



HAL
open science

Pharmacogénétique de la clozapine et intérêt de l'association avec la fluvoxamine

Nicolas Le Nezn

► **To cite this version:**

Nicolas Le Nezn. Pharmacogénétique de la clozapine et intérêt de l'association avec la fluvoxamine. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02397677

HAL Id: dumas-02397677

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02397677>

Submitted on 6 Dec 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

**THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE
SPECIALITE PSYCHIATRIE**

**PHARMACOGENETIQUE DE LA CLOZAPINE ET
INTERET DE L'ASSOCIATION AVEC LA
FLUVOXAMINE**

Par
LE NEZN Nicolas
Né le 25/10/1989 à Brest

Présentée et soutenue publiquement
le 25/10/2019

Président du jury et directeur de thèse :
Mr le Professeur Olivier GUILLIN

Membres du jury :
Mme le Professeur Soumeya BEKRI
Mr le Professeur Bertrand MACE
Mr le Dr Laurent IMBERT
Mr le Dr Bilal BENDIB

ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Agnès LIARD
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CHB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER (<i>urnombre</i>)	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HCN	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian SCHWARZ	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Hervé TILLY (<i>urnombre</i>)	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate ACHAMRAH	HCN	Nutrition
Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel BESNIER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent MARGUET	HCN	Histologie
Mme Chloé MELCHIOR	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	UFR	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy BELLIEN (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEUIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Thomas CASTANHEIRO-MATIAS	Chimie Organique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

PAU-PH

M. Mikaël **DAOUPHARS**

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
----------------------------	---------

ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

M. Abdel MOUHAJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
------------------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim EL OMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX** UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN** UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mr Antoine OVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var TAN	Immunologie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ – Saint Julien Rouen

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Table des matières

Abréviations	18
Partie 1 : Notions de pharmacologie médicale	20
I. Pharmacocinétique.....	21
A. Absorption.....	21
B. Distribution.....	22
C. Métabolisme des médicaments	23
D. Excrétion	24
II. Cytochrome P450	25
A. Histoire.....	25
B. Nomenclature.....	26
C. Localisation.....	26
D. Fonctions.....	27
E. Polymorphismes	31
F. Induction et inhibition	32
G. Focus sur le CYP1A2	34
III. Réponse thérapeutique.....	36
A. Aspects pharmacologiques	36
B. Des psychotropes	36
IV. Suivi thérapeutique pharmacologique.....	37
A. Intérêt-recommandations.....	37
B. En psychiatrie	38
C. Des antipsychotiques	39
Conclusion	39
Partie 2 : Clozapine	40
I. Histoire	40
A. Histoire des neuroleptiques.....	40
B. Histoire de la clozapine	42
II. Antipsychotiques	43
A. Antipsychotiques de 1 ^{ère} génération.....	43
B. Les antipsychotiques de 2 ^{nde} génération.....	44
III. Indications	45
IV. Résistance aux traitements dans la schizophrénie	47
A. Schizophrénie résistante	47
B. Schizophrénie ultra-résistante	47

V. Pharmacodynamie	50
VI. Pharmacocinétique	50
A. Absorption.....	51
B. Distribution.....	51
C. Métabolisme	51
D. Elimination	52
VII. Suivi thérapeutique pharmacologique.....	53
A. Relation concentration - efficacité.....	53
B. Relation concentration - tolérance	54
C. Rapport Concentration/Dose (C/D).....	55
VIII. Tolérance.....	55
A. Sédation	55
B. Hypersialorrhée.....	56
C. Effets indésirables cardio-vasculaires	56
D. Constipation	57
E. Prise de poids et effets indésirables métaboliques.....	57
F. Convulsions.....	58
G. Effets indésirables hématologiques.....	58
IX. Clozapine et Norclozapine.....	59
A. Pharmacocinétique	60
B. Réponse.....	60
C. Tolérance.....	61
Conclusion	63
Partie 3 : Pharmacogénétique	64
I. En médecine	64
A. Médecine personnalisée	64
B. Notions de génétique.....	64
C. Recommandations.....	66
D. Aspect pratique.....	67
II. En psychiatrie	68
A. Pharmacocinétique	68
B. Pharmacodynamie.....	69
C. Tolérance.....	69
D. Exemple du CYP2D6	69
E. Exemple des antidépresseurs.....	71
III. De la schizophrénie	72

A. Pharmacocinétique	72
B. Réponse	73
C. Tolérance	73
D. Recommandations	74
IV. De la clozapine	74
A. Pharmacocinétique – CYP1A2	75
B. Réponse	76
C. Tolérance	79
D. En France	81
E. Au total	81
Conclusion	82
Partie 4 : Association à la Fluvoxamine	84
I. Généralités sur la Fluvoxamine	84
II. Pharmacocinétique	84
A. Suivi thérapeutique pharmacologique	84
B. Ratio CLZ/DMC	85
C. Demi-vie plasmatique	85
D. Tabac	86
III. Efficacité	86
IV. Tolérance	87
1. Effets indésirables métaboliques	88
2. Convulsions	88
3. Autres effets secondaires	89
Conclusion	89
Partie 5 : Etude	90
Résumé	90
I. Introduction	91
II. Matériel et méthode	92
A. Génotypage du CYP450	92
B. Pharmacocinétique	92
C. Efficacité	93
D. Tolérance	94
III. Résultats	95
A. Génotypage du CYP450	95
B. Pharmacocinétique	97
C. Efficacité	103

D. Tolérance.....	103
IV. Discussion.....	107
A. Génotypage du CYP450.....	107
B. Pharmacocinétique	108
C. Efficacité	110
D. Tolérance.....	111
V. Applications cliniques.....	116
A. Sur l'efficacité.....	116
B. Sur la tolérance.....	119
Conclusion	121
Annexes	122
Bibliographie	127
Résumé	154

Abréviations

ABM : Agence de Biomédecine

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AGNP-TDM : Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APA : American Psychiatric Association

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

C/D : rapport Concentration plasmatique / Dose administrée quotidiennement

CE50 : concentration plasmatique du médicament entraînant 50% de l'effet maximum

CGI : Clinical Global Impression

CLZ : Clozapine

CLZ/DMC : concentration plasmatique en Clozapine/concentration plasmatique en N-Desmethylozapine

DMC/CLZ : concentration plasmatique en N-Desmethylozapine/concentration plasmatique en Clozapine

CLZ + DMC : somme ces concentrations plasmatiques en clozapine et N-desmethylozapine

Cmax : concentration plasmatique maximale

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CNV : Copy Number Variations

CPIC : Consortium International pour l'implantation de la Pharmacogénétique en pratique Clinique

CYP1A2 : isoforme 1A2 du cytochrome P450

CYP1A2*1F : polymorphisme génétique C>A intron 1 du gène du CYP450 isoforme 1A2

CYP1A2*1/1 : absence de polymorphisme du CYP1A2 détectée

CYP1A2*1/*1F : présence du polymorphisme CYP1A2*1F à l'état hétérozygote

CYP1A2*1F/*1F : présence du polymorphisme CYP1A2*1F à l'état homozygote

CYP 450 : cytochrome P450

DMC : N-desmethylozapine (ou norclozapine)

DPWG : Dutch Pharmacogenetics Working Group

DUP : Duration of Untreated Psychosis
FDA : Food and Drug Administration
FMO : Flavin-containing monooxygenase
GAF : Global Assessment of Functioning
GASS : Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale
GASS-CLZ : Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale adaptée à la clozapine
GWAS : Genome-Wide Association Study
HAS : Haute Autorité de Santé
HLA : Human Leucocyte Antigen
HTS : High Throughput Sequencing
ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine
NFS : numération formule sanguine
PANSS : Positive and Negative Syndrome Scale
PgP : Glycoprotéine P
RCP : résumé des caractéristiques du produit
RCTs : Randomized Controlled Trials
RNPGx : Haute Autorité de Santé
ROC : Receiver Operating Curves
SNP : Single Nucleotide Polymorphism
STP : suivi thérapeutique pharmacologique
Tmax : durée pour atteindre la concentration plasmatique maximale
UGT : Uridine 5'-diphospho -glucuronyl transférase
UMD : Unité pour Malades Difficiles

Partie 1 : Notions de pharmacologie médicale

La réponse à un médicament donné est variable entre deux individus (**variabilité inter-individuelle**), et pour un même individu à plusieurs instants de sa vie (**variabilité intra-individuelle**).

Un même médicament administré à deux patients différents n'aboutira pas à la même concentration plasmatique (**variabilité pharmacocinétique**), et une même concentration ne produira pas les mêmes effets chez deux patients différents (**variabilité pharmacodynamique**).

Les facteurs de variabilité inter-individuelle peuvent être classés en 2 catégories :

- Facteurs génétiques
- Facteurs acquis

Les **facteurs génétiques** impliqués sont essentiellement des polymorphismes induits par la substitution d'un nucléotide par un autre (Single Nucleotide Polymorphisms ou SNP), l'insertion ou délétion d'un ou plusieurs nucléotides, des variations du nombre de copies de régions entières du gène (Copy Number Variation ou CNV).

Parmi les **facteurs acquis**, on distinguera :

- Facteurs physiologiques : âge, sexe, poids...
- Facteurs environnementaux : tabac, alimentation, interactions médicamenteuses...

Ces derniers sont également des facteurs de variabilité intra-individuelle.

La **pharmacocinétique** est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme, ou encore de l'action de l'organisme sur les médicaments.

Cette discipline permet d'ailleurs de faire un lien entre les posologies des médicaments et les concentrations plasmatiques de ceux-ci.

Le rapport Concentration plasmatique du médicament / Dose administrée en mg/j (**C/D**) en est un le reflet.

I. Pharmacocinétique

Le devenir des médicaments peut être divisé en 4 étapes : l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion.

A. Absorption

L'absorption est la 1^{ère} étape à laquelle est soumise un médicament dans l'organisme. Elle s'intéresse aux phénomènes impliqués depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine.

Il existe différentes voies d'administration :

- ➔ Voie systémique : orale, intra-veineuse, intra-artérielle, sous-cutanée...
- ➔ Voie locale : intra-thécale, intra-articulaire, intra-oculaire...

On distingue les voies où les médicaments rejoignent la circulation générale **directement** (intra-veineuse, intra-artérielle) ou au travers de la paroi capillaire (sous-cutanée, intra-musculaire), et celles où ils la rejoignent après un **1^{er} passage hépatique** (voie orale).

Le choix de la voie sera notamment dicté par la rapidité et la durée souhaitées pour l'effet.

Une fois dans la lumière gastro-intestinale, le médicament administré par voie orale subit une **dissolution**, puis traverse la barrière digestive soit par diffusion passive soit par transport actif.

La **diffusion passive** au travers de la barrière gastro-intestinale dépend essentiellement de la concentration de sa forme non ionisée et de sa liposolubilité. Un acide faible sera plus facilement absorbé au niveau gastrique alors qu'une base faible le sera plus au niveau intestinal du fait des différences de pH entre ces deux milieux. Les molécules de bas poids moléculaires traverseront plus facilement.

A la différence de la diffusion passive qui ne consomme pas d'énergie et n'est pas spécifique d'un médicament, le **transport actif** fait intervenir des transporteurs de la barrière intestinale spécifiques, pouvant être inhibés ou induits par d'autres médicaments. Le transporteur le plus impliqué semble être la glycoprotéine P (PgP).

Parfois, les médicaments peuvent subir une biotransformation intestinale de par l'action enzymatique des CYP450 entérocytaires, qui lorsqu'elle limite l'absorption est appelée **effet de 1^{er} passage intestinal**.

Lors de l'administration par voie orale, le médicament peut aussi subir des biotransformations hépatiques, qui seront abordées dans la partie « métabolisme des médicaments ».

Ainsi, l'absorption d'un médicament administré par voie orale va dépendre de :

- ➔ Sa forme galénique (libération, dissolution...)
- ➔ Ses propriétés physico-chimiques (masse moléculaire, liposolubilité, pKa)
- ➔ Des transporteurs entérocytaires
- ➔ D'un effet de 1^{er} passage intestinal ou hépatique
- ➔ Des facteurs physiologiques, pathologiques ou médicamenteux modifiant le pH, la vidange gastrique ou la motilité intestinale.

Le reflet de cette absorption est la **biodisponibilité**, définie comme le rapport de la dose administrée sur la forme parvenant inchangée dans la circulation générale, et la vitesse à laquelle se réalise ce processus. Elle sera de 100% pour les médicaments administrés par voie intra-veineuse, et dépendante de l'absorption et des effets de 1^{er} passage pour les médicaments administrés par voie orale.

La vitesse est caractérisée par le **Tmax**, soit le temps nécessaire pour atteindre la concentration plasmatique maximale **Cmax**.

Ainsi, les médicaments à faible biodisponibilité seront plus vulnérables aux interactions médicamenteuses.

B. Distribution

Après avoir atteint la circulation générale, le médicament est transporté par le sang jusqu'aux différents tissus cibles pour y subir l'étape de diffusion tissulaire.

Le **transport sanguin** est réalisé en partie par les protéines plasmatiques sur lesquelles elles peuvent se fixer de manière réversible. Seule la part sous forme libre (ou non liée) est pharmacologiquement active, la forme liée pouvant être considérée comme une réserve. Les principales protéines impliquées sont l'albumine, l' α 1-glycoprotéine, les globulines.

Il est important de noter que les interactions médicamenteuses au niveau des transporteurs plasmatiques et les situations d'hypoalbuminémie n'ont que peu de conséquences sur le plan clinique, les modifications des concentrations n'étant que transitoires (Benet & Hoener, 2002).

La **diffusion tissulaire** va être dépendante de la fraction liée aux protéines plasmatiques, du débit sanguin, de son affinité pour les protéines tissulaires, de sa liposolubilité, de la participation de transporteurs membranaires.

Il existe des transporteurs membranaires d'**influx** assurant l'entrée du médicament dans la cellule (dans le foie par exemple) et ainsi sa concentration dans certains organes en particulier, alors que les transporteurs membranaires d'**efflux** (exemple de la glycoprotéine P) vont limiter la diffusion de médicaments dans certains organes.

Au niveau cérébral, la distribution est plus importante pour les molécules liposolubles. La glycoprotéine P y est particulièrement impliquée au niveau de la barrière hémato-encéphalique (Crettol et al., 2006).

Le reflet de cette distribution est le **volume de distribution**, caractérisé par le rapport de la quantité de médicament dans l'organisme sur la concentration plasmatique du médicament.

Bien que les concentrations médicamenteuses diffèrent entre les tissus, il est considéré à l'état d'équilibre que la concentration sanguine est le reflet de la concentration tissulaire. De plus, le rapport forme liée sur forme totale étant le plus souvent constant la mesure de la concentration plasmatique totale est suffisante pour le suivi thérapeutique pharmacologique.

C. Métabolisme des médicaments

Les médicaments peuvent également subir des biotransformations assurées par des réactions enzymatiques donnant naissance à des **métabolites**, essentiellement au niveau **hépatique**.

La but de cette transformation est notamment de rendre les composés plus hydrophiles afin de faciliter leur élimination dans les urines et les fèces. Il s'agit d'un mécanisme de défense de l'organisme, ayant pour objectif de rendre des molécules moins actives et ainsi moins toxiques.

Dans certains cas, le médicament en lui-même est une prodrogue inactive, c'est alors son métabolite qui aura l'action pharmacologique (exemple de la valganciclovir ou de la dépamide qui est métabolisée à 90% en acide valproïque).

La métabolisation est essentiellement hépatique et s'effectue en 2 phases, catalysées par des systèmes enzymatiques différents :

- 1) Oxydation, réduction, hydrolyse ; par les **cytochromes P450** (Nelson et al., 1996)
- 2) Sulfoxydation, glucuronidation, acétylation, méthylation ; par les UDP-glucuronyl transférases (UGT) (Weinshilboum, 2003)

1) Phase 1 du métabolisme

Les réactions de phase 1 sont des réactions de **fonctionnalisation** assurées par le CYP450. Son rôle est développé dans la partie « Cytochrome P450 ».

Les CYP450 sont localisés dans les microsomes de divers organes, et tout particulièrement des hépatocytes, et peuvent subir des phénomènes d'inhibition et d'induction.

Il s'agit de la voie principale de métabolisation des psychotropes.

2) Phase 2 du métabolisme

Ces réactions de **conjugaison** sont assurées par des enzymes cytosoliques, et consistent en des réactions de glucuroconjugaison principalement, mais aussi de glycoconjugaison, de sulfoconjugaison...

A titre d'exemple, le paracétamol est principalement métabolisé par glucuroconjugaison.

D. Excrétion

L'excrétion est l'étape finale du devenir du médicament dans l'organisme, et concerne le médicament sous sa forme inchangée et son ou ses métabolites.

Elle est réalisée par voie urinaire et par voie biliaire, ainsi un processus physio-pathologique modifiant le fonctionnement et ainsi la clairance rénale ou hépatique entraînera une modification de l'élimination et des concentrations plasmatiques.

La **voie urinaire** est la principale voie d'excrétion, par phénomène de diffusion glomérulaire passive et de sécrétion tubulaire.

La **diffusion passive** est assurée au niveau glomérulaire, et concerne préférentiellement des molécules de bas poids moléculaire (la fraction liée aux protéines plasmatiques telles que l'albumine ne diffusant alors pas). Elle est également dépendante de la pression sanguine.

La **sécrétion tubulaire** est un phénomène actif impliquant des systèmes de transporteurs et faisant entrer en jeu des mécanismes de compétition (exemple des pénicillines, de la metformine).

La **voie biliaire** permet l'excrétion de molécules métabolisées ou non par les hépatocytes. Elles peuvent être soumises à l'effet d'un cycle entéro-hépatique les molécules pouvant rejoindre de nouveau la circulation générale au niveau duodénal, entraînant un phénomène de **second pic plasmatique**.

Cette élimination est caractérisée par différents paramètres :

La **clairance** correspond au volume de plasma épuré par unité de temps (par heure en général). La clairance totale correspond à l'addition des clairances hépatique, rénale et des autres organes impliqués dans le métabolisme.

La **demi-vie d'élimination** correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. Elle dépend du volume de distribution et de la clairance.

Ainsi, les sources de variabilité inter et intra-individuelle au niveau pharmacocinétique sont nombreuses et impliquent toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme. Nous allons nous intéresser plus spécifiquement au rôle du CYP450, son rôle étant primordial dans le devenir des médicaments et notamment des psychotropes.

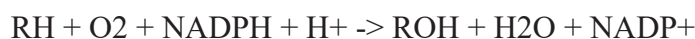
II. Cytochrome P450

Les **enzymes** sont des protéines dont la fonction est de catalyser les réactions chimiques nécessaires au fonctionnement cellulaire.

Les **cytochromes P450** (CYP450) sont une superfamille de métallo enzymes impliquées dans le métabolisme oxydatif de nombreuses molécules endogènes et de xénobiotiques.

Ce sont des hémoprotéines : elles sont constituées d'une chaîne polypeptidique (l'**apoprotéine**), reliée par une cystéine à un **hème** central qui sert de catalyseur de la réaction enzymatique.

Elles ont une action de monooxygénase, et sont ainsi impliquées dans les réactions d'oxydation de **phase 1** :



Le terme P450 provient de la spectrophotométrie, ces enzymes présentant un pic d'absorption à 450 nm lorsqu'elles sont à l'état réduit et couplées à une molécule de monoxyde de carbone. (Omura & Sato, 1962)

Leur localisation préférentielle est **hépatique**, et leur activité va dépendre de deux paramètres principaux :

- ➔ La présence de **polymorphismes génétiques**
- ➔ L'**induction ou inhibition** par des composés exogènes

A. Histoire

La 1^{ère} description date de 1958 et de la découverte d'un pigment jaune orangé dans des microsomes hépatiques de rat et de cochon (d'où la lettre « P »). (Garfinkel, 1958)

La fonction d'enzyme du CYP450 a été mise en avant dès le début des années 1960, et celle de son implication dans le métabolisme des stéroïdes et des médicaments date du milieu des années 1960.

Dans les années 1980, une étude a permis d'isoler un 1^{er} fragment d'ADN codant pour une protéine de la famille CYP450.

Par la suite, d'autres études ont permis de mettre en évidence de nombreuses formes du CYP450.

Celles-ci ont décrit alors une grande similarité entre les CYP450 identifiés chez les Humains et ceux découverts chez les bactéries.

Elles suggèrent d'un point de vue phylogénique que la super famille CYP450 a pour origine un gène ancestral commun, qui serait apparu il y a 3,5 milliards d'années chez les bactéries. (Nelson, 1999)

B. Nomenclature

Les hémoprotéines CYP450 sont classées en familles et sous-familles en fonction du nombre d'acides aminés qu'elles possèdent en commun.

Celles partageant plus de 40% d'acides aminés en commun sont classées au sein de la même **famille** désignée par un chiffre (exemple : CYP1).

Lorsqu'elles partagent plus de 55% d'acides aminés en commun, elles font alors parties de la même **sous-famille**, désignée par une lettre (exemple : CYP1A).

Enfin, au sein d'une même sous-famille, les **isoenzymes** sont distinguées par un 2nd chiffre accolé au nom de la sous-famille (exemples : CYP1A1, CYP1A2).

Chez l'Homme, il existe 57 isoenzymes faisant partie des CYP450 (codés par 57 gènes), sans spécificité de substrat (un substrat peut être métabolisé par différentes isoenzymes, et une même isoenzyme peut être impliquée dans la métabolisation de plusieurs substrats différents).

Celles-ci sont réparties en 18 familles et 44 sous-familles. Trois familles sont principalement impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques (CYP1, CYP2, CYP3), les autres étant principalement impliquées dans le métabolisme des molécules endogènes.

C. Localisation

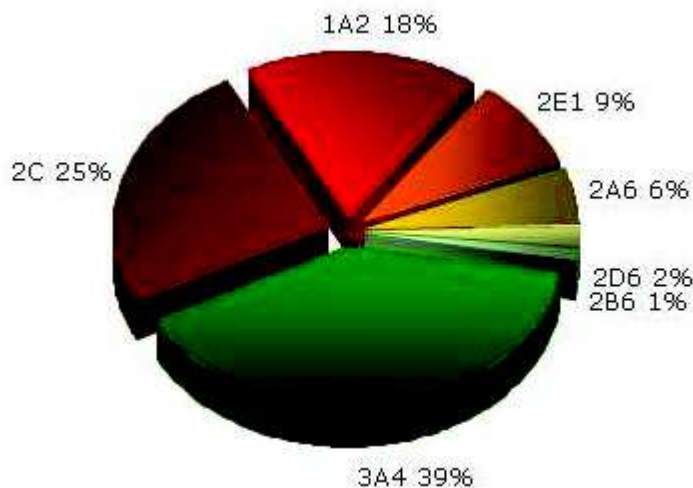
Ce sont des enzymes **ubiquitaires** présentes chez la plupart des organismes vivants (bactéries, plantes, mammifères) (Nebert et al., 1989).

Une liste des CYP450 présents dans les différents organismes est consultable à l'adresse <https://drnelson.uthsc.edu/CytochromeP450.html>

Chez les procaryotes, leur localisation est cytoplasmique.

Chez les eucaryotes, on les retrouve dans les mitochondries, et dans les microsomes (fixées aux membranes du réticulum endoplasmique).

Chez les mammifères, on les retrouve dans la majorité des tissus, mais leur prédominance est hépatique. Les fonctions du foie sont nombreuses (synthèse, élimination...), et il est rapidement en contact avec les xénobiotiques via le système porte hépatique. Les CYP450 hépatiques sont localisés principalement dans les membranes du **réticulum endoplasmique des hépatocytes**.



Répartition des CYP450 dans le foie (Montellano, 2005)

Par ailleurs, les CYP450 sont aussi exprimés dans l'intestin, les poumons, les reins, le cerveau, la peau... Leur concentration y est cependant plus faible, et leur implication dans le métabolisme des xénobiotiques moindre et pas toujours bien définie.

L'**intestin** semble être le principal organe capable de métabolisme après le foie, apportant une contribution significative au métabolisme de certains médicaments (exemple du midazolam).

Les CYP450 exprimés au niveau pulmonaire sont également sources d'intérêt, de par leur exposition aux xénobiotiques inhalés, dont certains procarcinogènes comme les hydrocarbures aromatiques présents dans la fumée de tabac (Ding & Kaminsky, 2003).

D. Fonctions

Elles agissent en tant que catalyseurs de nombreuses réactions de mono oxygénation, dont la principale est l'**hydroxylation** (mais également par des réactions de déshydratation, d'isomérisation, de réduction...).

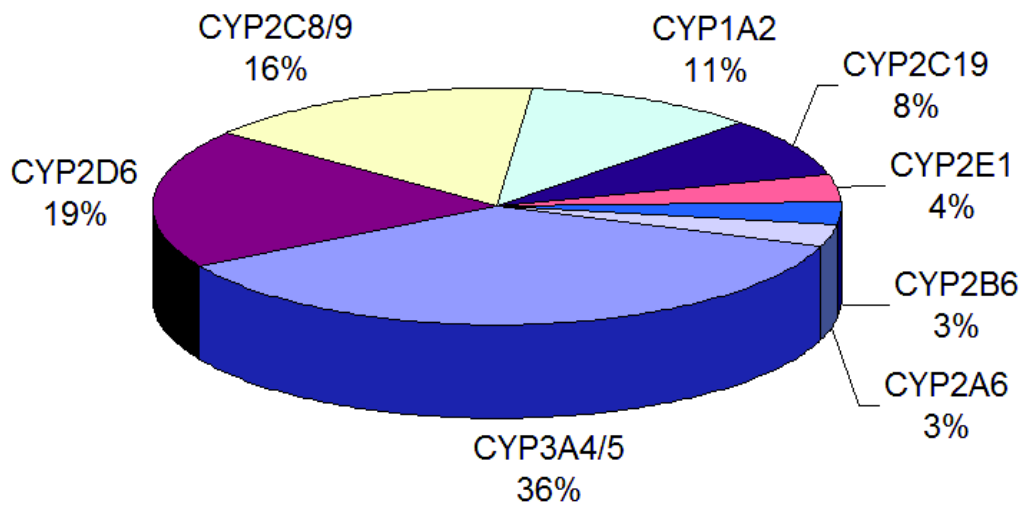
L'élément principal permettant ces réactions de biotransformation est l'hème central, et en particuliers l'atome de Fer. L'apport d'oxygène et d'électron est également nécessaire à la réaction enzymatique.

Elles ont tout d'abord un rôle dans le **métabolisme endogène** : hormones stéroïdiennes, vitamine D, acides gras, acides biliaires, acide arachidonique...

Elles assurent la production des stérols (cholestérol, ergostérol) nécessaires aux membranes plasmiques.

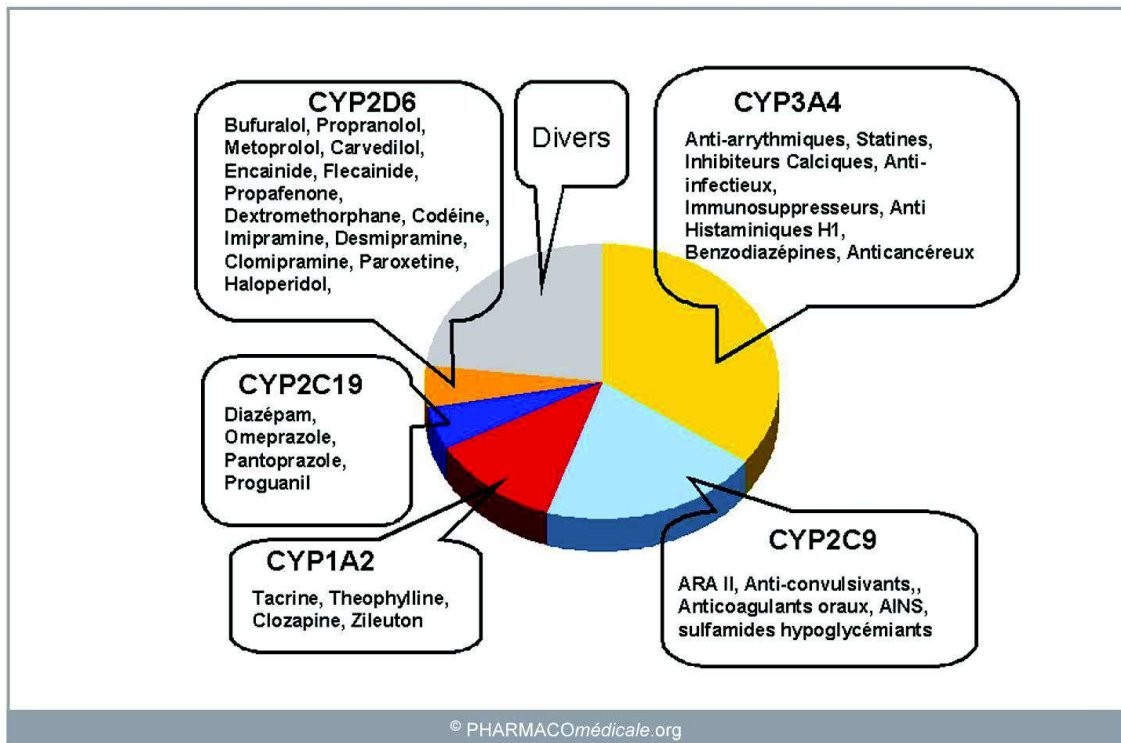
Elles sont également les principales enzymes impliquées dans le **métabolisme exogène** (xénobiotiques) : médicaments, pesticides, cancérigènes... Ces réactions ont une fonction de détoxification en évitant l'accumulation de substances potentiellement toxiques, et de protection de l'organisme en complément du système immunitaire.

En effet, de nombreux produits toxiques (tels que les additifs alimentaires, les solvants, les pesticides, les herbicides...) ont tendance à s'accumuler dans les membranes cellulaires (de par leur bas poids moléculaire et leur caractère hydrophobe) ce qui rend leur élimination par l'urine et la bile difficile. C'est alors que les CYP450 interviennent.



Répartition des xénobiotiques métabolisés par le CYP450 (Häggström & Häggström, 2014)

Trois cytochromes hépatiques sont particulièrement impliqués dans le **métabolisme des médicaments** : les CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4. Ils métabolisent environ 75% des traitements actuellement sur le marché (Rendic, 2002).



Niveau d'expression du CYP450 et principaux médicaments métabolisés (source : Collège National de Pharmacologie médicale)

Cependant, elles peuvent être aussi impliquées dans des réactions conduisant à la production de molécules toxiques pour l'organisme. Par exemple, le CYP2A6 est responsable de la biotransformation de la N-nitrytosamine contenue dans la fumée de tabac en métabolite cancérogène favorisant les cancers du poumon (Kamataki et al., 1999).

Enfin, elles peuvent être sources de phénomènes immunitaires : soit par activation de certains métabolites qui seront par la suite toxiques via des mécanismes immunoallergiques (Pessayre, 1995) ; soit lorsqu'elles sont modifiées et deviennent alors la cible d'auto-anticorps.

E. Polymorphismes

C'est à la fin des années 1970 qu'il a été démontré que les enzymes de biotransformation des xénobiotiques présentaient des particularités génétiques individuelles.

Une 1^{ère} étude met en lien l'apparition d'un effet secondaire à la débrisoquine (anti-hypertenseur) et l'activité métabolique du CYP2D6 (Mahgoub, Idle, Dring, Lancaster, & Smith, 1977).

Il est aujourd'hui possible de demander un **examen pharmacogénétique** des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments, et des psychotropes notamment.

Cet examen aura pour but de rechercher des **polymorphismes génétiques** qui pourraient avoir des conséquences phénotypiques, c'est-à-dire entraîner des **variations de l'activité enzymatique**.

Sur le plan phénotypique, on distinguera 4 groupes en fonction de l'activité enzymatique :

- ➔ Métaboliseurs **ultra-rapides**, ayant un métabolisme accéléré
- ➔ Métaboliseurs **rapides** (ou extensifs), qui ont une activité enzymatique normale
- ➔ Métaboliseurs **intermédiaires**, à l'activité enzymatique diminuée
- ➔ Métaboliseurs **lents**, qui ont une activité enzymatique nulle ou quasi-nulle.

De nombreuses études cherchent à démontrer l'hypothèse (Hicks et al., 2017) :

- ➔ Métaboliseur ultra-rapide : **pharmaco-résistance**
- ➔ Métaboliseur lent : **effets indésirables**

Cette relation n'est cependant pas aussi évidente, les métabolites ayant une action sur le plan pharmacodynamique également.

La recherche dans le domaine des polymorphismes génétiques du CYP450, essentiellement des Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs), a permis de référencer un certain nombre de polymorphismes au sein des gènes codants pour les diverses isoformes du CYP450, et d'établir leurs **conséquences phénotypiques**. Cette distribution des polymorphismes génétiques varie entre les **groupes ethniques** (McGraw & Waller, 2012).

Ces SNPs entraînent une modification de l'expression du gène, avec des modifications concernant la transcription, notamment lorsqu'ils sont localisés au sein de la région promotrice du gène.

Les polymorphismes génétiques des CYP450 impliqués dans le métabolisme des psychotropes et leurs conséquences sur le plan phénotypique seront développés dans la partie « Pharmacogénétique ».

F. Induction et inhibition

Les CYP450 peuvent voir leur activité augmentée ou diminuée par de nombreuses substances exogènes, dont tout particulièrement les médicaments.

La régulation des gènes est essentiellement transcriptionnelle, les ligands exogènes et endogènes se fixant à des récepteurs nucléaires (Guéguen et al., 2006).

L'**inhibition** du métabolisme d'un traitement peut mener à un risque augmenté d'effets indésirables par augmentation de la concentration plasmatique.

Il existe 2 types de mécanismes d'inhibition :

- ➔ **Réversible** : compétition avec le substrat au niveau du site actif
- ➔ **Irréversible** : fixation covalente au site actif (« inhibiteur suicide »)

Tous les CYP450 sont impliqués, mais le **CYP3A4** y joue un rôle prépondérant (Rendic, 2002).

Cela peut donc avoir des conséquences délétères pour l'organisme (inhibition d'une isoenzyme CYP450 par un médicament A, entraînant une augmentation plasmatique majeure d'un médicament B qui devient alors toxique).

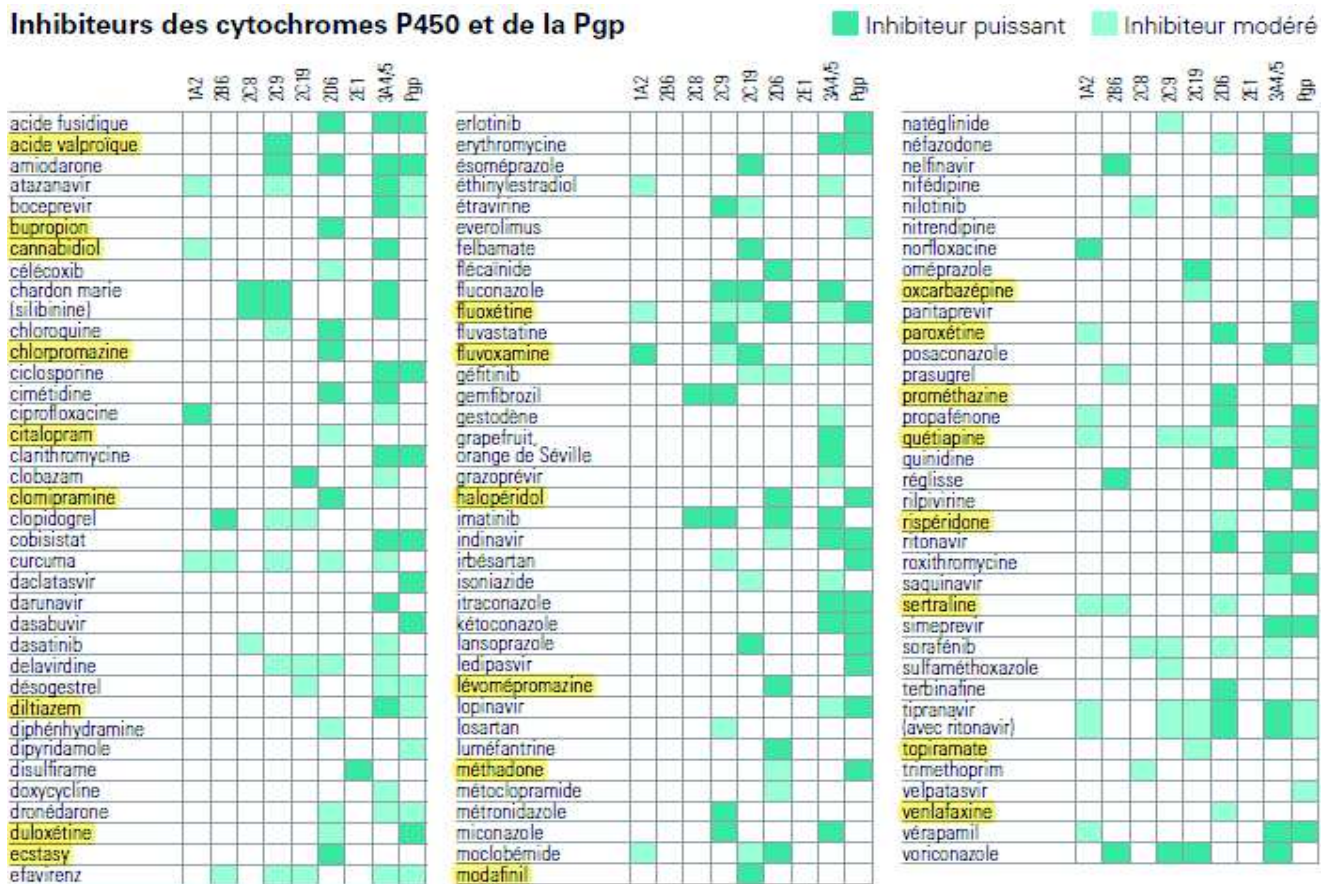
Il s'agit d'un mécanisme rapide par blocage direct de l'enzyme, dont les effets s'observent souvent en moins de 24 heures.

Cependant, il est possible de tirer profit de ce mécanisme d'inhibition, en augmentant la concentration plasmatique de traitements dont la biodisponibilité est faible, diminuant le nombre de comprimés à prendre.

Cela pourrait également valoir pour des traitements particulièrement onéreux (exemple de la cyclosporine A où l'administration de kétoconazole permettrait de réduire les doses de 60 à 80% (Gomez et al., 1995) et des traitements contre le VIH où l'administration de ritonavir en association avec d'autres antiprotéases permet d'améliorer leurs biodisponibilité).

En psychiatrie, l'inhibition du métabolisme de la clozapine par la fluvoxamine est bien documentée et sera abordée dans la partie « Association avec la fluvoxamine ».

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp



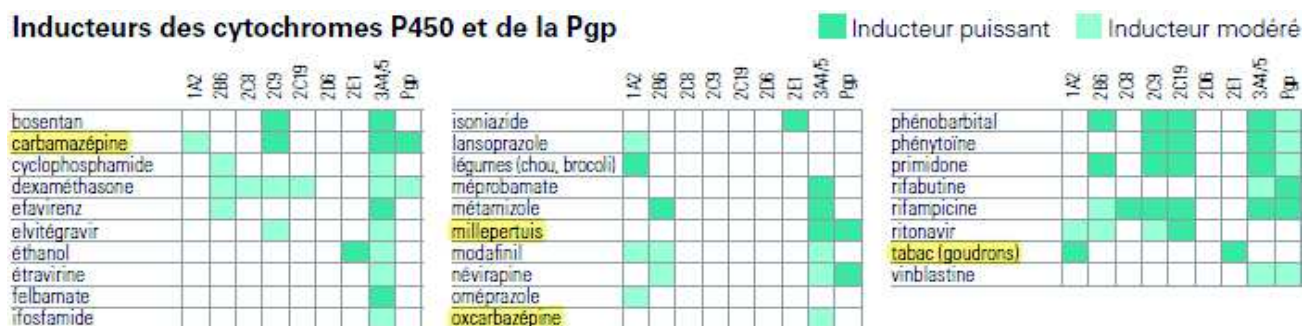
Source : Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève (2017)

L'**induction** enzymatique du CYP450 peut également être médiée par des facteurs exogènes environnementaux (tabac), ou par des interactions médicamenteuses (exemples courants : antiépileptiques (carbamazépine, phénytoïne), antituberculeux (rifampicine), millepertuis...).

Il s'agit d'un phénomène lent car faisant entrer en jeu l'expression des gènes codant pour les CYP450 concernés, en augmentant leur expression. Il faut ainsi plusieurs jours pour retrouver un métabolisme normal à l'arrêt d'un inducteur enzymatique.

L'exemple le plus fréquemment décrit est celui de l'induction de la warfarine (anticoagulant) par la carbamazépine médiée par le CYP2C9.

Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp



Source : Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève (2017)

G. Focus sur le CYP1A2

Le CYP1A2 est l'une des principales isoformes du CYP450 exprimée au niveau hépatique, étant impliquée dans le métabolisme de nombreux médicaments (clozapine, théophyllines...), de procarcinogènes et de composés endogènes (stéroïdes). Il est considéré qu'elle métabolise environ 11% des médicaments.

Le gène codant pour l'isoenzyme CYP1A2, à savoir le gène CYP1A2, a été localisé sur le chromosome 15 (bande q24.1).

Il existe une **importante variabilité inter et intra-individuelle** de l'expression et de l'activité du CYP1A2, médiée par des facteurs physio-pathologiques, environnementaux, génétiques et épigénétiques.

Plus de 15 variants alléliques du CYP1A2 ont été référencés, certains étant associés à une modification de la clairance de médicaments ou du risque d'apparition de maladies.

Concernant les psychotropes, le CYP1A2 est la principale voie de métabolisation de la **clozapine**, d'où l'intérêt particulier qui lui est ici porté. C'est également le cas concernant le métabolisme de l'olanzapine. Son activité a un impact sur l'élimination de ces médicaments.

Deux principaux SNP du CYP1A2 ont été décrits :

- **CYP1A2*1F** : polymorphisme d'un nucléotide (C>A) en 163^{ème} position de l'intron 1 du gène CYP1A2 ; associé à une **augmentation** de l'activité du CYP1A2 (Sachse et al., 1999)
- **CYP1A2*1K**, bien moins fréquent ; associé à une **diminution** de l'activité du CYP1A2

En l'absence de polymorphisme génétique, l'allèle est par définition CYP1A2*1.

Le phénotype de métaboliseur lent est plus fréquent au sein de la population asiatique et africaine. Deux principaux polymorphismes génétiques sont associés à une diminution de l'activité du CYP1A2 : CYP1A2*1C et CYP1A2*1K.

Le polymorphisme associé à une augmentation de l'activité du CYP1A2 est fréquemment retrouvé au sein des populations étudiées : **CYP1A2*1F**.

Il a été observé que la présence de ce SNP était plus élevée chez des patients surconsommant des triptans (métabolisés par le CYP1A2), (Gentile et al., 2010), et que sa présence entraînait une diminution de la concentration plasmatique en olanzapine (de 28%) (Laika et al., 2010).

Table 2. Clinically relevant CYP1A2 variant allele frequencies by racial/ethnic group.

Allele activity	Allele	Allele frequencies (%)		
		Asians	Africans	Caucasians
Decreased inducibility*	*1C	21 - 26.7	7	0.8 - 4
Increased inducibility	*1F	66 [†]	60 [§]	68
Lower inducibility*	*1K	0 - 4	3	0.3 - 0.5

Fréquences alléliques des 3 polymorphismes génétiques du CYP1A2 les plus fréquents (McGraw & Waller, 2012)

Les principaux substrats du CYP1A2 sont (Zhou et al., 2010): la caféine, la clozapine (70% du métabolisme du médicament), l'olanzapine (30-40%), la duloxétine (30-40%), la mélatonine (40-60%), les théophyllines (90-95%), la paraxanthine (80%), le riluzole (traitement de la sclérose en plaque ; 75-80%), le zolmitriptan (30-40%).

Il est également impliqué dans le métabolisme des antidépresseurs tricycliques (5-15%), la fluoxétine, la sertraline et la fluvoxamine (5-15%), la miansérine et la mirtazapine (5-15%), l'halopéridol (10%), le zolpidem (5-10%).

Les principaux inhibiteurs sont la fluvoxamine, la ciprofloxacine ; le café (par mécanisme compétitif) (Edoardo Spina, Hiemke, & de Leon, 2016) et le jus de pamplemousse.

Les principaux inducteurs sont les hydrocarbures de la fumée de tabac, les contraceptifs oraux.

Les conséquences des polymorphismes du CYP1A2 et des mécanismes d'induction et d'inhibition sur le métabolisme de la clozapine seront abordés dans la partie « Pharmacogénétique ».

Afin d'interpréter les conséquences sur le plan clinique de la variabilité pharmacocinétique, il convient de la définir et de s'intéresser en quoi elles peuvent être liées.

III. Réponse thérapeutique

A. Aspects pharmacologiques

L'hypothèse d'une relation entre la dose d'un médicament et l'effet obtenu est intuitive et a été observée il y a plus d'un siècle. Selon la **théorie d'occupation des récepteurs**, l'effet pharmacodynamique d'un médicament est corrélé au nombre de récepteurs occupés.

Si le médicament active le récepteur il s'agit d'un **agoniste**, s'il ne l'active pas il s'agit d'un **antagoniste**. Lorsque l'agoniste entraîne 100% de l'effet maximum, il s'agit d'un agoniste entier, alors que lorsqu'il entraîne moins de 100% de l'effet maximum il s'agit d'un **agoniste partiel**.

La fixation au récepteur est dépendante de son **affinité** pour celui-ci.

Le paramètre caractérisant la **puissance** d'une molécule est la **CE50**, soit la concentration plasmatique du médicament entraînant 50% de l'effet maximum.

B. Des psychotropes

Plusieurs définitions ont été proposées pour qualifier la résistance aux psychotropes, des différences pouvant être retrouvées dans la durée nécessaire avant de conclure à la résistance notamment.

Dans la schizophrénie, la pharmaco-résistance peut être définie par l'échec de 2 antipsychotiques, à une dose supérieure à l'équivalent de 600 mg de chlorpromazine durant au moins 6 semaines (Suzuki et al., 2012).

Concernant la dépression, elle peut se définir par l'échec de 2 traitements antidépresseurs de classes différentes, à dose efficace et durant une période 4 à 8 semaines (Vieta & Colom, 2011).

La très grande majorité de ces définitions s'appuie sur les doses administrées au patient quotidiennement, sans s'appuyer sur sa concentration plasmatique. Celle-ci semblant être liée à la réponse selon la théorie d'occupation des récepteurs, la partie suivante s'attache à développer l'utilité du recours au suivi thérapeutique pharmacologique.

IV. Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) s'appuie sur la mesure de la concentration plasmatique d'un médicament administré afin d'en adapter individuellement la posologie.

Cette mesure permet de prendre en compte les variables pharmacocinétiques décrites précédemment dans le choix de la posologie du traitement.

Les relations entre concentration et effet du traitement sont étudiées au cours du développement d'un médicament, aboutissant à une **zone thérapeutique** (ou intervalle thérapeutique) supposée fournir une réponse thérapeutique en limitant les effets secondaires.

Cette zone thérapeutique se rapporte à la concentration résiduelle à l'état d'équilibre, il convient ainsi d'être vigilant aux conditions de réalisation du dosage.

Le dosage des médicaments est réalisé selon deux principales méthodes : immunochimiques (rapide) et chromatographiques (très sensible et spécifique).

Il est considéré que la concentration pharmacologique est le reflet de la concentration tissulaire des médicaments, un dosage directement dans le tissu ne pouvant être réalisé que dans de rares cas.

A. Intérêt-recommandations

Le STP paraît utile dans les cas suivants :

- ➔ Zone thérapeutique étroite
- ➔ Importante variabilité pharmacocinétique interindividuelle
- ➔ Absence d'autres critères d'évaluation de l'effet
- ➔ Résistance au traitement
- ➔ Suspicion de mauvaise observance
- ➔ Suspicion de surdosage
- ➔ Polymédication

Le dosage doit être réalisé à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques et après un temps adapté depuis la dernière administration du médicament.

Il n'existe que peu de mentions du STP dans les résumés des caractéristiques du produit, seules certaines sociétés savantes recommandant l'usage du STP pour plusieurs médicaments.

De nombreuses études et revues de la littérature s'attachent ainsi à corrélérer les taux plasmatiques de différents traitements dont les psychotropes à la réponse et à la tolérance, préalable nécessaire à l'interprétation du suivi thérapeutique pharmacologique en pratique clinique.

B. En psychiatrie

Les principales recommandations publiées concernant le suivi thérapeutique pharmacologique des psychotropes le sont par le groupe Therapeutic Drug Monitoring de l'Association germanophone de neuropsychopharmacologie et pharmacopsychiatrie (Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie _ **AGNP-TDM**).

Elles sont disponibles sur le site www.agnp.de

Leurs premières recommandations ont été publiées en 2004, faisant l'objet d'une mise à jour en 2011 (Hiemke et al., 2011) puis en 2017 (Hiemke et al., 2018), et dont l'intérêt reflété par le nombre de citations est allé croissant.

Ces recommandations se sont toutefois heurtées à plusieurs freins, les principaux étant le peu d'intérêt des psychiatres pour le domaine de la pharmacologie (la plupart des publications ne se faisant pas dans des revues de psychiatrie), et le fait qu'il s'agisse de publications européennes et parfois non anglophones, n'intéressant ainsi pas les revues américaines.

La recherche s'est ainsi longtemps essentiellement portée sur les caractéristiques pharmacodynamiques dans le cas des psychotropes, encouragée par les publications scientifiques dans le domaine et par les industries pharmaceutiques.

Les recommandations fournissent un intervalle thérapeutique pour les principaux médicaments utilisés en psychiatrie et en neurologie. Elles sont disponibles en annexe.

Elles fournissent également des niveaux de recommandation du STP, correspondant au niveau de preuve de la relation entre la concentration plasmatique et l'effet clinique.

Par exemple, le STP du lithium présente une recommandation de niveau 1 (« fortement recommandé »), celui de la rispéridone une recommandation de niveau 2 (« recommandé »), de la fluoxétine une recommandation de niveau 3 (« utile »), de l'agomélatine une recommandation de niveau 4 (« potentiellement utile »).

154 médicaments sont examinés dans ces recommandations, 19 présentant une recommandation de niveau 1.

L'objectif de telles recommandations est de fournir au clinicien des éléments permettant de favoriser la réponse et la tolérance à un traitement donné en s'appuyant sur le suivi thérapeutique pharmacologique, via un index thérapeutique pour chaque médicament, et le niveau de recommandation de ce dosage.

C. Des antipsychotiques

A l'état d'équilibre, les antipsychotiques (dont la clozapine) ont une pharmacocinétique linéaire, représentée par le ratio concentration plasmatique (en ng/ml) / posologie (en mg/j) ; ou **rapport C/D**.

L'**état d'équilibre** (ou steady-state) est obtenu après au moins 5 demi-vies d'élimination plasmatique depuis la dernière modification de la posologie (classiquement on peut dire environ 1 semaine pour la clozapine).

Il faut garder à l'esprit que la demi-vie plasmatique peut être modifiée par l'intervention d'inhibiteurs ou inducteurs enzymatiques par exemple, et que cette demi-vie a tendance à être allongée chez les métaboliseurs lents (que ce soit inhérent à un polymorphisme génétique du CYP 450 ou provoqué par un inhibiteur) (Spina et al., 2016).

Conclusion

L'interprétation des paramètres pharmacocinétiques est nécessaire dans la recherche des mécanismes à l'origine de la variabilité de la réponse aux traitements.

Elle permet d'individualiser la prescription en s'appuyant sur le suivi thérapeutique pharmacologique, afin d'adapter la dose en fonction des caractéristiques individuelles du patient.

Cependant, les relations de causalité explorées dans le domaine :

- ➔ Métaboliseur ultra-rapide : pharmaco-résistance
- ➔ Métaboliseur lent : effets indésirables

ne sont pas aussi évidentes, les métabolites ayant une action sur le plan pharmacodynamique également.

De plus, la biotransformation des médicaments n'étant pas réalisée exclusivement par le CYP450, la variabilité génétique des enzymes de phase 2 du métabolisme, en plus de celle des transporteurs et des récepteurs est à prendre en considération.

Avant de s'intéresser aux conséquences des polymorphismes génétiques sur la réponse et la tolérance aux traitements et en particulier à la clozapine, nous allons nous intéresser plus précisément à cette molécule.

Partie 2 : Clozapine

I. Histoire

A. Histoire des neuroleptiques

La découverte du premier neuroleptique, la chlorpromazine, a été faite par Daniel Bovet en 1937 à l'institut Pasteur au cours de ses recherches sur les antihistaminiques.

Sa synthèse, alors qu'elle est reconnue comme une phénothiazine, a été réalisée par Charpentier en 1950. Elle est tout d'abord utilisée en chirurgie par Henri Laborit pour lutter contre le choc post-opératoire.

Il sensibilise Jean Delay et Pierre Deniker, psychiatres, quant aux effets potentiels de la molécule en psychiatrie, qui porte alors le nom de « 4560 RP » (Delay et al., 1952).

La molécule est commercialisée dès 1952 sous l'impulsion de Delay et Deniker en Europe, et de Heinz Lehmann aux USA, changeant radicalement la prise en charge et le devenir de patients qui jusqu'alors étaient voués à passer leur vie en asile.

Il est décidé de donner le nom commercial Largactil à la chlorpromazine, qui signifie « large action ».

L'indication proposée par Delay et Deniker est alors le traitement des épisodes aigus psychotiques. Ils décrivent en 1957 les caractéristiques des neuroleptiques :

- ➔ Création d'un état d'**indifférence psycho-motrice** : neutralité émotionnelle, hypokinésie, action sédatrice, action « angolytique » (action sur l'angoisse psychotique de morcellement)
- ➔ Efficacité vis-à-vis des **états d'excitation et d'agitation** : action thymoleptique antimaniaque, action agressolytique
- ➔ Réduction des **symptômes psychotiques aigus et chroniques** : action anti-hallucino-gène, antidélirante, action désinhibitrice (anti-autistique)
- ➔ Production d'**effets secondaires neurologiques** : extra-pyramidaux et neurovégétatifs
- ➔ **Action sous-corticale** prédominante

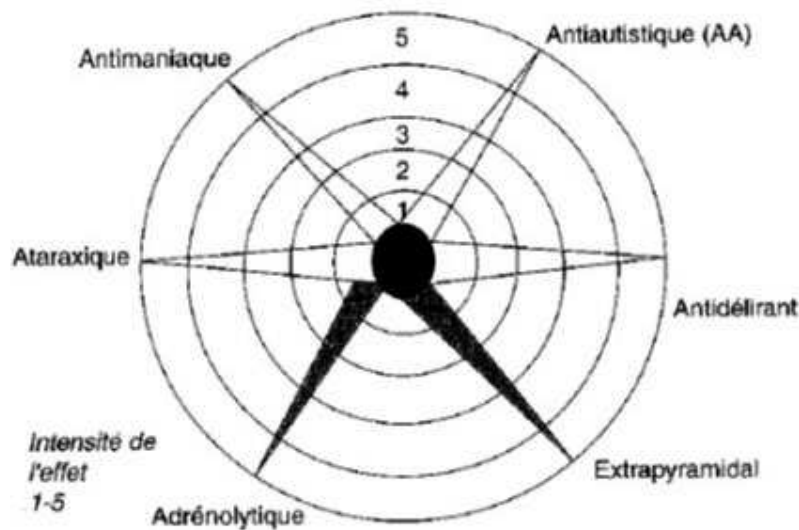
Ils distinguent deux types de schizophrénie :

- ➔ Formes délirantes/agitées : traitement par chlorpromazine
- ➔ Formes avec indifférence et adynamie : traitement par réserpine (découverte en 1954 et possédant des propriétés désinhibitrices).

Les effets secondaires neurologiques sont partis intégrante de la définition de ces médicaments, d'où le terme de neuroleptique (du grec *neuron*, nerf ; *leptos*, qui affaiblit).

Plusieurs classifications sont dès lors proposées, notamment en fonction de leur classe moléculaire (exemple de l'halopéridol : classe des butyrophénones).

Bobon et al. proposent en 1972 une caractérisation des neuroleptiques à l'aide d'une étoile (nommée Etoile de Liège), quantifiant les différents effets d'une molécule donnée (Bobon et al., 1972).



Deniker et Ginestet proposent en 1975 une nouvelle classification, distinguant les neuroleptiques en 4 catégories :

- ➔ **Sédatifs** : exemple de la chlorpromazine (largactil), effets indésirables neuro-végétatifs fréquents ;
- ➔ **Moyens** : exemple de la propériciazine (neuleptil), action anxiolytiques, action antipsychotique et effets indésirables limités ;
- ➔ **Polyvalents** : exemple de l'halopéridol (haldol), action antipsychotique dominante, accompagnée de propriétés soit sédatives soit désinhibitrices ;
- ➔ **Désinhibiteurs** : exemple du sulpiride (dogmatil), avec des effets secondaires hyperkinétiques.

Enfin, Petit et Colonna proposent en 1978 une classification des neuroleptiques s'appuyant sur leur uni- ou bi-polarité. Un neuroleptique (exemple de l'halopéridol) est considéré comme bipolaire s'il présente une action différente à faible et à forte dose :

- ➔ Action anti-déficitaire à faible dose
- ➔ Action anti-hallucinoïde à forte dose

Le terme de neuroleptique va lui-même être appelé à évoluer, les traitements de seconde génération étant dépourvus des effets secondaires neurologiques décrits jusqu'alors, d'où l'usage du terme d'antipsychotique (les neuroleptiques devenant les antipsychotiques de 1^{ère} génération, ou antipsychotiques classiques).

B. Histoire de la clozapine

La découverte de la chlorpromazine a ainsi été suivie de recherches visant à découvrir de nouvelles molécules, à une époque où l'idée que les effets antipsychotiques et les effets secondaires extra-pyramidaux étaient intimement liés.

Suite à la découverte par Kühn de l'imipramine en 1957, Münzicker synthétise la clozapine (dérivé tricyclique) en 1958, en s'attendant à ce que la molécule ait des propriétés antidépressives. Il découvre alors que celle-ci est en fait pourvue de propriétés antipsychotiques, mais qu'elle ne produit pas d'effets secondaires extra-pyramidaux (d'où le peu d'intérêt apporté à cette découverte dans les années qui ont suivi).

Les années 1970 marquent un intérêt croissant pour la clozapine du fait de son activité antipsychotique puissante, et l'absence d'effets secondaires extra-pyramidaux mène à lui conférer ce qui est alors appelé une action « atypique ». C'est ainsi que la clozapine devient le 1^{er} **antipsychotique atypique**.

Cependant, la survenue de 16 cas d'**agranulocytose** dont 8 mortels imputés à la clozapine en Finlande mène à un arrêt de la prescription en 1975. Seuls quelques pays continuent à la prescrire sous des conditions de surveillance très strictes.

Malgré tout, l'intérêt pour la molécule reste important aux USA, jusqu'à la **publication de Kane et al.** en 1988 (Kane et al., 1988), qui met en avant sa supériorité chez les patients atteints de schizophrénie pharmaco-résistante.

L'étude montre la supériorité de la clozapine 600 mg/j en moyenne versus chlorpromazine 1200 mg/j en moyenne. En effet, à 6 semaines, 30% des patients sous clozapine présentaient une amélioration symptomatique, contre 4% sous chlorpromazine. Les patients inclus devaient être résistants aux antipsychotiques classiques, c'est-à-dire un échec de 3 antipsychotiques classiques différents dont l'halopéridol à forte dose.

C'est dans ce contexte que la clozapine obtient l'autorisation de la FDA aux USA en 1990 et l'AMM en France en 1991 ; sous réserve que les patients soient atteints de **schizophrénie pharmaco-résistante** et qu'ils soient étroitement surveillés sur le plan **hématologique**.

Le dogme comme quoi les effets antipsychotiques et extra-pyramidaux étaient liés a alors fait son temps, ce qui mène à la découverte de nouvelles molécules antipsychotiques, dites atypiques ou de seconde génération (rispéridone en 1996, olanzapine en 1999...).

Les indications ont alors commencé à s'élargir au-delà la schizophrénie résistante, notamment lors des psychoses chez les **patients parkinsoniens**.

II. Antipsychotiques

Les antipsychotiques ont pour caractéristique commune un **antagonisme pour les récepteurs dopaminergiques D2**, ce qui lui confère son activité antipsychotique.

Ils sont classés en antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^{nde} génération.

En France en 2017, la Sécurité Sociale a pris en charge plus de 5 millions de boîtes d'antipsychotiques, pour un montant total de 110 millions d'euros (« ameli.fr—Statistiques et publications », s. d.).

Le nombre de boîte d'antipsychotiques de 1^{ère} et de 2^{nde} génération était équivalent (avec un coup 7 fois plus élevé pour les antipsychotiques de 2^{nde} génération).

A. Antipsychotiques de 1^{ère} génération

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération (ou neuroleptiques, antipsychotiques classiques ou typiques) peuvent être classés en 4 familles chimiques :

- ➔ **Phénothiazines** : chlorpromazine (largactil), lévopromazine (nozinan), cyamémazine (tercian), pipothiazine (piportil)...
- ➔ **Butyrophénones** : halopéridol (haldol), pipampérone (dipiperon)...
- ➔ **Benzamides** : tiapride (tiapridal), sulpiride (dogmatil), amisulpride (solian) (qui est un antipsychotique de 2^{nde} génération) ;
- ➔ **Thioxanthènes** : flupenthixol (fluanxol), zuclophenthixol (clopixol).

Le délai d'efficacité sur les symptômes psychotiques est de plusieurs semaines, alors que certains effets indésirables (tels que la sédation) apparaissent dès le début du traitement.

L'antagonisme dopaminergique D2 sur la **voie mésolimbique** est une des théories expliquant l'efficacité des antipsychotiques sur la symptomatologie positive.

Cet antagonisme se produit également au niveau des voies mésocorticale, nigrostriée, tubéro-infundibulaire ; entraînant des effets indésirables (aggravation de la symptomatologie négative, syndrome parkinsonien, dyskinésies aiguës et tardives, hyperprolactinémie avec troubles sexuels).

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération possèdent également une activité antagoniste pour d'autres récepteurs, ce qui est à l'origine de divers effets indésirables :

- ➔ **Adrénèrgiques** ($\alpha 1$) : hypotension orthostatique, tachycardie ;
- ➔ **Histaminèrgiques** (H1) : sèdation, prise de poids ;
- ➔ **Muscariniques** (M1) : constipation, rétention aiguë d'urine, sècheresse buccale, vision floue ; jusqu'à la confusion en cas de surdosage.

Il convient également d'être vigilant à un allongement de l'espace QT, motivant la réalisation d'un électrocardiogramme dans le bilan pré-thérapeutique.

B. Les antipsychotiques de 2nde génération

Les antipsychotiques atypiques sont indiqués en 1^{ère} intention dans le traitement de la schizophrénie (en association avec des mesures de réhabilitation psycho-sociale). Il n'existe pas en 1^{ère} intention de supériorité d'un antipsychotique atypique par rapport à un autre en terme d'efficacité.

Ils possèdent un profil d'efficacité relativement semblable aux antipsychotiques de 1^{ère} génération, avec possiblement une meilleure efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs. Le profil de tolérance est différent, avec des effets indésirables neurologiques moindres mais un risque de développer des effets secondaires métaboliques plus élevé.

Ils peuvent également être regroupés selon leurs familles chimiques :

- ➔ **Dibenzodiazépines** : clozapine (leponex), olanzapine (zyprexa) ;
- ➔ **Dibenzothiazépines** : quètiapine (xeroquel) ;
- ➔ **Benzisoxazoles** : rispèridone (risperdal), palipèridone (xeplion) ;
- ➔ **Dihydroquinolones** : aripiprazole (abilify).

Sur le plan pharmacodynamique, les antipsychotiques de 2nde génération possèdent un antagonisme sèrotoninèrgique 5HT_{2A} en plus de son antagonisme dopaminèrgique D₂ :

- ➔ **Effet anti-5HT₂** entraînant une augmentation de la transmission dopaminèrgique par levée de l'inhibition exercée par la sèrotonine ;
- ➔ **Effet anti-D₂** entraînant un blocage de la transmission dopaminèrgique ;

qui va dépendre de la densité en récepteurs 5HT₂ et donc de la puissance de l'effet anti-5HT₂.

L'association des effets varie en fonction des voies dopaminèrgiques :

- ➔ **Voie méso- limbique** : blocage D₂ supèrieur à l'effet anti-5HT₂ ; action sur symptômes positifs ;
- ➔ **Voie méso-corticale (et autres voies)** : l'effet anti-5HT₂ est plus important que le blocage D₂ ; effet sur les symptômes négatifs.

Si les antipsychotiques de 2nde génération sont moins pourvoyeurs d'effets indésirables neurologiques, ils possèdent comme ceux de 1^{ère} génération un antagonisme pour les récepteurs histaminergiques, adrénergiques et muscariniques ; l'intensité des effets indésirables qui en découle dépendant du taux d'occupation des récepteurs en question.

Cependant, leur **tolérance sur le plan métabolique et cardio-vasculaire** est moins bonne, chez des patients possédant bien souvent déjà des facteurs de risque cardio-vasculaires (tabac, sédentarité...). Ces effets indésirables sont médiés par l'antagonisme histaminergique H1 et l'antagonisme sérotoninergique 5HT2C, et varient entre les molécules (la clozapine est la plus pourvoyeuse alors que l'aripiprazole l'est le moins).

Le **syndrome malin des neuroleptiques**, effet indésirable rare (0,07 à 0,15%) mais potentiellement fatal (dans 10 à 20% des cas) concerne les antipsychotiques de 1^{ère} et 2nde génération. Les mécanismes physiopathologiques à son origine restent flous. Il apparaît surtout en début de traitement.

Les symptômes associent hyperthermie intense, rigidité musculaire, délire, troubles de la conscience, hypertension artérielle, déshydratation... et nécessitent une prise en charge urgente (réhydratation, refroidissement).

Les antipsychotiques de 1^{ère} comme de 2nde génération sont parfois disponibles en forme « **action prolongée** » en injection (de tous les 14 jours à tous les 3 mois). Cela peut favoriser l'observance, en évitant une prise quotidienne du traitement.

Le traitement est de 2 ans minimum pour un 1^{er} épisode psychotique, et de plusieurs années voire à vie en cas de récurrence.

III. Indications

L'autorisation de mise sur le marché de la clozapine en France date de 1991, (circulaire ministérielle n°03/11/91.20), avec une indication pour des patients atteints de « schizophrénie chronique sévère, évoluant depuis au moins 2 ans, en cas de **résistance ou d'intolérance majeure** aux neuroleptiques classiques ».

La résistance y est définie comme telle : « absence d'amélioration clinique ou sociale malgré la prescription à posologies élevées d'au moins deux neuroleptiques successifs pendant au moins 6 semaines ».

En 2001, une nouvelle indication s'y est ajoutée : « troubles psychotiques au cours de l'évolution de la **maladie de Parkinson**, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle ».

La prescription initiale est hospitalière, réservée aux psychiatres, neurologues et gériatres.

Selon l'APA (American Psychiatric Association), la clozapine est indiquée en 3^{ème} ligne, après échec de 2 antipsychotiques de familles différentes, pour une durée de 2 à 4 semaines.

Elle met en avant d'autres indications potentielles, telles que chez des patients atteints d'effets indésirables neurologiques sévères sous autres antipsychotiques, la persistance d'un comportement violent, la polydipsie psychogène, idéations ou comportements suicidaires chroniques et persistants, une hostilité et une agressivité persistante.

Les différentes recommandations s'accordent sur le fait que la clozapine n'est pas un traitement de 1^{ère} intention, les durées minimums des traitements ayant échoué différent cependant régulièrement. Certaines soulignent son intérêt chez les patients violents ou suicidaires.

Il est intéressant de noter que ces différentes recommandations ne s'appuient pas sur le suivi thérapeutique pharmacologique des antipsychotiques pour définir la résistance, et qu'elles ne le recommandent pas non plus dans le choix de la posologie de la clozapine.

Le délai de réponse semble être de 8 à 12 semaines (Conley et al, 1997) (Lieberman et al., 1994), et les bénéfices semblent se poursuivre jusqu'à 6 à 12 mois (Dixon et al., 2010).

Malgré son indication dans la schizophrénie pharmaco-résistante, la clozapine reste sous-prescrite dans la plupart des pays et par de nombreux psychiatres.

Il est estimé que 50 à 60% des patients schizophrènes pharmaco-résistants qui pourraient en bénéficier sont traités par clozapine (Nielsen et al., 2012) (Stroup et al. 2014). Le traitement est souvent introduit après un délai de plusieurs années (O. Howes et al., 2012).

Ces données sont à interpréter sous le spectre d'une crainte d'évènements indésirables graves (agranulocytose, myocardite) et des contraintes liées à sa prescription (surveillance hématologique) ; malgré les bénéfices en terme de mortalité de la clozapine, ce traitement ressortant clairement comme améliorant le mieux ce paramètre par rapport aux autres antipsychotiques (Tiihonen et al., 2003).

La clozapine étant le seul médicament indiqué en cas de schizophrénie pharmaco-résistante, il convient de préciser le terme de résistance au traitement dans la schizophrénie.

IV. Résistance aux traitements dans la schizophrénie

A. Schizophrénie résistante

La définition de schizophrénie résistante diffère entre les auteurs et les recommandations, mais elle est en général définie comme l'absence ou l'insuffisance d'amélioration clinique, malgré l'essai d'au moins 2 antipsychotiques de classes chimiques différentes dont l'un au moins un antipsychotique de 2nde génération, au doses recommandées et pour une durée suffisante.

Environ **30%** patients de patients atteints de schizophrénie seraient pharmaco-résistants (Meltzer, 1997), mais ces chiffres sont source de débat, les résultats étant assez hétérogènes, ce qui s'explique en partie par l'absence de définition consensuelle de terme de schizophrénie résistante. Ce chiffre monte à 60% si l'on inclut également les patients ne présentant qu'une réponse partielle.

L'évaluation de la réponse ne se limite pas à l'exploration des symptômes positifs, les symptômes négatifs et cognitifs, ainsi que le retentissement fonctionnel doivent être pris en compte. Des échelles peuvent aider dans cette démarche : PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale), BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), CGI (Clinical Global Impression).

La réponse est souvent définie pour une **diminution de 20%** du score total à la PANSS ou la BPRS (Suzuki et al., 2011).

Des facteurs prédictifs d'un défaut de réponse aux antipsychotiques ont été décrit, tels qu'un nombre élevé de rechutes et d'hospitalisations, des posologies sub-optimales, les abus de substances...

Il convient toujours d'éliminer une fausse résistance du fait d'une mauvaise observance du traitement, ou due à des facteurs pharmacocinétiques.

La durée de psychose non traitée (ou DUP pour Duration of Untreated Psychosis) longue est également corrélé à un mauvais pronostic.

B. Schizophrénie ultra-résistante

Comme dans le cas de la résistance aux antipsychotiques de 1^{ère} ligne, les chiffres de prévalence de la réponse à la clozapine varient, certains décrivent un taux de réponse à la clozapine de **32%** à court terme à 39% à long terme (Siskind et al, 2017).

Cette résistance à la clozapine a fait émerger le terme de **schizophrénie ultra-résistante** (Buckley et al., 2001).

La schizophrénie ultra-résistante peut être définie comme telle (Mouaffak et al., 2011) :

- Persistance de symptômes positifs (scores ≥ 4 à au moins 2 des 4 items de symptômes positifs à la BPRS)
- Pathologie considérée comme au moins « modérément sévère » (BPRS-18 ≥ 45 et CGI ≥ 4)
- Pas de période stable depuis au moins 5 ans et GAF ≥ 40 (Global Assessment of Functioning)
- Résistance à la clozapine administrée pendant au moins 6 semaines avec des concentrations plasmatiques ≥ 350 ng/ml.

A ce jour, nous ne disposons pas des moyens clairs permettant de savoir quels patients répondront de manière favorable.

Cependant, certains facteurs cliniques prédictifs d'une réponse thérapeutique à la clozapine ont pu être identifiés (Lieberman et al., 1994):

- Age tardif de début des troubles
- Symptômes positifs au 1^{er} plan
- Traitement rapide par clozapine en cas de résistance aux AP de 1^{ère} intention
- Un nombre d'antipsychotiques essayé avant la clozapine bas
- Evolution brève de la maladie et nombre faible d'hospitalisations

A l'inverse, certains facteurs de mauvais pronostic de la réponse à la clozapine ont également été décrits (Perry et al., 1991) (Lieberman et al., 1994) (Rajkumar et al., 2013) :

- Sévérité des symptômes négatifs
- Concentration plasmatique en clozapine basse
- Antécédent de catatonie
- Tabac

Certains facteurs d'ordre **génétique** ont cependant été décrits comme prédictifs de la réponse, des gènes impliqués tant dans la pharmacocinétique que la pharmacodynamie, et ce pour les antipsychotiques de 1^{ère} ligne comme pour la clozapine. Ils seront développés dans la partie « Pharmacogénétique ».

Il n'y a pas à ce jour recommandations claires sur la conduite à tenir en cas d'échec de la clozapine, ou d'arrêt dû à un effet indésirable grave (Lally et al., 2016). Certaines stratégies de potentialisation ont cependant été étudiées.

L'association de la clozapine à un autre antipsychotique est une alternative relativement courante. Cependant, les revues systématiques n'ont pas permis de montrer la supériorité

d'une association par rapport à une autre (Barbui et al., 2009), et une étude Cochrane n'a pas pu éclairer la question non plus du fait des limites des études incluses (Cipriani et al., 2009).

Il existe peu de RCTs concernant l'association d'un autre antipsychotique à la clozapine. Les résultats concernant la rispéridone et l'abilify sont contradictoires (Mossaheb & Kaufmann, 2012). L'association avec l'amisulpride semble être prometteuse (Porcelli et al., 2012).

L'association de la clozapine à un **thymorégulateur** est également une stratégie courante, notamment dans le trouble schizo-affectif, chez les patients agressifs ou résistants. La lamotrigine permettrait de diminuer la symptomatologie (Hasan et al., 2012), possiblement via un effet sur les symptômes négatifs (Zoccali et al., 2007). Le valproate est également d'intérêt du fait de ses propriétés anti-maniaques et agressolytiques.

Les **antidépresseurs** ont montré leur efficacité pour traiter l'épisode dépressif caractérisé chez les patients atteints de schizophrénie. L'hypothèse d'une efficacité de ces traitements sur la symptomatologie négative est étayée par plusieurs études (Micallef et al., 2006) (Singh et al., 2010).

Enfin, l'**électroconvulsivothérapie** apparaît comme une stratégie intéressante :

- ➔ Intérêt en association avec traitement antipsychotique, pas d'indication en monothérapie ;
- ➔ Revue de la littérature en faveur d'un bon niveau d'efficacité à court terme et de tolérance en association avec la clozapine (Havaki-Kontaxaki et al., 2006) ;
- ➔ Étude chez des patients atteints de schizophrénie ultra-résistante : taux de réponse de 50% en cas d'association clozapine avec ECT (réponse = diminution d'au moins 40% des scores à la BPRS) contre 0% si clozapine seule (Petrides et al., 2015) ;
- ➔ Revue de la littérature plus récente : intérêt dans la schizophrénie résistante en association avec la clozapine, avec un nombre d'ECT en général supérieur à celui dans les autres indications d'ECT (Lally et al., 2016).

Les recommandations internationales mettent en avant une efficacité sur les symptômes positifs, affectifs, catatoniques et en cas de résistance.

Les mécanismes restent peu connus.

La clozapine étant le seul antipsychotique indiqué dans la schizophrénie pharmaco-résistante, il convient de s'intéresser à ses particularités sur les plan pharmacodynamique et pharmacocinétique.

V. Pharmacodynamie

La clozapine présente une affinité pour de très nombreux récepteurs : dopaminergiques, sérotoninergiques, histaminergiques, adrénnergiques, muscariniques.

La particularité de cet antipsychotique est un puissant **antagonisme dopaminergique D4**, contrairement aux autres antipsychotiques qui sont plutôt des antagonistes D2 (son taux d'occupation des récepteurs D2 n'est que de l'ordre de 40%). Son affinité pour les récepteurs D1 est également plus importante que les autres antipsychotiques.

Les récepteurs dopaminergiques D4 sont localisés en particulier au niveau du cortex frontal et du cortex limbique (impliqués dans la symptomatologie négative), et peu au niveau du striatum et de l'hypothalamus.

Le faible antagonisme D2 pourrait lui expliquer la faible incidence d'effets indésirables neurologiques et d'hyperprolactinémie avec cette molécule.

La clozapine présente un fort **antagonisme pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A**. Cette molécule possède ainsi un rapport 5-HT2A/D2 élevé, ce qui a pour conséquence au niveau de la voie corticale une levée de l'inhibition de la libération dopamine par la sérotonine, dans une situation d'hypodopaminergie. Cela pourrait expliquer l'efficacité de la clozapine sur les symptômes négatifs.

Il faut noter que cet antagonisme 5-HT2A est insuffisant au niveau de la voie mésolimbique pour inverser l'antagonisme D2.

Enfin, l'antagonisme sérotoninergique 5-HT3 pourrait contribuer à diminuer la transmission dopaminergique au niveau mésolimbique et participer à la diminution des symptômes positifs (Young et al., 1997).

L'antagonisme muscarinique est important, ce qui explique la fréquence et l'intensité importantes des effets indésirables anticholinergiques chez les patients traités par clozapine.

L'antagonisme pour les récepteurs muscariniques, adrénnergiques et histaminergiques sont à l'origine d'effets indésirables divers qui seront développés dans la partie « Tolérance ».

VI. Pharmacocinétique

De nombreux facteurs entrent en jeu concernant la pharmacocinétique de la clozapine, et en particulier son métabolisme.

A. Absorption

La clozapine est absorbée à 90-95% au niveau gastro-intestinal.

Il semblerait que le fait d'écraser les comprimés (stratégie possible lors d'une suspicion de mauvaise observance en milieu hospitalier) ne modifierait pas l'absorption, mais cela ne peut cependant être exclu.

B. Distribution

Du fait d'un important passage hépatique, la biodisponibilité de la clozapine est de 50 à 60%. Le tropisme tissulaire important de la clozapine permet un volume de distribution élevé malgré un taux de liaison aux protéines plasmatiques de 90 à 95%.

La clozapine traverse la barrière hémato-encéphalique et passe dans le lait maternel.

C. Métabolisme

Le pic plasmatique de la clozapine est atteint après 2 heures en moyenne (T_{max}), et sa demi-vie d'élimination plasmatique est d'environ 12 heures, avec des variétés interindividuelles. L'état d'équilibre des taux plasmatiques est ainsi atteint en général après une semaine à 10 jours.

La clozapine est impliquée dans 3 voies métaboliques :

- ➔ N-déméthylation en **norclozapine** (ou N-desmethylozapine), par **CYP1A2**
- ➔ Oxydation en **clozapine-N-oxide**, par FMO (flavin-containing monooxygenase)
- ➔ Glucurono-conjugaison, par UDP glucuronosyltransferases (**UGTs**)

Le CYP1A2 est impliqué dans 70% du métabolisme de la clozapine (Bertilsson et al., 1994).

Cependant d'autres isoenzymes CYP450 sont également impliqués dans sa métabolisation (CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6) (Olesen & Linnet, 2001).

La norclozapine va à son tour être en partie métabolisée (sulfatation et glucurono-conjugaison), mais surtout excrétée (à 71%) au niveau du tubule rénale (par un transporteur inconnu) (Barclay et al., 2019).

Il est intéressant de noter que la clairance de clozapine est corrélée (chez des sujets sains et chez des sujets atteints de schizophrénie) à la clairance de la caféine, allant dans le sens d'une

métabolisation de la clozapine par le CYP1A2, la caféine étant métabolisée à plus de 95% par le CYP1A2. Un marqueur phénotypique de l'activité du CYP1A2 est le test à la caféine, qui est utilisée dans certaines études à la place du test pharmacogénétique pour établir le phénotype du CYP1A2.

Il faut toutefois noter que la présence du polymorphisme génétique **CYP2C19*2/*2**, associé à une diminution de l'activité du CYP2C19, pourrait entraîner une augmentation de la concentration plasmatique en clozapine d'un facteur 2,3 ; ce qui laisserait suggérer une implication non négligeable de cette isoforme dans le métabolisme de la clozapine.

Il a également été suggéré que le **CYP3A4** était impliqué dans le métabolisme de la clozapine chez les patients ayant une activité réduite du CYP1A2 (Zhou et al., 2010).

Les mécanismes d'induction ou d'inhibition de la clozapine sont médiés par le CYP1A2, qui ont été décrits dans le chapitre dédié.

Les principaux inhibiteurs du métabolisme de la clozapine sont ainsi la fluvoxamine, la ciprofloxacine ; le café (par mécanisme compétitif) (Edoardo Spina et al., 2016) et le jus de pamplemousse.

Les principaux inducteurs sont l'omeprazole, la rifampicine, les anti-épileptiques (carbamazépine, valproate, phénytoïne, phenobarbital) ; et le **tabac**.

On observe à posologie égale une concentration plasmatique plus élevée chez les non-fumeurs, chez les patients d'origine asiatique comparé aux caucasiens, et chez les patients dont le poids est bas (Markowitz et al., 1999).

L'âge, le sexe et le vieillissement semblent avoir un impact sur la clairance de la clozapine.

L'inflammation (Ruan et al., 2018) ou les infections (Ruan & de Leon, 2019) est susceptible d'inhiber le métabolisme de la clozapine (probablement par la libération de cytokines).

Durant la grossesse, l'activité du CYP450 diminue fortement, probablement de par l'inhibition oestrogénique augmentée ; il n'y a cependant pas d'études pharmacocinétiques de la clozapine durant la grossesse.

D. Elimination

L'élimination de la clozapine et de ses métabolites se fait dans les urines et dans la bile.

Elle peut être impactée en cas d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale.

Ainsi, d'un point de vue pharmacologique, établir une posologie cible de clozapine sans prendre en compte ces paramètres ne paraît pas pertinent (Subramanian et al., 2017), étant

donné le nombre important de facteurs pouvant influencer son devenir dans l'organisme et en particulier son métabolisme :

- ➔ Sexe, âge
- ➔ Statut ethnique
- ➔ Tabac
- ➔ Interactions médicamenteuses
- ➔ Polymorphismes génétiques

Ces diverses particularités combinées expliquent la variété inter-individuelle des posologies nécessaires.

Ainsi, on observerait une variation inter-individuelle du métabolisme (représenté par le rapport Concentration plasmatique / Dose en mg/j ou rapport C/D) de la clozapine de 45% et intra-individuelle de l'ordre de 25% (Schulte, 2003).

La meilleure façon de prendre au compte ces données pharmacocinétiques pour individualiser la prescription est de s'appuyer sur le suivi thérapeutique pharmacologique (Djerada et al., 2016).

VII. Suivi thérapeutique pharmacologique

Le suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine vise à fournir des informations sur les concentrations plasmatiques permettant une réponse au traitement tout en limitant le risque de toxicité.

A. Relation concentration - efficacité

Perry et al. ont mis en évidence une relation significative entre concentration plasmatique de clozapine et réponse clinique (Perry et al., 1991).

La réponse clinique était définie par une réduction d'au moins 20% du score à la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Ils se sont appuyés sur 3 études (Ackenheil et al., 1976) (Thorup & Fog, 1977) (Bräu et al., 1978), dans lesquelles une concentration plasmatique entre 350 et 504 µg/l était associée à une réponse clinique chez 52 à 80% des patients, alors qu'une proportion de 30% de patients répondeurs était retrouvée à des doses empiriques.

De plus dans cette étude, 63% des patients répondeurs présentaient un taux plasmatique > 350 µg/l ; et 77,8% des non-répondeurs un taux plasmatique < 350 µg/l.

L'analyse des courbes Receiver Operating Curves (ROC) a mis en évidence non seulement le lien entre taux plasmatique de clozapine et réponse clinique, mais également un seuil de **350 µg/l** pour la réponse clinique.

Des résultats similaires ont été retrouvés dans une population d'origine exclusivement chinoise, mettant en avant un taux plasmatique compris entre 300 et 700 µg/l (Liu et al., 1996).

Une autre étude (Gaertner et al., 2001) s'est attachée à suivre des patients sous clozapine pendant 5 ans en surveillant les clozapinémies, et retrouvait une relation significative entre la baisse du taux plasmatique par rapport à la concentration de base (à laquelle le patient était stabilisé) et la survenue d'une rechute. Ceci est en faveur d'une surveillance y compris en période de stabilité clinique des taux plasmatiques de clozapine, en prêtant une attention particulière aux **diminutions > 40%** par rapport à la clozapinémie de base.

Aymard et al. ont formulé l'hypothèse que la concentration intra-érythrocytaire en clozapine serait mieux corrélée à la réponse clinique que la concentration plasmatique (plus représentatif de la fraction libre et donc de la concentration cérébrale). Ils n'ont toutefois pu montrer qu'une faible corrélation entre les clozapinémies intra-érythrocytaires et l'amélioration à une échelle de qualité de vie (Quality of Life Scale) (Aymard et al., 1997).

B. Relation concentration - tolérance

La recherche d'une concentration plasmatique « maximale » qui limiterait l'apparition d'effets indésirables (en particulier de crises comitiales) apporte des résultats contradictoires.

Cependant, il semblerait que les effets indésirables centraux (tels que la confusion, le délire) apparaîtraient pour des concentrations de l'ordre de 800 à 1000 µg/l (Broich et al., 1998) (Greenwood-Smith et al., 2003).

Une autre étude (Freeman & Oyewumi, 1997) a retrouvé que les risques d'apparition de modifications électroencéphalographiques et des autres **effets indésirables centraux** augmentait de façon significative pour des clozapinémies > **1000 µg/l**.

De plus, la fréquence et l'intensité de la sédation et de l'hypotension orthostatique y apparaissaient concentration-dépendants.

A l'inverse, le risque hématologique (neutropénie, agranulocytose) n'est pas corrélé au taux plasmatique (Freeman & Oyewumi, 1997) (Sabaawi et al., 2006) (Uges et al., 2000).

Au total, les effets indésirables apparaissent dépendants de la concentration plasmatique, excepté pour les effets secondaires hématologiques, et il convient de porter une attention toute particulière aux effets indésirables centraux à des clozapinémies > 1000 µg/l.

C. Rapport Concentration/Dose (C/D)

Aux USA, les patients nécessitent en moyenne des posologies allant de 300 à 600 mg/j pour obtenir un taux plasmatique > 350 ng/ml (Edoardo Spina & de Leon, 2015).

On peut considérer ce qui suit : (C/D = concentration plasmatique/posologie)

- ➔ Homme fumeur : 600 mg/j _ C/D = 0,58
- ➔ Femme non fumeuse : 300 mg/j _ C/D = 1,17

Chez les patients d'origine de l'Est de l'Asie, ce rapport est approximativement le double entre 1,2 et 2,4 ng/ par mg/j (Ruan et al., 2019).

En plus des nombreux facteurs influençant la pharmacocinétique de la clozapine, les variations dues aux manipulations en laboratoire, techniques ou naturelles peuvent être également source de variabilité inter comme intra-individuelles des concentrations plasmatiques en clozapine.

VIII. Tolérance

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés (> 10% dans les RCTs) sont :

- ➔ Sédation (39-46%)
- ➔ Hypersialorrhée (31-48%)
- ➔ Tachycardie (25%)
- ➔ Vertiges (19-27%)
- ➔ Constipation (14-25%)
- ➔ Prise de poids (4-31%)
- ➔ Insomnie (2-20%)
- ➔ Nausées-vomissements (3-17%)

Les patients se plaignent tout particulièrement de la prise de poids et des effets indésirables neurologiques, du fait notamment de leur retentissement social.

A. Sédation

La clozapine est l'antipsychotique le plus sédatif (Asenjo Lobos et al., 2010).

Cet effet s'explique par la forte affinité de la CLZ en tant qu'**antagoniste histaminergique (récepteurs H1)** (Richelson, 1999).

Il semblerait qu'elle soit plus importante en début de traitement et dose-dépendante.

B. Hypersialorrhée

Deux phénomènes sont impliqués dans l'hypersialorrhée :

- ➔ Augmentation de production de salive
- ➔ Difficultés à avaler

Les récepteurs muscariniques (M) sont impliqués dans cet effet indésirable majeur.

L'agonisme partiel M1 (Davies et al., 2005), mais surtout l'**agonisme M4** (Zorn et al., 1994) de la CLZ sont identifiés comme à l'origine d'une augmentation du volume salivaire.

La CLZ est un antagoniste des autres récepteurs muscariniques.

Un impact négatif de la clozapine sur le réflexe de déglutition est également une hypothèse (Man et al., 2017).

C. Effets indésirables cardio-vasculaires

L'**hypotension orthostatique** est un effet indésirable apparaissant essentiellement en début de traitement.

Il s'explique en partie par l'**antagonisme pour les récepteurs adrénergiques $\alpha 1$** de la CLZ (Richelson, 1999).

La co-prescription de benzodiazépines favorise cet effet indésirable.

La **tachycardie** est un effet secondaire régulier (25%) (Miller, 2000) et peut s'expliquer par :

- ➔ Une réponse à l'hypotension orthostatique ;
- ➔ Une augmentation des taux de norépinéphrine ;
- ➔ Activité antagoniste muscarinique cardiaque.

Une tachycardie persistante doit faire rechercher une **myocardite**, son risque d'apparition étant augmenté sous clozapine, à fortiori pendant les deux 1ers mois de traitement.

Les autres signes évocateurs sont une douleur thoracique, des palpitations, des symptômes pseudo-grippaux.

Ce risque serait également plus élevé en cas de titration trop rapide (Chopra & de Leon, 2016).

La risque d'allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (source de troubles du rythme ventriculaire) serait plus faible concernant la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques (Glassman & Bigger, 2001). La réalisation d'un ECG fait partie du bilan pré-thérapeutique.

Le risque cardio-vasculaire est augmenté par le profil de tolérance sur le plan métabolique.

D. Constipation

La clozapine est fréquemment impliquée dans cet effet indésirable également présent chez nombre d'antipsychotiques, et l'intensité y est toute particulière, jusqu'au décès par occlusion intestinale (Cohen, 2017), des cas d'iléus paralytique ayant été rapportés.

L'**antagonisme muscarinique (M3)** en particulier du fait de sa richesse au niveau du colon) est une forte hypothèse pour expliquer cet effet indésirable.

E. Prise de poids et effets indésirables métaboliques

La **prise de poids** est un effet indésirable bien documenté de la clozapine. Au-delà de son impact physique et psychique, c'est aussi un facteur de risque associé au développement de pathologies cardio-vasculaires, de diabète... qui peut influencer fortement sur l'observance, la qualité et l'espérance de vie des patients.

La prise de poids est plus importante durant la phase initiale du traitement, un effet plateau apparaissant par la suite.

L'augmentation de l'appétit est à l'origine de la prise de poids sous antipsychotiques, ce qui a été confirmé pour la CLZ (Kluge et al., 2007).

Cette augmentation de l'appétit serait médiée par un **antagonisme histaminergique H1** (de Leon et al., 2012).

Des études seraient en faveur d'une implication d'un **antagonisme sérotoninergique 5-HT2C** (Reynolds et al., 2006) et histaminergique (autres que H1) dans cet effet indésirable.

La clozapine est d'ailleurs (avec l'olanzapine) l'antipsychotique entraînant la prise de poids la plus importante, et parallèlement ce sont les deux antipsychotiques ayant la plus forte activité antagoniste 5-HT2C.

Cette prise de poids semble toutefois être multifactorielle, favorisée par la sédentarité, la diététique ou le tabac.

Les traitements par clozapine et olanzapine sont également associés à une augmentation du risque de **dyslipidémie** et de **diabète de type 2** (Allison et al., 1999).

Une surveillance de ces paramètres métaboliques est recommandée à l'initiation du traitement et durant le suivi ; et il convient d'encourager et de favoriser l'accès à la pratique de l'activité physique et sportive ainsi qu'à une bonne hygiène alimentaire. La collaboration avec le médecin généraliste permet également d'accompagner au mieux le patient dans la prise en charge de ses facteurs de risque cardio-vasculaires.

F. Convulsions

La clozapine est l'antipsychotique qui diminue le plus le seuil épileptogène (Alper et al., 2007). Le risque comitial serait de 3%, des modifications électroencéphalographiques concernant jusqu'à 60% des patients.

Cet effet indésirable est dose-dépendant (Devinsky et al., 1991), et peut apparaître lors d'une titration trop rapide. Selon le Vidal, il serait supérieur aux autres antipsychotiques pour des posologies supérieures à 450 mg/j.

Il semblerait que l'**antagonisme 5-HT_{2C}** participe de manière non négligeable à cet effet secondaire.

Les mécanismes d'action sont peu clairs, mais un blocage des récepteurs dopaminergiques D₂, adrénergiques α ₁ et histaminergiques H₁ sont des hypothèses également évoquées (Torta & Monaco, 2002).

Afin de limiter la survenue de cette effet secondaire, il convient d'être vigilant aux interactions médicamenteuses, à la vitesse de titration, de réaliser un électroencéphalogramme en cas d'antécédent d'épilepsie et en cas de signe d'appel (notamment de suspicion de crise partielle) à fortiori à haut taux plasmatique ; voire d'introduire un traitement anti-épileptique préventif (le valproate dans ce cas est le traitement de choix, possèdent également des propriétés anti-maniaques et anti-agressives).

La crise comitiale ne contre-indique pas la clozapine, mais une diminution posologique est recommandée si d'autres traitements abaissant le seuil épileptogène ne peuvent être diminués ou arrêtés.

G. Effets indésirables hématologiques

Le risque d'**agranulocytose** avait dans un premier temps conduit au retrait du marché de la clozapine.

La prévalence à un an de l'agranulocytose causée par la clozapine est de 0,8 à 1% (Alvir et al., 1993). Celle-ci est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles <500/mm³.

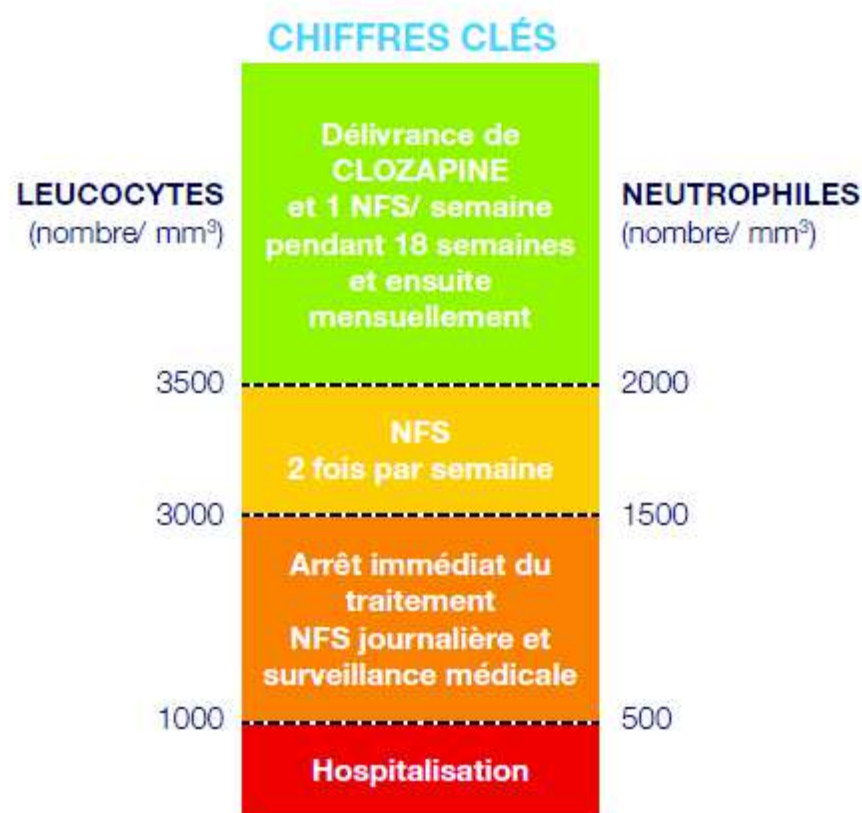
Le risque est le plus important entre les 6^{ème} et 18^{ème} semaines (Atkin et al., 1996).

Cet effet indésirable n'est pas dose-dépendant.

Selon une récente méta-analyse, 3.8% des patients traités par clozapine développent une neutropénie modérée, c'est-à-dire un nombre absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1500/ μ L (Myles et al., 2018).

Ce risque impose ainsi la réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) à l'initiation du traitement et de manière hebdomadaire les **18 premières semaines, puis tous les mois**.

Cette mesure a permis une diminution de la survenue d'agranulocytoses (de 0,8 à 0,38%) (Lieberman et al., 1998), et une diminution de sa mortalité (de 50 à 3%) (Miller, 2000). La mortalité par agranulocytose sous clozapine est ainsi passée de 0,5-1% à 0,01% (soit de 1 patient sur 100 à 1 patient sur 10 000).



Issu du carnet de suivi de la clozapine (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)

IX. Clozapine et Norclozapine

Comme vu précédemment, le principal métabolite de la clozapine (CLZ) est la **norclozapine** ou **N-desméthyl-clozapine (DMC)**.

Plusieurs études se sont intéressées à l'utilité du dosage de ce métabolite et du calcul du rapport des taux plasmatiques (CLZ/DMC) en pratique clinique.

Du fait de son profil différent sur le plan pharmacodynamique, et de sa capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique (Nordin et al. 1995) (dans des proportions moindres que la clozapine), la question de la participation de ce métabolite décrit comme « actif » sur la symptomatologie psychotique et sur les effets indésirables est source d'intérêt.

De plus, la CLZ et la DMC présentant des **affinités différentes pour les récepteurs**, on pourrait supposer que certains effets indésirables seraient plus induits par la clozapine et d'autres par son principal métabolite.

	Clozapine	N-desméthyl-clozapine	Effet clinique
Anti-5HT2C	+	+++	Convulsions, prise poids
Agoniste-M4	+	+++	Hypersialorrhée
Anti-H1	+++	+	Sédation, prise de poids
Anti-α1	+++	+	Hypotension orthostatique

Tableau comparant les affinités de la CLZ et de la DMC pour certains récepteurs.

+++ signifie plus important que + (n'exprime pas l'intensité du différentiel d'affinité)

A. Pharmacocinétique

La revue de Schoretsanitis et al. a inclus 19 études (soit 2 317 patients) et retrouve un ratio moyen CLZ/DMC de **1,19 à 3,37** (Schoretsanitis et al., 2019).

La théorie que le ratio CLZ/DMC serait un marqueur de l'activité du CYP1A2, soutenue par une 1^{ère} étude mettant en lien les ratios DMC/CLZ et des métabolites de la caféine (métabolisé par le CYP1A2, couramment appelé « test à la caféine ») (Carrillo et al., 1998), n'a pas été confirmée par la suite par des études utilisant le génotypage du CYP450 (Melkersson et al., 2007) (Tóth et al., 2017).

De plus, le tabac et le sexe masculin n'influencent pas le rapport CLZ/DMC dans cette revue, ce qui peut paraître contradictoire avec le caractère inducteur du tabac, comme démontré par les rapports Concentrations/Dose (C/D) (connus comme marqueurs de la clairance d'un traitement) plus bas chez les hommes et chez les fumeurs.

B. Réponse

Un laboratoire a voulu essayer la norclozapine comme traitement antipsychotique, mais les essais n'ont pas atteint la phase 3 (« ACADIA Pharmaceuticals Announces Results from

ACP-104 Phase IIb Schizophrenia Trial », s. d.). Une étude a notamment démontré que la norclozapine agissait en tant qu'agoniste pour les récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

Il est considéré que la **norclozapine n'a pas ou peu d'activité antipsychotique**.

La revue de Schoretsanitis et al. quant à elle, établie sur 11 études, ne fait **pas de lien entre ratio CLZ/DMC et réponse clinique**.

C. Tolérance

1) *Sédation*

Il semblerait que la DMC ait une moins forte affinité anti-histaminergique H1 que la CLZ.

Dans une autre étude, le taux plasmatique de DMC était corrélé (au contraire de celui de CLZ) au nombre d'heures de sommeil par jour (Ramos Perdigués et al., 2016).

La DMC semble avoir une importante contribution dans ce fréquent effet secondaire.

2) *Hypersialorrhée*

Là où l'agonisme (M4) de la CLZ participe au mécanisme d'hypersialorrhée, la DMC est un plus fort agoniste muscarinique que la CLZ (agonisme complet contre partiel M1 ; agonisme partiel contre antagonisme M3).

Cet effet agoniste M1 supérieur de la DMC comparé à la CLZ est d'ailleurs pour Meyer and Stahl le principal mécanisme en jeu dans l'hypersialorrhée (Meyer & Stahl, 2019).

La DMC paraît avoir une **forte contribution** dans cet effet indésirable handicapant.

3) *Hypotension orthostatique - tachycardie*

Il n'y a que peu de données sur l'implication de la DMC dans ces effets secondaires cardiovasculaires, mais il semblerait que la DMC soit moins anti-adrénergique que la CLZ.

4) *Constipation*

L'antagonisme muscarinique de la CLZ (en particulier anti-M3) a été mis en avant pour expliquer cet effet secondaire gastro-intestinal grave.

La DMC serait pour sa part agoniste muscarinique M3, ce qui théoriquement diminuerait son imputabilité dans la constipation comparée à la CLZ.

Cependant, une étude qui comparait l'activité anticholinergique de la CLZ et de la DMC, mettait en avant une participation de la DMC en comparaison à la CLZ dans la constipation (de Leon et al., 2003).

Il apparait que la DMC est impliquée dans la constipation, mais peut-être dans une moindre mesure que la CLZ.

5) Prise de poids

Une étude a cependant retrouvé que les taux de DMC étaient corrélés à la prise de poids, au contraire de ceux de CLZ (résultats également retrouvés pour les taux de glucose et de triglycérides) (M.-L. Lu et al., 2004).

De plus, l'antagonisme 5-HT_{2C} de la DMC pourrait participer à la manifestation de cet effet indésirable.

La DMC serait impliquée dans la prise de poids, son imputabilité comparée à la CLZ reste difficile à définir.

6) Convulsions

Une étude in vitro propose que la CLZ et la DMC ont une action sur les mécanismes monoaminergiques à l'origine de modification dans la transmission synaptique favorisant les crises convulsives (Ohno-Shosaku et al., 2011).

L'antagonisme sérotoninergique 5-HT_{2C} supérieur de la DMC par rapport à la CLZ laisse à supposer une part non négligeable de la DMC dans cet effet indésirable.

7) Effets indésirables hématologiques

Une étude en 1992 mettait en évidence que la DMC pourrait être plus impliquée dans la diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles que la clozapine.

Si le mécanisme à l'origine de l'agranulocytose semble être immuno-allergique, la clozapine et la DMC auraient une action toxique sur la moelle osseuse entraînant des diminutions moins sévères du nombre de polynucléaires neutrophiles.

Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut pas dire qu'il y ait de lien entre les taux de CLZ et/ou DMC et le nombre de leucocytes ni de polynucléaires neutrophiles.

Conclusion

La pharmacocinétique de la clozapine permet d'expliquer la variabilité inter et intra-individuelle des concentrations plasmatiques.

La réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique est un outil permettant d'adapter la posologie afin d'individualiser la prescription.

Quand les clozapinémies (ou le rapport C/D) sont basses ou diminuées de manière récurrente, il convient de hiérarchiser les hypothèses :

- 1) Etat sur le plan clinique : efficacité ? présence d'effets indésirables ?
- 2) Défaut d'observance ?
- 3) Puis évoquer une cause pharmacocinétique (interaction, polymorphisme génétique).

La concentration plasmatique en norclozapine est également à prendre en compte, du fait de son implication dans l'apparition d'effets indésirables.

Ainsi, la revue récente de Schoretsanitis suggère de considérer l'addition taux de CLZ + DMC plus que la CLZ seule pour prédire le risque d'effets indésirables dose-dépendants (hypersialorrhée, constipation, sédation, convulsions).

Les auteurs recommandent en cas d'effets indésirables handicapants de :

- ➔ Diminuer la posologie de clozapine autant que possible en restant CLZ > 350 ng/ml ;
- ➔ Essayer de diminuer la concentration totale CLZ + DMC autant que possible.

Maintenant que les diverses sources de variabilité notamment génétique du métabolisme de la clozapine ont été développées, nous allons nous intéresser aux possibles conséquences phénotypiques des polymorphismes génétiques retrouvés, en particulier sur le plan pharmacocinétique (CYP1A2).

Partie 3 : Pharmacogénétique

I. En médecine

Comme cela a été évoqué précédemment, la variabilité de la réponse aux médicaments et la prédiction d'effets indésirables dépend de facteurs environnementaux, culturels, et génétiques.

La **pharmacogénétique** est l'étude des facteurs génétiques déterminant la réponse aux xénobiotiques.

Le terme a été proposée par Vogel en 1959 pour définir « l'étude et le rôle de la génétique dans le métabolisme des médicaments ».

Elle a des domaines d'application dans la **pharmacocinétique** (enzymes du métabolisme, transporteurs moléculaires), la **pharmacodynamie** (récepteurs cibles des médicaments).

Elle cherche à identifier des gènes qui permettraient de prédire le devenir et l'activité du médicament dans l'organisme.

A. Médecine personnalisée

La génétique peut apporter à la médecine personnalisée des informations sur le diagnostic, le pronostic, et les stratégies thérapeutiques.

Les essais cliniques randomisés (Randomized Clinical Trials ou RCTs) réalisés pour mettre un médicament sur le marché fournissent une « posologie moyenne » qui serait adaptée à un « patient moyen ». La pharmacogénétique va s'intéresser tout particulièrement aux sujets nécessitant des posologies inférieures ou supérieures aux posologies dites « classiques ».

Le développement d'outils tels que la pharmacogénétique, permettant d'expliquer la variabilité inter-individuelle de la réponse aux médicaments afin de prédire quel patient répondra au traitement et lequel sera plus susceptible de développer des effets secondaires, est l'un des objectifs de la médecine personnalisée.

Certaines spécialités médicales, telles que la cancérologie, se sont saisies de l'opportunité offerte par cette discipline.

B. Notions de génétique

Le cytochrome P450 est une protéine, dont la structure est codée génétiquement.

Cet encodage est réalisé au sein de l'**ADN** (Acide DésoxyriboNucléique), par l'intermédiaire de 4 bases azotées : Adénine (A) complémentaire de Thymine (T) ; Cytosine (C) complémentaire de Guanine (G).

Deux brins d'ADN sont associés selon de principe de complémentarité, formant la double hélice de Watson et Crick (Tsunoda et al., 2011).

Le processus de formation de la protéine débute par la transcription de l'ADN en **ARNm** (Acide RiboNucléique messenger), suivant de nouveau le principe de complémentarité mais avec le nucléotide Uracile (U) remplaçant Thymine (T).

L'ARNm subit tout d'abord une étape d'épissage, ou certaines parties de nucléotides sont retirées. Ces séquences sont les introns, les exons étant les parties servant de matrice à la traduction en protéine.

L'ARNm quitte alors le noyau cellulaire pour aller dans les ribosomes et être traduit en **protéine**, un triplet de bases nucléotidiques correspondant à un acide aminé qui viendra s'ajouter à la suite de la chaîne polypeptidique formant la protéine.

La partie codante du génome est la partie traduite en protéine ; elle représente 2% du génome humain.

La séquence d'ADN de deux individus différents sera identique à 99,9% (Montpetit et al., 2006). Les variations sont dues aux polymorphismes nucléotidiques (**Single Nucleotide Polymorphisms** ou SNP), apparus suite à des phénomènes de mutation.

Une mutation est appelée un **polymorphisme génétique** lorsque sa fréquence est supérieure à 1% dans la population.

Il est estimé que 1% des SNP sont situés dans les exons. Cela peut alors entraîner le remplacement d'un acide aminé par un autre dans la structure de la protéine.

Les mécanismes d'insertion et de délétion d'un ou plusieurs nucléotides, ainsi que les variations du nombre de copies de gènes (Copy Variation Number ou CNV) peuvent également avoir des conséquences sur la structure de la protéine.

Celle-ci pourra par exemple ne plus posséder d'activité biologique, ou bien la quantité de la protéine pourra être modifiée.

Dans l'exemple du CYP450, cela pourra se traduire par une diminution ou une augmentation de l'activité enzymatique.

Le **phénotype** est l'ensemble des caractéristiques physiques et biologiques d'un individu. Il est sous-tendu par les variations individuelles du génome (**génotype**).

En pharmacogénétique, le phénotype est caractérisé par la réponse/tolérance à un médicament, et par la modulation de ses caractéristiques pharmacocinétiques.

C. Recommandations

1) *Recommandations françaises*

La Haute Autorité de Santé (HAS) dans ses « règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales » permet à tout médecin de prescrire un test génétique (dont pharmacogénétique) à un patient après avoir obtenu un consentement éclairé (« Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal) », s. d.).

La loi bioéthique du 29 juillet 1994 est la base de la réglementation française en matière de tests génétiques. L'agrément pour la réalisation de tests pharmacogénétiques est délivré par l'**Agence de Biomédecine** (ABM), qui répertorie également le nombre de recours annuels à ces tests en fonction de l'indication.

Les informations de pharmacogénétique disponibles dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) sont rares, et lorsqu'elles sont présentes parfois insuffisantes.

Le **Réseau National de Pharmacogénétique (RNPGx)** propose ainsi 3 niveaux de recommandations pour la réalisation des tests (indispensable, conseillé, éventuellement utile), afin d'aider le clinicien à savoir quel test réaliser, et dans quelle utilité (Picard et al., 2017).

Pour être qualifié d'**indispensable**, un test de pharmacogénétique nécessite un impact démontré du génotype sur un phénotype clinique majeur (réponse au traitement, toxicité), qui n'est pas prédictible par une approche non génétique, et faisant l'objet d'un consensus d'experts en faveur de la réalisation systématique de ce test.

Un test est **conseillé** dans le cas où le génotype a un impact démontré sur un phénotype intermédiaire non clinique (exemple : pharmacocinétique) confirmé par un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test ; ou bien sur un phénomène clinique majeur mais prédictible par une approche non génétique, lorsqu'un consensus d'experts a tranché en faveur du test en complément du phénotypage ou lorsque celui-ci ne peut être réalisé.

Enfin, un test sera considéré comme **potentiellement utile** lorsque l'impact du génotype sur le phénotype clinique ou un phénotype intermédiaire est probable mais restant encore à démontrer, avec un consensus d'experts en faveur de la réalisation du test en fonction du contexte clinique.

Parmi les indications existant dans les RCP, les inhibiteurs puissants du CYP2D6 sont contre-indiqués en association avec la tamoxifène (traitement du cancer du sein). Plusieurs études ont été réalisées tentant de corréler le génotype avec l'espérance de vie. Ceci a abouti à des résultats contradictoires (notamment du fait du génotypage d'ADN tumoral) (Regan et al., 2012) (Pharoah et al., 2012). Il existe également une mention pour la codéine : « contre-indication chez les patients comme étant des métaboliseurs ultrarapides des substrats du CYP2D6 ».

2) Recommandations internationales

Plusieurs groupes internationaux ont pour objectif de guider les cliniciens dans l'usage de la pharmacogénétique en pratique courante. Elles recensent les différents polymorphismes génétiques retrouvés, et visent à leur attribuer un niveau de preuve en fonction de leur importance dans la pratique clinique.

Les principaux groupes de travail sont la Food and Drug Administration (FDA), la base de connaissance en pharmacogénétique (PharmGKB), le Consortium International pour l'implantation de la Pharmacogénétique en pratique Clinique (CPIC), et le Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG).

La FDA a listé les marqueurs pharmacogénétiques en lien avec plus de 100 médicaments, dont une vingtaine de psychotropes (dont l'amitriptyline, le citalopram, la clomipramine, la fluoxétine, la fluvoxamine, l'imipramine, la nortriptyline, la paroxétine, et la venlafaxine). Elle propose d'utiliser ces marqueurs pour prédire la réponse et la tolérance aux traitements. Concernant les psychotropes, les recommandations concernent essentiellement les phénotypes de métaboliseurs lents et ultra-rapides des CYP2D6 et CYP2C19 ; ainsi que la réalisation du suivi thérapeutique pharmacologique et de la recherche d'interactions (Research, 2019).

D. Aspect pratique

En France, plus de 50 laboratoires de biologie médicale ont développé une activité de pharmacogénétique. La plupart sont dans des Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) et dans les centres de lutte contre le cancer.

La recherche de polymorphismes génétiques se fait par Polymerase Chain Reaction (PCR) (Eichelbaum et al., 2006).

Le coût du génotypage des isoenzymes du CYP450 impliquées dans le métabolisme des médicaments est de l'ordre de quelques centaines d'euros. Ce coût est à mettre en parallèle au coût d'une journée d'hospitalisation en psychiatrie, qui est de l'ordre de 600 euros. On peut dire que ces coûts sont relativement équivalents.

Le prélèvement est réalisé sur un tube EDTA ; le délai de résultats au CHU de Rouen étant en moyenne de l'ordre de 1 à 2 semaines.

Le recueil du consentement du patient est obligatoire (cf annexe).

Comme cela a été évoqué, la grande majorité des tests reste limitée à un nombre restreint d'indications. A titre d'exemple, les tests de pharmacogénétique réalisés dans le cadre de la prescription du 5-fluorouracile (anti-cancéreux) et de l'abacavir (traitement du VIH) représentaient à eux seuls 50% des tests demandés en 2014 (Picard et al., 2017).

Cette même année, seuls 3,1% des tests de pharmacogénétique étaient faits dans le cadre de la prescription de psychotropes (antidépresseurs et antipsychotiques).

La pharmacogénétique appliquée à la psychiatrie pourrait ainsi fournir des informations concernant :

- ➔ Les paramètres pharmacocinétiques ;
- ➔ Les mécanismes d'interactions médicamenteuses, d'inhibition et induction ;
- ➔ Les données pharmacodynamiques.

individuelles afin d'essayer de prédire la réponse thérapeutique et la tolérance.

Nous allons ainsi nous intéresser aux études et recommandations de certaines sociétés savantes concernant son application pour les antidépresseurs puis les antipsychotiques, et notamment au rôle du CYP2D6.

II. En psychiatrie

Dans le domaine de la psychiatrie, nous avons peu de moyens pour prédire la réponse thérapeutique. Certains facteurs cliniques prédictifs d'une évolution favorable des diverses pathologies ont pu être décrit.

De plus, le choix d'une molécule pour un patient en particulier (que ce soit un antidépresseur ou un antipsychotique) s'appuie plus souvent sur le profil de tolérance du médicament que sur des différentiels en terme efficacité.

Peu de psychotropes ont une mention concernant les données pharmacogénétiques dans les résumés des caractéristiques du produit.

Un tableau récapitulant les différentes mentions à la pharmacogénétique dans les RCP des psychotropes est disponible en annexe (Picard et al., 2017).

A. Pharmacocinétique

La génétique en pharmacocinétique, en s'appuyant sur le **génotypage des enzymes du métabolisme**, a pour objectif de fournir des informations concernant la prédiction des posologies, des effets indésirables, et de la possibilité d'interactions.

Cela peut être particulièrement utile pour certaines catégories de patients, tels que les sujets âgés (vieillesse, polymédication), les patients pharmaco-résistants, ou développant des effets indésirables handicapants.

En psychiatrie, la recherche de polymorphismes concerne tout particulièrement le **CYP2D6**, du fait de sa grande variabilité génétique et de sa forte implication dans le métabolisme des antidépresseurs et des antipsychotiques (Kirchheiner et al., 2004).

Les mécanismes d'inhibition et d'induction possibles sont multiples et ont été développés dans la partie dédiée. Les psychotropes peuvent eux-mêmes être à l'origine d'interactions : par exemple, les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (**ISRS**) sont connus pour être selon les molécules de plus ou moins puissants **inhibiteurs du CYP2D6**.

B. Pharmacodynamie

Les variations génétiques du gène **5-HTT** ont été étudiées dans la dépression. Les chercheurs se sont intéressés particulièrement aux polymorphismes (5-HTTLPR) du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine (SLC6A4) pouvant modifier son expression (ils ont retrouvé une implication dans le délai d'action à la paroxétine) (Pollock et al., 2000).

C. Tolérance

Exemple de la carbamazépine (anti-épileptique et thymorégulateur) : association entre système HLA et risque de syndrome de Stevens-Johnson iatrogène (McCormack et al., 2011). Certains gènes en particulier comme l'allèle HLA-B*1502 ont été étudié dans le but de fournir des tests pharmacogénétiques standardisés prédictifs du risque d'apparition de cet effet indésirable (Chen et al., 2011).

D. Exemple du CYP2D6

Le CYP2D6 est impliqué dans le métabolisme de 20 à 25% des médicaments (alors qu'il ne représente que 2% des CYP450 hépatiques), et tout particulièrement dans celui des antipsychotiques et des antidépresseurs.

Il présente une **importante variabilité génétique**, et le CYP2D6 est le seul CYP450 à ne pas être inductible.

Antipsychotiques	Antidépresseurs
Halopéridol (haldol)	Sertraline (zoloft)
Lévopromazine (nozinan)	Paroxétine (deroxat)
Risperidone (risperdal)	Fluoxétine (prozac)
Aripiprazole (abilify)	Citalopram et Escitalopram
Quétiapine (xeroquel)	Venlafaxine (effexor)

Les principaux psychotropes métabolisés par le CYP2D6

Antipsychotiques	Antidépresseurs
Halopéridol (haldol)	Paroxétine (deroxat)
Lévopromazine (nozinan)	Fluoxétine (prozac)
Rispéridone (risperdal)	

Les principaux psychotropes inhibiteurs du CYP2D6

Comme pour le CYP1A2, les phénotypes de l'activité métabolique du CYP2D6 sont classés en métaboliseurs ultra-rapides, rapides (soit activité normale), intermédiaires (diminuée) et lents (nulle).

Le génotype dit ancestral (ou natif) et résultant en une activité métabolique jugée normale est CYP2D6*1. Plus d'une centaine de mutations de ce gène ont été retrouvées (« PharmVar », s. d.).

Ceci s'explique non seulement par des mécanismes de SNPs, mais d'autres mécanismes peuvent entrer en jeu. Par exemple des duplications voire des multiplications du nombre de gènes (jusqu'à 7) peuvent se produire. Ces copies étant fonctionnelles, cela entraîne une activité enzymatique accrue du CYP2D6.

A l'inverse, le polymorphisme génétique CYP2D6*5 est associé à une activité nulle du CYP2D6, causée par une délétion totale du gène (situé sur le bras long du chromosome 22) et présente chez 2 à 7% de la population caucasienne.

Une délétion d'un nucléotide seul a également d'importantes conséquences sur l'enzyme produite car elle entraîne un décalage du cadre de lecture de l'ADN par l'ARN-polymérase avec pour conséquence la production d'une protéine « tronquée » inactive.

Tableau 2 Détail des principales variations génétiques du cytochrome P450 2D6 (CYP2D6).

Gène ^a	Nom ^a	Polymorphisme ^a	Identifiant rs	Nom trivial de l'allèle	Fréquence de l'allèle minoritaire dans la population caucasienne	Fonctionnalité de l'activité enzymatique
CYP2D6*1 = allèle commun (fréquence de 52 %)						
CYP2D6	Cytochrome P450 2D6	2850C>T, 4180G>C, R296C, S486T	rs16947(A) rs1135840(C)	CYP2D6*2	27 %	Normale
		1661G>C, 2850C>T, 4180G>C avec duplication	rs16947(A) rs1135840(C)	CYP2D6*2XN	1,3 %	Augmentée
		2549delA décalage du cadre de lecture en 259	rs35742686(-)	CYP2D6*3	1,3 %	Réduite
		1846G>A défaut d'épissage	rs3892097(A)	CYP2D6*4	18 %	Aucune
		Délétion totale du gène		CYP2D6*5	2,8 %	Aucune
		1707delT, décalage du cadre de lecture en 118	rs5030655	CYP2D6*6	0,91 %	Aucune
		2935A>C, H324P	rs5030867	CYP2D6*7	0,12 %	Aucune
		2615-2617delAAG K281del	rs5030656	CYP2D6*9	2 %	Réduite
		100C>T P345	rs1065852	CYP2D6*10	2,8 %	Réduite
		1023C>T, 2850C>T, T107I, R296C	rs28371706(T) rs16947(A)	CYP2D6*17	0,3 %	Réduite
		2988G>A défaut d'épissage	rs28371725	CYP2D6*41	9,2 %	Réduite
		Duplication du gène entier		CYP2D6*1xN	0,77 %	Augmentée

^a Nomenclature officielle HNGC (<http://www.genenames.org>).

Détail des principales variations génétiques du CYP2D6 (Quaranta et al., 2017)

Tableau 3 Phénotypes CYP2D6 prédits sur la base du génotype (d'après Hicks et al. [16]).

Phénotypes prédits	Score d'activité	Génotypes	Exemples de diplotypes
<i>Phénotype CYP2D6</i>			
Métaboliseur ultra-rapide (MUR) (1–2 % patients)	> 2,0	Individu porteur de duplication d'allèles fonctionnels	*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN
Métaboliseur extensif (MR) (77–92 % patients)	1,0–2,0	Individu porteur de 2 allèles fonctionnels ou un allèle fonctionnel et un allèle non fonctionnel ou un allèle fonctionnel et un allèle à fonction réduite	*1/*1, *1/*2, *2/*2, *1/*4, *1/*5, *1/*9, *1/*41, *41/*41
Métaboliseur intermédiaire (MI) (2–11 % patients)	0,5	Individu porteur d'un allèle à fonction réduite et d'un allèle non fonctionnel	*4/*41, *5/*9, *4/*10
Métaboliseur lent (ML) (5–10 % patients)	0	Individu porteur de 2 allèles non fonctionnels	*4/*4, *3/*4, *5/*5, *5/*6

Phénotypes du CYP2D6 prédits sur la base du génotype (Hicks et al., 2017)

La recherche d'association entre divers génotypes du CYP2D6 et des variables phénotypiques (d'ordre pharmacocinétique, concernant la réponse ou la tolérance au traitement) a fait l'objet de nombreuses études, tant dans le domaine des antidépresseurs que des antipsychotiques.

Il est intéressant de noter qu'une de ces études observait des **durées d'hospitalisation** en psychiatrie augmentées chez les patients présentant des modifications importantes du métabolisme du CYP2D6 (métaboliseurs ultra-rapides et lents). Ceci pourrait s'expliquer par un manque d'efficacité ou une mauvaise tolérance par accumulation de métabolites chez les métaboliseurs ultra-rapides, ou par une mauvaise tolérance par surdosage chez les patients métaboliseurs lents.

Une étude en cours par le Service Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (SUPEA) de Nice cherche à mettre en évidence des liens entre les génotypes du CYP2D6 associés au phénotype de métaboliseur ultra-rapide et la pharmacorésistance aux antidépresseurs et aux antipsychotiques en population pédiatrique (David et al., 2019).

E. Exemple des antidépresseurs

Il a été observé dans l'étude STAR*D que l'absence de réponse ou l'absence de rémission survient pour 20 % à 30 % des patients présentant un épisode dépressif caractérisé (Gaynes et al., 2008). La fréquence des effets indésirables est également importante, diminuant l'adhésion du patient au traitement.

Il convient dès lors de rechercher des facteurs de résistance et prédictifs de la réponse ainsi que de la tolérance.

Le RNPGx s'est intéressé à l'apport des analyses pharmacogénétiques des CYP2D6 et CYP2C19 dans la prescription de traitements antidépresseurs. Il lui attribue un **niveau de recommandation « conseillé »** (Quaranta et al., 2017).

Les études ayant recherché des associations entre polymorphismes génétiques des CYP2D6 et CYP2C19 et la réponse clinique sur de grandes cohortes ou des essais cliniques randomisés de grande ampleur comme l'étude STAR*D sont peu nombreuses et négatives (Gressier et al., 2015).

Le Consortium International pour l'implantation de la Pharmacogénétique en pratique Clinique (CPIC) a proposé une aide à l'interprétation des résultats pour les antidépresseurs tricycliques (Hicks et al., 2013) (Hicks et al., 2017). Le RNPGx a proposé un résumé de ces conseils (cf. annexe).

Enfin, le projet GENDEP vise à l'identification de variants génétiques expliquant les variations interindividuelles dans le traitement de la dépression (Perroud et al., 2012).

Ces études et celles qui viendront enrichir les connaissances dans ce domaine pourraient à l'avenir permettre d'élaborer des recommandations de posologies des antidépresseurs qui s'appuieraient sur les caractéristiques d'un certain nombre de gènes impliqués dans la réponse à ce médicament, sur l'âge et l'origine ethnique.

En France d'après les données de l'Agence de Biomédecine, le recours aux tests de pharmacogénétiques concernant les CYP2D6 et CYP2C19 pour l'adaptation posologique des antidépresseurs et antipsychotiques est relativement constante.

Code ORPHA	2013	2014	2015	2016	2017
ORPHA413667	1373	614	871	1226	1449

Nombre d'examens de pharmacogénétique en France par année pour l'indication « Toxicité et adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques » (Agence de biomédecine)

III. De la schizophrénie

A. Pharmacocinétique

Une des premières études ayant permis de faire un lien entre phénotype des enzymes du métabolisme et concentration plasmatique concernait l'halopéridol (Llerena et al., 1992), qui est métabolisée essentiellement par le CYP2D6.

Des études sont retrouvés pour la plupart des antipsychotiques cherchant à associer certains paramètres pharmacocinétiques à des polymorphismes génétiques en fonction des voies du CYP450 impliquées. Les résultats les plus intéressants concernent l'halopéridol, la rispéridone et l'aripiprazole.

B. Réponse

Plusieurs études s'attachent également à corréler la réponse aux antipsychotiques avec le CYP2D6. L'une d'entre elles a observé une meilleure réponse à la rispéridone chez les patients métaboliseurs lents CYP2D6 (Almoguera et al., 2013).

Enfin, plusieurs GWAS (Genome-Wide Association Study) se sont intéressées à la réponse aux antipsychotiques chez les patients atteints de schizophrénie (McClay et al., 2011) (Drögemöller et al., 2016).

Yu et al. ont conduit en 2018 une étude au sein d'une large cohorte (3792 patients), qui retrouvait 5 loci associés à la réponse aux antipsychotiques : CNTNAP5, MEGF10, PCDH7, SLC1A1 et TNIK. Il est intéressant de noter que le gène du récepteur dopaminergique D2 (cible des antipsychotiques) n'y apparaissait pas (Yu et al., 2018).

C. Tolérance

70% des patients sous antipsychotiques développent des effets indésirables.

Les effets indésirables des antipsychotiques les plus étudiés dans le domaine de la pharmacogénétique sont les effets secondaires neurologiques (**syndrome extra-pyramidal** ou SEP, **dyskinésies tardives**).

La possibilité de pouvoir prédire ces derniers, et tout particulièrement les dyskinésies tardives (pas de traitement curatif de cet effet indésirable handicapant), permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients.

Plusieurs études ont cherché un lien entre le génotype du CYP2D6 et l'apparition de symptômes extra-pyramidaux et de dyskinésies tardives. Les résultats sont divergents, mais plusieurs études vont dans le sens d'un lien entre génotype du CYP2D6 associé au phénotype de **métaboliseur lent CYP2D6** et **risque augmenté de syndromes extra-pyramidaux et de dyskinésies tardives** induits par les antipsychotiques (Armstrong et al., 1997) (Andreassen et al., 1997) (Kapitany et al., 1998).

De plus, une étude incluant 81 patients sous antipsychotiques de 2nde génération, a montré un lien significatif entre l'intensité de la prise de poids et la présence de l'allèle inactif CYP2D6*4, correspondant au phénotype de métaboliseur lent (Nussbaum et al., 2014).

D. Recommandations

Les études étant nombreuses et les résultats hétérogènes, nous allons également nous intéresser aux recommandations des groupes internationaux évoqués plus tôt pour certains antipsychotiques parmi les plus couramment prescrits.

Concernant l'**halopéridol**, le DPWG recommande de réduire de 50% la dose d'halopéridol chez les patients métaboliseurs lents pour le CYP2D6. Les autres groupes estiment les données insuffisantes pour fournir des recommandations.

Concernant la **rispéridone**, les études sont plutôt en accord que les concentrations plasmatiques en rispéridone et son principal métabolite (9-hydroxy-rispéridone) varient en fonction du statut du CYP2D6, mais cela n'a pu mener à des recommandations claires dans la mesure où les rôles précis de la rispéridone par rapport à son métabolite dans la réponse et la tolérance ne sont pas clairement établis.

Dans le RCP de l'**aripiprazole**, il est recommandé de réduire les doses de 50% chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6. De plus, en cas d'association avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 il faudrait réduire la dose d'aripiprazole de 25%. En effet, chez les patients métaboliseurs lents du CYP2D6 la voie CYP3A4 prend le « relais », son inhibition conduisant ainsi potentiellement à des taux plasmatiques en aripiprazole plus élevés.

La plupart des antipsychotiques étant métabolisés par le **CYP2D6**, dans le cas de résistance à un traitement métabolisé par le CYP2D6 et de difficultés à atteindre un taux plasmatique thérapeutique, on pourra avoir recours à :

- ➔ Prescription d'un antipsychotique non métabolisé par CYP450 (exemple : amisulpride)
- ➔ Prescription d'un antipsychotique métabolisé par une autre voie cytochromique (exemple : olanzapine et clozapine, métabolisés par CYP1A2).

IV. De la clozapine

Les 1ères études montrant une implication de facteurs génétiques dans la réponse à la clozapine étaient essentiellement des études de jumeaux (Vojvoda et al., 1996) (Theisen et al., 2001).

Les guidelines de Hiemke et al. recommandent une concentration plasmatique de 350 à 600 ng/ml. Ils placent le seuil d'alerte pour les laboratoires à 1000 ng/ml (Hiemke et al., 2018).

Cependant, une proportion non négligeable de patients nécessite des posologies supérieures aux recommandations, et parfois même des concentrations plasmatiques supérieures à 600 voire 1000 ng/ml.

La recherche en pharmacogénétique vise à apporter des modèles explicatifs à ces patients « off-limite ».

Les études de pharmacogénétique de la clozapine se sont intéressées au gènes impliqués dans :

- ➔ Pharmacocinétique : métabolisme (CYP450), transport (glycoprotéine P) ;
- ➔ Pharmacodynamie : récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, glutamatergiques.

Leur objectif est d'identifier puis de déterminer si certains polymorphismes génétiques en modifient les paramètres pharmacocinétiques ou sont associés à la réponse/résistance à la clozapine et à l'apparition d'effets indésirables.

A. Pharmacocinétique – CYP1A2

L'étude du CYP1A2 est intéressante, étant impliquée à 70% dans le métabolisme de la clozapine, et source de plusieurs polymorphismes génétiques (E. Spina et al., 2000).

Cette isoforme du CYP450 a été développée dans la partie dédiée. Pour rappel, le génotype **CYP1A2*1F** est associé au phénotype de métaboliseur ultra-rapide.

Dans une revue de la littérature parue cette année, Ruan et al. identifiaient 13 cas de patients nécessitant des posologies très importantes, dont 9 semblaient être des métaboliseurs ultra-rapides de la clozapine (Ruan et al., 2019).

Ce statut de métaboliseur ultra-rapide y était défini par la nécessité de posologies **> 900 mg/j** pour obtenir une concentration plasmatique **> 350 ng/ml**.

A l'inverse, ils retrouvaient dans leur revue une clairance de la clozapine inférieure dans un groupe ethnique différent, à savoir en population asiatique, comparé à une population caucasienne.

Ceci concorde avec des études plus anciennes, qui mettaient en évidence que les asiatiques nécessitaient en moyenne des posologies 2 fois moindres que les caucasiens pour obtenir la même concentration plasmatique (W. H. Chang et al., 1997) (Chong et al., 1997).

L'étude de Koostra-Ros et al. en 2005 ne retrouvait pas d'association entre CYP1A2*1F et la clairance de la clozapine (Kootstra-Ros & Smallegoor, 2005).

B. Réponse

1) Gènes du CYP450

La publication de Eap et al. en 2004 rapportait les cas de 4 patients, fumeurs (30 à 40 cigarettes/j), résistants à la clozapine, avec des **taux plasmatiques bas malgré des posologies élevées de clozapine** (C/D de 0,22 à 0,40 ; pour un C/D moyen de 0,34 ng/mL par mg/j).

Un test à la caféine a été réalisé montrant que les 4 patients présentaient une activité élevée du CYP1A2, puis un génotypage l'a confirmé par la présence du polymorphisme **CYP1A2*1F/*1F**.

Le polymorphisme génétique CYP1A2*1F étant supposé être associé à une forte inductibilité du CYP1A2 chez les fumeurs, cela a été mis en avant pour expliquer cette sous-exposition à la clozapine.

Après avoir éliminé un défaut d'observance, l'augmentation de la posologie dans 1 cas et la prescription de fluvoxamine dans les 3 autres a permis d'augmenter les concentrations plasmatiques et d'obtenir une amélioration clinique (CGI).

Cette étude associait donc la présence du polymorphisme CYP1A2*1F à l'état homozygote à des clozapinémies plus basses et à une résistance à la clozapine. L'amélioration clinique étant associée à l'augmentation des concentrations plasmatiques en clozapine (Eap, et al., 2004).

*Etant donné la proportion importante de fumeurs chez les patients atteints de schizophrénie, et la fréquence élevée du polymorphisme CYP1A2*1F à l'état homozygote (45%), le génotypage du CYP1A2 pourrait ainsi être un outil dans la prise en charge des patients traités par clozapine.*

L'étude de Balibey et al. en 2011 comparait elle le **taux de réponse à la clozapine en fonction de la présence du polymorphisme CYP1A2*1F**.

Leur étude incluait 100 patients turques atteints de schizophrénie pharmaco-résistante : 55 patients ont débuté la clozapine durant l'étude, et ont passé des échelles (BPRS, SANS, SAPS) avant l'introduction du traitement et à la fin de l'étude (soit après 18 semaines). Les 45 autres patients étaient déjà traités par clozapine et ont passé les mêmes échelles.

Le taux de réponse apparaissait significativement plus élevé (83,6%) dans le groupe CYP1A2*1/*1 + CYP1A2*1/*1F comparé aux homozygotes CYP1A2*1F/*1F (60%).

De plus, comparé aux patients CYP1A2*1/*1, la présence du polymorphisme en question à l'état homozygote était significativement associée à un moins bon taux de réponse à la clozapine (OR = 4,33). La présence de ce SNP à l'état hétérozygote était également associée à un taux moins élevé de réponse à la clozapine comparé à ceux non porteurs (OR = 1.36, mais résultat non significatif).

Au total, ils ont calculé que la présence du SNP CYP1A2*1F était associé à une diminution de 15% du taux de réponse à la réponse à la clozapine ; et que le tabac diminuait également de 15% ce taux de réponse.

Cependant, le principal défaut de cette étude était l'absence de dosage plasmatique des concentrations de clozapine (Balibey et al., 2011).

*Cette étude met donc en avant un taux de réponse à la clozapine moins important chez les patients porteurs du polymorphisme CYP1A2*1F à l'état homozygote comparé aux patients ayant au moins une allèle CYP1A2*1. La présence de ce SNP et la consommation de tabac apparaissent donc comme des facteurs prédictifs de la réponse à la clozapine.*

De Brito et al. en 2015 comparaient les **génotypes du CYP1A2 en fonction du degré de résistance aux antipsychotiques.**

Leur étude incluait 54 patients atteints de schizophrénie traités par clozapine, divisés en 2 groupes : patients schizophrènes résistants (27 patients) et patients schizophrènes ultra-résistants (27 patients). 64 volontaires sains se voyaient également réaliser un génotypage du CYP1A2.

Les résultats retrouvaient une corrélation significative entre la présence du SNP CYP1A2*1F à l'état homozygote et le groupe schizophrénie ultra-résistante. La fréquence du SNP est la suivante en fonction des groupes étudiés :

- ➔ 53,7% chez patients schizophrènes résistants
- ➔ 87% chez patients schizophrènes ultra-résistants

Tous les patients schizophrènes ultra-résistants étaient porteurs du SNP CYP1A2*1F, à l'état hétérozygote (26%) ou homozygote (74%).

L'influence de la consommation en tabac, connu pour son effet inducteur du CYP1A2, n'était quant à elle pas corrélé à la réponse thérapeutique (de Brito et al., 2015).

*Ces résultats vont dans le sens de l'étude de Balibey, montrant que le SNP CYP1A2*1F à l'état homozygote est associé à la résistance à la clozapine.*

L'association CYP1A2*1F et tabac (inducteur CYP1A2) ressort de certaines études, et est à considérer étant donné la fréquence et l'intensité de l'usage du tabac chez les patients atteints de schizophrénie (Sachse et al., 1999) (Dobrinas et al., 2011).

La littérature décrit plusieurs rapports de cas de patients schizophrènes résistants à la clozapine et métaboliseurs ultra-rapides de la clozapine, notamment dans des cas où de la fluvoxamine était prescrit à visée désinhibitrice du CYP1A2 (M.-L. Lu et al., 2000).

D'autres études concernant le CYP1A2 échouaient elles à reproduire ces résultats (Lee et al., 2012) (Rajkumar et al., 2013). Ceci peut s'expliquer par les différences de groupes ethniques.

De plus, concernant la glycoprotéine P, impliquée dans le transport de la clozapine, le gène **ABCB1** (ATP Binding Cassette Subfamily B member 1) a fait l'objet d'études gène-candidat : les allèles rs7787082 G et rs10248420 A étaient plus fréquents chez les patients non répondeurs (Lee et al., 2012).

2) Gènes des récepteurs dopaminergiques

Le polymorphisme Ser9Gly du gène codant pour le récepteur dopaminergique D3 a été associé à l'efficacité de la clozapine dans plusieurs études (Scharfetter et al., 1999) (Shaikh et al., 1996). Les résultats ont ensuite été repris dans une méta-analyse (Hwang et al., 2010), qui ne retrouvait pas de résultats statistiquement significatifs.

Des polymorphismes des récepteurs dopaminergiques D2 et D1 ont également été associés à la réponse à la clozapine.

3) Gènes des récepteurs sérotoninergiques

Plusieurs polymorphismes du gène codant pour le récepteur sérotoninergique 5-HT_{2A} ont été associés à la réponse à la clozapine (M. Arranz et al., 1995), mais les résultats n'ont pas toujours été répliqués (M. J. Arranz et al., 1998).

D'autres études ont pu démontrer un lien entre certains polymorphismes des gènes codant pour les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C} (M. J. Arranz et al., 2000) et 5-HT₆ ; ainsi que pour un transporteur de la sérotonine (5-HTT). Mais ces résultats n'ont pas toujours pu être retrouvés dans les méta-analyses (Srirenakumar et al., 2015).

La méta-analyse de Grassier et al. parue en 2014 retrouvait trois polymorphismes de deux gènes codant pour les récepteurs de la sérotonine comme étant associés à la réponse à la clozapine : rs6313 et rs6314 pour le gène 5-HT_{2A} ; rs1062623 pour le gène 5-HT_{3A} (Grassier et al., 2016).

4) Gènes des récepteurs glutamatergiques

Il a été suggéré que le glutamate soit impliqué dans le mécanisme d'action de la clozapine (O. Howes, McCutcheon, & Stone, 2015).

Certains gènes du système glutamatergique sont significativement associés à la schizophrénie : GRM3, GRIN2A, GRIA1 et GRIN2B (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2014) (Kirov et al., 2012).

Des études de neuro-imagerie montrent elles des différences dans la transmission glutamatergique entre les patients schizophrènes répondeurs et résistants aux antipsychotiques (Demjaha et al., 2012).

5) Approche polygénique

Devant la difficulté à identifier un polymorphisme qui serait prédictif de la réponse à la clozapine, la recherche s'est portée sur des associations de polymorphismes génétiques qui ensemble auraient plus de capacité prédictives.

Une étude de Arranz et al. publiée dans le Lancet en 2000 portait sur un test prédictif de la réponse à la clozapine associant 6 polymorphismes de gènes de récepteurs de neurotransmetteurs : 5-HT2A 102-T/C ; His452Tyr ; 5-HT2C 330-GT/244-CT ; Cys23Ser ; 5-HTTLPR ; H2 1018-G/A (M. J. Arranz et al., 2000).

Cette étude était la première à permettre à la pharmacogénétique de fournir un test utilisable afin de personnaliser un traitement psychiatrique. Il a ainsi été commercialisé.

Cependant, de nouvelles études n'ont pu reproduire ces résultats (Schumacher et al., 2000), et le test a été retiré du marché.

La durée différente de traitement par clozapine entre les études a été mis en avant pour expliquer les différences entre les résultats obtenus.

C. Tolérance

1) Agranulocytose

Selon une approche gène-candidat, la plupart des gènes étudiés appartiennent au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

Une 1^{ère} étude montrait l'implication du gène HLA-B38 dans le développement de l'agranulocytose sous clozapine (Lieberman et al., 1990).

D'autres études ont elles démontré que les polymorphismes HLA-DQB1*020 (Amar et al., 1998), HLA-DRB5*02, HLA-DBQ*0502 (Dettling et al., 2001), **HLA-B16** (Lahdelma et al., 2001), HLA DQB1 (Athanasίου et al., 2011) étaient plus fréquents chez les patients développant une agranulocytose induite par la clozapine.

D'autres gènes n'appartenant pas au CMH ont été étudiés selon la même approche, certains gènes étant associés à cet effet indésirable : NQO2 (dihydronicotinamide riboside quinone oxidoreductase 2), myeloperoxydase (MPO), DRD1, NTSR1 (neurotensin receptor 1), CSF2RB (β -chain colony-stimulating factor 2 receptor).

Enfin, une étude de 2014 utilisant la technique de séquençage d'exons et de GWAS a permis d'identifier de nouveaux gènes associés à l'agranulocytose sous clozapine (Goldstein et al., 2014) :

- ➔ Risque relatif 16,9 fois plus élevé chez les porteurs d'un SNP (Single Nucleotide Polymorphism) Guanine->Cytosine du gène HLA-DBQ1.

Malheureusement, aucun des polymorphismes étudiés ne permettait une sensibilité > 50% dans la prédiction de l'agranulocytose induite par la clozapine, n'autorisant pas une application clinique (Girardin et al., 2019).

Cependant, dans un cas publié en 2017, Yamaki et al. utilisaient le génotypage HLA (Human Leucocyte Antigen) pour réintroduire avec succès la clozapine chez un patient ayant eu une neutropénie ayant conduit à l'arrêt du traitement (Yamaki et al., 2017).

Ces résultats sont par ailleurs en faveur de l'hypothèse immuno-allergique de l'agranulocytose sous clozapine. De plus, le fait que cet effet indésirable soit indépendant de la concentration plasmatique est indirectement confirmé par l'absence d'imputabilité des gènes impliqués dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie.

2) Effets indésirables métaboliques

Dans l'étude de Piatkov et al., (Piatkov et al., 2017) la présence du polymorphisme **CYP2C19*17** (associé à une augmentation de l'activité de cette enzyme) était significativement associée à :

- ➔ Des glycémies à jeun moins élevées : 5,66+/-1,19mmol/l contre 6,72+/-0,31 (p=0,009)
- ➔ Une Hb1Ac moins élevée : 35,36+/-4,78mM contre 49,4+/-20,6 (p=0,006)
- ➔ Une plus faible incidence de diabète (p=0,012)

Le polymorphisme 759T/C du gène 5-HTR2C (récepteur sérotoninergique) a été associé à la prise de poids sous clozapine dans plusieurs études.

Les porteurs homozygotes du SNP (Cytosine à la place de Thymine en 159^{ème} position de la région promotrice), avaient un risque augmenté de développer une obésité à 6 mois de traitement.

A l'inverse, les patients homozygotes TT présentaient une prise de poids moins importante.

Cependant, ces résultats n'ont pu être reproduits par la suite.

D'autres gènes ont été associés à la prise de poids sous clozapine : TNF α , LG, CNR1, ADRA2A, MC4R, BDNG.

Certains gènes ont également été associés à l'apparition d'un syndrome métabolique (5-HTR2C, LG, INSIG2, MTHFR) et de dyslipidémies (PRKAR2B) secondaires à la clozapine.

D. En France

Le recours au test pharmacogénétique devant une absence de réponse à la clozapine ou une toxicité restait faible ces dernières années, comme en attestent ces chiffres fournis par l'Agence de biomédecine.

Code ORPHA	2013	2014	2015	2016	2017
ORPHA284121	12	22	18	18	29

Nombre d'examens de pharmacogénétique en France par année pour l'indication « Toxicité et résistance à la clozapine » (Agence de biomédecine)

E. Au total

Comme nous avons pu le voir, la plupart des études de pharmacogénétique de la clozapine sont des études gènes-candidats.

Une méta-analyse parue en 2016 indiquait ainsi que seulement trois SNP étaient associés à la réponse à la clozapine (Gressier et al., 2016) :

- ➔ rs6313 et rs6314 du gène **5-HTR2A**
- ➔ rs1062613 du gène **5-HTR3A** (récepteurs sérotoninergiques)

De son côté, la revue de Krivoy et al. en 2016 décrivait un seul polymorphisme génétique prédictif de la réponse à la clozapine : rs1045642 du gène **ABCB1** (3435TT) (Krivoy et al., 2016).

La diversité des résultats retrouvés peut s'expliquer par de nombreuses raisons telles que l'hétérogénéité des études et des méthodes statistiques, la faible taille de la plupart des cohortes, le nombre de paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques impliqués...

L'approche gène-candidat présente également des limites, car la sélection des gènes est limitée par nos connaissances dans les mécanismes physio-pathologiques en question.

Mais les techniques de séquençage d'exons et de GWAS (Genome-Wide Association Study) se développent, apportant des premiers résultats dans le domaine (comme nous l'avons vu dans le cas l'agranulocytose induite par la clozapine).

Il n'y a cependant pas à ce jour de GWAS s'intéressant à la réponse à la clozapine (contrairement à d'autres antipsychotiques).

Les études devront également tâcher de prendre en compte des variables telles que le statut tabagique dans le recueil de données et l'interprétation de leurs résultats.

Il pourrait également être intéressant dans ces études de prendre en compte les facteurs prédictifs cliniques de la réponse à la clozapine.

Au total, aucun variant génétique n'a pour l'instant pu démontrer avoir un effet suffisant sur la réponse ou la tolérance à la clozapine pour être recherché systématiquement.

Jose de Leon, qui travaille sur la pharmacogénétique des psychotropes depuis plus de 20 ans, proposait dans son dernier article de combiner les savoirs :

- ➔ En pharmacogénétique
- ➔ Du suivi thérapeutique pharmacologique
- ➔ Sur les interactions médicamenteuses

afin d'aboutir à une prescription personnalisée, de la clozapine notamment (de Leon, 2019).

Conclusion

Le nombre important de facteurs autres que pharmacocinétiques entrant en jeu dans la réponse et la tolérance aux traitements explique en partie le manque de reproductibilité des résultats retrouvés entre les études lorsqu'elles s'intéressent aux conséquences cliniques des polymorphismes génétiques du cytochrome P450.

Divers processus entrant en jeu dans la réponse et la tolérance des traitements, il convient que les prochaines études s'appuient sur l'analyse d'un grand nombre de gènes (impliqués dans le métabolisme, le transport, et l'action sur les récepteurs).

Cela est dorénavant permis par le développement de technologie d'analyse de grands nombres de gènes, tels que l'High Throughput Sequencing (HTS) et les GWAS (Genome-Wide Association Study), afin de découvrir de nouveaux polymorphismes et également d'étudier l'association de plusieurs gènes sur le phénotype recherché.

Cependant, l'état actuel des connaissances permet d'envisager en cas d'anomalie au génotype du CYP450 ayant un retentissement clinique :

- ➔ Une adaptation de dose ;
- ➔ Dans le cas où un isoenzyme est concerné, on pourra faire le choix d'un traitement métabolisé par une autre voie cytochromique (exemple : prescription d'olanzapine plutôt que de rispéridone chez un patient métaboliseur ultra-rapide du CYP2D6) ;
- ➔ L'usage d'un traitement non métabolisé par le CYP450 (exemples : amisulpride, lithium).

Le développement des connaissances dans le domaine de la pharmacogénétique pourra ainsi contribuer à terme à diminuer la sévérité de la maladie, la fréquence et l'intensité des effets indésirables, le nombre la durée et le coût des hospitalisations, et ainsi améliorer la qualité de vie des patients.

De plus, les avancées dans le domaine des technologies biomoléculaires, la baisse des coûts associés aux analyses génétiques, pourraient rendre à l'avenir possible le profilage pharmacogénétique réalisable de manière systématique en médecine.

Les phénotypes de métaboliseurs ultra-rapides pouvant être à l'origine d'une sous-exposition à la clozapine (avec un rapport C/D diminué), nous allons nous intéresser à son association à la fluvoxamine, et plus précisément aux potentiels de ses propriétés inhibitrices du CYP1A2.

Partie 4 : Association à la Fluvoxamine

I. Généralités sur la Fluvoxamine

La fluvoxamine est un **antidépresseur ISRS**, possédant en France l'AMM pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés et des TOCs. La posologie indiquée est de 50 à 300 mg/j. Cette molécule est peu prescrite comparée aux autres ISRS dans ces indications.

Il s'agit également d'un **puissant inhibiteur du CYP1A2**, qui pourrait ainsi entraîner une augmentation de la clozapinémie et du rapport concentration plasmatique en clozapine sur concentration en N-desmethylclozapine (CLZ/DMC) en diminuant le métabolisme de la clozapine. Cette inhibition du CYP1A2 par la fluvoxamine est dose-dépendante (Polcwiartek & Nielsen, 2016).

De par ses propriétés, la prescription de fluvoxamine en association avec la clozapine pourrait être envisagée pour les patients présentant :

- ➔ Des difficultés à atteindre un taux plasmatique thérapeutique malgré une posologie importante
- ➔ Des symptômes négatifs ou dépressifs
- ➔ Des TOCs
- ➔ Des effets indésirables dose-dépendants

II. Pharmacocinétique

A. Suivi thérapeutique pharmacologique

Comme évoqué précédemment, l'inhibition du CYP1A2 par la fluvoxamine est dose-dépendante. Il a été observé que l'introduction de fluvoxamine 50 mg/j augmentait la clozapinémie 120% (M.-L. Lu et al., 2000).

Dans cette étude, 100 mg de clozapine était suffisant associé à 50 mg de fluvoxamine pour atteindre un taux plasmatique de 350 ng/ml chez 12 des 18 patients.

Là où les études sont unanimes sur l'**augmentation de la concentration en clozapine secondaire à l'introduction de fluvoxamine**, les résultats sont plus controversés concernant l'évolution de la concentration en métabolites dont la norclozapine.

En effet, certaines décrivent une augmentation des taux de clozapine, norclozapine et clozapine N-oxide secondaire à la fluvoxamine (Szegedi et al., 1999), d'autres montraient une absence de modification voire une diminution du taux de DMC (W.-H. Chang et al., 1999).

Cependant, il convient de garder à l'esprit que la prescription de ce traitement pourrait également augmenter les taux plasmatiques d'autres traitements métabolisés par le CYP1A2, mais également de ceux métabolisés par le CYP2C19 et le CYP3A4 dans la mesure où la fluvoxamine est également inhibitrice de ces isoformes, mais dans une moindre intensité que pour le CYP1A2. Une vigilance accrue est ainsi nécessaire en cas de polymédication.

B. Ratio CLZ/DMC

Dans la revue de Schoretsanitis et al. de 2019, le ratio moyen CLZ/DMC calculé sur 2317 patients était de **1,73** (de 1,19 à 3,37 selon les études), ce qui veut dire que la norclozapine représente 58% de la concentration de clozapine (de 29 à 83% selon les études) (Schoretsanitis et al., 2019).

L'association à la fluvoxamine entraînerait une diminution de la proportion de norclozapine à 24% (soit ratio CLZ/DMC = 4,16).

Dans la revue de Polcwiartek et Nielsen parue en 2015, sur 29 patients rapportés de case-reports, le ratio CLZ/DMC passait de 1,63 (+/-0,51) à 3,08 (+/-1,17) ; pour une posologie moyenne de fluvoxamine de 130,2 (+/-87,7) mg/j (Polcwiartek & Nielsen, 2016).

L'étude citée auparavant mettait en avant une augmentation de la clozapine et de la norclozapine, mais plus importante pour la clozapine (d'un facteur 2,2 et 1,8 respectivement) (M.-L. Lu et al., 2000).

C. Demi-vie plasmatique

Il a été observé que l'administration en une prise par jour de la clozapine pourrait être à l'origine de recrudescence symptomatiques (Procyshyn et al., 2014) (Goudie, 2000).

Une des hypothèses avancées par les auteurs serait sa courte demi-vie plasmatique, raison également avancée pour expliquer l'apparition rapide de symptômes éprouvés par les patients lors de l'arrêt brutal de la clozapine.

La prescription de fluvoxamine entraînerait une **augmentation de la demi-vie plasmatique de la clozapine allant jusqu'à 370%** (Wang et al., 2004a), permettant ainsi l'obtention de taux plasmatiques plus stables, ce qui pourrait être utile notamment lors d'oublis et d'arrêt de traitement brutal.

Cependant, les conséquences cliniques sur des recrudescences symptomatiques sont inconnues, aucune étude ne s'y étant intéressé.

Cela a également des conséquences sur l'obtention d'un taux d'équilibre plasmatique (steady-state) ; quand cela est pris en considération les études la définissent à 2 semaines après modification posologique lors de l'association fluvoxamine clozapine (Polcwiartek & Nielsen, 2016).

D. Tabac

Le tabac est connu pour être un **inducteur du CYP1A2**, et ainsi de potentiellement diminuer le taux de clozapine, en particulier chez les patients métaboliseurs ultra-rapides du CYP1A2.

Il a été ainsi retrouvé des augmentations de la clozapinémie jusqu'à 79% à l'arrêt du tabac (Meyer, 2001).

A l'inverse, un patient qui commencerait à fumer ou augmenterait sa consommation en tabac serait susceptible de voir apparaître des recrudescences symptomatiques secondaires à une diminution de la clozapinémie.

L'association avec la fluvoxamine conférant au patient un statut phénotypique de métaboliseur lent, les effets du tabac et de modifications du statut tabagique des patients sur les clozapinémies en seraient atténués.

Des résultats vont en ce sens, avec une augmentation plus importante des taux de clozapine en association avec la fluvoxamine chez les patients fumeurs que chez les non-fumeurs (M.-L. Lu et al., 2000).

III. Efficacité

Un essai clinique contrôlé randomisé a été réalisé comparant la clozapine en monothérapie (posologie ≤ 600 mg/j ; 34 patients) à l'association clozapine (posologie ≤ 300 mg/j ; 34 patients) et fluvoxamine (50mg/j) durant 12 semaines (M.-L. Lu et al., 2004).

Ils ont retrouvé une meilleure efficacité de l'association comparé à la monothérapie, objectivée à la CGI (Clinical Global Impression) et à la GAF (Global Assessment of Functioning).

L'étude de Silver et al., pour laquelle l'indication à l'introduction de fluvoxamine était la présence de symptômes négatifs, retrouvait une amélioration lors de l'introduction de fluvoxamine (posologie ≤ 100 mg/j) sur les symptômes négatifs (BPRS _ Brief Psychiatric Rating Scale, SANS _ Scale for the Assessment of Negative Symptoms), mais aussi positifs (BPRS, PANSS _ Positive and Negative Syndrome Scale) ainsi qu'à la CGI (Silver & Kaplan, 1996).

Cependant, les clozapinémies n'étaient pas rapportées dans cette étude.

Une seule étude a permis de retrouver une amélioration sur les symptômes dépressifs (fluvoxamine 50mg/j ; 16 patients), sans que les critères de cette amélioration ne soient décrits. De plus, celle-ci ne durait que 2 semaines.

Ces données restent insuffisantes pour conseiller la prescription de fluvoxamine plutôt qu'un autre antidépresseur dans le traitement de l'épisode dépressif caractérisé de patients sous clozapine.

Concernant les symptômes obsessionnels compulsifs, la question se heurte à leur étiologie : symptômes de la schizophrénie, syndrome distinct, effet secondaire de la clozapine...

Une étude rétrospective retrouvait une corrélation entre haut taux de CLZ et DMC et risque augmenté de symptômes obsessionnels compulsifs (SOCs) (Lin et al., 2006). La prescription de fluvoxamine entraînant une augmentation de ces taux plasmatiques viendrait ainsi avoir un effet délétère.

Dans le cas où le traitement par ISRS en tant que tel serait efficace sur les SOCs, la prescription d'un antidépresseur ayant moins de capacité inhibitrice que la fluvoxamine reste recommandée.

IV. Tolérance

La diminution des taux de norclozapine pourrait améliorer la tolérance, ce métabolite étant comme cela a été évoqué précédemment, connu pour participer à l'apparition d'effets indésirables tels que la sédation, la prise de poids, l'hypersialorrhée et les convulsions.

Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la diminution des taux de DMC pourrait permettre d'améliorer la tolérance, sans diminuer l'efficacité pour les patients sous clozapine. Un **rapport CLZ/DMC plus élevé serait ainsi associé à une meilleure tolérance** (Polcwiartek & Nielsen, 2016).

Cependant, la CLZ et la DMC présentant des **affinités différentes pour les récepteurs**, on pourrait supposer que certains effets indésirables se verraient améliorer au contraire d'autres.

L'augmentation du ratio CLZ/DMC pourrait permettre d'améliorer le profil de tolérance concernant les effets indésirables où la DMC a une plus forte affinité que la CLZ pour les récepteurs impliqués :

- ➔ Agoniste muscarinique M1/M4 : hypersialorrhée (Praharaj et al., 2006)
- ➔ Antagonisme sérotoninergique 5-HT_{2C} : prise de poids, convulsions (M.-L. Lu et al., 2004)

Cependant, cela pourrait avoir les effets inverses concernant les effets secondaires où la CLZ a une plus forte affinité que la DMC pour les récepteurs impliqués (Lameh et al., 2007) :

- ➔ Antagonisme histaminergique H₁ : sédation, prise de poids
- ➔ Antagonisme adrénergique α_1 : hypotension orthostatique et tachycardie

Lors de la prescription de fluvoxamine en association avec la clozapine, il convient tout d'abord d'être vigilant au suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine, du fait de l'augmentation des clozapinémies qui en découle.

Cela a pu être à l'origine de phénomènes d'intoxication, comme rapporté par plusieurs cas de la littérature (Koponen et al., 1996).

1. Effets indésirables métaboliques

Du fait de son antagonisme 5-HT_{2C} plus important que la CLZ, diminuer le taux plasmatique de DMC serait susceptible de diminuer la fréquence et l'intensité de ces effets indésirables.

Dans une 1^{ère} étude parue en 2004, Lu et al. ont comparé les profils métaboliques de patients en monothérapie contre des patients sous bi-thérapie, et observaient une augmentation significative du poids, de l'indice de masse corporelle (IMC) et de la glycémie dans le groupe clozapine en monothérapie ce qui n'était pas le cas lorsqu'elle était associée à la fluvoxamine.

Parmi leurs résultats la prise de poids, la glycémie et les triglycérides étaient corrélés au taux de DMC et pas de CLZ (M.-L. Lu et al., 2004).

De plus, dans une RCT de Hinze-Sech et al., les taux de leptine augmentaient plus rapidement et plus intensément chez les patients traités par clozapine et fluvoxamine (11 patients) comparé à ceux traités par clozapine seul (12 patients) (Hinze-Selch et al., 2000).

Cependant, l'antagonisme histaminergique H₁ plus prononcé de la clozapine pourrait avoir des conséquences opposées.

2. Convulsions

La DMC étant un plus puissant antagoniste 5-HT_{2C} que la CLZ, on pourrait envisager que le risque convulsif serait moins important.

La littérature met en avant des résultats discordants, certains allant dans le sens d'une amélioration des paramètres électroencéphalographiques (Szegedi et al., 1999), d'autres dans le sens d'une aggravation.

Ces résultats sont à mettre en lien avec l'augmentation du taux de clozapine secondaire à l'introduction de fluvoxamine, les taux plasmatiques n'étant pas toujours contrôlés.

Il y a ainsi un manque d'éléments indiquant que l'association à la fluvoxamine permettrait de diminuer le risque convulsif.

3. Autres effets secondaires

Pour les autres effets secondaires, des conséquences sur le plan clinique de la différence entre la CLZ et la DMC sur le plan pharmacodynamique restent hypothétiques, dans la mesure où cela n'a été confirmé par aucune étude.

Conclusion

L'augmentation du taux plasmatique de clozapine médiée par l'introduction de fluvoxamine nécessite une diminution de la posologie afin de maintenir un taux non toxique.

Etant donné le risque de toxicité à des concentrations élevées de clozapine, l'augmentation à des posologies élevées de clozapine ou l'association avec la fluvoxamine, a du sens pour :

- ➔ Les patients résistants à la clozapine avec une concentration en clozapine basse ;
- ➔ Lorsqu'un défaut d'observance a été éliminé, et/ou un phénotype de métaboliseur ultra-rapide a été retrouvé qu'il soit d'origine génétique ou non.

De plus, nous avons pu observer que l'association de la fluvoxamine avec la clozapine ne permet pas seulement d'augmenter les concentrations en clozapine (ce qui dans l'absolu aurait pu être fait en augmentant la posologie en clozapine), mais entraîne également une diminution de la quantité de comprimés à prendre, augmente sa demi-vie plasmatique, et a un effet propre en tant qu'ISRS (possiblement sur la symptomatologie négative).

Enfin, un rapport des concentrations plasmatiques en clozapine/N-desmethylclozapine élevé étant associé à une meilleure tolérance, l'association à la fluvoxamine pourrait diminuer l'intensité des effets indésirables en augmentant ce rapport.

L'objet de l'étude qui va suivre est de reprendre certaines observations et hypothèses faites par des études citées dans cette thèse concernant la pharmacogénétique de la clozapine et les effets de son association à la fluvoxamine.

Certains rationnels pharmacodynamiques n'ayant pu être confirmés sur le plan clinique par des études ont également été explorés.

Elle est illustrée par deux cas cliniques et a été réalisée au sein de l'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray.

Partie 5 : Etude

Résumé

Introduction : La clozapine est le traitement de référence de la schizophrénie pharmaco-résistante. Cependant, 30 à 40% des patients ne répondent pas à la clozapine. La clozapine (CLZ) est métabolisée au niveau hépatique à 70% par l'isoforme CYP1A2 du CYP450 en N-desmethylclozapine (DMC). Un rapport CLZ/DMC élevé serait associé à une meilleure tolérance. Le polymorphisme génétique CYP1A2*1F du CYP450 (présent chez 68% de la population caucasienne) est associé à une augmentation de l'activité de cette enzyme, modifiant ainsi le métabolisme de la clozapine. De fait, être porteur de ce polymorphisme à l'état homozygote serait associé à une moins bonne réponse à la clozapine, en particulier chez les patients fumeurs. La fluvoxamine est un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine, possédant une forte action inhibitrice du CYP1A2, et serait ainsi à même de modifier les paramètres pharmacocinétiques de la clozapine.

Matériel et méthode : L'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray accueille plusieurs patients atteints de schizophrénie pharmaco-résistante et fumeurs. Notre hypothèse principale était que les patients homozygotes CYP1A2*1F/*1F étaient de moins bons répondeurs à la clozapine. Les hypothèses secondaires se sont intéressées à l'impact du génotype du CYP1A2, du tabac et de la fluvoxamine sur différents paramètres pharmacocinétiques de la clozapine, ainsi qu'aux conséquences de ces modifications sur la tolérance de la clozapine.

Résultats : Le génotypage du CYP1A2 n'a pas permis de retrouver une résistance accrue à la clozapine chez les patients homozygotes CYP1A2*1F/*1F. Cependant, il a été constaté chez ces patients une corrélation entre la diminution du rapport CLZ/DMC et la consommation de tabac, et ce de façon dose-dépendante. Il a également été observé lors de l'association de la fluvoxamine à la clozapine une augmentation dose-dépendante des rapports Concentration/Dose (C/D) en clozapine et CLZ/DMC. La tolérance globale évaluée à la GASS-Clozapine était corrélée à la clozapinémie uniquement chez les patients homozygotes CYP1A2*1F/*1F. Une corrélation a également été constatée entre l'augmentation du rapport CLZ/DMC et l'intensité de la sédation. Enfin, la population de l'UMD semble être représentative de la population générale quant à la fréquence de ce polymorphisme.

Conclusion : La pharmacogénétique de la clozapine et son association à la fluvoxamine s'intègrent dans une approche de médecine personnalisée, afin d'individualiser le traitement des patients atteints de schizophrénie résistante voire ultra-résistante, et ainsi de favoriser l'efficacité et de limiter les effets secondaires.

Mots-clés : médecine personnalisée, schizophrénie pharmaco-résistante, pharmacogénétique, pharmacocinétique, cytochrome P450, polymorphisme génétique, clozapine, fluvoxamine.

I. Introduction

L'hypothèse principale de cette étude est que le génotype CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**) est un facteur de résistance à la clozapine, et qu'il serait ainsi plus représenté chez les patients schizophrènes ultra-résistants que chez les patients schizophrènes résistants. Le cadre de l'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray paraissait propice à l'examen de cette hypothèse, étant donné la proportion importante de patients traités par clozapine et fumeurs.

Les hypothèses secondaires explorées sont les suivantes :

Sur le plan pharmacogénétique :

- Le génotype **CYP1A2*1F/*1F** est surreprésenté à l'UMD ;

Sur le plan pharmacocinétique

- Les rapports Concentration/Dose et concentrations en Clozapine/Desmethylclozapine sont différents en fonction du génotype du CYP1A2 ;
- Le tabac diminue les rapports C/D et CLZ/DMC du fait de son caractère inducteur du CYP1A2 ;

Sur le plan de l'association avec la fluvoxamine

- La fluvoxamine augmente les rapports C/D et CLZ/DMC ;
- L'évolution des rapports C/D et CLZ/DMC est corrélée ;

Sur le plan de la tolérance

- La clozapine est mieux tolérée quand elle est associée à la fluvoxamine ;
- Les patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F** tolèrent moins bien la clozapine ;
- La tolérance est corrélée à la clozapinémie et aux rapports C/D et CLZ/DMC ;
- La consommation de tabac entraîne une moins bonne tolérance à la clozapine ;
- L'augmentation du rapport CLZ/DMC est corrélée à une diminution de l'hypersialorrhée ;
- L'augmentation du rapport CLZ/DMC est corrélée à une augmentation de la sédation induite par la clozapine ;
- L'augmentation du rapport CLZ/DMC est corrélée à une augmentation de l'hypotension orthostatique et de la tachycardie secondaires à la clozapine.

Enfin, les rapports C/D et CLZ/DMC moyens à l'UMD ont été comparés à la littérature.

La question de la tolérance globale de la clozapine à l'UMD s'est également posée.

II. Matériel et méthode

Les patients présentés dans cette étude ont été hospitalisés au sein de l'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray entre le 01/11/2018 et le 15/08/2019.

Les données sur la consommation de tabac quotidienne des patients proviennent du registre de consommation de tabac tenu par l'équipe soignante de l'UMD.

Les statistiques ont été réalisées via le logiciel XLStat. Les tests statistiques réalisés sont précisés au cas par cas. Seuil de significativité : $p=0,05$.

A. Génotypage du CYP450

Les patients n'atteignant pas une concentration plasmatique de **350 ng/ml** pour une posologie de 600 mg/j étaient considérés comme présentant une **sous-exposition** à la clozapine. Un génotypage du CYP450 était alors réalisé.

Par la suite, cet examen a également été réalisé chez les patients présentant une sous-exposition aux autres antipsychotiques, puis est devenu systématique à l'admission à l'UMD.

Les patients doivent donner leur **accord** sur un formulaire dédié en 3 exemplaires (1 pour le patient, 1 pour le laboratoire de pharmacologie, 1 pour le dossier médical) (cf annexe).

De plus, un formulaire décrivant le traitement, les taux plasmatiques et l'indication du génotypage est rempli par le médecin et envoyé avec le prélèvement.

Le génotypage du cytochrome P450 était ensuite réalisé au laboratoire de pharmacologie-toxicologie du CHU de Rouen, selon la méthode de gène-candidat.

Les isoformes du CYP450 génotypées sont les principales à être impliquées dans le métabolisme des psychotropes, à savoir le CYP2D6, CYP3A4, CYP1A2, CYP2C19, CYP3A5.

Concernant le gène du CYP1A2, un polymorphisme était recherché à savoir le **CYP1A2*1F** du fait de sa fréquence dans la population et de son possible retentissement phénotypique. Le polymorphisme CYP1A2*1K n'est pas recherché. **CYP1A2*1** correspond à l'absence de polymorphisme génétique retrouvé.

B. Pharmacocinétique

La surveillance des concentrations plasmatiques de **clozapine (CLZ)** et de **N-desmethyl-clozapine (DMC)** (son principal métabolite) était réalisée à minima mensuellement, et de manière hebdomadaire lors de la phase d'introduction du traitement. En général, ces dosages étaient réalisés sur le prélèvement biologique fait dans le cadre de la surveillance hématologique de la clozapine.

Elle était réalisée le matin avant la prise du traitement afin d'avoir le reflet de la concentration minimale efficace.

D'après ces informations, le rapport **Concentration/Dose (C/D)** pouvait être calculé. Le rapport **CLZ/DMC** était également calculé (le laboratoire fournit l'inverse soit le rapport **DMC/CLZ**).

Pour chaque patient, les valeurs correspondent à la moyenne de leur résultats biologiques pour les clozapinémies et la DMC. Les résultats biologiques ont été relevés rétrospectivement jusqu'en 2017 lorsque les résultats étaient disponibles. La fin du recueil est le 15/08/2019.

Un rapport C/D était calculé pour chaque prélèvement. Une moyenne des rapports C/D était ainsi également réalisée. La concentration plasmatique est prise une semaine après le dernier changement de posologie en clozapine afin d'avoir le reflet de l'état d'équilibre.

La **fluvoxamine** était prescrite chez des patients présentant une sous-exposition à la clozapine.

Lors de son introduction, une diminution de la posologie de clozapine de 50% était réalisée afin de prévenir une toxicité par surdosage, puis une nouvelle titration en clozapine était réalisée si l'absence de réponse clinique persistait.

C. Efficacité

Afin de répondre à l'**hypothèse principale** et de savoir si le génotype **CYP1A2*1F/*1F** est associé à une moins bonne réponse à la clozapine, une comparaison des proportions des génotypes du CYP1A2 en fonction du statut de résistance aux antipsychotiques a été réalisée :

- ➔ Schizophrénie résistante : résistance à 2 antipsychotiques de 1^{ère} ligne
- ➔ Schizophrénie ultra-résistante : résistance à la clozapine

Une proportion plus importante de patients porteurs du polymorphisme génétique CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**) au sein du groupe schizophrénie ultra-résistante serait en faveur d'une moins bonne réponse à la clozapine dans ce groupe.

La stratification entre schizophrénie résistante et schizophrénie ultra-résistante a été effectuée par le chef de clinique assistant de l'UMD.

D. Tolérance

1) Globale

La tolérance aux antipsychotiques peut être évaluée par une échelle, la **Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale (GASS)**.

Cette échelle a été adaptée et validée pour la clozapine en anglais et dans d'autres langues mais pas en français.

Pour cette étude, une version française traduite depuis l'anglais a été utilisée (cf annexe).

Il s'agit d'un auto-questionnaire, réalisé par le patient accompagné d'un soignant dans le cas précis, qui concerne la présence et l'intensité de **16 effets secondaires** rapportés sous clozapine, s'étant produits durant la semaine écoulée.

Les patients étaient libres de rapporter d'autres effets indésirables non cités dans une portion dédiée.

L'échelle renseigne également les quantités de tabac et de café quotidiennes, les co-prescriptions.

L'équipe soignante de l'UMD référence le nombre de cigarettes que chaque patient peut fumer quotidiennement. La consommation de tabac étant rapportée par le patient dans l'échelle, elle a été comparée à celle autorisée, et lors de divergences l'équipe soignante a été sollicitée pour établir la véritable quantité fumée par le patient. La consommation de café est limitée à 2 tasses par jour par patient.

2) Par effet indésirable

L'échelle GASS-Clozapine permet au patient de déterminer l'intensité de chacun des 16 effets indésirables en les cotant de la façon suivante :

- ➔ Jamais : 0
- ➔ 1 fois : 1
- ➔ Quelques fois : 2
- ➔ Tous les jours : 3

Les effets indésirables recherchés sont : somnolence/sédation, hypotension orthostatique, tachycardie, myoclonies, hypersialorrhée, effets indésirables anticholinergiques (vision floue et bouche sèche), effets indésirables gastro-intestinaux, constipation, énurésie nocturne, symptômes de diabète, prise de poids, dysfonction sexuelle.

III. Résultats

A. Génotypage du CYP450

1) A l'UMD du CHR

34 patients à l'UMD se sont vu réaliser un génotypage des isoformes du CYP450 impliquées dans la réponse aux médicaments.

Pour le **CYP1A2**, 3 génotypes sont possibles, dont voici les proportions respectives parmi les patients de l'UMD :

CYP1A2		Patients (N=34)	Fréquence (%)
CYP1A2*1F/*1F	Ultra-rapide homozygote	13	38,2%
CYP1A2*1/*1F	Ultra-rapide hétérozygote	15	44,1%
CYP1A2*1/*1	Extensif (normal)	6	17,6%

Génotypage en fonction de l'origine ethnique à l'UMD

La fréquence allélique variant souvent d'un groupe ethnique à un autre, voici les résultats du génotypage de CYP1A2 en fonction de l'origine ethnique.

Modalités	Caucasienne (N=17)	Africaine (N=17)
CYP1A2*1F/*1F	9 (52,9%)	4 (23,5%)
CYP1A2*1/*1F	8 (47%)	7 (41,2%)
CYP1A2*1/*1	0	6 (35,2%)

On observe un pourcentage plus élevé de patients homozygotes parmi les patients d'origine caucasienne. Mais la comparaison des proportions de patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F** entre les groupes ethniques réalisée à l'aide d'un test *khi2* ne retrouve pas de différence significative ($p=0,079$).

Pour **CYP1A2*1/*1F** il n'y a pas non plus de différence significative entre les groupes ($p=0,5$) ; la proportion de CYP1A2*1/*1 est quant à elle significativement plus importante chez les patients d'origine africaine ($p=0,012$).

2) Comparaison aux données de la littérature

Afin de savoir si la fréquence des génotypes du CYP1A2 retrouvée à l'UMD est représentative de la population générale ou si sa fréquence est plus élevée, une comparaison des fréquences de chaque génotype retrouvé a été réalisée en comparaison avec la population générale (McGraw & Waller, 2012) en s'appuyant sur la loi de Hardy-Weinberg.

Fréquence allélique	Littérature	UMD
Caucasienne	68%	76%
Africaine	60%	47%

Pourcentage CYP1A2*1F/*1F	Littérature	UMD
Caucasienne	46%	53%
Africaine	36%	24%

Pourcentage CYP1A2*1/*1F	Littérature	UMD
Caucasienne	44%	47%
Africaine	48%	41%

Pourcentage CYP1A2*1/*1	Littérature	UMD
Caucasienne	10%	0%
Africaine	16%	35%

Un test de *Khi2* a été réalisé afin de comparer la proportion de patients **CYP1A2*1F/*1F** à l'UMD avec la population générale en fonction du groupe ethnique : les différences observées ne sont pas significatives ($p=0,37$ pour les patients d'origine caucasienne ; $p=0,21$ pour les patients d'origine africaine).

Dans le groupe **CYP1A2*1/*1F** : pas de différence avec la littérature pour les patients d'origine caucasienne ($p=0,49$) ni chez les patients d'origine africaine ($p=0,37$).

Enfin dans le groupe **CYP*1/*1** : pas de différence avec la littérature pour les patients d'origine caucasienne ($p=0,17$), mais plus de patients *1/*1 d'origine africaine à l'UMD que dans la littérature ($p=0,033$).

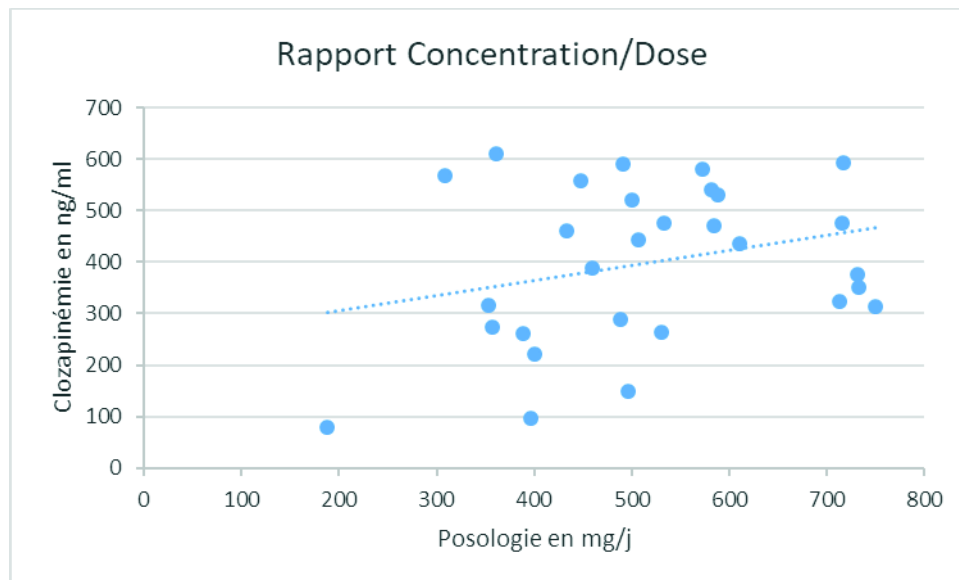
B. Pharmacocinétique

1) Données pharmacocinétiques

Cette partie essayez de répondre aux questions suivantes :

- ➔ Observons-nous une variation inter-individuelle du rapport C/D ?
- ➔ Les rapport C/D et CLZ/DMC moyens sont-ils différents à l'UMD ?
- ➔ Diffèrent-ils d'un **génotype** du CYP1A2 à un autre ?
- ➔ Le **tabac** influence-t-il ces ratios ?
- ➔ L'influence éventuelle du tabac diffère-t-elle d'un génotype à un autre ?

a) Rapport C/D clozapine



Rapport Concentration plasmatique/Dose administrée quotidiennement en clozapine

Nous observons une importante dispersion du rapport C/D, les clozapinémies variant pour une même posologie. Les données sous fluvoxamine sont exclues de par son caractère inhibiteur enzymatique.

Comparaison avec la littérature

Le rapport C/D moyen dans la littérature varie entre les études et les populations. Nous utilisons comme référence la catégorie « homme fumeur » (représentative des patients de l'UMD) ; pour lesquels une posologie de 600 mg/j équivaldrait à une clozapinémie de 350 ng/ml, soit un rapport C/D à **0,58** ng/ml par mg/j (Edoardo Spina & de Leon, 2015).

Sont exclus les patients sous fluvoxamine (inhibition du CYP1A2 et possibles répercussions sur les paramètres pharmacocinétiques), les données avant l'introduction de fluvoxamine étant prises pour les patients sous clozapine et fluvoxamine.

A l'UMD, la moyenne des rapports C/D est de **0,82** (+/-0,37) ng/ml par mg/j (N=30).

On observe un **rapport C/D significativement supérieur à l'UMD comparé à la littérature** ($p=0,001$, *test t pour un échantillon*).

Rapport C/D clozapine en fonction du génotype

Afin de savoir si le génotype du CYP1A2 doit être pris en compte dans la prédiction du rapport C/D, nous comparons les ratio C/D en fonction des génotypes à l'aide d'un *test ANOVA*.

Variable	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
C/D CYP1A2*1F/*1F	10	0,26	1,782	0,83	0,436
C/D CYP1A2*1/*1F	12	0,29	1,7	0,725	0,374
C/D CYP1A2*1/*1	5	0,5	1,21	0,824	0,265

Le rapport C/D ne semble pas varier en fonction du polymorphisme CYP1A2 (*ANOVA*, $p=0,785$).

Rapport C/D en fonction de la consommation de tabac

Nous allons nous intéresser à l'impact de la consommation de tabac sur le rapport C/D à l'UMD, et si le génotype du CYP1A2 influe sur cette potentielle interaction.

Parmi les patients de l'UMD, le ratio C/D tend à diminuer quand la consommation de tabac augmente, mais cela n'est pas statistiquement significatif.

De plus, lors de la stratification par polymorphisme du CYP1A2, les tests statistiques n'ont pas permis de retrouver de résultats significatifs.

b) Rapport CLZ/DMC

Comparaison avec la littérature

Le rapport CLZ/DMC varie entre les études (1,19 à 3,37). Afin de comparer aux résultats de l'UMD nous prenons comme référence la moyenne CLZ/DMC calculée dans une revue sur l'utilité du rapport CLZ/DMC (Schoretsanitis et al., 2019) sur 2317 patients, soit **1,73**.

Sont exclus les patients sous fluvoxamine (inhibition du CYP1A2 et possibles répercussions sur les paramètres pharmacocinétiques), les données avant l'introduction de fluvoxamine étant prises pour les patients sous clozapine et fluvoxamine.

A l'UMD, la moyenne des rapports CLZ/DMC est de **2,25** (+/-0,54) ng/ml par mg/j (N=30).

On observe un **CLZ/DMC significativement supérieur à l'UMD comparé à la littérature** ($p < 0,0001$, *test t pour un échantillon*).

Rapport CLZ/DMC en fonction du génotype

Afin de savoir si le génotype du CYP1A2 doit être pris en compte dans la prédiction du rapport CLZ/DMC, nous comparons les ratio CLZ/DMC en fonction des génotypes à l'aide d'un *test ANOVA*.

Variable	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
CLZ/DMC CYP1A2*1F/*1F	10	1	2,857	2,163	0,562
CLZ/DMC CYP1A2*1/*1F	12	1,136	3,125	2,412	0,657
CLZ/DMC CYP1A2*1/*1	5	1,852	2,231	2,041	0,138

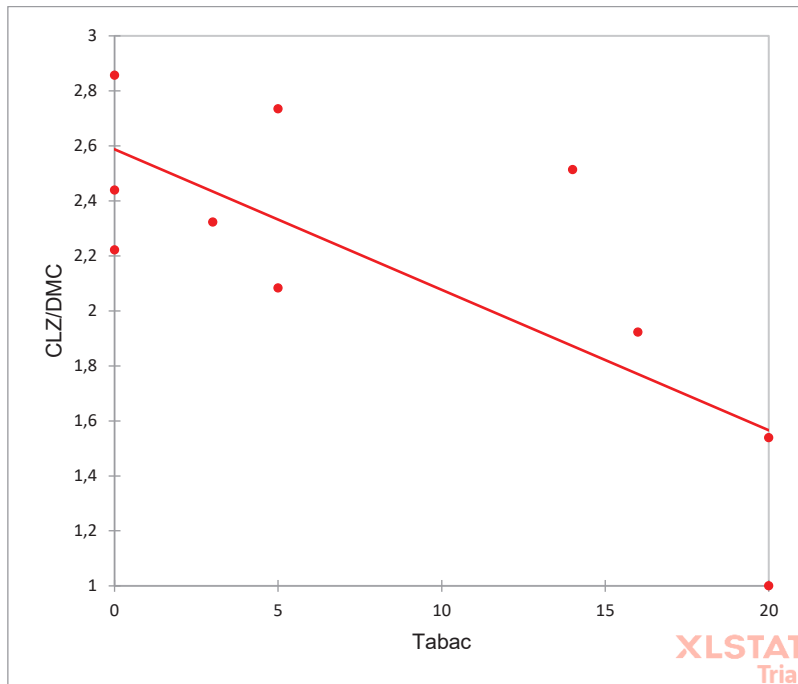
Le rapport CLZ/DMC ne semble pas varier pas en fonction du polymorphisme CYP1A2 ($p=0,147$).

Rapport CLZ/DMC en fonction de la consommation de tabac

De plus, nous allons nous intéresser à l'impact de la consommation de tabac sur le rapport CLZ/DMC à l'UMD, et si le génotype du CYP1A2 influe sur cette éventuelle interaction.

Parmi les patients de l'UMD, le rapport CLZ/DMC tend à diminuer lorsque la consommation de tabac augmente, mais cela n'est pas significatif.

Cependant, lors de la stratification par polymorphisme du CYP1A2, on observe une **corrélation négative statistiquement significative entre le rapport CLZ/DMC et la quantité de tabac consommée quotidiennement chez les patients homozygotes CYP1A2*1F/*1F** ($p=0,011$; $r=-0,76$).



Corrélation linéaire négative entre le rapport CLZ/DMC et la consommation de tabac chez les patients porteurs du SNP CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**) ($p=0,011$; $r=-0,76$).

2) Evolution des caractéristiques pharmacocinétiques lors de l'association avec la fluvoxamine

Cette partie tente de répondre aux questions suivantes :

- ➔ Quelle est l'influence de l'association de la **fluvoxamine** à la clozapine sur les rapports C/D et CLZ/DMC ?
- ➔ De combien augmente le rapport C/D pour une posologie de fluvoxamine de **50 mg/j** ?

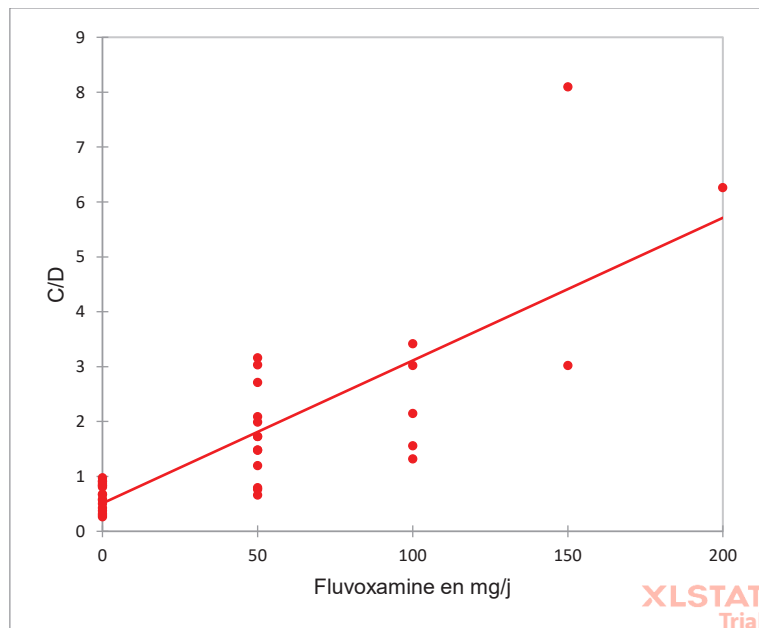
a) Influence de la fluvoxamine sur les paramètres pharmacocinétiques

Evolution des rapports C/D et CLZ/DMC en fonction de la posologie de fluvoxamine ; chez les patients traités par clozapine + fluvoxamine en mg/j (N=17 patients).

Les données intermédiaires lors de la titration de la fluvoxamine sont incluses : pour un patient sous 100 mg/j de fluvoxamine, sont intégrés les ratios C/D et CLZ/DMC à 0 et 50 mg/j.

Variable	Nb de mesures	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Posologie fluvoxamine	38	0	200	43,42	50,9
Rapport C/D	38	0,26	8,09	1,64	1,62
Rapport CLZ/DMC	38	1	5,40	2,62	0,97

Sur le rapport C/D



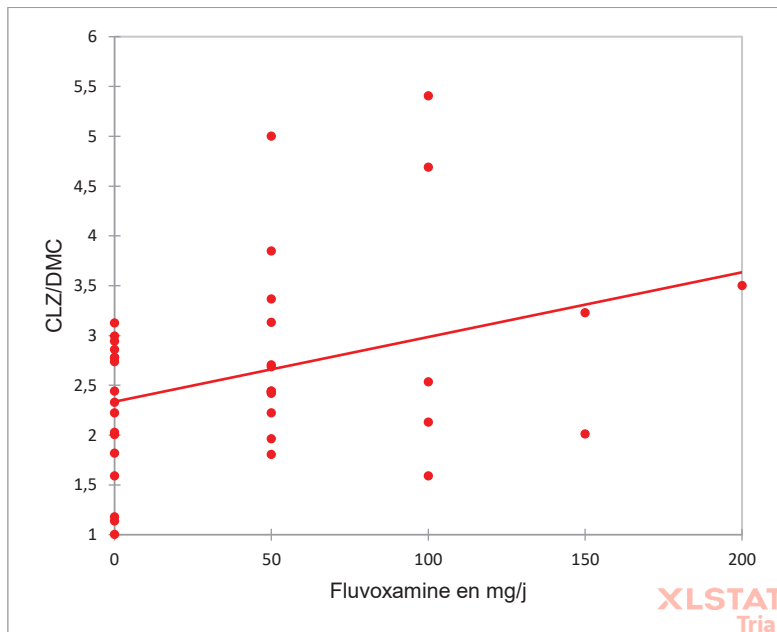
Corrélation linéaire positive entre le rapport C/D et la posologie de fluvoxamine chez les patients traités par clozapine.

Nous observons une corrélation linéaire positive entre le rapport C/D de la clozapine et la posologie de fluvoxamine ($p < 0,0001$; $r = 0,82$).

Sur le plan pratique, la question de l'évolution du rapport C/D pour 50 mg de fluvoxamine est également d'intérêt afin de prévenir un phénomène de toxicité par surdosage lors de son introduction. Pour cela, une comparaison du rapport C/D avant et après introduction de fluvoxamine 50 mg/j a été réalisée (*test t pour 2 échantillons appariés*).

Le rapport C/D est significativement supérieur à une posologie de 50 mg de fluvoxamine comparé à la monothérapie de clozapine ($p < 0,0001$). La moyenne des rapports C/D augmentait de **0,65** (+/-0,25) à **1,75** (+/-0,83).

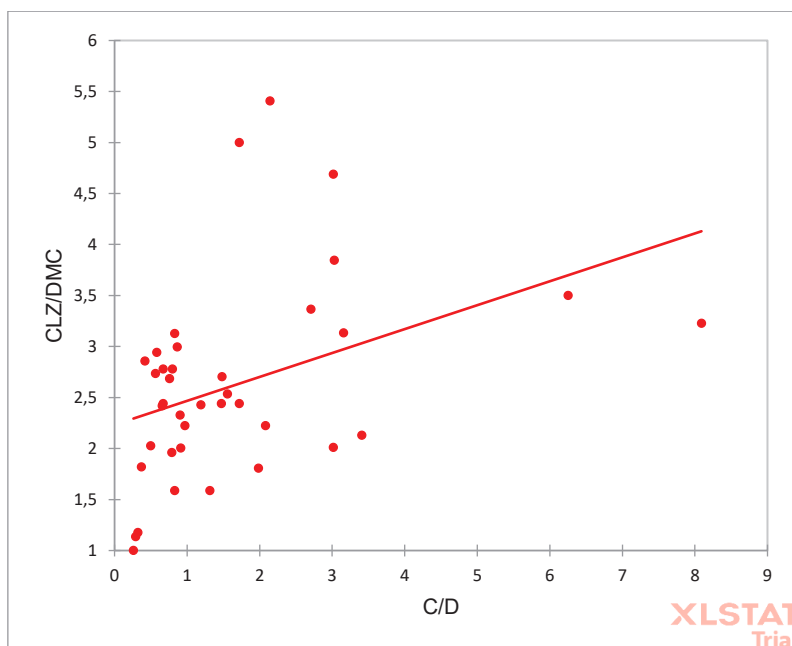
Sur le rapport CLZ/DMC



Corrélation linéaire positive entre le rapport CLZ/DMC et la posologie de fluvoxamine chez les patients traités par clozapine.

Nous observons une corrélation linéaire positive entre le rapport CLZ/DMC et la posologie de fluvoxamine ($p=0,035$; $r=0,34$).

b) Corrélation entre les rapports C/D et CLZ/DMC



Corrélation linéaire positive entre les rapport CLZ/DMC et C/D chez les patients traités par clozapine.

Nous observons une corrélation positive entre les rapports C/D et CLZ/DMC ($p=0,015$; $r=0,39$).

C. Efficacité

Comparaison des proportions des génotypes étudiés du CYP1A2 en fonction du statut de résistance aux antipsychotiques :

	N	CYP1A2*1/*1	CYP1A2*1/*1F	CYP1A2*1F/*1F
Schizophrénie résistante	11	3 (27%)	4 (36%)	4 (36%)
Schizophrénie ultra-résistante	16	3 (19%)	8 (50%)	5 (31%)

La comparaison de la fréquence du génotype à l'aide d'un *test khi²* a été réalisé et ne permet pas de conclure sur une surreprésentation du génotype **CYP1A2*1F/*1F** chez les patients schizophrènes résistants à la clozapine comparés aux répondeurs.

Selon la même méthode, une comparaison des proportions de patients porteurs du polymorphisme CYP1A2*1F (à l'état hétérozygote et homozygote) a été réalisée entre patients schizophrènes résistants et ultra-résistants.

Les résultats ne permettent pas de conclure sur une surreprésentation de ce polymorphisme génétique chez les patients schizophrènes résistants à la clozapine.

D. Tolérance

1) Tolérance globale

Les données issues du suivi thérapeutique pharmacologique et de l'échelle de tolérance GASS-Clozapine ont été utilisées afin d'étudier les questions suivantes :

- ➔ Comment sont tolérés la clozapine et l'association clozapine fluvoxamine à l'UMD ?
- ➔ La tolérance est-elle différente entre les patients traités par clozapine + fluvoxamine et ceux traités par clozapine seule ?
- ➔ La tolérance est-elle différente en fonction du génotype CYP1A2 ?
- ➔ La tolérance est-elle corrélée à certains paramètres pharmacocinétiques ?
- ➔ La tolérance est-elle corrélée à la consommation de tabac ?

a) Tolérance à l'UMD

La passation de l'échelle s'est déroulée les 29/8 et 30/8/19, concernant **19 patients** traités par clozapine, dont 16 pour lesquels nous avons des informations sur leur génotype du CYP1A2. 12 patients étaient traités par clozapine et fluvoxamine, 7 par clozapine seule.

Les clozapinémies et les rapports C/D et CLZ/DMC pris en compte sont ceux du dernier prélèvement biologique en date.

La somme des scores obtenus à chacun des **16 items** est réalisée afin d'établir un score de tolérance globale, qui détermine ensuite l'intensité des effets indésirables :

- ➔ 0-16 : Effets indésirables absents/légers ;
- ➔ 17-32 : Effets indésirables modérés ;
- ➔ 33-48 : Effets indésirables sévères.

Variable	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
Tabac	19	0	20	10,26	5,69
Clozapinémie	19	73	1345	559,05	306,74
C/D	19	0,21	5,79	1,67	1,35
CLZ/DMC	19	1	4,17	2,29	0,93
GASS-total	19	3	26	14,79	5,52

La moyenne des GASS-CLZ est de **14,79** (soit effets indésirables absents/légers), 12 patients étant classés dans cette catégorie et 7 dans la catégorie effets indésirables modérés. Le score maximal à la GLASS-CLZ est de 26, soit des effets indésirables modérés.

Les patients sous association clozapine + fluvoxamine ont un score moyen à la GASS-CLZ de **13,67**. Leur clozapinémie moyenne était de **589 ng/ml**.

Les patients traités par clozapine seule ont quant à eux un score moyen de **16,71**. Cette différence avec les patients traités par clozapine et fluvoxamine n'est pas significative ($p=0,129$, test *t* pour 2 échantillons).

b) Tolérance et génotype CYP1A2

Variable	N	Minimum	Maximum	Moyenne	Ecart-type
GASS-CLZ CYP1A2*1F/*1F	7	9	26	15,29	5,77
GASS-CLZ CYP1A2*1/*1F	8	8	22	14,75	4,95
GASS-CLZ *1/*1	1	3	3	3	0

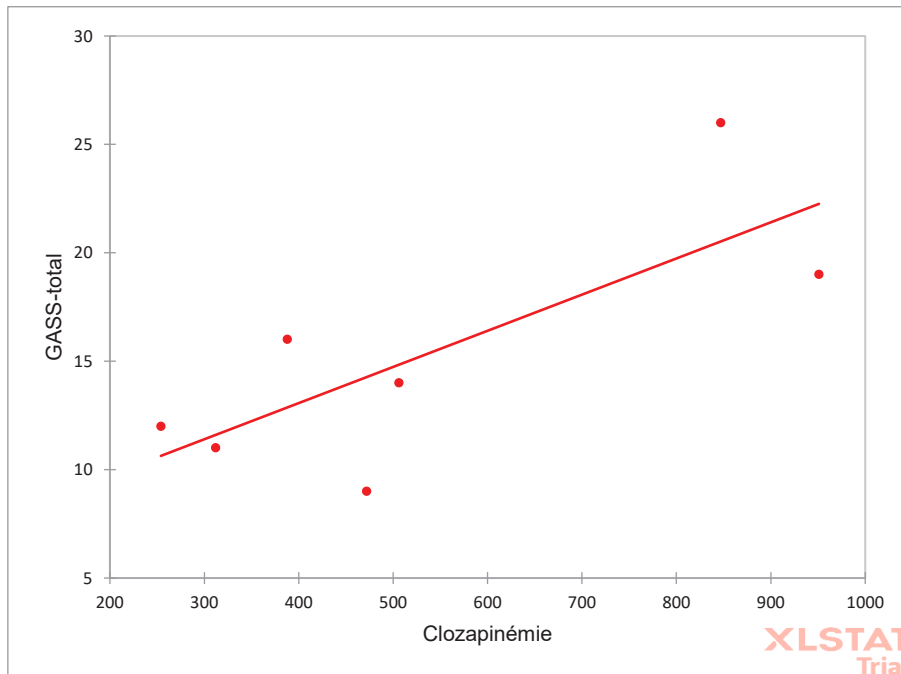
Les scores à la GASS-CLZ ne semblent pas varier en fonction du polymorphisme CYP1A2 (*ANOVA*, $p=0,131$).

c) Tolérance et paramètres pharmacocinétiques

La tolérance globale (au travers du score total à la GASS-Clozapine) a été évaluée en fonction de diverses variables pharmacocinétiques chez les 19 patients ayant remplis l'échelle : **clozapinémie, rapports C/D et CLZ/DMC, CLZ+DMC**.

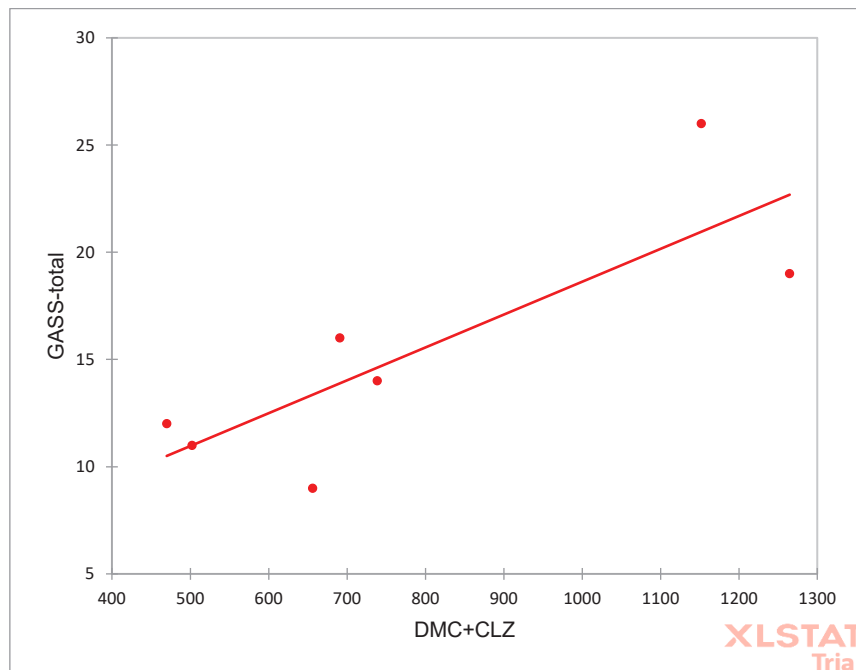
Aucun des résultats retrouvés n'est statistiquement significatif. On peut noter que les scores GASS-CLZ tendent à diminuer quand le rapport C/D augmente ($p=0,14$), mais ceci n'est pas statistiquement significatif.

Si on s'intéresse au mêmes variables en stratifiant par polymorphisme du CYP1A2, on observe qu'au sein du groupe de patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F**, l'augmentation de la GASS-CLZ est significativement corrélée à l'augmentation de la clozapinémie ($p=0,043$; $r=0,77$).



*Corrélation linéaire positive entre le score total à la GASS-Clozapine et la clozapinémie chez les patients chez les patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F**.*

Lorsque l'on prend comme variable la somme des concentrations CLZ+DMC pour évaluer la tolérance, les résultats ne sont une nouvelle fois pas statistiquement significatifs ; sauf une nouvelle fois pour le groupe **CYP1A2*1F/*1F**, où l'on observe une détérioration de la tolérance corrélée à l'augmentation de la somme des concentrations de CLZ et DMC ($p=0,024$; $r=0,82$).



*Corrélation linéaire positive entre le score total à la GASS-Clozapine et la somme des concentrations en CLZ et DMC chez les patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F**.*

d) Tolérance et consommation de tabac

Enfin, il a été étudié si la consommation de tabac était corrélée à la tolérance globale, ce qui n'est statistiquement pas le cas.

2) Par effet indésirable

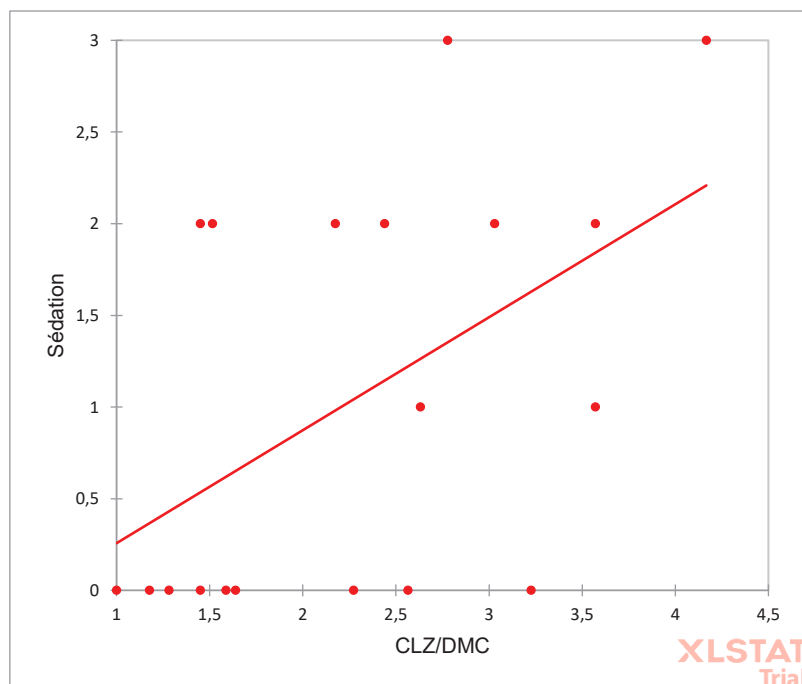
Selon la même méthode que pour la tolérance globale au travers du score total à la GASS-Clozapine, différents effets secondaires ont pu être étudiés, en comparant le score obtenu (de 0 à 3) pour l'effet indésirable en question à diverses variables : clozapinémie, rapports C/D et CLZ/DMC.

Concernant l'hypersialorrhée, les résultats obtenus ne sont pas statistiquement significatifs.

Elle tendrait cependant à diminuer quand le rapport C/D augmente ($p=0,13$), mais de manière non significative statistiquement.

La prise de poids et le risque convulsif n'ont pu être étudiés

L'intensité de la sédation est significativement corrélée à l'augmentation du rapport CLZ/DMC ($p=0,027$; $r=0,51$).



Corrélation linéaire positive entre le score de sédation à la GASS-CLZ et le rapport CLZ/DMC chez les patients traités par clozapine.

Les effets indésirables hypotension orthostatique/tachycardie tendent à augmenter quand le rapport CLZ/DMC augmente, mais cela n'est pas statistiquement significatif ($p=0,31$).

IV. Discussion

A. Génotypage du CYP450

Malgré une fréquence allélique du CYP1A2*1F différente entre les groupes ethniques, il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de proportion du Single Nucleotide Polymorphism (SNP) CYP1A2*1F (à l'état hétérozygote comme homozygote) entre les patients d'origine caucasienne et ceux d'origine africaine à l'UMD.

Ainsi, il semblerait qu'il ne faille pas prendre en compte l'origine ethnique du patient pour prédire s'il est porteur du SNP CYP1A2*1F (à l'état homozygote comme hétérozygote) à l'UMD.

Cependant, il semblerait qu'il y ait plus de patients africains que de caucasiens pour lesquels aucun polymorphisme n'a été retrouvé (CYP1A2*1/*1). Cela pourrait s'expliquer par une proportion plus importante de patients porteurs de l'allèle *1K chez les patients d'origine africaine (SNP non recherché lors du génotypage), ce que semble d'ailleurs indiquer la littérature (présence de l'allèle *1K chez 3% des individus d'origine africaine contre 0,3 à 0,5% chez les individus d'origine caucasienne) (McGraw & Waller, 2012). La présence de mutations rares n'est pas non plus à exclure.

Concernant les porteurs du polymorphisme génétique CYP1A2*1F (**CYP1A2*1F/*1F** et **CYP1A2*1/*1F**), malgré un pourcentage plus important à l'UMD que ce qui est décrit dans la littérature, l'analyse statistique ne montre pas de différence significative entre les patients de l'UMD et la population générale.

La population de l'UMD semble ainsi être représentative de la population générale concernant la présence de ce polymorphisme, quel que soit le groupe ethnique.

Cela est en défaveur de l'hypothèse secondaire selon laquelle ce polymorphisme génétique est plus fréquent chez les patients de l'UMD du fait de la gravité de leur pathologie et de leur caractère pharmaco-résistant dans la grande majorité des cas. Par extrapolation, cela ne va pas non plus dans le sens de l'hypothèse principale, selon laquelle ce polymorphisme serait un facteur prédictif de résistance à la clozapine.

B. Pharmacocinétique

1) Données pharmacocinétiques

Le nuage de points du rapport C/D est en faveur d'une importante dispersion des valeurs, la clozapinémie variant pour une même dose de clozapine. Cela est en faveur de l'hypothèse d'une variabilité inter-individuelle des du métabolisme de la clozapine.

Nous observons des **rappports C/D et CLZ/DMC significativement plus élevés à l'UMD (p=0,001 et <0,0001 respectivement)** en comparaison avec les données de la littérature.

Cela pourrait peut-être s'expliquer par une consommation de tabac (inducteur du CYP1A2) moins importante à l'UMD qu'en moyenne chez les patients traités par clozapine. En effet, dans les case-reports s'intéressant à l'influence du CYP1A2*1F/*1F sur la réponse à la clozapine les patients fumaient une quarantaine de cigarettes par jour (Eap et al., 2004), alors qu'elle est limitée à 20 cigarettes par jour à l'UMD. La confirmation de cette hypothèse dans une unité standard où la consommation de tabac n'est pas contrôlée pourrait s'appuyer sur le dosage de la cotinine, marqueur de l'exposition à la fumée de tabac.

La comparaison des rapports C/D ne retrouve pas de différence significative en fonction du génotype du CYP1A2. Il en est de même pour le rapport CLZ/DMC.

Ainsi, nous ne pouvons pas conclure sur le caractère prédictif du génotype sur les rapports C/D et CLZ/DMC.

Nous ne pouvons ainsi répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle les rapports C/D et CLZ/DMC sont différents en fonction du génotype du CYP1A2.

Les résultats statistiques ne permettent pas de conclure sur l'impact de la consommation de tabac sur les rapports C/D et CLZ/DMC.

Nous ne pouvons ainsi répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle les rapports C/D et CLZ/DMC seraient corrélés négativement à la consommation de tabac (du fait de son caractère inducteur du CYP1A2).

Cependant, lors de la stratification par génotype du CYP1A2, nous observons une **corrélacion négative entre le rapport CLZ/DMC et la consommation de tabac chez les patients porteurs du SNP CYP1A2*1F à l'état homozygote, et ce de façon dose-dépendante ($r=-0,76$; $p=0,011$).**

Ceci semble cohérent avec le caractère inducteur du tabac qui en augmentant l'activité du CYP1A2 diminuerait le rapport CLZ/DMC, caractère qui selon ces résultats semblerait médié sur le plan phénotypique par le génotype **CYP1A2*1F/*1F**.

Il conviendrait ainsi d'être vigilant quant à une modification de la consommation de tabac chez ces patients, dans la mesure où cela pourrait entraîner des modifications des paramètres pharmacocinétiques. Dans l'hypothèse selon laquelle un rapport CLZ/DMC plus élevé serait associé à une meilleure tolérance, on pourrait formuler l'hypothèse que la consommation de tabac aggraverait la tolérance de façon dose-dépendante chez les patients présentant un génotype de métaboliseur ultra-rapide. Un accompagnement à l'arrêt ou à la diminution du tabac serait alors d'autant plus indiqué.

2) Evolution des caractéristiques pharmacocinétiques lors de l'association avec la fluvoxamine

Nous observons une **corrélacion linéaire positive entre les rapports C/D et CLZ/DMC et la posologie de fluvoxamine ($r=0,82$ et $0,34$ respectivement ; $p<0,0001$ et $0,035$).**

Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse secondaire selon laquelle la prescription de fluvoxamine entraîne une augmentation dose dépendante des rapports C/D et CLZ/DMC.

L'hypothèse pour expliquer cette corrélation est celle d'une inhibition dose-dépendante du CYP1A2 par la fluvoxamine.

L'augmentation de la clozapinémie médiée par l'introduction de fluvoxamine nécessite ainsi une diminution de la posologie afin de maintenir un taux non toxique. Le nombre de comprimés s'en voit diminué, ce qui pourrait permettre une meilleure adhésion aux soins et une meilleure observance du traitement. De plus l'augmentation du rapport CLZ/DMC pourrait permettre une meilleure tolérance.

Cependant, il convient de garder à l'esprit que la prescription de ce traitement pourrait également augmenter les taux plasmatiques d'autres traitements métabolisés par le CYP1A2, mais également de ceux métabolisés par le CYP2C19 et le CYP3A4 dans la mesure où la fluvoxamine est également inhibitrice de ces isoformes, mais dans une moindre intensité que pour le CYP1A2. Une vigilance accrue est ainsi nécessaire en cas de polymédication.

Une comparaison avant/après introduction de fluvoxamine 50 mg/j a permis de démontrer que le rapport C/D est significativement plus élevé dès cette posologie. La moyenne des rapports C/D semble augmenter d'un facteur d'environ 2,7 (0,65 à 1,75).

Ainsi, à posologie constante de clozapine, on pourrait s'attendre à une augmentation de la clozapinémie d'un facteur 2,7 suite à une prescription de fluvoxamine 50 mg/j.

Ce résultat est à mettre en parallèle avec une étude ayant constaté une augmentation de la clozapinémie à dose constante de clozapine d'un facteur 2,2 (Lu et al., 2000).

Une corrélation linéaire positive entre les rapports C/D et CLZ/DMC ($p=0,015$; $r=0,39$) a été retrouvée.

Ces résultats sont en faveur de l'hypothèse secondaire selon laquelle l'évolution de ces 2 rapports était corrélée.

L'hypothèse selon laquelle les rapports C/D et CLZ/DMC seraient tous deux liés à l'activité du CYP1A2 est une explication à la corrélation positive entre ces deux rapports.

De plus, l'association à la fluvoxamine entraînerait une augmentation de la demi-vie plasmatique de la clozapine (jusqu'à 370% selon une étude) (Wang et al., 2004b), ce qui pourrait potentiellement permettre de limiter des recrudescences symptomatiques ou des phénomènes de sevrage lors d'un oubli de prise ou lorsque le traitement est brutalement interrompu (Goudie, 2000).

Enfin, les patients dont le génotype est celui de « métaboliseur ultra-rapide » deviennent des métaboliseurs lents sur le plan phénotypique suite à l'association avec la fluvoxamine. Ceci pourrait potentiellement limiter les effets de variations de la consommation de tabac sur le rapport CLZ/DMC.

C. Efficacité

Comme cela a été développé dans la partie « Pharmacogénétique de la clozapine », plusieurs études et case-reports formulent l'hypothèse d'une réponse à la clozapine diminuée chez les patients porteurs du polymorphisme génétique CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**), à fortiori chez des patients fumeurs.

Les données à disposition ne permettent pas de conclure sur l'influence du polymorphisme CYP1A2*1F dans la réponse thérapeutique à la clozapine, à l'état homozygote comme hétérozygote.

Ainsi, nous ne pouvons répondre à l'**hypothèse principale** selon laquelle le génotype CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**) est un facteur de résistance à la clozapine, et qu'il serait ainsi plus représenté chez les patients schizophrènes ultra-résistants que chez les patients schizophrènes résistants.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées pour expliquer cette absence de résultats :

- Faible taille de l'échantillon ;
- Implication d'autres facteurs pharmacocinétiques (interaction médicamenteuses, tabac...);
- Mutations rares du CYP1A2 non recherchées ;
- Polymorphismes génétiques des voies secondaires de métabolisation de la clozapine (UGTs, autres isoformes du CYP450) ;
- Polymorphisme génétique du transporteur (glycoprotéine P) ;
- Implication de facteurs pharmacodynamiques (possibles polymorphismes dans le gène codant pour un récepteur cible du traitement).

De plus, il semblerait qu'une éventuelle absence de réponse thérapeutique à la clozapine chez les patients métaboliseurs ultra-rapides du CYP1A2 soit la conséquence du faible taux plasmatique de la clozapine qui découlerait de ce métabolisme accru.

Les concentrations plasmatiques étant strictement surveillées (hebdomadairement pendant les 18 premières semaines de traitement puis mensuellement) à l'UMD avec un objectif de concentration plasmatique minimale de 350 ng/ml, l'absence de corrélation pourrait en fait être liée à ce monitoring régulier.

La principale limite de ce résultat est la non réalisation d'échelles d'évaluation clinique afin de distinguer les patients résistants et ultra-résistants.

D. Tolérance

1) Tolérance globale

La tolérance à la clozapine serait dépendante de sa concentration plasmatique.

La DMC a sa propre action pharmacodynamique, différente de celle de la CLZ, avec une absence d'efficacité antipsychotique prouvée et une participation aux effets indésirables.

Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la diminution des taux de DMC pourrait permettre d'améliorer la tolérance, sans diminuer l'efficacité des patients sous clozapine.

Un rapport CLZ/DMC plus élevé serait ainsi associé à une meilleure tolérance.

Selon ce même postulat, certains ont formulé l'hypothèse que la somme des concentrations en CLZ et DMC aurait plus d'impact sur la tolérance que la concentration en clozapine seule (Schoretsanitis et al., 2019).

La moyenne des GASS-CLZ de **14,79** (soit effets indésirables absents/légers) est rassurante quant à l'utilisation de la clozapine à l'UMD et quant à l'efficacité des stratégies entreprises pour limiter les effets secondaires, étant donné la présence limitée d'effets indésirables malgré une clozapinémie moyenne de **559 ng/ml**, soit au-dessus du seuil d'efficacité de 350 ng/ml.

La moyenne de **13,67** (soit effets indésirables absents/légers) chez les patients traités par clozapine et fluvoxamine pour une clozapinémie moyenne de **589 ng/ml** va également dans ce sens.

De plus, dans la portion permettant aux patients de rapporter des effets indésirables qui n'étaient pas dans les 16 proposés, ils apportaient essentiellement des précisions quant aux effets secondaires précédemment décrits, sauf dans un cas où le patient décrivait des douleurs intercostales. Ceci est également rassurant quant à la tolérance de la fluvoxamine en tant que telle. Aucun arrêt de la fluvoxamine n'a été nécessaire pour une suspicion de mauvaise tolérance.

Les tests statistiques n'ont pas permis de retrouver de différence significative en terme de tolérance entre les patients traités par l'association fluvoxamine clozapine et ceux traités par clozapine seule.

On ne peut donc pas répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle la clozapine est mieux tolérée quand elle est associée à la fluvoxamine.

Ainsi nous ne pouvons pas statuer sur une différence de tolérance entre les patients traités par clozapine et fluvoxamine, et ceux traités par clozapine seule.

Les tests statistiques n'ont pas permis de mettre en avant de différences significatives en terme de tolérance en fonction du génotype du CYP1A2.

On ne peut donc pas répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle la clozapine est moins bien tolérée chez les patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F**.

Ainsi, nous ne pouvons pas conclure sur le caractère prédictif du génotype sur la tolérance.

Les tests statistiques n'ont pas non plus pu permettre de mettre en évidence une corrélation entre les variables pharmacocinétiques étudiées et les scores à la GASS-CLZ.

On ne peut donc pas répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle la tolérance est corrélée à la clozapinémie ou aux rapports C/D et CLZ/DMC

On ne peut ainsi selon ces données conclure à l'imputabilité de ces paramètres pharmacocinétiques sur la tolérance à la clozapine.

Cependant, après stratification par génotype du CYP1A2, on observe que la concentration en clozapine ainsi que la somme des concentrations en CLZ et DMC est significativement corrélée à l'augmentation de la GASS-CLZ chez les patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F**.

La littérature décrit une tolérance dépendante de la concentration plasmatique en clozapine, résultat retrouvé ici uniquement au sein du groupe de patients homozygotes **CYP1A2*1F/*1F**.

Ainsi, si nous ne pouvons pas conclure sur d'éventuelles corrélations entre la tolérance et le génotype du CYP1A2 ni avec les paramètres pharmacocinétiques étudiés, **une corrélation positive a pu être observée au sein du groupe de patients homozygotes CYP1A2*1F/*1F entre la clozapinémie et le score total à la GASS-CLZ (r=0,77 ; p=0,043).**

La somme des concentrations en CLZ et DMC était également corrélée au score total à la GASS-CLZ au sein de ce groupe (r=0,82 ; p=0,024).

L'hypothèse qui en ressort serait que les patients porteurs du SNP CYP1A2*1F à l'état homozygote seraient plus sensibles à la concentration plasmatique en clozapine et à la somme des concentrations en CLZ et DMC concernant le développement d'effets indésirables à la clozapine.

Comme vu précédemment, cela ne semblerait pas se traduire par une variation de la tolérance en fonction du génotype du CYP1A2.

Comme il a été évoqué précédemment, l'association à la fluvoxamine permet une augmentation de la demi-vie plasmatique, rendant les patients métaboliseurs lents sur le plan phénotypique. Ainsi, dans l'hypothèse où les patients métaboliseurs ultra-rapides seraient plus sensibles aux effets secondaires, l'association à la fluvoxamine pourrait potentiellement limiter cette sensibilité.

Enfin, les tests statistiques n'ont pas permis de retrouver de corrélation entre la consommation de tabac et les scores à la GASS-CLZ.

On ne peut donc pas répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle la consommation de tabac entraîne une moins bonne tolérance de la clozapine.

On ne peut ainsi pas conclure sur un caractère prédictif de la consommation de tabac sur la tolérance.

2) Par effet indésirable

Concernant l'hypersialorrhée, les tests statistiques n'ont pas permis de corrélérer son intensité avec les différents paramètres pharmacocinétiques étudiés.

On ne peut donc pas répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle l'augmentation du rapport CLZ/DMC est corrélée à une diminution de l'hypersialorrhée.

Il n'est ainsi pas possible de conclure à l'influence des différents paramètres pharmacocinétiques étudiés sur la fréquence et l'intensité de l'hypersialorrhée induite par la clozapine.

Dans le livre « The Clozapine Handbook » (Meyer & Stahl, 2019), les auteurs formulaient l'hypothèse que l'agonisme muscarinique M1 supérieur de la DMC comparé à la CLZ était le principal mécanisme en jeu dans l'hypersialorrhée.

La faible taille de l'échantillon pourrait expliquer l'absence de corrélation retrouvée.

Dans une étude (Lu et al. 2004) comparant les profils métaboliques de patients en monothérapie contre des patients sous bi-thérapie, les auteurs observaient une augmentation significative du poids et de l'indice de masse corporelle (IMC) dans le groupe clozapine en monothérapie ce qui n'était pas le cas lorsqu'elle était associée à la fluvoxamine.

La prise de poids sous clozapine est plus importante en début de traitement.

La fluvoxamine est associée à la clozapine chez 63,2% des patients pour lesquels la tolérance a été évaluée. Sa prescription modifie les variables pharmacocinétiques étudiées et a été réalisée selon un intervalle de temps variable depuis la prescription initiale de clozapine.

De plus, la prise de poids semble être liée à la fois à l'antagonisme 5-HT_{2C} (Reynolds et al., 2006) et à l'antagonisme H₁ (de Leon et al., 2012).

C'est pourquoi il n'a pas paru pertinent d'étudier cet effet secondaire.

La DMC étant un plus puissant antagoniste 5-HT_{2C} que la CLZ, on pourrait envisager que le risque convulsif serait moins important lors de l'association avec la fluvoxamine.

La littérature met en avant des résultats discordants, certains allant dans le sens d'une amélioration des paramètres électroencéphalographiques (Szegedi et al., 1999), d'autres dans le sens d'une aggravation, mais qui serait imputable à un taux plasmatique toxique.

Cet effet secondaire n'a pas pu être étudié.

Une corrélation positive significative entre le rapport CLZ/DMC et la sédation évaluée à la GASS-CLZ est observée (r=0,51 ; p=0,027).

Cela est en faveur de l'hypothèse secondaire selon laquelle l'augmentation du rapport CLZ/DMC est corrélée à une augmentation de la sédation induite par la clozapine.

Cela pourrait être expliqué par l'antagonisme histaminergique H1 supérieur de la CLZ comparé à la DMC, qui se manifesterait par une sédation plus importante.

Ces résultats sont à mettre en parallèle avec étude qui observait une corrélation entre le taux plasmatique de DMC et le nombre d'heures de sommeil par jour (Ramos Perdigués et al., 2016).

La prescription de fluvoxamine en association avec la clozapine étant corrélée à une augmentation du rapport CLZ/DMC, il conviendrait d'être **vigilant quant à la sédation lors de la prescription de fluvoxamine en association avec la clozapine.**

Enfin, concernant l'hypotension orthostatique et la tachycardie, les tests statistiques n'ont pas permis de corréler son intensité avec les différents paramètres pharmacocinétiques.

On ne peut donc pas répondre à l'hypothèse secondaire selon laquelle l'augmentation du rapport CLZ/DMC est corrélée à une augmentation de ces effets indésirables.

Il n'est pas possible de conclure à l'influence des différents paramètres pharmacocinétiques étudiés sur la fréquence et l'intensité de l'hypotension orthostatique et de la tachycardie induites par la clozapine.

La faible taille de l'échantillon pourrait expliquer l'absence de corrélation retrouvée. De plus, la tachycardie semblerait être un effet indésirable qui serait plus fréquent en début de traitement.

Au total, la faible taille de l'échantillon semble être un facteur limitant pour retrouver des corrélations entre les effets indésirables étudiés séparément et les paramètres pharmacocinétiques.

Cependant, une corrélation positive entre la sédation et le rapport CLZ/DMC a été retrouvée, allant dans le sens d'un antagonisme H1 supérieur de la CLZ comparé à la DMC, qui se manifesterait par une sédation plus importante lorsque le rapport CLZ/DMC augmente.

Il serait intéressant de recueillir les données sur un plus grand nombre de patients afin de **savoir si les différences entre la clozapine et son métabolite N-desmethylozapine sur le plan pharmacodynamique ont des conséquences cliniques sur le développement d'effets indésirables**, car excepté pour les effets indésirables métaboliques cela n'a été observé par aucune autre étude.

Et ce notamment à propos de l'hypersialorrhée pour laquelle les stratégies afin de limiter cet effet indésirable particulièrement handicapant sur le plan social sont quasi-inexistantes.

V. Applications cliniques

A. Sur l'efficacité

Mr D., patient de 39 ans, hospitalisé à l'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray le 7/11/2018.

Transféré depuis son secteur d'origine devant des troubles du comportement à type d'hétéro-agressivité chez un patient atteint de **schizophrénie paranoïde**.

Début des troubles à l'adolescence avec une 1^{ère} hospitalisation à l'âge de 17 ans, puis une vingtaine d'hospitalisations au CHR entre 2004 et 2007 devant des troubles du comportement dans un contexte délirant et de consommation de toxiques, suivies d'une hospitalisation continue de 2007 à 2014 pour le même motif, et d'une nouvelle hospitalisation en 2017 pour ce même motif.

Aggravation des troubles en 2018, avec un délire de persécution et érotomaniaque, de mécanismes interprétatif et hallucinatoire, d'adhésion totale, une anosognosie, avec un retentissement comportemental majeur à type d'agitation psycho-motrice et d'hétéro-agressivité verbale (menaces de mort envers l'équipe soignante).

Un maintien en chambre protégée a été nécessaire dans les semaines ayant précédé le transfert en UMD.

Patient fumeur : 20 cigarettes par jour.

1) Prise en charge thérapeutique

Traitement par halopéridol à l'admission, sous-exposition à l'halopéridol avec une haldolémie infra-thérapeutique (<5ng/ml) malgré 4 ampoules d'haldol decanoas tous les 14 jours et 20 mg d'halopéridol PO par jour.

Echec de 2 antipsychotiques, à une dose supérieure à l'équivalent de 600 mg de chlorpromazine durant au moins 6 semaines : **pharmaco-résistance**, indication à un traitement par clozapine.

Introduction de clozapine, titration progressive, avec pour objectif une concentration en clozapine ≥ 350 ng/ml (seuil d'efficacité thérapeutique d'après le suivi thérapeutique pharmacologique).

Dosage de la concentration en clozapine lors des NFS hebdomadaires. Le laboratoire de pharmacologie du CHU de Rouen réalise également le dosage du principal métabolite de la clozapine, la N-desmethylozapine (ou norclozapine), ainsi que le rapport DMC/CLZ.

2) Génotypage du CYP450

Absence d'augmentation de la clozapinémie malgré une augmentation de la posologie ; clozapinémie à 56 ng/ml le 13/12/18 malgré une surveillance accrue de l'observance du traitement en chambre protégée et une posologie de 450 mg/j (soit un rapport C/D=0,12 et un rapport DMC/CLZ=1,46).

Présence d'une **sous-exposition à la clozapine** associée à un **rapport DMC/CLZ élevé** faisant suspecter un métabolisme anormalement élevé de la clozapine.

Génotypage des isoformes du CYP450 impliquées dans le métabolisme de la clozapine (1A2, 2C19, 2D6, 3A4) :

- CYP1A2 : **CYP1A2*1F/*1F** : phénotype prédit de **métaboliseur ultra-rapide**
- CYP2C19 : CYP2C19*1/*1 : phénotype prédit de métaboliseur extensif
- CYP2D6 : CYP2D6*1/*1 : phénotype prédit de métaboliseur extensif
- CYP3A4 : CYP3A4*1/*1 : phénotype prédit de métaboliseur extensif

Génotype du CYP450 en faveur d'un phénotype de **métaboliseur ultra-rapide du CYP1A2** impliqué à 70% dans le métabolisme de la clozapine. Phénotype de métaboliseur extensif des autres isoformes impliquées dans le métabolisme de la clozapine.

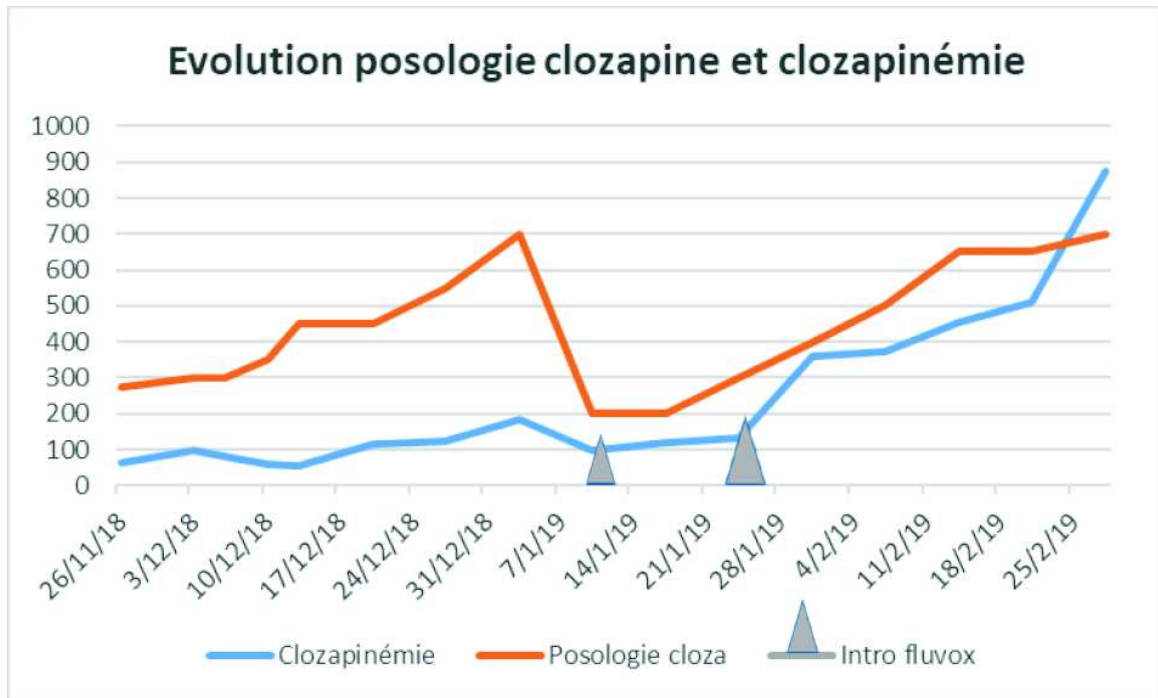
Donc présence de l'allèle CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**), associée à un métabolisme accru et à une moindre exposition à la clozapine chez les fumeurs.

3) Association à la fluvoxamine

Poursuite de la titration en clozapine. Le 7/1/19, apparition d'un syndrome occlusif malgré un traitement laxatif nécessitant une hospitalisation de 24 heures au CHU. Bilan biologique du 3/1/19 : clozapinémie = 184 ng/ml pour une posologie de 700 mg/j (C/D=0,26 et DMC/CLZ=0,8).

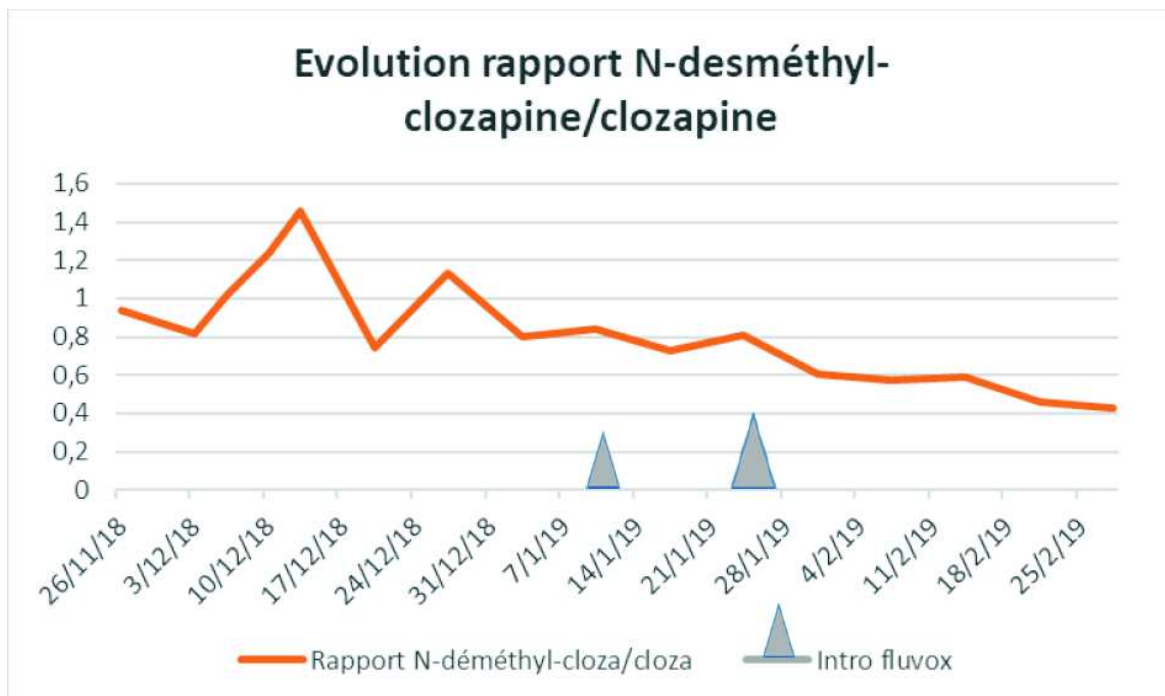
Introduction de fluvoxamine afin d'augmenter le rapport C/D et de diminuer le rapport DMC/CLZ dans l'objectif d'atteindre un taux plasmatique thérapeutique tout en limitant la présence en métabolite actif possible source d'effets indésirables.

L'association à la fluvoxamine à une posologie de 25 puis 50 mg/j a permis une **augmentation progressive de la concentration plasmatique** lors d'une nouvelle titration en clozapine.



Cinétiques d'augmentation de la clozapinémie (en ng/ml) et de la posologie en clozapine (en mg/j) avant et après introduction de fluvoxamine à 25 puis 50 mg/j.

En parallèle, cette association a permis une **diminution du rapport DMC/CLZ**.



Cinétiques de diminution du rapport DMC/CLZ avant et après introduction de fluvoxamine à 25 puis 50 mg/j.

Fin août 2019, le patient présentait une **amélioration symptomatique** avec la présence d'un syndrome délirant hallucinatoire résiduel, une faible adhésion au délire, une franche diminution de la réticence. Absence de troubles du comportement depuis l'introduction de fluvoxamine.

Il n'y avait pas eu de nouveaux troubles du transit sous un traitement symptomatique systématique.

Le traitement associait de la clozapine à la posologie de 550 mg/j à de la fluvoxamine à la posologie de 100 mg/j. La clozapinémie était de 1190 mg/j, soit un rapport C/D=2,16 et un rapport DMC/CLZ=0,43.

La tolérance évaluée à la GASS-Clozapine était considérée comme « effets indésirables modérés », avec un score total de 26.

Cette évolution favorable permettait de se projeter vers un retour du patient dans son secteur d'origine à la fin de l'année 2019.

Au total, nous observons une réponse thérapeutique avec une amélioration clinique et une amélioration de la tolérance concomitante de l'introduction de fluvoxamine.

Les hypothèses de cette évolution favorable sont multiples :

- ➔ L'atteinte d'une concentration plasmatique thérapeutique de clozapine médiée par l'introduction de fluvoxamine ;
- ➔ Une éventuelle action propre de la fluvoxamine ;
- ➔ La prescription de lithium à visée thymorégulatrice ; de valproate de sodium à visées thymorégulatrice, anti-agressive et anti-épileptique ;
- ➔ L'absence de consommation de cannabis ;
- ➔ Le cadre et les activités de médiation thérapeutique de l'Unité pour Malades Difficiles.

L'hypothèse la plus probable est que l'ensemble de cette prise en charge a permis l'évolution favorable observée.

B. Sur la tolérance

Mr S., patient de 33 ans, hospitalisé à l'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray début mars 2019.

Transféré depuis son secteur d'origine devant des troubles du comportement à type d'hétéro-agressivité et de pyromanie chez un patient atteint de **schizophrénie paranoïde**.

Tabagisme actif, 5 cigarettes par jour.

Pharmacorésistance motivant l'introduction progressive de clozapine.

En avril 2019, clozapinémie de 296 ng/ml pour une posologie de 600 mg de clozapine par jour (soit un rapport C/D=0,49 et rapport DMC/CLZ=0,41).

Absence de réponse clinique associée à une mauvaise tolérance de la clozapine avec notamment une **hypersialorrhée** permanente de forte intensité.

Réalisation d'un **génotypage du CYP450** devant cette sous-exposition à la clozapine, mettant en évidence un génotype **CYP1A2*1F/*1F**.

Donc présence de l'allèle CYP1A2*1F à l'état homozygote (**CYP1A2*1F/*1F**), associée à un métabolisme accru et à une moindre exposition à la clozapine chez les patients fumeurs.

Introduction de fluvoxamine à 50 mg/j en association avec la clozapine.

Evolution favorable sur le plan de l'efficacité et de la tolérance.

En août 2019, le patient présente une réponse thérapeutique avec diminution du syndrome délirant.

Evolution favorable majeure sur le plan de la tolérance avec une **disparition de l'hypersialorrhée**.

Clozapinémie de 1109 ng/ml pour une posologie en clozapine de 300 mg/j une posologie en fluvoxamine de 50 mg/j (soit un rapport C/D=3,7 et un rapport DMC/CLZ=0,37).

Au total, nous observons une disparition de l'hypersialorrhée induite par la clozapine concomitante de l'introduction de fluvoxamine.

Les hypothèses de cette évolution favorable sont multiples : l'association de la fluvoxamine avec la clozapine, la diminution du rapport DMC/CLZ (la DMC étant plus antagoniste muscarinique que la CLZ), d'éventuelles modifications thérapeutiques autres effectuées, l'éventualité que cet effet indésirable soit plus fréquent en début de traitement...

Conclusion

L'apport de la pharmacogénétique à la médecine personnalisée chez les patients atteints de schizophrénie pharmaco-résistante a fait l'objet de plusieurs études, et des séries de cas ont pu faire l'objet de publication. Son application à la pharmacocinétique apporte des résultats contradictoires mais pour certains prometteurs, cela restant à ce jour insuffisant pour faire l'objet de recommandations quant à la place exacte du génotypage du cytochrome P450 dans cette pathologie.

A l'UMD du CHR, la question d'un polymorphisme génétique du CYP450 se posait quand les clozapinémies (ou le rapport Concentration/Dose) étaient basses ou diminuées de manière récurrente et associées à un défaut de réponse clinique, après avoir éliminé une mauvaise observance et d'éventuelles interactions médicamenteuses.

L'examen de pharmacogénétique des isoformes du CYP450 impliquées dans le métabolisme des psychotropes a permis de motiver la prescription de posologies de clozapine hors AMM, ainsi que son association à la fluvoxamine qui ne fait pas non plus l'objet de recommandations.

L'association de la fluvoxamine avec la clozapine ne permet pas seulement d'augmenter les concentrations en clozapine (ce qui dans l'absolu aurait pu être fait en augmentant la posologie en clozapine), mais entraîne également une diminution de la quantité de comprimés à prendre, augmente le rapport des concentrations en clozapine/N-desmethylclozapine, augmente sa demi-vie plasmatique, et a un effet propre en tant qu'ISRS (possiblement sur la symptomatologie négative).

Cette étude présente plusieurs limites, les autres interactions médicamenteuses n'étant pas prises en compte, l'indication de la clozapine se limitait à des patients atteints de schizophrénie pharmaco-résistante, l'échelle utilisée afin d'évaluer la tolérance n'est pas validée en français, et malgré une surveillance accrue permise par le cadre hospitalier une mauvaise observance des traitements ne peut être éliminée.

Si les résultats ne permettent pas de conclure sur le caractère prédictif du génotype du CYP1A2 sur la réponse à la clozapine, certains résultats paraissent prometteurs sur le plan de la tolérance, reprenant certaines des constatations faites par de précédentes études et de séries de cas, ou bien selon un rationnel pharmacodynamique. La poursuite de ces recherches à l'UMD en incluant un plus grand nombre de patients pourrait permettre d'affirmer ou d'infirmier ces hypothèses.

Annexes

Référence et libellé de l'indication (ORPHANET)	Volume d'activité (% du volume annuel global)	Rubrique(s) du RCP portant la mention dans le RCP et extrait(s)
ORPHA413667 : surdosage ou adaptation posologique des antidépresseurs ou antipsychotiques	3,1	<p>Parmi les médicaments substrats du CYP2D6 de ces deux classes pharmacothérapeutiques pour lesquels le CYP2D6 est impliqué dans une « voie métabolique majeure » ($n=19$)⁶, une mention est présente pour les molécules suivantes : aripiprazole : pharmacocinétique : « la demi-vie moyenne d'élimination de l'aripiprazole est d'environ 75 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 et d'environ 146 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 » ; duloxétine : pharmacocinétique : « Les données de pharmacocinétique mettent en évidence une importante variabilité interindividuelle (de l'ordre de 50 % à 60 %), en partie liée au sexe, à l'âge, à la consommation tabagique et au statut de métaboliseur du CYP2D6. La pharmacocinétique de la duloxétine chez les patients « métaboliseurs lents » vis-à-vis du CYP2D6 n'a pas fait l'objet d'études spécifiques. Des données limitées laissent supposer que les taux plasmatiques de duloxétine sont plus élevés chez ces patients. » ; fluvoxamine : pharmacocinétique : « bien que le CYP2D6 soit in vitro la principale isoenzyme impliquée dans le métabolisme de la fluvoxamine, les concentrations plasmatiques chez les sujets métaboliseurs lents du CYP2D6 ne sont pas beaucoup plus élevées que chez les sujets métaboliseurs rapides. » ; rispéridone : pharmacocinétique : « le CYP2D6 est soumis au polymorphisme génétique. Les métaboliseurs rapides du CYP2D6 métabolisent rapidement la rispéridone en 9-hydroxy-rispéridone, alors que les métaboliseurs lents du CYP2D6 la métabolisent beaucoup plus lentement. Bien que les métaboliseurs rapides aient des concentrations plus faibles en rispéridone et plus élevées en 9-hydroxy-rispéridone que les métaboliseurs lents, la pharmacocinétique de l'ensemble rispéridone et 9-hydroxy-rispéridone (c'est-à-dire de la fraction antipsychotique active), après administrations uniques et répétées, est similaire chez les métaboliseurs rapides et lents du CYP2D6. » ; venlafaxine : Interactions : « kétoconazole (inhibiteur du CYP3A4) : une étude pharmacocinétique avec le kétoconazole chez des métaboliseurs lents (ML) et rapides (MR) du CYP2D6 a mis en évidence une augmentation de l'ASC (aire sous la courbe) de la venlafaxine (de respectivement 70 % et 21 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) et de la O-déméthylvenlafaxine (de respectivement 33 % et 23 % chez les patients ML et MR du CYP2D6) après administration de kétoconazole. »</p>

Pourcentage des tests pharmacogénétiques en psychiatrie par rapport au volume total et mentions à la pharmacogénétique dans les RCPs des psychotropes métabolisés par les CYP2D6 et CYP2C19 (Picard et al., 2017)

Tableau 4 Recommandations et propositions de réduction de dose des médicaments antidépresseurs tricycliques en fonction des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 (d'après Hicks et al., 2013 et de Leon et al., 2006 [16,33]).

Phénotype	Implication	Recommandation	Niveau de recommandation
Phénotype CYP2D6			
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté Diminution des concentrations plasmatiques Risque d'échec thérapeutique	Éviter l'utilisation des ATD tricycliques par risque de perte d'efficacité Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 Si maintien des ATD tricycliques, proposer une augmentation de la posologie à l'initiation du traitement un recours au STP pour adapter la posologie	Élevé
Métaboliseur rapide ou extensif (MR)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets secondaires	Proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'initiation du traitement un recours au STP pour adapter la posologie	Modéré
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets secondaires	Éviter l'utilisation des ATD tricycliques par risque de mauvaise tolérance Préférer la prescription d'antidépresseurs dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2D6 Si maintien des ATD tricycliques, proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'initiation du traitement un recours au STP pour adapter la posologie	Élevé
Phénotype CYP2C19			
Métaboliseur ultra-rapide (MUR)	Métabolisme fortement augmenté	Préférer la prescription des ATD dont le métabolisme ne dépend pas du CYP2C19 Si maintien des ATD tricycliques, proposer un recours au STP pour adapter la posologie	Optionnel
Métaboliseur extensif (MR)	Métabolisme normal	Initier le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur intermédiaire (MI)	Métabolisme partiellement réduit	Initier le traitement à la posologie standard recommandée	Élevé
Métaboliseur lent (ML)	Métabolisme fortement réduit Augmentation des concentrations plasmatiques Augmentation de la probabilité des effets secondaires	Proposer une réduction de la posologie de 50 % à l'initiation du traitement et un recours au STP pour adapter la posologie	Modéré

ATD : antidépresseur ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique.

Proposition d'adaptation posologique des antidépresseurs tricycliques en fonction des génotypes CYP2D6 et CYP2C19 (Quaranta et al., 2017)

CONSENTEMENT EN VUE D'UN EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES¹

2 exemplaires : le 1er envoyé au laboratoire avec le prélèvement, le 2ème remis à l'intéressé(e), le 3ème archivé dans le dossier médical.

L'analyse qui vous est proposée a pour but de déterminer si certaines de vos caractéristiques génétiques peuvent influencer la réponse au médicament qui vous a été prescrit ou qui va vous être prescrit. Cet examen est limité à l'étude d'un (ou de quelques) gène(s) particulier(s) et ne permet en aucun cas votre identification génétique.

Après consultation médicale prévue par l'article R145-15-5² du code de la santé publique,

Je soussigné(e) : Nom : Prénom :

Adresse :

→ accepte ce jour qu'un échantillon de sang³ :

me soit prélevé

soit prélevé à l'enfant mineur : Nom : Prénom :

dont je suis titulaire de l'autorité parentale.

dans le but de réaliser un examen des caractéristiques génétiques pouvant influencer la réponse au(x) médicament(s) ou à la classe de médicaments suivants :

→ certifie avoir été pleinement informé(e) par le Docteur :

1) de la nature et de l'objectif des examens qui seront effectués sur le prélèvement ;

2) du caractère strictement confidentiel des résultats qui seront obtenus ;

3) que je pourrais avoir connaissance par mon médecin traitant des résultats ainsi que de toute information confidentielle me concernant / concernant mon enfant mineur.

→ donne mon accord pour que la partie du prélèvement non utilisée pour cet examen soit intégrée dans la collection d'échantillons biologiques du laboratoire de Pharmacologie pour être utilisée à des fins de recherche biomédicale en pharmacogénétique dans le respect strict de mon anonymat comme prévu par la réglementation.

oui

non

Fait à Le

Signature du patient

Signature du médecin prescripteur
Cachet

¹ conformément à l'article L1131-1 du code de la santé publique et au décret n°2000-570 du 23 juin 2000.

² décret n°2000-570 du 23 juin 2000

³ sauf la mention inutile

GASS Clozapine

Nom : _____

Autres traitements : _____

Date: _____

Café: _____ **tasses/jour**

Tabac : O / N _____ **cigarettes/jour**

Il y a-t-il eu un changement récent dans votre consommation de tabac?: Augmenté/Diminué de... cigarettes/jour

Ce questionnaire a pour but de déterminer si vous souffrez d'effets indésirables induits par vos traitements.

Merci de cocher la case qui indique le mieux à quelle fréquence et à quelle intensité vous avez ressenti les effets indésirables suivants.

Durant la <u>dernière semaine</u> :		Jamais	1 fois	Quelques fois	Tous les jours	Sévère / pénible
1	Je me sentais endormi pendant la journée					
2	Je me sentais drogué ou comme un zombie					
3	Je me suis senti étourdi en me levant, ou je me suis évanoui					
4	J'ai senti mon coeur battre irrégulièrement, ou inhabituellement rapide					
5	J'ai senti mes membres se crispier, ou des secousses musculaires					
6	J'ai bavé					
7	Ma vision a été floue					
8	Ma bouche a été sèche					
9	Je me suis senti nauséeux, ou j'ai vomi					
10	J'ai senti du reflux gastrique, ou des brûlures d'estomac					
11	J'ai été constipé					
12	J'ai mouillé mon lit					
13	J'ai uriné plus souvent					
14	J'ai été assoiffé					
15	J'ai eu plus faim que d'habitude, ou j'ai pris du poids					
16	J'ai eu des problèmes sexuels					

J'ai également fait l'expérience de :

(merci d'écrire en dessous d'autres effets indésirables **OU DES PROBLEMES PHYSIQUES / PLAINTES** que vous pouvez avoir vécu durant la dernière semaine)

17	
18	
19	
20	

Adapted from the Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale© 2007 by St. John of God Hospital and South London and Maudsley Trust

Waddell, Taylor and Hynes 2012
DT,FG,AA, PH, RD comments

GASS-Clozapine en français (non validé)

GASS for Clozapine

Name: _____

Current Medications: _____

Date: _____

Caffeine intake:cups/day

Smoker: Y / Ncigarettes/day

Has there been a recent change in your smoking habit?: Increase/Decrease by.....cigarettes/day

This questionnaire is being used to determine if you are suffering from excessive side effects from your medication.
Please put a tick in the column which best indicates how often or how severely you have experienced the following side effects.

Over the <u>past week</u> :		Never	Once	A few times	Everyday	Tick if severe or distressing
1	I felt sleepy during the day					
2	I felt drugged or like a zombie					
3	I felt dizzy when I stood up or have fainted					
4	I have felt my heart beating irregularly or unusually fast					
5	I have experienced jerking limbs or muscles					
6	I have been drooling					
7	My vision has been blurry					
8	My mouth has been dry					
9	I have felt sick (nauseous) or have vomited					
10	I have felt gastric reflux or heartburn					
11	I have had problems opening my bowels (constipation)					
12	I have wet the bed					
13	I have been passing urine more often					
14	I have been thirsty					
15	I have felt more hungry than usual or have gained weight					
16	I have been having sexual problems					

I have also experienced:

(please write down any other side effects OR PHYSICAL PROBLEMS OR COMPLAINTS that you may have experienced over the past week)

17	
18	
19	
20	

Adapted from the Glasgow Antipsychotic Side-effect Scale© 2007 by St. John of God Hospital and South London and Maudsley Trust.

Weddell, Taylor and Hynes 2012
DT,FG,AA, PH, RD comments

GASS-Clozapine en anglais (validé)

Bibliographie

ACADIA Pharmaceuticals Announces Results from ACP-104 Phase IIb Schizophrenia Trial. (s. d.).

Consulté 15 septembre 2019, à l'adresse ACADIA Pharmaceuticals Inc. website:

<http://ir.acadia-pharm.com/news-releases/news-release-details/acadia-pharmaceuticals-announces-results-acp-104-phase-iib>

Ackenheil, M., Bräu, H., Burkhart, A., Franke, A., & Pacha, W. (1976). [Antipsychotic efficacy in relation to plasma levels of clozapine (author's transl)]. *Arzneimittel-Forschung*, 26(6), 1156-1158.

Allison, D. B., Mentore, J. L., Heo, M., Chandler, L. P., Cappelleri, J. C., Infante, M. C., & Weiden, P. J. (1999). Antipsychotic-induced weight gain : A comprehensive research synthesis. *The American Journal of Psychiatry*, 156(11), 1686-1696.

<https://doi.org/10.1176/ajp.156.11.1686>

Almoguera, B., Riveiro-Alvarez, R., Lopez-Castroman, J., Dorado, P., Vaquero-Lorenzo, C., Fernandez-Piqueras, J., ... Spanish Consortium of Pharmacogenetics Research in Schizophrenia. (2013). CYP2D6 poor metabolizer status might be associated with better response to risperidone treatment. *Pharmacogenetics and Genomics*, 23(11), 627-630.

<https://doi.org/10.1097/FPC.0b013e3283659a94>

Alper, K., Schwartz, K. A., Kolts, R. L., & Khan, A. (2007). Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials : An analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biological Psychiatry*, 62(4), 345-354.

<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.023>

Alvir, J. M., Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Schwimmer, J. L., & Schaaf, J. A. (1993). Clozapine-induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. *The New England Journal of Medicine*, 329(3), 162-167. <https://doi.org/10.1056/NEJM199307153290303>

- Amar, A., Segman, R. H., Shtrussberg, S., Sherman, L., Safirman, C., Lerer, B., & Brautbar, C. (1998). An association between clozapine-induced agranulocytosis in schizophrenics and HLA-DQB1*0201. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 1(1), 41-44.
<https://doi.org/10.1017/S1461145798001023>
- ameli.fr—Statistiques et publications. (s. d.). Consulté 15 septembre 2019, à l'adresse
<https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/>
- Andreassen, O. A., MacEwan, T., Gulbrandsen, A. K., McCreadie, R. G., & Steen, V. M. (1997). Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 131(2), 174-179.
<https://doi.org/10.1007/s002130050281>
- Armstrong, M., Daly, A. K., Blennerhassett, R., Ferrier, N., & Idle, J. R. (1997). Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenics in relation to CYP2D6 genotype. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 170, 23-26.
<https://doi.org/10.1192/bjp.170.1.23>
- Arranz, M., Collier, D., Sodhi, M., Ball, D., Roberts, G., Price, J., ... Kerwin, R. (1995). Association between clozapine response and allelic variation in 5-HT_{2A} receptor gene. *Lancet (London, England)*, 346(8970), 281-282. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(95\)92168-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(95)92168-0)
- Arranz, M. J., Munro, J., Birkett, J., Bolonna, A., Mancama, D., Sodhi, M., ... Kerwin, R. W. (2000). Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet (London, England)*, 355(9215), 1615-1616. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(00\)02221-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)02221-2)
- Arranz, M. J., Munro, J., Owen, M. J., Spurlock, G., Sham, P. C., Zhao, J., ... Kerwin, R. W. (1998). Evidence for association between polymorphisms in the promoter and coding regions of the 5-HT_{2A} receptor gene and response to clozapine. *Molecular Psychiatry*, 3(1), 61-66.
- Asenjo Lobos, C., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., & Leucht, S. (2010). Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *The Cochrane*

Database of Systematic Reviews, (11), CD006633.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD006633.pub2>

Athanasiou, M. C., Dettling, M., Cascorbi, I., Mosyagin, I., Salisbury, B. A., Pierz, K. A., ... Reed, C. R.

(2011). Candidate gene analysis identifies a polymorphism in HLA-DQB1 associated with clozapine-induced agranulocytosis. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 72(4), 458-463.

<https://doi.org/10.4088/JCP.09m05527yel>

Atkin, K., Kendall, F., Gould, D., Freeman, H., Liberman, J., & O'Sullivan, D. (1996). Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 169(4), 483-488.

<https://doi.org/10.1192/bjp.169.4.483>

Aymard, N., Baldacci, C., Leyris, A., Smaghe, P. O., Tribolet, S., Vacheron, M. N., ... Caroli, F. (1997).

Neuroleptic-resistant schizophrenic patients treated by clozapine : Clinical evolution, plasma and red blood cell clozapine and desmethylclozapine levels. *Therapie*, 52(3), 227-232.

Balibey, H., Basoglu, C., Lundgren, S., Babaoglu, M. O., Yasar, U., Herken, H., ... Cetin, M. (2011).

CYP1A2*1F Polymorphism Decreases Clinical Response to Clozapine in Patients with Schizophrenia. *Klinik Psikofarmakoloji Bülteni-Bulletin of Clinical Psychopharmacology*, 21(2),

93-99. <https://doi.org/10.5455/bcp.20110622071701>

Barbui, C., Signoretti, A., Mulè, S., Boso, M., & Cipriani, A. (2009). Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophrenia Bulletin*, 35(2), 458-468.

<https://doi.org/10.1093/schbul/sbn030>

Barclay, J., McCollum, B., Schoretsanitis, G., & de Leon, J. (2019). Gemfibrozil May Decrease

Norclozapine Elimination : A Case Report. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(4),

405-407. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001050>

Benet, L. Z., & Hoener, B. (2002). Changes in plasma protein binding have little clinical relevance.

Clinical Pharmacology and Therapeutics, 71(3), 115-121.

<https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121829>

- Bertilsson, L., Carrillo, J., Dahl, M., Llerena, A., Alm, C., Bondesson, U., ... Benitez, J. (1994). Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 38(5), 471-473. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x>
- Bobon, J., Bobon, D. P., Pinchard, A., Collard, J., Ban, T. A., De Buck, R., ... Vinar, O. (1972). A new comparative physiognomy of neuroleptics : A collaborative clinical report. *Acta Psychiatrica Belgica*, 72(5), 542-554.
- Bräu, H., Burkhart, A., Pacha, W., & Ackenheil, M. (1978). [Relationships between effects and plasma levels of clozapine (author's transl)]. *Arzneimittel-Forschung*, 28(8), 1300.
- Broich, K., Heinrich, S., & Marneros, A. (1998). Acute clozapine overdose : Plasma concentration and outcome. *Pharmacopsychiatry*, 31(4), 149-151. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979318>
- Buckley, P., Miller, A., Olsen, J., Garver, D., Miller, D. D., & Csernansky, J. (2001). When symptoms persist : Clozapine augmentation strategies. *Schizophrenia Bulletin*, 27(4), 615-628. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006901>
- Carrillo, J. A., Herraiz, A. G., Ramos, S. I., & Benítez, J. (1998). Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapine in schizophrenic patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 18(4), 311-316. <https://doi.org/10.1097/00004714-199808000-00011>
- Chang, W. H., Lin, S. K., Lane, H. Y., Hu, W. H., Jann, M. W., & Lin, H. N. (1997). Clozapine dosages and plasma drug concentrations. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan Yi Zhi*, 96(8), 599-605.
- Chang, W.-H., Augustin, B., Lane, H.-Y., ZumBrunnen, T., Liu, H.-C., Kazmi, Y., & Jann, M. W. (1999). In-vitro and in-vivo evaluation of the drug-drug interaction between fluvoxamine and clozapine. *Psychopharmacology*, 145(1), 91-98. <https://doi.org/10.1007/s002130051036>
- Chen, P., Lin, J.-J., Lu, C.-S., Ong, C.-T., Hsieh, P. F., Yang, C.-C., ... Shen, C.-Y. (2011). Carbamazepine-Induced Toxic Effects and HLA-B*1502 Screening in Taiwan. *New England Journal of Medicine*, 364(12), 1126-1133. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009717>

- Chong, S. A., Tan, C. H., Khoo, Y. M., Lee, H. S., Wong, K. E., Ngui, F., & Winslow, M. (1997). Clinical evaluation and plasma clozapine concentrations in Chinese patients with schizophrenia. *Therapeutic Drug Monitoring*, *19*(2), 219-223. <https://doi.org/10.1097/00007691-199704000-00018>
- Chopra, N., & de Leon, J. (2016). Clozapine-induced myocarditis may be associated with rapid titration : A case report verified with autopsy. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, *51*(1), 104-115. <https://doi.org/10.1177/0091217415621269>
- Cipriani, A., Boso, M., & Barbui, C. (2009). Clozapine combined with different antipsychotic drugs for treatment resistant schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3), CD006324. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006324.pub2>
- Cohen, D. (2017). Clozapine and Gastrointestinal Hypomotility. *CNS Drugs*, *31*(12), 1083-1091. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0481-5>
- Conley, R. R., Carpenter, W. T., & Tamminga, C. A. (1997). Time to clozapine response in a standardized trial. *The American Journal of Psychiatry*, *154*(9), 1243-1247. <https://doi.org/10.1176/ajp.154.9.1243>
- Crettol, S., Déglon, J.-J., Besson, J., Croquette-Krokar, M., Hämmig, R., Gothuey, I., ... Eap, C. B. (2006). ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes : Influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *80*(6), 668-681. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.012>
- David, A., Fernandez, A., Menard, M.-L., Dor, E., Leali, G., Maria, F., ... Thümmeler, S. (2019). Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : Vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie, présentation d'un protocole de recherche. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, *67*(2), 109-117. <https://doi.org/10.1016/j.neurenf.2018.12.003>
- Davies, M. A., Compton-Toth, B. A., Hufeisen, S. J., Meltzer, H. Y., & Roth, B. L. (2005). The highly efficacious actions of N-desmethylozapine at muscarinic receptors are unique and not a

- common property of either typical or atypical antipsychotic drugs : Is M1 agonism a pre-requisite for mimicking clozapine's actions? *Psychopharmacology*, 178(4), 451-460.
<https://doi.org/10.1007/s00213-004-2017-1>
- de Brito, R. B., de Carvalho Araújo, L., Diniz, M. J. A., de Castro Georg, R., Nabout, J. C., Vianelo, R. P., ... Ghedini, P. C. (2015). The CYP1A2 -163C > A polymorphism is associated with super-refractory schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 169(1-3), 502-503.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.10.018>
- de Leon, J. (2019). Personalizing dosing of risperidone, paliperidone and clozapine using therapeutic drug monitoring and pharmacogenetics. *Neuropharmacology*.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.033>
- de Leon, J., Odom-White, A., Josiassen, R. C., Diaz, F. J., Cooper, T. B., & Simpson, G. M. (2003). Serum antimuscarinic activity during clozapine treatment. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 23(4), 336-341. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000085405.08426.73>
- de Leon, J., Santoro, V., D'Arrigo, C., & Spina, E. (2012). Interactions between antiepileptics and second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8(3), 311-334. <https://doi.org/10.1517/17425255.2012.660918>
- Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. (1952). [Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP)]. *Annales Medico-Psychologiques*, 110(2 1), 112-117.
- Demjaha, A., Murray, R. M., McGuire, P. K., Kapur, S., & Howes, O. D. (2012). Dopamine synthesis capacity in patients with treatment-resistant schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, 169(11), 1203-1210. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010144>
- Dettling, M., Cascorbi, I., Roots, I., & Mueller-Oerlinghausen, B. (2001). Genetic determinants of clozapine-induced agranulocytosis : Recent results of HLA subtyping in a non-jewish caucasian sample. *Archives of General Psychiatry*, 58(1), 93-94.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.1.93>

- Devinsky, O., Honigfeld, G., & Patin, J. (1991). Clozapine-related seizures. *Neurology*, *41*(3), 369-371.
<https://doi.org/10.1212/wnl.41.3.369>
- Ding, X., & Kaminsky, L. S. (2003). Human extrahepatic cytochromes P450 : Function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, *43*, 149-173.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140251>
- Dixon, L. B., Dickerson, F., Bellack, A. S., Bennett, M., Dickinson, D., Goldberg, R. W., ... Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). (2010). The 2009 schizophrenia PORT psychosocial treatment recommendations and summary statements. *Schizophrenia Bulletin*, *36*(1), 48-70.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbp115>
- Djerada, Z., Daviet, F., Llorca, P.-M., Eschalier, A., Saint-Marcoux, F., Bentué-Ferrer, D., & Libert, F. (2016). Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine. *Thérapie*, *S0040595716311325*. <https://doi.org/10.2515/therapie/2015041>
- Dobrinas, M., Cornuz, J., Oneda, B., Kohler Serra, M., Puhl, M., & Eap, C. B. (2011). Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *90*(1), 117-125. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.70>
- Drögemöller, B. I., Emsley, R., Chiliza, B., van der Merwe, L., Wright, G. E. B., Daya, M., ... Warnich, L. (2016). The identification of novel genetic variants associated with antipsychotic treatment response outcomes in first-episode schizophrenia patients. *Pharmacogenetics and Genomics*, *26*(5), 235-242. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000213>
- Eap, C. B., Bender, S., Jaquenoud Sirot, E., Cucchia, G., Jonzier-Perey, M., Baumann, P., ... Broly, F. (2004). Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity : Clinical data and analysis of CYP1A2 gene. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *24*(2), 214-219.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000116646.91923.2f>
- Eap, C. B., Bender, S., Sirot, E. J., Cucchia, G., Jonzier-Perey, M., Baumann, P., ... Broly, F. (2004). Nonresponse to Clozapine and Ultrarapid CYP1A2 Activity : Clinical Data and Analysis of

- CYP1A2 Gene. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24(2), 214-219.
<https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000116646.91923.2f>
- Eichelbaum, M., Ingelman-Sundberg, M., & Evans, W. E. (2006). Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annual Review of Medicine*, 57, 119-137.
<https://doi.org/10.1146/annurev.med.56.082103.104724>
- Freeman, D. J., & Oyewumi, L. K. (1997). Will routine therapeutic drug monitoring have a place in clozapine therapy? *Clinical Pharmacokinetics*, 32(2), 93-100.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199732020-00001>
- Gaertner, I., Gaertner, H. J., Vonthein, R., & Dietz, K. (2001). Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention : A five-year prospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(3), 305-310.
- Garfinkel, D. (1958). Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 77(2), 493-509.
[https://doi.org/10.1016/0003-9861\(58\)90095-x](https://doi.org/10.1016/0003-9861(58)90095-x)
- Gaynes, B. N., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Spencer, D., & Fava, M. (2008). The STAR*D study : Treating depression in the real world. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 75(1), 57-66. <https://doi.org/10.3949/ccjm.75.1.57>
- Gentile, G., Borro, M., Lala, N., Missori, S., Simmaco, M., & Martelletti, P. (2010). Genetic polymorphisms related to efficacy and overuse of triptans in chronic migraine. *The Journal of Headache and Pain*, 11(5), 431-435. <https://doi.org/10.1007/s10194-010-0241-0>
- Girardin, F. R., Poncet, A., Perrier, A., Vernaz, N., Pletscher, M., F Samer, C., ... Villard, J. (2019). Cost-effectiveness of HLA-DQB1/HLA-B pharmacogenetic-guided treatment and blood monitoring in US patients taking clozapine. *The Pharmacogenomics Journal*, 19(2), 211-218.
<https://doi.org/10.1038/s41397-017-0004-2>

- Glassman, A. H., & Bigger, J. T. (2001). Antipsychotic drugs : Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. *The American Journal of Psychiatry*, *158*(11), 1774-1782.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774>
- Goldstein, J. I., Jarskog, L. F., Hilliard, C., Alfirevic, A., Duncan, L., Fourches, D., ... Sullivan, P. F. (2014). Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nature Communications*, *5*, 4757. <https://doi.org/10.1038/ncomms5757>
- Gomez, D. Y., Wachter, V. J., Tomlanovich, S. J., Hebert, M. F., & Benet, L. Z. (1995). The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *58*(1), 15-19. [https://doi.org/10.1016/0009-9236\(95\)90067-5](https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90067-5)
- Goudie, A. J. (2000). What is the clinical significance of the discontinuation syndrome seen with clozapine? *Journal of Psychopharmacology*, *14*(2), 188-190.
<https://doi.org/10.1177/026988110001400212>
- Greenwood-Smith, C., Lubman, D. I., & Castle, D. J. (2003). Serum clozapine levels : A review of their clinical utility. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, *17*(2), 234-238.
<https://doi.org/10.1177/0269881103017002014>
- Gressier, F., Verstuyft, C., Hardy, P., Becquemont, L., & Corruble, E. (2015). Response to CYP2D6 substrate antidepressants is predicted by a CYP2D6 composite phenotype based on genotype and comedications with CYP2D6 inhibitors. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, *122*(1), 35-42. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1273-4>
- Gressier, Florence, Porcelli, S., Calati, R., & Serretti, A. (2016). Pharmacogenetics of clozapine response and induced weight gain : A comprehensive review and meta-analysis. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *26*(2), 163-185.
<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.035>

- Guéguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., Tissandie, E., Lobaccaro, J. M. A., Batt, A.-M., ... Souidi, M. (2006). [Cytochromes P450 : Xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance]. *Annales De Biologie Clinique*, 64(6), 535-548.
- Häggsström, M., & Häggsström, M. (2014). Medical gallery of Mikael Häggsström 2014. *WikiJournal of Medicine*, 1(2), 8. <https://doi.org/10.15347/wjm/2014.008>
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., Lieberman, J., Glenthøj, B., Gattaz, W. F., ... World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Task Force on Treatment Guidelines for Schizophrenia. (2012). World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia, part 1 : Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 13(5), 318-378. <https://doi.org/10.3109/15622975.2012.696143>
- Havaki-Kontaxaki, B. J., Ferentinos, P. P., Kontaxakis, V. P., Paplos, K. G., & Soldatos, C. R. (2006). Concurrent administration of clozapine and electroconvulsive therapy in clozapine-resistant schizophrenia. *Clinical Neuropharmacology*, 29(1), 52-56. <https://doi.org/10.1097/00002826-200601000-00012>
- Hicks, J. K., Sangkuhl, K., Swen, J. J., Ellingrod, V. L., Müller, D. J., Shimoda, K., ... Stingl, J. C. (2017). Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants : 2016 update. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 102(1), 37-44. <https://doi.org/10.1002/cpt.597>
- Hicks, J. K., Swen, J. J., Thorn, C. F., Sangkuhl, K., Kharasch, E. D., Ellingrod, V. L., ... Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. (2013). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guideline for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 93(5), 402-408. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.2>

- Hiemke, C., Baumann, P., Bergemann, N., Conca, A., Dietmaier, O., Egberts, K., ... Zernig, G. (2011). AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry : Update 2011. *Pharmacopsychiatry*, 44(06), 195-235. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1286287>
- Hiemke, C., Bergemann, N., Clement, H., Conca, A., Deckert, J., Domschke, K., ... Baumann, P. (2018). Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology : Update 2017. *Pharmacopsychiatry*, 51(01/02), 9-62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>
- Hinze-Selch, D., Deuschle, M., Weber, B., Heuser, I., & Pollmächer, T. (2000). Effect of coadministration of clozapine and fluvoxamine versus clozapine monotherapy on blood cell counts, plasma levels of cytokines and body weight. *Psychopharmacology*, 149(2), 163-169. <https://doi.org/10.1007/s002139900351>
- Howes, O. D., Vergunst, F., Gee, S., McGuire, P., Kapur, S., & Taylor, D. (2012). Adherence to treatment guidelines in clinical practice : Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 201(6), 481-485. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.105833>
- Howes, O., McCutcheon, R., & Stone, J. (2015). Glutamate and dopamine in schizophrenia : An update for the 21st century. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(2), 97-115. <https://doi.org/10.1177/0269881114563634>
- Hwang, R., Zai, C., Tiwari, A., Müller, D. J., Arranz, M. J., Morris, A. G., ... Kennedy, J. L. (2010). Effect of dopamine D3 receptor gene polymorphisms and clozapine treatment response : Exploratory analysis of nine polymorphisms and meta-analysis of the Ser9Gly variant. *The Pharmacogenomics Journal*, 10(3), 200-218. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.65>
- Kamataki, T., Nunoya, K., Sakai, Y., Kushida, H., & Fujita, K. (1999). Genetic polymorphism of CYP2A6 in relation to cancer. *Mutation Research*, 428(1-2), 125-130. [https://doi.org/10.1016/s1383-5742\(99\)00040-x](https://doi.org/10.1016/s1383-5742(99)00040-x)

- Kane, J., Honigfeld, G., Singer, J., & Meltzer, H. (1988). Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Archives of General Psychiatry*, 45(9), 789-796. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001>
- Kapitany, T., Meszaros, K., Lenzinger, E., Schindler, S. D., Barnas, C., Fuchs, K., ... Kasper, S. (1998). Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 32(2), 101-106.
- Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.-L., Licinio, J., Roots, I., & Brockmüller, J. (2004). Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics : The contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry*, 9(5), 442-473. <https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001494>
- Kirov, G., Pocklington, A. J., Holmans, P., Ivanov, D., Ikeda, M., Ruderfer, D., ... Owen, M. J. (2012). De novo CNV analysis implicates specific abnormalities of postsynaptic signalling complexes in the pathogenesis of schizophrenia. *Molecular Psychiatry*, 17(2), 142-153. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.154>
- Kluge, M., Schuld, A., Himmerich, H., Dalal, M., Schacht, A., Wehmeier, P. M., ... Pollmächer, T. (2007). Clozapine and olanzapine are associated with food craving and binge eating : Results from a randomized double-blind study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27(6), 662-666. <https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815a8872>
- Kootstra-Ros, J. E., & Smallegoor, W. (s. d.). The cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphisms A^*1F and A^*1D do not affect clozapine clearance in a group of schizophrenic patients. *Ann Clin Biochem*, 4.
- Koponen, H. J., Leinonen, E., & Lepola, U. (1996). Fluvoxamine increases the clozapine serum levels significantly. *European Neuropsychopharmacology*, 6(1), 69-71. [https://doi.org/10.1016/0924-977X\(95\)00069-2](https://doi.org/10.1016/0924-977X(95)00069-2)
- Krivoy, A., Gaughran, F., Weizman, A., Breen, G., & MacCabe, J. H. (2016). Gene polymorphisms potentially related to the pharmacokinetics of clozapine : A systematic review. *International*

Clinical Psychopharmacology, 31(4), 179-184.

<https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000065>

Lahdelma, L., Ahokas, A., Andersson, L. C., Suvisaari, J., Hovatta, I., Huttunen, M. O., & Koskimies, S.

(2001). Mitchell B. Balter Award. Human leukocyte antigen-A1 predicts a good therapeutic response to clozapine with a low risk of agranulocytosis in patients with schizophrenia.

Journal of Clinical Psychopharmacology, 21(1), 4-7. <https://doi.org/10.1097/00004714-200102000-00002>

Laika, B., Leucht, S., Heres, S., Schneider, H., & Steimer, W. (2010). Pharmacogenetics and olanzapine

treatment : CYP1A2*1F and serotonergic polymorphisms influence therapeutic outcome. *The Pharmacogenomics Journal*, 10(1), 20-29. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.32>

Lally, J., Tully, J., Robertson, D., Stubbs, B., Gaughran, F., & MacCabe, J. H. (2016). Augmentation of

clozapine with electroconvulsive therapy in treatment resistant schizophrenia : A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 171(1-3), 215-224.

<https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.01.024>

Lameh, J., Burstein, E., Taylor, E., Weiner, D., Vanover, K., & Bonhaus, D. (2007). Pharmacology of N-

desmethylclozapine☆. *Pharmacology & Therapeutics*, 115(2), 223-231.

<https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.004>

Lee, S.-T., Ryu, S., Kim, S.-R., Kim, M.-J., Kim, S., Kim, J.-W., ... Hong, K. S. (2012). Association study of

27 annotated genes for clozapine pharmacogenetics : Validation of preexisting studies and identification of a new candidate gene, ABCB1, for treatment response. *Journal of Clinical*

Psychopharmacology, 32(4), 441-448. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31825ac35c>

Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Pollack, S., Szymanski, S., Johns, C., Howard, A., ... Kane, J. M.

(1994). Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia : Response to treatment and predictors of outcome. *The American Journal of Psychiatry*, 151(12), 1744-1752.

<https://doi.org/10.1176/ajp.151.12.1744>

- Lieberman, J. A., Sheitman, B., Chakos, M., Robinson, D., Schooler, N., & Keith, S. (1998). The development of treatment resistance in patients with schizophrenia : A clinical and pathophysiologic perspective. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *18*(2 Suppl 1), 20S-4S. <https://doi.org/10.1097/00004714-199804001-00005>
- Lieberman, J. A., Yunis, J., Egea, E., Canoso, R. T., Kane, J. M., & Yunis, E. J. (1990). HLA-B38, DR4, DQw3 and clozapine-induced agranulocytosis in Jewish patients with schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *47*(10), 945-948. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1990.01810220061007>
- Lin, S.-K., Su, S.-F., & Pan, C.-H. (2006). Higher Plasma Drug Concentration in Clozapine-treated Schizophrenic Patients With Side Effects of Obsessive/Compulsive Symptoms: *Therapeutic Drug Monitoring*, *28*(3), 303-307. <https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000211801.66569.80>
- Liu, H. C., Chang, W. H., Wei, F. C., Lin, S. K., Lin, S. K., & Jann, M. W. (1996). Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, *18*(2), 200-207.
- Llerena, A., Alm, C., Dahl, M. L., Ekqvist, B., & Bertilsson, L. (1992). Haloperidol disposition is dependent on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Therapeutic Drug Monitoring*, *14*(2), 92-97. <https://doi.org/10.1097/00007691-199204000-00003>
- Lu, M. L., Lane, H. Y., Chen, K. P., Jann, M. W., Su, M. H., & Chang, W. H. (2000). Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *61*(8), 594-599. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0809>
- Lu, M.-L., Lane, H.-Y., Chen, K.-P., Jann, M. W., Su, M.-H., & Chang, W.-H. (2000). Fluvoxamine Reduces the Clozapine Dosage Needed in Refractory Schizophrenic Patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *61*(8), 594-599. <https://doi.org/10.4088/JCP.v61n0809>
- Lu, M.-L., Lane, H.-Y., Lin, S.-K., Chen, K.-P., & Chang, W.-H. (2004). Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *65*(6), 766-771. <https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0607>

- Mahgoub, A., Idle, J. R., Dring, L. G., Lancaster, R., & Smith, R. L. (1977). Polymorphic hydroxylation of Debrisoquine in man. *Lancet (London, England)*, 2(8038), 584-586.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(77\)91430-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(77)91430-1)
- Man, W. H., Colen-de Koning, J. C. A., Schulte, P. F. J., Cahn, W., van Haelst, I. M. M., Doodeman, H. J., ... Wilting, I. (2017). The Effect of Glycopyrrolate on Nocturnal Sialorrhea in Patients Using Clozapine : A Randomized, Crossover, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(2), 155-161.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000657>
- Markowitz, J. S., Brown, C. S., & Moore, T. R. (1999). Atypical antipsychotics. Part I : Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. *The Annals of Pharmacotherapy*, 33(1), 73-85.
<https://doi.org/10.1345/aph.17215>
- McClay, J. L., Adkins, D. E., Aberg, K., Stroup, S., Perkins, D. O., Vladimirov, V. I., ... van den Oord, E. J. C. G. (2011). Genome-wide pharmacogenomic analysis of response to treatment with antipsychotics. *Molecular Psychiatry*, 16(1), 76-85. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.89>
- McCormack, M., Alfirevic, A., Bourgeois, S., Farrell, J. J., Kasperavičiūtė, D., Carrington, M., ... Pirmohamed, M. (2011). HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *The New England Journal of Medicine*, 364(12), 1134-1143.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
- McGraw, J., & Waller, D. (2012). Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 8(3), 371-382.
<https://doi.org/10.1517/17425255.2012.657626>
- Melkersson, K. I., Scordo, M. G., Gunes, A., & Dahl, M.-L. (2007). Impact of CYP1A2 and CYP2D6 polymorphisms on drug metabolism and on insulin and lipid elevations and insulin resistance in clozapine-treated patients. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 68(5), 697-704.
<https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0506>

- Meltzer, H. Y. (1997). Treatment-resistant schizophrenia—The role of clozapine. *Current Medical Research and Opinion*, 14(1), 1-20. <https://doi.org/10.1185/03007999709113338>
- Meyer, J. M. (2001). Individual Changes in Clozapine Levels After Smoking Cessation : Results and a Predictive Model: *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 21(6), 569-574.
<https://doi.org/10.1097/00004714-200112000-00005>
- Meyer, J. M., & Stahl, S. M. (1970, janvier). The Clozapine Handbook by Jonathan M. Meyer.
<https://doi.org/10.1017/9781108553575>
- Micallef, J., Fakra, E., & Blin, O. (2006). [Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression]. *L'Encephale*, 32(2 Pt 1), 263-269.
- Miller, D. D. (2000). Review and management of clozapine side effects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 8, 14-17; discussion 18-19.
- Montellano, P. R. O. de (Éd.). (2005). *Cytochrome P450 : Structure, Mechanism, and Biochemistry* (3^e éd.). Consulté à l'adresse <https://www.springer.com/gp/book/9780306483240>
- Montpetit, A., Nelis, M., Laflamme, P., Magi, R., Ke, X., Remm, M., ... Metspalu, A. (2006). An evaluation of the performance of tag SNPs derived from HapMap in a Caucasian population. *PLoS Genetics*, 2(3), e27. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.0020027>
- Mossaheb, N., & Kaufmann, R. M. (2012). Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 8, 235-244. <https://doi.org/10.2147/NDT.S13830>
- Mouaffak, F., Kebir, O., Picard, V., Bonhomme-Faivre, L., Millet, B., Olié, J. P., ... Benyamina, A. (2011). Ultra-resistant schizophrenia is not associated with the multidrug-resistant transporter 1 (MDR1) gene rs1045642 variant. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(2), 236-238.
<https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820f9152>
- Myles, N., Myles, H., Xia, S., Large, M., Kisely, S., Galletly, C., ... Siskind, D. (2018). Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(2), 101-109. <https://doi.org/10.1111/acps.12898>

- Nebert, D. W., Nelson, D. R., Adesnik, M., Coon, M. J., Estabrook, R. W., Gonzalez, F. J., ... Kemper, B. (1989). The P450 superfamily : Updated listing of all genes and recommended nomenclature for the chromosomal loci. *DNA (Mary Ann Liebert, Inc.)*, 8(1), 1-13.
- Nelson, D. R. (1999). Cytochrome P450 and the individuality of species. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 369(1), 1-10. <https://doi.org/10.1006/abbi.1999.1352>
- Nelson, D. R., Koymans, L., Kamataki, T., Stegeman, J. J., Feyereisen, R., Waxman, D. J., ... Nebert, D. W. (1996). P450 superfamily : Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics*, 6(1), 1-42.
- Nielsen, J., Røge, R., Schjerning, O., Sørensen, H. J., & Taylor, D. (2012). Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(11), 818-824. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.03.003>
- Nordin, C., Almé, B., & Bondesson, U. (1995). CSF and serum concentrations of clozapine and its demethyl metabolite : A pilot study. *Psychopharmacology*, 122(2), 104-107. <https://doi.org/10.1007/bf02246083>
- Nussbaum, L. A., Dumitrașcu, V., Tudor, A., Grădinaru, R., Andreescu, N., & Puiu, M. (2014). Molecular study of weight gain related to atypical antipsychotics : Clinical implications of the CYP2D6 genotype. *Romanian Journal of Morphology and Embryology = Revue Roumaine De Morphologie Et Embryologie*, 55(3), 877-884.
- Ohno-Shosaku, T., Sugawara, Y., Muranishi, C., Nagasawa, K., Kubono, K., Aoki, N., ... Yoneda, M. (2011). Effects of clozapine and N-desmethylozapine on synaptic transmission at hippocampal inhibitory and excitatory synapses. *Brain Research*, 1421, 66-77. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.08.073>
- Olesen, O. V., & Linnet, K. (2001). Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the N-demethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. *Journal of Clinical Pharmacology*, 41(8), 823-832. <https://doi.org/10.1177/00912700122010717>

- Omura, T., & Sato, R. (1962). A new cytochrome in liver microsomes. *The Journal of Biological Chemistry*, 237, 1375-1376.
- Perroud, N., Uher, R., Ng, M. Y. M., Guipponi, M., Hauser, J., Henigsberg, N., ... McGuffin, P. (2012). Genome-wide association study of increasing suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP project. *The Pharmacogenomics Journal*, 12(1), 68-77. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.70>
- Perry, P. J., Miller, D. D., Arndt, S. V., & Cadoret, R. J. (1991). Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *The American Journal of Psychiatry*, 148(2), 231-235. <https://doi.org/10.1176/ajp.148.2.231>
- Pessayre, D. (1995). [Mechanism of drug-induced hepatitis. A consequence of superposition of two xenobiotic systems]. *Gastroenterologie Clinique Et Biologique*, 19(5 Pt 2), B47-56.
- Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., ... Mendelowitz, A. (2015). Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia : A prospective, randomized study. *The American Journal of Psychiatry*, 172(1), 52-58. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787>
- PharmVar. (s. d.). Consulté 10 octobre 2019, à l'adresse <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
- Pharoah, P. D. P., Abraham, J., & Caldas, C. (2012). Re : CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer: the Breast International Group 1-98 trial and Re: CYP2D6 and UGT2B7 genotype and risk of recurrence in tamoxifen-treated breast cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*, 104(16), 1263-1264; author reply 1266-1268. <https://doi.org/10.1093/jnci/djs312>
- Piatkov, I., Caetano, D., Assur, Y., Lau, S. L., Coelho, M., Jones, T., ... McLean, M. (2017). CYP2C19*17 protects against metabolic complications of clozapine treatment. *The World Journal of Biological Psychiatry: The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*, 18(7), 521-527. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1347712>

- Picard, N., Boyer, J.-C., Etienne-Grimaldi, M.-C., Barin-Le Guellec, C., Thomas, F., & Lorient, M.-A. (2017). Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : Niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapies*, 72(2), 175-183. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.007>
- Picard, N., Boyer, J.-C., Etienne-Grimaldi, M.-C., Barin-Le Guellec, C., Thomas, F., Lorient, M.-A., & French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). (2017). Pharmacogenetics-based personalized therapy : Levels of evidence and recommendations from the French Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Thérapie*, 72(2), 185-192. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.014>
- Polcwiartek, C., & Nielsen, J. (2016). The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment : A systematic review. *Psychopharmacology*, 233(5), 741-750. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4161-1>
- Pollock, B. G., Ferrell, R. E., Mulsant, B. H., Mazumdar, S., Miller, M., Sweet, R. A., ... Kupfer, D. J. (2000). Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects onset of paroxetine treatment response in late-life depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 23(5), 587-590. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(00\)00132-9](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(00)00132-9)
- Porcelli, S., Balzarro, B., & Serretti, A. (2012). Clozapine resistance : Augmentation strategies. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 22(3), 165-182. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.08.005>
- Praharaj, S. K., Arora, M., & Gandotra, S. (2006). Clozapine-induced sialorrhea : Pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology*, 185(3), 265-273. <https://doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4>

Procyshyn, R. M., Vila-Rodriguez, F., Honer, W. G., & Barr, A. M. (2014). Clozapine administered once versus twice daily : Does it make a difference? *Medical Hypotheses*, *82*(2), 225-228.

<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2013.11.043>

Quaranta, S., Dupouey, J., Colle, R., & Verstuyft, C. (2017). Pharmacogénétique des médicaments antidépresseurs : État des connaissances et des pratiques – recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Therapies*, *72*(2), 301-309.

<https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.09.012>

Rajkumar, A. P., Poonkuzhali, B., Kuruvilla, A., Jacob, M., & Jacob, K. S. (2013). Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. *International Clinical Psychopharmacology*, *28*(1), 50-56. <https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835ac9da>

Rajkumar, A. P., Poonkuzhali, B., Kuruvilla, A., Srivastava, A., Jacob, M., & Jacob, K. S. (2013).

Association between CYP1A2 gene single nucleotide polymorphisms and clinical responses to clozapine in patients with treatment-resistant schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, *25*(1), 2-11. <https://doi.org/10.1111/j.1601-5215.2012.00638.x>

Ramos Perdigués, S., Sauras Quecuti, R., Mané, A., Mann, L., Mundell, C., & Fernandez-Egea, E.

(2016). An observational study of clozapine induced sedation and its pharmacological management. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *26*(1), 156-161.

<https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.006>

Regan, M. M., Leyland-Jones, B., Bouzyk, M., Pagani, O., Tang, W., Kammler, R., ... Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. (2012). CYP2D6 genotype and tamoxifen response in postmenopausal women with endocrine-responsive breast cancer : The breast international group 1-98 trial. *Journal of the National Cancer Institute*, *104*(6), 441-451.

<https://doi.org/10.1093/jnci/djs125>

Règles de bonnes pratiques en génétique constitutionnelle à des fins médicales (hors diagnostic prénatal). (s. d.). Consulté 10 octobre 2019, à l'adresse Haute Autorité de Santé website:

https://www.has-sante.fr/jcms/c_1360718/fr/regles-de-bonnes-pratiques-en-genetique-constitutionnelle-a-des-fins-medicales-hors-diagnostic-prenatal

Rendic, S. (2002). Summary of information on human CYP enzymes : Human P450 metabolism data.

Drug Metabolism Reviews, 34(1-2), 83-448. <https://doi.org/10.1081/DMR-120001392>

Research, C. for D. E. and. (2019). Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. FDA.

Consulté à l'adresse <http://www.fda.gov/drugs/science-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

Reynolds, G. P., Hill, M. J., & Kirk, S. L. (2006). The 5-HT_{2C} receptor and antipsychotic-induced weight gain—Mechanisms and genetics. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 20(4 Suppl), 15-18. <https://doi.org/10.1177/1359786806066040>

Richelson, E. (1999). Receptor pharmacology of neuroleptics : Relation to clinical effects. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60 Suppl 10, 5-14.

Ruan, C.-J., & de Leon, J. (2019). Thirty Years of Both Ignorance and Clinical Experience Suggest That Clozapine Intoxication During Co-Occurring Infections and Inflammation May Have Higher Morbidity and Mortality Than Is Currently Believed. *Psychosomatics*, 60(2), 221-222. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.07.009>

Ruan, C.-J., Zang, Y.-N., Wang, C.-Y., Cheng, Y.-H., Sun, C., Spina, E., & de Leon, J. (2019). Clozapine Metabolism in East Asians and Caucasians : A Pilot Exploration of the Prevalence of Poor Metabolizers and a Systematic Review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(2), 135-144. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001018>

Ruan, C.-J., Zhang, X.-L., Guo, W., Li, W.-B., Zhuang, H.-Y., Li, Y.-Q., ... de Leon, J. (2018). Two cases of high serum clozapine concentrations occurring during inflammation in Chinese patients. *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 53(4), 292-305. <https://doi.org/10.1177/0091217417749799>

- Sabaawi, M., Singh, N. N., & de Leon, J. (2006). Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities. *Research in Developmental Disabilities, 27*(3), 309-336.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2005.05.002>
- Sachse, C., Brockmüller, J., Bauer, S., & Roots, I. (1999). Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine : Short report. *British Journal of Clinical Pharmacology, 47*(4), 445-449.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x>
- Scharfetter, J., Chaudhry, H. R., Hornik, K., Fuchs, K., Sieghart, W., Kasper, S., & Aschauer, H. N. (1999). Dopamine D3 receptor gene polymorphism and response to clozapine in schizophrenic Pakistani patients. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology, 10*(1), 17-20.
- Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature, 511*(7510), 421-427.
<https://doi.org/10.1038/nature13595>
- Schoretsanitis, G., Kane, J. M., Ruan, C.-J., Spina, E., Hiemke, C., & de Leon, J. (2019). A comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients. *Expert Review of Clinical Pharmacology, 12*(7), 603-621. <https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1617695>
- Schulte, P. (2003). What is an adequate trial with clozapine? : Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. *Clinical Pharmacokinetics, 42*(7), 607-618.
<https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00001>
- Schumacher, J., Schulze, T. G., Wienker, T. F., Rietschel, M., & Nöthen, M. M. (2000). Pharmacogenetics of the clozapine response. *Lancet (London, England), 356*(9228), 506-507.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)74176-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)74176-3)

- Shaikh, S., Collier, D. A., Sham, P. C., Ball, D., Aitchison, K., Vallada, H., ... Kerwin, R. W. (1996). Allelic association between a Ser-9-Gly polymorphism in the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia. *Human Genetics*, 97(6), 714-719. <https://doi.org/10.1007/bf02346178>
- Silver, H., Kushnir, M., & Kaplan, A. (1996). Fluvoxamine augmentation in clozapine-resistant schizophrenia : An open pilot study. *Biological Psychiatry*, 40(7), 671-674. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(96\)00170-9](https://doi.org/10.1016/0006-3223(96)00170-9)
- Singh, S. P., Singh, V., Kar, N., & Chan, K. (2010). Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia : Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 197(3), 174-179. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.109.067710>
- Siskind, D., Siskind, V., & Kisely, S. (2017). Clozapine Response Rates among People with Treatment-Resistant Schizophrenia : Data from a Systematic Review and Meta-Analysis. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 62(11), 772-777. <https://doi.org/10.1177/0706743717718167>
- Spina, E., Avenoso, A., Facciola, G., Scordo, M. G., Ancione, M., Madia, A. G., ... Perucca, E. (2000). Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology*, 148(1), 83-89. <https://doi.org/10.1007/s002130050028>
- Spina, Edoardo, & de Leon, J. (2015). Clinical applications of CYP genotyping in psychiatry. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 122(1), 5-28. <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1300-5>
- Spina, Edoardo, Hiemke, C., & de Leon, J. (2016). Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 12(4), 407-422. <https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1154043>

- Sriretnakumar, V., Huang, E., & Müller, D. J. (2015). Pharmacogenetics of clozapine treatment response and side-effects in schizophrenia : An update. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(11), 1709-1731. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1075003>
- Stroup, T. S., Gerhard, T., Crystal, S., Huang, C., & Olfson, M. (2014). Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 65(2), 186-192. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201300180>
- Subramanian, S., Völlm, B. A., & Huband, N. (2017). Clozapine dose for schizophrenia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 6, CD009555. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009555.pub2>
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Uchida, H., Graff-Guerrero, A., & Mamo, D. C. (2011). Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics : A review. *Schizophrenia Research*, 133(1-3), 54-62. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016>
- Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Uchida, H., Rajji, T. K., Graff-Guerrero, A., ... Mamo, D. C. (2012). Defining treatment-resistant schizophrenia and response to antipsychotics : A review and recommendation. *Psychiatry Research*, 197(1-2), 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.02.013>
- Szegedi, A., Anghelescu, I., Wiesner, J., Schlegel, S., Weigmann, H., Härtter, S., ... Wetzel, H. (1999). Addition of Low-Dose Fluvoxamine to Low-Dose Clozapine Monotherapy in Schizophrenia : Drug Monitoring and Tolerability Data from a Prospective Clinical Trial. *Pharmacopsychiatry*, 32(04), 148-153. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979221>
- Theisen, F. M., Cichon, S., Linden, A., Martin, M., Remschmidt, H., & Hebebrand, J. (2001). Clozapine and weight gain. *The American Journal of Psychiatry*, 158(5), 816. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.5.816>
- Thorup, M., & Fog, R. (1977). Clozapine treatment of schizophrenic patients. Plasma concentration and coagulation factors. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 55(2), 123-126. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00148.x>

- Tiihonen, J., Hallikainen, T., Rynnänen, O.-P., Repo-Tiihonen, E., Kotilainen, I., Eronen, M., ... Putkonen, A. (2003). Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia : A randomized placebo-controlled crossover trial. *Biological Psychiatry*, *54*(11), 1241-1248.
[https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00524-9](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00524-9)
- Torta, R., & Monaco, F. (2002). Atypical antipsychotics and serotonergic antidepressants in patients with epilepsy : Pharmacodynamic considerations. *Epilepsia*, *43 Suppl 2*, 8-13.
<https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.043s2008.x>
- Tóth, K., Csukly, G., Sirok, D., Belic, A., Kiss, Á., Háfra, E., ... Monostory, K. (2017). Potential Role of Patients' CYP3A-Status in Clozapine Pharmacokinetics. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *20*(7), 529-537. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx019>
- Tsunoda, H., Kudo, T., Masaki, Y., Ohkubo, A., Seio, K., & Sekine, M. (2011). Biochemical behavior of N-oxidized cytosine and adenine bases in DNA polymerase-mediated primer extension reactions. *Nucleic Acids Research*, *39*(7), 2995-3004. <https://doi.org/10.1093/nar/gkq914>
- Uges, D. R., Boom, K., Wientjes, G. D., & Versteeg, J. (2000). Therapeutic drug monitoring of clozapine : An unexpected outcome. *Therapeutic Drug Monitoring*, *22*(3), 323-324.
- Variabilités pharmacocinétiques. (s. d.). Consulté 14 septembre 2019, à l'adresse <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques>
- Vieta, E., & Colom, F. (2011). Therapeutic options in treatment-resistant depression. *Annals of Medicine*, *43*(7), 512-530. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.583675>
- Vojvoda, D., Grimmell, K., Sernyak, M., & Mazure, C. M. (1996). Monozygotic twins concordant for response to clozapine. *Lancet (London, England)*, *347*(8993), 61.
[https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)91594-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)91594-9)
- Wang, C.-Y., Zhang, Z.-J., Li, W.-B., Zhai, Y.-M., Cai, Z.-J., Weng, Y.-Z., ... Zhou, H.-H. (2004a). The Differential Effects of Steady-State Fluvoxamine on the Pharmacokinetics of Olanzapine and

- Clozapine in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44(7), 785-792.
<https://doi.org/10.1177/0091270004266621>
- Wang, C.-Y., Zhang, Z.-J., Li, W.-B., Zhai, Y.-M., Cai, Z.-J., Weng, Y.-Z., ... Zhou, H.-H. (2004b). The Differential Effects of Steady-State Fluvoxamine on the Pharmacokinetics of Olanzapine and Clozapine in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 44(7), 785-792.
<https://doi.org/10.1177/0091270004266621>
- Weinshilboum, R. (2003). Inheritance and drug response. *The New England Journal of Medicine*, 348(6), 529-537. <https://doi.org/10.1056/NEJMra020021>
- Yamaki, N., Hishimoto, A., Otsuka, I., Sasada, T., Boku, S., Saito, T., ... Hashimoto, R. (2017). Optimizing outcomes in clozapine rechallenge following neutropenia using human leukocyte antigen typing : A case report. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 71(4), 289-290.
<https://doi.org/10.1111/pcn.12505>
- Young, C. R., Longhurst, J. G., Bowers, M. B., & Mazure, C. M. (1997). The expanding indications for clozapine. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 5(3), 216-234.
- Yu, H., Yan, H., Wang, L., Li, J., Tan, L., Deng, W., ... Chinese Antipsychotics Pharmacogenomics Consortium. (2018). Five novel loci associated with antipsychotic treatment response in patients with schizophrenia : A genome-wide association study. *The Lancet. Psychiatry*, 5(4), 327-338. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(18\)30049-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(18)30049-X)
- Zhou, S.-F., Wang, B., Yang, L.-P., & Liu, J.-P. (2010). Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. *Drug Metabolism Reviews*, 42(2), 268-354. <https://doi.org/10.3109/03602530903286476>
- Zoccali, R., Muscatello, M. R., Bruno, A., Cambria, R., Micò, U., Spina, E., & Meduri, M. (2007). The effect of lamotrigine augmentation of clozapine in a sample of treatment-resistant schizophrenic patients : A double-blind, placebo-controlled study. *Schizophrenia Research*, 93(1-3), 109-116. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.009>

Zorn, S. H., Jones, S. B., Ward, K. M., & Liston, D. R. (1994). Clozapine is a potent and selective muscarinic M4 receptor agonist. *European Journal of Pharmacology*, 269(3), R1-2.

[https://doi.org/10.1016/0922-4106\(94\)90047-7](https://doi.org/10.1016/0922-4106(94)90047-7)

Résumé

La clozapine (CLZ) est le traitement de référence de la schizophrénie pharmaco-résistante, mais avec une absence de réponse chez 30 à 40% des patients. Elle est métabolisée à 70% par le CYP1A2 en N-desmethylozapine (DMC). Un rapport CLZ/DMC élevé serait associé à une meilleure tolérance. Le polymorphisme génétique CYP1A2*1F (présent à 68% dans la population caucasienne) entraîne une augmentation de l'activité enzymatique. A l'état homozygote il serait associé à une moins bonne réponse à la clozapine, surtout chez les fumeurs. La fluvoxamine est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine ayant une action inhibitrice du CYP1A2. L'Unité pour Malades Difficiles du Centre Hospitalier du Rouvray accueille plusieurs patients atteints de schizophrénie pharmaco-résistante et fumeurs.

Le génotypage du CYP1A2 n'a pas permis d'associer le génotype CYP1A2*1F/*1F à la résistance à la clozapine. Il a été constaté chez ces patients une corrélation entre la diminution du rapport CLZ/DMC et la consommation de tabac, de façon dose-dépendante. L'association à la fluvoxamine était corrélée à une augmentation dose-dépendante des rapports Concentration/Dose en clozapine et CLZ/DMC. Une évolution défavorable de la tolérance globale était corrélée à la clozapinémie chez les patients homozygotes CYP1A2*1F/*1F. L'intensité de la sédation était positivement corrélée au rapport CLZ/DMC.

La pharmacogénétique de la clozapine et son association à la fluvoxamine s'intègrent dans une approche de médecine personnalisée, afin d'individualiser le traitement des patients atteints de schizophrénie résistante, et ainsi de favoriser l'efficacité et de limiter les effets secondaires.

Mots-clés : médecine personnalisée, schizophrénie pharmaco-résistante, pharmacogénétique, pharmacocinétique, cytochrome P450, polymorphisme génétique, clozapine, fluvoxamine.