

Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine et pharmacogénétique : évaluation des pratiques au CHU de Rouen

Clémentine Thérèse

▶ **To cite this version:**

Clémentine Thérèse. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine et pharmacogénétique : évaluation des pratiques au CHU de Rouen. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03329548

HAL Id: dumas-03329548

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03329548

Submitted on 31 Aug 2021

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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

UFR SANTE – Département PHARMACIE

Année 2021 N°

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 2021

Par

THÉRÈSE Clémentine

Née le 13/07/1996 à Rouen

SUIVI THERAPEUTIQUE PHARMACOLOGIQUE DE LA CLOZAPINE ET PHARMACOGENETIQUE

EVALUATION DES PRATIQUES AU CHU DE ROUEN

PRESIDENT DU JURY : Mme le Professeur Christelle MONTEIL

DIRECTEUR DE THESE : Mr le Docteur Fabien LAMOUREUX

MEMBRES DU JURY : Mr le Professeur Loïc FAVENNEC

Mr le Docteur Julien WILS

Par délibération en date du 03 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.

ANNEE UNIVERSITAIRE 2020 - 2021

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESSEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**

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 Moïse **COEFFIER**	HCN	Nutrition
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** *(surnombre)*	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
Mme Julie **GUEUDRY**	HCN	Ophtalmologie
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 – Vénéréologie
Mme Bouchra **LAMIA**	Havre	Pneumologie
Mme Annie **LAQUERRIERE**	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent **LAUDENBACH**	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
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
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	Hépato-gastro-entérologie
M. Benoit **MISSET** *(détachement)*	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc **MURAINE**	HCN	Ophtalmologie
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** *(détachement)*	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** *(détachement)*	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe **SABOURIN**	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu **SALAUN**	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume **SAVOYE**	HCN	Hépato-gastrologie
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** *(surnombre)*	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles **TOURNEL**	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier **TROST**	HCN	Anatomie -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
Mr David **WALLON**	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure **WELTER**	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Najate **ACHAMRAH**	HCN	Nutrition
Mme Elodie **ALESSANDRI-GRADT**	HCN	Virologie
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
M. Vianney **GILARD**	HCN	Neurochirurgie
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
M. Sébastien **MIRANDA**	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Thomas **MOUREZ** *(détachement)*	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
M. Abdellah **TEBANI**	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire **TOBENAS-DUJARDIN**	HCN	Anatomie
Mr Julien **WILS**	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

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

ATTACHE TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE à MI-TEMPS

Mme Justine **SAULNIER**	UFR	Biologie

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
Mme Christelle **MONTEIL**	Toxicologie
Mme Martine **PESTEL-CARON** (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi **VARIN** (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie **VAUGEOIS**	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 Chervin **HASSEL**	Virologie

Mme Maryline **LECOINTRE**	Physiologie
Mme Hong **LU**	Biologie
Mme Marine **MALLETER**	Toxicologie
M. Jérémie **MARTINET** (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy **RAZAKANDRAINIBE**	Parasitologie
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

Mme Soukaina **GUAOUA-ELJADDI**	Informatique
Mme Clémence **MEAUSOONE**	Toxicologie

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
Mme Christelle **MONTEIL**	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 Pascal **BOULET**	UFR	Médecine générale
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

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mme Laëtitia **BOURDON**	UFR	Médecine Générale
Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN**	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 **OUVRARD-PASCAUD** (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric **PASQUET**	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie **PEZZINO**	Orthophonie
Mme Christine **RONDANINO** (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var **TAN**	Immunologie
Mme Isabelle **TOURNIER** (med)	Biochimie (UMR 1079)

DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien **VALET**

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*

Remerciements

A Madame le Professeur Christelle Monteil. Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de juger mon travail.
Recevez mes meilleurs remerciements.

A Monsieur le Docteur Fabien Lamoureux. Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser ce travail, de votre investissement fourni dans l'encadrement de cette thèse et de votre aide apportée depuis le début !

A Monsieur le Docteur Julien Wils. Pour avoir accepté de juger ce travail et d'y avoir apporté vos conseils et votre aide.

A Monsieur le Professeur Loïc Favennec. Je vous remercie de me faire l'honneur de prendre part à ce jury de thèse mais également pour tous les enseignements passionnants que vous m'avez apportés tout au long de ces études.

A tous les professionnels hospitaliers rencontrés lors de mes stages universitaires ainsi qu'aux pharmaciens d'officine qui m'ont accueillie lors de mon parcours étudiant, je vous remercie pour votre contribution à ma formation de pharmacien.

A mes parents, ma sœur et toute ma famille. Pour m'avoir donné la chance de réaliser ces études dans les meilleures conditions qui soient, pour votre présence et votre soutien absolu que vous m'avez apporté depuis le début de ces études. Je ne vous remercierai jamais assez pour tous les conseils que vous avez pu me donner…

A mes meilleurs amis de fac. Les officinales : Emeline, Marie et Clémence, les indus' : Marion et Claire et à l'interne Toulousaine : Solène, nous avons commencé ces études de pharmacie ensemble et nous les avons finies ensemble… Merci de m'avoir apporté ces innombrables moments de joies et de bonheurs durant ces années de fac et je sais qu'il y en aura pleins d'autres... Votre amitié m'est extrêmement précieuse.
A Quentin, mon ami et parrain, pour ces moments mémorables et ta bonne humeur !

A mes meilleures amies de lycée. Laura, Ophélie, Aline, Carline, Morgane, de m'avoir épaulée tout au long de mon parcours, merci pour tous ces moments entourés de vous toutes !

A Axel (sans jeu de mots…) le B. Pour me rendre si heureuse chaque jour à tes côtés par ta complicité et tes attentions. Pour tes encouragements, ta patience et ton aide apportée lors de l'élaboration de ce travail.

Table des matières.

LISTE DES PROFESSEURS **4**

REMERCIEMENTS **13**

TABLE DES MATIERES **15**

LISTE DES FIGURES **17**

LISTE DES TABLEAUX **18**

GLOSSAIRE **19**

INTRODUCTION **21**

PARTIE 1 : Schizophrénie et traitements **22**

1. La maladie 22

1.1. Etymologie 22

1.2. Épidémiologie 22

1.3. Diagnostic 22

1.4. Apparition de la maladie 23

1.5. Symptômes 24

1.6. Evolution de la pathologie 26

2. Les traitements 26

2.1. Classification des antipsychotiques 26

2.2. Focus sur les cytochromes P450 30

PARTIE 2 : La clozapine **33**

1. Présentation de la clozapine 33

1.1. Historique 33

1.2. Structure chimique 33

1.3. Pharmacocinétique 34

1.4. Pharmacodynamie 35

1.5. Indication 36

2. La tolérance à la clozapine 37

2.1. Prescription et délivrance en pharmacie 37
2.2. Introduction de la clozapine chez le patient 38
2.3. Rôle du pharmacien d'officine..... 39
2.4. Associations bénéfiques..... 42

PARTIE 3 : Sources de variabilités d'exposition à la clozapine 44
1. Variabilités inter et intra individuelle..... 44
1.1. Les facteurs acquis 44
1.2. Les facteurs génétiques et le polymorphisme génétique..... 48
2. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine..... 52
2.1. L'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique..... 52
2.2. Relation concentration-efficacité 53
2.3. Relation concentration-tolérance..... 54
2.4. Posologie et concentration 54

PARTIE 4 : Travaux personnels.....56
1. Objectifs de l'étude 56
1.1. Matériel et méthodes 56
2. Résultats 59
2.1. Aspects démographiques 59
2.2. Aspects pharmacocinétiques..... 59
2.3. Aspects pharmacogénétiques 60
2.4. Impact des génotypes sur la clozapine 63
2.5. Impact du tabac sur l'exposition à la clozapine..... 75
3. Discussion 77

CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....81
BIBLIOGRAPHIE.....83
SERMENT DE GALIEN.....93
RESUME 93

Liste des figures

Figure 1 : Représentation schématique des principales voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie (pharmacomedical.org).

Figure 2 : Représentation schématique du mécanisme d'action des antipsychotiques de 2ème génération. Psychopharmacologie essentielle (d'après Stephen M. Stahl, Flammarion 2002).

Figure 3 : Structure chimique de la clozapine. (https://www.chemicalbook.com)

Figure 4 : Carnet de clozapine.

Figure 5A : Index d'exposition à la CLZ en fonction du génotype 1A2.

Figure 5B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction du génotype 1A2.

Figure 6A : Ratio DMC/CLZ en fonction du génotype 1A2.

Figure 6B : Ratio moyen par patient DMC/CLZ en fonction du génotype 1A2.

Figure 7A : Index d'exposition à la CLZ en fonction du génotype 2D6.

Figure7B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction du génotype 2D6.

Figure 8A : Ratio DMC/CLZ en fonction du génotype 2D6.

Figure 8B : Ratio moyen par patient DMC/CLZ en fonction du génotype 2D6.

Figure 9A : Index d'exposition à la CLZ en fonction du génotype 2C19.

Figure 9B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction du génotype 2C19.

Figure 10A : Ratio DMC/CLZ en fonction du génotype 2C19.

Figure 10B : Ratio moyen par patient DMC/CLZ en fonction du génotype 2C19.

Figure 11A : Index d'exposition à la clozapine en fonction de la consommation de tabac.

Figure 11B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction de la consommation de tabac.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Résumé des données démographiques au cours de l'étude.

Tableau 2 : Suivi thérapeutique et biologique.

Tableau 3 : Génotypage de l'isoforme 1A2.

Tableau 4 : Génotypage de l'isoforme 2D6.

Tableau 5 : Génotypage de l'isoforme 2C19.

Tableau 6 : Génotypage de l'isoforme 3A4.

Tableau 7 : Consommation de tabac.

Tableau 8A : Comparaison des index d'exposition du génotype CYP1A2.

Tableau 8B : Comparaison des index moyens d'exposition par patient du génotype 1A2.

Tableau 9A : Comparaison des ratios DMC/CLZ du génotype CYP1A2.

Tableau 9B : Comparaisons des ratios moyens par patient DMC/CLZ du génotype 1A2.

Tableau 10A : Comparaison des index d'exposition du génotype CYP2D6.

Tableau 10B : Comparaison des index moyen d'exposition par patient du génotype 2D6.

Tableau 11A : Comparaison des ratios DMC/CLZ du génotype CYP2D6.

Tableau 12B : Comparaison des ratios moyens DMC/CLZ par patient du génotype CYP2D6.

Tableau 13A : Comparaison des index d'exposition du génotype CYP2D6.

Tableau 13A : Comparaison des index moyen d'exposition par patient à la CLZ du génotype 2C19.

Tableau 14A : Comparaison des ratios DMC/CLZ du génotype CYP2C19.

Tableau 14B : Comparaison des ratios moyens DMC/CLZ par patient du génotype 2C19.

Tableau 15A : Comparaison de l'index d'exposition à la CLZ entre les patients fumeurs et non-fumeurs.

Tableau 15B : Comparaison de l'index d'exposition à la CLZ entre les patients fumeurs et non-fumeurs.

Glossaire

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APA : American Psychiatric Association

ARN : Acide Ribonucléique

ASD : Antipsychotique Seconde Génération

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale

C/D : Rapport concentration plasmatique / dose administrée quotidiennement

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

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIM : Classification Internationale des Maladies

CLZ : Clozapine

CLZ/DMC : Concentration plasmatique en clozapine/Concentration plasmatique en N-desmethylclozapine

CLZ+DMC : Somme des concentrations plasmatiques en clozapine et N-desmethylclozapine

C_{max} : Concentration plasmatique maximale

C_{min} : Concentration minimale

CNV : Copy Number Variations

CYP : Cytochromes P450

CYP1A2 : Isoforme 1A2 du cytochrome P450

CYP2D6 : Isoforme 2D6 du cytochrome P450

CYP3A4 : Isoforme 3A4 du cytochrome P450

CYP2C9 : Isoforme 2C9 du cytochrome P450

CYP2C19 : Isoforme 2C19 du cytochrome P450

CYP3A5 : Isoforme 3A5 du cytochrome P450

CYP 450 : Cytochrome P450

DMC : N-desmethylclozapine (norclozapine)

DMC/CLZ : Concentration plasmatique en N-desmethylclozapine/Concentration plasmatique en Clozapine

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

ECT : Electroconvulsivothérapie

FDA : Food and Drug Administration

FMO : Flavin-containing monooxygenase

HPLC : High Performance Liquid Chromatography (Chromatographie Liquide Haute Performance)

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

miARN : Micro-ARN

NFS : Numération Formule Sanguine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PgP : P glycoproteine (Glycoprotéine P)

PNN : Polynucléaire Neutrophile

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

ROC : Receiver Opening Curves

SNC : Système Nerveux Central

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

STP : Suivi Thérapeutique Pharmacologique

UMD : Unité pour Malades Difficiles

INTRODUCTION

La schizophrénie, décrite il y a plus d'un siècle voit sa physiopathologie et sa thérapeutique aujourd'hui encore en perpétuelle évolution.

Cette pathologie est actuellement prise en charge au moyen de nombreuses thérapeutiques (antipsychotiques de 1ère génération et de 2ème génération, électroconvulsivothérapie (ECT)…) dont la clozapine, qui semble être aujourd'hui le traitement de référence et qui suscite l'intérêt de nombreuses recherches.

En effet, bien que son efficacité en termes de réponse thérapeutique et d'amélioration clinique soit plus que concluante, ce traitement est aujourd'hui indiqué comme traitement de dernier recours des schizophrénies dites « de forme résistante ». Elle occupe cette place en raison de la toxicité qu'elle peut engendrer, c'est pourquoi sa prescription nécessite une surveillance appropriée et une vigilance afin de prévenir les effets secondaires potentiellement graves tels que la neutropénie. Des études pharmacologiques dans les conditions d'usage de ce médicament restent nécessaires pour favoriser le bon usage de ce médicament dans le traitement des pathologies psychiatriques. Dans ce contexte, nous avons évalué les rôles de différents facteurs acquis et innés impliqués dans les variations interindividuelles de réponse (variabilité pharmacodynamique) et d'exposition (variabilité pharmacocinétique) à ce traitement.

Nous présentons dans un premier temps les principaux éléments épidémiologiques, pathologiques et sémiologiques de la schizophrénie. Dans un second temps, nous présentons les données pharmacocinétiques, pharmacogénétiques et pharmacodynamiques de la clozapine. Dans un troisième temps, nous présentons les résultats d'une étude portant sur l'impact de différents facteurs pharmacogénétiques sur l'exposition à la clozapine et son principal métabolite actif dans une série de patients suivis au CHU de Rouen et au Centre Hospitalier de Saint Etienne du Rouvray.

Partie 1 : Schizophrénie et traitements

1. La maladie

1.1. Etymologie (1,2)

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique chronique. Elle tire son nom du Grec « schizo » signifiant « je sépare » et « phrên » signifiant « esprit ». Elle a été décrite au début du XXème siècle par Eugen Bleuler. Il s'est inspiré des travaux d'Emil Kraepelin, réputé pour être le père de la psychiatrie moderne.

1.2. Epidémiologie (1,2)

L'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que la schizophrénie touche 1% de la population mondiale. En France, 600 000 personnes en sont atteintes. L'OMS la classe à la 8ème place parmi les maladies entrainant le plus d'invalidités, en effet cette pathologie impacte la qualité de vie des patients mais aussi leur intégration sociale. C'est une maladie qui se révèle donc être sévère et fréquente. L'incidence est estimée à 20 nouveaux cas par an pour 100 000 personnes soit environ 9 000 nouveaux cas en France chaque année. Le sexe-ratio n'est pas équilibré, la maladie est plus fréquente chez les hommes avec 12 millions de cas dans le monde contre 9 millions de cas chez les femmes. La maladie se déclare plus précocement chez les hommes, la précocité est évaluée à 5 ans par rapport à la femme (3).

1.3. Diagnostic

Le diagnostic de la schizophrénie repose entièrement sur l'observation clinique. Il se révèle complexe du fait de la multitude des tableaux cliniques existant à ce jour. Il n'est pas porté sur les premiers signes observés mais plutôt sur une période d'observation prolongée (1,4).

Dans 30% des cas, la schizophrénie apparait soudainement et est inaugurée par un accès psychotique aigu sans signes annonciateurs. Dans 70% des cas, la maladie se

développe de manière insidieuse, en moyenne 6 ans s'écoulent entre l'apparition des premiers signes précurseurs et le premier épisode aigu (4). Les prodromes se manifestent généralement par un retrait social, une humeur dépressive, une diminution de la concentration et de la motivation, des troubles du sommeil, une anxiété et une méfiance vis-à-vis d'autrui (5). Un individu peut parfaitement présenter des symptômes prodromiques sans jamais développer la maladie.

Il existe deux ouvrages de référence décrivant la schizophrénie selon des critères précis :

- Le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles Mentaux (DSM-5), décrit et classe les troubles mentaux.
- La Classification Internationale des Maladies (CIM). Elle établit les tendances et les statistiques sanitaires dans le monde. Elle est également utilisée quant à la classification des maladies, des symptômes, des lésions traumatiques…

1.4. Apparition de la maladie

Les troubles débutent majoritairement chez les adolescents et les jeunes adultes aux alentours de 15-25 ans. Exceptionnellement, la maladie peut apparaître pendant l'enfance (schizophrénie juvénile) ou après l'âge de 30 ans (schizophrénie à début tardif). La fréquence de la schizophrénie a longtemps été considérée comme invariable selon les lieux et les populations mais cette fréquence dépend de l'exposition à certains facteurs de risques environnementaux (1):

Les épidémiologistes ont trouvé un taux deux fois plus élevé de sujets schizophrènes vivant dans les zones urbaines depuis leur naissance plutôt que dans les zones rurales (6). Des études récentes ont conclu que le risque est augmenté pour les sujets issus de l'immigration (7). Les facteurs « psychologiques » jouent un rôle majeur, en effet un stress maternel pendant la grossesse et la maltraitance infantile sont pourvoyeurs de la maladie (8). Les facteurs « biologiques » interviennent de façon précoce lors d'infections prénatales ou de complications obstétricales sur le développement de l'individu. C'est ce que conçoit l'hypothèse neuro-développementale, des perturbations du développement cérébral interviendraient précocement au cours de la vie intra-utérine ne se traduisant cliniquement qu'à la fin de l'adolescence, période où

la maturité cérébrale est atteinte (9). La consommation de substances psychotropes comme le cannabis augmente le risque de survenue de maladies psychiatriques incluant la schizophrénie dans les années ultérieures (10). Néanmoins la durée d'utilisation, l'âge d'exposition et des susceptibilités génétiques individuelles sont à prendre en compte (11). Il convient de rappeler le caractère non systématique de cette incidence et que les consommateurs ne deviennent pas tous schizophrènes (4). Une étude publiée par une équipe de l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a montré que les consommateurs les plus sensibles aux effets psychotiques du cannabis présentent des variants génétiques particuliers et des antécédents de psychoses familiales (12).

Il existe deux types de prédispositions génétiques à la maladie (1,12) :

Premièrement, si un individu présente plusieurs variants génétiques associés à un léger risque de développer la maladie, il y aura une augmentation de sa vulnérabilité face aux facteurs de risques environnementaux. Deuxièmement, l'implication de mutations ponctuelles et rares à effet majeur expose à un risque plus important de développement de la maladie. D'autres facteurs, tels que les micro-ARN (miARN) jouent un rôle majeur dans la modulation de l'expression génique, en modifiant les phénomènes post-transcriptionnels régulés par l'ARNm. Les miARN associés à la schizophrénie tels que les miR-132, miR-121, miR-219 et miR-137 altèrent la maturation neuronale et la plasticité synaptique (13).

1.5. Symptômes

La schizophrénie affecte le système nerveux central (SNC). Elle génère, à des degrés divers des symptômes positifs, négatifs et altère les fonctions cognitives.

1.5.1. Le syndrome de désorganisation (1,4,14)

Il permet de distinguer la schizophrénie des autres types de psychoses. Il englobe toute la vie psychique de l'individu : la vie intellectuelle, la vie affective et le comportement. Il est responsable de la discordance observée sur le plan clinique. Il y a très souvent absence d'harmonie entre le ton et la voix mais également entre la cognition

et l'exécution. L'ambivalence affective et les bizarreries comportementales sont particulièrement présentes.

1.5.2. Les symptômes positifs (1,4,12)

Les symptômes positifs ou productifs souvent spectaculaires, expliquent l'étrangeté du comportement. Ils correspondent à une apparition de symptômes anormaux. Les patients présentent des idées délirantes qui correspondent à des altérations du cours de la pensée. Les délires consistent en des convictions erronées qui impliquent une fausse interprétation des perceptions et des expériences. Les médecins relèvent le plus souvent des délires de persécution, accompagnés de paranoïa, d'agressivité et d'irritabilité. Il existe également des idées de grandeur avec le sentiment d'être une personne importante, des idées d'influence avec la sensation d'être soumis à des forces étrangères ou encore de référence lorsque le patient pense qu'on parle de lui partout. Les cinq sens peuvent être intégrés dans les hallucinations qui donnent au patient la sensation d'entendre, de voir, de goûter, de sentir et de toucher des choses que personne d'autre ne perçoit. Les hallucinations auditives sont les plus courantes et sont présentes chez 50% des patients.

1.5.3. Les symptômes négatifs (1,15,16)

Les symptômes négatifs consistent en un appauvrissement ou une perte des fonctions normales. La capacité à exprimer ses émotions est réduite dans la majorité des cas (émoussement affectif). Les patients ne portent plus d'intérêt pour le monde extérieur et les relations avec les autres, ces symptômes sont accompagnés le plus souvent d'un manque de motivation et d'initiatives. Ces comportements aboutissent à un isolement progressif et un retrait de la sphère familiale, amicale et sociale.

1.5.4. Les troubles cognitifs (1,12)

Les troubles cognitifs se traduisent par une altération de la mémorisation, de l'attention et de la concentration. La capacité, la vitesse à traiter et à organiser

l'information se trouvent ralenties. Ces symptômes vont avoir une répercussion sur la capacité à suivre et à organiser la prise du traitement. Une désorganisation est repérée le plus souvent quand le patient évoque des sentiments contradictoires au sein d'une même discussion.

1.6. Evolution de la pathologie

Le pronostic dépend du soutien psychosocial donné au patient, de son accès au soin et de son adhésion à la prise en charge (3). La difficulté principale est de faire adhérer le patient au traitement sur le long terme. En effet, beaucoup vont tenter d'interrompre leur traitement pour diverses raisons comme une incompréhension de son intérêt, des effets secondaires trop invalidants ou la reprise de toxicomanie.

La rémission complète et définitive est évaluée à 20% après des années de traitements et lorsque la vie sociale, professionnelle et affective est reprise et favorable. Selon une étude publiée par l'INSERM, 15 à 20% des schizophrénies évoluent favorablement lorsqu'elles sont prises en charge rapidement et de manière adaptée (12). En ce qui concerne le risque de rechute, il est élevé pendant les premières années de développement de la maladie. Au fil des rechutes, les capacités fonctionnelles du patient sont altérées, son repli sur lui-même augmente et sa qualité de vie diminue. Ainsi au fur et à mesure des épisodes qui se succèdent les symptômes résiduels s'accumulent, d'où l'importance d'une prise en charge rapide (17). La mortalité liée au suicide reste importante avec 40% des malades qui tenteront de se suicider au cours de leur vie et 10% d'entre eux qui en décèderont.

2. Les traitements

2.1. Classification des antipsychotiques (18,19)

Le traitement de la schizophrénie a connu une révolution dans les années 1950 à la faveur de la découverte des médicaments antipsychotiques aussi nommés neuroleptiques. Ils ont permis une amélioration des symptômes chez les patients et réduit leur taux de rechute. La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour grâce à la

découverte des effets de la chlorpromazine (Largactil®) en 1952. Elle a été sélectionnée parmi les analogues de la prométhazine (Phénergan®), classée comme antihistaminique de première génération, aux propriétés sédatives (20,21).

Les antipsychotiques se divisent en deux catégories : les antipsychotiques « classiques » (de première génération) et les antipsychotiques « atypiques » (de seconde génération). Ces deux catégories se distinguent par leurs structures chimiques, leurs propriétés pharmacologiques ainsi que par leurs effets indésirables (moteurs et endocriniens) et par l'effet provoqué sur les symptômes déficitaires de la schizophrénie.

Les antipsychotiques de première génération sont divisés en 4 familles chimiques :

- Phénothiazines : chlorpromazine, cyamémazine, fluphénazine, lévomépromazine, pipothiazine et propériciazine.
- Butyrophénones : dropéridol, halopéridol, penfluridol, pimozide pipampérone.
- Benzamides : amisulpride, sulpiride, sultopride, tiapride.
- Thioxanthènes : flupentixol, zuclopenthixol.

Les antipsychotiques de 2ème génération ont un profil d'efficacité relativement semblable aux antipsychotiques de 1ère génération, mais avec une meilleure efficacité sur les symptômes cognitifs et négatifs. Le taux de rechute et les effets indésirables sont également réduits. Dans la pratique médicale, ils sont désormais indiqués en 1ère intention dans le traitement de la schizophrénie (18–20). Les antipsychotiques de 2ème génération sont divisés en 5 familles chimiques :

- Dibenzoazépines : clozapine et olanzapine
- Dibenzooxazépine : loxapine
- Dibenzothiazépines : quétiapine
- Benzisoxazoles : rispéridone
- Dihydroquinolones : aripiprazole

2.1.1. Pharmacodynamie des antipsychotiques de 2ème génération (22–25)

L'antagonisme des récepteurs dopaminergiques D_2 est le mécanisme d'action commun aux antipsychotiques classiques et atypiques. L'intérêt de l'antagonisme D_2 est de normaliser la voie mésolimbique induisant une réduction des symptômes positifs. En revanche, cette action renforce la diminution de la transmission dopaminergique dans la région frontale du cerveau, aggravant les troubles cognitifs et les symptômes négatifs. Les antipsychotiques atypiques occasionnent moins d'effets indésirables neurologiques mais ils sont associés à des effets indésirables d'ordre métabolique et cardiaque (la clozapine étant celle en occasionnant le plus).

Quatre voies dopaminergiques principales sont modulées par les antipsychotiques (26). Il s'agit de :

- La voie nigrostriée, responsable de la motricité.
- La voie tubéro-infundibulaire, impliquée dans le contrôle de la prolactine (axe lactotrope).
- La voie mésolimbique, responsable des phénomènes de motivation.
- La voie mésocorticale chargée des fonctions cognitives et affectives.

Les antipsychotiques atypiques réduisent de plusieurs façons les symptômes extrapyramidaux et les symptômes négatifs :

- Les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_2A, situés à la surface des neurones dopaminergiques réduisent la libération de dopamine via leur liaison à la sérotonine. L'effet antagoniste des récepteurs 5-HT_2A induit une libération de dopamine dans la fente synaptique tout en diminuant l'antagonisme des récepteurs D_2, ce qui a pour but de diminuer les effets indésirables des médicaments antipsychotiques.
- Une action agoniste partiel des récepteurs D_2.
- Une action agoniste 5-HT_1A, en effet ces récepteurs augmentent la libération de dopamine.
- Un mécanisme de dissociation rapide de la liaison au récepteur D_2.

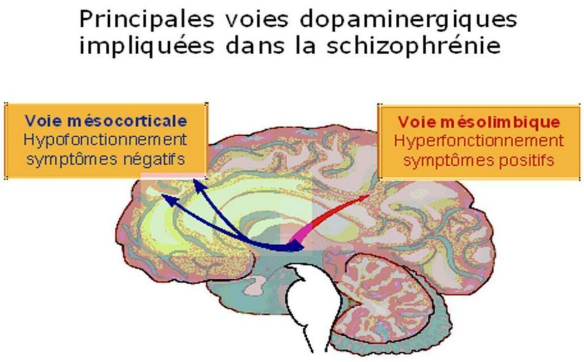


Figure 1 : Représentation schématique des principales voies dopaminergiques impliquées dans la schizophrénie. (pharmacomedical.org)

La théorie dopaminergique de la schizophrénie repose sur l'existence d'une hyperactivité dopaminergique de la voie mésolimbique entraînant des symptômes positifs. Au contraire une hypoactivité des neurones de la voie mésocorticale est à l'origine des symptômes négatifs et cognitifs (figure 1).

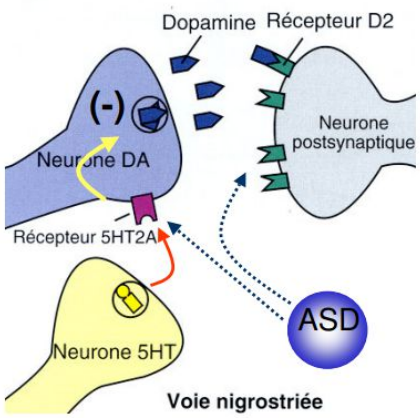


Figure 2 : Représentation schématique du mécanisme d'action des antipsychotiques de 2ème génération. (Psychopharmacologie essentielle Stephen M.Stahl Flammarion 2002)

Le patient schizophrène présente des niveaux cérébraux de sérotonine plus élevés que la population générale. Dans les conditions physiologiques, la sérotonine diminue la transmission dopaminergique, par l'action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques présynaptiques 5-HT_2A. L'antipsychotique de 2ème génération va entraîner une augmentation de la transmission dopaminergique par la levée de l'inhibition exercée par

la sérotonine. Ainsi le taux de dopamine augmentera dans la zone cérébrale où existait une carence (figure 2). L'association des effets change en fonction des voies dopaminergiques, en effet dans la voie mésolimbique, le blocage D_2 est supérieur à l'effet anti 5-HT_2, on aura une action sur les symptômes positifs et dans la voie mésocorticale, l'effet anti 5-HT_2 sera plus important que le blocage D_2, l'effet sera exercé sur les symptômes négatifs (22).

2.2. Focus sur les Cytochromes P450

2.2.1. Fonction

Les cytochromes P450 (CYP) sont une grande famille de métalloenzymes (27). L'abréviation P450 signifie en spectrophotométrie que les enzymes présentent un pic d'absorption à 450 nm quand elles sont à l'état réduit et couplées à une molécule de monoxyde de carbone (29). Ce sont des hémoprotéines participant au métabolisme de nombreux composés endogènes et exogènes (ou xénobiotiques) par différentes réactions d'oxydoréduction (30). Elles ont pour but de détoxifier l'organisme en évitant l'accumulation de substances qui pourraient être toxiques pour les membranes cellulaires. Les enzymes ont une répartition ubiquitaire, elles sont retrouvées dans l'intestin, les poumons, les reins. Cependant leur localisation reste pour l'essentiel dans le reticulum endoplasmique des cellules hépatiques (31). Chez l'homme le CYP450 3A4 est le plus important quantitativement, il représente environ 50% du contenu hépatique en CYP450.

Les cytochromes P450 sont répartis en quatre familles : CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4. Ces familles se répartissent en sous-familles comme par exemple, CYP1A, CYP2D. Chaque sous-famille comprend différentes isoformes/isoenzymes tels que, CYP1A2 et CYP2D6. Chaque isoenzyme métabolise préférentiellement des substrats déterminés. Le métabolisme des médicaments fait intervenir les isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9 et CYP1A2 dans 75% des cas (27,31). Ils peuvent être métabolisés par une ou différentes isoenzymes. Chaque CYP peut présenter de nombreuses mutations entraînant des activités enzymatiques diminuées ou augmentées. Ces activités enzymatiques peuvent être modulées par des polymorphismes génétiques. Il s'agit de polymorphismes

nucléotidiques (single nucleotide polymorphisms, SNP) touchant une seule paire de bases, qui sont la forme la plus fréquente de variation génétique chez l'homme (32). Une nomenclature internationale permet de classer les différents variants génétiques pour chaque cytochrome. Ainsi le génotype sauvage d'un cytochrome donné, sera noté CYP*1/*1. En fonction de l'ordre chronologique de la description des mutations qui modifient la séquence protéique (et donc l'impact sur le phénotype), les différents génotypes seront notés suivant la nomenclature internationale dans l'ordre suivant *2, *3… (33).

L'activité enzymatique des cytochromes va dépendre de deux grandes catégories de facteurs. Des facteurs génétiques avec principalement des polymorphismes génétiques et des mécanismes d'inhibition et d'induction enzymatique par des composés exogènes et endogènes tels que, des facteurs de transcriptions, des hormones et surtout des médicaments qui seront à risque d'interactions médicamenteuses. Ces deux grandes catégories seront détaillées dans le chapitre 3 relatif aux causes de la variabilité à la clozapine.

2.2.2. Induction et inhibition enzymatique

L'induction enzymatique des CYP450 entraîne une accélération du métabolisme des médicaments administrés. Elle est provoquée par des substrats, capables d'augmenter la synthèse du CYP450 (34). L'action est lente, il faut plusieurs jours pour que l'expression des gènes des cytochromes et la synthèse des protéines correspondantes soient augmentées. Le retour à l'état basal nécessitera plusieurs jours après l'arrêt de l'exposition à l'agent inducteur enzymatique (35). L'effet généralement observé suite à une induction enzymatique est une diminution de l'effet thérapeutique si les métabolites formés sont inactifs. Au contraire une augmentation de l'effet ou de la toxicité du médicament sera visible si les métabolites sont actifs (28).

L'inhibition des CYP450 se traduit par une diminution du métabolisme des médicaments. L'inhibition est un mécanisme compétitif ou non à action rapide. Elle est obtenue par un blocage direct de l'enzyme, les effets sont visibles en moins de 24h (35). Les conséquences pharmacologiques peuvent être délétères pour l'organisme en entraînant une diminution du métabolisme et une augmentation de la concentration

plasmatique de la molécule associée à une augmentation de la demi-vie du médicament. Des effets toxiques par surexposition au médicament peuvent alors survenir. Au contraire pour les prodrogues il peut en résulter une diminution de l'effet attendu (36,38). Une attention doit être portée pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. En effet, l'effet thérapeutique est augmenté si l'inhibition augmente la concentration des métabolites actifs. En revanche l'effet thérapeutique est diminué si l'inhibition diminue la formation de métabolites actifs.

Partie 2 : La clozapine

1. Présentation de la clozapine

1.1. Historique (19,23,39)

En 1958, la clozapine est synthétisée avec la mise en évidence d'effets antidépresseurs. Cependant ce n'est qu'au cours des années 1970 que la clozapine deviendra le chef de file des antipsychotiques dits « atypiques ». Stille et Hippius caractériseront les effets antipsychotiques de la clozapine ainsi que l'absence d'effets extrapyramidaux (39). Elle est finalement introduite sur le marché en 1972 puis retirée en 1975 par le laboratoire Novartis® du fait des agranulocytoses qu'elle a entraînées. En effet, 16 cas dont 8 mortels ont été imputés à la clozapine. En 1988 l'intérêt de la clozapine sera démontré dans le traitement des schizophrénies pharmaco-résistantes (40). Enfin en 1990, le médicament obtient l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) aux USA et l'Autorisation de Mise sur le Marché française (AMM) sera donnée un an plus tard. En contrepartie une surveillance étroite sur le plan hématologique sera instaurée.

1.2. Structure chimique (41–43)

La clozapine est un antipsychotique atypique appartenant à la famille des dibenzodiazépines. C'est une famille de neuroleptiques pourvus d'une structure tricyclique commune de type 6-7-6 (figure 3). La structure comprend un hétérocycle central à 7 atomes, qui lui-même contient 2 hétéroatomes d'azote. Sur le carbone 11 un groupement N-méthyl-pipérazinyl est greffé. Les dibenzodiazépines ont l'avantage de présenter des effets incisifs marqués et une forte efficacité sur la symptomatologie négative.

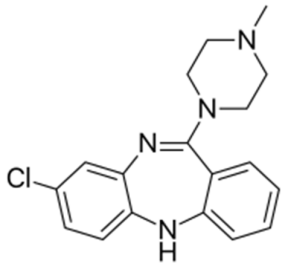


Figure 3 : Structure chimique de la clozapine (https://www.chemicalbook.com)

1.3. Pharmacocinétique (41,42)

Les paramètres pharmacocinétiques de la clozapine sont marqués par une forte variabilité interindividuelle justifiant un suivi thérapeutique pharmacologique (STP). Les dibenzodiazépines sont rapidement absorbées, 90% de la dose de clozapine après administration orale est absorbée par le tractus gastro-intestinal. La vitesse d'absorption quant à elle n'est pas impactée par la prise alimentaire. La molécule subit un effet de premier passage hépatique important de ce fait la biodisponibilité absolue varie de 50-60% (41–43). En cas de suspicion de mauvaise observance, il est possible d'écraser les comprimés et de les administrer dans l'alimentation. A l'équilibre, en cas de prise biquotidienne, le pic des concentrations sanguines de clozapine est atteint en moyenne en 2,1 heures (entre 0,4 et 4,2 heures). L'état d'équilibre est atteint entre 7 et 10 jours. Cependant, l'effet antipsychotique ne sera observé qu'au bout de quelques semaines voire plusieurs mois (44,45).

Le métabolisme de la clozapine a été étudié de manière approfondie. Elle est fortement métabolisée avant l'excrétion, dans le foie par différentes isoformes du CYP450 (46,47). Le CYP1A2 est impliqué dans près de 70% du métabolisme de la clozapine. Dans une moindre mesure sont impliqués les isoformes CYP2D6, 3A4, 3A5, 2C9, 2C19 (48,49). La clozapine est principalement métabolisée en norclozapine, encore appelée N-desméthylclozapine (DMC), obtenue par N-déméthylation du radical nitrogène de la clozapine par le CYP1A2. Ce métabolite présente des propriétés antipsychotiques plus faibles que la clozapine. En revanche, sa concentration sérique aboutit à des effets indésirables similaires. Il s'agit du seul métabolite actif connu. La clozapine est également métabolisée en N-oxyde-clozapine par une étape d'oxydation par FMO3 (Flavin-containing monooxygenase) (50). Elle peut également subir une glucurono-conjugaison

par l'UDP glucuronyltransferases (UGTs) et plus particulièrement par les UGT 1A3 et 1A4 (51).

La demi-vie d'élimination de la clozapine varie de 8 à 16 heures. L'élimination des métabolites de la clozapine se fait en grande partie dans les urines à deux tiers et dans les fèces pour le tiers restant. Une insuffisance hépatique et/ou rénale peut donc avoir un impact important sur l'élimination et l'exposition à la clozapine. La meilleure façon de prendre en compte ces données pharmacocinétiques pour individualiser la prescription est de s'appuyer sur le suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine (52).

1.4. Pharmacodynamie

La pharmacologie de la clozapine est complexe. En effet, elle interagit avec de nombreux récepteurs, de neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline, glutamate) et de neuropeptides (substance P). Cette capacité à se lier à différents récepteurs et différents systèmes de neurotransmission explique ses effets latéraux et indésirables. Il est à noter que la clozapine et son métabolite n'ont pas les mêmes affinités suivant les différents récepteurs.

Des études se sont intéressées à l'intérêt du dosage de la DMC et au calcul du rapport des concentrations plasmatiques (CLZ/DMC) dans la pratique clinique. L'action de la DMC sur la symptomatologie psychotique et les effets indésirables engendrés ont porté de l'intérêt à ce métabolite, en effet elle a la capacité de passer la barrière hémato-encéphalique (BHE) mais en quantité plus faible que la clozapine elle-même (53).

1.4.1. Voie dopaminergique et sérotoninergique

La clozapine se lie aux récepteurs dopaminergiques de type D_1, D_2, D_3 et D_4 avec une action antagoniste d'intensité variable selon le récepteur (54). L'effet antagoniste produit sur les récepteurs D_4 est 10 fois supérieur à celui exercé sur les récepteurs D_2 et 25 fois supérieur à celui exercé sur D_3. Les récepteurs dopaminergiques D_1 et D_4 sont situés majoritairement au niveau du cortex limbique et frontal (impliqués dans les symptômes négatifs de la maladie) et sont peu présents dans le striatum et l'hypothalamus.

La clozapine a une affinité très prononcée pour les récepteurs 5-HT_2, son taux d'occupation varie entre 84% et 94% entraînant ainsi un blocage de l'activité sérotoninergique. Dans la zone nigrostriée, la clozapine se fixe sur les récepteurs 5-HT_2 sans antagoniser les récepteurs D_2, qui permet le maintien d'un fonctionnement normal du système dopaminergique dans cette zone. L'absence d'antagonisme des récepteurs D_2 dans la zone nigrostriée par la clozapine évite la survenue d'un syndrome extrapyramidal (22). En outre, la libération de la dopamine dans l'infundibulum permet de conserver le tonus inhibiteur dopaminergique de la sécrétion de prolactine. Dans la voie mésocorticale, on retrouve une grande quantité de récepteurs 5-HT_2 et un nombre plus faible de récepteurs D_2. La clozapine qui se fixe préférentiellement sur les récepteurs sérotoninergiques avec une épargne des récepteurs D_2 n'aggrave pas les symptômes déficitaires de la maladie contrairement à d'autres neuroleptiques. Au niveau mésolimbique, il existe une prédominance de récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_3. L'activation de ces récepteurs stimule la transmission dopaminergique. La clozapine va antagoniser ces récepteurs qui favorisera la diminution de la transmission dopaminergique dans cette zone aboutissant à une diminution des symptômes positifs (22). La clozapine est un agoniste partiel du récepteur 5-HT_1A, ce qui conduit à une réduction des symptômes négatifs et extrapyramidaux (54). La clozapine agit sur d'autres types de récepteurs, tels que les récepteurs alpha-1 adrénergiques, histaminergiques et muscariniques. Par conséquent, la clozapine sera associée, entre autres, à des effets indésirables de type syndrome anticholinergique et des hypotensions orthostatiques (55).

1.5. Indications

L'AMM de la clozapine a été établie en 1991. Ce médicament est indiqué pour les patients présentant une schizophrénie chronique et sévère évoluant depuis au moins 2 ans avec une résistance ou une intolérance majeure aux neuroleptiques classiques. Il est estimé que 50 à 60% des patients schizophrènes pharmaco-résistants, sont traités par clozapine (56).

Environ 30% des patients schizophrènes sont atteints de schizophrénie résistante (57). Elle est définie par l'absence ou l'insuffisance d'amélioration clinique, malgré l'essai d'au moins deux antipsychotiques de classes chimiques différentes dont l'un au moins est

un antipsychotique atypique, aux doses recommandées et pour une durée suffisante (58). L'American Psychiatric Association (APA), recommande l'utilisation de la clozapine en 3ème ligne (59). Parmi les preuves ayant amené à cette recommandation, un essai clinique contrôlé en double aveugle a démontré l'efficacité de la clozapine par rapport à la chlorpromazine chez les patients schizophrènes résistants à trois lignes de traitements antipsychotiques (40). La résistance à la clozapine a fait émerger le terme de schizophrénie ultra-résistante (60). Ainsi, 12 à 20% des patients schizophrènes souffrent de schizophrénie dite « ultra-résistante ». Cette entité est définie comme la persistance de symptômes positifs, avec un score supérieur ou égal à au moins 2 des 4 items des symptômes positifs de l'échelle Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS). Le patient n'a pas connu de période stable depuis au moins 5 ans. Il doit y avoir une résistance à la clozapine administrée pendant au moins 6 semaines avec des concentrations plasmatiques ≥ 350 ng/mL (61). A l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen de prédire si un patient répondra de manière favorable. Cependant, certains facteurs cliniques, prédictifs d'une réponse thérapeutique à la clozapine ont pu être identifiés. Une sévérité des symptômes négatifs, une concentration plasmatique en clozapine faible, des antécédents de catatonie et fumeurs de tabac sont de mauvais pronostics concernant la réponse au traitement par clozapine (17,62). A l'inverse, les facteurs en faveur d'une bonne réponse thérapeutique sont : des symptômes positifs importants, un âge tardif de début des troubles, un traitement rapide par clozapine en cas de résistance aux neuroleptiques utilisés en 1ère intention, un faible nombre d'antipsychotiques essayés avant la clozapine, une évolution brève de la maladie et un nombre faible d'hospitalisations (63). La clozapine est le seul antipsychotique à avoir démontré une diminution du risque de suicide dans la schizophrénie (64).

2. La tolérance à la clozapine

2.1. Prescription et délivrance en pharmacie

Le Leponex® et ses génériques sont soumis à une prescription initiale hospitalière annuelle, réservée à certains spécialistes (psychiatres, neurologues et gériatres). Ce médicament nécessite une surveillance particulière en raison du risque grave

d'agranulocytose, le prescripteur est donc responsable du suivi hématologique du patient (65). Pendant les 18 premières semaines de traitement, la numération formule sanguine (NFS) est vérifiée tous les 7 jours et l'ordonnance ne peut être établie que pour 1 semaine. Au-delà des 18 premières semaines, la NFS est vérifiée tous les mois selon les modalités prévues par l'AMM et l'ordonnance peut être établie pour une durée de 1 mois (65,66). La tenue d'un carnet de suivi est obligatoire (figure 4), le médecin doit noter les résultats de la numération formule leucocytaire et le pharmacien d'officine doit vérifier avant la délivrance que les valeurs observées sont dans la limite des valeurs usuelles.

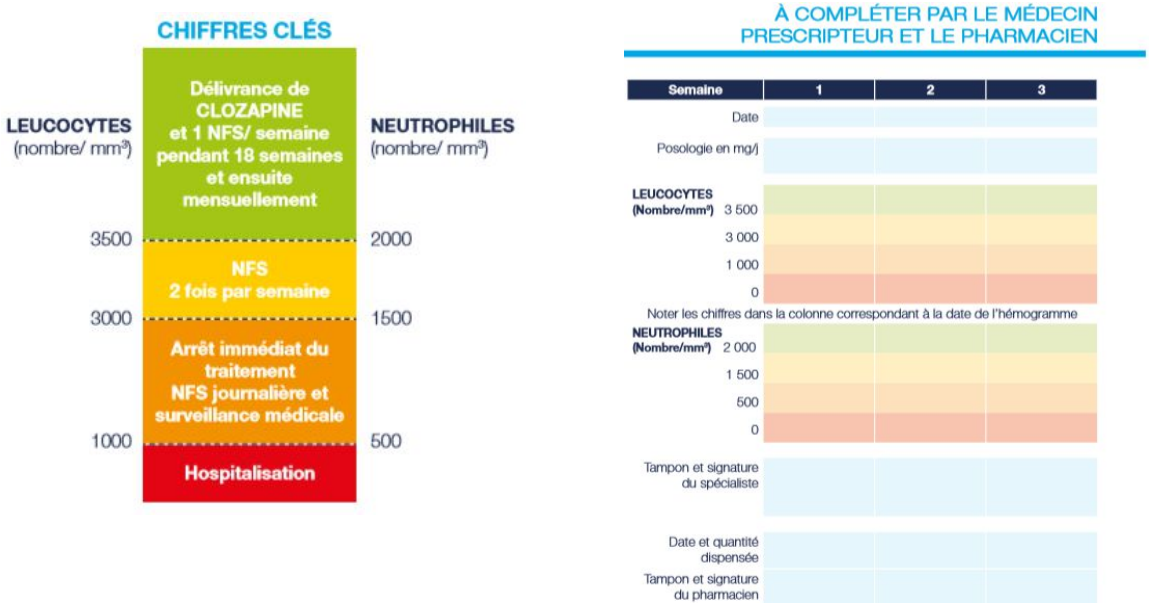


Figure 4 : Carnet de clozapine

Cette mesure a permis une diminution de la survenue d'agranulocytoses de 0,8 à 0,38% (67) et une diminution de la mortalité de 50% à 3% (68).

2.2. Introduction de la clozapine chez le patient

A l'instauration du traitement médicamenteux, une NFS, un recueil des antécédents médicaux et des traitements du patient ainsi qu'un examen clinique, comprenant une mesure de l'indice de masse corporelle (IMC) doivent être réalisés (69). De plus, des examens biologiques comprenant un bilan lipidique et glycémique sont également réalisés.

Au total, la posologie doit être adaptée pour chaque individu et la dose minimale efficace doit toujours être recherchée. L'instauration du traitement commence à 12,5 mg le premier jour, si la tolérance est correcte, la dose est augmentée par paliers de 25 à 50 mg pour atteindre un maximum de 300 mg/jour sur 2 ou 3 semaines. La posologie moyenne se situe aux alentours de 450 mg/jour et ne doit pas selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) dépasser 900 mg/jour (70). Un antipsychotique demande généralement un délai d'action de plusieurs semaines (8 à 12 semaines) pour que des bénéfices soient visibles (69,71). Il est important de déterminer individuellement la durée du traitement antipsychotique après un premier épisode aigu de schizophrénie en fonction du risque de récidive, il est préférable de poursuivre le traitement après la rémission de l'épisode psychotique aigu pendant au moins 6 semaines et jusqu'à 1 ou 2 ans (65).

2.3. Rôle du pharmacien d'officine

La relation soignant-soigné est fondamentale pour la stabilisation de la maladie, elle influencera la bonne observance ainsi que l'adhérence au traitement à long terme (72). Le patient doit être incité à évoquer les effets indésirables qui surviennent, ce sont des freins majeurs à l'observance. La plupart des effets indésirables en dehors des troubles hématologiques, sont dose-dépendants. Les effets indésirables les plus fréquemment imputés à la clozapine sont :

- La sédation (39-46%)
- L'hypersialorrhée (31-48%)
- Une tachycardie (25%)
- Des vertiges (19-27%)
- Une constipation (14-25%)
- Une prise de poids (4-31%)
- Des insomnies (2-20%)
- Des nausées et des vomissements (3-17%)

Le pharmacien d'officine joue un rôle essentiel dans l'observance du traitement. En effet, il doit prendre le temps de réexpliquer le traitement ainsi que son intérêt mais il

doit aussi prévenir le patient des possibles effets indésirables suite à la prise du traitement.

2.3.1. La sédation

La clozapine est un neuroleptique particulièrement sédatif, surtout au début du traitement. En effet la sédation est la conséquence à la fois des effets anti-adrénergiques et des effets anti-histaminiques sur le récepteur H_1 (73). La DMC contribue à la somnolence mais son affinité pour les récepteurs H_1 est moins importante que la molécule mère (74). Lors de la délivrance, il faut être vigilant face aux autres traitements pris par le patient, en effet les médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, traitements de substitutions aux opiacés, benzodiazépines, antiépileptiques...) amplifieront les effets sédatifs (75,76).

2.3.2. L'hypersalivation

L'agonisme partiel des récepteurs muscariniques M1 mais surtout l'agonisme des récepteurs M4 de la « zone gâchette chémoréceptive » (CTZ) sont identifiés comme étant à l'origine d'une production salivaire importante (77,78). La DMC a une plus forte affinité que la clozapine elle-même pour ces récepteurs (55). Le médecin peut prescrire des patchs de scopolamine délivrant une action anticholinergique.

2.3.3. Les troubles cardiaques

La clozapine entraîne des troubles cardiovasculaires notamment des troubles du rythme avec des tachycardies réflexes liées à l'activité antagoniste muscarinique et adrénergique α1. La DMC semble aussi impliquée mais avec un faible effet anti-adrénergique (68,79,80). Un allongement du QT peut être observé mais reste rare avec la clozapine par rapport à un autre antipsychotique (80). Une tachycardie persistante au repos doit faire rechercher une myocardite, son risque d'apparition est augmenté sous clozapine (68).

2.3.4. L'hypotension orthostatique (79)

Elle peut être gênante au début du traitement, le patient doit se lever doucement et en 2 temps pour ne pas être déséquilibré. Le port de bas de contention est conseillé (72). De plus lors de l'analyse de l'ordonnance il faut veiller à repérer d'autres médicaments pourvoyeurs d'hypotension orthostatique comme les anti-hypertenseurs.

2.3.5. Les convulsions

La clozapine est le neuroleptique abaissant le plus le seuil épileptogène, elle peut être à l'origine d'épilepsies survenant à tout stade du traitement (81). Le risque de survenue est dose dépendant et peut donc se manifester lors d'une augmentation trop rapide de la dose de clozapine (82). L'antagoniste 5-HT_2C est impliqué de même que le blocage des récepteurs dopaminergiques D_2, des récepteurs adrénergiques α1 (81,83,84).

2.3.6. La constipation

Cet effet indésirable est en partie attribuable à l'action antagoniste muscarinique de la clozapine sur le récepteur sur M3, la DMC a également une action non négligeable (85). Pour lutter contre la constipation, des règles hygièno-diététiques sont à rappeler : manger des fibres (céréales complètes, pain complet, fruits et légumes …), avoir une bonne hydratation, pratiquer une activité physique (72). Les laxatifs osmotiques ou encore les laxatifs de lest peuvent être proposés si les conseils diététiques ne suffisent pas (75).

2.3.7. La prise de poids (86,87)

La prise de poids apparaît principalement au début du traitement puis stagne. Les concentrations plasmatiques de norclozapine seraient corrélées à l'augmentation des concentrations plasmatiques du glucose, des triglycérides et de la prise de poids du patient (88,89). L'antagonisme réalisé sur le récepteur sérotoninergique 5-HTC par la norclozapine en serait la cause (90). L'augmentation de l'appétit est due à l'antagonisme

histaminergique H_1. Si une prise de poids excède 5 Kg le premier mois, une consultation avec un diététicien doit être organisée.

2.3.8. Les effets hématologiques

La clozapine comme nous l'avons vu précédemment peut être à l'origine d'effets hématologiques graves tels que des thrombopénies, leucopénies qui peuvent évoluer en agranulocytoses et exposer le patient à un risque infectieux majeur (important entre les 6ème et 18ème semaines de traitement) (91). L'agranulocytose est une raison majeure qui ne permet pas d'utiliser la clozapine sous forme retard comme d'autres antipsychotiques. La prévalence à un an de l'agranulocytose causée par la clozapine varie de 0,8 à 1%. Elle est définie par un taux de polynucléaires neutrophiles <500/mm3 (92). Les données actuelles à propos des possibles agranulocytoses sont moins alarmistes que celles des années précédentes, grâce à un STP accru de la clozapine. Deux phénomènes interviennent, comprenant une réaction immunologique et une cytotoxicité directe des métabolites de la clozapine sur les cellules hématopoïétiques. Aujourd'hui les études n'ont pas montré de lien entre les concentrations plasmatiques de clozapine et de N-desmethylclozapine et le nombre de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles (PNN). Il convient de rappeler au patient que tout développement de symptômes tels qu'une fièvre, une angine ou un état pseudo-grippal doivent amener le patient à consulter le médecin dans l'immédiat (72).

2.4. Associations bénéfiques

D'autres médicaments sont bénéfiques lorsqu'ils sont associés à la clozapine. L'adjonction d'un thymorégulateur comme le lithium est une stratégie largement utilisée dans le traitement des troubles schizo-affectif, des patients agressifs ou résistants (93). La lamotrigine diminue la symptomatologie par un effet sur les symptômes anxieux, l'agitation ou encore les comportements violents (93,94). L'acide valproïque a un intérêt contre les troubles maniaques du fait de ses propriétés thymorégulatrices. L'association clozapine-antidépresseur est une stratégie utilisée quand les symptômes dépressifs, anxieux et obsessionnels-compulsifs prédominent, la fluvoxamine et la fluoxétine se sont

montrées très efficaces (95,96). Une autre stratégie est utilisée pour soigner la schizophrénie résistante : la sismothérapie. C'est une technique qui provoque une crise convulsive tonicoclonique généralisée par le passage d'un courant électrique entre 2 électrodes, placées sur les tempes du patient (97). Selon plusieurs études réalisées chez des patients schizophrènes ultra-résistants, le taux de réponse est de 50% en cas d'association entre la clozapine et les séances d'ECT.

Partie 3 : Sources de variabilités d'exposition à la clozapine

La clozapine est une référence pour traiter les schizophrénies pharmaco-résistantes. Cependant, il a été observé dans les services psychiatriques, que certains patients n'étaient que partiellement améliorés ou non améliorés par le traitement. Les facteurs de résistance à la clozapine sont multiples et imparfaitement connus. La cause principale de cette non réponse implique le métabolisme de la clozapine. Il faut savoir que pour un même médicament donné à deux patients différents, la concentration plasmatique mesurée chez eux ne sera pas identique, c'est ce qu'on appelle la variabilité pharmacocinétique. Par ailleurs, une même concentration n'aboutira pas aux mêmes effets chez deux patients différents, c'est ce qu'on nomme la variabilité pharmacodynamique. Les mécanismes de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ne sont pas constants d'un patient à l'autre ni même d'un moment à l'autre pour un même patient à des moments différents de sa vie.

1. Variabilité inter et intra-individuelle

La variabilité de la réponse aux médicaments et la prédiction des effets indésirables, dépendent du métabolisme de l'individu qui est régi par les facteurs acquis, comprenant les facteurs physiologiques (l'âge, le poids, le sexe…), les facteurs pathologiques et les facteurs environnementaux (tabac, alimentation, interactions médicamenteuses …).

1.1. Les facteurs acquis

1.1.1. Les états physiologiques

1.1.1.1 L'âge (98)

La métabolisation du médicament n'est pas la même entre un enfant, un adulte et une personne âgée. En effet les fonctions hépatiques et rénales diminuent avec l'âge. La masse hépatique se réduit d'environ 1/3, les taux des CYP450 vont chuter, en conséquence les réactions de phase I se verront réduites. De même la distribution est

modifiée, on observe une diminution du taux d'albumine plasmatique, elle-même favorisée par la malnutrition. Les ½ vies d'élimination des médicaments et des métabolites seront augmentées, contribuant à une augmentation de leur concentration dans le sang. Pour une dose fixe de clozapine, la concentration plasmatique augmente proportionnellement avec l'âge d'environ 1% par an (99) .

1.1.1.2. Le sexe

Pour une dose fixe de clozapine, les femmes auront en moyenne une concentration plasmatique 43% plus élevée que les hommes (100). Cette différence entre les sexes est attribuable à une activité du CYP1A2 et au débit sanguin hépatique plus faible chez les femmes.

1.1.1.3. L'ethnie

Les origines ethniques vont avoir une influence sur la métabolisation du médicament, en effet il faut tenir compte de la génétique des populations, comme détaillé dans la partie abordant les polymorphismes génétiques. Plusieurs recherches ont mis en évidence qu'à posologie égale les patients asiatiques auraient une concentration plasmatique 2 fois plus élevée que les patients caucasiens, cela serait dû aux polymorphismes génétiques altérant les capacités métaboliques de la clozapine (97). En d'autres termes, ces patients nécessiteraient des doses plus faibles d'antipsychotiques pour arriver à une réponse thérapeutique similaire à celle des patients caucasiens (101).

1.1.1.4. La grossesse

L'activité des CYP450 est diminuée lors d'une grossesse, cette action est imputée à l'inhibition oestrogénique. Il n'y a cependant pas d'études pharmacocinétiques de la clozapine durant la grossesse, bien que sa prescription au cours de la grossesse ne soit pas contre-indiquée (102).

1.1.2. Les états pathologiques

1.1.2.1 Insuffisances rénales et hépatiques

Des pathologies peuvent interférer avec le métabolisme des médicaments et particulièrement avec la clozapine. L'insuffisance rénale va aboutir à une moindre élimination des médicaments. Il y aura aussi une accumulation des métabolites actifs, inactifs ou toxiques. L'insuffisance hépatique conduit à la diminution de la synthèse de protéines plasmatiques et des enzymes hépatiques. La finalité sera une diminution du métabolisme et de la fixation du médicament à l'albumine.

1.1.2.2. Les états inflammatoires

Certains processus inflammatoires et infectieux sont susceptibles de diminuer l'élimination de la clozapine. Cela se produit par un mécanisme d'inhibition de l'activité et de la synthèse du CYP1A2 causée par la libération de cytokines (103).

1.1.3. Les facteurs environnementaux

1.1.3.1. Le tabac

Parmi les malades schizophrènes, on retrouve un nombre important de fumeurs, ils sont 2 à 3 fois plus élevés que dans la population générale. Le tabac engendre une hyperactivité de certains isoformes des CYP450 notamment du CYP1A2. Les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac et de la marijuana, conduisent à une dégradation accrue de la clozapine (104,105). Le goudron contenu dans 7 cigarettes fumées par jour peut suffire à induire l'activité des enzymes du CYP1A2 (106).

La concentration plasmatique de clozapine peut se retrouver diminuée jusqu'à 50%. La prise concomitante de clozapine et de tabac peut ainsi conduire à une baisse de l'efficacité du traitement (107). Pour remédier à ce problème, il arrive que les médecins aient recours à une posologie de clozapine au-delà de la dose maximale autorisée et/ou à l'association de la clozapine à un inhibiteur du CYP1A2 « booster », la fluvoxamine. A l'inverse, un sevrage tabagique expose le patient à une augmentation brutale de la concentration plasmatique de la clozapine, cette augmentation peut aller jusqu'à 79%

(108). Il est préconisé dans la littérature de diminuer la dose de 25 à 40% dès les 4 premiers jours d'arrêt d'une consommation de tabac ou de cannabis afin d'éviter une surexposition au traitement (109).

1.1.3.2. La caféine

La caféine exerce une inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine, au niveau du CYP1A2 et engendre une augmentation de la concentration sanguine de la clozapine. Dans la littérature, il est précisé qu'une tasse de café par jour chez un non-fumeur ou 3 tasses de café quotidiennes chez un fumeur peut avoir un impact clinique important. Cependant seules des quantités importantes de caféine paraissent avoir une interaction notable avec la pharmacocinétique de la clozapine (110). 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 (111).

1.1.3.3. L'alimentation

Certains aliments consommés en grande quantité peuvent avoir une action sur les isoformes des CYP450. Les viandes grillées, les brocolis et les choux de Bruxelles favorisent l'induction du CYP1A2 tandis que le jus de pamplemousse inactive son activité (105).

1.1.3.4. Médicaments faisant varier la clozapinémie

La phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine sont des antiépileptiques connus pour être fortement inducteurs des CYP450 en particulier des isoformes CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Leur association à la clozapine entraîne une diminution de sa concentration et justifie d'un ajustement thérapeutique (34).

L'oméprazole est à éviter chez les fumeurs car il est inducteur du CYP1A2 et entraîne une diminution de la clozapinémie d'environ 50%. Le remplacer par un autre inhibiteur de la pompe à proton (IPP) tel que le pantoprazole serait judicieux (112).

L'adjonction de faibles doses de fluvoxamine permet d'inhiber fortement les cytochromes 2C19, 3A4 et plus particulièrement le CYP1A2, par conséquent elle inhibe le métabolisme de la clozapine (113,114). Cela permet d'augmenter de manière

spectaculaire la clozapinémie, tout en réduisant la concentration plasmatique en norclozapine. La fluvoxamine permet ainsi d'augmenter le rapport CLZ/DMC. Les concentrations de clozapine sont augmentées jusqu'à 5 à 19 fois par rapport aux valeurs basales. L'efficacité de traitement est ainsi restaurée (112). L'inhibition est dose dépendante. On considère que le taux plasmatique minimal efficace de clozapine est atteint avec une posologie plus faible de l'ordre de 100 mg/jour lorsqu'elle est associée à 50 mg de fluvoxamine (115).

La fluoxétine inhibe le CYP2D6 et augmente la concentration plasmatique de 70%. Un ajustement à la baisse de la clozapine doit être entrepris. L'association fluoxétine et clozapine est mise en place au même titre que la fluvoxamine, pour les patients chez qui on observe des difficultés à atteindre un taux plasmatique thérapeutique acceptable malgré une posologie de clozapine importante. Elle présente parallèlement à cette activité inhibitrice l'avantage de lutter contre la symptomatologie négative.

La rifampicine induit le CYP1A2 et CYP3A4, la clozapinémie diminuera de 80% (112). D'autres antibiotiques, la ciprofloxacine et l'erythromycine inhibent respectivement le CYP1A2 et 3A4, la concentration de clozapine augmentera considérablement (34).

1.1.3.5. L'environnement social

Les addictions sont fréquentes chez les patients souffrant de schizophrénie. Parmi eux environ 70% des patients fument du tabac, 50% consomment du cannabis et 10-40% présentent une addiction à l'alcool. Ces conduites addictives influencent fortement l'adhérence au traitement (72).

1.2. Les facteurs génétiques et les polymorphismes génétiques

Les facteurs génétiques impliqués sont essentiellement des polymorphismes induits par une insertion, substitution ou délétion d'un ou plusieurs nucléotides (SNP). Il peut s'agir de variations de copies des régions entières du gène (Copy number variations ou CNV). Ils affectent à la fois les enzymes responsables du métabolisme, les protéines de transport du médicament et les cibles pharmacologiques.

1.2.1. Notion de pharmacogénétique (116,117)

La pharmacogénétique consiste à étudier la variabilité interindividuelle de la séquence de l'ADN génomique, à l'origine d'une variabilité de réponse à certains médicaments (118). Le génotypage permet de déterminer l'identité d'une variation génétique (ou polymorphisme) à une localisation spécifique sur le génome, pour un individu ou un groupe d'individus donné. Le séquençage du génome humain et les tests génétiques ont permis de développer les applications de la pharmacogénétique avec l'étude des variants alléliques dans les années 2000 (119).

1.2.2. Le polymorphisme génétique

On appelle « polymorphisme », les variations de la séquence d'ADN. Le métabolisme des médicaments est influencé par le polymorphisme génétique, certains gènes coderont pour les enzymes responsables du métabolisme.

La FDA, en 2003, a mentionné dans les RCP, la réalisation de tests pharmacogénétiques avant l'introduction de médicaments à risque d'entraîner des effets indésirables graves chez certains patients (120). En effet, ils ciblent les patients qui ont besoin de prendre des posologies qualifiées de « très importantes » ou au contraire « très faibles » par rapport aux posologies dites « classiques ». De nombreux polymorphismes génétiques ont été décrits au sein des gènes codant pour les différentes isoformes des CYP450, ce sont essentiellement des SNPs. La pharmacogénétique explique en partie la variabilité inter-individuelle de la réponse et de la pharmacocinétique de certains médicaments. L'analyse pharmacogénétique des enzymes impliquées dans le métabolisme ou le transport des psychotropes permet de rechercher les polymorphismes génétiques ayant des conséquences sur l'activité enzymatique.

Le phénotype est par définition l'ensemble des caractères apparents ou observables d'un individu. Pour le métabolisme des médicaments, le phénotype qui résulte du génotype varie de métaboliseur lent, intermédiaire, extensif (rapide) à ultra rapide selon la présence ou non de polymorphismes génétiques. La distribution des polymorphismes génétiques varie entre les ethnies et groupes de population (121). La plupart des tests génétiques visent à détecter les SNPs et dans une moindre mesure la

délétion d'une base ou les insertions d'une ou plusieurs bases. La majorité des SNPs n'entraînent pas de modification fonctionnelle de l'enzyme, de changement du niveau d'expression du gène d'intérêt ou de la composition de la protéine en acides aminés. Dans certains cas, un ou plusieurs SNPs peuvent être délétères pour le niveau d'activité ou d'expression de la protéine. Ce n'est pas pour autant que le SNP fonctionnel aura systématiquement une traduction clinique (122).

1.2.2. Les différents profils métaboliques

Les polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des médicaments sont décrits pour de nombreux systèmes enzymatiques impliqués dans des réactions de phase I ou de phase II. La variabilité d'origine génétique d'exposition ou de réponse aux médicaments a des conséquences parfois suffisamment importantes pour justifier sa recherche en pratique clinique.

Phénotypiquement il est possible d'en distinguer quatre :

- Les métaboliseurs « lents », dont l'activité enzymatique est nulle ou quasi-nulle. Ce phénotype résulte généralement de la présence à l'état homozygote d'au moins un allèle délétère et/ou d'une délétion du gène.
- Les métaboliseurs « intermédiaires » ont une activité enzymatique réduite. Dans ce cas, le patient est généralement porteur hétérozygote pour un ou plusieurs SNPs.
- Les métaboliseurs « rapides », aussi appelés « extensifs », présentent une activité enzymatique qui est normalement conservée. Les 2 allèles permettent de coder une protéine normalement efficace.
- Les métaboliseurs « ultra rapides » présentent une activité enzymatique augmentée du fait de la présence d'un ou plusieurs d'allèles associés à une augmentation de la transcription du gène et de l'activité de l'enzyme. Pour certains CYP tels que le CYP2D6, ce phénotype peut résulter de la présence d'une ou plusieurs copies surnuméraires du gène. La conséquence pharmacologique peut dans ce cas être une diminution de réponse thérapeutique résultant d'une clairance accrue du médicament et d'une moindre exposition. Il peut être

conseillé dans ce cas d'augmenter la posologie de médicament sur la base des concentrations plasmatiques observées et sous réserve d'une bonne tolérance.

1.2.3. Focus sur le CYP1A2

Le CYP1A2 est exprimé dans les cellules hépatiques, on estime qu'il est impliqué dans le métabolisme d'environ 11% des médicaments. Au cours de ce travail relatif à l'impact de la pharmacogénétique sur l'exposition à la clozapine, nous nous sommes particulièrement intéressés à ce cytochrome qui occupe une place conséquente dans le métabolisme de ce médicament.

Le gène codant pour l'isoenzyme CYP1A2 a été localisé sur le chromosome 15. 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. En l'absence de polymorphisme génétique, le génotype sauvage est noté *CYP1A2*1/*1*, retrouvé à 10% chez les caucasiens et 16% chez les africains (121). Une diminution de l'activité du CYP1A2 est associée à 2 principaux polymorphismes génétiques : le *CYP1A2*1C* et le *CYP1A2*1K*. Le principal polymorphisme associé à une augmentation de l'activité du CYP1A2 est le *CYP1A2*1F*, il est exprimé à 46% dans la population caucasienne et à 36% dans la population africaine. Le *CYP1A2*1/*1F* est représenté à 44% chez les caucasiens et 48% chez les africains (121).

Le CYP1A2 est inhibé de façon réversible ou irréversible par certains médicaments (la fluvoxamine, la ciprofloxacine…) ou substances naturelles (le café et le jus de pamplemousse) (32). Les principaux inducteurs connus sont les hydrocarbures de la fumée de tabac, des viandes grillées, les corticoïdes, certains antiépileptiques, la rifampicine et les contraceptifs oraux.

1.2.4. Polymorphisme de la P-glycoprotéine

Les mécanismes d'efflux sont sous la dépendance de la P-Glycoprotéine (P-gp), qui joue un rôle d'éjection de substances exogènes telles que des médicaments hors de la cellule. Elle est présente au niveau de la membrane cellulaire des différentes barrières de l'organisme : entérocytes, hépatocytes mais aussi des cellules rénales et également sur la

BHE (124). La P-gp est codée par le gène ABCB1 (ou MDR1) et il est décrit pour ce gène de nombreux polymorphismes (>50). Cette protéine permet de réduire la concentration cellulaire du médicament et son activité peut directement influencer l'efficacité des médicaments substrats. Une augmentation de son expression ou de son activité est susceptible d'entraîner une résistance au traitement et une diminution de son activité pourrait être à l'origine d'une augmentation des effets indésirables pour certains médicaments.

2. Le suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine

2.1. L'intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique (STP)

Le STP de la clozapine a pour objectif d'évaluer l'exposition systémique au médicament, de contrôler l'observance du traitement afin d'ajuster individuellement la posologie et améliorer les taux de réponses (125). En d'autres termes, il permet de suivre les concentrations plasmatiques (Cp), de les optimiser en termes de réponse au traitement et de tolérance. Dans le cadre de la prise en charge de la schizophrénie, le STP est un outil essentiel, en effet les patients traités par clozapine, représentent une population sensible aux recrudescences des symptômes et des effets indésirables mais sont également pour certains réfractaires à la prise en charge thérapeutique (52).

Le STP de la clozapine repose généralement sur une mesure de la concentration plasmatique résiduelle (C_{min}). Le prélèvement est donc réalisé avant la prise médicamenteuse suivante. Les concentrations résiduelles de la clozapine et de la N-desmethylclozapine sont mesurées afin d'assurer un suivi du ratio CLZ/DMC. La méta-analyse de Schoretsanitis et al., réalisée sur 11 études, ne concluait cependant pas à un lien entre le ratio CLZ/DMC et la réponse clinique (126).

Le STP de la clozapine est un outil couramment utilisé par le clinicien pour différentes raisons :

- Médicament présentant une zone thérapeutique étroite
- Variabilité inter- et intra-individuelle d'exposition au traitement
- Possibilité d'effets indésirables à dose usuelle

- Difficultés d'observance du traitement
- Variabilité inter- et intra-individuelle de réponse au traitement
- Patients fréquemment polymédiqués/risque d'interactions important

Au cours du travail présenté ici, lorsque les concentrations plasmatiques de la clozapine étaient basses de façon répétée, nous avons envisagé plusieurs hypothèses avec l'équipe médicale :

- Le traitement par clozapine est-il efficace ?
- L'observance n'est pas respectée ?
- Est-ce qu'une cause d'ordre pharmacocinétique et donc génétique peut être évoquée ?

A l'état d'équilibre, la clozapine présente une pharmacocinétique linéaire et les concentrations thérapeutiques généralement considérées se situent entre 300 et 1000 ng/mL. L'état d'équilibre est obtenu après un délai minimum de 5 demi-vies d'élimination plasmatique depuis la dernière modification de la posologie (soit approximativement 1 semaine pour la clozapine, délai particulièrement variable selon les capacités métaboliques individuelles et interactions médicamenteuses).

2.2. Relation concentration-efficacité

Il a été mis en évidence en 1991 une relation spécifique entre la concentration plasmatique de la clozapine et la réponse clinique par Perry et al. La réponse clinique a été définie dans cette étude par une réduction d'un minimum de 20% du score à la BPRS (127). D'autres études ont évoqué qu'une concentration plasmatique entre 350 et 504 ng/mL était corrélée à une réponse clinique chez 52 à 80% des patients (128–130). Il est précisé dans cette étude, que 63% des patients répondeurs au traitement présentaient un taux plasmatique >350 ng/mL et chez 77,8% des non-répondeurs, une concentration plasmatique <350 ng/mL était observée. L'analyse des courbes Receiver Operating Curves (ROC) a mis en évidence le lien entre le taux plasmatique de clozapine et la réponse clinique et aussi un seuil minimum de 350 ng/mL pour la réponse clinique dans cette étude.

Une étude réalisée en 2001, a permis de suivre des patients traités par la clozapine en surveillant leurs clozapinémies, cette étude s'est déroulée sur 5 ans. Une relation significative a été mise en évidence entre la baisse du taux plasmatique par rapport à la concentration de base (à laquelle le patient était stabilisé cliniquement) et la survenue d'une rechute. Ceci est en faveur d'un STP de la clozapine y compris en période de stabilité clinique, en prêtant une attention particulière aux diminutions >40% par rapport à la concentration « de base » (131).

2.3. Relation concentration-tolérance

La recherche d'une concentration plasmatique « maximale » qui servirait de seuil haut des concentrations plasmatiques à ne pas dépasser pour éviter certains effets secondaires aboutit à des résultats non concluants. Par ailleurs il a été montré que les effets indésirables centraux étaient visibles à des concentrations telles que 800 à 1000 ng/mL (132,133). L'exploitation de la concentration plasmatique de la N-desmethylclozapine présente également un intérêt car elle provoque comme la clozapine des effets secondaires. Dans la revue de Schoretsanitis, il est proposé de considérer l'addition taux de CLZ + DMC plutôt que la CLZ seule pour prédire le risque d'effets indésirables dose-dépendants (126). Il est également recommandé par certains auteurs de diminuer la posologie de clozapine autant que possible en maintenant une concentration de CLZ >350 ng/mL et de diminuer la concentration totale CLZ + DMC autant que possible si un effet indésirable survient.

2.4. Posologie et concentration

Des études ont démontré que la réponse maximale au traitement apparaissait pour des concentrations plasmatiques de clozapine de 350 ng/mL et que les signes de surdosage apparaissaient au-dessus de 1000 ng/mL (134,135). Une autre étude portant sur 32 patients a permis de conclure que la réponse au traitement était globalement corrélée aux concentrations plasmatiques de clozapine et retrouvait chez les patients non répondeurs des taux bas en clozapine (136). Un travail avait cependant des conclusions contradictoires et ne retrouvait pas de lien entre la réponse thérapeutique et les taux

plasmatiques de la clozapine (137). D'après certains auteurs, il est possible de prévoir la concentration plasmatique de la clozapine en fonction de la dose de médicament reçue et du poids du patient (59). Marder et Wirshing proposent une concentration plasmatique de clozapine de 10 à 80 ng/mL/mg de médicament donné par kilogramme de poids (59). Cependant, cette valeur reste purement théorique car des posologies élevées sont régulièrement nécessaires pour atteindre un seuil thérapeutique sérique convenable telles que 800 à 1000 mg/jour, pour certains patients alors que pour d'autres 150 mg/jour de clozapine suffisent à obtenir une réponse satisfaisante (137). Il apparaît donc important de se fier à la fois aux concentrations plasmatiques et aux posologies en clozapine (138,139). Par ailleurs, l'adaptation de la posologie en clozapine peut nécessiter plusieurs ajustements successifs en raison des fortes variabilités inter- et intra-individuelles.

Partie 4 : Travaux personnels

1. Objectifs de l'étude

Dans cette étude nous analysons l'exposition à la clozapine et les facteurs susceptibles de l'influencer dans une population de patients suivis dans les services hospitalo-universitaires du centre hospitalier spécialisé du Rouvray (CHSR). Nous évaluons notamment le statut génétique des CYP450 de certains patients pour lesquels les ratios DMC/CLZ observés sont particulièrement bas (<0,30) ou élevés (>0,80).

Les objectifs principaux de cette étude étaient :

- Evaluer si des polymorphismes génétiques des CYP450 ont un impact sur le métabolisme de la clozapine et le ratio DMC/CLZ.
- Etudier l'impact spécifique du génotype *CYP1A2*1F/*1F* sur l'exposition à la clozapine.

Les objectifs secondaires de cette étude étaient :

- Evaluer si un génotype CYP2D6 associé à un ou plusieurs déficits est susceptible d'augmenter l'exposition à la clozapine.
- Evaluer si les génotypes *CYP2C19*, avec les allèles *2C19*2* et *2C19*17*, sont respectivement susceptibles d'augmenter et de diminuer l'exposition à la clozapine.
- Etudier si les patients fumeurs de l'échantillon présentent une métabolisation accrue de la clozapine par rapport aux non-fumeurs.

1.1. Matériels et méthodes

1.1.1. Données recueillies

Les analyses se sont portées sur des dosages plasmatiques à partir de prélèvements réalisés chez des patients hospitalisés au Centre Hospitalier spécialisé en santé mentale de Saint Etienne du Rouvray en Haute-Normandie, dans plusieurs unités

hospitalo-universitaires. Nous avons analysé les résultats de 1000 dosages sanguins réalisés sur 161 patients différents, entre le 10 novembre 2018 et le 31 Juillet 2019.
Les données démographiques recueillies étaient les suivantes :

- Age
- Sexe
- Poids (Kg)
- Taille (cm)

Les données relatives au médicament administré et à son suivi thérapeutique étaient les suivantes :

- Posologie de clozapine administrée (mg/24h)
- Concentration plasmatique résiduelle de clozapine au matin (ng/mL)
- Moyenne des concentrations plasmatiques de clozapine pour chacun des patients (ng/mL)
- Concentration plasmatique résiduelle de N-desméthylclozapine (ng/mL)
- Moyenne des concentrations plasmatiques de N-desméthylclozapine pour chacun des patients (ng/mL)
- Ratios DMC/CLZ
- Moyenne des ratios DMC/CLZ

Nous avons également recueilli les informations biologiques suivantes :

- Date/heure du prélèvement sanguin
- Date de la numération formule sanguine
- Taux de PNN (%)
- Numération des PNN (G/L)

Nous avons choisi d'évaluer grâce aux résultats biologiques les données suivantes :

- Posologie de CLZ sur le poids du patient (mg/Kg)
- L'index d'exposition à la CLZ ((ng/mL) / (mg)/(Kg))
- Moyenne des index d'exposition à la CLZ ((ng/mL) / (mg)/(Kg))

1.1.2. Analyses génétiques

Les analyses génétiques étaient réalisées après recueil d'un consentement écrit du patient ou de son tuteur légal, conformément aux règles de bonnes pratiques en génétique moléculaire. Un échantillon de sang de 4 mL était recueilli sur un tube EDTA et le génotypage était réalisé à partir d'un extrait d'ADN par PCR en temps réel au moyen de sondes fluorescentes spécifiques des allèles étudiés (TaqMan®).

1.1.3. Dosages plasmatiques de la clozapine

Le suivi thérapeutique de la clozapine a été réalisé par HPLC-MS/MS à partir d'un échantillon de sang (4mL) recueilli sur un tube héparinate de lithium selon une méthode développée et validée par le laboratoire. Les échantillons sont analysés après précipitation des protéines par l'acétonitrile en présence de l'isotope marqué de la clozapine (étalon interne clozapine-d4).

1.1.4. Analyses statistiques

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type avec valeurs minimales et maximales. Les concentrations de clozapine sont indiquées en ng/mL et l'index d'exposition à la clozapine est exprimé en ng/mL rapporté à la dose reçue en mg/kg ($ng.mL^{-1}/mg.kg^{-1}$). Le logiciel Graph Pad Prism (v6.0) a été utilisé pour réaliser différents tests statistiques et graphiques à partir des données recueillies, en particulier les comparaisons des index d'exposition à la clozapine et des ratios DMC/CLZ en fonction des génotypes dans les différents groupes de patients. L'étude menée sur l'ensemble des index d'exposition à la clozapine et des ratios DMC/CLZ des patients a été réalisée à l'aide d'un t-test. Les comparaisons des médianes des index d'exposition à la clozapine et des ratios DMC/CLZ entre les différents groupes ont été réalisées par le test de Mann-Whitney. Une valeur $p<0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

2. Résultats

2.1. Aspects démographiques

	Minimum	Maximum	**Moyenne**	Ecart-type
Age (années)	16	71	**39**	12,4
Poids (Kg)	53	125	**81**	10,9
Taille (m)	1,59	2,01	**1,8**	0,1
IMC (Kg/m²)	20,6	36,6	**25,5**	2,4
Posologie CLZ (mg/24h)	25	950	**456**	196,2
Sexe	Hommes 123 (76,4%)	Femmes 38 (23,6%)		Total 161 (100%)

Tableau 1 : Résumé des données démographiques au cours de l'étude.

Dans la population étudiée, nous relevons 76,4% d'hommes et 23,6% de femmes. L'âge moyen était de 39 ans, l'âge minimal et maximal était respectivement de 16 ans et 71 ans. Quant à la posologie moyenne de clozapine administrée par jour, nous relevons 456 mg/24h (±196,2 mg). La posologie minimale était de 25 mg/24h et la posologie maximale était de 950 mg/24h, cela témoigne de la grande variabilité interindividuelle des posologies prescrites dans cet échantillon. La moyenne de l'IMC était de 25,5 Kg/m² (±2,4 Kg/ m²).

2.2. Aspects pharmacocinétiques

Variable	Minimum	Maximum	**Moyenne**	Ecart-type
C° plasmatique CLZ (ng/mL)	24,0	2365	**461**	266,9
C° plasmatique DMC (ng/mL)	17,0	1237	**218**	129,9
Exposition à la CLZ ((ng/mL) / (mg)/(Kg))	4,2	633	**93**	67,4
Exposition à la DMC ((ng/mL) / (mg)/(Kg))	5,7	231,2	**43**	27,9
Ratio DMC/CLZ	0,16	1,49	**0,5**	0,2
PNN (G/L)	1,2	16,38	**5**	2,3

Tableau 2 : Suivi thérapeutique et biologique.

Le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la CLZ et de la DMC était réalisé dès l'introduction du traitement à raison d'une fois par semaine pendant 18 semaines

puis au minimum 1 fois par mois, les mois suivants. Une surveillance hématologique systématique était réalisée parallèlement. Les prélèvements étaient effectués le matin avant la prise du traitement afin d'évaluer l'exposition après la dose du soir qui est généralement plus élevée que celle du matin (C_{min}).

La concentration plasmatique résiduelle relevée de CLZ était de 24 ng/mL et la concentration maximale de CLZ était de 2365 ng/mL. La moyenne était de 461 ng/mL (±266,9 ng/mL) et se situait donc au-delà de 350 ng/mL, seuil minimal d'efficacité admis selon les données de la littérature (128–130).

La concentration minimale de DMC mesurée était de 17 ng/mL et la concentration maximale était de 1237 ng/mL. La moyenne était de 218 ng/mL (±129,9 ng/mL).

Nous avons observé au cours de ce travail qu'une majorité des ratios DMC/CLZ (83,7%) se situait dans l'intervalle : 0,30 ≤ ratio DMC/CLZ ≤0,80. Un ratio élevé suggérait une sous-exposition à la clozapine et faisait donc suspecter un métabolisme hépatique accru, un trouble de son absorption ou encore un défaut d'observance. Parmi les 1000 dosages recueillis, on observait 163 ratios chez 68 patients pour lesquels les valeurs étaient extrêmes (16,3%). Les ratios DMC/CLZ avaient pour valeur minimale 0,16 et pour valeur maximale 1,49. La moyenne était de 0,5 (±0,2) avec 99 ratios <0,30 et 64 ratios >0,80.

Le résultat moyen obtenu pour les PNN dans la population étudiée était de 5 G/L (±2,3 G/L) et se situait entre la norme 1,5 G/L-7,5 G/L (140). Cela témoigne d'un risque apparemment relativement faible de survenue d'une agranulocytose dans la population étudiée. On note en effet que pour 4 patients, 7 valeurs étaient <1,5 G/L. Cela représente 0,7% des dosages effectués.

2.3. Aspects pharmacogénétiques

Nous avons recueilli le génotypage de 35 patients, dans un contexte exploratoire de sur- ou sous-exposition au traitement par clozapine, ou d'absence de réponse au traitement. Les génotypages ont été relevés en majorité chez les patients résidant à l'UMD (Unité pour malades difficiles) du fait des protocoles cliniques systématisés dans cette unité.

Nous avons étudié systématiquement le génotype de 4 isoformes des CYP450 : CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4.

CYP1A2	Phénotype	Patients (N=35) Totalité génotypes (G=35)	Fréquence (%)
CYP1A2*1/*1	Extensif (ou rapide)	8	23%
CYP1A2*1/*1F	Ultra rapide hétérozygote	14	40%
CYP1A2*1F/*1F	Ultra rapide homozygote	13	37%

Tableau 3 : Génotypage de l'isoforme 1A2.

Concernant l'isoforme 1A2, 3 génotypes sont identifiés (tableau 3). Le génotype *CYP1A2*1/*1,* appelé « sauvage » représentait 23% de l'échantillon.

Le polymorphisme **1F/*1F* dont le phénotype est dit « métaboliseur ultra rapide », représentait 13 patients sur 35 (37%). Le génotype *CYP1A2*1/*1F* le plus fréquent retrouvé dans cette population représentait 40% de l'échantillon. Ainsi, en accord avec les données de la littérature, nous avons observé un pourcentage majoritaire de patients qui présentaient un phénotype de « métaboliseur ultra rapide » pour les substrats du CYP1A2 (77%).

CYP2D6	Phénotype	Patients (N=35) Totalité génotypes (G=44)	Fréquence (%)
CYP2D6*1/*1	Extensif (ou rapide)	19	43%
CYP2D6*1/*10	Intermédiaire à lent	4	9 %
CYP2D6*10/*10	Intermédiaire à lent	4	9%
CYP2D6*1/*41	Intermédiaire à lent	6	14%
CYP2D6*41/*41	Intermédiaire à lent	2	4,5%
CYP2D6*1/*5	Intermédiaire à lent	4	9%
CYP2D6*1/*4	Lent	3	7%
CYP2D6*4/*4	Lent	2	4,5%

Tableau 4 : Génotypage de l'isoforme 2D6.

Concernant l'isoforme 2D6, 8 génotypes ont été identifiés dans la population de l'étude (tableau 4). La proportion de patients avec un génotype associé à un déficit d'activité était plus importante que la proportion de patients avec le génotype sauvage (57% vs 43%).

Le génotype *CYP2D6*4*, conduisant à un phénotype de métaboliseur « lent », représentait à l'état homozygote 4,5% et à l'état hétérozygote 7% de l'échantillon.

Le génotype *CYP2D6*41*, métaboliseur « intermédiaire à lent », représentait à l'état homozygote 4,5%, et 14% à l'état hétérozygote.

Le génotype *CYP2D6*10*, métaboliseur « intermédiaire à lent », représentait 9% à l'état homozygote et à l'état hétérozygote.

Le génotype *CYP2D6*1/*5*, associé à une délétion du gène et à un phénotype de métaboliseur « lent », représentait 9%.

CYP2C19	Phénotype	Patients (N=35)	Fréquence (%)
CYP2C19*1/*1	Extensif (ou rapide)	22	63%
CYP2C19*1/*2	Intermédiaire à lent	6	17,1%
CYP2C19*2/*2	Lent	1	2,8%
CYP2C19*1/*17	Ultra rapide hétérozygote	6	17,1%

Tableau 5 : Génotypage de l'isoforme 2C19.

Concernant l'isoforme 2C19, 4 génotypes sont identifiés (tableau 5). Nous avons observé une proportion prépondérante de patients avec le génotype sauvage *CYP2C19*1/*1* (63%), en accord avec les données de la littérature.

Plusieurs polymorphismes ont été recherchés pour ce cytochrome :

La fréquence de l'allèle **2/*2*, « métaboliseur lent », était de 2,8% dans l'échantillon.

La fréquence de l'allèle **1/*2*, « métaboliseur intermédiaire à lent » était de 17,1%.

La fréquence de l'allèle **1/*17*, « métaboliseur ultra rapide » représentait 17,1%.

CYP3A4	Phénotype	Patients (N=35) Totalité génotypes (G=35)	Fréquence (%)
CYP3AA*1/*1	Extensif	34	97,2
CYP3A4*1/*22	Intermédiaire à lent	1	2,8

Tableau 6 : Génotypage de l'isoforme 3A4.

Concernant l'isoforme CYP3A4 (tableau 6), la proportion de patients avec le génotype *CYP3A4*1/*1* était largement prédominante avec une fréquence de 97,2%.

Le génotype *CYP3A4*1/*22*, « métaboliseur lent » était observé 2,8% des patients de l'échantillon.

Consommation tabac	Patients (N=35)	Fréquence (%)
Fumeur	30	85,7
Non-fumeur	5	14,3

Tableau 7 : Consommation de tabac.

Nous avons évalué parmi les 35 patients génotypés, leur consommation de tabac (tableau 7). 85,7% des patients étaient fumeurs et 14,3% non-fumeurs.

2.4. Impact des génotypes sur l'index d'exposition à la clozapine

2.4.1. Impact du génotype 1A2 sur l'index d'exposition à la clozapine

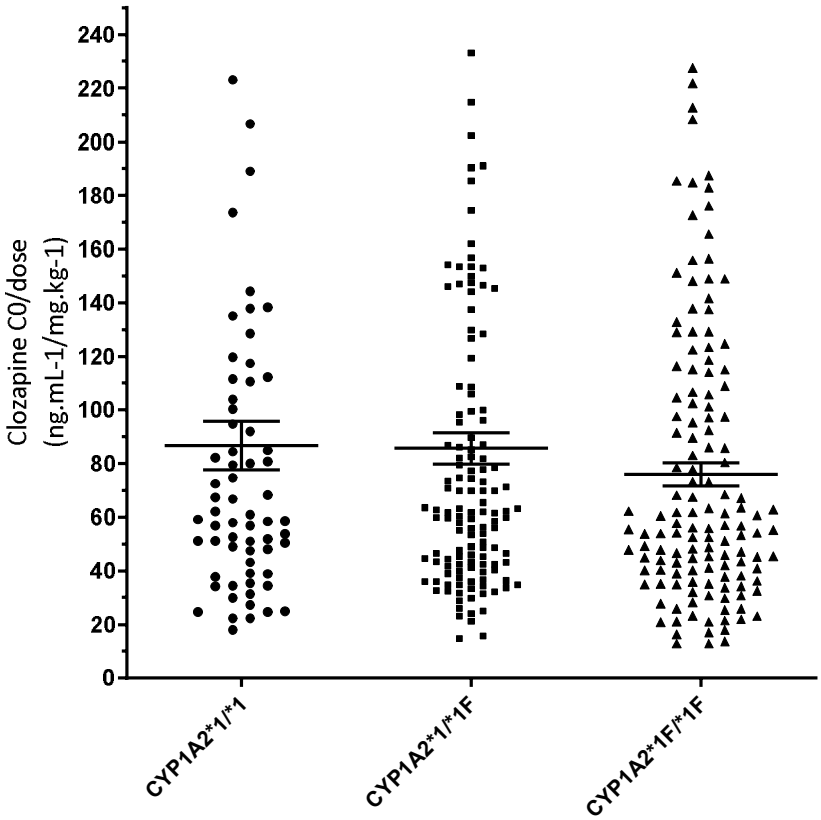


Figure 5A : Index d'exposition à la CLZ en fonction *du génotype 1A2.*

L'index d'exposition à la CLZ apparaissait plus faible pour les génotypes *CYP1A2*1F/*1F et CYP1A2*1/*1F*. Cependant cette différence n'était pas significative mais en faveur d'une tendance vers une moindre exposition à la clozapine chez les

patients porteurs du génotype *CYP1A2*1F/*1F* (p=0,11 et p=0,46) (figure 5A et tableau 8A).

Test Student	***CYP1A2*1/*1***	***CYP1A2*1F/*1F***	***CYP1A2*1/*1***	***CYP1A2*1/*1F***
Echantillon	67	137	67	133
Maximum	453,6	227,5	453,6	364,0
Minimum	17,9	12,9	17,9	14,9
Moyenne	**86,7** ±74,0	**76,0** ±50,7	**86,7** ±74,0	**85,8** ±67,8
Valeur p	**0,11**		**0,46**	
Valeur variance	0,0002		0,40	

Tableau 8A : Comparaison des index d'exposition du génotype CYP1A2.

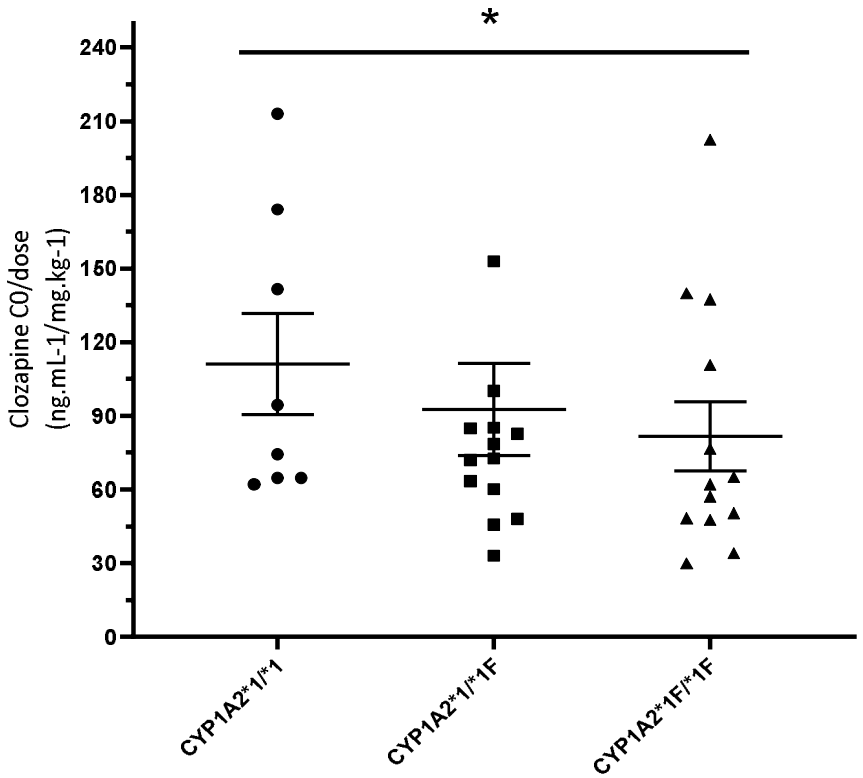


Figure 5B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction *du génotype 1A2.*

L'index moyen d'exposition par patient associé au variant **1F/*1F* était significativement (p=0,05) plus bas par rapport au génotype sauvage (tableau 8B). L'index moyen d'exposition par patient associé au génotype *CYP1A2 *1/*1F* apparaissait plus

faible que celui des patients porteurs du génotype sauvage, cependant les résultats n'étaient pas significatifs (p=0,18).

Mann Whitney test	***CYP1A2*1/*1***	***CYP1A2*1F/*1F***	***CYP1A2*1/*1***	***CYP1A2*1/*1F***
Echantillon	8	13	8	14
Maximum	213,0	202,5	213,0	316,2
Minimum	62,1	29,9	62,10	33,10
Médiane	**111,1** ±58,1	**81,70** ±51,2	**111,1** ±58,5	**92,56** ±70,5
Valeur P	**0,05***		**0,18**	

Tableau 8B : Comparaison des index moyens d'exposition par patient du génotype 1A2

2.4.2. Impact du génotype 1A2 sur le ratio DMC/CLZ

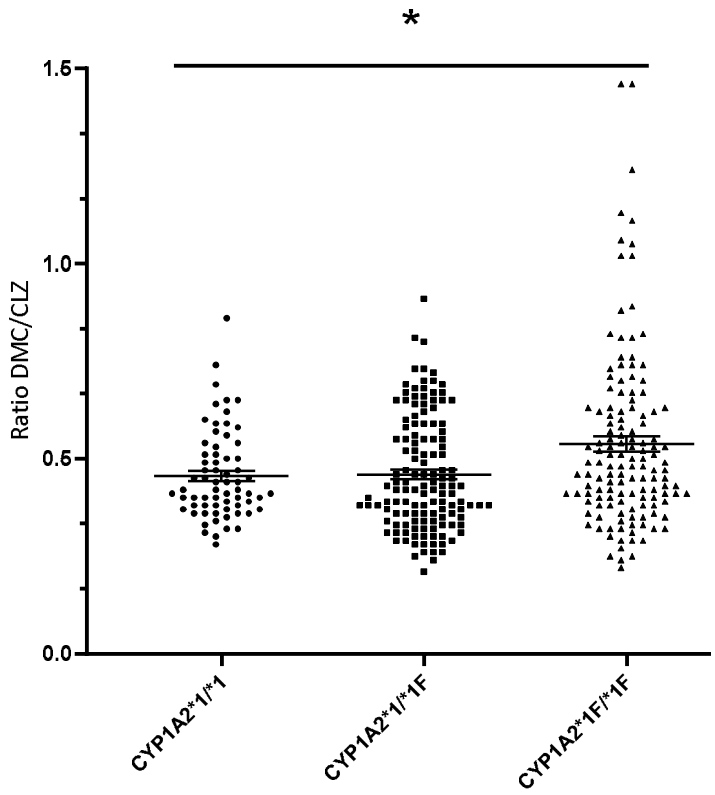


Figure 6A : Ratio DMC/CLZ en fonction du génotype 1A2.

Le ratio DMC/CLZ du groupe de patients porteurs du génotype *CYP1A2*1F/*1F* était significativement plus élevé par rapport au groupe génotype sauvage (p=0,0028).

Cependant, il n'y avait pas de différence significative entre le variant **1/*1F* et le variant sauvage (figure 6A, tableau 9A).

Test Student	***CYP1A2*1/*1***	***CYP1A2*1F/*1F***	***CYP1A2*1/*1***	***CYP1A2*1/*1F***
Echantillon	67	137	67	133
Maximum	0,86	1,46	0,86	0,91
Minimum	0,28	0,22	0,28	0,21
Moyenne	**0,46** ±0,11	**0,54** ±0,23	**0,46** ±0,11	**0,46** ±0,15
Valeur P	**0,0028***		**0,43**	

Tableau 9A : Comparaison des ratios DMC/CLZ du génotype CYP1A2.

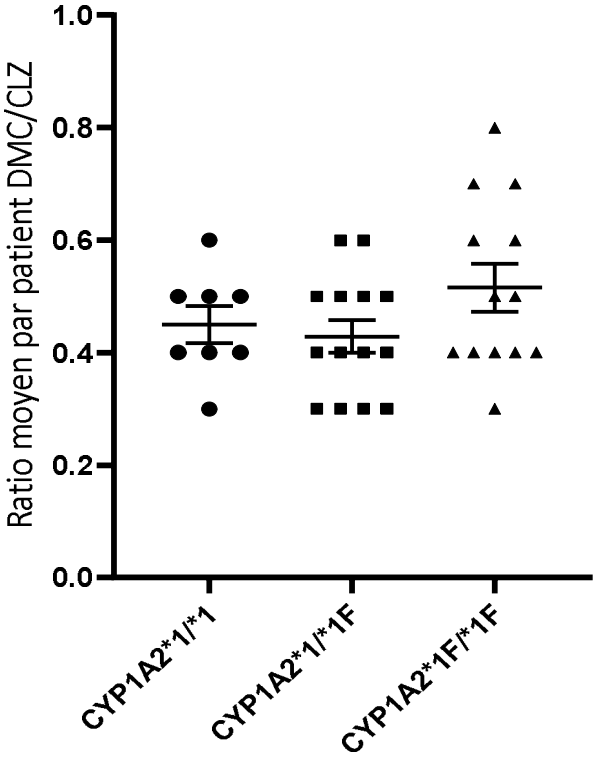


Figure 6B : Ratio moyen par patient DMC/CLZ en fonction *du génotype 1A2.*

Les patients porteurs du variant *CYP1A2*1F,* hétérozygotes ou homozygotes ne présentaient pas de ratio DMC/CLZ significativement accrus, mais une tendance était observée (p=0,23 et p=0,34 respectivement, figure 6B et tableau 9B).

Mann-Whitney test	*CYP1A2*1/*1*	*CYP1A2*1F/*1F*	*CYP1A2*1/*1*	*CYP1A2*1/*1F*
Echantillon	8	13	8	14
Maximum	0,60	0,80	0,60	0,60
Minimum	0,30	0,30	0,30	0,30
Moyenne	**0,45** ±0,09	**0,52** ±0,15	**0,45** ±0,09	**0,43** ±0,11
Valeur P	**0,23**		**0,34**	

Tableau 9B : Comparaisons des ratios moyens par patient DMC/CLZ du génotype 1A2.

2.4.3. Impact du génotype 2D6 sur l'index d'exposition à la clozapine

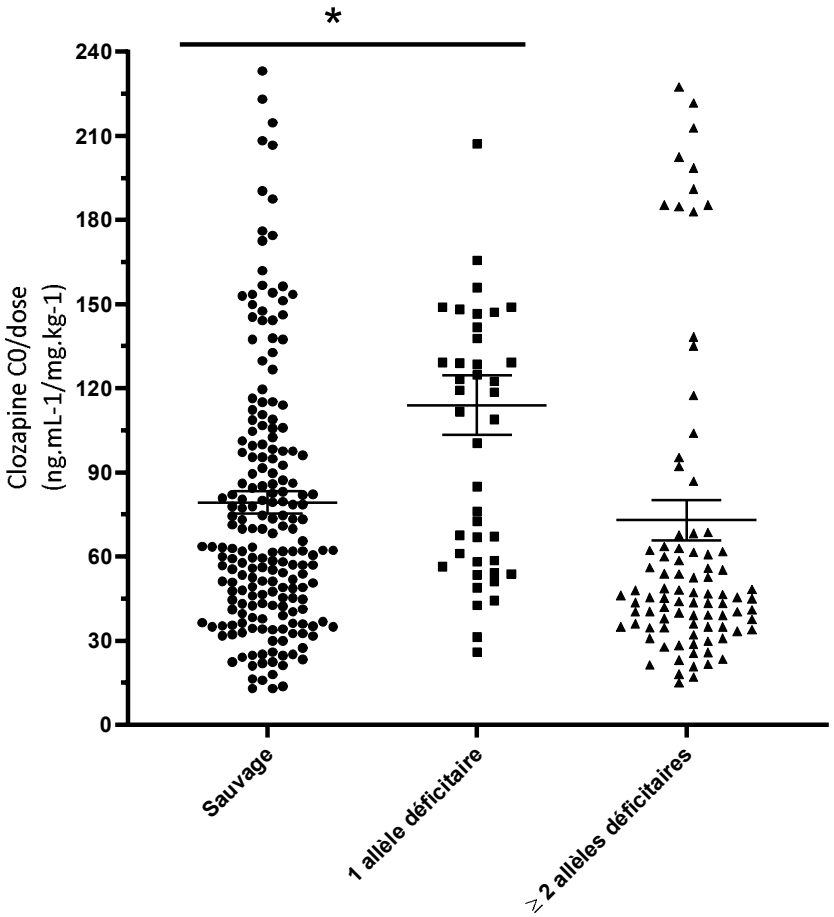


Figure 7A : Index d'exposition à la CLZ en fonction du génotype 2D6.

Nous avons constaté que les génotypes associés à un déficit d'activité du CYP2D6 présentaient une exposition à la CLZ significativement plus importante par rapport à celle du génotype sauvage (p=0,0002). A l'inverse, les patients avec un génotype ≥ 2 déficits

apparaissaient moins exposés à la CLZ par rapport aux patients avec un génotype sauvage, cette variation apparente qui va à l'encontre des effets théoriquement attendus n'était cependant pas statistiquement significative (p=0,21) (figure 7A et tableau 10A).

Test Student	*CYP2D6*1/*1*	1 allèle déficitaire	*CYP2D6*1/*1*	≥2 allèles déficitaires
Echantillon	201	44	201	92
Maximum	453,6	364,0	453,6	361,1
Minimum	12,90	25,90	12,90	14,90
Moyenne	**79,2** ±56,14	**114,0** ±70,61	**79,2** ±56,14	**73,0** ±69,02
Valeur P	**0,0002***		**0,21**	
Valeur variance	0,04		0,03	

Tableau 10A : Comparaison des index d'exposition du génotype CYP2D6.

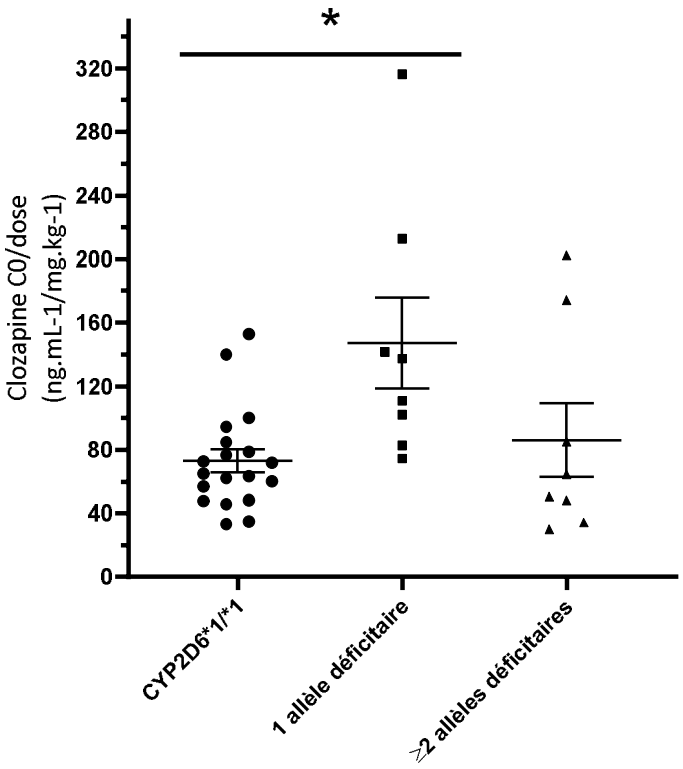


Figure 7B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction *du génotype 2D6.*

L'index moyen d'exposition par patient à la clozapine était significativement plus élevé pour le génotype associé à 1 déficit allélique (p=0,0007) par rapport au génotype

sauvage (figure 7B et tableau 10B). Le génotype associé à ≥ 2 déficits n'était pas associé à un impact significatif sur l'index moyen d'exposition à la clozapine (p=0,43).

Maan-Whitney test	*CYP2D6*1/*1*	**1 allèle déficitaire**	*CYP2D6*1/*1*	**≥2 allèles déficitaires**
Echantillon	19	8	19	8
Maximum	152,9	316,2	152,9	202,5
Minimum	33,10	74,4	33,1	29,90
Moyenne	**73,1** ±31,6	**147,3** ±80,9	**73,1** ±31,6	**86,1** ±65,82
Valeur P	**0,0007***		**0,43**	

Tableau 10B : Comparaison des index moyens d'exposition par patient du génotype 2D6

2.4.4. Impact du génotype CYP2D6 sur le ratio DMC/CLZ

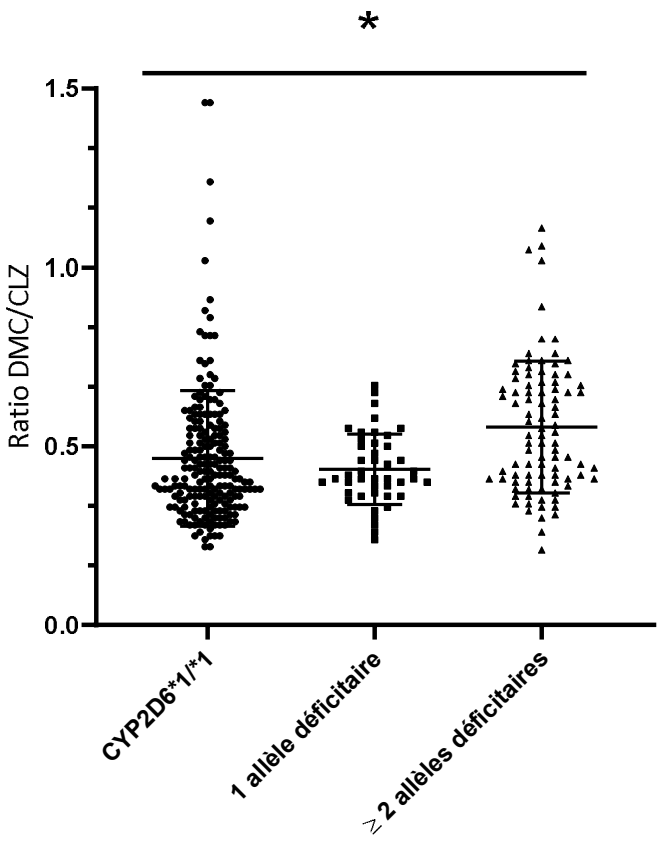


Figure 8A : Ratio DMC/CLZ en fonction du génotype 2D6.

Les ratios n'étaient pas significativement différents de ceux du groupe sauvage lorsque les patients présentaient 1 seul déficit du CYP2D6. A l'inverse lorsque les patients présentaient 2 déficits ou plus, la valeur des ratios est augmentée. Ces différences étaient significatives (p=0,0001) et allaient à l'encontre des effets théoriquement attendus (figure 8A, tableau 11A).

Test Student	***CYP2D6*1/*1***	**1 déficit**	***CYP2D6*1/*1***	**≥2 déficits**
Echantillon	201	44	201	92
Maximum	1,46	0,67	1,46	1,11
Minimum	0,22	0,24	0,22	0,21
Moyenne	**0,47** ±0,18	**0,44** ±0,09	**0,47** ±0,18	**0,55** ±0,18
Valeur P	**0,15**		**0,0001***	

Tableau 11A : Comparaison des ratios DMC/CLZ du génotype CYP2D6.

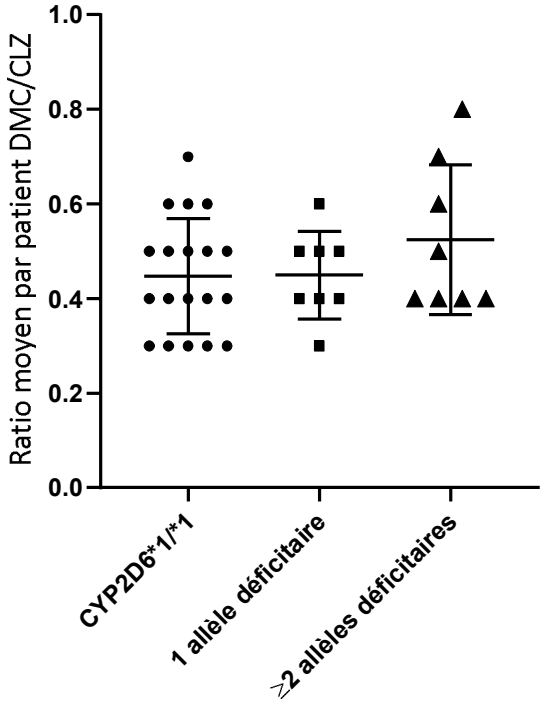


Figure 8B : Ratio moyen par patient DMC/CLZ en fonction *du génotype 2D6.*

Les patients porteurs d'un seul déficit allélique CYP2D6 ou « ≥ 2 déficits » ne présentaient pas de ratios moyens DMC/CLZ significativement supérieurs (p=0,45 et p=0,14, figure 8B et tableau 12B).

Mann-Whitney	*CYP2D6*1/*1*	1 allèle déficitaire	*CYP2D6*1/*1*	≥2 allèles déficitaires
Echantillon	19	8	19	8
Maximum	0,70	0,60	0,70	0,80
Minimum	0,30	0,30	0,30	0,40
Moyenne	**0,45** ±0,12	**0,45** ±0,09	**0,45** ±0,12	**0,53** ±0,15
Valeur P	**0,14**		**0,45**	

Tableau 12B : Comparaison des ratios moyens DMC/CLZ par patients du génotype CYP2D6.

2.4.5. Impact du génotype 2C19 sur l'index d'exposition à la clozapine

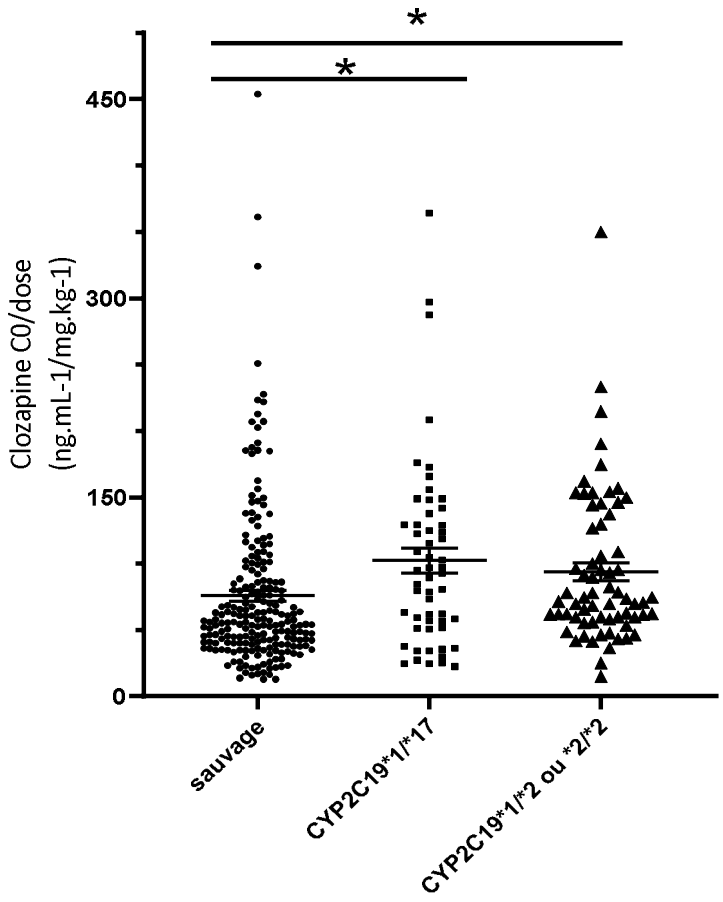


Figure 9A : Index d'exposition à la CLZ en fonction du génotype 2C19.

Les patients qui présentaient un génotype *CYP2C19*1/*2* ou **2/*2* étaient significativement plus exposés à la CLZ (p=0,01) (figure 9A et tableau 13A). Concernant le

groupe de patients porteurs du génotype *CYP2C19*1/*17* il a été observé une exposition significativement augmentée par rapport au génotype sauvage (p=0,003).

Test Student	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*2*** ***CYP2C19*2/*2***	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*17***
Echantillon	215	67	215	55
Maximum	453,6	349,8	453,6	364,0
Minimum	12,90	14,90	12,90	341,6
Moyenne	**75,7** ±60,29	**94** ±56,76	**75,7** ±60,29	**102,4** ±69,88
Valeur P	**0,01***		**0,003***	
Valeur variance	0,57		0,14	

Tableau 13A : Comparaison des index d'exposition du génotype CYP2D6.

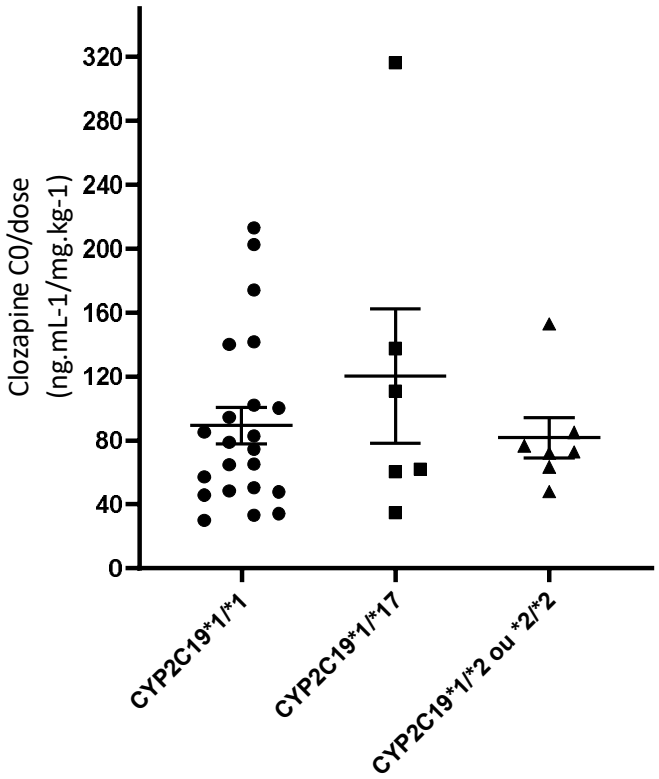


Figure 9B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction *du génotype 2C19.*

Il n'a pas été mis en évidence de différence significative d'exposition chez les patients qui présentaient un génotype *CYP2C19*1/*17*. D'autre part il n'a pas été

observé d'impact significatif sur l'index moyen d'exposition à la CLZ (p=0,50) chez les patients porteurs des génotypes *CYP2C19*1/*2* ou *CYP2C19*2/*2*.

Mann-Withney test	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*2 CYP2C19*2/*2***	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*17***
Echantillon	22	7	22	6
Maximum	213,0	153,0	213,0	316,2
Minimum	29,90	48,0	29,90	34,80
Moyenne	**89,3** ±53,49	**81,5** ±33,54	**89,3** ±53,49	**120,3** ±103,0
Valeur P	**0,50**		**0,32**	

Tableau 13A : Comparaison des index moyens d'exposition par patient à la CLZ du génotype 2C19.

2.4.6. Impact du génotype CYP2C19 sur le ratio DMC/CLZ

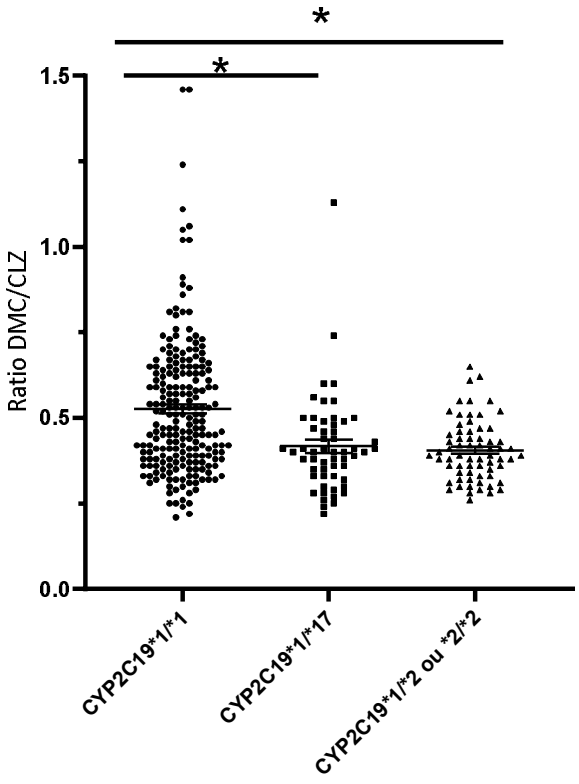


Figure 10A : Ratio DMC/CLZ en fonction du génotype 2C19.

Les patients porteurs des génotypes *CYP2C19*1/*17* ou **2/*2*, présentaient des ratios significativement inférieurs à ceux des patients sauvages (p<0,0001) (figure 10A et tableau 14A).

Test Student	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*2*** ***CYP2C19*2/*2***	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*17***
Echantillon	215	67	215	55
Maximum	1,46	0,65	1,46	1,13
Minimum	0,21	0,26	0,21	0,22
Moyenne	**0,53** ±0,20	**0,41** ±0,09	**0,53** ±0,20	**0,42** ±0,14
Valeur P	**<0,0001***		**<0,0001***	

Tableau 14A : Comparaison des ratios DMC/CLZ du génotype CYP2C19.

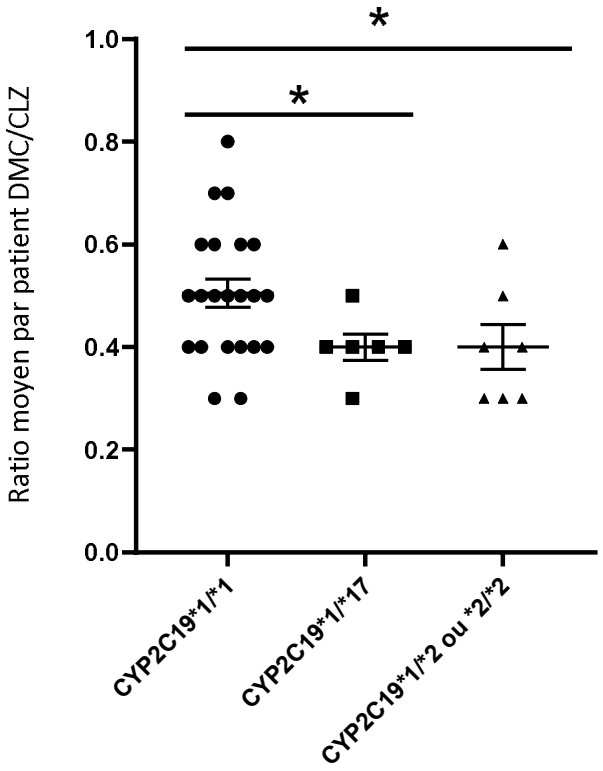


Figure 10B : Ratio moyen par patient DMC/CLZ en fonction du génotype 2C19

Les patients du groupe génotype CYP2C19**1/*17*, avaient une moyenne de ratios significativement inférieure par rapport aux patients sauvages (p=0,031). De même, les patients porteurs des génotypes *CYP2C19*1/*2 ou CYP2C19*2/*2* présentaient une

moyenne de ratios significativement inférieure à celle des patients sauvages (Figure 10B et tableau 14B).

Mann-Withney test	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*2* ou *CYP2C19*2/*2***	***CYP2C19*1/*1***	***CYP2C19*1/*17***
Echantillon	22	7	22	6
Maximum	0,80	0,60	0,80	0,50
Minimum	0,30	0,30	0,30	0,30
Moyenne	**0,50** ±0,13	**0,40** ±0,12	**0,50** ±0,13	**0,40** ±0,06
Valeur P	**0,041***		**0,032***	

Tableau 14 B : Comparaison des ratios moyens DMC/CLZ par patient du génotype 2C19

2.5. Impact du tabac sur l'exposition à la clozapine

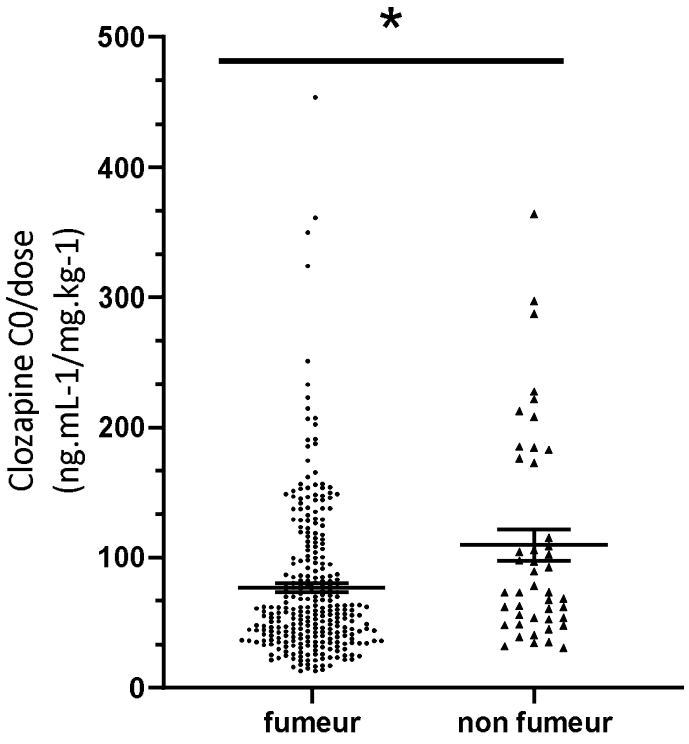


Figure 11A : Index d'exposition à la clozapine en fonction de la consommation de tabac.

En moyenne un patient fumeur était significativement moins exposé à la clozapine qu'un patient ne consommant pas de tabac dans la population étudiée (p=0,0005) (figure 11A et tableau 15A).

Test Student	Fumeurs	Non-fumeurs
Echantillon	292	45
Maximum	453,6	364,0
Minimum	12,90	30,80
Moyenne	**77,0** +/-58,6	**110** +/-80,2
Valeur P	**0,0005***	

Tableau 15A : Comparaison de l'index d'exposition à la CLZ entre les patients fumeurs et non-fumeurs.

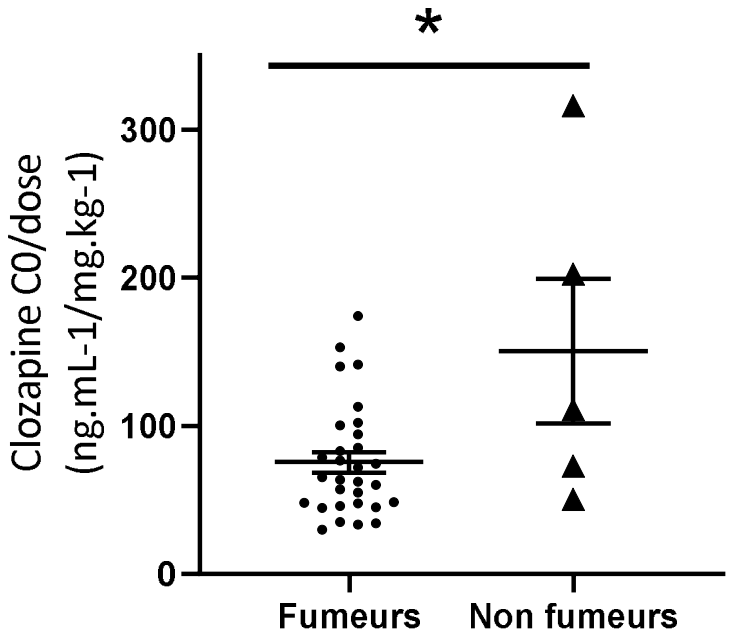


Figure 11B : Index moyen d'exposition par patient à la CLZ en fonction de la consommation de tabac.

Dans la population étudiée les patients non-fumeurs étaient significativement plus exposés à la CLZ (p=0,042) (figure 11B et tableau 15B).

Mann-Whitney	Fumeurs	Non-fumeurs
Echantillon	30	5
Maximum	174,1	316,4
Minimum	29,90	50,4
Moyenne	**75,3** ±37,71	**150,6** ±109,4
Valeur P	**0,042***	

Tableau 15B : Comparaison de l'index d'exposition à la CLZ entre les patients fumeurs et non-fumeurs.

3. Discussion

L'échantillon étudié avait un sexe ratio en faveur des hommes, nous avons relevé dans notre étude 76,4% d'hommes et 23,6% de femmes (3). En effet, dans la littérature, la schizophrénie touche 60% d'hommes pour 40% de femmes (141). L'IMC moyen était de 25,5 Kg/m² (+/-2,4 Kg/ m²), cette surcharge pondérale peut être directement imputée à l'utilisation de psychotropes orexigènes dans cette population en particulier la CLZ (142). La posologie observée était de 456 mg/jour (+/- 196,2 mg) ce qui témoigne de la variabilité des posologies administrées aux patients et donc de la variabilité des réponses au traitement. La valeur moyenne de la concentration plasmatique de clozapine (461 ng/mL) était au-dessus du seuil clinique admis dans la littérature (350 ng/mL) pour lequel une réponse est attendue (70). Cela est en accord avec une observance généralement satisfaisante qui existe dans la population étudiée, en milieu hospitalier. Les PNN étaient en moyenne de 5G/L (+/-2,3 G/L), témoignant d'une faible incidence d'agranulocytose. En effet, 7 valeurs étaient inférieures à 1,7G/L soit 0,7% des dosages. Ces résultats sont en accord avec les données de la littérature, qui rapportent une fréquence de survenue d'une agranulocytose sous traitement par clozapine de 0,7% (143).

Au cours de ce travail, nous n'avons pas étudié l'impact du génotype de l'isoforme CYP3A5 et de l'isoforme CYP3A4 malgré leur implication notable dans le métabolisme de la clozapine (34). Des travaux ultérieurs seront nécessaires afin d'évaluer son rôle éventuel sur l'exposition à la clozapine.

Concernant le CYP1A2, au total, 77% des patients étaient porteurs d'un génotype associé à un phénotype de « métaboliseur ultra-rapide », à l'état homozygote ou hétérozygote pour l'allèle *CYP1A2*1F* (tableau 3). Concernant l'analyse réalisée sur les

index d'exposition à la CLZ, il n'a pas été observé de différence statistiquement significative entre les patients porteurs du génotype sauvage et les patients associés aux variants **1F/*1F* et **1/*1F* (p=0,11 et p=0,46) (tableau 8A). Il semble cependant exister une tendance vers une moindre exposition à la clozapine chez les patients porteurs du génotype *CYP1A2*1F/*1F*, en accord avec les données de la littérature (97). Cette tendance est confirmée dans l'analyse réalisée sur les index moyens d'exposition par patient à la CLZ. En effet les patients porteurs du génotype *CYP1A2*1F/*1F* étaient significativement moins exposés à la CLZ (p=0,05) (tableau 8B), les résultats étaient en accord avec des données de la littérature et sont en faveur d'un rôle probablement important du CYP1A2 dans le métabolisme de la clozapine. Certains polymorphismes semblent par ailleurs présenter un impact sur le ratio DMC/CLZ. En effet le génotype *CYP1A2*1F/*1F*, évoquant un phénotype de « métaboliseur ultra rapide » était associé à une valeur moyenne du ratio significativement augmentée par rapport à la valeur moyenne du ratio « phénotype sauvage » et en faveur d'une augmentation du métabolisme de la clozapine (p=0,0028) (tableau 9A). Dans l'analyse réalisée sur les ratios DMC/CLZ moyens une tendance vers une sous exposition à la CLZ était observée chez les patients porteurs de ce polymorphisme à l'état homozygote (p=0,23).

La présence d'un polymorphisme associé à un déficit d'activité du CYP2D6 était significativement associée à une augmentation d'exposition à la clozapine (p=0,0002 et p=0,0007) (tableau 10A et 10B). Ces résultats sont en accord avec la nature du phénotype associé de « métaboliseur lent » et suggèrent un rôle possiblement non négligeable du CYP2D6 dans le métabolisme hépatique de la clozapine. Nous n'avons pas mis en évidence d'exposition accrue à la clozapine chez les patients porteurs du génotype CYP2D6 associé à 2 déficits ou plus. Le CYP2D6 est un isoforme complexe, en effet il présente de nombreux polymorphismes génétiques à l'origine de phénotypes « intermédiaires à lents ». Le manque de réponse ici peut potentiellement être expliqué par les déficits alléliques partiels ou complets mais également par un biais dans cette analyse univariée, ne prenant pas en compte la présence simultanée ou non de polymorphisme(s) des autres isoformes de CYP.

Concernant le polymorphisme génétique du CYP2C19, la présence de l'allèle *CYP2C19*2*, à l'état hétérozygote ou homozygote était associé à une augmentation significative de l'exposition à la clozapine (p<0,01). Cette observation apparait cohérente

avec un phénotype de « métaboliseur lent » pour ce cytochrome et un rôle non négligeable de celui-ci dans le métabolisme hépatique de la clozapine. L'étude du polymorphisme *CYP2C19*1/*17,* ne permet pas de conclure à un impact clinique de celui-ci. En effet, ce polymorphisme devrait être corrélé à une moindre exposition à la clozapine (métaboliseur ultra rapide) alors que nous constatons une hausse significative (p=0,025). Les tendances observées parfois contradictoires avec l'effet attendu peuvent avoir diverses explications compte-tenu de la complexité du métabolisme de la clozapine : (association à d'autre(s) polymorphisme(s), consommation de caféine, interactions médicamenteuses …) ainsi qu'à des biais liés à une analyse univariée, ne prenant pas en compte la présence ou non de polymorphisme(s) des autres isoformes de CYP.

Les patients porteurs de deux allèles déficitaires du CYP2C19 (génotype *CYP2C19* *2/*2*) présentaient un ratio moyen significativement réduit, en accord avec le phénotype « lent » associé à ce génotype (p<0,0001).

La présence de l'allèle *CYP2C19*17* à l'état hétérozygote ne semblait cependant pas être due à une augmentation de la clairance de la clozapine. Ces données pourront être étudiées ultérieurement sur une cohorte plus importante compte tenu des effectifs limités à notre disposition pour cette étude.

Des résultats similaires étaient observés dans l'analyse des ratios moyens par patient DMC/CLZ (figure 11B et tableau 14B).

Au cours de cette étude et en accord avec les données de la littérature, nous constatons qu'un patient fumeur est significativement moins exposé à la clozapine qu'un patient ne consommant pas de tabac (p=0,0005 et p=0,042). 30 patients sur 35 étaient fumeurs, soit 86% de l'échantillon. D'après les données de la littérature, la fréquence de la consommation de tabac chez les patients schizophrènes est élevée. On compte entre 60% et 90% des sujets contre 23% à 30% en population générale. De plus la consommation moyenne rapportée chez les patients schizophrènes est élevée (22 à 27 cigarettes par jour) et susceptible d'entrainer une induction de certains cytochromes tels que le CYP1A2, notamment chez les porteurs de l'allèle *CYP1A2*1F* (104),(144). Le tabac constitue donc un biais potentiel dans notre analyse.

Une limite de notre étude est la petite taille de l'échantillon concernant les patients génotypés. Une étude a plus grande échelle serait nécessaire pour vérifier les résultats quant à la variation d'exposition à la CLZ. Certains patients nécessitaient une

administration biquotidienne due aux fortes posologies prescrites tandis que d'autres avaient une prise unique. Cette différence constitue une autre limite à l'interprétation de nos résultats. Il conviendrait également pour cette analyse de prendre en compte l'implication d'autres facteurs de variabilité pharmacocinétique de la clozapine comme les interactions médicamenteuses, la consommation de tabac, de caféine ou encore l'évolution chronologique de la masse corporelle des patients dans cette population. En effet compte tenu du caractère rétrospectif de l'analyse, ces données n'étaient pas systématiquement accessibles. A titre d'exemple, le poids relevé pour chaque patient dans cette étude correspondait aléatoirement à soit celui de l'entrée du patient, soit à celui mesuré au moment du génotypage.

Conclusion et perspectives

La clozapine est actuellement considérée comme un traitement de référence pour les malades atteints de schizophrénie résistante. Elle est cependant caractérisée par une importante variabilité interindividuelle d'exposition à l'origine de surdosages ou d'échecs thérapeutiques. Cette variabilité peut en partie s'expliquer par des altérations d'origine génétique du métabolisme hépatique de la clozapine. Des tests de détection de polymorphismes génétiques de plus en en plus accessibles et performants permettent d'étudier à titre individuelle la relation entre l'exposition à la clozapine et le génotype d'enzymes telles que les cytochromes hépatiques. En association avec un suivi thérapeutique étroit, ces tests génétiques permettent d'envisager une individualisation thérapeutique systématisée afin de réduire le risque iatrogène et optimiser l'efficacité du traitement.

Au cours de ce travail, nous avons pu mettre en évidence une relation entre l'exposition à la clozapine et certains polymorphismes génétiques. En effet, chez les patients porteurs du génotype *CYP1A2*1F/*1F,* on observait une moindre exposition à la clozapine par rapport aux patients porteurs du génotype sauvage (p=0,05). Les patients présentant un polymorphisme CYP2D6 associé à un déficit d'activité avaient par ailleurs une exposition à la clozapine significativement augmentée (p=0,007). Les résultats obtenus sur les patients avec « ≥2 déficits » n'ont pas permis de conclure quant à une exposition à la clozapine augmentée. Cependant une tendance a été observée.

Les patients porteurs du variant *CYP2C19*2* à l'état hétérozygote et homozygote ont permis de mettre en évidence une exposition augmentée à la clozapine. Quant aux patients porteurs du génotype *CYP2C19*1/*17*, les résultats n'ont pas mis en évidence de sous exposition à la clozapine. Ces observations seront à confirmer ou à vérifier par la suite dans une étude à plus grande échelle, compte tenu du manque de puissance de l'analyse et par des analyses complémentaires multivariées, prenant en compte différentes variables telles que l'association possible des différents polymorphismes des cytochromes. L'implication du tabac dans une augmentation du métabolisme de la CLZ chez les patients fumeurs a été mise en évidence dans la population étudiée, en accord avec des données précédemment décrites dans la littérature (p=0,0005 et p=0,042).

Compte tenu de la complexité du métabolisme hépatique de la clozapine, l'élaboration d'un « score génétique composite » pourrait constituer un outil potentiellement intéressant afin d'affiner l'évaluation de l'impact de plusieurs polymorphismes génétiques sur l'index d'exposition à la clozapine. Un score individualisé, pondéré en fonction des principaux polymorphismes génétiques des cytochromes et de leur implication théorique respective dans le métabolisme de la clozapine apparaitrait particulièrement intéressant pour prédire un risque individuel de sur- ou de sous-exposition à ce traitement.

Références Bibliographiques

1. CNUP (Collège national des universitaires de psychiatrie), l'AESP (Association pour l'enseignement de la sémiologie psychiatrique) et le CUNEA (Collège universitaire national des enseignants d'addictologie) 2ème Edition révisée, 2017.

2. Fondation Pierre Deniker. https://www.fondationpierredeniker.org/schizophrenie, consulté le 20 décembre 2020.

3. Organisation mondiale de la santé OMS : schizophrénie : https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia, consulté le 22 février 2020.

4. Demily C, Franck N. Schizophrénie : diagnostic et prise en charge. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson. 2013.

5. Miller PM, Lawrie SM, Byrn M et al. Self-rated schizotypal cognitions, psychotic symptoms and the onset of schizophrenia in young people at high risk of schizophrenia. Acta Psychiatr Scand c ; 105 (5) : 341-5. 2002.

6. Kelly BD O'Callagan E Waddington JL et al. Schizophrenia ans the city : a review of litterature ans prospective study of psychosis and urbanicity in Ireland. 2010.

7. Bourque F van der Ven E Malla. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among firt and second-generation immigrants Psychol Med. 2010.

8. Bendall S Jackson HU Hulbert CA et al. Childhood trauma ans psychotic dosorders a systematic, critical review of the evidence. 2008.

9. Thibaut, F. Hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie, 2006.

10. Henquet C., Krabbendam L., Spauwen J., Kplan C., Lieb R., Wittchen HU. et al. Prospective cohort study of cannabis use, predisposition for psychosis, and psychotic symptoms in young people. BMJ, 330(7481), 11. 2005.

11. Moore TH Zammit S Lingford-Hughes A et al. Cannabis use and risk of psychotic or affective mental health outcomes: a systematic review, 2007.

12. Inserm, https://www.inserm.fr/information-en-sante/schizophrenie, consulté le 16 Août 2020.

13. Sakamoto K., Crowley J.J. A comprehensive review of the genetic and biological evidence supports a role for MicroRNA-137 in the etiology of schizophrenia Am J Med Genet B Neuropsychiatr ; 177 : 242-256. 2018.

14. Kapsambelis V, Laugier F. Manuel de psychiatrie clinique et psychopathologique de l'adulte. 2012.

15. Lancon C. Dépression et schizophrénie. In : Les psychoses. Llorca P.M., Paris. John Libbey Eurotext; : 27-38. 2001.

16. Meltzer H.Y. Clinical studies on the mechanism of action of clozapine: The dopamineserotonin hypothesis of schizophrenia. Psychopharmacol; 99: s18-s27. 1989.

17. Rajkumar, A. P., Poonkuzhali, B., Kuruvilla, A., Jacob, M., & Jacob, K. S. Clinical predictors of serum clozapine levels in patients with treatment-resistant schizophrenia. International Clinical Psychopharmacology, 28(1), 50-56. 2013: https://doi.org/10.1097/YIC.0b013e32835ac9da, consulté le 4 septembre 2020.

18. Debray Q., Granger B., Prax F. Histoire des thérapeutiques. In : thérapeutique Psychiatrique. Sénon J.L., Sechter D., Richard D., Paris. Hermann .: 1-20. 1995.

19. Lemperiere Th., Ginestet D. Début et étapes de la découverte des neuroleptiques. In : médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution ? Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe : 3-22. 2001.

20. Delay, J., Deniker, P. Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques. Rapport au Symp. Int. Sur les médicaments psychotropes. Milan. In : Psychotropics drugs, Elsevier, 485-501. 1957.

21. Delay, J., Deniker, P., & Harl, J. M. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP). Annales Medico-Psychologiques, 110(2 1), 112-117. 1952.

22. Young, C. R., Longhurst, J. G., Bowers, M. B., & Mazure, C. M. The expanding indications for clozapine. Experimental and Clinical Psychopharmacology, 5(3), 216-234. 1997.

23. Delay J., Deniker P., Harl J.-M. Utilisation en thérapeutique psychiatrique d'une phénothiazine d'action centrale sélective (4560RP). Ann Med Psychol ; 116(2) : 112-117. 1952.

24. Stahl S.M. Neuroleptiques et antipsychotiques. In : Psychopharmacologie essentielle. Stahl S.M., Paris. Flammarion ; : 401-458. 2002.

25. Costentin J,Scotto J.C., Bougerol T. Aspects neurochimiques et pharmacologiques des schizophrénies. L'hypothèse dopaminergique. : Les schizophrénies : aspects actuels. Flammarion : 141-163. 1997.

26. M.Plaze. L'encéphale : Comprendre les effets latéraux des antipsychotiques atypiques. 2008.

27. Ding, X., & Kaminsky, L. S. 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. 2003 https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.43.100901.140251, consulté le 10 décembre 2020.

28. Garfinkel, D. Studies on pig liver microsomes. I. Enzymic and pigment composition of different microsomal fractions. Archives of Biochemistry and Biophysics, 77(2), 493 509. 1958; https://doi.org/10.1016/0003-9861(58)90095-x Gaynes, B. N., Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R, consulté le 20 décembre 2020.

29. Omura, T., & Sato, R. A new cytochrome in liver microsomes. The Journal of Biological Chemistry, 237, 1375 137, 1962.

30. Danielson PB. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. Curr Drug Metab, 2002.

31. Nebert, D. W., Nelson, D. R., Adesnik, M., Coon, M. J., Estabrook, R. W., Gonzalez, F. J., … Kemper, B. The P450 superfamily : Updated listing of all genes and recommended nomenclature for the chromosomal loci. DNA (Mary Ann Liebert, Inc.), 8(1), 1-13. 1989.

32. Korzeniewski, S., Hofman, P., & Brest, P. Des polymorphismes silencieux plutôt bruyants. médecine/sciences, 29(2), 124-126.) 2013.

33. Robarge JD, Li L, Desta Z, Nguyen A, Flockhart DA. The star-allele nomenclature: retooling for translational genomics. Clin Pharmacol Ther. Sep;82(3):244-8. 2007.

34. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-Glycoprotéine (Pgp): https://www.hug.ch › carte_des_cytochromes_2020, consulté le 19 mars 2020.

35. La Lettre du Pharmacologue - vol. 21 - n° 3, 2007.

36. Guéguen, Y., Mouzat, K., Ferrari, L., Tissandie, E., Lobaccaro, J. M. A., Batt, A.-M., … Souidi, M. Cytochromes P450 : Xenobiotic metabolism, regulation and clinical importance. Annales De Biologie Clinique, 64(6), 535-548. 2006.

37. Rendic, S. Summary of information on human CYP enzymes : Human P450 metabolism data. Drug Metabolism Reviews, 34(1 2), 83 448. 2002: https://doi.org/10.1081/DMR-120001392, consulté le 19 mars 2020.

38. Zhou, S.-F., Wang, B., Yang, L.-P., & Liu, J.-P. Structure, function, regulation and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2. Drug Metabolism Reviews, 42(2), 268-354. 2010, https://doi.org/10.3109/03602530903286476, consulté le 3 Mars 2020.

39. Hippus H. A historical perspective of clozapine. J Clin Psychiatry : 60(suppl.12); 22- 23. 1999.

40. Kane J, Honigfeld G, Singer J, et al. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. Arch Gen Psychiatry ;45(9):789—96. 1988.

41. Naheed M. Green B. Focus on clozapine. Curr Med Res Opin ; 171(3): 223-229. 2001.

42. Markowitz, J. S., Brown, C. S., & Moore, T. R. Atypical antipsychotics. Part I : Pharmacology, pharmacokinetics, and efficacy. The Annals of Pharmacotherapy, 33(1), 73-85. 1999; https://doi.org/10.1345/aph.17215, consulté le 5 Mars 2020.

43. Byerly P.E., Devane C.L. Pharmacokinetics of clozapine and rispéridone: A review of recent literature. J Clin Psychopharmacol 1996; 16: 177-187.

44. Benet, L. Z., & Hoener, B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 71(3), 115-121. 2002; https://doi.org/10.1067/mcp.2002.121829, consulté le 12 avril 2020.

45. Jann MW, Grimsley SR, Gray EC et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. Clin Pharmacokinet ; 24 : 161 – 176. 1993.

46. Olesen, O. V., & Linnet, K. Contributions of five human cytochrome P450 isoforms to the Ndemethylation of clozapine in vitro at low and high concentrations. Journal of Clinical Pharmacology, 41(8), 823-832. 2001; https://doi.org/10.1177/00912700122010717, consulté le 11 avril 2020.

47. Olesen OV, Linnet K. Fluvoxamine-Clozapine drug interaction: inhibition in vitro of five cytochrome P450 isoforms involved in clozapine metabolism. J Clin Psychopharmacol ;20(1):35—42. 2000.

48. Barclay, J., McCollum, B., Schoretsanitis, G., & de Leon, J. Gemfibrozil May Decrease Norclozapine Elimination : A Case Report. Journal of Clinical Psychopharmacology, 39(4), 405 407. 2019; https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001050, consulté le 12 avril 2020.

49. Bertilsson, L., Carrillo, J., Dahl, M., Llerena, A., Alm, C., Bondesson, U., … Benitez, J. Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. British Journal of Clinical Pharmacology, 38(5), 471-473. 1994; https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x, consulté le 3 Juin 2020.

50. C Sachse 1, S Ruschen, M Dettling, J Schley, S Bauer, B Müller-Oerlinghausen, I Roots, J Brockmöller. Flavin monooxygenase 3 (FMO3) polymorphism in a white population: allele frequencies, mutation linkage, and functional effects on clozapine and caffeine metabolism, 1999.

51. Radominska-pandya et col. Principaux substrats te localisation des différents isoformes d'UGT humaines, 1999.

52. Djerada, Z., Daviet, F., Llorca, P.-M., Eschalier, A., Saint-Marcoux, F., Bentué-Ferrer, D., & Libert, F. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine. Thérapie. 2016: https://doi.org/10.2515/therapie/2015041, consulté le 21 mai 2020.

53. Nordin, C., Almé, B., & Bondesson, U. CSF and serum concentrations of clozapine and its demethyl metabolite : A pilot study. Psychopharmacology, 122(2), 104-107. 1995, https://doi.org/10.1007/bf02246083, consulté le 4 octobre 2020.

54. Kane JM, Leucht S, Carpenter D, et al. Expert consensus guideline series. Optimizing pharmacologic treatment of psychotic disorders.Introduction: methods, commentary, and summary. J Clin Psychiatry ;64(Suppl 12):5—19. 2003.

55. Davies, M. A., Compton-Toth, B. A., Hufeisen, S. J., Meltzer, H. Y., & Roth, B. L. The highly efficacious actions of N-desmethylclozapine at muscarinic receptors are unique and not a 132 common property of either typical or atypical antipsychotic drugs : Is M1 agonism a prerequisite for mimicking clozapine's actions Psychopharmacology, 178(4), 451 460. 2005, https://doi.org/10.1007/s00213-004-2017-1, consulté le 8 octobre 2020.

56. Nielsen, J., Røge, R., Schjerning, O., Sørensen, H. J., & Taylor, D. 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, consulté le 17 mars 2020.

57. Meltzer, H. Y. Treatment-resistant schizophrenia—The role of clozapine. Current Medical Research and Opinion, 14(1), 1-20, 1997; https://doi.org/10.1185/03007999709113338, consulté le 19 mars 2020.

58. Vidal : Clozapine https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/clozapine-biogaran-82921.html, consulté le 27 juin 2020.

59. Marder S, Wirshing D. The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychopharmacology. third ed. Washington: A. Schatzberg and C. Nemeroff; 445. 2003.

60. Buckley, P., Miller, A., Olsen, J., Garver, D., Miller, D. D., & Csernansky, J. When symptoms persist : Clozapine augmentation strategies. Schizophrenia Bulletin, 27(4), 615-628, 2001, https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006901, consulté le 11 décembre 2020.

61. Mouaffak, F., Kebir, O., Picard, V., Bonhomme-Faivre, L., Millet, B., Olié, J. P., Benyamina, A. Ultra-resistant schizophrenia is not associated with the multidrug-resistant transporter 1 (MDR1) gene rs1045642 variant. Journal of Clinical Psychopharmacology, 31(2), 236 238. 2005, https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31820f9152, consulté le 27 décembre 2020.

62. Perry, P. J., Miller, D. D., Arndt, S. V., & Cadoret, R. J. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. The American Journal of Psychiatry, 148(2), 231-235. 1991, https://doi.org/10.1176/ajp.148.2.231, consulté le 30 décembre 2020.

63. Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Pollack, S., Szymanski, S., Johns, C., Howard, A., … Kane, J. M. Clinical effects of clozapine in chronic schizophrenia : Response to treatment and predictors of outcome. The American Journal of Psychiatry, 151(12), 1744-1752. 1994, https://doi.org/10.1176/ajp.151.12.1744, consulté le 5 novembre 2020.

64. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A, et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). Arch Gen Psychiatry. janv 2003;60(1):82-91.

65. Meddispar : www.meddispar.fr/Medicaments/CLOZAPINE-BIOGARAN-25-B-, consulté le 12 novembre 2020.

66. Has https://www.hassante.fr/portail/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1241914, consulté le 31 mai 2020.

67. Lieberman, J. A., Sheitman, B., Chakos, M., Robinson, D., Schooler, N., & Keith, S. The development of treatment resistance in patients with schizophrenia : A clinical and pathophysiologic perspective. Journal of Clinical Psychopharmacology, 18(2 Suppl 1), 20S-4S. 1988, https://doi.org/10.1097/00004714-199804001-00005 consulté le 8 janvier 2021.

68. Miller, D. D. Review and management of clozapine side effects. The Journal of Clinical Psychiatry, 61 Suppl 8, 14-17; discussion 18-19, 2000.

69. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP et al. Plasma clozapine and norclozapine in patients prescribed diff erent brands of clozapine (Clozaril, Denzapine, and Zaponex). Ther Drug Monit ; 32 : 624 – 627. 2010.

70. Base de données des médicaments http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62552920&typedoc=N, consulté le 11 août 2020.

71. Dixon, L. B., Dickerson, F., Bellack, A. S., Bennett, M., Dickinson, D., Goldberg, R. W. Schizophrenia Patient Outcomes Research Team (PORT). The 2009 schizophrenia (PORT) psychosocial treatment recommendations and summary statements. Schizophrenia Bulletin, 36(1), 48-70. 2010, https://doi.org/10.1093/schbul/sbp115, consulté le 15 août 2020.

72. Le moniteur des pharmacies. https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3118/comment-traiter-l-, consulté le 4 septembre 2020.

73. Asenjo Lobos, C., Komossa, K., Rummel-Kluge, C., Hunger, H., Schmid, F., Schwarz, S., & Leucht, S. Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. The Cochrane Database of Systematic Reviews, (11). 2010, https://doi.org/10.1002/14651858.CD006633.pub2, consulté le 4 septembre 2020

74. Ramos Perdigués, S., Sauras Quecuti, R., Mané, A., Mann, L., Mundell, C., & Fernandez-Egea, E. 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. 2016, https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.11.006, consulté le 7 septembre 2020.

75. Lancon C., ROCH B., LLORCA P.M. Effets indésirables des neuroleptiques atypiques. Un: médicaments antipsychotiques, évolution ou révolution? Olié J.P., Daléry J., Azorin J.M., Paris. Acanthe : 171-188. 2001.

76. Richelson, E. Receptor pharmacology of neuroleptics : Relation to clinical effects. The Journal of Clinical Psychiatry, 60 Suppl 10, 5-14. Rouleau B, Vincent P Martel J. Le monitorage thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique. Pharmactuel. ;41 (2) :87-93. 2008.

77. Meyer, J. M., & Stahl, S. M. The Clozapine Handbook by Jonathan M. Meyer. 1970, https://doi.org/10.1017/9781108553575, consulté le 12 septembre 2020.

78. Praharaj, S. K., Arora, M., & Gandotra, S. Clozapine-induced sialorrhea : Pathophysiology and management strategies. Psychopharmacology, 185(3), 265 273. 2006, https://doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4, consulté le 3 août 2020.

79. Lameh, J., Burstein, E., Taylor, E., Weiner, D., Vanover, K., & Bonhaus, D. Pharmacology of Ndesmethylclozapine. Pharmacology & Therapeutics, 115(2), 223-231. 2007, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.05.004, consulté 10 août 2020.

80. Glassman, A. H., & Bigger, J. T. Antipsychotic drugs : Prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. The American Journal of Psychiatry, 158(11), 1774-1782. 2001, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1774, consulté 12 août 2020.

81. Alper, K., Schwartz, K. A., Kolts, R. L., & Khan, A. 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. 2007, https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.023, consulté le 15 août 2020.

82. Devinsky, O Honigfeld Patin J. Clozapine-related seizures.Neurology, 41(3), 369-371. 1991.

83. Ohno-Shosaku, T., Sugawara, Y., Muranishi, C., Nagasawa, K., Kubono, K., Aoki, N., … Yoneda, M. Effects of clozapine and N-desmethylclozapine on synaptic transmission at hippocampal inhibitory and excitatory synapses. Brain Research, 1421, 66-77. 2005, https://doi.org/10.1016/j.brainres.2011.08.073, consulté le 22 septembre 2020.

84. Torta, R., & Monaco, F. Atypical antipsychotics and serotoninergic antidepressants in patients with epilepsy : Pharmacodynamic considerations. Epilepsia, 43 Suppl 2, 8 13. 2002, https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.043s2008.x, consulté le 25 seprembre 2020.

85. Cohen, D. Clozapine and Gastrointestinal Hypomotility. CNS Drugs, 31(12), 1083 1091. 2017, https://doi.org/10.1007/s40263-017-0481-5, consulté le 25 septembre 2020.

86. Kluge, M., Schuld, A., Himmerich, H., Dalal, M., Schacht, A., Wehmeier, P. M., … Pollmächer, T. 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. 2007, https://doi.org/10.1097/jcp.0b013e31815a8872, consulté le 3 octobre 2020.

87. Reynolds, G. P., Hill, M. J., & Kirk, S. L. The 5-HT2C receptor and antipsychoticinduced weight gain—Mechanisms and genetics. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 204 Suppl), 15 18. 2006 https://doi.org/10.1177/1359786806066040, consulté le 25 octobre 2020.

88. Lindenmayer J.P., Nathan A.M., Smith R.C. Hyperglycemia associated with the use of atypical antipsychotics. J Clin Psychiatry ; 62 (Suppl. 23): 30-8. 2001.

89. Lu, M.-L., Lane, H.-Y., Lin, S.-K., Chen, K.-P., & Chang, W.-H. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. The Journal of Clinical Psychiatry, 65(6), 766 771. 2004; https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0607, consulté le 2 novembre 2020.

90. Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. Clin Schizophr Relat Psychoses. Oct;6(3):134-44. 2012.

91. Atkin, K., Kendall, F., Gould, D., Freeman, H., Liberman, J., & O'Sullivan, D. 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. 1996, https://doi.org/10.1192/bjp.169.4.483, consulté le 10 novembre 2020.

92. Alvir, J. M., Lieberman, J. A., Safferman, A. Z., Schwimmer, J. L., & Schaaf, J. A. Clozapine induced agranulocytosis. Incidence and risk factors in the United States. The New England Journal of Medicine, 329(3), 162-167. 1993.

93. Zoccali, R., Muscatello, M. R., Bruno, A., Cambria, R., Micò, U., Spina, E., & Meduri, M. 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. 2007, https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.02.009, consulté le 15 novembre 2020.

94. Tiihonen, J., Hallikainen, T., Ryynänen, O.-P., Repo-Tiihonen, E., Kotilainen, I., Eronen, M., …, Putkonen, A. Lamotrigine in treatment-resistant schizophrenia : A randomized placebo-controlled crossover trial. Biological Psychiatry, 54(11), 1241-1248. 2003, https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00524-9, consulté le 17 novembre 2020.

95. Micallef, J., Fakra, E., & Blin, O. Use of antidepressant drugs in schizophrenic patients with depression. L'Encephale, 32(2 Pt 1), 263-269. 2006.

96. Petrides, G., Malur, C., Braga, R. J., Bailine, S. H., Schooler, N. R., Malhotra, A. K., … Mendelowitz, A. Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia : A prospective, randomized study. The American Journal of Psychiatry, 172(1), 52-58. 2015, https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13060787, consulté le 17 novembre 2020.

97. Ruan, C.-J., Zang, Y.-N., Wang, C.-Y., Cheng, Y.-H., Sun, C., Spina, E., & de Leon, J. 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. 2019; https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001018, consulté le 23 novembre 2020.

98. Métabolisme des médicaments - Pharmacologie clinique. Édition professionnelle du Manuel MSD, https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/m%C3%A9tabolisme-des-m%C3%A9dicaments, consulté le 27 décembre 2020.

99. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? Drug Saf ;29:587-98. 2006.

100. Ismail Z, Wessels AM, Uchida H, Ng W, Mamo DC, Rajji TK et coll. Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. Am J Geriatric Psychiatry;20:53–60. 2012.

101. Frackiewicz EJ, Sramek JJ, Herrera JM, Kurtz NM, Cutler NR. Ethnicity and antipsychotic response. Ann Pharmacother; 31(11):1360-9. 1997.

102. Le CRAT: https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=123, consulté le 31 mai 2021.

103. Ruan, C.-J., & de Leon, J. 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. 2019, https://doi.org/10.1016/j.psym.2018.07.009, consulté le 11 février 2021.

104. Bondolfi G, Morel F. Crettol et al. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. Ther Drug Monit ; 27 : 539 – 543. 2005.

105. Ozdemir V, Kalow W, Okey AB. Treatment-resistance to clozapine in association with ultrarapid CYP1A2 activity and the C–>A polymorphism in intron 1 of the CYP1A2 gene: effect of grapefruit juice and low-dose fluvoxamine. J Clin Psychopharmacol ;21(6):603—7. 2001.

106. Faber MS , Fuhr U . Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking . Clin Pharmacol Ther ; 76 : 178 – 184. 2004.

107. Dobrinas, M., Cornuz, J., Oneda, B., Kohler Serra, M., Puhl, M., & Eap, C. B. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 90(1), 117-125. 2011; https://doi.org/10.1038/clpt.2011.70, consulté le 17 juillet 2020.

108. Meyer, J. M. Individual Changes in Clozapine Levels After Smoking Cessation : Results and a Predictive Model: Journal of Clinical Psychopharmacology, 21(6), 569-574. 2001; https://doi.org/10.1097/00004714-200112000-00005, consulté le 28 juin 2020.

109. Spina E, de Leon J. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. Basic Clin Pharmacol Toxicol ;100:4-22. 2007.

110. Ozdemir V, Kalow W, Posner P, et al. CYP1A2 activity as measured by a caffeine test predicts clozapine and active metabolite steady-state concentrationin patients with schizophrenia. J Clin Psychopharmacol ;21(4):398—407. 2001.

111. De Leon J. Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine. 2004;

112. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL. The dosing of atypical antipsychotics. Psychosomatics;46:262-73. 2005.

113. Schulte, P. What is an adequate trial with clozapine : Therapeutic drug monitoring and time to response in treatment-refractory schizophrenia. Clinical Pharmacokinetics, 42(7), 607-618. 2003, https://doi.org/10.2165/00003088-200342070-00001, consulté le 10 février 2021.

114. Polcwiartek, C., & Nielsen, J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment : A systematic review. Psychopharmacology, 233(5), 741 750. 2016, https://doi.org/10.1007/s00213-015-4161-1, consulté le 10 décembre 2020.

115. Lu ML, Lane HY, Chen KP, et al. Fluvoxamine reduces the clozapine dosage needed in refractory schizophrenic patients. J Clin Psychiatry ;61(8):594—9. 2000.

116. Montellano, P. R. O. de (Éd.). Cytochrome P450 : Structure, Mechanism, and Biochemistry, 2005: https://www.springer.com/gp/book/9780306483240, consulté le 3 décembre 2020.

117. Lewis D.F. Pharmacogenomics 5:305–318. 2004.

118. Pharmacogenetics: http://pharmacogenetics.fr, consulté le 6 décembre 2020.

119. Inserm : www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/107/Chapitre_4.html, consulté le 15 décembre 2020.

120. Andersson T, Flockhart DA, Goldstein dB, huang SM, Kroetz DL, et Coll. Drug-metabolizing enzymes: evidence for clinical utility of pharmacogenomic tests. Clin Pharmacol Ther; 78:559-581. 2005.

121. McGraw, J., & Waller, D. Cytochrome P450 variations in different ethnic populations. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 8(3), 371-382. 2012: https://doi.org/10.1517/17425255.2012.657626, consulté le 22 décembre 2020.

122. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee Jk, sadee w. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. Jama; 286:2270-2279. 2001.

123. Spina, Edoardo, Hiemke, C., & de Leon, J. Assessing drug-drug interactions through therapeutic drug monitoring when administering oral second-generation antipsychotics. Expert

Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 12(4), 407 422. 2016, https://doi.org/10.1517/17425255.2016.1154043, consulté le 3 janvier 2021.

124. Crettol, S., Déglon, J.-J., Besson, J., Croquette-Krokar, M., Hämmig, R., Gothuey, I., … Eap, C. B. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes : Influence on methadone plasma levels and response to treatment. Clinical Pharmacology and Therapeutics, 80(6), 668 681. 2006, https://doi.org/10.1016/j.clpt.2006.09.012, consulté le 13 février 2020, consulté le 6 janvier 2021.

125. Djerada Z, Daviet F, Llorca P-M, Eschalier A, Saint-Marcoux F, Bentué-Ferrer D, et al. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine. Thérapie 2016, https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0040595716311325, consulté le 24 février, consulté le 11 janvier 2021.

126. Schoretsanitis, G., Kane, J. M., Ruan, C.-J., Spina, E., Hiemke, C., & de Leon, J. 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. 2019; https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1617695, consulté le 9 décembre 2020.

127. Suzuki, T., Remington, G., Mulsant, B. H., Rajji, T. K., Uchida, H., Graff-Guerrero, A., & Mamo, D. C. Treatment resistant schizophrenia and response to antipsychotics : A review. Schizophrenia Research, 133(1-3), 54-62. 2011; https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.09.016, consulté le 9 décembre 2020.

128. Thorup, M., & Fog, R. Clozapine treatment of schizophrenic patients. Plasma concentration and coagulation factors. Acta Psychiatrica Scandinavica, 55(2), 123-126. 1977; https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1977.tb00148.x, consulté le 10 décembre 2020.

129. Bräu, H., Burkhart, A., Pacha, W., & Ackenheil, M. Relationships between effects and plasma levels of clozapine (author's transl). Arzneimittel-Forschung, 28(8), 1300. 1978.

130. Ackenheil, M., Bräu, H., Burkhart, A., Franke, A., & Pacha, W. Antipsychotic efficacy in relation to plasma levels of clozapine (author's transl). Arzneimittel-Forschung, 26(6), 1156-1158. 1976.

131. Gaertner, I., Gaertner, H. J., Vonthein, R., & Dietz, K. Therapeutic drug monitoring of clozapine in relapse prevention : A five-year prospective study. Journal of Clinical Psychopharmacology, 21(3), 305-310. 2001, consulté le 15 janvier 2021.

132. Broich, K., Heinrich, S., & Marneros, A. Acute clozapine overdose : Plasma concentration and outcome. Pharmacopsychiatry, 31(4), 149 151. 1998; https://doi.org/10.1055/s-2007-979318, consulté le 15 janvier 2021.

133. Greenwood-Smith, C., Lubman, D. I., & Castle, D. J. Serum clozapine levels : A review of their clinical utility. Journal of Psychopharmacology (Oxford, England), 17(2), 234-238. 2003 https://doi.org/10.1177/0269881103017002014, consulté le 28 septembre 2020.

134. Bell R, McLaren A, Galanos J, et al. The clinical use of plasma clozapine levels. Aust NZJ Psychiatry ;32(4):567—74. 1998.

135. Miller DD. The clinical use of clozapine plasma concentrations in the management of treatment-refractory schizophrenia. Ann Clin Psychiatry ;8(2):99—109. 1996.

136. Fabrazzo M, La Pia S, Monteleone P, et al. Is the time course of clozapine response correlated to the time course of clozapine plasma levels ? A one-year prospective study in drug-resistant patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology ;27(6):1050—5. 2002.

137. Wong JO, Leung SP, Mak T, et al. Plasma clozapine levels and clinical response in treatment-refractory Chinese schizophrenic patients. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry ;30(2):251—64. Epub 2005 Nov 28. 2006.

138. Liu, H. C., Chang, W. H., Wei, F. C., Lin, S. K., Lin, S. K., & Jann, M. W. Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. Therapeutic Drug Monitoring, 18(2), 200-207, 1996.

139. Palego L, Biondi L, Giannaccini G et al. Palego L, Biondi L, Giannaccini G et al. Clozapine, norclozapine plasma levels, their sum and ratio in 50 psychotic patients : infl uence of patient-related variables. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (2002) ; 26 : 473 – 480. 2002.

140. Munro J, O'Sullivan D, Andrews C, et al. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. Br J Psychiatry J Ment Sci;175:576–80. 1999.

141. Fond G, Boyer L, Leboyer M, Godin O, Llorca PM, Andrianarisoa M, et al. Influence of Venus and Mars in the cognitive sky of schizophrenia. Results from the first-step national FACE-SZ cohort. 2017.

142. Calcul d'IMC et bilan médical d'un excès de poids: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/surpoids-adulte/calcul-imc-bilan-medical, consulté le 2 février 2021.

143. Résumé des caractéristiques du produit - CLOZAPINE BIOGARAN 100 mg, comprimé sécable, Base de données publique des médicaments : http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61491877&typedoc=R, consulté le 15 février 2021.

144. Dervaux A, Laqueille X. Tabac et schizophrénie : aspects épidémiologiques et cliniques. Encephale, 2007.

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



THÉRÈSE Clémentine

Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine et pharmacogénétique : Evaluation des pratiques au CHU de Rouen.

Th. D. Pharm., Rouen, 2021, 93 p.

RESUME

La clozapine est un traitement de référence de la schizophrénie pharmaco-résistante. Le métabolisme hépatique de la clozapine (CLZ) en desméthylclozapine (DMC) fait notamment intervenir les isoformes : CYP1A2, CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 des CYP450. Les polymorphismes génétiques de ces cytochromes ainsi que des paramètres environnementaux tels que la consommation de tabac ou des interactions médicamenteuses sont susceptibles de contribuer à une variabilité interindividuelle d'exposition à la clozapine.

Nous avons étudié rétrospectivement les pratiques de suivi thérapeutique pharmacologique et de génotypage sur une série de patients hospitalisés en milieu psychiatrique et traités par clozapine dans un contexte de schizophrénie résistante au CHU de Rouen entre 2018 et 2019. Nous avons recueilli 1000 dosages sanguins réalisés sur 161 patients (76,4% d'hommes et 23,6% de femmes). Dans un contexte exploratoire de sur- ou sous-exposition au traitement, nous avons travaillé sur le génotypage d'une cohorte de 35 patients.

Dans cette étude nous avons pu mettre en évidence une exposition significativement plus faible à la clozapine pour les patients porteurs du génotype *CYP1A2*1F/*1F* par rapport aux patients exprimant le génotype sauvage. Ce génotype était par ailleurs associé à une augmentation du ratio plasmatique DMC/CLZ. Nous avons par ailleurs mis en évidence dans la population étudiée une association entre la consommation de tabac et un métabolisme accru de la CLZ. Le rôle des polymorphismes associés à une altération ou à une augmentation de l'activité ou l'expression des CYP2C19 et CYP2D6 reste incertain et devrait être vérifié à partir d'une cohorte plus importante, par une analyse multivariée.

MOTS CLES : Schizophrénie – Clozapine – Pharmacogénétique – Suivi thérapeutique pharmacologique.

JURY

Président : Professeur Monteil Christelle

Membres : Docteur Fabien Lamoureux
Professeur Loïc Favennec
Docteur Julien Wils

DATE DE SOUTENANCE : 23 Juin 2021