmée par l'observation d'une réduction de 40 % de l'activité de la MAO plaquettaire chez onze patients étudiés avant et après trois semaines de traitement par amitriptyline ou imipramine (34, 39, 50, 51, 70).

Dans le paragraphe qui suit nous parlerons en particulier de l'amitriptyline.

I. 4. Définition de l'amitriptyline par rapport aux autres substances psychotropes (75)

I. 4.1. Propriétés de l'amitriptyline

L'amitriptyline est un thymoanaleptique puissant, faisant partie des dibenzocycloheptadiènes, appartenant eux-mêmes à la famille des antidépresseurs tricycliques.



En plus de sa propriété principale qui consiste à redresser l'humeur dépressive, l'amitriptyline est caractérisée par son aptitude à diminuer nettement la vigilance, à entraîner une sédation de l'anxiété, ce qui la range parmi les antidépresseurs tricycliques sédatifs.

En outre, parallèlement à l'amélioration de la tristesse, de l'abattement, il existe un amendement rapide des troubles neuro-végétatifs concomittants à la dépression (céphalées, troubles cardiovasculaires, respiratoires, digestifs, algies, prurits, hoquet, énurésie).

Par ailleurs, l'amitriptyline a un effet anticholinergique périphérique et central, responsable de la plupart de ses effets indésirables (vertiges, excitation, diminution de la transpiration, hypotension orthostatique, sécheresse buccale, diminution lacrymale, soif, impuissance, asthénie, syncope, constipation, tachycardie modérée, risque de glaucome, troubles de l'accommodation).

Indépendamment de cet effet anticholinergique, on a pu observer lors d'administration d'amitriptyline, une asthénie, une somnolence, des tremblements fins, des céphalées, une prise de poids importante et des incidents liés à la nature même de la maladie traitée (levée de l'inhibition psychomotrice avec risque suicidaire, inversion trop rapide de l'humeur, apparition d'un délire chez les sujets psychotiques). De plus, l'amitriptyline, comme tous

Toutefois, ces études de neurochimie cérébrale restent extrêmement complexes et recèlent leur part de résultats contradictoires et aléatoires, ce qui nous a amené à schématiser davantage.

Dans le chapitre suivant, nous nous pencherons sur la nécessité pour le clinicien de connaître la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques, connaissances indispensables pour le maniement de ces molécules.

II. PHARMACOCINETIQUE DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES

II. 1. Généralités

La pharmacocinétique est l'étude, en fonction du temps, de l'absorption, de la distribution et de l'élimination du produit et de ses éventuels métabolites. L'analyse biologique est réalisée à partir d'échantillons (sang, urine, air expiré, biopsie chez l'homme, ensemble d'organes chez l'animal).

Les résultats quantitatifs sont traités mathématiquement pour développer un ou des modèles théoriques qui explicitent les données biologiques (66) (cf figure 1).

Tout médicament utilisé chez l'homme devrait avoir des règles d'utilisation basées sur des données pharmacocinétiques (125).

Toutefois, l'intérêt en clinique de la pharmacocinétique des médications psychotropes est discuté. En milieu psychiatrique, cet intérêt se heurte à deux attitudes opposées (79) :

- d'un côté, les personnes convaincues que la pharmacocinétique est un exercice purement intellectuel, intéressant mais sans application pratique ;

- de l'autre, celles convaincues qu'elle permet une approche thérapeutique plus rationnelle.

Mais, parler du devenir des médicaments dans l'organisme nous permettra de mieux comprendre entre autres les variations interindividuelles des concentrations plasmatiques pour les mêmes doses du même antidépresseur tricyclique.

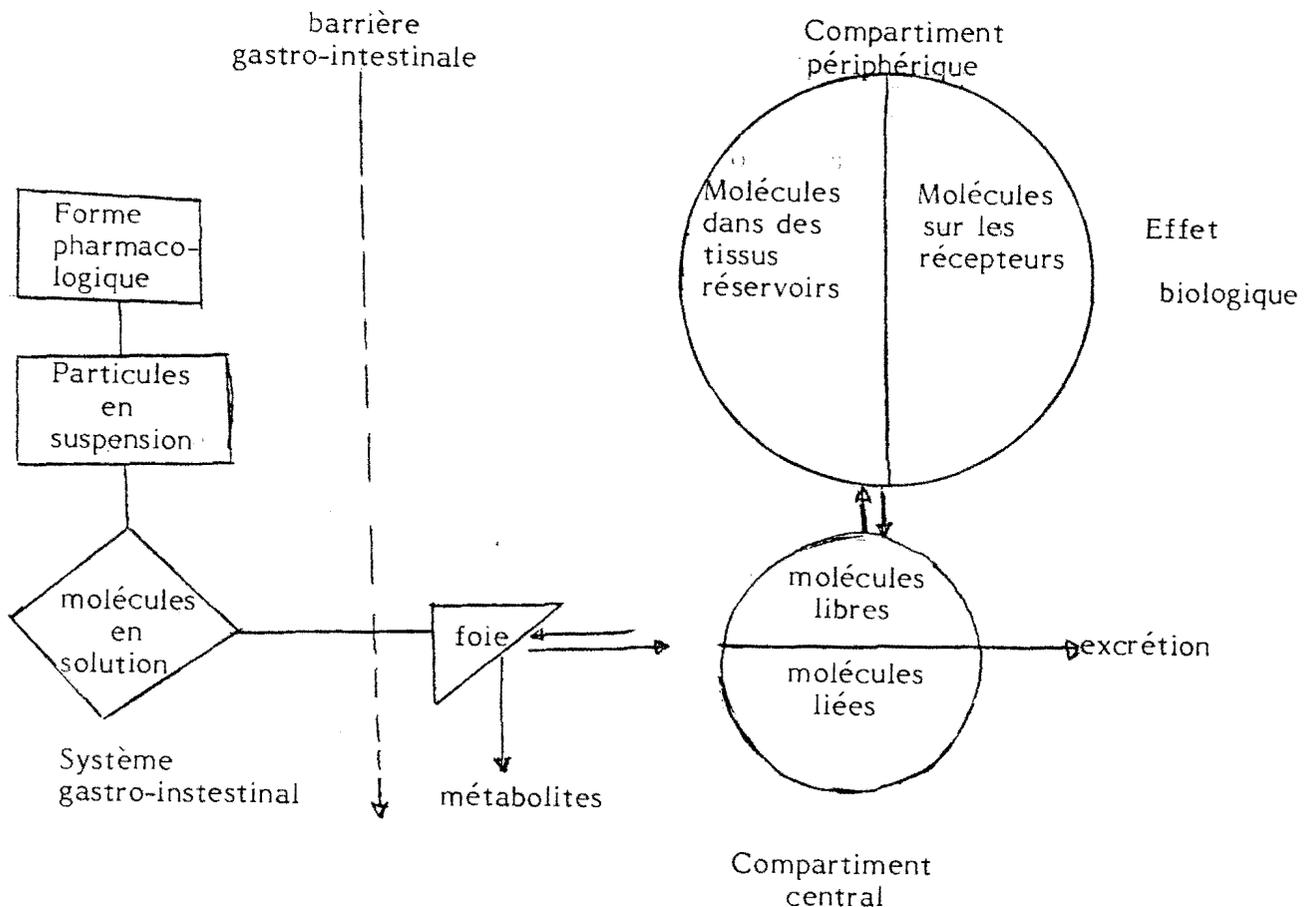
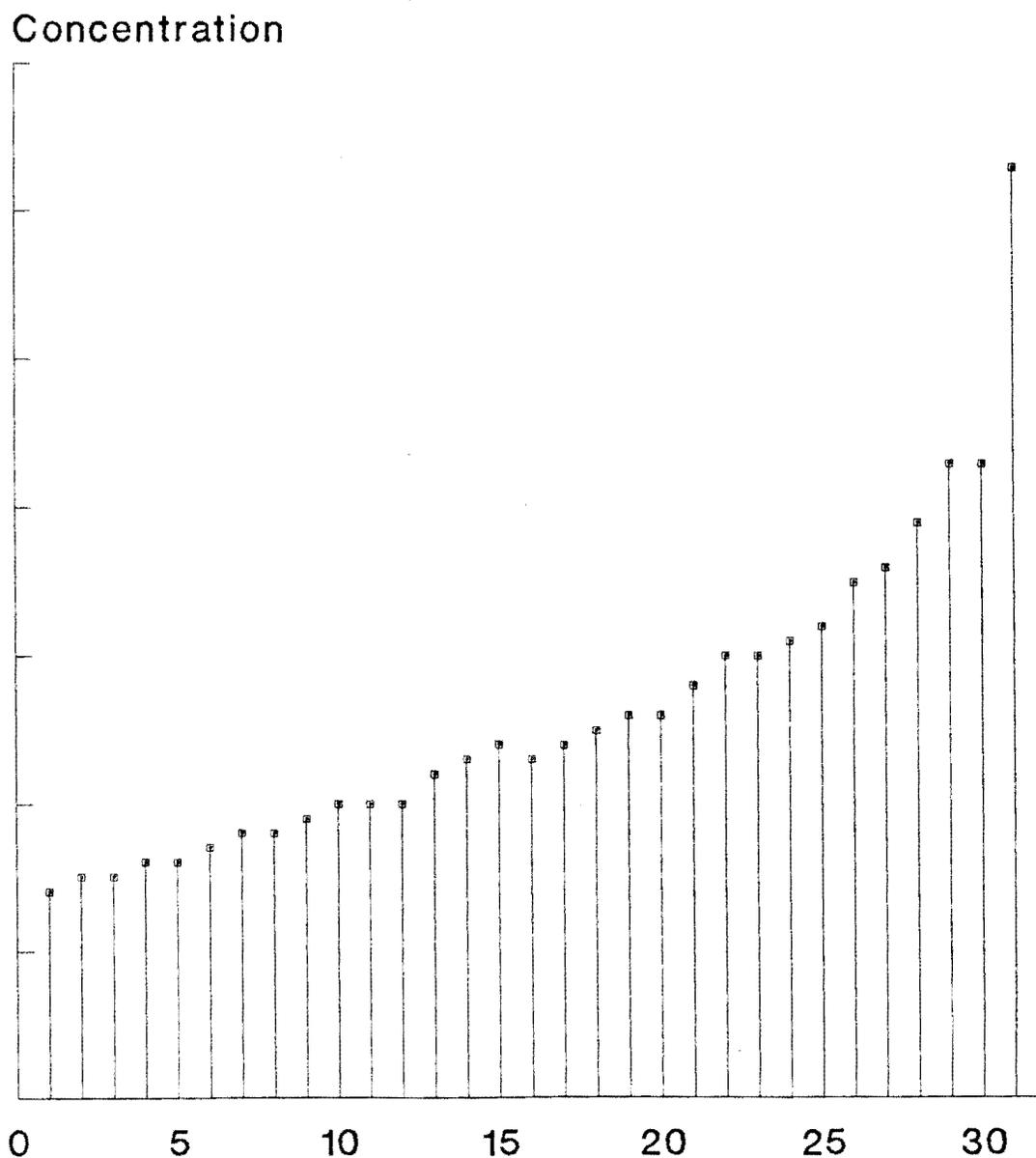


Figure 1 : Représentation schématique du passage d'un médicament de sa forme pharmaceutique à son site d'action. Lors d'une administration orale, le principe actif est résorbé, il est distribué dans l'organisme et il est finalement éliminé soit par métabolisme, soit sous forme inchangée (66).

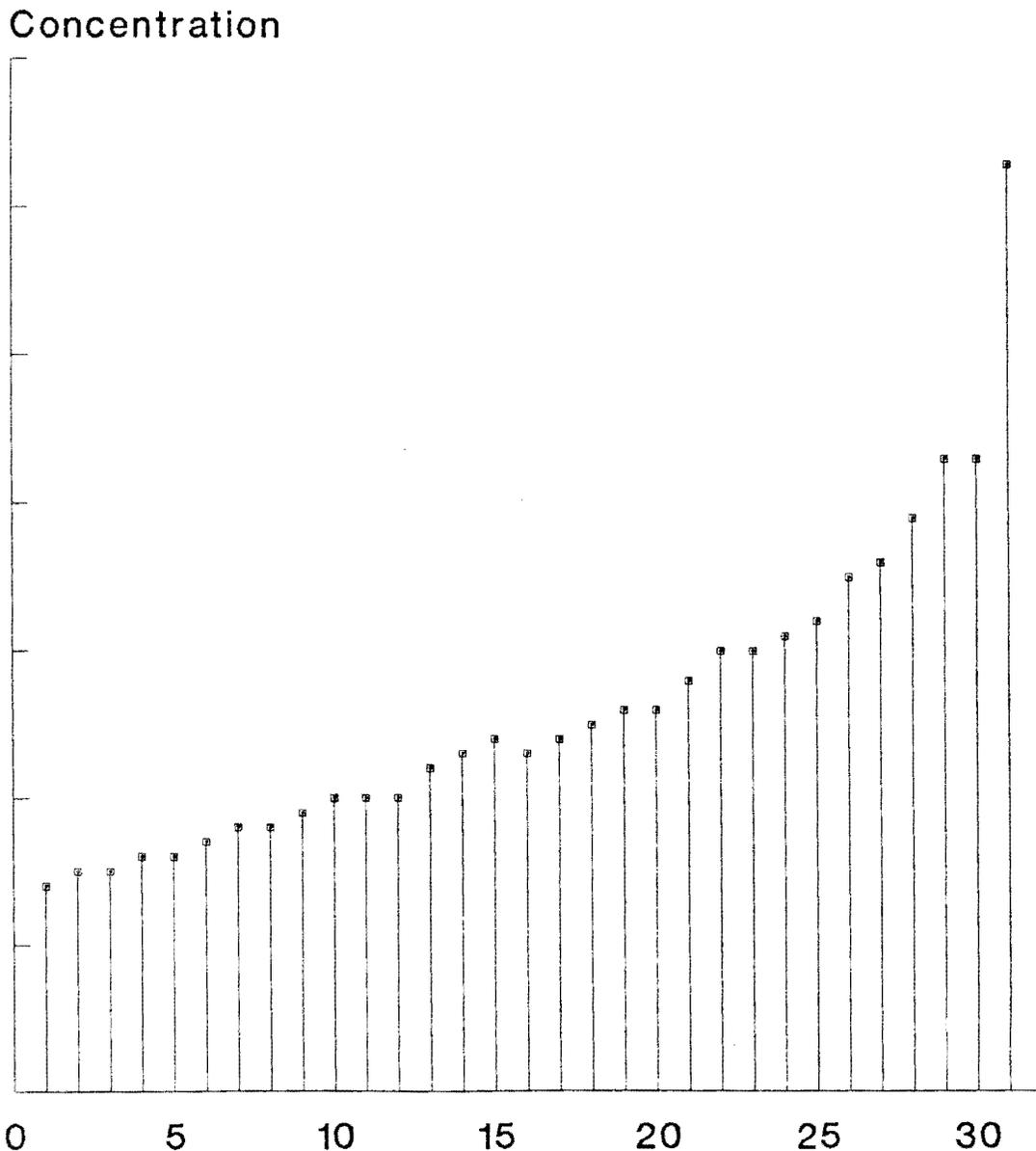
La figure 2, issue d'un des premiers travaux publiés dans le service de psychiatrie du C.H.R. de Besançon (125), donne à propos de l'amitriptyline, une bonne illustration de ce phénomène. Elle rend compte de l'étude de la variabilité de la concentration plasmatique de l'amitriptyline et de son métabolite la nortriptyline, mesurée au 15e jour chez 31 malades traités par 120 mg/jour d'amitriptyline I.M. ; d'après VOLMAT et Al., 1977 (125). Nous remarquons qu'entre les plus fortes et les plus faibles concentrations, il y a un rapport de l'ordre de 20 à 1 (15).

Fig. 2 CONCENTRATION PLASMATIQUE
de l'Amitriptyline et Nortriptyline
au 15è jour de traitement



La figure 2, issue d'un des premiers travaux publiés dans le service de psychiatrie du C.H.R. de Besançon (125), donne à propos de l'amitriptyline, une bonne illustration de ce phénomène. Elle rend compte de l'étude de la variabilité de la concentration plasmatique de l'amitriptyline et de son métabolite la nortriptyline, mesurée au 15e jour chez 31 malades traités par 120 mg/jour d'amitriptyline I.M. ; d'après VOLMAT et Al., 1977 (125). Nous remarquons qu'entre les plus fortes et les plus faibles concentrations, il y a un rapport de l'ordre de 20 à 1 (15).

Fig. 2 CONCENTRATION PLASMATIQUE
de l'Amitriptyline et Nortriptyline
au 15è jour de traitement



II. 2. Définition des différents paramètres

Dans la suite de ce chapitre, nous envisagerons les diverses étapes que représentent la libération, l'absorption (ou résorption), la distribution, le métabolisme (ou biotransformation) et enfin l'excrétion, donnant le système LADME (15, 109). Chacune de ces étapes comporte la mise en évidence de certains paramètres dont les plus fréquemment mentionnés sont :

- la biodisponibilité
- la fixation protéique
- le volume de distribution
- la concentration plasmatique à l'état d'équilibre
- la demi-vie ($T_{1/2}$) plasmatique
- la clairance plasmatique ou clairance rénale

Il convient de rappeler brièvement la signification de ces termes (109).

* La biodisponibilité d'un médicament désigne la quantité de la molécule qui parvient dans la circulation systémique après administration d'une dose donnée ainsi que la vitesse à laquelle elle y parvient.

* La fixation protéique : les protéines plasmatiques et surtout l'albumine, ont pour propriété de fixer en plus ou en moins grande quantité et de façon plus ou moins intense des molécules médicamenteuses. Ce phénomène a pour résultat de rendre momentanément la quantité de médicament fixé inapte à exercer son effet au niveau des sites d'action pharmacologiques. Son importance ne doit pas échapper au thérapeute car il conditionne en partie l'efficacité du médicament prescrit ainsi que le risque d'interférence avec d'autres molécules.

* Le volume de distribution est un volume fictif, sans signification physiologique et qui désigne un espace dans lequel le médicament est distribué de façon homogène.

* La concentration plasmatique à l'état d'équilibre désigne la concentration du médicament dans le plasma lorsqu'il s'est accumulé dans l'organisme de façon telle que la quantité administrée est égale à la quantité éliminée. Cette concentration plasmatique oscille entre un maximum et un minimum au cours de chaque intervalle entre deux doses de médicament.

* La demi-vie plasmatique d'un médicament désigne le temps nécessaire pour que sa concentration dans le compartiment sanguin décroisse à partir d'une valeur quelconque jusqu'à la moitié de cette valeur. Ce paramètre connu, le prescripteur peut apprécier la durée d'action du médicament et choisir l'intervalle entre les prises.

* La clairance plasmatique ou clairance rénale est définie lorsqu'on connaît la vitesse d'élimination et le volume de distribution d'un médicament. Elle représente le volume de plasma qui est totalement épuré de médicament en un intervalle de temps donné. Ce volume est d'autant plus important que la vitesse d'élimination est plus grande. Si l'élimination est uniquement due à l'excrétion urinaire, les quantités contenues dans l'urine sont celles dont le sang a été épuré. Le terme de clairance rénale désigne le volume plasmatique qui contenait la quantité de médicament ayant été éliminée dans l'urine en un intervalle de temps donné.

Ces différents paramètres permettent de définir avec précision le devenir d'un médicament dans l'organisme.

II. 3. Les différentes étapes de la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques

II. 3. 1. Les premières étapes

Elles ne rendent pas compte de la variabilité des taux sanguins obtenus à la posologie égale et pour une même voie d'administration. Ce dernier point est important car la voie d'administration influe sur la biodisponibilité du médicament. Ce concept pharmacocinétique a un double aspect quantitatif et dynamique (109).

Par voie intraveineuse, la biodisponibilité est maximale puisqu'il y a alors accès direct à la circulation systémique. Par voie orale, la biodisponibilité est beaucoup moins bonne car après la libération et son absorption par la muqueuse intestinale, l'antidépresseur passe dans la circulation porte et doit donc traverser une première fois le foie avant d'atteindre la circulation générale.

Or, dès ce premier passage, une part importante, 30 à 50 % selon RUDORFER et AL. (95), va subir une biotransformation.

Le volume du flux sanguin hépatique aura donc une influence sur ce phénomène appelé "effet de premier passage hépatique".

Toutefois, elle est très faible par rapport à celle liée aux capacités du métabolisme hépatique et que nous aborderons ultérieurement. La connaissance de ce phénomène a surtout un intérêt en terme de variations intra-individuelles.

Quand un patient bénéficie d'un monitoring plasmatique pour le traitement antidépresseur, il est préférable de recourir à la voie orale dès le départ de façon à ne pas connaître de variations des taux sanguins lors du passage d'une voie parentérale à la voie orale. Une fois dans la circulation générale, une fraction importante, 90 % environ du total (95), se lie aux protéines. Contrairement à d'autres substances, il n'y a pas de phénomènes de compétition pour la fixation sur les sites protéiques. C'est

à partir de la fraction libre que se fait la diffusion vers les tissus. La fraction liée représente une sorte de réserve plasmatique en équilibre constant avec la fraction libre selon la loi d'action de masse. Le problème principal concernant cette étape pharmacocinétique vient du fait qu'en général on dose la totalité de l'antidépresseur, fraction libre et fraction liée (15).

La diffusion tissulaire, qui correspond à la phase de distribution, est une étape fondamentale puisque les sites d'action des antidépresseurs se trouvent dans le système nerveux central.

Un paramètre pharmacocinétique rend compte de ce phénomène. C'est le volume de distribution (109).

Un grand volume de distribution, supérieur au volume corporel, indique une forte fixation tissulaire du médicament. C'est le cas des antidépresseurs tricycliques où il existe un rapport concentration tissulaire/concentration plasmatique de l'ordre de 100 (102).

II. 3. 2. La biotransformation

Pour ce qui nous intéresse, elle est l'étape la plus importante, car c'est elle qui explique pour une très large part la dispersion des taux plasmatiques. Cette étape se déroule au niveau hépatique. Ce sont les capacités de biotransformation des antidépresseurs par les enzymes hépatiques qui rendent compte de différence de concentrations sanguines. Cela concerne à la fois les molécules situées dans la circulation générale et celles qui, après absorption digestive, arrivent directement au foie par le système porte (effet de premier passage hépatique) ; d'où d'ailleurs des dispersions moindres des taux plasmatiques obtenus par voie intraveineuse que par voie orale.

Cette biotransformation des molécules d'antidépresseurs est nécessaire pour leur élimination rénale. La première étape est une étape de déméthylation. Elle ne concerne en effet que les amines tertiaires, comme l'amitriptyline ou l'imipramine, puisqu'elle aboutit à la

production de leur métabolite principal, une amine secondaire déméthylée, à savoir respectivement la nortriptyline et la désimipramine, qui ont aussi une activité antidépressive.

La seconde étape correspond à un processus d'hydroxylation, liée au cytochrome P 450. Elle aboutit à la formation de dérivés hydroxylés.

Enfin, la dernière étape est celle de glycuconjugaison aboutissant à des dérivés hydrosolubles facilement éliminés par le rein. A côté de cette voie métabolique principale, il existe une autre voie bien moins importante aboutissant à des dérivés N.oxydés (95).

La figure 3 donne l'illustration de ces différentes voies de biotransformation pour l'imipramine.

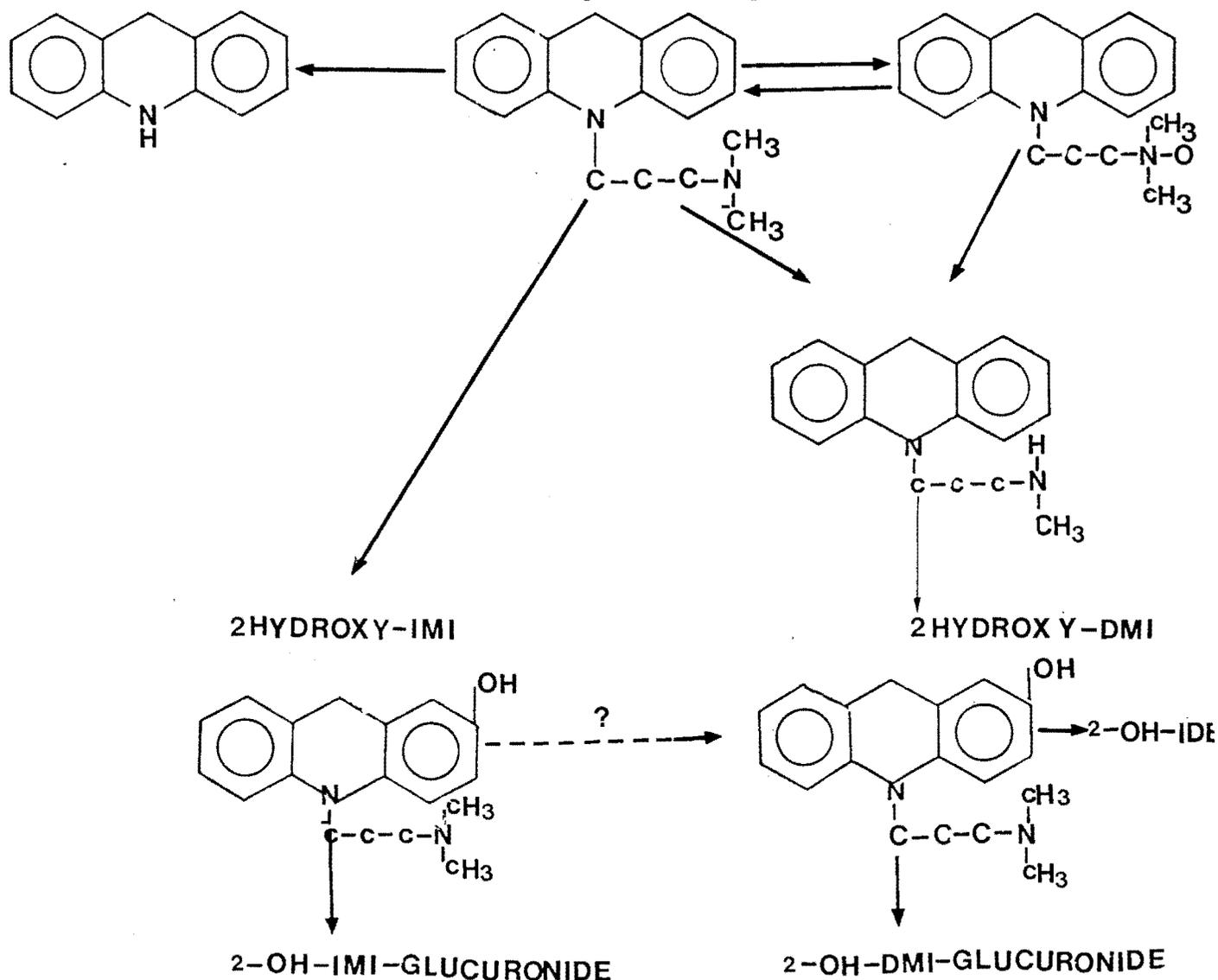


Figure 3 : METABOLISME DE L'IMIPRAMINE CHEZ L'HOMME
d'après RUDORFER et al. (95).

Quand on examine chez des patients traités par amitriptyline les différents métabolites excrétés par les urines, on relève des grandes différences au plan quantitatif (107). Tous les individus n'ont pas le même métabolisme. Ce sont surtout les différences individuelles (107) concernant la déméthylation et plus encore l'hydroxylation qui expliquent les différences interindividuelles de métabolisme.

On connaît bien maintenant l'existence d'un polymorphisme génétique pour l'activité hydroxylase dépendant du cytochrome P 450 (69).

On décrit ainsi une majorité de métaboliseurs actifs qui hydroxylent beaucoup et une minorité de métaboliseurs lents qui hydroxylent peu ; le caractère métaboliseur faible étant autosomal récessif et une minorité de phénotypes intermédiaires pouvant correspondre à des hétérozygotes. Cette activité hydroxylase est en général caractérisée par le médicament pour lequel elle a été le plus étudiée : la débrisoquine. Il a ainsi été standardisé un test d'exploration de cette activité enzymatique avec ce même médicament, test qui porte son nom (69). L'influence du caractère métaboliseur actif ou faible est plus importante pour les antidépresseurs comme la nortriptyline ou la désimipramine dont la première voie métabolique passe par une hydroxylation (15). Ainsi BERTILSON et AL. cités par BERTSCHY (15) ont-ils montré qu'il existait une corrélation entre le résultat du test à la débrisoquine et les concentrations plasmatiques de désimipramine à l'état d'équilibre.

Toutefois il serait imprudent de tout ramener aux différences interindividuelles de capacité d'hydroxylation : RUDORFER et AL. (95) estiment que lorsqu'on sélectionne une population composée uniquement de métaboliseurs actifs, il persiste une grande variabilité dans l'élimination des antidépresseurs tricycliques (variation de 1 à 7 de la clairance).

Le métabolisme hépatique est sous l'influence d'un certain nombre de paramètres. Concernant ceux propres à l'individu, si le sexe ne paraît pas avoir d'influence (95), l'origine ethnique joue un rôle important : les sujets asiatiques ont, à posologie égale, des taux plasmatiques plus élevés que les sujets caucasiens (c'est-à-dire de race blanche) (95, 113).

Quant à la race noire, peu d'études font état de ce phénomène (20). L'influence de l'âge apparaît au total très faible (95), concernant plutôt l'élimination rénale. Le tabac pourrait avoir un effet stimulant sur le métabolisme, par les hydrocarbures polycycliques qu'il contient mais cela n'est pas formellement établi (95, 113). De même, l'éthylisme chronique serait responsable d'interactions métaboliques, qui bien que discordantes selon les études (22, 95, 96, 113), iraient dans le sens d'une diminution des taux plasmatiques.

Enfin, d'autres médicaments, surtout psychotropes, peuvent interférer avec le métabolisme des antidépresseurs. Cela est important car les antidépresseurs sont souvent associés à d'autres psychotropes.

Les benzodiazépines, très fréquemment associées, ne provoquent pas d'interaction (16, 43, 57, 69). Par contre, les neuroleptiques entraînent une majoration des taux sanguins d'antidépresseurs tricycliques en rapport avec une inhibition des métabolismes de ces derniers : ce phénomène est modeste mais net avec l'amitriptyline (111, 115) ou la clomipramine (117), il pourrait être plus important avec la désimipramine, amenant un doublement des taux sanguins (81).

Le mécanisme précis n'est pas connu. Si une inhibition par compétition au niveau des sites d'actions enzymatiques est probable, on ne peut, selon RUDORFER et AL. (95), éliminer la participation d'une diminution du flux sanguin hépatique ou d'une compétition pour des sites de fixation hépatique non métaboliques. A titre indicatif, les tableaux I et II énumèrent quelques facteurs pouvant

modifier les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament.

INDIVIDUELS	LIES A L'ENVIRONNEMENT	MEDICAUX
- Age	- Régime	- Moment de l'administration
- Sexe	- Température	- Administration irrationnelle
- Race	- Pollution (eau, air nourriture)	- Interaction médicamenteuse
- Etat physiologique	- Toxiques "de société" (alcool, nicotine, caféine)	- Respect de la prescription par le personnel paramédical
- Etat nutritionnel		
- Grossesse		
- Fièvre		
- Variations circadiennes		
- Pathologie surajoutée		
- Respect de la prescription <ul style="list-style-type: none"> . par le malade . par les parents 		

Tableau I : QUELQUES FACTEURS POUVANT MODIFIER LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES D'UN MEDICAMENT, d'après P.L. MORSELLI (79)

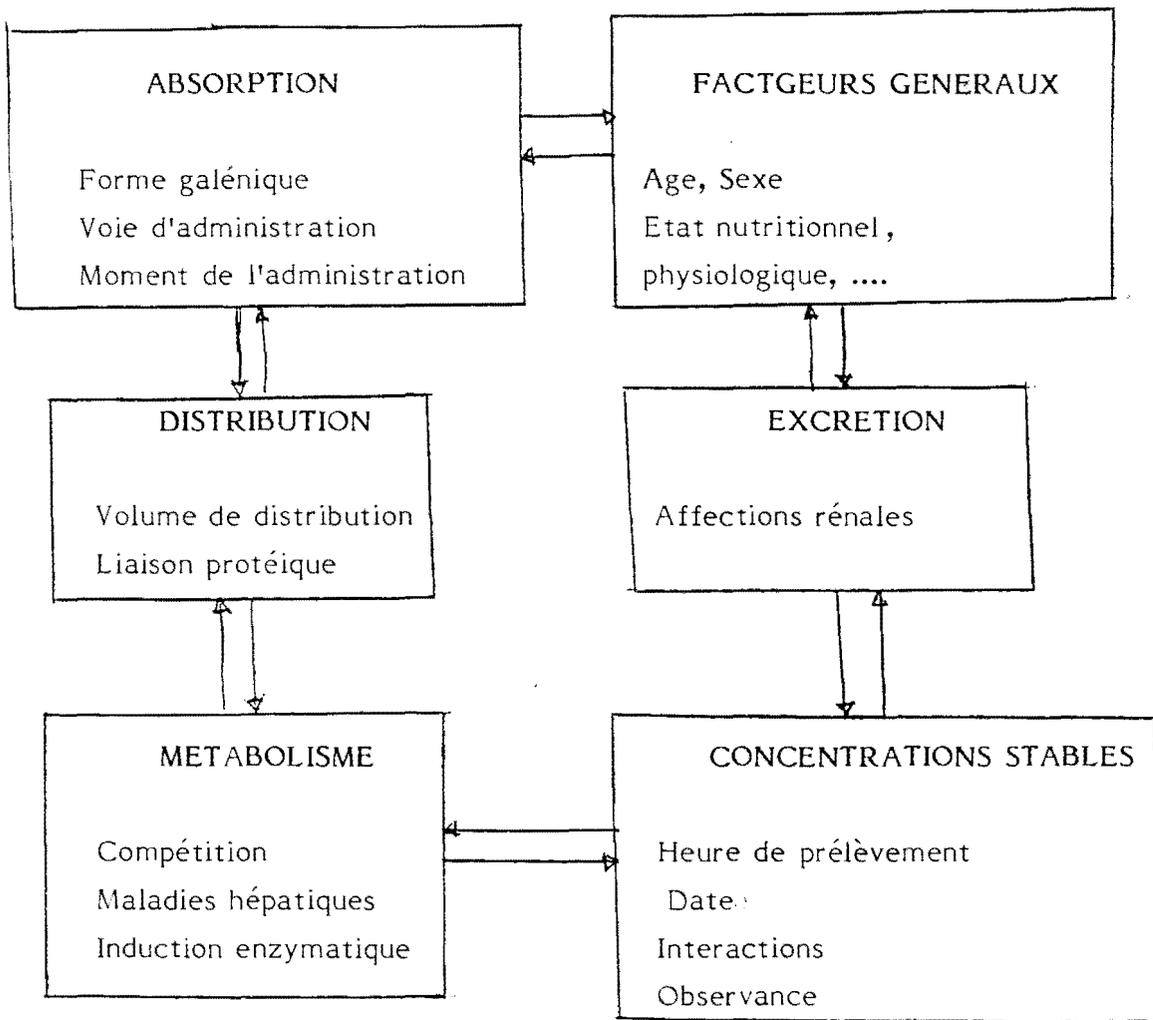


Tableau II : FACTEURS INFLUENCANT LES PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES
D'UN ANTIDEPRESSEUR (selon RISCH) In : GIRARD et Al. (55)

II. 3. 3. L'excrétion

Les molécules-mères ne sont pas assez hydrosolubles pour être éliminées par les reins. Ce sont les produits de leur métabolisme qui, après un cycle entéro-hépatique (excrétion biliaire puis réabsorption digestive), sont éliminés dans les urines : métabolites hydroxylés et surtout glycuconjugés.

Les variations de la fonction rénale ne concernent donc pas les antidépresseurs mais leurs métabolites respectifs : ainsi chez les sujets très âgés, il y a une diminution de l'élimination rénale de l'hydrodésimipramine, entraînant une élévation du rapport hydroxydésimipramine sur désimipramine (24, 95). Toutefois, des augmentations des taux plasmatiques de nortriptyline ont été montrées chez des insuffisants rénaux et des personnes âgées (24, 97, 113).

II. 3. 4. L'état d'équilibre

Tout médicament reçu par un organisme est éliminé plus ou moins rapidement. La vitesse d'élimination est caractérisée par une grandeur : la demi-vie plasmatique. Et lorsqu'on connaît la demi-vie plasmatique et le volume de distribution, on peut définir la clairance plasmatique (109).

Les variations interindividuelles de la pharmacocinétique et notamment de la biotransformation des antidépresseurs tricycliques se traduiront par des variations interindividuelles des demi-vies plasmatiques. A posologie égale, plus un patient aura une demi-vie élevée pour un antidépresseur tricyclique, plus il aura des concentrations sanguines importantes de cette même substance.

Après chaque prise de médicament, il y a une ascension plus ou moins rapide du taux plasmatique (en fonction de la voie d'administration). Puis, après être passé par un maximum, le taux sanguin va décroître, plus ou moins rapidement en fonction de la demi-vie du médicament chez l'individu, jusqu'à une nouvelle prise.

Après la première prise, l'écart est le plus important entre le maximum et le minimum. Il sera moins important après la seconde, et plus encore après la troisième.

A partir de la quatrième ou cinquième prise, cet écart atteint une valeur minimale qui va rester constante.

A ce moment là, le médicament s'est accumulé de telle façon dans l'organisme qu'entre deux prises, la quantité absorbée est égale à la quantité éliminée. C'est ce qu'on appelle l'état d'équilibre (15, 60). La figure 4 illustre ce phénomène.

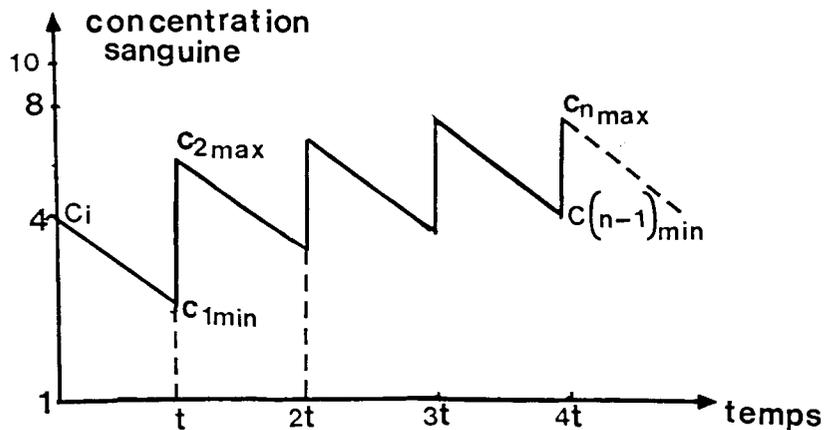


Figure 4 : Obtention de l'état d'équilibre, d'après JACQUOT et COHEN (66).

Ce n'est donc que lorsque l'état d'équilibre est atteint que peuvent être réalisés les dosages plasmatiques. Nous verrons plus loin à propos des principes généraux, qu'il faut choisir un moment de prélèvement qui permette d'approcher du taux plasmatique moyen entre ce qui reste un maximum et un minimum dans l'intervalle de deux doses de médicament.

Cet état d'équilibre ne peut être obtenu qu'après un temps équivalent à trois ou cinq fois la demi-vie de l'antidépresseur, indépendamment de la dose prescrite. Or, cette demi-vie est assez variable selon les individus. D'après les données relevées dans la littérature par RUDORFER et AL. (95), l'éventail de dispersion est pour l'imipramine de 4 à 34 heures, pour la désimipramine de 10 à 32 heures, pour l'amitriptyline de 20 à 47 heures, pour la nortriptyline de 18 à 88 heures et pour la clomipramine de 20 à 40 heures.

Si l'on veut être sûr que tous les patients soient à l'état d'équilibre, il convient donc d'attendre au moins sept jours de traitement stable pour l'imipramine et la désimipramine et dix jours pour l'amitriptyline et la clomipramine.

La nortriptyline (NT) n'est plus commercialisée en France, mais elle représente le métabolite principal de l'amitriptyline et la longueur de sa demi-vie chez certains individus peut faire penser qu'au dixième jour de traitement par l'amitriptyline, la nortriptyline n'a pas forcément atteint son état d'équilibre.

Toutefois, en pratique, un délai de dix jours paraît suffisant.

Les tableaux III et IV rappellent ces données.

Antidépresseurs	Eventails des demi-vies (en heures)	Délai avant réalisation du premier dosage (en jours)
Imipramine (TOFRANIL ^r)	4 à 34	7
Désimipramine (PERTOFRAN ^r)	10 à 32	7
Amitriptyline (LAROXYL ^r)	20 à 47	10
Clomipramine (ANAFRANIL ^r)	20 à 40	10

Tableau III : DISPERSION INTERINDIVIDUELLE DES DEMI-VIES SUIVANT
LES ANTIDEPRESSEURS ET DELAI SOUHAITABLE POUR
REALISER LE PREMIER DOSAGE A L'ETAT D'EQUILIBRE (15).

	Imipramine	Désimipramine	Amitriptyline	Nortriptyline
Fréquence des prises (/24 heures)	1	1	1	1
Pic Plasmatique (heures après prise orale)	1 - 2	2 - 6	2 - 6	2 - 6
Liaison protéines- plasma (p. cent)	85-95	70-90	90	95
Métabollisme hépatique	+++	+++	+++	+++
T 1/2 (heures)	9-24	15-24	17-40	18-93
Zone Thérapeutique ($\mu\text{g/l}$)	150-250	75-160	125-250	50-150
Etat d'équilibre (jour)	2-5	2,5-11	3-8	4-20

Tableau IV : PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DE QUELQUES
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES (66).

II. 4. Relation entre concentration plasmatique et effet thérapeutique des antidépresseurs tricycliques

Il arrive souvent qu'un traitement antidépresseur prescrit à posologie usuelle n'entraîne pas le résultat escompté par le thérapeute.

En outre, l'augmentation, même importante des doses du médicament proposé au patient, n'améliore pas toujours la dépression.

Comment expliquer l'absence d'efficacité thérapeutique dans ce cadre précis ?

Existe-t-il un moyen de rationaliser davantage le traitement ?

Pour répondre à cette question, des études de corrélations entre les taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et l'efficacité clinique de ces médicaments se sont multipliées depuis 1971 (33).

Le premier travail important affrontant ce problème fut celui d'ASBERG et AL (5) qui, dès 1971, relate une corrélation curvilinéaire entre concentration plasmatique de nortriptyline et effet clinique.

L'étude avait porté sur 29 patients déprimés, traités par 25 à 75 mg de nortriptyline.

Elle constatait que les concentrations plasmatiques de nortriptyline variaient de façon importante suivant les individus, pour une même dose de nortriptyline reçue par la même voie d'administration.

Ceux dont les niveaux plasmatiques étaient compris entre 50 et 140 ng/ml (taux situés dans la fourchette thérapeutique : tableau VI), présentaient une bonne réponse clinique, alors que ceux dont les taux plasmatiques étaient bas (inférieurs à 50 ng/ml) et hauts (supérieurs à 140 ng/ml) réagissaient moins bien.

Dans une première étude réalisée en 1977 au C.H.R. de Besançon, VOLMAT et AL (125) ont recherché l'existence d'une corrélation entre la concentration plasmatique de l'amitriptyline et son métabolite actif, la nortriptyline et

leur effet antidépresseur.

Les investigations ont été réalisées chez 62 malades souffrant de dépression d'étiologie diverse (psychose dissociative exclue). Ces patients étaient traités par 120 mg par jour d'amitriptyline en intramusculaire durant 21 jours. L'évaluation de la réponse clinique a été faite grâce à l'échelle d'HAMILTON.

Selon les conclusions de ce travail, il y a 95 % de chance de traiter efficacement une dépression en modulant la posologie afin d'obtenir une concentration plasmatique en amitriptyline et nortriptyline entre 60 et 220 ng/ml. Cet essai conclut également à une relation curvilinéaire entre taux plasmatiques d'amitriptyline et de nortriptyline à l'équilibre et la réponse clinique à ces médicaments.

Une autre étude des mêmes auteurs (124) concerne un groupe de 30 malades dépressifs qui se répartissaient en 17 dépressions endogènes non schizophréniques et 13 dépressions exogènes.

Ces patients recevaient chaque jour par voie intramusculaire ~~120~~ mg d'amitriptyline pendant 21 jours. L'évolution clinique de la dépression a été suivie, une fois par semaine, à l'aide de l'échelle d'HAMILTON, par le même psychiatre qui ignorait le résultat des mesures de concentration plasmatique du médicament. Ce travail montre une corrélation curvilinéaire statistiquement significative entre taux plasmatiques à l'équilibre de l'amitriptyline et nortriptyline et efficacité thérapeutique. La concentration plasmatique est comprise dans une fourchette allant de 60 à 220 ng d'amitriptyline et de son métabolite actif.

D'autres travaux rapportent une absence de corrélation (75).

Après ce large développement sur la pharmacocinétique, nous nous proposons de retracer l'histoire des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon.

C'est l'objet du chapitre qui suit.

III : HISTORIQUE DU DRUG MONITORING DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES AU C.H.R. DE BESANCON

L'utilisation pratique des médicaments psychotropes se réfère de plus en plus couramment à leurs taux plasmatiques, surtout pour l'ajustement posologique et la compréhension des effets secondaires (55). L'intérêt porté à la pharmacocinétique des tricycliques est relativement récent puisqu'il date de la fin des années 60, début des années 70, lorsque certains auteurs (notamment ALEXANDERSON et SJÖQUIST) se sont aperçus que les variations interindividuelles des concentrations plasmatiques étaient très importantes pour les mêmes doses du même antidépresseur tricyclique (32, 33).

Ce type d'étude a été rendu possible par l'évolution technologique de la chimie analytique.

Au C.H.R. de Besançon, c'est depuis 1975 que l'appréciation des concentrations plasmatiques de certains antidépresseurs fait partie de la pratique quotidienne dans le traitement des dépressions (23). Mise en application tout d'abord dans le service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, en collaboration avec le laboratoire de Pharmacologie Clinique, cette pratique s'est étendue aux hôpitaux psychiatriques de la région, et depuis une dizaine d'années elle est appliquée également par les praticiens de ville.

Au départ, elle concernait l'amitriptyline et la nortriptyline. L'étude des concentrations plasmatiques s'est élargie en 1982 à la clomipramine, à l'imipramine et à leurs métabolites actifs respectifs.

Le tableau V résume l'évolution de cette pratique au C.H.R. de Besançon.

ANNEE	1975	1976	1977	1978	1979	1980	1981	1982	1983	1984	1985	1986	1987	1988	1989
NOMBRE DE DOSAGE															
AMT + NT	293	512	346	540	657	852	983	967	778	673	655	610	538		369
CLOMI+DCL								158	214	184	237	270	273		267
IMI+DIMI								95	127	138	85	155	170		71
TOTAL								1220	1119	985	977	1035	981	776	707
NOMBRE DE MALADES SUIVIS PAR DOSAGES															
AMT+NT	91	148	187	290	349	485	564	664	537						
CLOMI+DCL								115	150						
IMI+DIMI								66	96	739	612	639	575		
TOTAL								845	783					532	473
NOMBRE DE DOSAGES PAR MALADES															
AMT+NT	3,22	3,46	1,85	1,86	1,88	1,76	1,74	1,45	1,44						
CLOMI+DCL								1,37	1,42	1,34	1,59	1,61	1,70		
IMI+DIMI								1,44	1,32						
MOYENNE								1,44	1,43					1,45	1,49

En 1987 : 6307 malades ont été suivis par dosages

* 1 dosage comptabilisé représente un dosage du produit mère et un dosage du métabolite déméthylé

La mesure des taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques a sa place dans le traitement des dépressions au service de Psychiatrie et Psychologie Médicale du C.H.R. de Besançon parce qu'elle est pratiquée dans de bonnes conditions, avec des techniques assez fiables. Nous énumérerons dans le chapitre suivant quelques principes généraux des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon.

IV. PRINCIPES GENERAUX DES DOSAGES PLASMATIQUES DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES AU C.H.R. DE BESANCON

Pour être exploitables par le clinicien, les résultats des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques doivent être obtenus par une méthode fiable, de bonne sensibilité, de spécificité acceptable et assez reproductible (10). Nous ne nous attarderons pas sur ces différentes caractéristiques des techniques de dosages.

Nous retiendrons qu'elles sont nombreuses et que leur fiabilité est la condition première car les concentrations plasmatiques atteintes par les antidépresseurs tricycliques aux doses thérapeutiques sont faibles, de l'ordre de la centaine de nanogrammes par millilitres (ng/ml), beaucoup moins que les taux de nombre d'autres médicaments bénéficiant de dosages (15).

Au C.H.R. de Besançon, les valeurs des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques sont déterminées par la technique de chromatographie en phase gazeuse avec détecteur à azote (23). Cette technique, utilisant une seule extraction, doit tenir compte des problèmes d'interférences des pics chromatographiques des différents antidépresseurs entre eux, interférences retrouvées parfois avec d'autres psychotropes. Le prélèvement sanguin doit être effectué lorsque la concentration plasmatique d'équilibre du médicament est atteinte, c'est-à-dire après au moins dix jours de traitement pour les antidépresseurs tricycliques.

Le prélèvement est réalisé le matin, avant la première prise journalière, à la concentration plasmatique minimale.

Voici comment se passe cette technique de dosage au C.H.R. de Besançon.

DESCRIPTION D'UNE METHODE UTILISANT LA CHROMATOGRAPHIE EN PHASE GAZEUSE (CPG) AVEC DETECTEUR SPECIFIQUE A AZOTE POUR LE DOSAGE DES ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES DANS LE PLASMA

La procédure décrite ci-dessous est relative à la détermination simultanée de la clomipramine (CLOMI) et de son métabolite actif la Desmethylclomipramine (D. CLOMI). Elle est parfaitement applicable à la plupart des antidépresseurs tricycliques de structure voisine tels que : Amitriptyline (AMT) et Nortriptyline (NT), Imipramine (IMI) et Désimipramine (D.IMI)... moyennant cependant quelques modifications de détails comme le choix du standard interne, pour AMT-NT : SI = Cyproheptadine (CHD), pour IMI-D.IMI : SI = CHD, la gamme des concentrations plasmatiques...

En routine, un gain de temps appréciable est réalisé puisque les molécules sont analysées sans avoir recours à une étape de ré-extraction ou autre dérivation. La quantification est réalisée grâce à un standard interne (ici la Cyclobenzaprine - CBP) et le seuil de détection atteint est de l'ordre de 10 ng par ml de plasma pour chacune des deux molécules.

MATERIEL ET METHODE

Les échantillons sanguins sont prélevés chez les patients à jeûn du médicament depuis 12 heures. Ils sont collectés sur des tubes héparinés de type VACUTAINER (3200 KA - BECTON DICKINSON). Dans le passé, des problèmes liés à la nature même des constituants des bouchons furent décrits: à l'origine, un plastifiant, le Tris (2-butoxyethyl) phosphate (TBEP) isolé et caractérisé par spectométrie de masse. Un contact prolongé du sang avec le bouchon VACUTAINER entraînait alors une diminution des concentrations d'antidépresseurs par modification de la distribution de ces molécules entre plasma et globules rouges. De plus la TBEP générant un pic chromatographique intense masquant celui de la CBP, d'où l'utilisation à l'époque de l'AMT comme standard interne lorsqu'on traitait un prélèvement pollué. Après séparation par centrifugation, les plasmas sont conservés à -18°C (tubes en verre).

La vaisselle utilisée est lavée avec un détergent de laboratoire et rincée avec de l'eau bidistillée. Pour un nettoyage plus efficace, elle est placée dans un bain de mélange sulfochromique, rincée à l'eau bidistillée puis séchée à l'étuve pendant une nuit. Mais dans tous les cas on doit silaniser les tubes servant lors de la phase d'évaporation (solution à 10 % de DMDCS dans le toluène pendant 30 minutes puis rinçage au toluène et au Méthanol).

Les réactifs utilisés sont tous de qualité "chromatographie".

Les solutions standards de CLOMI, D.CLOMI et CBP sont préparées dans l'Ethanol à une concentration de 0.1 mg.mg^{-1} (Equivalent base). Des dilutions successives à $10 \mu\text{g.ml}^{-1}$ et $1 \mu\text{g.ml}^{-1}$ sont effectuées ; toutes sont conservées à 4°C .

Les analyses ont été réalisées sur un chromatographe PERKIN-ELMER 3920 équipé d'un détecteur Azote-Phosphore. La colonne silanisée de 2 à 3 mm de diamètre interne est remplie de phase OV 17 3% sur Chromosorb WHP (80-100 mesh). Les conditions chromatographiques sont les suivantes :

- Débits :

Gaz vecteur (Azote) 38 ml.min⁻¹

Air et Hydrogène au niveau du détecteur.

respectivement 100 et 4 ml.min⁻¹

- Température (s) :

Colonne 260°C

Injecteur 290°C

Détecteur 300°C

Le réglage du chauffage électrique de la bille de Rubidium est ajusté selon l'âge de celle-ci.

Un enregistrement graphique (1mV ; 5mm.min⁻¹) permet de suivre le tracé des analyses qui servira au calcul ultérieur des rapports de hauteurs de pics.

Procédure d'extraction :

Dans un tube en verre (bouchon verre) de 20 ml, on place 2 ml de plasma (patient, "blanc", standard plasmatique), 100 ng de standard interne (SI) et 1 ml de soude 0,5N. On ajoute ensuite 7 ml d'un mélange n-Hexane, Alcool isoamylique (100/1.5) puis on agite le tube pendant 20 minutes. (agitateur du type "Rock and Roll"). Après centrifugation (5 minutes), la phase organique est transférée (à l'aide d'une pipette en verre) dans un tube en verre (bouchon verre) à fond conique de 10 ml. et évaporée à sec (bain marie à 60°C) sous un léger courant d'Azote.

Le résidu est ensuite repris par 20 µl d'Ethanol et agité au vortex ; 1 à 2 µl sont injectés dans la colonne.

Quantification :

Pour chaque série d'analyses, des standards plasmatiques (préparés à partir de plasma vierge ou "blanc" dans lequel sont introduites des quantités connues des deux

molécules) sont soumis à la même procédure.

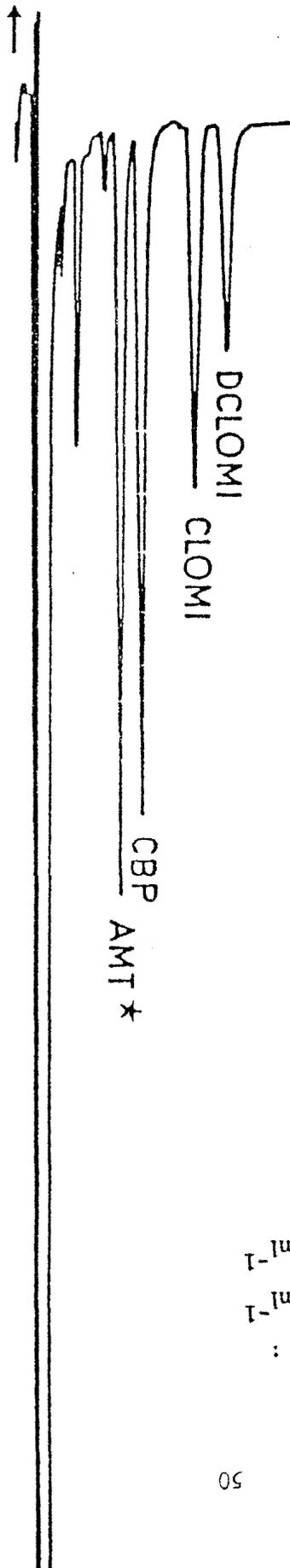
Des courbes de calibration peuvent être ainsi construites en reportant les rapports des hauteurs de pics (ou des surfaces s'il y a intégration) CLOMI/SI et D. CLOMI/SI vs leurs concentrations par ml de plasma.

Le même calcul est appliqué aux échantillons inconnus et le report du résultat sur cette courbe conduit à la détermination de la concentration. Habituellement, ces analyses sont réalisées en double exemplaire.

RESULTATS

- Bonne résolution des pics d'amine tertiaire et du métabolite (amine secondaire) correspondant (voir fig. 5).
- Bonne linéarité des courbes de calibration pour chacune des deux molécules dans une plage de concentrations allant de 10 à 200 ng.ml⁻¹ de plasma.
- Limite inférieure de détection : environ 10 ng.ml⁻¹ de plasma (très suffisante pour l'interprétation du clinicien).
- Les tests de récupération sont bons (environ 70%) ainsi que la reproductibilité de la méthode avec un C.V. toujours inférieur à 5% (n = 10) pour CLOMI et D.CLOMI et cela jusqu'à 200 ng.ml⁻¹ de plasma.
- Benzodiazépines et phénothiazines n'interfèrent pas au plan chromatographique.
- En cas d'association d'antidépresseurs tricycliques, la dérivation des amines secondaires (dérivés polyfluorés) ou l'utilisation d'une colonne capillaire (OVI ou SE 30) permet dans bien des cas de combattre les éventuels chevauchements de pics.

8 7 6 5 4 3 2 1 min.



Standard plasmatique :
CLOMI } 50 ng.ml⁻¹
D.CLOMI }
CBP = IS 100 ng.ml⁻¹

FIGURE 5

Les valeurs des concentrations plasmatiques déterminées, en fonction des données de la littérature, comme amenant un effet thérapeutique optimum, sont présentées dans le tableau VI.

Tableau VI : Valeurs des concentrations plasmatiques de quelques antidépresseurs tricycliques et de leurs métabolites, corrélées avec un effet thérapeutique optimum (23).

Antidépresseurs	Valeurs souhaitables
Amitriptyline	60 à 220 ng/ml
Nortriptyline	50 à 150 ng/ml
Clomipramine	100 à 200 ng/ml
Desméthylclomipamine	150 à 300 ng/ml
Imipramine	50 à 250 ng/ml
Désimipramine	20 à 100 ng/ml

La deuxième partie de ce travail sera consacrée à la présentation du cadre et de la méthode d'étude.

Il s'agira en fait de parler des structures, du fonctionnement, du personnel du service de Psychiatrie et Psychologie Médicale du C.H.R. de Besançon.

Nous décrirons rapidement la méthodologie utilisée pour réaliser cette étude, en finissant par les quelques difficultés rencontrées.

CADRE, SUJETS ET METHODE

* L'unité d'hospitalisation de jour (12 places), pour l'accueil des enfants et des adolescents, est située au rez-de-chaussée du Pavillon Pasteur. Les locaux, d'environ 200 m², ont été aménagés il y a 3 ans, ils sont propres, fonctionnels, le niveau de confort est suffisant.

* Le service de consultations est situé au rez-de-chaussée du Pavillon Pasteur. Il comprend 3 bureaux de consultation de médecin, 2 bureaux de secrétaire et une salle d'attente pour les adultes. A l'autre bout du Pavillon, sont situées les consultations des enfants et des adolescents qui comprennent 2 bureaux de consultations pour les médecins, une salle d'attente, un secrétariat (sans secrétaire). Au même niveau, sont situés un bureau pour l'assistante sociale, une salle de réunion et un bureau pour chacun des Professeurs.

* A la Clinique des Carmes, existent également au sous-sol une salle de cours, une bibliothèque et une salle de relaxation. Viennent d'être aménagés, au rez-de-chaussée, une salle d'ergothérapie, un bureau de psychologue, d'assistante sociale, trois bureaux de médecin, et au deuxième étage une salle de détente-télévision qui abrite également la photothérapie.

* L'équipement médico-technique du service comprend un électroencéphalogramme ALVAR 10 plumes, 2 appareils à électrocardiogramme, 2 appareils à électrochocs, un micro ordinateur H 100, et un circuit intégré de télévision vidéo pour l'examen des malades.

II. ENCADREMENT

L'effectif médical comprend :

* 2 praticiens hospitaliers, Professeurs d'Université, l'un, chef de service chargé de la gestion générale du service, est plus orienté vers les soins et la recherche pour les enfants, les adolescents et les aspects psycho-sociologiques des maladies mentales ; l'autre professeur aide à la gestion générale du service, est plus orienté du point de vue des soins et de la recherche vers la psychiatrie d'adulte et l'approche biopsychologique.

* 2 praticiens hospitaliers et 2 chefs de clinique assistants, chacun d'entre eux étant responsable des soins pour une unité de 20 lits. En outre, le chef de clinique assistant de pédopsychiatrie est responsable à la fois du premier étage d'hospitalisation temps plein au Pavillon Pasteur et de l'hospitalisation de jour pour enfants et adolescents au rez-de-chaussée du même pavillon.

* 8 internes, c'est-à-dire 2 pour chacune des 3 unités de 20 lits d'hospitalisation temps plein adulte, un pour l'unité d'hospitalisation temps plein adolescents et jeunes adultes, un pour l'hospitalisation de jour enfants et adolescents.

* 11 médecins vacataires qui effectuent 36 vacations par semaine, chacun étant spécialisé soit en relaxation, soit en informatique, soit en thérapie comportementale, soit en psychomotricité, soit en psychothérapie, soit en étude des nouvelles molécules, soit en esthétique et psychosomatique cutanée.

Le personnel non médical comprend :

* 22 postes d'infirmières : pendant le jour, 7 sont affectées au Pavillon Pasteur, 6 à l'annexe des Carmes, 5 à l'hôpital de jour pour enfants. Pendant la nuit, 2 infirmières sont affectées à l'hospitalisation à Pasteur, 2 à l'hospitalisation des Carmes. Ce personnel est encadré par :

* 3 surveillantes : une à l'hospitalisation plein temps Pasteur, une à l'annexe des Carmes, une à l'hospitalisation de jour enfants et adolescents au Pavillon Pasteur (qui est en réalité sur un poste d'infirmière).

* 6 aide-soignantes, 3 à Pasteur, 3 à l'annexe des Carmes.

* 21 agents de service hospitalier : 7 à l'hospitalisation plein temps Pasteur, 1 à l'hospitalisation de jour enfants, 7 à l'hospitalisation à l'annexe des Carmes. 4 agents sont affectés de nuit à Pasteur, 2 agents sont affectés de nuit à la Clinique des Carmes.

* 1 agent de service intérieur assure la liaison (courrier, dossiers, examens) entre les services Pasteur et des Carmes.

* 2 secrétaires à temps plein et une à mi-temps au Pavillon Pasteur, qui s'occupent aussi bien des consultations que de l'hospitalisation adultes et enfants. Une secrétaire est affectée à l'annexe des Carmes.

* 1 assistante sociale, qui partage son temps entre le Pavillon Pasteur (adultes et enfants) et l'annexe des Carmes.

* 1,8 "équivalent temps plein" de psychologue est affecté au service : l'un à plein temps au Pavillon Pasteur hospitalisation adulte, un à mi-temps à l'hôpital de jour enfants et 4 demi-journées par semaine à l'annexe des Carmes.

Il est à remarquer que le service ne comprend pas de surveillant-chef, pas d'ergothérapeute, pas d'orthophoniste, pas de psychomotricien, pas de secrétaire spécifique à la psychiatrie de l'enfant.

Il faut enfin souligner que la majorité de ce personnel est féminin : 18 infirmières sur 22, 19 agents de service hospitalier sur 21 sont des femmes.

MATERIEL, SUJETS ET METHODE

Ce travail que nous voulions prospectif au départ a été finalement réalisé de façon rétrospective à partir des dossiers d'hospitalisation informatisés concernant l'année 1990.

Nous aborderons plus loin les raisons dans les difficultés rencontrées.

La méthodologie que nous avons adoptée est la suivante.

A partir du fichier et du registre du laboratoire de pharmacologie clinique de l'Hôpital Jean MINJOZ, nous avons établi la liste de tous les malades déprimés hospitalisés au service de psychiatrie de l'Hôpital Saint-Jacques (Pavillon Pasteur et clinique des CARMES) au cours de l'année 1990 et ayant bénéficié des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques.

Parmi les informations recueillies figuraient l'état civil des patients, la date du prélèvement, la posologie administrée, les concentrations plasmatiques de chaque antidépresseur tricyclique et de son métabolite principal actif, les raisons de la demande de dosage. Nous avons calculé le rapport métabolique de chaque sous-population étudiée. En vue d'établir les figures situées à l'annexe I, nous avons calculé les moyennes des concentrations plasmatiques, de leurs sommes et des rapports métaboliques. L'analyse statistique de nos résultats a été faite à l'aide de plusieurs tests :

- le test de chi 2,
- les tests non paramétriques de comparaison (Kruskal-Wallis et Mann-Whitney),
- le test de symétrie de Mac NEMAR,
- le test de concordance : KAPPA.

Nous avons ensuite divisé notre population en trois sous-groupes :

- le premier sous-groupe est constitué de patients à concentrations situées dans la zone thérapeutique ;

- puis il y a ceux dont les concentrations sont inférieures aux valeurs souhaitables, que nous appelleront les sous-dosés ;

- enfin, ceux ayant des concentrations supérieures à celles de la zone thérapeutique, que nous désignerons les surdosés.

Afin de faciliter cette répartition, nous avons considéré la somme des concentrations du produit-mère et de son métabolite actif.

Pour déterminer l'utilisation des résultats des dosages par le praticien, nous avons consulté les dossiers d'hospitalisation informatisés des patients au service de psychiatrie du C.H.R. de Besançon. Nous avons relevé l'ajustement de posologie et de traitement, les pathologies et les thérapeutiques éventuelles associées, la durée d'hospitalisation de chaque patient. Les résumés de comptes-rendus d'hospitalisations de huit malades nous serviront d'exemples pour illustrer nos résultats.

Difficultés rencontrées

1/ La technique des dosages avait atteint le stade de routine au C.H.R. de Besançon.

Les dosages sont laissés au libre arbitre du thérapeute. La seule consigne convenue avec les pharmacologues est d'attendre un délai de dix (10) jours de traitement à posologie stable avant de faire le prélèvement en vue du dosage (délai moyen d'obtention de l'état d'équilibre pour les antidépresseurs tricycliques).

2/ Le dosage est réalisé selon une technique de chromatographie gazeuse avec détection thermo-ionique. Pour des raisons de coût technique et en personnel, les dosages sont regroupés et ne sont réalisés que pour dix prélèvements à la fois, concernant un même médicament. Le temps de reconstituer ce stock, de réaliser le dosage et de transmettre le résultat, il s'écoule en moyenne huit à dix jours entre le moment où le prélèvement est effectué et le moment où le clinicien prend connaissance du résultat.

3/ Sur plusieurs fiches de demande de dosage, le praticien a omis d'en préciser la raison. Cet oubli peut être dû à la routine et a rendu ces fiches pratiquement inexploitable, surtout du point de vue des motifs de la demande.

Ces difficultés retenues par d'autres (56) n'ont pas empêché la réalisation de notre étude dont nous présentons les résultats dans la partie qui suit.

R E S U L T A T S

Les antidépresseurs tricycliques dosés en routine au C.H.R. de Besançon sont l'amitriptyline (LAROXYL), la clomipramine (ANAFRANIL) et l'imipramine (TOFRANIL) et leurs métabolites actifs respectifs, à savoir la nortriptyline, la déméthylclomipramine et la désimipramine (PERTOFRAN^F). Les résultats des dosages plasmatiques sont discutés par rapport aux intervalles de zones thérapeutiques en vigueur depuis plusieurs années dans le service, intervalles qui peuvent différer de ceux rencontrés actuellement dans la littérature. Il s'agit en fait des zones thérapeutiques retenues par le service de psychiatrie et le laboratoire de pharmacologie clinique du C.H.R. de Besançon (concentrations exprimées en nanogrammes par millilitres (ng/ml)).

Le tableau VI rappelle ces données.

Au cours de l'année 1990, 688 patients ont été hospitalisés dans le service de psychiatrie et de psychologie médicale du C.H.R. Saint Jacques, avec au total 19 426 journées d'hospitalisation, soit une moyenne de 28 jours. 228 déprimés ont bénéficié de 325 dosages plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques sur les 833 dosages effectués dans le service de pharmacologie clinique en 1990. Nous avons une moyenne de 1,42 dosage par patient. L'amitriptyline a été dosée chez 125 malades, la clomipramine chez 75 et l'imipramine chez 28.

Deux des trois molécules ont été prescrites consécutivement à trois patients pour l'imipramine et la clomipramine, trois pour l'imipramine et l'amitriptyline et neuf pour la clomipramine et l'amitriptyline.

Les 228 sujets dont 137 femmes et 91 hommes sont âgés de 15 à 91 ans. L'âge moyen est de 44 ans \pm 15. Parmi eux, 160 patients ont eu un dosage, 51 en ont eu deux, 11 en ont eu trois, 4 en ont eu quatre, un en a eu cinq et un en a eu neuf.

Nous avons relevé également que les dosages ont été demandés pour plusieurs raisons dont :

- . 21 pour réponse clinique insatisfaisante,
- . 5 pour toxicité et effets indésirables,
- . 36 pour surveillance de l'observance,
- . 4 pour suspicion d'interaction,
- . 118 pour mise au point du traitement,
- . sur 35 fiches, le motif de la demande n'a pas été précisé par le praticien.

Comme décrit dans la méthodologie, nous avons réparti la population de notre étude (228 sujets) en trois sous-groupes.

Ainsi, nous retrouvons par molécule et en considérant le premier dosage pour ceux qui en ont eu plusieurs :

1/ amitriptyline et nortriptyline : 125 malades dont :

- . 76 à concentrations se situant dans la zone thérapeutique
- . 41 sous dosés
- . 6 surdosés
- . 2 sans résultats par suite d'impuretés ;

2/ clomipramine et déméthylclomipramine : 75 malades dont :

- . 35 sous dosés
- . 24 à concentrations situées dans la zone thérapeutique,
- . 15 surdosés,
- . 1 sans résultat ;

3/ imipramine et désimipramine : 28 malades dont :

- . 16 à concentrations dans la zone thérapeutique,
- . 7 surdosés,
- . 3 sans résultats,
- . 2 sous dosés.

Au total, 116 patients ont des concentrations situées dans la zone thérapeutique, 78 sont sous-dosés, 28 surdosés et 6 sans résultats. Ces derniers sont exclus des résultats. Parmi les 78 sous-dosés, 20 (25,64%) ont une concentration plasmatique d'au plus 20 ng/ml pour une posologie journalière supérieure ou égale à 50 mg d'antidépresseur tricyclique. Nous les désignons les mauvais observants. Quatre d'entre eux (20 %) ont des taux non quantifiables par la technique utilisée au C.H.R. de Besançon, ces taux étant inférieurs à 10 ng/ml. Nous résumons ces données dans les tableaux VII, VIII et IX ci-après.

Tableau VII : NOMBRE DE DOSAGES PAR PATIENT

NOMBRE DE DOSAGES	NOMBRE DE MALADES	TOTAL
1	160	160
2	51	102
3	11	33
4	4	16
5	1	5
9	1	9
TOTAL	228	325

Nous rappelons qu'en pratique, le dosage est effectué à l'état d'équilibre, c'est-à-dire vers le 10e jour de traitement, à l'exception des patients qui ont suivi le traitement en ambulatoire et dont le dosage peut être fait à l'entrée.

Pour des raisons techniques, le résultat du dosage revient au praticien au moins dix jours après le prélèvement.

L'intervalle entre deux dosages peut aller de 3 à 7 ou 10 jours.

Plus de la moitié des patients (160 sur 228) ont eu un seul dosage. Pour ceux qui en ont eu plusieurs, les motifs de la demande varient souvent d'un examen à l'autre. En effet, au cours du traitement plusieurs phénomènes sont observés chez ces malades (réponse clinique insatisfaisante, toxicité, interaction, etc).

Parmi les 68 sujets ayant bénéficié de plusieurs dosages, nous en avons 24 qui souffrent d'une affection

associée à la dépression ; d'autres présentent une dépression réfractaire comme une patiente qui a eu 9 dosages en deux hospitalisations.

Tableau VIII : LES RAISONS DE LA DEMANDE DE DOSAGE

RAISONS DE LA DEMANDE	NOMBRE DE MALADES			TOTAL	%
	AMT	CLOMI	IMI		
Mise au point du traitement	63	38	17	118	51,75
Surveillance de l'observance	19	12	5	36	15,75
Réponse clinique Insatisfaisante	11	7	3	21	9,21
Rechute de Dépression	5	3	1	9	3,94
Suspicion d'interaction	3	0	1	4	1,75
Toxicité - Effets Indésirables	4	1	0	5	2,19
Non précisées	20	14	1	35	15,35
TOTAL	125	75	28	228	100

La mise au point du traitement est le motif le plus fréquent de demande de dosage : 51,75 % (118 sujets sur 228), alors que 160 patients ont eu un seul dosage.

Chez 36 patients, le médecin a surveillé surtout l'observance du traitement alors que 21 autres ont semblé avoir une réponse clinique insatisfaisante.

Sur 35 fiches de demande de dosage, aucun motif

n'a été précisé mais nous supposons que ce manque est dû à la routine et que le médecin a eu besoin des taux plasmatiques pour mettre au point le traitement de ces patients.

Tableau IX : RESULTATS DES DOSAGES

MOLECULES					
MALADES	AMT/NT	CLOMI/D.CLOMI	IMI/DIMI	TOTAL	%
Zone					
thérapeutique	76(64)	24 (39)	16 (13)	116	50,87
Sous-dosés	41(43)	35(26)	2 (9)	78	34,21
Surdosés	6(16)	15(9)	7(3)	28	12,28
Sans					
Résultats	2	1	3	6	2,63
TOTAL	125	75	28	228	100

La répartition de la population d'étude en trois sous-groupes (sous-dosés, surdosés et zone thérapeutique) diffère significativement selon la molécule.

Chi² à 4 ddl = 30,80 avec $p < 10^{-5}$.

En revanche, les tests non paramétriques de comparaison (Kruskal-Wallis et Mann-Whitney) des moyennes des concentrations, de leurs sommes et des rapports métaboliques ne montrent pas de différence significative entre les 3 sous-groupes.

$p > 0,05$

Mais en considérant les effectifs attendus reportés entre parenthèses dans le tableau IX, nous remarquons qu'il y a plus de patients qu'estimés en zone thérapeutique pour l'amitriptyline et l'imipramine alors qu'ils sont moins nombreux pour la clomipramine. L'inverse du phénomène est observé chez les sous-dosés. Dans le sous-groupe des surdosés, les effectifs sont plus élevés qu'attendus pour la clomipramine et l'imipramine. Par contre

nous retrouvons moins de surdosés qu'estimés pour l'amitriptyline.

Globalement, les patients dont les concentrations sont situées dans la zone thérapeutique représentent plus de la moitié de la population d'étude (116 sur 228 soit 50,87 %). Les deux autres sous-groupes se partagent l'autre moitié (78 sousdosés et 28 surdosés).

Pour la suite de notre étude, nous avons exclu les 6 patients sans résultats.

Dans les dossiers d'hospitalisation informatisés du service de psychiatrie et psychologie médicale du C.H.R. de Besançon, les informations recueillies concernant les 222 patients sont les suivantes :

1/ La durée d'hospitalisation va de 5 à 174 jours, soit une moyenne de 38 jours ; une patiente a eu deux hospitalisations en 1990.

2/ Les affections organiques associées se répartissent en :

- . 19 cas d'éthylisme chronique,
- . 6 cas d'infections (urinaire, pulmonaire, dermatologique, séropositivité VIH),
- . 3 cas de cardiopathie,
- . 9 cas d'hypertension artérielle et diabète,
- . 1 cas d'hémiplégie gauche suite à une intoxication médicamenteuse volontaire ayant entraîné le coma.

Ces patients ont bénéficié de la thérapeutique appropriée à leur pathologie organique associée.

3/ Le praticien a eu des attitudes diverses devant le(s) résultat(s) des dosages plasmatiques. Il s'agit de :

- . L'adjonction d'autres psychotropes
- . Le changement d'antidépresseur
- . L'augmentation de posologie
- . La sismothérapie
- . La psychothérapie

Ces cinq éventualités ci-dessus constitueront ce que nous appellerons dans le tableau X le groupe A.

. Le praticien a maintenu purement et simplement le traitement ; c'est le groupe B.

- . La diminution de posologie
- . La suppression d'autres psychotropes constituant le groupe C.

Le tableau X consigne ces différentes attitudes du praticien devant le résultat du dosage plasmatique.

Les observations illustrant les divers cas sont à l'annexe II.

Tableau X : LES CONDUITES TENUES

MALADES CONDUITES TENUES	ZONE		TOTAL	%
	SOUSDOSES	THERAP.		
GROUPE A	53	37	100	45,04
GROUPE B	22	48	82	36,93
GROUPE C	3	31	40	18,03
TOTAL	78	116	222	100

Nous remarquons selon le test KAPPA que la différence est significative entre les 3 groupes car $p < 0,001$.

Il y a une faible concordance entre la clinique et les données pharmacocinétiques.

* Pour 82 malades, le praticien a jugé mieux de maintenir le traitement prescrit alors que le résultat du dosage de 34 d'entre eux montre des taux plasmatiques en dehors de la fourchette thérapeutique (22 sousdosés et 12 surdosés).

Cette décision a été motivée par le constat d'une amélioration clinique du patient.

Les observations I et II nous éclairent davantage sur ce phénomène (voir annexe II).

* Malgré une posologie jugée suffisante et des taux plasmatiques acceptables, l'amélioration clinique escomptée n'a pas été obtenue chez 33 patients de la zone thérapeutique.

Le praticien a conclu à une dépression résistante au tricyclique prescrit, phénomène observé également chez 10 sousdosés et 5 surdosés.

Il a donc décidé de remplacer la molécule par un autre antidépresseur, soit de même famille, soit d'une autre famille.

Les médicaments utilisés sont :

DEFANIL et PROZAC	: 8 fois
FLOXYFRAL, SURMONTIL et HUMORYL	: 6 fois
ATHYMIL, PRAGMAREL et NIAMIDE	: 4 fois

L'observation V est l'exemple de cette décision (voir annexe II).

* La posologie initiale de l'antidépresseur tricyclique a été conservée chez 15 patients sousdosés et le thérapeute y a adjoint d'autres psychotropes : soit des neuroleptiques (LARGACTIL, NEULEPTIL, TERCIAN, DOGMATIL, SOLIAN), soit d'autres antidépresseurs (PROZAC, FLOXYFRAL), soit des thymorégulateurs (TEGRETOL, DEPAMIDE).

On admet que l'adjonction des autres psychotropes à l'antidépresseur tricyclique peut avoir plusieurs

justificatifs : antiproductif, tranquillisant, stabilisateur de l'humeur d'une part et la potentialisation des effets des tricycliques en augmentant leurs concentrations plasmatiques d'autre part.

* Par contre, chez 3 patients surdosés des 10 du groupe A, les barbituriques ont été ajoutés à dose souvent usuelle à l'antidépresseur tricyclique pour des raisons cliniques (risque de crise convulsive par exemple), ce qui par interaction pharmacocinétique entraîne une diminution des concentrations plasmatiques de l'antidépresseur. Cette attitude a priori étonnante est logique. L'observation III (annexe II) nous décrit la conduite du traitement d'une patiente.

* Chez 22 malades sousdosés du groupe A, il a fallu augmenter soit progressivement, soit en la doublant d'emblée, la posologie initiale de l'antidépresseur tricyclique, la concentration plasmatique étant en-dessous de la limite inférieure souhaitable et une amélioration clinique absente.

L'observation VI résume la prise en charge d'un patient dans ce cas.

* En revanche, la posologie initiale a été diminuée chez un patient sousdosé, 22 malades à concentrations situées dans la zone thérapeutique et 4 surdosés.

Afin de les aider à mieux tolérer leur traitement, le praticien a supprimé les autres psychotropes chez 9 patients dont les concentrations ont les valeurs souhaitables, 2 surdosés et 2 sousdosés.

Ces patients ont présenté des effets indésirables des antidépresseurs tricycliques (vertiges, sécheresse de la bouche, état confusionnel, etc), indépendamment de leurs chiffres respectifs des taux plasmatiques.

L'observation IV témoigne de ce fait.

* D'autres volets de la thérapeutique psychiatrique ont été utilisés pour compléter la prise en charge des patients et consolider leur guérison.

C'est ainsi que la sismothérapie a été indispensable pour juguler la dépression de 4 patients sousdosés, 4 surdosés et 2 à concentrations situées dans la zone thérapeutique. Leur dépression est considérée comme réfractaire comme l'illustre l'observation VII.

* Trois malades sousdosés et 2 à concentrations situées dans la fourchette thérapeutique ont, quant à eux, bénéficié d'une psychothérapie individuelle et/ou familiale.

Des mesures sociales ont même été prises en faveur de deux d'entre eux : observation VIII.

Ces différentes conduites ont eu une certaine influence sur la durée d'hospitalisation des patients.

Nous présentons ce paramètre dans le tableau XI.

Tableau XI : DUREE D'HOSPITALISATION

MALADES DUREE D'HOSPIT.	ZONE			TOTAL
	SURDOSES	THERAP.	SOUSDOSES	
≤ 20 jours	1	22	9	32
21-25 jours	2	40	9	51
26-30 jours	6	31	7	44
> 30 jours	19	23	53	95
TOTAL	28	116	78	222

La durée moyenne d'hospitalisation de la population d'étude est de 38 jours, allant de 5 à 174 jours.

Celle des surdosés et de ceux à concentrations situées dans la zone thérapeutique est 35 jours ; alors que les sousdosés en ont 40. La différence est significative. Chi 2 à 6 ddl = 55,98, $p < 10^{-6}$.

Neuf patients ont eu entre 3 et 6 mois d'hospitalisation car souffrant soit d'une dépression majeure résistante, soit d'une maladie organique surajoutée ayant nécessité un traitement assez long.

130 malades ont séjourné en psychiatrie pendant une durée comprise entre 1 et 2 mois et demi, l'amélioration de leur état clinique ayant été progressive.

Quant aux 32 autres, leur séjour a été plus court (≤ 20 jours), leur sortie ayant été décidée par le thérapeute. Plusieurs d'entre eux ont été dans une autre structure socio-sanitaire (maison de repos) où ils ont continué leur traitement.

71 patients ayant des concentrations situées dans la zone thérapeutique ont eu un séjour avoisinant la durée moyenne (entre trois semaines et un mois) alors que les sousdosés semblent constituer le sousgroupe ayant dépassé la moyenne. Cependant, on doit tenir compte du fait que dans ce sousgroupe on retrouve 24 patients ayant une pathologie organique associée, ce qui a pu prolonger l'hospitalisation. Enfin, après 5 jours d'hospitalisation, deux alcooliques ont profité d'une permission pour ne plus regagner leur lit d'hôpital.

DISCUSSION

Nous avons vu d'après les résultats de notre étude que les patients présentent une variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et de leurs métabolites actifs respectifs.

A titre d'exemple, pour une posologie de 100 mg par jour d'antidépresseur tricyclique, ces concentrations vont de 15 à 275 ng/ml, toutes molécules confondues.

* Notre population d'étude a été subdivisée en trois sous-groupes :

- 34,21 % sont sousdosés
- 12,28 % sont surdosés
- 50,87 % ont des concentrations situées

dans la zone thérapeutique.

* Le praticien a demandé les dosages pour plusieurs raisons dont la plus fréquente est la mise au point du traitement (51,75 % des cas).

* 160 patients (70,13 %) sur 228 ont bénéficié d'un seul dosage, alors que les 68 autres ont eu entre 2 et 9 dosages.

* Cette variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques s'explique par une différence de biostransformation et de biodisponibilité des antidépresseurs tricycliques chez les sujets de notre étude.

* Elle coexiste avec celle de la réponse clinique qui conditionne dans la majorité des cas la décision du thérapeute dans la conduite du traitement.

La variabilité interindividuelle des taux plasmatiques et de la réponse clinique est sous l'influence de plusieurs facteurs dont les plus fréquents sont :

* La posologie de l'antidépresseur tricyclique

Elle varie de 50 à 300 mg avec une moyenne de 150 mg par jour. Mais nous savons selon les résultats que cette posologie est modulée dans 22 % des cas (49 patients sur 222). Nous admettons que les normes du laboratoire de pharmacologie clinique du C.H.R. de Besançon sont bien adaptées et que les patients soignés par une même molécule, avec la même dose ne sont cependant pas de mêmes types.

* L'absence ou la présence d'affection organique associée

Dans notre étude, les dossiers d'hospitalisation ne nous ont fait état d'aucun dysfonctionnement hépatique ou rénal franc chez les sujets traités.

Toutefois, 19 cas d'alcoolisme chronique ont été signalés. Les données de la littérature (22, 25, 69, 75, 96) révèlent que la biotransformation des antidépresseurs tricycliques (au niveau hépatique) se fait moins bien chez les éthyliques que chez les sujets à foie sain.

Nous avons constaté que chez les patients alcooliques, le rapport métabolique est élevé (de l'ordre de 3 à 8), preuve que la déméthylation de l'amine tertiaire en amine secondaire se fait mal.

Nous déduisons que la fonction hépatique d'un patient alcoolique produit moins de métabolite que le foie d'un sujet sain. La prescription d'un antidépresseur tricyclique doit être modulée selon qu'il existe ou non un éthyliisme chronique associé à la dépression. Le praticien devra aussi tenir compte de cette pathologie dans l'interprétation des résultats des dosages plasmatiques.

* La mauvaise observance

Elle a été retrouvée chez 8,77% (20 sur 228 sujets) des patients, pourcentage inférieur à celui d'une étude antérieure réalisée au C.H.R. de Besançon, qui trouve 10,23% (82).

La diminution de mauvais observants au service de psychiatrie peut s'expliquer :

- soit par une augmentation de l'efficacité du personnel soignant dans la surveillance des patients aux heures de prises des médicaments,

- soit par une meilleure information des patients sur la dépression et son traitement médicamenteux, information qui a amélioré l'attitude de ces déprimés vis à vis de la maladie et de sa thérapeutique. Ce pourcentage est de loin inférieur à celui proposé par OLIVIER-MARTIN (85) qui trouve 20 à 50 % de mauvais observants.

Ce phénomène est important à connaître par le thérapeute qui peut ainsi éviter une augmentation abusive de la posologie de l'antidépresseur face à une dépression jugée faussement résistante.

* Les interactions médicamenteuses

Elles peuvent entraîner une modification de la biotransformation et de la biodisponibilité ainsi qu'une inefficacité relative des antidépresseurs tricycliques soit par diminution, soit par augmentation des concentrations plasmatiques (16, 30, 43, 81, 111, 115, 117, 121, 122, 125).

Les barbituriques, par un phénomène d'induction enzymatique, entraînent une diminution des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques, effet constaté chez 3 patients dans notre étude.

Par contre, les neuroleptiques, surtout les phénothiazines provoquent une augmentation des taux plasmatiques des antidépresseurs tricycliques et potentialisent certains de leurs effets (sédatifs, anticholinergiques centraux et périphériques).

Des effets indésirables ont été observés chez 27 sujets de notre étude. Parmi eux, 13 ont eu une association d'antidépresseur tricyclique avec les neuroleptiques qui ont été supprimés pour leur permettre de mieux supporter leur traitement.

* Le nombre de dosages

Si la plupart des sujets ont eu un seul dosage, chez nombre d'autres, plusieurs dosages successifs ont été effectués. Nous avons déjà parlé des difficultés techniques dans la réalisation des dosages.

Les taux plasmatiques des médicaments ont varié au fil des différents examens ainsi que les raisons de la demande. Dans de nombreux cas, le praticien a eu nécessairement besoin des concentrations plasmatiques pour mettre au point le traitement de ses patients, surtout ceux dont la dépression est jugée résistante ou qu'elle est associée à une affection organique (éthylisme chronique par exemple).

Dans la littérature, plusieurs auteurs (11, 15, 18, 20, 21, 23, 24, 32, 40, 48, 62, 72, 74, 86, 91, 99, 109, 110, 116, 118, 123, 124) recommandent de recourir à la méthode des dosages face à une dépression supposée résistante.

Cette technique permet d'éviter des tatonnements souvent longs, donc nuisibles pour la santé du patient. Mais les dosages ne constituent pas le principal outil de travail du praticien au service de psychiatrie du C.H.R. de Besançon.

En effet, les résultats de notre étude nous montrent que dans près de 40 % des cas (82 sujets sur 222), le médecin a maintenu le traitement de son patient car la réponse clinique était satisfaisante quels que soient les chiffres des taux plasmatiques. L'état clinique du malade a été l'argument le plus important dans la conduite du traitement de nombreux sujets de notre étude.

Cette conduite du traitement a influé sur la durée d'hospitalisation des malades.

C'est ainsi que par rapport à la moyenne de l'année 1990 (28 jours), celle des déprimés est supérieure de 10 jours.

La durée d'hospitalisation varie également dans la population d'étude selon l'état clinique des patients, l'existence ou non de pathologie organique et la thérapeutique adoptée.

D'après les compte-rendus d'hospitalisation, l'évolution des dépressions des sujets de notre étude a été largement favorable. Aussi, il convient de rappeler qu'il existe une zone thérapeutique des concentrations plasmatiques du produit-mère et de son métabolite actif.

Sur 82 malades du groupe B au tableau X ayant bien répondu au traitement, 48 (60%) ont des taux plasmatiques situés dans la zone thérapeutique.

Ainsi, nous avons été convaincu, à l'instar de plusieurs auteurs (5, 21, 23, 74, 75, 85, 86, 91, 92, 109, 110, 111, 112, 116, 123, 124, 125) de l'existence d'une relation curvilinéaire entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique chez plusieurs patients.

En revanche, aucune corrélation n'a été observée chez d'autres.

Enfin, nous signalons que selon les tests non paramétriques de comparaison, il n'y a pas de différence significative entre les trois sous-groupes de la population de notre étude (surdosés, sousdosés et zone thérapeutique).

Ce qui veut dire qu'il est possible que cette répartition puisse ne pas s'expliquer par une différence de métabolisme.

Toutefois, pour ne pas nous éloigner des objectifs de notre travail, nous ne nous sommes pas attardé sur l'aspect pharmacologique de nos résultats bien qu'ayant relevé quelques paramètres présentés dans les figures à l'annexe I.

Instruit par les résultats de notre étude, nous dégageons dans la quatrième partie de notre travail, les intérêts et les limites des dosages plasmatiques des

antidépresseurs tricycliques effectués en routine dans la prise en charge des déprimés hospitalisés au service de psychiatrie et psychologie médicale du C.H.R. de Besançon.

I N T E R E T S E T L I M I T E S

Plusieurs auteurs se sont déjà penchés sur ce problème. Des publications ayant vu le jour ces dernières années sur les dosages plasmatiques des antidépresseurs, plus du tiers s'est intéressé à la question. L'équipe du C.H.R. de Besançon n'est pas en reste (19, 21, 23, 25, 26, 109, 110, 116, 118, 119, 120).

En quoi les dosages des antidépresseurs tricycliques permettent-ils d'optimiser la thérapie des patients déprimés hospitalisés au C.H.R. de Besançon? En effet, la gravité et la durée des dépressions imposent un traitement d'efficacité rapide et constante.

La mesure des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques concourt à l'obtention d'une efficacité thérapeutique optimale (15, 21, 23, 55, 109, 110, 118, 119, 123, 124, 125).

C'est ce que nous allons envisager dans le chapitre suivant, consacré aux intérêts des dosages.

I. INTERETS DES DOSAGES PLASMATIQUES

I. 1. Détermination d'une posologie efficace individuelle (23, 79).

Le seul moyen pour assurer à chaque patient déprimé la meilleure approche thérapeutique est de pouvoir surveiller régulièrement les taux plasmatiques des antidépresseurs prescrits parallèlement à son état clinique (79). La technique des dosages plasmatiques permet un acte thérapeutique plus rationnel, plus efficace. La prescription de la posologie de l'antidépresseur tricyclique n'est plus empirique mais objective, déterminée par les valeurs des concentrations plasmatiques qui doivent s'inscrire dans la fourchette thérapeutique caractérisant l'antidépresseur considéré. La posologie standard, encore utilisée dans beaucoup de services d'hospitalisations psychiatriques, fait donc place à une posologie individualisée dans le but d'obtenir une efficacité thérapeutique maximale.

I. 2. Détection précoce d'une inefficacité thérapeutique (23)

Une inefficacité thérapeutique peut être liée à une concentration plasmatique insuffisante ou trop élevée. Par la modification de la posologie, les concentrations plasmatiques de l'antidépresseur et de ses métabolites actifs peuvent être amenées dans la zone thérapeutique. Cependant, une inefficacité du traitement peut être constatée alors que les concentrations plasmatiques de l'antidépresseur se situent bien en zone thérapeutique. Pour ces patients "non répondeurs", la méthode des dosages plasmatiques autorise, d'une manière précoce, le changement de la molécule initialement prescrite.

I. 3. Contrôle des effets indésirables

Les effets secondaires d'un médicament sont habituellement d'autant plus importants que les concentrations plasmatiques sont élevées. Pour les patients ayant ces

effets marqués, la méthode des dosages plasmatiques permet de prescrire la posologie minimale efficace. Cet intérêt est réel chez les personnes âgées, souvent très sensibles aux psychotropes, en raison surtout d'une altération de la fonction d'élimination rénale. Ainsi peuvent être évités certains états confusionnels liés à une concentration plasmatique excessive des antidépresseurs tricycliques (23, 24, 97).

I. 4. Contrôle et amélioration de l'observance du traitement

Les dosages plasmatiques permettent d'apprécier l'observance du traitement antidépresseur. D'autre part, pour les antidépresseurs à longue demi-vie, comme l'amitriptyline, les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont sensiblement identiques pour une même posologie en trois prises quotidiennes ou en une prise vespérale. L'intérêt de la diminution du nombre de prises en une prise unique le soir est une meilleure acceptation du traitement par le patient, d'où une meilleure observance. En effet, lors d'une étude antérieure au C.H.R. de Besançon, une corrélation a été mise en évidence entre le pourcentage de patients ne suivant pas fidèlement leur traitement et le nombre de prises journalières.

70 % de patients suivent mal leur traitement pour quatre prises, 60 % pour trois, 20 % pour deux et 7 % pour une prise unique (23).

I. 5. Surveillance du traitement

Le traitement d'une dépression est souvent un traitement au long cours. Les rechutes peuvent être liées à une diminution des taux plasmatiques de l'antidépresseur. La surveillance par la technique des dosages permet de tenir compte des facteurs de variation de la pharmacocinétique de l'antidépresseur et d'adapter ainsi la thérapeutique en fonction par exemple d'une maladie intercurrente, d'associations médicamenteuses nouvelles.

Mis à part ces intérêts cliniques, la mesure des concentrations plasmatiques des antidépresseurs peut être également utilisée lors des intoxications médicamenteuses dans un but de diagnostic et de pronostic.

I. 6. Utilisation de la relation entre concentrations plasmatiques et effet thérapeutique

De nombreux travaux ont montré l'existence pour plusieurs médicaments psychotropes d'une corrélation entre leur concentration plasmatique mesurée à l'état d'équilibre et leur efficacité sur le plan clinique.

L'équipe du C.H.R. de Besançon en a publié quelques-uns (19, 21, 23, 25, 26, 108, 109, 110, 111, 112, 116, 118, 124, 125).

Cette notion prend toute sa valeur lorsque l'on sait qu'il n'existe par contre pas de relation inter-individuelle entre la posologie et la concentration plasmatique. Plusieurs types de corrélations concentration plasmatique/effet clinique de certains antidépresseurs tricycliques ont été décrits (108) :

- la corrélation est linéaire négative quand l'effet thérapeutique diminue lorsque la concentration plasmatique du médicament augmente ;

- cette corrélation est linéaire positive, l'effet thérapeutique augmentant progressivement avec la concentration ;

- enfin, dans certains cas, on a pu montrer l'existence d'une corrélation curvilinéaire, c'est-à-dire l'effet thérapeutique n'apparaît qu'au-dessus d'une certaine concentration plasmatique pour décroître ensuite lorsque cette concentration dépasse un certain seuil. Cette dernière notion aboutit donc à la définition d'une "zone thérapeutique" de la concentration plasmatique de l'antidépresseur tricyclique. A titre d'exemple, le tableau suivant donne les concentrations plasmatiques thérapeutiques de certains antidépresseurs tricycliques.

NORTRIPTYLINE

49 à 140 ng/ml ⁻¹	ASBERG et al.	1971-76
< 175 ng/ml ⁻¹	KRAGH-SORENSEN et al.	1973
> 40 ng/ml ⁻¹	AYD	1974
50 à 139 ng/ml ⁻¹	ZIEGLER et al.	1976
50 à 150 ng/ml ⁻¹	KRAGH-SORENSEN et al.	1976
	SORENSEN et al.	1978

AMITRIPTYLINE : AMT + NT

> 120 ng/ml ⁻¹	BRAITHWAITE et al.	1972
77 à 197 ng/ml ⁻¹	MONTGOMERY et al.	1975
60 à 220 ng/ml ⁻¹	VOLMAT et al.	1977
160 à 250 ng/ml ⁻¹	ZIEGLER et al.	1977
> 110 ng/ml ⁻¹	CORONA et al.	1980
75 à 150 ng/ml ⁻¹	MOGES et al.	1980

CLOMIPRAMINE

> 30 ng/ml ⁻¹	VANDEL et al.	1981
--------------------------	---------------	------

PROTRIPTYLINE

630 à 900 ng/ml ⁻¹	WHYTE et al.	1976
> 50 ng/ml ⁻¹	BIGGS et al.	1976

IMIPRAMINE

IMI > 45 ng/ml ⁻¹		
DMI > 75 ng/ml ⁻¹	GRAM et al.	1975
DMI 100 à 200 ng/ml ⁻¹	OLIVIER-MARTIN et al.	1975
IMI+DMI > 170 ng/ml ⁻¹	GLASSMAN et al.	1975

Tableau XII : CONCENTRATIONS PLASMATIQUES THERAPEUTIQUES DES
ANTIDEPRESSEURS D'APRES LA LITTERATURE (109).

I. 7. Incidence des dosages plasmatiques sur la pratique psychiatrique quotidienne au C.H.R. de Besançon (23)

Certaines données de la pratique clinique quotidienne au C.H.R. de Besançon se sont modifiées avec l'utilisation, en routine, des concentrations plasmatiques des antidépresseurs.

a) Tout d'abord, il y a eu une certaine évolution de la relation "médecin-malade". La technique des dosages permet un acte thérapeutique plus rationnel, plus médicalisé. Il y a eu introduction, au niveau de l'ordonnance, d'une notion d'objectivité dans la prescription de la posologie qui a entraîné peut-être une plus grande confiance du patient d'où une meilleure adhésion au traitement. Il a été cependant nécessaire d'expliquer au malade le but et les intérêts de la prise de sang prescrite. L'appréciation objective de l'observance du traitement a établi un contrat de confiance nouveau. Et dans les cas de mauvaise observance, cette méthode, plus qu'une mesure autoritaire de surveillance, a été la base d'un nouvel aménagement de la relation, d'une explication imagée de l'intérêt de la prise correcte du médicament.

b) Le mode de prescription des antidépresseurs s'est également modifié. Les antidépresseurs tricycliques à longue demi-vie d'élimination comme l'amitriptyline, sont prescrits en une seule prise vespérale. Selon certains auteurs, la diminution du nombre de prises permet d'espérer une meilleure observance du traitement. L'éventail des posologies des antidépresseurs s'est élargi. L'appréciation des concentrations plasmatiques des antidépresseurs a permis de dépasser le concept de posologie moyenne.

Une posologie faible est suffisante pour améliorer certains patients, alors qu'une posologie située au-delà des doses habituelles, est nécessaire pour d'autres.

Les prescriptions simultanées de plusieurs antidépresseurs ont presque disparu de la pratique au C.H.R. de Besançon, ce qui reflète peut-être une meilleure

exploitation de l'efficacité de ces médicaments, grâce à l'utilisation des dosages plasmatiques.

c) Cette amélioration de l'efficacité des antidépresseurs est peut-être subjective dans le sens où l'acte thérapeutique est rationalisé. Mais certains éléments objectifs apparaissent dans une étude rétrospective effectuée récemment au C.H.R. de Besançon. Cette étude a concerné les 2 900 patients ayant bénéficié de la méthode des dosages plasmatiques de 1975 à 1985 au C.H.R. de Besançon (23).

Le nombre des antidépresseurs prescrits successivement à un malade au cours d'un accès dépressif a fortement diminué.

Ainsi, parmi les 2 900 patients, 2 749 ont été améliorés par le premier antidépresseur prescrit, 144 ont reçu un deuxième médicament en remplacement du précédent et seulement 7 malades ont nécessité un troisième antidépresseur.

I. 8. Autres intérêts

Dans la pratique psychiatrique quotidienne au C.H.R. de Besançon, plusieurs constatations ont été faites depuis 1975 :

- d'une part le nombre d'antidépresseurs prescrits successivement à un malade au cours d'un accès dépressif a fortement diminué ;

- d'autre part, depuis 1975, les prescriptions de sismothérapie ont diminué progressivement, les électrochocs n'étant plus prescrits que dans les cas de dépressions réfractaires (25, 27, 64).

La mesure des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon a permis de comprendre plusieurs phénomènes, connaissances indispensables à la conduite d'un traitement antidépresseur.

Il s'agit en effet d'appliquer la variation de la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques afin d'adapter la thérapeutique antidépressive. Quelques facteurs

influencent donc la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques.

1 - L'âge

Les états dépressifs sont fréquents chez les personnes âgées. Les modifications de la pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques avec l'âge sont essentiellement :

- un allongement de la demi-vie plasmatique
- une augmentation des concentrations sanguines du médicament à l'état d'équilibre, ainsi qu'une augmentation de la quantité de substance active en raison surtout de la diminution de la liaison aux protéines plasmatiques et du ralentissement du métabolisme des antidépresseurs.

Certaines observations faites lors d'une étude (24) montrent que l'écart entre dose thérapeutique et dose toxique est encore plus réduit chez les personnes âgées, expliquant certainement la fréquence des effets indésirables.

2 - Les pathologies associées

* Insuffisance rénale

Une étude de la biotransformation de l'amitriptyline a été réalisée chez sept patients déprimés dialysés pour insuffisance rénale (23). Chez ces insuffisants rénaux, en comparaison avec un groupe de patients déprimés à la fonction rénale normale, on observe des concentrations plasmatiques, par unité de dose administrée, d'amitriptyline et certains métabolites, significativement diminuées aussi bien en début qu'en fin de dialyse.

Par contre, les concentrations des principaux métabolites conjugués sont augmentées chez ces insuffisants rénaux, de cinq à quinze fois supérieures à celles des sujets du groupe témoin.

Ainsi, devant cette augmentation des produits conjugués chez l'insuffisant rénal, une diminution de l'efficacité du traitement antidépresseur peut être évoquée.

* Alcoolisme

La biotransformation de l'amitriptyline a été étudiée chez dix patients alcooliques déprimés et chez onze patients déprimés non éthyliques (23, 96). Si l'on considère les concentrations respectives des dérivés hydroxylés et des dérivés déméthylés de l'amitriptyline, plusieurs constatations statistiquement significatives se dégagent :

- la concentration moyenne des dérivés hydroxylés (O.H.A.M.T. et O.H.A.M.T.C.) est plus importante chez les patients éthyliques ($38,49 \pm 7,7$) que chez les patients non éthyliques ($24,55 \pm 11,8$) ;

- la quantité moyenne des dérivés déméthylés (N.T. + N.T.C.+ O.H.N.T. et O.H.N.T.C.) est inférieure chez les patients alcooliques ($39,85 \pm 13,4$) par rapport au groupe témoin ($51,34 \pm 12,5$).

Ainsi, chez les alcooliques, une diminution des processus de déméthylation est constatée alors que les voies métaboliques de conjugaison et d'hydroxylation apparaissent prépondérantes.

On se demande s'il s'agit d'un phénomène d'induction enzymatique partielle ou d'un facteur génétique particulier aux éthyliques.

3 - Les associations médicamenteuses

Une notion est classique.

Les barbituriques, par un phénomène d'induction enzymatique au niveau de la biotransformation hépatique des molécules, diminuent les valeurs des concentrations plasmatiques des antidépresseurs.

Mais de nombreux autres médicaments peuvent être à l'origine d'interaction avec le métabolisme des antidépresseurs : neuroleptiques, valpromide...

Un autre aspect des intérêts des dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycliques est représenté par l'économie réalisée par la communauté grâce à cette méthode. Elle est d'une utilisation routinière au C.H.R. de Besançon

et s'est étendue dans la quasi totalité de la région .

Cette exploitation routinière des dosages plasmatiques dans plusieurs structures psychiatriques de la Franche-Comté coûte moins cher à la communauté qu'une hospitalisation de plusieurs semaines, voire des mois (75).

Mais la mesure des concentrations plasmatiques des antidépresseurs tricycliques n'a pas que des intérêts. Nous lui reconnaissons certaines limites. C'est ce que nous envisageons dans le chapitre ci-après.

II. LIMITES DES DOSAGES PLASMATIQUES

II. 1. Les limites sur le plan technique

Les dosages plasmatiques d'antidépresseurs sont réalisés à ce jour à l'aide de méthodes complexes, longues à mettre en oeuvre, très onéreuses. En effet elles demandent :

- * beaucoup plus de temps que d'autres examens de laboratoire. Au laboratoire de pharmacologie clinique de l'hôpital Jean Minjoz, il faut au moins quarante huit heures de travail laborieux pour sortir le résultat d'un dosage ;

- * des appareils ultramodernes très onéreux, hormis leur maintenance qui ne doit pas être bon marché.

Elles nécessitent un personnel technique hautement spécialisé qu'il faut former. Ceci est d'autant plus vrai qu'il est indispensable de réaliser le dosage des métabolites actifs de l'antidépresseur utilisé.

Soulignons enfin l'obligation de standardiser les techniques de dosages. Il faut en plus standardiser le mode et les horaires de prélèvement des échantillons sanguins destinés au dosage plasmatique de l'antidépresseur.

II. 2. Les limites sur le plan clinique

Elles correspondent en fait au respect des indications de ces dosages. La principale est la recherche de l'explication de la résistance d'une dépression au traitement prescrit.

La notion de concentration plasmatique efficace n'intervient dans l'acte thérapeutique que d'une manière complémentaire.

Les résultats chiffrés sont interprétés en fonction de l'état du malade, de son évolution. Il faut éviter la prépondérance du langage des chiffres sur la clinique.

En effet, le dosage de la concentration plasmatique des antidépresseurs n'est pas un but en soi, mais un moyen certainement plus objectif dans le traitement des dépressions.

CONCLUSION ET SUGGESTIONS

La méthode des dosages plasmatiques d'antidépresseurs tricycliques pratiquée en routine depuis 1975 au C.H.R. de Besançon est devenue un auxiliaire très utile dans la prise en charge des déprimés hospitalisés dans le service de psychiatrie et psychologie médicale. Les nombreux intérêts qu'elle présente ne permettent pas cependant aux données pharmacologiques de supplanter la clinique. Ces données n'ont de valeur qu'en fonction de l'état clinique du patient et le praticien a besoin de cette complémentarité pour rendre le plus efficace possible sa conduite thérapeutique.

Le dosage plasmatique des antidépresseurs tricycliques n'est pas un examen de laboratoire comme les autres. Sa réalisation est coûteuse en personnel, en temps et en matériel.

A l'étape actuelle de sa situation économique et de son développement sanitaire, le Bénin a d'autres priorités en matière de santé mentale.

La mise en place d'une telle technique en routine au Centre National Hospitalier Universitaire (C.N.H.U.) de Cotonou nous paraît actuellement un luxe peu utile.

Toutefois le service de psychiatrie du C.N.H.U. de Cotonou est une structure de formation et de recherche.

Pour cela nous constatons et suggérons ceci :

1/ L'origine ethnique joue un rôle important dans la biotransformation des antidépresseurs tricycliques (95). Très peu d'études sont effectuées à nos jours sur ce phénomène chez les sujets africains.

Il serait souhaitable qu'un travail s'intéresse à cette question dans le service de psychiatrie du C.N.H.U. de Cotonou, en collaboration avec son homologue du C.H.R. de Besançon et le laboratoire de pharmacologie clinique de

Fig. 6 REPARTITION DE L'AGE

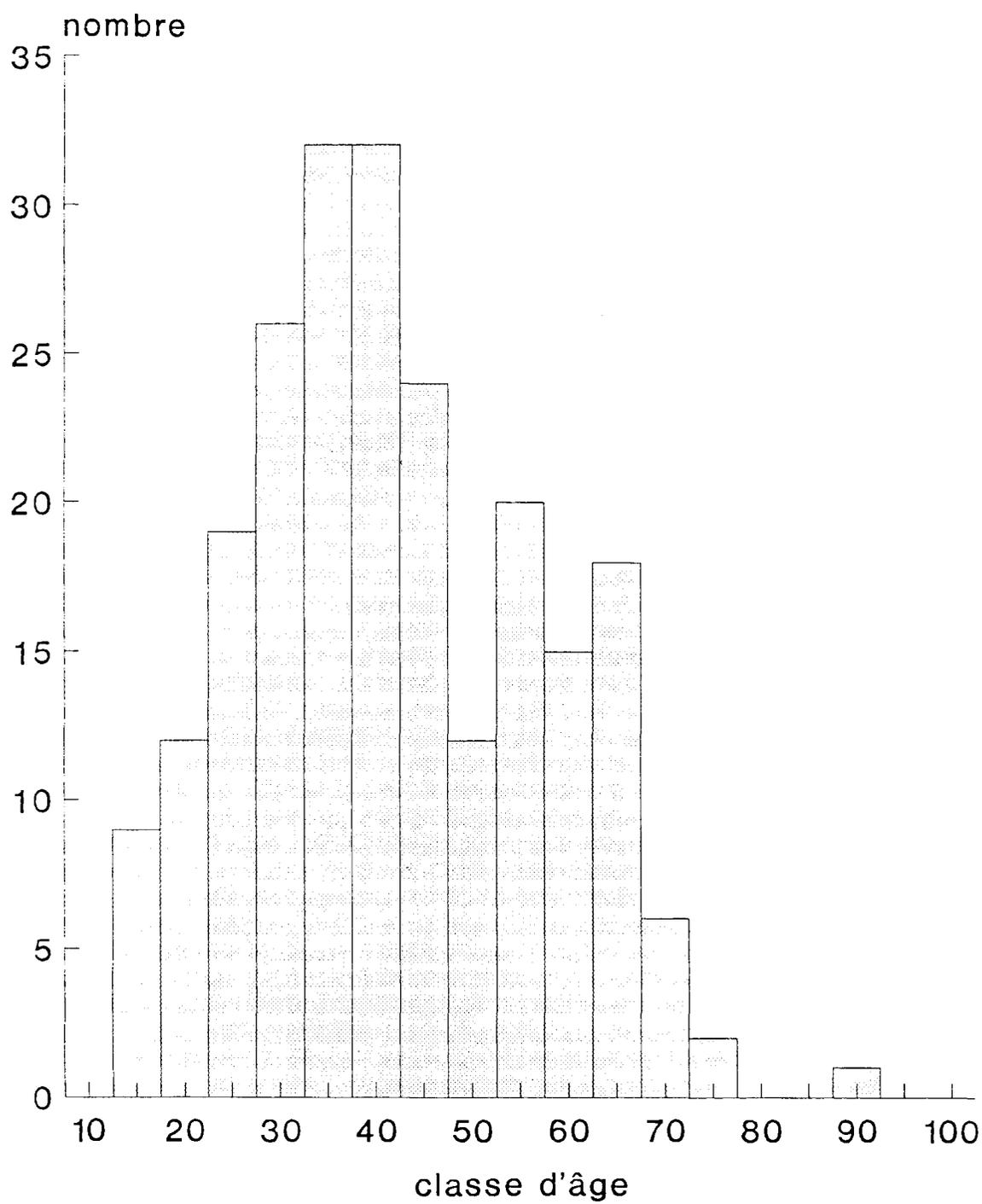
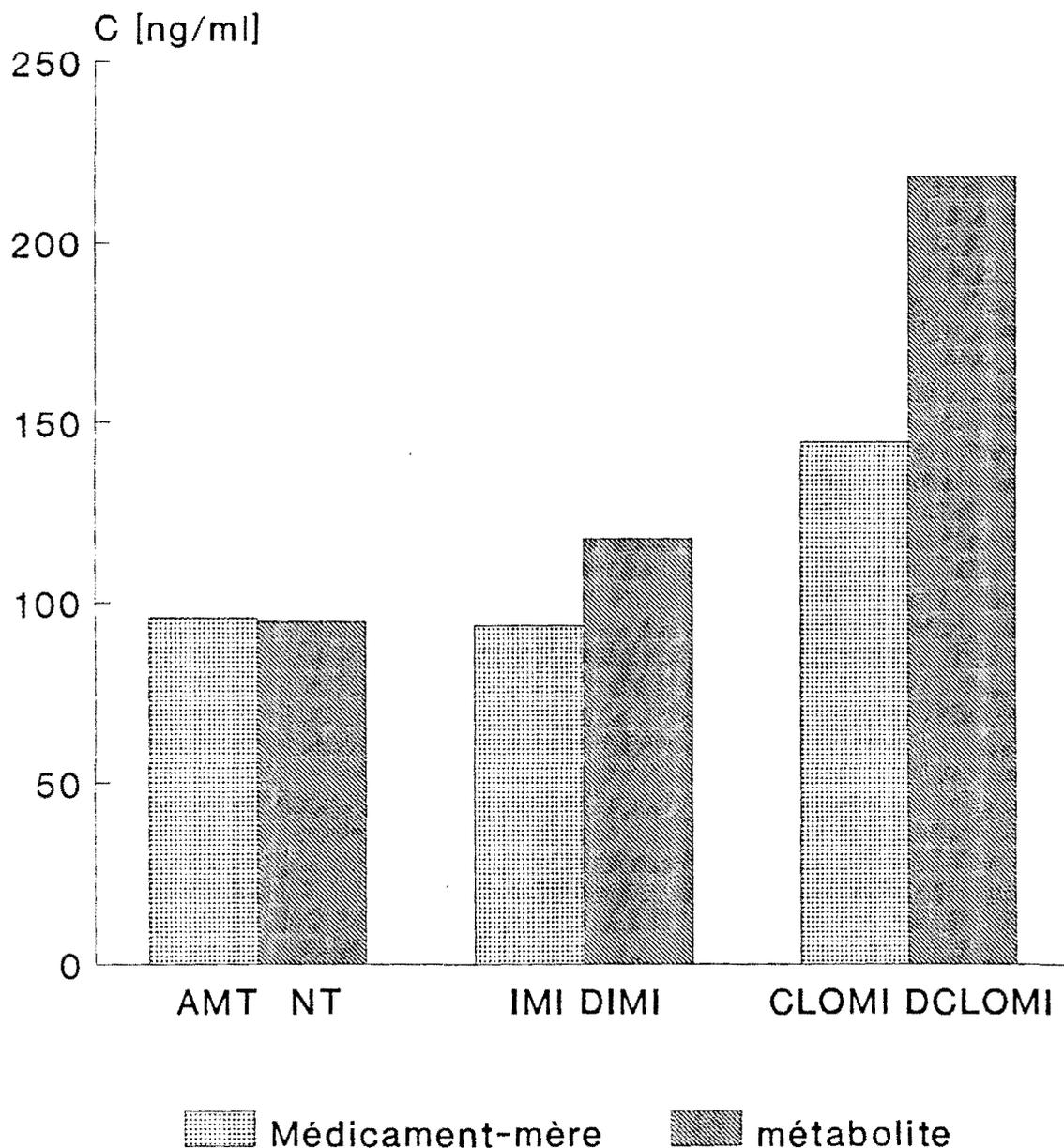


Fig. 7 ZONE THERAPEUTIQUE
Moyennes des concentrations plasmatiques



AMT = amitriptyline NT = nortriptyline
IMI = imipramine DIMI = désimipramine
CLOMI = clomipramine DCLOMI = déméth-clomi

Fig. 8 ZONE THERAPEUTIQUE
Moyennes des Sommes
et des Rapports Métaboliques

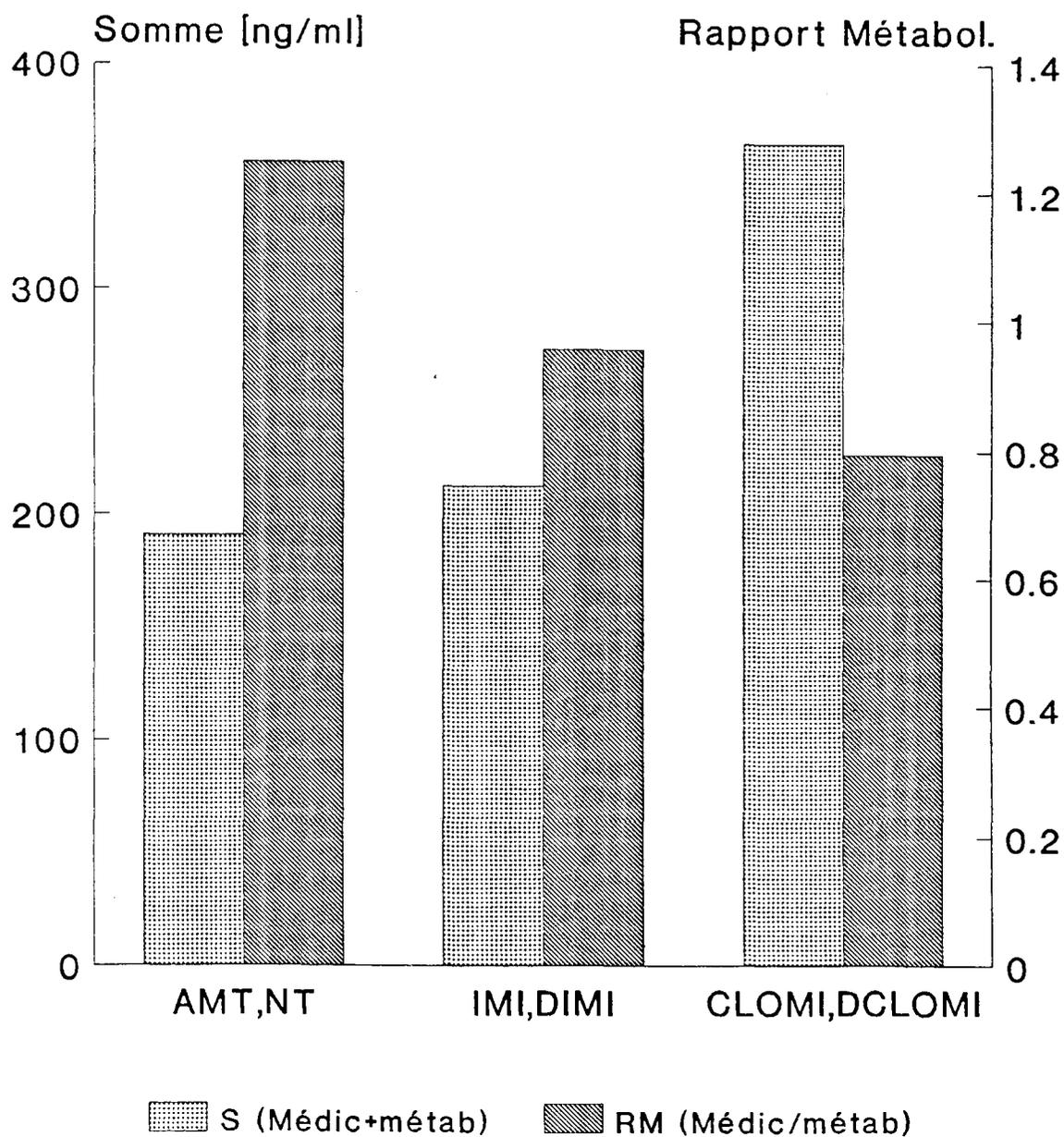


Fig. 9 SOUS-DOSAGE
Moyennes des concentrations plasmatiques

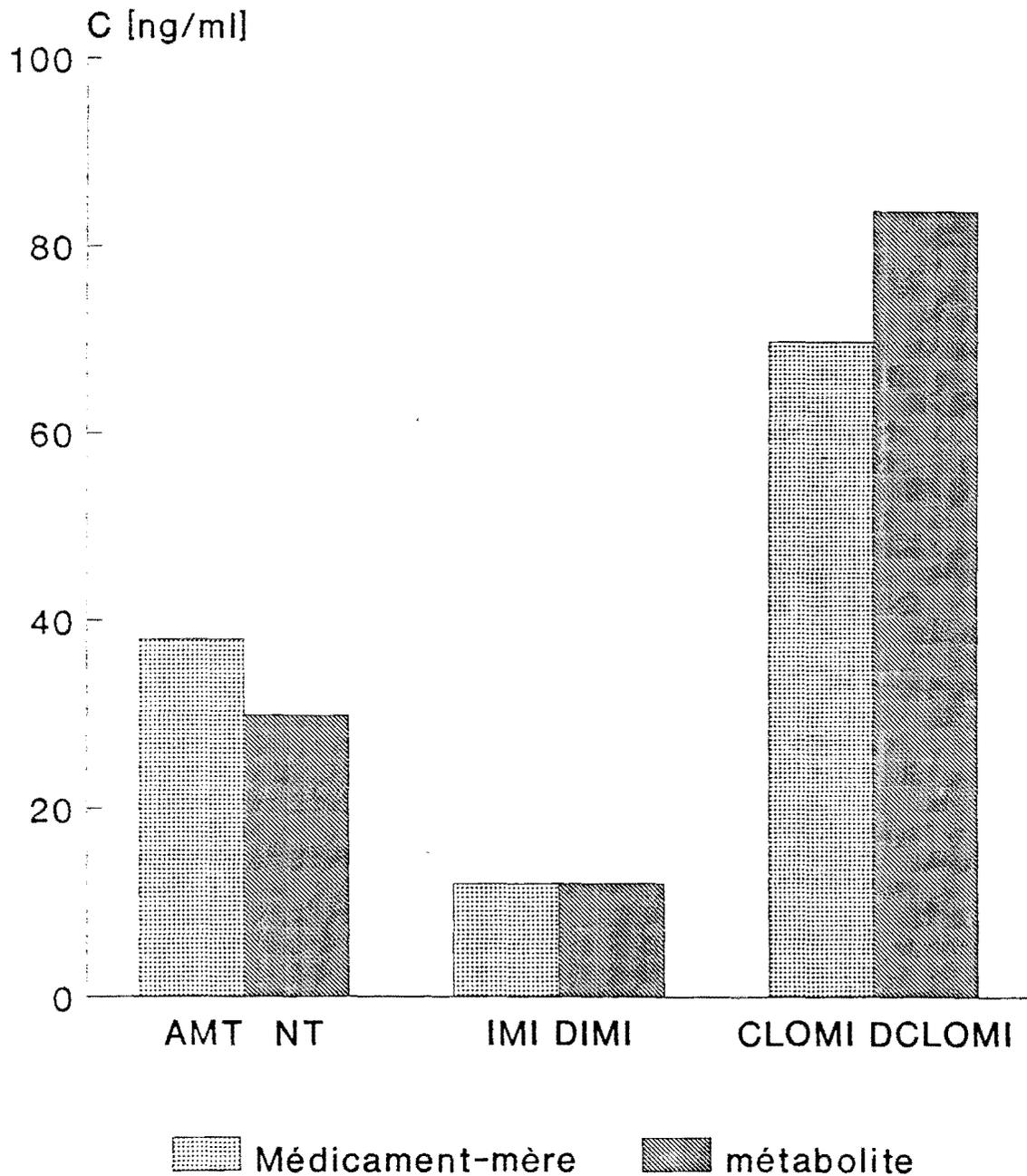


Fig. 10 SOUS-DOSAGE
Moyennes des Sommes
et des Rapports Métaboliques

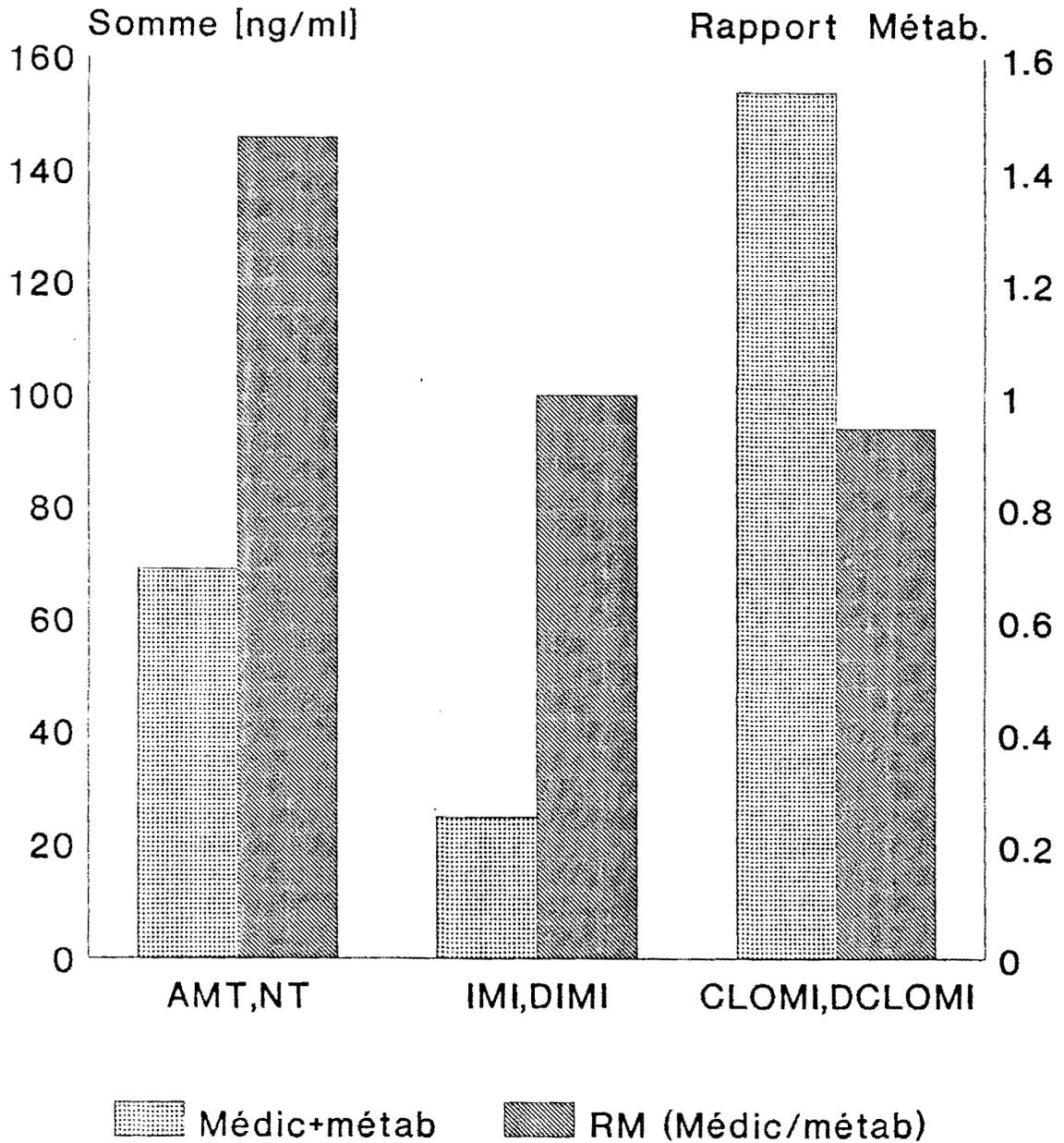


Fig. 11 SUR-DOSAGE
Moyennes des concentrations plasmatiques

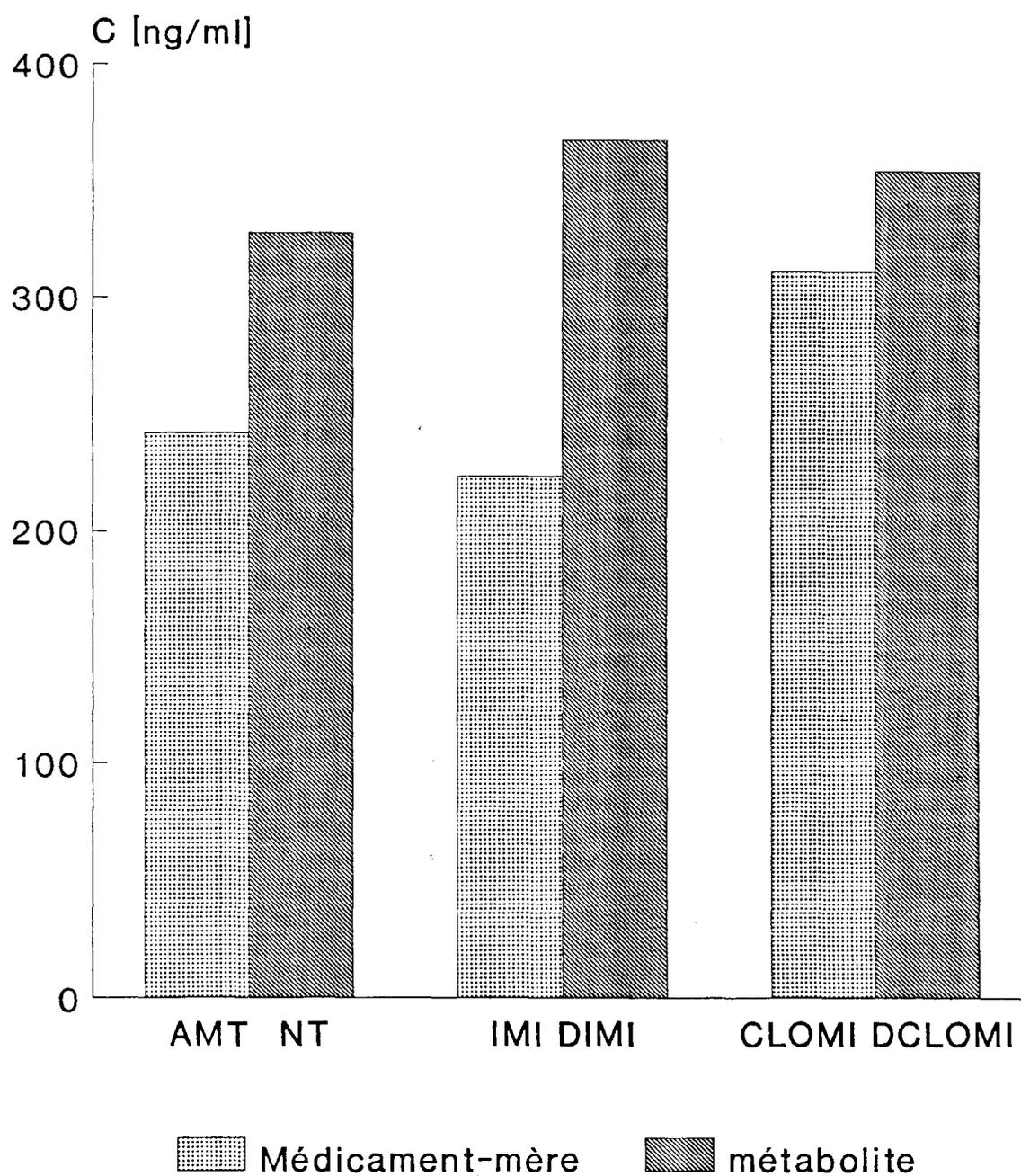
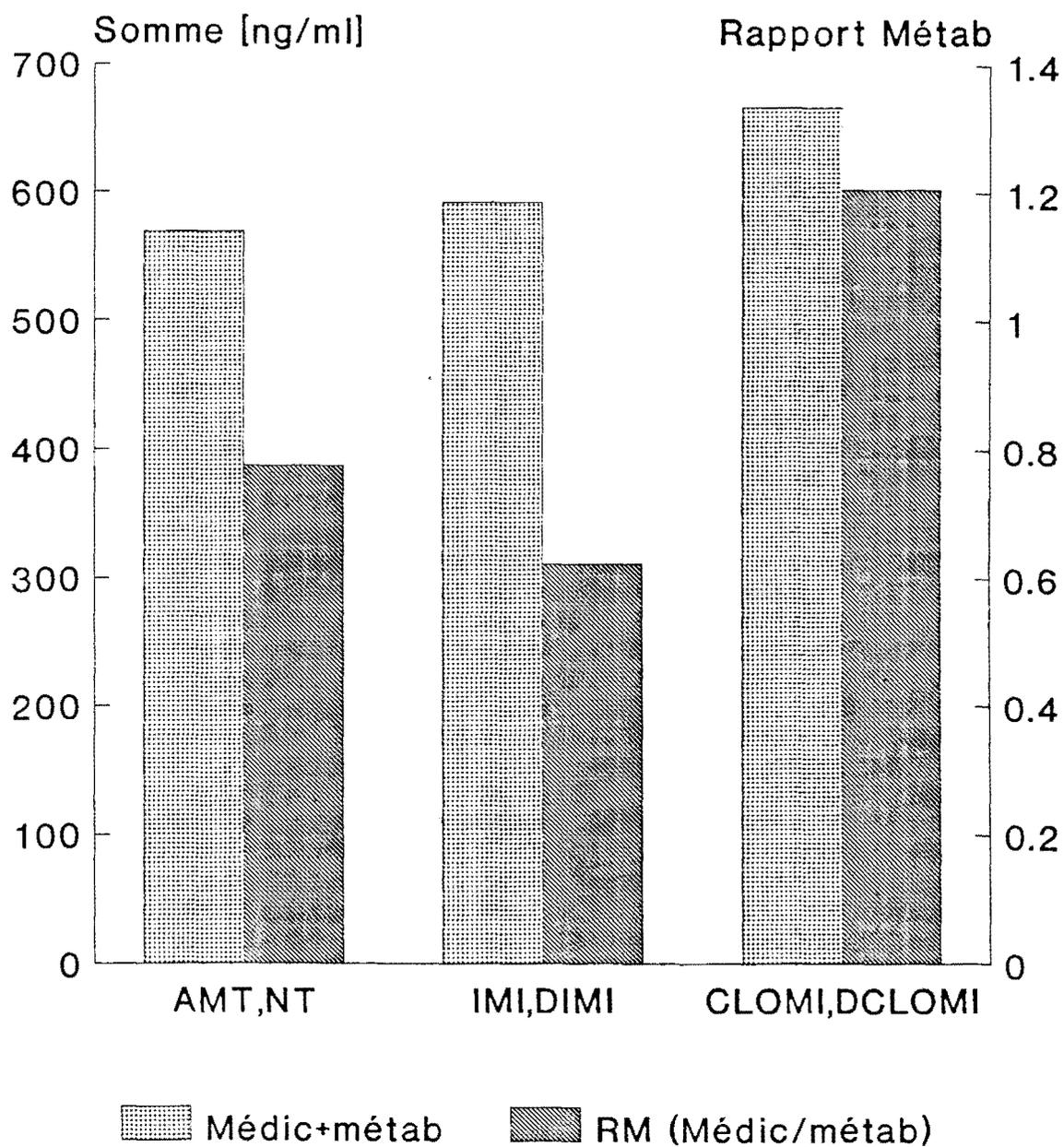


Fig. 12 SUR-DOSAGE
Moyennes des Sommes
et Rapports Métaboliques



A N N E X E I I

OBSERVATION N° I

Madame E.S., âgée de 35 ans, est hospitalisée pour dépression sévère. A son entrée, son traitement est composé de 150 mg par jour de clomipramine plus 150 gouttes d'Haldol et un demi-comprimé de Témesta 2,5. Un dosage plasmatique de clomipramine réalisé au 14ème jour, et revenu dix jours après, révèle des concentrations élevées à 235 ng/ml de clomipramine et 285 ng/ml de déméthylclomipramine mais cliniquement la patiente va de mieux en mieux. Elle ne présente aucun effet indésirable. Le praticien a décidé de maintenir ce traitement jusqu'à la sortie de la malade après vingt-sept jours d'hospitalisation.

Malgré ce surdosage, la posologie de 150 mg de Clomipramine est considérée comme la posologie efficace individuelle de cette patiente car le dosage fait le jour de la sortie de Mme E.S. s'inscrit dans la fourchette thérapeutique.

OBSERVATION N° II

Ce patient, âgé de 49 ans, vient d'être admis au service de psychiatrie de l'Hôpital Saint-Jacques pour état dépressif majeur. Son traitement est constitué de 100 mg d'amitriptyline associé à 50 gouttes de Tercian le soir.

Ce traitement améliore l'état clinique du patient alors que le dosage d'amitriptyline montre des concentrations basses à 50 ng/ml pour le produit-mère et 45 ng/ml pour son métabolite principal actif, la nortriptyline. Le praticien a décidé du maintien du traitement et le patient est sorti nettement amélioré au bout de trente cinq jours d'hospitalisation. Entre temps, un deuxième dosage effectué au trentième jour révèle des valeurs acceptables.

OBSERVATION N° III

Cette adolescente de 16 ans vient d'être hospitalisée en psychiatrie pour accès mélancolique probable, avec des antécédents familiaux de dépression bipolaire.

Le traitement par 150 mg d'amitriptyline et 20 mg de Neuleptil n'amène aucune amélioration nette. Un dosage plasmatique fait au quinzième jour montre des taux relativement bas (45 ng/ml d'amitriptyline et 40 ng/ml de nortriptyline).

L'adjonction de 20 mg de Prozac, 30 gouttes de Neuleptil et un comprimé de Tégrétol 400 LP est à l'origine d'une amélioration de l'humeur à partir de la quatrième semaine. Un dosage fait au quarantième jour de traitement montre les concentrations d'amitriptyline à 170 ng/ml et de nortriptyline à 140 ng/ml. La patiente est sortie après 58 jours d'hospitalisation avec une thymie normale.

OBSERVATION N° IV

Mme L.P., âgée de 79 ans, est hospitalisée pour dépression, sans autre pathologie associée. Le traitement par Imipramine 150 mg associée à 100 mg de Chlorpromazine et 5 mg d'ARTANE depuis vingt et un jours n'amène pas d'évolution favorable de l'humeur. Par contre, certains effets indésirables ont été constatés : état confusionnel, vertiges, sécheresse de la bouche. Le résultat du dosage plasmatique fait au vingt deuxième jour objective des taux élevés à 195 ng/ml d'IMI et 300 ng/l de D.IMI.

C'est avec la moitié de la posologie initiale d'imipramine (75 mg par jour) qu'une amélioration clinique est apparue, les taux plasmatiques contrôlés quinze jours plus tard étant revenus à 115 ng/ml d'IMI et 95 ng/ml de D.IMI. Après 53 jours d'hospitalisation, la patiente a quitté l'hôpital pour une maison de repos où elle devrait continuer son traitement pour consolider l'amélioration de

son état clinique.

OBSERVATION N° V

Monsieur P.J... est âgé de 40 ans et souffre d'un état dépressif majeur. L'amitriptyline à 100 mg par jour a été utilisée pendant plusieurs jours, soit en monothérapie, soit en association avec SURMONTIL 100, mais se révèle peu actif avec une concentration plasmatique d'amitriptyline basse à 20 ng/ml et 60 ng/ml de nortriptyline. L'augmentation de la posologie à 150 mg ne ramènera que cette concentration en zone thérapeutique (80 ng/ml d'AMT et 125 ng/ml de NT). L'absence d'amélioration clinique de ce patient après quatre semaines d'hospitalisation conduit à considérer cette dépression comme résistante à la thérapeutique.

L'administration de NIAMIDE à 100 mg 3 fois par jour associé à un comprimé de TEMESTA 10 en remplacement des tricycliques amène une amélioration spectaculaire. Le patient est sorti au quarante septième jour.

OBSERVATION N° VI

Mr. T.R., âgé de 34 ans, est adressé par son médecin traitant en hospitalisation pour une dépression sévère. Le traitement par amitriptyline à 150 mg et 10 mg de VALIUM ne donne aucune amélioration satisfaisante après trois semaines d'hospitalisation. Les résultats des dosages plasmatiques montrent des taux bas d'amitriptyline (45 ng/ml) et de nortriptyline (20 mg/ml).

La posologie de l'amitriptyline a été progressivement augmentée jusqu'à 400 mg, ce qui améliore nettement l'humeur du patient après deux mois de traitement.

Un dosage fait au soixante deuxième jour d'hospitalisation révèle des taux situés dans la fourchette

thérapeutique : 130 ng/ml d'AMT et 135 ng/ml de NT. Le malade est sorti après quatre vingt et un jours d'hospitalisation.

OBSERVATION N°VII

Mme J.B... est âgée de 57 ans, diabétique non insulino dépendante, hypertendue avec une fonction rénale normale. Elle est hospitalisée pour une symptomatologie mélancolique évoluant depuis plusieurs mois, non améliorée par de nombreuses thérapeutiques successives (Clomipramine 100 mg, ATHYMIL 90 mg, VIVALAN 150 mg), ce qui fait évoquer un processus démentiel.

Le traitement institué à l'entrée est constitué de 100 mg de Clomipramine et 20 mg de PROZAC, sans amélioration clinique notable après 18 jours.

Les concentrations plasmatiques de Clomipramine et de son métabolite sont basses (80 et 100 ng/ml).

Une amélioration de l'humeur se dessine lors de l'augmentation progressive de la posologie de clomipramine (jusqu'à 150 mg par jour). De nouveau, l'état clinique de la patiente se stagne pendant plusieurs jours alors qu'un deuxième dosage de clomipramine revient avec des taux s'inscrivant dans la zone thérapeutique. La cédation de la symptomatologie dépressive et déficitaire est spectaculaire avec 150 mg de Clomipramine, plus 20 mg de PROZAC et 3 séances hebdomadaires de sismothérapie qui ont été espacées après quatre semaines.

La patiente est sortie après cent six jours d'hospitalisation.

OBSERVATION N° VIII

Mr. E.C..., âgé de 71 ans, alcoolique, est connu du service pour y avoir séjourné plusieurs fois auparavant. Il est réadmis pour ivresse pathologique et dépression sévère.

A sa sortie de la dernière hospitalisation il y a trois mois, un traitement d'entretien lui avait été prescrit et constitué de 75 mg d'imipramine et d'un comprimé d'HALCION 0,50 le soir. Il dit le prendre régulièrement.

Un dosage d'imipramine est fait à l'entrée et le résultat montre des taux plasmatiques nuls.

Le médecin conclut à une mauvaise observance et décide de reprendre la dose efficace de la dernière admission qui était de 175 mg par jour d'imipramine et 20 mg de PROZAC.

Ce traitement est complété quelques jours après par une séance hebdomadaire de psychothérapie individuelle et des mesures sociales en faveur du malade. Les résultats des trois dosages suivants montrent des taux plasmatiques en progression mais restant légèrement en-dessous de la fourchette thérapeutique. Le malade va de mieux en mieux. Un cinquième dosage fait au cinquante neuvième jour révèle des taux acceptables à 120 ng/ml d'imipramine et 80 ng/ml de désimipramine.

La sortie du patient a été décidée après soixante six jours d'hospitalisation.

A N N E X E I I I

	INHIBITION RECAPTAGE			BLOCAGE DES RECEPTEURS		
	NA	5HT	DA	Action neuro- carinique	α_1	H1
IMIPRAMINE	+++	+++	0	+++	+++	++
CLOMIPRAMINE	+++	+++	0	+++	+++	++
MAPROTILINE	+++	0	0	++	+++	+++++
TRIMIPRAMINE	+++	+++	0	+++	+++	++++
IMAO	+++	+++	+++	0	0	0
TOLOXATONE	+++	+++	+	0	0	0
VILOXAZINE	+++	0	0	0	0	0
AMINEPTINE	+	0	+++	0	0	0
MIANSERINE	+++	0	0	±	++	+++++
	α_2					
TRAZODONE	⊕	+	0	0	++	+++
TIANEPTINE	0	---	0	0	0	0
FLUVOXAMINE	0	+++	0	0	0	0
FLUOXETINE	0	+++	0	0	0	0

Tableau XIII : MODE D'ACTION DES ANTIDEPRESSEURS

Blocage des récepteurs acétylcholinergiques	Blocage des récepteurs histaminiques H1	Blocage des récepteurs noradrénergiques
Troubles de l'accomodation	Potentialisation des effets des substances déprimant le système nerveux central	Potentialisation de l'effet antihypertenseur de la Prazosine
Sécheresse buccale	Sédation	Hypotension orthostatique
Tachycardie sinusale	Somnolence	Vertiges
Constipation	Hypotension	Tachycardie réflexe
Rétention urinaire	Prise de poids	
Troubles de la mémoire		

Tableau XIV : CONSEQUENCES CLINIQUES POTENTIELLES DU
BLOCAGE DES RECEPTEURS

ANTIDEPRESSEURS
TRICYCLIQUESStimulants

↑
 Pertofran
 Tofranil
 Anafranil
 Kinupril
 Deparon
 Insidon
 Timaxel
 Prothiaden

Ludiomil
 Defanyl
 Laroxyl
 Elavil
 Surmontil

Sédatifs**NOUVELLES MOLECULES**Stimulants

↑
 Vivalan
 Survector
 Floxyfral
 Clédial

Prozac
 Stablon
 Pragmarel

Athymil

Sédatifs**IMAO***Non sélectifs*

Marsilid
 Niamide

Sélectifs

Humoryl
 Moclamine

ANXIOLYTIQUES
BENZODIAZEPINES

Lexomil
 Librium
 Lysanxia
 Nordaz
 Novazam
 Praxadium

Seresta
 Seriel
 Temesta
 Tranxene
 Urbanyl
 Valium
 Veratran
 Victan
 Xanax

AUTRES FAMILLES

Atarax
 Atrium
 Buspar
 Equanil
 Stresam

NOUVELLES MOLECULES

Ananxyl

HYPNOTIQUES
BENZODIAZEPINES

Halcion
 Havlane
 Mogadon
 Noctamide
 Noriel
 Normison
 Nuctalon
 Rohypnol

NOUVELLES MOLECULES

Imovane
 Stilnox

**ASSOCIATIONS AVEC
NEUROLEPTIQUES**

Noctran 10
 Mepronizine

BARBITURIQUES

Ne plus utiliser
 comme somnifères

THYMOREGULATEURS

Téralithe
 Neurolithium
 Dépamide
 Tégrétol

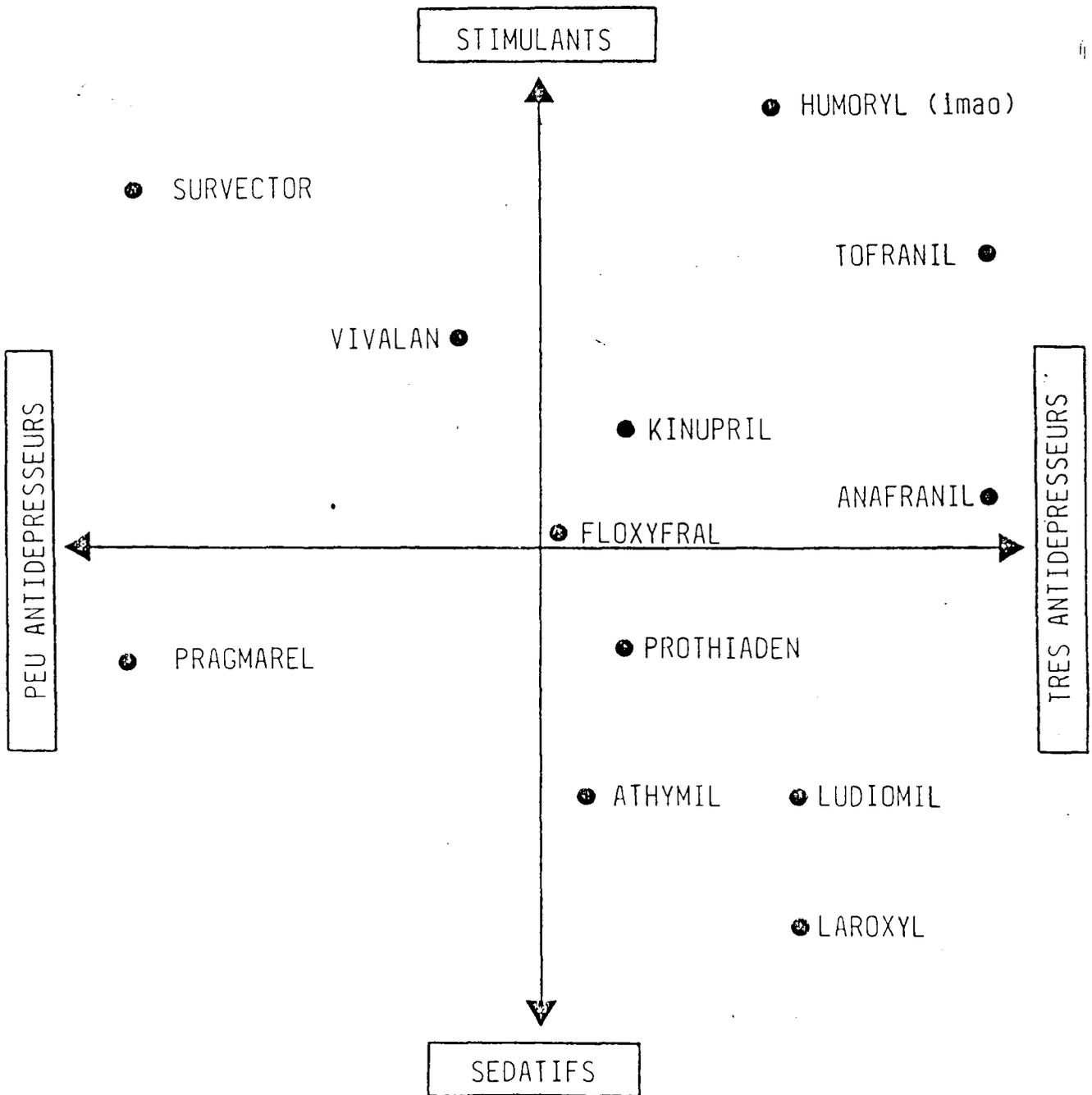


Figure 14 : ACTION ANTIDEPRESSIVE DES ANTIDEPRESSEURS COURANTS

Quiétim®	5-hydroxytryptophane. Voir : Pretonine									
Quitaxon®	doxépine	oui	100-300	17-28	9	a	+	oui	+ -	IMAO
Quinéquan®	doxépine : voir ci-dessus									
Surmontil®	trimipramine	?	50-300	7-14	?	a	+	oui	+ -	IMAO
Survector®	amineptine	oui	100-200	2 et 24	?	b	+	oui		IMAO chorée Huntington
Timaxel®	métapramine	oui	150-500	7	?	b	+++	+ -	+ -	IMAO
Tofranil®	imipramine	clomipramine (Anafranil®), désipramine (Pertofran®)	50-150	6-20	14	b	++++	oui	oui	IMAO
Tylciprine®	tranylcypromine (IMAO)		10-30			?	++	non	non	celles des IMAO
Upstène®	indalpine	non	100-200	10	3	?	++	non	non	grossesse
Ugran 50®	propizépine		200-300	8-9		?	?	oui	oui	IMAO
Valalan®	viloxazine	non	300-600	2-5	1	b	++	non	non	grossesse

T A B L E D E S M A T I E R E S

	Pages
INTRODUCTION	5
 PREMIERE PARTIE : GENERALITES	
I. <u>Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques</u>	9
I. 1. Généralités	9
I. 2. Rappel métabolique sur les monoamines cérébrales	9
I. 2. 1. Métabolisme des catécho- lamines	9
I. 2. 2. Métabolisme de la séroto- nine 5 HT	13
I. 3. Effet supposé des antidépresseurs tricycliques sur le métabolisme des monoamines cérébrales	15
I. 3. 1. Effet sur le métabolisme NE	15
I. 3. 1. 1. Effet d'une admi- nistration courte	15
I. 3. 1. 2. Effet d'une admi- nistration pro- longée	15
I. 3. 2. Effet sur le métabolisme de la 5 HT	15
I. 3. 2. 1. Effet d'une admi- nistration courte	15
I. 3. 2. 2. Effet d'une admi- nistration pro- longée	16
I. 3. 3. Activité IMAO des anti- dépresseurs tricycliques .	16
I. 4. Définition de l'amitriptyline par rapport aux autres substances psychotropes	17
I. 4. 1. Propriétés de l'amitrip- tyline	17

I. 4. 2. Sort du médicament dans l'organisme	18
I. 4. 3. Effet supposé de l'amitriptyline sur le métabolisme des monoamines cérébrales	19
II. <u>Pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques</u>	21
II. 1. Généralités	21
II. 2. Définition des différents paramètres	24
II. 3. Les différentes étapes de la pharmacocinétique des anti- dépresseurs tricycliques	26
II. 3. 1. Les premières étapes	26
II. 3. 2. La biotransformation	27
II. 3. 3. L'excrétion.....	33
II. 3. 4. L'état d'équilibre	33
II. 4. Relation entre concentration plasmatique et effet théra- peutique des antidépresseurs tricycliques	38
III. <u>Historique du drug monitoring des anti- dépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon</u>	41
IV. <u>Principes généraux des dosages plasma- tiques des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon</u>	45
. Description d'une méthode utilisant la chromatographie en phase gazeuse (CPG)	46
. Matériel et méthode	47
. Résultats	49

DEUXIEME PARTIE : CADRE, SUJETS ET METHODE

. <u>Le service de psychiatrie et psychologie médicale du C.H.R. de Besançon</u>	55
I. Description et équipement du service	55
II. Encadrement	57
Carte de la ville de Besançon	60
. <u>Matériel, sujets et méthode</u>	61
. <u>Difficultés rencontrées</u>	63

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

. <u>Résultats</u>	67
- Tableau VII et commentaires	70
- Tableau VIII "	72
- Tableau IX "	74
- Tableau X "	77
- Tableau XI "	81
. <u>Discussion</u>	83

QUATRIEME PARTIE : INTERETS ET LIMITES

Introduction	91
I. <u>Intérêts des dosages plasma- tiques</u>	92
I. 1. Détermination d'une posologie efficace individuelle	92
I. 2. Détection précoce d'une inefficacité thérapeu- tique	92
I. 3. Contrôle des effets indésirables	92
I. 4. Contrôle et amélioration de l'observance du traitement	93
I. 5. Surveillance du trai- tement	93

I. 6. Utilisation de la relation concentrations plasmatiques et effet thérapeutique	94
I. 7. Incidence des dosages plasmatiques sur la pratique psychiatrique quotidienne au C.H.R. de Besançon	96
I. 8. Autres intérêts	97
II. <u>Limites des dosages plasmatiques</u>	101
II. 1. Les limites sur le plan technique	101
II. 2. Les limites sur le plan clinique	101
CONCLUSION ET SUGGESTIONS	105
ANNEXE I	109
ANNEXE II	125
ANNEXE III	133
BIBLIOGRAPHIE	147

- 1 - AKISKAL HS,
Dysthymic disorder : psychopathology of proposed
chronic depressive subtypes.
Am J Psychiatry, 1983, 140 : 11-20
- 2 - ALEXANDERSON B, PRICE EVANS DA, SJÖQVIST F,
Steady-state plasma levels of nortriptyline in
twins : influence of genetic factors and drug
therapy.
Br Med J, 1969, 4 : 764-768
- 3 - AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION :
Mini DSM III-R : Critères diagnostiques.
Paris : Masson, 1989, 373 p.
- 4 - ARANOU RB, HUDSON JI, POPE HG, GRADY TA,
LAAGE ThA, BELL IR, COLE JO,
Elevated antidepressant plasma levels after
addition of fluoxetine.
Am J Psychiatry, 1989, 146, (7) : 911-913
- 5 - ASBERG M, CRONHOLM B, SJÖQVIST F, et Al,
Relationship between plasma levels and therapeutic
effect of nortriptyline.
Br. Med. J., 1971, 3 : 331-334
- 6 - AZORIN JM, PUPESCHIG,
Concentrations plasmatiques de carbamazépine (CBZ)
et de son métabolite 10-11 époxyde (CBZ-E) dans le
syndrome maniaque.
L'information psychiatrique, 1990, 9, : 899-904
- 7 - BAILEY DN, SHAW RF,
Interpretation of blood and tissue concentrations
in fatal self-ingested overdose involving
amitriptyline : an update (1978-1979).
J of Analytical Toxicology, 1980, 4 : 232-236

- 8 - BARKER PA, ASHCROFT GW, BINNS JK,
Imipramine in chronic depression.
Danish Med Bulletin, 1969, october : 1447-1451
- 9 - BAUMANN P, GAILLARD JM, JONZIER-PEREY M, GERBER C,
BOURAS C,
Evaluation of the levels of free and total
amitriptyline and metabolites in the plasma and
brain of the rat after long-term administration of
doses used in receptor studies.
Psychopharmacology, 1984, 84 : 489-495
- 10 - BECHTEL P, ESCOUSSE A,
Méthodes en pharmacologie clinique. Cours de C₂.
Faculté de Médecine et de Pharmacie. Besançon,
1991
- 11 - BEGUE-SIMON AM et DUPIN T,
La pharmacocinétique des tricycliques : pour quoi
faire ?
L'Information psychiatrique, 1983, 59 (8) : 1059-
1973
- 12 - BELL IR, COLE JO,
Fluoxetine induces elevation of desipramine level
and exacerbation of geriatric non psychotic
depression.
J Clin Psychopharmacol, 1988, 8 (6) : 447-448
- 13 - BENARD JH, SAILLARD D, ROSSELOT P,
Prévention et réduction du syndrome dépressif et
de la rechute du post-sevrage chez l'alcoolique
par l'amitriptyline.
L'Information psychiatrique, 1984, 60 (10) : 1333-
1340

- 14 - BENKERT O, GORDON A, MARTSCHKE D,
The comparison of thyrotropin releasing hormone,
luteinising hormone - releasing hormone and
placebo in depressive patients using a double-
blind cross-over technique.
Psychopharmacologia (Berl.), 1974, 40 : 191-198
- 15 - BERTSCHY G,
Dosages plasmatiques des antidépresseurs tricycli-
ques.
Mém, CES de Psychiatrie, Besançon 1988 : 117 p
- 16 - BERTSCHY G, VANDEL S,
Les interactions métaboliques entre les an-
tidépresseurs tricycliques et les autres psycho-
tropes.
Soumis à paraître aux Annales de Psychiatrie, 1991
- 17 - BERTSCHY G, VANDEL S, VOLMAT R,
Epidémiologie de la dépression : données récentes.
I = épidémiologie descriptive.
Psychiatrie et Psychologie, 1988, 3, 149-158
- 18 - BERTSCHY G, VANDEL S, VANDEL B, ALLERS G,
VOLMAT R,
Fluvoxamine-tricyclic antidépressant interaction :
an accidental finding.
Eur J Clin Pharmacol, 1991, 40 : 119-120
- 19 - BERTSCHY G, VANDEL S, VANDEL B, ALLERS G,
BECHTEL P,
Concentrations plasmatiques de désimipramine et
réponse clinique chez des patients déprimés
majeurs.
Thérapie, 1989, 44 : 375-380

- 20 - BERTSCHY G, VANDEL S, LOISON P, TABO A, AKPONA SA, RIBAS A, AHYI RG, SECHTER D, BIZOUARD P, BECHTEL P,
Clomipramine plasma levels among depressed patients in Benin (West Africa) : compliance, comparaison with caucasian patients, and correlation with clinical evolution.
5th World Congress of Biological Psychiatry, Florence, June 1991
- 21 - BONIN B, VANDEL B, VANDEL S, VOLMAT R,
Bilan critique de l'intérêt et des limites des dosages plasmatiques des imipraminiques pour la surveillance thérapeutique.
Thérapie, 1986, 41 : 115-118
- 22 - BONIN B, VANDEL S, SANDOZ M, VANDEL B, ALLERS G, VOLMAT R,
Rôle de l'alcoolisme dans la biotransformation de l'amitriptyline.
CR Congr Psychiatr Neurol Lang Fr, 1986 : 448-457
- 23 - BONIN B, VANDEL S, VANDEL B, SANDOZ M, JOANNE C, ALLERS G, VOLMAT R,
Intérêts de l'étude des concentrations plasmatiques des antidépresseurs. Bilan de 10 années de pratique.
CR Congr Psychiatr Neurol Lang Fr, 1984 : 504-512
- 24 - BONIN B, SANDOZ M, VANDEL S, GOMINET P,
Prescription des antidépresseurs chez les personnes âgées.
CR Congr Psychiatr Neurol Lang Fr, 1986 : 729-737

- 25 - BONIN B, VANDEL S, VANDEL B, SANDOZ M, BIZOUARD P,
VOLMAT R,
Antidépresseurs et concentrations plasmatiques.
A paraître
- 26 - BONIN B, VANDEL S, VANDEL B, JOUNET JM, ALLERS G,
VOLMAT R,
Clovoxamine : recherche d'une corrélation entre la
concentration plasmatique de l'antidépresseur et
l'effet thérapeutique.
CR Congr Psychiatr Neurol Lang Fr, 1985 : 1-13
- 27 - BOUGEROL Th, SCOTTO JC,
A propos de l'évolution des dépressions :
résistance ou chronicité.
Ann Med Psychol, 1990, 148 (5) : 529-531
- 28 - BOULENGER JP, MOUSSAOUI D,
Perspectives pharmacologiques en psychiatrie
biologique.
Persp Psychiatr, 1980, 2 (76) : 115 - 125
- 29 - BOULENGER JP, ZARIFIAN E,
Les marqueurs biologiques périphériques en
psychiatrie : intérêt des études épidémiologi-
ques ?
Rev Epidémiol et Santé Publ, 1985, 33 : 361-367
- 30 - BOULENGER JP, ZARIFIAN E,
L'association neuroleptique-antidépresseur tricy-
clic. Aspects pharmacologiques et intérêt
thérapeutique.
Encéphale, 1981, 7 : 5-28

- 31 - BOVIER Ph, PRINGUEY D, WIDMER J, CHIARONI P, GAILLARD JM, DUFOUR H, TISSOT R,
Choix des antidépresseurs en fonction du transport membranaire (érythrocytes) des précurseurs des monoamines (L-tyroxine et L-tryptophane).
Encéphale, 1966, 12 : 127 - 131
- 32 - BOYER P,
Métabolisme, pharmacocinétique et surveillance des niveaux plasmatiques des antidépresseurs.
Sém Psy Biol Hôp Ste Anne, 1981, 5 : 87-102
- 33 - BOYER P, TSAMIS M, MAHUZIER P,
Pharmacocinétique et concentrations plasmatiques des antidépresseurs polycycliques. Une revue générale des produits.
Encéphale, 1980, 6 : 333-347
- 34 - BREYER-PFAFF U, GAERTNER HJ, KREUTER F, SCHAREK G, BRINNNKSCHULTE M, WIATR R,
Antidepressive effect and pharmacokinetics of amitriptyline with consideration of unbound drug and 10-hydroxynortriptyline plasma levels.
Psychopharmacology, 1982, 76 : 240-244
- 35 - CORONA GL, PINELLI P, ZERBI F, FENOGLIO L, SANTAGOSTINO G, FRATTINI P, CUCCHI ML,
Amitriptyline, nortriptyline plasma levels and clinical response in women with affective disorders.
Pharmakopsychiatr, 1980, 13 : 102-110

- 36 - CORONA GL, CUCCHI ML, FRATTINI P, SANTAGOSTINO G,
SCHINELLI S, COMINCIOLI V, ZERBI F, FENOGLIO L,
SAVOLDI F,
Amitriptyline and nortriptyline plasma levels,
urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol and
clinical response in depressed women.
Neuropsychobiology, 1986, 16 : 97-102
- 37 - COSSA P et Al,
L'électrochoc de CERLETTI et BINI.
In : Thérapeutique Neurologique et Psychiatrique.
Masson Edit, 1945 : 364-377
- 38 - COSSA P et Al,
Les lois physiques et la technique instrumentale
de l'électrochoc.
In : Thérapeutique Neurologique et Psychiatrique.
Paris : Masson Edit, 1945 : 599-604
- 39 - CRAMMER JL, SCOTT R, WOODS H; ROLFE B,
Metabolism of 14 C-Imipramine I. Excretion in the
rat and in man.
Psychopharmacologia (Berl.), 1968, 12 : 263-277
- 40 - DEBRAY Q, GOYOT C, PLAISANT O, PELICIER Y,
GRENIER J,
Taux plasmatiques de la clomipramine et de ses
métabolites chez des patients dépressifs hospita-
lisés.
Ann Med Psychol (Paris), 1985, 143 : 464-474
- 41 - DELAY J, DENIKER P,
Méthodes chimiothérapeutiques en psychiatrie.
Masson Edit, Paris, 1961 : 496 p

- 42 - DELAY J, DENIKER P,
Essai de classification des agents psychotropes.
Psychopharmacologie, 1971 : 115-119
- 43 - DELWAIDE PA,
Interactions médicamenteuses impliquant les agents
psychotropes et les anticonvulsivants.
Acta Psychiat Belg, 1984, 84 : 362-381
- 44 - DENIKER P, GINESTET D, LOO H,
Les médicaments antidépresseurs : principaux types
d'antidépresseurs, schéma d'utilisation, bonnes et
mauvaises indications, effets secondaires et
accidents.
In : Maniement des médicaments psychotropes.
Paris : Doin Edit, 1980 : 65-74
- 45 - DOWNS JM, DOWNS AD, ROSENTHAL TL, DEAL N,
AKISKAL HS,
Increased plasma tricyclic antidepressant
concentrations in two patients concurrently
treated with fluoxetine.
J Clin Psychiatry, 1989, 50 (6) : 226-227
- 46 - DUCHE JC, GARDIER A, RIANP P, BARRE J,
TILLEMENT JP,
Quels médicaments doit-on doser dans le sang ?
Concours Médical, 1987, 109 : 3629-3632
- 47 - ESCANDE M, GAYRAL L, GOLDBERGER E, JARRIGE A,
KULIK J,
Accidents convulsifs et modifications E.E.G. au
cours des traitements par les antidépresseurs
tricycliques.
Encéphale, 1976, 2 : 133-151

- 48 - ESCANDE M, GRANIER F, GIRARD M, COTONAT J, CANTAGREL D, FERNET P, SCHMITT L,
Relation entre effet thérapeutique et taux plasmatiques d'amitriptyline et de nortriptyline en fonction du type de dépression. Etude de 80 cas.
Psychologie Médicale, 1984, 16 (5) : 853-856
- 49 - FEIGNER JP, BOYER WF, MEREDITH ChH, HENDRICKSON GG,
Etude comparative de la fluvoxamine versus imipramine et placebo chez des patients hospitalisés pour une dépression majeure.
Abstract Neuro & Psy, 1991, 62 : 15-19
- 50 - FILSER JG, KAUMEIR S, BRAND T, SCHANZ H, TERLINDEN R, MÜLLER WE,
Pharmacokinetics of amitriptyline and amitriptylinoxide after intravenous or oral administration in humans.
Pharmacopsychiatr, 1988, 21 : 381-383
- 51 - FRAZER A, MENDELS J,
Do tricyclic antidepressants enhance adrenergic transmission ?
Am J Psychiatry, 1977, 134 (9) : 1040-1042
- 52 - GELLER B, COOPER ThB, CHESTNUT EC, ANKER JA, SHLUCHTER MD,
Preliminary data on the relationship between nortriptyline plasma level and response in depressed children.
Am J Psychiatry, 1986, 143 (10) : 1283-1286
- 53 - GERARD A,
Indications et efficacité des antidépresseurs.
Sém Psy Biol Hôp Ste Anne, 1981, 6 : 43-54

- 54 - GINESTET D, PERON-MAGNAN P,
Chimiothérapie psychiatrique.
Paris : Masson Edit, 1984, 2ème Ed : 240 p
- 55 - GIRARD M, GRANIER F, SCHMITT L, LACOURT-DUMAZAC J,
COTONAT J, ESCANDE M,
Intérêt et limites des dosages plasmatiques
d'antidépresseurs dans le traitement des dépres-
sions.
Revue générale. Sem Hôp Paris, 1985, 61 (14) :
921-927
- 56 - GISSELMANN A, GRILLET C, LAVAULT J, LESAGE C,
TRAPET P,
Difficultés méthodologiques dans les études
rétrospectives et prospectives en épidémiologie
psychiatrique.
Rev Franç de Psy, 5, 8, oct 1987 : 33-35
- 57 - GRAM LF,
Factors influencing the metabolism of tricyclic
antidépresseurs
Danish Med Bulletin, 1977, 24 (3) : 81-89
- 58 - GRAM LF,
Plasma level monitoring of tricyclic antidepres-
sant therapy.
Clinical Pharmacokinetics, 1977, 2 : 237-251
- 59 - GRAM LF,
Metabolism of tricyclic antidepressants.
Danish Med Bulletin, 1974, 21 (6) : 218-231
- 60 - GRAM LF et Al,
Steady-state kinetics of imipramine in patients.
Psychopharmacology, 1977, 54 : 225-261
- 61 - GUELFY JD, DREYFUS JF,

Une étude comparative contrôlée en simple insu de la viloxazine¹ et de la clomipramine par voie injectable.

Actualités Psychiatriques, 1983, 9 : 148-169

- 62 - GUTHRIE S, LANE EA, LINNOILA M,
Monitoring of plasma drug concentrations in clinical psychopharmacology.
In : MELTZER HY. Ed : Psychopharmacology, the third generation of progress. New-York : Raven Press, 1987 : 1323-1338
- 63 - GUYOTAT J, LAMBERT PA,
Les thymo-analéptiques ou antidépresseurs.
In : ACHAINTE A, BALVET P et Al : Actualités de thérapeutique, Masson Edit, Paris, 1963 : 260-290
- 64 - HARDY P,
Notion de dépression résistante.
Encéphale, 1986, 12 : 191-196
- 65 - HEUSGHEM C, LAGIER G, LECHAT P,
Risques et maladies liés aux médicaments (pharmacovigilance pratique). Antidépresseurs tricycliques.
Paris : Masson Edit, 1978 : 217-218
- 66 - JACQUOT C, COHEN Y,
Pharmacocinétique générale.
In : GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G. Ed : Pharmacologie clinique - bases de la thérapeutique 1. Paris : ESF, 1978 : 35 -49

- 67 - JORGENSEN A,
Comparative bioavallability of a sustained
release preparation of amitriptyline and conven-
tional tablets.
Eur J Clin Pharmacol, 1977, 12 : 187-190
- 68 - KELLER MB, SHAPIRO RW,
"Double depression" : Superimposition of acute
depressive episodes on chronic depressive disor-
ders.
Am J Psychiatry, 1982, 139 (4) : 438-442
- 69 - LARREY D, PESSAYRE D, BENHAMOU JP,
Polymorphisme génétique du métabolisme hépatique
des médicaments.
Gastroenterol Clin Biol, 1985, 9 : 522-531
- 70 - LE FUR G,
A propos du mécanisme d'action supposé des
antidépresseurs.
Encéphale, 1980, 6 : 303-313
- 71 - LE FUR G,
Mode d'action des antidépresseurs.
Sémi Psy Biol Hôp Ste Anne, 1981, 2 : 83-97
- 72 - LOO H, BENYACOUB AK, ROVEI V, ALTAMURA CA, VADROT
M, MORSELLI PL,
Long-term monitoring of tricyclic antidepressant
plasma concentration.
Br J Psychiat., 1980, 137 : 444-451
- 73 - MAHMOUD NM,
Imipramine plasma level differences in depression
types.
Psychology, Psychiatry and Behavior, 1979, 4 (2) :
109-114

- 74 - MALAUZAT D, LEGER JM, THARAUD M, HERMANN C, CLEMENT JP, PAREAUD F, LOMBERTIE E,
Intérêts et limites des dosages plasmatiques dans la prescription courante des antidépresseurs.
Ann Med Psychol, 1984, 142 (8) : 1110-1117
- 75 - MARTINEZ L,
Dosages plasmatiques et antidépresseurs. A propos de la mise au point de la posologie utile des traitements ambulatoires.
Thèse : Med, Besançon : 1981, 105 : 187 p
- 76 - MELTZER HY,
Plasma creatine phosphokinase levels in rats following lysergic acid diethylamide.
Psychopharmacologia (Berl), 1975, 44 : 91-93
- 77 - MENDELWICZ J,
Manuel de psychiatrie biologique.
Paris : Masson Edit, 1988, 254 p.
- 78 - MONTGOMERY SA, Mc AULEY R, MONTGOMERY DB, DAWLING S, BRAITHWAITE RA,
Efficacité clinique, effets secondaires et concentrations plasmatiques de la maprotiline et de l'amitriptyline.
Br J Clin Pratice, 1980, Suppl 7 : 60-66
- 79 - MORSELLI PL,
Apport de la pharmacocinétique au suivi des malades psychiatriques.
L'Evolution Psychiatrique, 1980, 45 (1) : 751-759
- 80 - MORSELLI PL, ZARIDIAN E,
Pharmacocinétique des médicaments psychotropes.
E.M.C., Psy. 6, 37860 A-.40

- 81 - NELSON JC, JATLON PI,
Neuroleptic effect on desipramine steady-state
plasma concentrations.
Am J Psychiatry, 1980, 137 (10) : 1232-1234
- 82 - NEZELOF S, BERTSCHY G, VANDEL S, BIZOUARD P,
VOLMAT R,
Réflexions sur l'observance thérapeutique dans les
traitements antidépresseurs.
Rev Franç de Psy, 7, 3, mars 1989 : 21-24
- 83 - NIELSEN M, EPLOV L, SCHEEL-KRUGER J,
The effect of amitriptyline, desipramine and
imipramine on the in vivo brain synthesis of ³H-
noradrenaline from ³H-L-dopa in the rat.
Psychopharmacologia (Berl), 1975, 41 : 249-254
- 84 - NOIRFALISE A, HEUSGHEM C, LECHAT P,
Effets indésirables des stimulants du système
nerveux central.
In : Les effets indésirables des médicaments.
Paris : Masson Edit, 1973 : 735-737
- 85 - OLIVIER-MARTIN R,
Facteurs psychologiques, observance et résistance
aux traitements antidépresseurs.
Encéphale, 1986, 12 : 197-203
- 86 - OLIVIER-MARTIN R, MARZIN D, BUSCHSENSCHUTZ E,
PICHOT P, BOISSIER J,
Concentrations plasmatiques de l'imipramine et de
la desmethylimipramine et effet antidépresseur au
cours d'un traitement contrôlé.
Psychopharmacologia (Berl), 1975, 41 : 187-195

- 87 - PASCALIS G, WARGNY E, LAMIABLE D, HAVET JM,
Clomipramine et déméthylclomipramine. Corrélation
taux plasmatiques/efficacité chez 24 déprimés.
Encéphale, 1987, 13 : 239-244
- 88 - PATY J, BOURGEOIS M,
Les risques des potentialisations des psychotropes
par le dipropylacétamide (16 observations).
Encéphale, 1978, 4 : 251-265
- 89 - POLLOCK BG, PEREL JM, SWAMI NATHAN R, KUPFER DJ,
Acute antidepressant effect following pulse
loading with intravenous and oral clomipramine.
Arch Gen Psychiatry, 1989, Jan, 46 : 29-35
- 90 - PRESKORN SH, HARTMAN BK, IRWIN GH, HUGHES CW,
Role of the central adrenergic system in mediating
amitriptyline-induced alteration in the mammalian
blood-brain barrier in vivo.
J Pharmacol Exper Thera, 1982, 223 (2) : 388-395
- 91 - REIS DE OLIVEIRA I, DO PRADO-LIMA PAS,
L'apport des dosages plasmatiques des antidépres-
seurs tricycliques au traitement des dépressions.
Annales de Psychiatrie, 1989, 4 (3) : 254-259
- 92 - RISCH SC, LEIGHTON Y.HUEY, JANOWSKY DS,
Plasma levels of tricyclic antidepressants and
clinical efficacy : Review of the literature. Part
I.
J Clin Psychiatry, 1989, 40 (1) : 4-16
- 93 - RISCH SC, LEIGHTON Y.HUEY, JANOWSKY DS,
Plasma levels of tricyclic antidepressants and
clinical efficacy : Review of the literature. Part
II.
J Clin Psychiatry, 1989, 40 (2) : 58-69

- 94 - ROSLOFF BN, DAVIS JM,
Effect of Iprindole on norepinephrine turn-over
and transport.
Psychopharmacologia (Berl), 1974, 40 : 53-64
- 95 - RUDORFER MV, POTTER WZ,
Pharmacokinetics of antidepressants.
In : HELTZER HY, Ed : Psychopharmacology, the
third generation of progress. Raven Press. New
York, 1987 : 1353 - 1363
- 96 - SANDOZ M, VANDEL S, VANDEL B, BONIN B, ALLERS G,
VOLMAT R,
Biotransformation of amitriptyline in alcoholic
depressive patients.
Eur J Clin Pharmacol, 1983, 24 : 615-621
- 97 - SANDOZ M, VANDEL S, VANDEL B, BONIN B, HORY B,
HILLIER Y St, VOLMAT R,
Metabolism of amitriptyline in patients with
chronic renal failure.
Eur J Clin Pharmacol, 1984, 26 : 227 - 232
- 98 - SCHILDKRAUT JJ,
Norepinephrine metabolites as biochemical criteria
for classifying depressive disorders and predic-
ting responses to treatment : preliminary
findings.
Am J Psychiatry, 1973, 130 (6) : 695-698
- 99 - SECHTER D,
La conduite d'un traitement antidépresseur.
Sém Psy Biol Hôp Ste Anne, 1981, 10 : 35-41

- 100 - SCHULZ P, BALANT-GORCIA AE, KUBLI A, GERTSCH-GENET C, GARRONNE G,
Elimination and pharmacological effects following single oral doses of 50 and 75 mg of amitriptyline in man.
Arch Psychiatr Nervenkr, 1983, 233 : 449-455
- 101 - SHADER RI, GREENBLATT DJ,
Clinical indications for plasma level monitoring of psychotropic drugs.
Am J Psychiatry, 1979, 136 (12) : 1590-1591
- 102 - SIMON P, COLONNA L,
Antidépresseurs.
In : GIROUD JP, MATHE G, MEYNIEL G, Ed : Pharmacologie clinique - bases de la thérapeutique 2. Paris, ESF, 1979 : 1632-1649
- 103 - SPIKER DG, KUPFER DJ,
Placebo response rates in psychotic and non-psychotic depression.
J affective Disord, 1988, 14 : 21-23
- 104 - SULLIVAN JI, DACKIS Ch, STANFIELD Ch,
In vivo inhibition of platelet MAO activity by tricyclic antidepressants.
Am J Psychiatry, 1977, 134 (2) : 188-190
- 105 - TASSIN JP,
Evolution des idées sur le mécanisme d'action des antidépresseurs : le concept d'hétéro-régulation des récepteurs.
Psychiatrie & Psychobiologie, 1986, 1 (1) : 62-72

- 106 - Van AMERONGEN P,
Associations médicamenteuses dangereuses en
psychiatrie.
Le Perfectionnement du Praticien, 1973, 121 : 29-
38
- 107 - VANDEL B, SANDOZ M, VANDEL S, ALLERS G, VOLMAT R,
Biotransformation of amitriptyline in depressive
patients : Urinary excretion of seven metabolites.
Eur J Clin Pharmacol, 1982, 22 : 239-245
- 108 - VANDEL B, VANDEL S, ALLERS G, GRAPPE F, VOLMAT R,
Evolution comparée des concentrations plasmatiques
de prolactine au cours des traitements antidépres-
seurs.
Thérapie, 1981, 36 : 87-94
- 109 - VANDEL B, BONIN B, VANDEL S,
Pharmacocinétique des psychotropes : intérêt en
pratique psychiatrique.
Sem Hop Paris, 1982, 58 : 2597-2605
- 110 - VANDEL B, VANDEL S, JOUNET JM, ALLERS G,
VOLMAT R,
Clomipramine et desméthylclomipramine. Relation
entre les concentrations plasmatiques et l'effet
clinique.
Encéphale, 1981, 7 : 601-608
- 111 - VANDEL B, VANDEL S, ALLERS G, BECHTEL P, VOLMAT R,
Interaction between amitriptyline and phenothia-
zine in man : effect on plasma concentration of
amitriptyline and its metabolite morntriptyline and
the correlation with clinical response.
Psychopharmacology, 1979, 65 : 187 - 190

- 112 - VANDEL B, VANDEL S, JOUNET JM, ALLERS G, VOLMAT R,
Relationship between the plasma concentration of
clomipramine and desmethylclomipramine in
depressive patients and the clinical response.
Eur J Clin Pharmacol, 1982, 22 : 15-20
- 113 - VANDEL B, VANDEL S,
Facteurs pharmacocinétiques et résistance aux
traitements antidépresseurs.
Encéphale, 1986, 12 : 217-222
- 114 - VANDEL S, VANDEL B, BONIN B, CAMEJO Z, SANDOZ M,
ALLERS G, VOLMAT R,
Biological markers in depression. Monoamine
metabolites in urine of depressed patients and
normal subjects.
Pharmacopsychiat, 1985, 18 : 347-350
- 115 - VANDEL S, SANDOZ M, VANDEL B, BONIN B, ALLERS G,
VOLMAT R,
Biotransformation of amitriptyline in man :
interaction with phenothiazines.
Neuropsychobiology, 1986, 15 : 15-19
- 116 - VANDEL S, BERTSCHY G, JOUNET JM, VANDEL B,
Apport du dosage sanguin des antidépresseurs
tricycliques dans le traitement des dépressions.
Technique, Epidémiologie descriptive. Test de
prédilection de posologie.
3ème prix de Pharmacologie clinique, Syva
Biomérieux - 1, 1989
- 117 - VANDEL S, SANDOZ M, VANDEL B, BERTSCHY G, ALLERS
G, VOLMAT R,
Interaction pharmacocinétique entre la clomipra-
mine et les phénothiazines.
Thérapie, 1987, 42 : 67-68

- 118 - VANDEL S, VANDEL B, BIZOUARD P, ALLERS G, BECHTEL P, VOLMAT R,
Surveillance d'un traitement antidépresseur par amitriptyline et nortriptyline à l'aide de la mesure des concentrations plasmatiques : application pratique.
CR Congr Psychiatr Neurol Lang Fr, 1979 : 885-894
- 119 - VANDEL S, BERTSCHY G, NEZELOFF S, BONIN B, VOLMAT R,
Tricyclic antidepressant plasma level monitoring : intraindividual variability in everyday practice.
Eur J Clin Pharmacol, 1990, 39 : 611-612
- 120 - VANDEL S, VANDEL B, SANDOZ M, ALLERS G, BECHTEL P, VOLMAT R,
Clinical response and plasma concentration of amitriptyline and its metabolite nortriptyline.
Eur J Clin Pharmacol, 1978, 14 : 185-190
- 121 - VANDEL S, BERTSCHY G, JOUNET MJ, ALLERS G,
Valpromide increases the plasma concentrations of amitriptyline and its metabolite nortriptyline in depressive patients.
Ther Drug Monit, 1988, 10 (4) : 386-389
- 122 - VERHOEVEN WMA,
Action thérapeutique éventuelle des neuropeptides dans les syndromes dépressifs.
Encéphale, 1986, 12 : 285-289
- 123 - VIALA A, CANO JP, DURAND A,
Etude du métabolisme et des taux sanguins des antidépresseurs. Vers une rationalisation de leur emploi en thérapeutique.
Encéphale, 1980, 6 : 315-332

- 124 - VOLMAT R, VANDEL S, BECHTEL P, ALLERS G, VANDEL B,
Contrôle du traitement thymoanaleptique par la
mesure des concentrations plasmatiques de
l'amitriptyline et de son métabolite, la nortrip-
tyline.
Biological Psychiatry Today, 1979 : 969-974
- 125 - VOLMAT R, BECHTEL P, ALLERS G, VANDEL B, VANDEL S,
Mesure de la concentration plasmatique et effet
antidépresseur de l'amitriptyline.
Thérapie, 1977, 32 : 309-319
- 126 - ZARIFIAN E, LOO H,
Perspectives pharmacocinétique dans le maniement
des psychotropes.
Persp Psychiatr, 1980, 2 (76) : 99-102
- 127 - ZARIFIAN E, COTTEREAU MJ, CUCHE J, LOO H, DENILER
P,
Intérêt des données pharmacocinétiques au cours des
traitements des psychotropes par l'halopéridol.
J Hôp Ste Anne, 1979, 5 (3) : 197-203

	Pages
INTRODUCTION	5
 PREMIERE PARTIE : GENERALITES	
I. <u>Propriétés pharmacologiques et mécanisme d'action des antidépresseurs tricycliques</u>	9
I. 1. Généralités	9
I. 2. Rappel métabolique sur les monoamines cérébrales	9
I. 2. 1. Métabolisme des catécho- lamines	9
I. 2. 2. Métabolisme de la séroto- nine 5 HT	13
I. 3. Effet supposé des antidépresseurs tricycliques sur le métabolisme des monoamines cérébrales	15
I. 3. 1. Effet sur le métabolisme NE'	15
I. 3. 1. 1. Effet d'une admi- nistration courte	15
I. 3. 1. 2. Effet d'une admi- nistration pro- longée	15
I. 3. 2. Effet sur le métabolisme de la 5 HT	15
I. 3. 2. 1. Effet d'une admi- nistration courte	15
I. 3. 2. 2. Effet d'une admi- nistration pro- longée	16
I. 3. 3. Activité IMAO des anti- dépresseurs tricycliques .	16
I. 4. Définition de l'amitriptyline par rapport aux autres substances psychotropes	17
I. 4. 1. Propriétés de l'amitrip- tyline	17

I. 4. 2. Sort du médicament dans l'organisme	18
I. 4. 3. Effet supposé de l'amitrip- tyline sur le métabolisme des monoamines cérébrales	19
II. <u>Pharmacocinétique des antidépresseurs tricycliques</u>	21
II. 1. Généralités	21
II. 2. Définition des différents paramètres	24
II. 3. Les différentes étapes de la pharmacocinétique des anti- dépresseurs tricycliques	26
II. 3. 1. Les premières étapes	26
II. 3. 2. La biotransformation	27
II. 3. 3. L'excrétion.....	33
II. 3. 4. L'état d'équilibre	33
II. 4. Relation entre concentration plasmatique et effet théra- peutique des antidépresseurs tricycliques	38
III. <u>Historique du drug monitoring des anti- dépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon</u>	41
IV. <u>Principes généraux des dosages plasma- tiques des antidépresseurs tricycliques au C.H.R. de Besançon</u>	45
. Description d'une méthode utilisant la chromatographie en phase gazeuse (CPG)	46
. Matériel et méthode	47
. Résultats	49

DEUXIEME PARTIE : CADRE, SUJETS ET METHODE

. <u>Le service de psychiatrie et psychologie médicale du C.H.R. de Besançon</u>	55
I. Description et équipement du service	55
II. Encadrement	57
Carte de la ville de Besançon	60
. <u>Matériel, sujets et méthode</u>	61
. <u>Difficultés rencontrées</u>	63

TROISIEME PARTIE : RESULTATS

. <u>Résultats</u>	67
- Tableau VII et commentaires	70
- Tableau VIII " "	72
- Tableau IX " "	74
- Tableau X " "	77
- Tableau XI " "	81
. <u>Discussion</u>	83

QUATRIEME PARTIE : INTERETS ET LIMITES

Introduction	91
I. <u>Intérêts des dosages plasmatiques</u>	92
I. 1. Détermination d'une posologie efficace individuelle	92
I. 2. Détection précoce d'une inefficacité thérapeutique	92
I. 3. Contrôle des effets indésirables	92
I. 4. Contrôle et amélioration de l'observance du traitement	93
I. 5. Surveillance du traitement	93

I. 6. Utilisation de la relation concentrations plasmaticques et effet thérapeutique	94
I. 7. Incidence des dosages plasmaticques sur la pra- tique psychiatrique quo- tidienne au C.H.R. de Besançon	96
I. 8. Autres intérêts	97
II. <u>Limites des dosages plasmati-</u> <u>ques</u>	101
II. 1. Les limites sur le plan technique	101
II. 2. Les limites sur le plan clinique	101
CONCLUSION ET SUGGESTIONS	105
ANNEXE I	109
ANNEXE II	125
ANNEXE III	133
BIBLIOGRAPHIE	147