

MÉMOIRE

**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE –
PRATIQUE ET RECHERCHE**

Soutenu devant le jury interrégional

Le 15 octobre 2014

Par Marion BUISSON

Conformément aux dispositions du Décret n° 2012-172 du 3 février

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**ETUDE RETROSPECTIVE CONCERNANT L'UTILISATION
DE LA CLOZAPINE AU CHRU DE BREST : REVUE
D'UTILISATION ET PERSPECTIVE DANS LA PRISE EN
CHARGE DU PATIENT SCHIZOPHRENE**

Président :

Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Santé Publique et de Pharmacie Clinique,
Faculté de Pharmacie, Nantes

Membres du jury :

Mme Gwenola BURGOT, Praticien hospitalier Pharmacien hospitalier, Rennes
Mr Joachim LELIEVRE, Praticien hospitalier Pharmacien hospitalier, Brest
Mr Mickaël LE GALUDEC, Praticien hospitalier Psychiatre, Brest
Mme Nicole BORGNIS-DESBORDES, Praticien hospitalier Pharmacien hospitalier, Brest

Remerciements

A mon Président du Jury de thèse, Madame le Professeur Françoise Ballereau,

Je vous remercie de présider cette thèse et de m'accorder l'honneur de juger ce travail.

Soyez assurée de mon profond respect et de toute ma considération.

A Madame le Professeur Gwenola Burgot,

Vous m'avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon Directeur de thèse, Monsieur Joachim Lelièvre,

Je te remercie d'avoir accepté de m'encadrer sur ce projet, de m'avoir soutenue tout au long de cette année et de m'avoir fait profiter de ton expérience.

Merci pour ton implication et ta disponibilité.

A Monsieur Mickaël Le Galudec,

Merci de m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir soutenue tout au long de ce projet.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame Borgnis-Desbordes,

Je vous remercie pour ces semestres très formateurs passés au sein de votre service.

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Table des matières

I.	Introduction	8
II.	La schizophrénie	9
	A. Définition	9
	B. Symptômes de la schizophrénie	9
	C. Rôle des neurotransmetteurs	10
	D. Autres hypothèses étiologiques	11
	E. Evolution de la pathologie	12
III.	Les antipsychotiques	16
	A. Les antipsychotiques typiques	16
	B. Les antipsychotiques atypiques	17
IV.	La clozapine	19
	A. Indications	19
	B. Pharmacodynamie	19
	C. Effets indésirables et surveillance	20
	1. Toxicité hématologique	20
	2. Toxicité cardiaque	24
	3. Troubles du métabolisme et de la nutrition	26
	4. Sédation	28
	5. Troubles nerveux	28
	6. Troubles digestifs	28
	7. Signes généraux	29
V.	La place de la clozapine aujourd’hui	30
	A. Recommandations	30
	1. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la prise en charge médicamenteuse des patients schizophrènes	30
	2. Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ...	31
	3. American Psychiatric Association (APA)	31
	4. Patient Outcomes Research Team (PORT)	31
	5. Texas Medication Algorithm project (TMAP).....	32
	B. Comparaisons clozapine-autres antipsychotiques	34
	1. Efficacité.....	34
	2. Arrêt du traitement.....	36
	3. Prévention du risque suicidaire.....	37
	4. Rechutes et réhospitalisations.....	38
	C. Etudes rétrospectives sur la clozapine	38

1. Utilisation de la clozapine à l'hôpital de Rennes	39
2. Utilisation de la clozapine en Ile-De-France	40
3. Initiation d'un traitement par clozapine.....	40
D. Conclusion.....	41
VI. Etude rétrospective sur la place de la clozapine au CHRU de Brest.....	42
A. Introduction	42
B. Matériel et méthode	42
1. Objectif de l'étude	42
2. Méthode	42
C. Résultats	45
1. Données sociodémographiques	46
2. Données cliniques.....	47
3. Prise en charge du patient.....	50
4. Traitements antérieurs et/ou associés à la clozapine	54
5. Prescription de la clozapine	61
6. Prescription d'antipsychotiques associés à la clozapine.....	63
D. Discussion.....	66
1. Place de la clozapine.....	66
2. Limites de l'étude	69
3. Comparaison de cette étude par rapport aux autres études nationales de même méthodologie.....	70
VII. Perspectives.....	76
VIII. Conclusion	77
IX. Bibliographie	78
X. Annexe	82

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Facteurs influençant l'observance au traitement	14
Tableau 2 : Antipsychotiques commercialisés en France.....	16
Tableau 3 : Activités dopaminergiques des antipsychotiques	18
Tableau 4 : Prise en charge des patients avant et après initiation de la clozapine.....	45
Tableau 5 : Abus/Dépendance de substances (alcool, drogue, tabac)	50
Tableau 6 : Types de prise en charge du patient avant la prescription de clozapine	51
Tableau 7 : Résultats du test statistique de Mc Nemar.....	51
Tableau 8 : Nombre d'hospitalisations et durée moyenne	52
Tableau 9 : Hébergement des patients.....	53
Tableau 10 : Traitements psychotropes associés à la clozapine	54
Tableau 11 : Nombre et pourcentage de patients sous traitements psychotropes ou correctifs précédents ou associés à la clozapine.....	55
Tableau 12 : Traitements associés à la prescription de clozapine	58
Tableau 13 : Répartition des prescriptions de durée inférieure à six semaines	60
Tableau 14 : Prescriptions d'antipsychotiques antérieures à la prescription de clozapine.....	61
Tableau 15 : Posologies moyennes de la clozapine.....	62
Tableau 16 : Nombre et pourcentage de prescription d'antipsychotiques associés à la clozapine.....	64
Tableau 17 : Nombre d'antipsychotiques associés à la clozapine.....	64
Tableau 18 : Antipsychotiques associés à la clozapine	65
Tableau 19 : Evolution de la prise en charge des patients recevant une association d'antipsychotiques	65
Tableau 20 : Données socio-démographiques des patients de Brest, Rennes et d'Ile-de-France.....	71
Tableau 21 : Traitements psychotropes associés à la clozapine	74

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voies dopaminergiques centrales	11
Figure 2 : Métabolisation de la clozapine.....	21
Figure 3 : Modalités de surveillance de la clozapine.....	23
Figure 4 : Algorithme TMAP de la schizophrénie	33
Figure 5 : Niveau d'étude maximale des patients	46
Figure 6 : Diagnostic	48
Figure 7 : Type de schizophrénie	48
Figure 8 : Lignes de prescription des antipsychotiques.....	59
Figure 9 : Indications de la clozapine.....	62
Figure 10 : Arrêts de la clozapine (n=12).....	63

LISTE DES ABREVIATIONS

AAH	Allocation Adulte Handicapé
BPRS	Brief Psychiatric Rating Scale
CATIE	Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness
CHRU	Centre Hospitalier Régional Universitaire
CUTLASS	Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study
HAS	Haute autorité de Santé
NFS	Numération Formule Sanguine
PANSS	Positive and Negative Score Scale

I. Introduction

La schizophrénie est une maladie psychotique qui touche 400 000 personnes en France et dont 10 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.

Cette pathologie nécessite une prise en charge pluridisciplinaire comportant médecins, psychologues, infirmiers, pharmaciens et éducateurs.

Une prise en charge médicamenteuse, à l'aide de médicaments appelés antipsychotiques, est mise en place pour obtenir une rémission des symptômes.

La clozapine est un antipsychotique qui ne peut être prescrit qu'à partir de la troisième ligne de traitement. Cette restriction d'utilisation est justifiée par la présence d'effets indésirables hématologiques. Un suivi biologique doit être réalisé tout au long du traitement par clozapine.

Par ailleurs, de nombreux auteurs s'interrogent sur l'efficacité de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques ainsi que sur sa place dans la prévention des rechutes et des risques suicidaires.

Des études rétrospectives ont été réalisées dans plusieurs hôpitaux français afin de préciser sa place dans la stratégie thérapeutique proposée par l'établissement pour le traitement de la schizophrénie.

Nous nous sommes interrogés sur l'utilisation de la clozapine au centre hospitalier régional universitaire (CHRU) de Brest en réalisant une revue d'utilisation de ce médicament.

Après avoir décrit la schizophrénie et la classe des antipsychotiques, nous nous intéresserons plus particulièrement à la clozapine. L'étude réalisée au CHRU de Brest sera ensuite présentée et analysée.

II. La schizophrénie

A. Définition

La schizophrénie est caractérisée par un trouble qui doit durer six mois au minimum, dont un moins de délire, d'hallucinations, de désorganisation du discours, de comportement désorganisé ou catatonique ou de symptômes négatifs[1]. Le délire est caractérisé par une interprétation erronée des perceptions ou des expériences. Les délires de persécution sont les plus souvent retrouvés. Les hallucinations peuvent toucher tous les modes sensoriels mais les hallucinations auditives sont les plus fréquentes et les plus caractéristiques de cette pathologie[1].

B. Symptômes de la schizophrénie

Les symptômes de la schizophrénie sont souvent classés en cinq catégories : positifs, négatifs, cognitifs, agressifs et anxio-dépressifs[1].

Les symptômes positifs correspondent aux délires et aux hallucinations. Ils semblent liés à un excès des fonctions normales. Des troubles du langage et du comportement (désorganisation, agitation ou catatonie) peuvent aussi être présents[1].

Il existe cinq principaux symptômes négatifs : l'émoussement affectif, l'alogie (diminution de l'aisance de l'élocution, des pensées, du discours), l'aboulie (diminution de la mise en œuvre d'actes dirigés vers un but), l'anhédonie (incapacité à ressentir du plaisir) et le déficit de l'attention. Ces symptômes sont probablement liés à la réduction de fonctions normales. Ils peuvent être primaires ou secondaires aux symptômes positifs, aux symptômes extrapyramidaux ou à une dépression[1].

Les symptômes cognitifs comprennent le trouble du cours de la pensée, des troubles de l'attention et des troubles du traitement de l'information. Ces trois symptômes cognitifs sont spécifiques de la schizophrénie[1].

Les symptômes agressifs et hostiles comprennent des signes d'hétéro-agressivité tels que des injures voire des agressions. Il existe aussi des signes d'auto-agressivité à type de suicide. La principale difficulté est le contrôle des impulsions. Ces symptômes agressifs sont habituels dans la schizophrénie mais non spécifiques[1].

Enfin, la dépression et l'anxiété sont souvent associées à la schizophrénie. Une humeur dépressive ou anxieuse est fréquemment retrouvée ainsi que des notions de culpabilité, de tensions, d'irritabilité et d'inquiétudes[1].

C. Rôle des neurotransmetteurs

Les neurotransmetteurs, ou neuromédiateurs, sont synthétisés par l'organisme pour transmettre l'influx nerveux entre neurones ou entre un neurone et un autre type cellulaire, par exemple les cellules musculaires.

Un neurotransmetteur, la dopamine, joue un rôle essentiel dans le développement des cinq catégories de symptômes citées ci-dessus selon plusieurs hypothèses.

La dopamine est synthétisée à partir de la tyrosine au niveau des neurones dopaminergiques. Il existe des récepteurs pré et post synaptiques qui interviennent au niveau de la régulation de la neurotransmission dopaminergique : D1, D2, D3, D4 et D5.

Les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson vont se fixer sur les récepteurs D2 et les stimuler tandis que les neuroleptiques, ou antipsychotiques, utilisés dans le traitement de la schizophrénie, vont se fixer sur les récepteurs D2 et les antagoniser.

Il existe deux classes d'antipsychotiques : les antipsychotiques typiques ou de première génération et les antipsychotiques atypiques ou de deuxième génération. Certains antipsychotiques atypiques vont aussi bloquer les récepteurs D1, D3 et D4 mais leur contribution à l'activité clinique de ces médicaments n'est pas connue[1].

Quatre voies dopaminergiques interviennent au niveau du système nerveux central : la voie mésolimbique, la voie mésocorticale, la voie nigrostriée et la voie tubéro-infundibulaire[1].

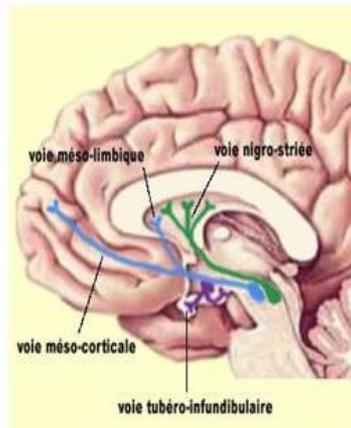


Figure 1 : Voies dopaminergiques centrales

Une hyperactivité dopaminergique au niveau mésolimbique serait à l'origine des signes positifs de la schizophrénie et jouerait aussi un rôle dans l'apparition des signes hostiles et agressifs[1].

Une hypoactivité dopaminergique au niveau mésocortical serait à l'origine des signes négatifs et/ou cognitifs. Ce déficit en dopamine pourrait être primaire ou secondaire à un excès de sérotonine. En effet, ce neurotransmetteur inhibe la libération de dopamine[1].

La voie dopaminergique nigrostriée est aussi une voie dopaminergique majeure. Le blocage des récepteurs D2 par les neuroleptiques entraîne l'apparition d'effets indésirables tels que des syndromes extrapyramidaux.

Enfin, le blocage des récepteurs dopaminergiques au niveau de la voie tubéro-infundibulaire serait à l'origine d'une augmentation de la sécrétion de prolactine ayant pour conséquence une galactorrhée, une aménorrhée et des troubles sexuels[1].

D. Autres hypothèses étiologiques

1. Hypothèse neurodéveloppementale

L'hypothèse neurodéveloppementale s'intéresse à un défaut de développement du cerveau du fœtus au cours des premiers stades de la sélection neuronale et de la migration neuronale[1]. Des mauvaises connexions entre neurones ou une mauvaise migration neuronale pourraient avoir lieu. Ces atteintes entraîneraient un dysfonctionnement des neurones voire leur mort.

Il s'agirait d'un processus dégénératif dont les effets cliniques n'apparaîtraient qu'à la fin de l'adolescence lors de modifications neuronales normalement effectuées par le cerveau mais qui, chez les patients schizophrènes, mettraient en évidence ces aberrations.

Les patients ayant présenté des complications obstétricales telles qu'une infection virale ou un retard de croissance fœtale ont plus de risque de développer une schizophrénie, ce qui accrédite cette hypothèse [1]. Des pathologies auto-immunes chez la mère pourraient aussi intervenir.

Toutes ces anomalies contribueraient de manière complexe à développer une vulnérabilité envers la schizophrénie. Toutefois, celle-ci n'apparaîtrait qu'en présence d'un facteur environnemental critique.

2. Hypothèse neurodégénérative

Une autre hypothèse, l'hypothèse neurodégénérative, étudie la présence d'anomalies structurales et fonctionnelles au niveau du cerveau[1]. Il pourrait exister une perte progressive des fonctions neuronales au cours de la maladie. Ce mécanisme impliquerait les neurones glutamatergiques. Il existerait une activité excitatrice au niveau des neurones glutamatergiques. Cette activité en excès entraînerait un phénomène d'excitotoxicité responsable de la dégénérescence des neurones. Ce phénomène expliquerait le déclin progressif des patients atteints de schizophrénie.

Cette hypothèse pourrait être couplée à l'hypothèse neurodéveloppementale.

E. Evolution de la pathologie

Les symptômes de la schizophrénie vont apparaître progressivement.

Les premiers symptômes apparaissent à la fin de l'adolescence, début de l'âge adulte[1]. Il s'agit d'un stade prodromique avec une « bizarrerie » puis des symptômes négatifs apparaissent à la fin de l'adolescence. La phase active de la maladie commence au début de la deuxième décennie et se poursuit au cours de la troisième décennie. Des symptômes positifs vont alors apparaître[1]. L'évolution de la maladie est le plus souvent marquée par des rechutes. Le patient ne retrouve pas son niveau antérieur de fonctionnement après chaque rechute. Au cours de la quatrième décennie, on observe une stabilité de la maladie, avec un fonctionnement social faible et les symptômes négatifs sont les plus souvent retrouvés[1].

Plusieurs auteurs se sont intéressés au phénomène de rechute [2-6]. La rechute était définie comme la réapparition d'une symptomatologie aiguë après une phase de rémission partielle ou totale [2]. Les rechutes étaient le plus souvent évaluées par les taux de réhospitalisation des patients [2, 3]. Le risque de rechute après un premier épisode psychotique variait selon les études. En effet, M Alvarez-Jimenez et coll. ont réalisé une méta-analyse en prenant en compte 29 études, ce qui a permis d'inclure 3978 patients. Ces auteurs ont retrouvé que le risque de rechute était compris entre 28 et 54% au cours des trois premières années suivant le premier épisode psychotique [3]. De plus, ils ont montré que le risque de réhospitalisation était compris entre 26 et 83% au cours des huit premières années après ce premier épisode. Les auteurs ont aussi mis en évidence des facteurs de risque significatifs de rechutes : la non-adhérence au traitement, l'abus de substance, l'attitude critique des soignants et un faible score PAS (*Premorbid Adjustment Scale*) [3]. Ce score évalue le fonctionnement social du patient avant l'apparition des symptômes de la maladie. Il prend en compte l'isolement social du patient, la capacité de fonctionnement du patient en dehors de la famille, les relations avec les autres enfants ou adolescents ainsi que la capacité de former des relations intimes avec d'autres personnes [7].

Wiersma et coll. ont réalisé une étude sur l'évolution de la schizophrénie chez 82 patients [4, 8]. Ils ont relevé une progression de la pathologie au cours des épisodes de rechutes [4, 8]. En effet, ils avaient calculé les pourcentages des symptômes positifs et négatifs résiduels après traitement par antipsychotique. Lors du premier épisode psychotique, ce pourcentage s'élevait à 27%. Les auteurs avaient montré que ce pourcentage augmentait à chaque rechute. Le pourcentage de symptômes résiduels s'établissait ainsi à 47% après le quatrième épisode psychotique. Ainsi, le patient ne retrouvait pas son fonctionnement antérieur après chaque rechute. Les auteurs avaient aussi mis en évidence qu'à l'exception du premier épisode psychotique qui durait vingt mois, la durée moyenne des épisodes psychotiques augmentait au fil des rechutes. Ainsi, le deuxième épisode durait en moyenne neuf mois, le troisième quinze mois et le quatrième vingt-sept mois [4].

La mauvaise observance du traitement était un des facteurs de risque de rechutes.

Une enquête a été réalisée entre janvier et mars 2010 auprès de 4722 psychiatres de 36 pays d'Europe, du Proche-Orient et d'Afrique [9]. Les psychiatres répondaient à un questionnaire sur leur perception de l'observance de leurs patients au traitement.

L'évaluation de l'observance du traitement était réalisée à chaque visite par 76% des psychiatres. Dans 77% des cas, les psychiatres s'informaient sur l'observance du traitement directement auprès des patients et dans 66% des cas auprès de l'entourage du patient. Quarante pour cent des psychiatres estimaient que plus de la moitié de leurs patients nécessitait l'aide de leur entourage pour la prise des médicaments.

Les psychiatres considéraient que 47% des patients étaient observants, c'est-à-dire qu'ils prenaient plus de 90% de leur traitement. Les psychiatres estimaient aussi que 32% des patients étaient partiellement observants c'est-à-dire qu'ils prenaient entre 30 et 90% de leur traitement. Enfin, les psychiatres pensaient que 21% des patients étaient non observants et qu'ils prenaient moins de 30% de leur traitement.

Les psychiatres devaient aussi donner leur point de vue sur les causes de cette mauvaise observance. Le manque de conscience des troubles expliquaient ce phénomène pour 36% des psychiatres. Cette explication était suivie par le fait que les patients se sentant mieux ne trouvaient plus nécessaire de prendre leur traitement (26%) et par les effets indésirables dus aux antipsychotiques (22%). Enfin, lorsque les psychiatres détectaient un problème d'observance 46% des professionnels changeaient d'antipsychotique et initiaient un traitement par un antipsychotique injectable à action prolongée.

Haddad et coll. ont réalisé une revue de littérature sur le problème de l'observance du traitement. Ils se sont intéressés aux facteurs influençant l'observance ou non au traitement [10, 11]. Ces facteurs sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous.

Facteurs liés au patient	Manque de conscience des troubles, attitude par rapport à la maladie et aux médicaments, adhérence ou non au traitement antérieurs
Facteurs liés au médicament	Efficacité, effets secondaires, fréquence des prises, co-prescriptions et complexité du traitement, expérience personnelle du patient envers les traitements antipsychotiques déjà reçus
Facteurs liés à la maladie	Dégradation cognitive, présence de symptômes positifs et négatifs, dépression, abus de substance
Facteurs liés aux professionnels de santé	Alliance thérapeutique, communication, facilité de rendez-vous, attitude des professionnels par rapport au médicament

Tableau 1 : Facteurs influençant l'observance au traitement

Charpentier et coll. ont proposé des solutions afin d'améliorer l'observance médicamenteuse [12]. La stratégie médicamenteuse devait être personnalisée en tenant compte de la pathologie

du patient et du contexte de sa demande. Les médecins recommandaient de simplifier les ordonnances en rationalisant le nombre de médicaments prescrits, le nombre de prises et le nombre de comprimés par prise. Ils proposaient ainsi d'utiliser une monothérapie à dose minimale comme prescription standard. Ils recommandaient aussi de procéder à une surveillance régulière de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

Les médecins insistaient aussi sur l'importance de la mise en place d'une alliance thérapeutique entre le médecin et le patient. Cette alliance thérapeutique visait à maintenir l'observance médicamenteuse au cours des différentes phases de la maladie tout en travaillant avec le patient sur l'amélioration de son autonomie par rapport aux prescriptions médicamenteuses.

P. Haddad et coll. ont aussi proposé des stratégies pour améliorer l'observance au traitement [11]. Ils recommandaient d'associer le patient au choix du traitement quand cela était possible. Les auteurs recommandaient aussi d'informer les patients sur les effets indésirables du traitement avant de débiter celui-ci. Ils proposaient de surveiller la tolérance du traitement à chaque visite et de prescrire un traitement correcteur ou de changer d'antipsychotiques si besoin.

Par ailleurs, les auteurs proposaient des interventions psychosociales. Une éducation pouvait être proposée au patient et à son entourage sur ses troubles. Une éducation thérapeutique était aussi recommandée. Toutefois, les auteurs expliquaient qu'informer le patient ne suffisait pas pour améliorer l'observance. Ils conseillaient l'organisation d'exercices pratiques au sein de ces formations, ainsi que la mise en place de thérapies cognitivo-comportementales pour améliorer l'observance.

La Haute Autorité de Santé (HAS) recommandait en 2007 la mise en place de séances de psychoéducation pour le patient et son entourage [13]. Des informations concernant la pathologie et les traitements devaient être transmises au cours de ces séances. L'assimilation des connaissances devait être effectuée. Aucun exercice pratique n'était proposé.

En conclusion, l'observance médicamenteuse est très importante pour diminuer le risque de rechutes. Les antipsychotiques constituent le traitement de première intention de la schizophrénie et leur utilisation dans le respect des recommandations est primordiale pour obtenir une rémission des symptômes.

III. Les antipsychotiques

Les antipsychotiques sont utilisés dans le traitement de la schizophrénie. Il en existe deux classes : les neuroleptiques typiques et les antipsychotiques atypiques.

Antipsychotiques typiques	Antipsychotiques atypiques
Chlorpromazine LARGACTIL®	Amisulpride SOLIAN®
Cyamémazine TERCIAN®	Aripiprazole ABILIFY®
Flupentixol FLUANXOL®	Clozapine LEPONEX®
Fluphénazine MODECATE®	Olanzapine ZYPREXA®
Halopéridol HALDOL®	Palipéridone XEPLION®
Lévomépromazine NOZINAN®	Pimozide ORAP®
Loxapine LOXAPAC®	Quétiapine XEROQUEL®
Pipampérone DIPIPERON®	
Pipotiazine PIPORTIL®	
Propériciazine NEULEPTIL®	
Sulpiride DOGMATIL®	
Zuclopenthixol CLOPIXOL®	

Tableau 2 : Antipsychotiques commercialisés en France

A. *Les antipsychotiques typiques*

Les neuroleptiques typiques ont été les premiers découverts. Ces neuroleptiques agissent en inhibant les voies dopaminergiques au niveau du système nerveux central en se fixant sur les récepteurs D2. Ils vont inhiber l'hyperactivité dopaminergique au niveau mésolimbique et donc diminuer les symptômes positifs de la schizophrénie.

Toutefois, ils vont aussi bloquer les trois autres voies dopaminergiques ce qui va entraîner des effets indésirables.

En bloquant la transmission dopaminergique de la voie mésocorticale, ils vont accentuer les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Ils vont aussi entraîner l'apparition de troubles moteurs appelés symptômes extrapyramidaux (SEP) en bloquant la transmission dopaminergique de la voie nigrostriée puis des dyskinésies tardives lors d'administration au long cours.

Le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 au niveau de la voie tubéro-infundibulaire va entraîner une hyperprolactinémie. Une aménorrhée, une galactorrhée, des troubles sexuels peuvent alors survenir.

Les neuroleptiques typiques vont aussi se fixer sur d'autres récepteurs, entraînant d'autres effets indésirables. Ils vont ainsi antagoniser les récepteurs muscariniques M1, ce qui entraîne une vision floue, une constipation, une sécheresse buccale et une somnolence. Après blocage des récepteurs histaminiques H1, une prise de poids et une somnolence peuvent apparaître tandis que la liaison antagoniste avec les récepteurs $\alpha 1$ peut entraîner une hypotension artérielle, des vertiges et une somnolence.

B. Les antipsychotiques atypiques

Les antipsychotiques atypiques vont, eux, tenter d'inhiber les symptômes positifs de la schizophrénie tout en améliorant les symptômes négatifs et en diminuant les effets indésirables des neuroleptiques typiques. Pour cela, ils vont agir à la fois sur les récepteurs dopaminergiques D2 et sur des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A. En effet, la sérotonine inhibe la libération de dopamine et l'inhibition des récepteurs sérotoninergiques va donc entraîner une augmentation de la libération de la dopamine. La sérotonine agit de manière différente d'une voie dopaminergique à une autre ce qui va permettre d'agir sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie tout en diminuant les effets indésirables retrouvés avec les neuroleptiques typiques.

Au niveau de la voie mésolimbique, l'action inhibitrice sur les récepteurs 5-HT2A n'est pas suffisante pour inverser l'antagonisme sur les récepteurs D2. La libération de dopamine est donc toujours inhibée, ce qui permet de diminuer les symptômes positifs.

Au niveau de la voie mésocorticale, l'antagonisme sérotoninergique va permettre d'antagoniser l'inhibition des récepteurs dopaminergiques et donc d'augmenter la libération de dopamine ce qui va permettre d'atténuer les symptômes négatifs de la schizophrénie.

Le même mécanisme est retrouvé au niveau de la voie nigrostriée, ce qui permet d'inverser l'effet antagoniste D2. Les symptômes extrapyramidaux vont ainsi régresser, voire être absents lors d'un traitement par antipsychotique atypique.

Enfin, une levée de l'effet antagoniste D2 est retrouvée au niveau de la voie tubéro-infundibulaire. En théorie, cela permet donc de diminuer l'hyperprolactinémie liée au blocage de ces récepteurs. En pratique, cet effet varie d'un antipsychotique à un autre. Tous les antipsychotiques atypiques entraînent une hyperprolactinémie mais cette augmentation est quantitativement différente selon les molécules. Plus la molécule et son récepteur D2 sont rapidement dissociés plus l'effet sera faible. Ainsi, la clozapine et l'olanzapine entraînent une augmentation transitoire de la sécrétion de prolactine après la prise du traitement. Le taux de prolactine est revenu à la normale avant la prise suivante et il n'est donc pas retrouvé d'effet cumulatif [14].

Les antipsychotiques atypiques vont aussi se lier à d'autres récepteurs dopaminergiques, aux récepteurs sérotoninergiques, noradrénergiques $\alpha 1$ et $\alpha 2$, cholinergiques muscariniques et histaminergiques 1. Ils peuvent aussi entraîner le blocage de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Chaque antipsychotique atypique va se lier de manière spécifique sur certains de ces récepteurs, entraînant des profils d'action différents selon les molécules.

Voie	Antipsychotique typique	Antipsychotique atypique
Mésolimbique	Diminution des symptômes positifs	Diminution des symptômes positifs
Mésocorticale	Accentuation des symptômes négatifs	Diminution des symptômes négatifs
Nigrostriée	Apparition de symptômes extrapyramidaux	Diminution voire absence des symptômes extrapyramidaux
Tubéro-infundibulaire	Hyperprolactinémie	Diminution de l'hyperprolactinémie

Tableau 3 : Activités dopaminergiques des antipsychotiques

IV. La clozapine

A. Indications

La clozapine est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement des schizophrénies résistantes au traitement. Elle est aussi prescrite chez les patients schizophrènes présentant des signes neurologiques sévères, impossibles à corriger, avec les autres antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques.

La clozapine peut également être utilisée dans le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de la maladie de Parkinson, après l'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

B. Pharmacodynamie

La clozapine est un antipsychotique atypique. Elle possède une activité antisérotoninergique en se fixant sur les récepteurs 5-HT_{2a}.

La clozapine a aussi une activité antidopaminergique. Il existe une activité inhibitrice des récepteurs D₂ qui jouent un rôle dans la schizophrénie. Elle inhibe aussi les récepteurs D₁, D₃ et D₄ et D₅.

Des activités alpha-adrénergique, anticholinergique et antihistaminique sont retrouvées. La clozapine se fixe aussi sur d'autres récepteurs sérotoninergiques tels que les récepteurs 5HT_{2C}, 5HT₃, 5HT₆ et 5HT₇.

Les effets cliniques de la clozapine sont multiples. Elle est efficace sur les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie via son action à la fois sur les récepteurs 5HT_{2a} et D₂. Une amélioration du fonctionnement cognitif a aussi été décrite, ainsi qu'une sédation rapide et intense. À l'inverse des neuroleptiques typiques, la clozapine entraîne peu ou pas d'hyperprolactinémie, ce qui diminue la fréquence des effets indésirables tels que la gynécomastie ou l'aménorrhée. Enfin, la clozapine induit moins de symptômes extrapyramidaux que les neuroleptiques typiques [1].

C. Effets indésirables et surveillance

La clozapine peut entraîner de nombreux effets indésirables. Certains de ces effets vont nécessiter la mise place d'une surveillance du traitement.

1. Toxicité hématologique

La clozapine peut être responsable de l'apparition d'une leucopénie, d'une neutropénie voire d'une agranulocytose. Une leucopénie est définie par une diminution du nombre de leucocytes dont la valeur devient inférieure à $3500/\text{mm}^3$. Une neutropénie est caractérisée, quant à elle, par une diminution du nombre de polynucléaires neutrophiles (PNN) dont la valeur devient inférieure à $1500/\text{mm}^3$. Lorsque cette dernière chute à $500/\text{mm}^3$, on parle d'agranulocytose.

Les fréquences d'apparition d'une neutropénie ou d'une agranulocytose sont de l'ordre de 3% et de 0.8% respectivement [15]. Le risque d'apparition d'une neutropénie ou d'une agranulocytose est maximal entre six et dix-huit semaines de traitement [16]. Dans certains cas, la neutropénie est transitoire et se résout spontanément. A contrario, certaines neutropénie évoluent vers une agranulocytose [15].

Neutropénie et agranulocytose entraînent une augmentation du risque de développement de pathologies infectieuses. Ce risque est d'autant plus important que le taux de PNN est bas.

a) Mécanisme

Le mécanisme expliquant l'apparition de cet effet indésirable n'est pas clairement défini aujourd'hui [15].

Tout commence avec la formation d'un ion nitrenium dérivé de la clozapine et de ses métabolites. Certains auteurs expliquent que cet ion provient de l'oxydation de ces molécules par une monooxygénase FMO3 (flavine monooxygénase-3) [16]. Il existe un polymorphisme de cet enzyme, ce qui peut contribuer à la variabilité de l'apparition de cette toxicité hématologique. D'autres auteurs expliquent la formation de l'ion nitrenium par l'action du système NADPH/myéloperoxydase qui va activer les polynucléaires neutrophiles qui vont alors générer du peroxyde d'hydrogène qui va oxyder la clozapine et ses métabolites [15].

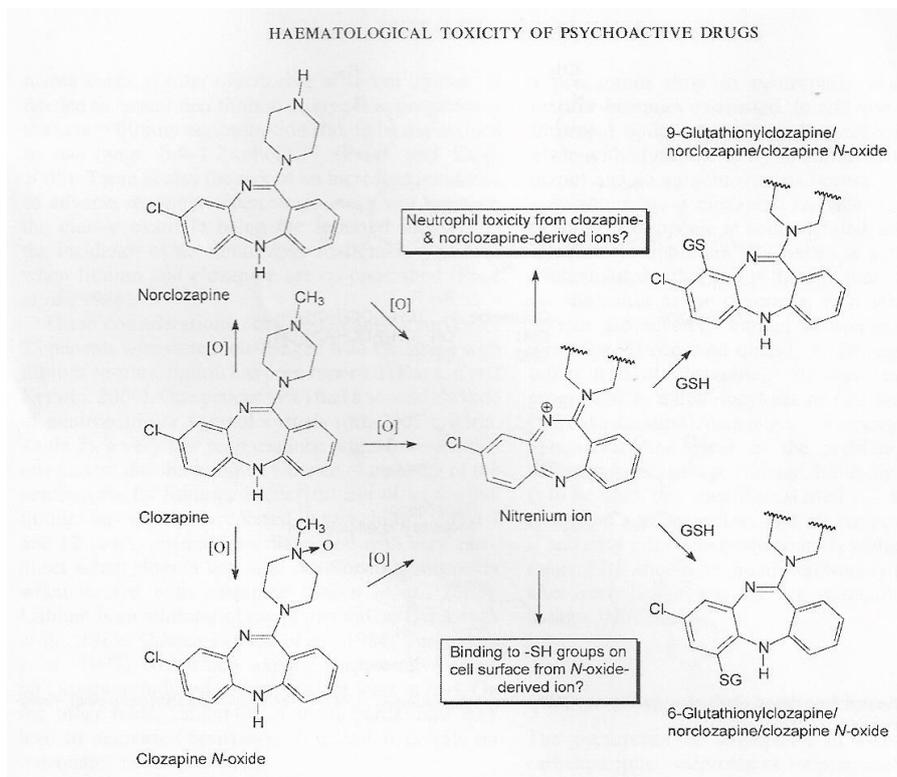


Figure 2 : Métabolisme de la clozapine

Cet ion est détecté à l'aide du glutathion réduit. Dans le cas contraire, il présente une toxicité envers les polynucléaires neutrophiles. Plusieurs mécanismes d'actions sont évoqués afin d'expliquer cet effet.

La première hypothèse consiste en l'apparition d'une réponse immunitaire contre les polynucléaires neutrophiles. Des anticorps anti-polynucléaires neutrophiles seraient générés suite à la fixation des ions nitrenium sur des protéines des polynucléaires neutrophiles. C'est ainsi que des patients qui avaient des antécédents de leuconéutropénie sous clozapine, à qui ce médicament avait été réadministré ont connu à nouveau des épisodes de leuconéutropénie. Ceux-ci étaient caractérisés par une sévérité plus importante et une apparition plus précoce que le précédent épisode, ce qui, selon R. Flanagan et L. Dunk, justifie cette hypothèse [16].

La deuxième hypothèse consiste en l'apparition d'une apoptose dirigée contre les polynucléaires neutrophiles. Les ions nitrenium induiraient un stress oxydatif conduisant à

l'apoptose des polynucléaires. De plus, l'expression de gènes proapoptotiques serait stimulée chez les patients sous clozapine [17, 18].

L'ion nitrenium n'est pas une conséquence exclusive du métabolisme de la clozapine. Il peut aussi apparaître avec l'olanzapine. Toutefois, tous les métabolites de l'olanzapine ne peuvent pas être oxydés en ion nitrenium et ces métabolites s'accumulent moins dans l'organisme que ceux de la clozapine. Ces facteurs vont ainsi limiter l'exposition à cet ion [15].

Enfin, certains facteurs génétiques, autres que les gènes proapoptotiques, pourraient intervenir et expliquer pourquoi certains patients développent une neutropénie sans conséquence tandis qu'une agranulocytose apparaît chez d'autres patients. Toutefois, ces facteurs ne sont pas clairement identifiés aujourd'hui [15].

b) Surveillance

Cet effet indésirable va entraîner la mise en place d'une surveillance du traitement dès son instauration. La monographie de cette molécule décrit les modalités de cette surveillance. Le traitement par clozapine ne peut être débuté que si le nombre de leucocytes est supérieur à $3500/\text{mm}^3$ et le nombre de polynucléaires neutrophiles supérieur à $2000/\text{mm}^3$. Toutefois, certains auteurs se demandent si ces critères ne devraient pas être aménagés pour tenir compte notamment de la neutropénie physiologique constitutionnelle. Une numération formule sanguine (NFS) est ensuite réalisée une fois par semaine au cours des dix-huit premières semaines de traitement puis la NFS est contrôlée mensuellement. Les valeurs normales de la NFS ainsi que celles devant alerter le prescripteur sont résumées ci-dessous. Toutes ces valeurs ainsi que les posologies sont consignées dans un carnet de surveillance, signé par le médecin et par le pharmacien. En cas d'arrêt du traitement pour cause de leuconeutropénie ou d'agranulocytose, la monographie du produit signale que le patient ne devra jamais être à nouveau remis sous clozapine.

MODALITÉS DE SURVEILLANCE

Une Numération Formule Sanguine (NFS) par semaine durant les 18 premières semaines de traitement par Leponex® puis une Numération Formule Sanguine au moins une fois par mois, pendant toute la durée du traitement par Leponex®

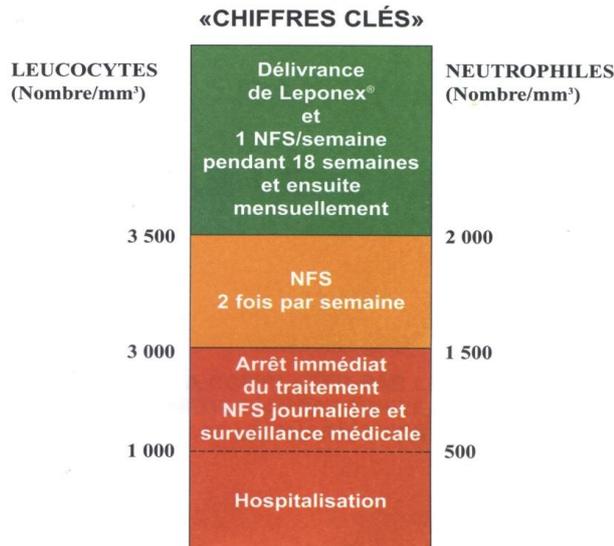


Figure 3 : Modalités de surveillance de la clozapine

Une surveillance clinique doit aussi être exercée. Le patient doit être informé des risques d'infection, des principaux symptômes correspondants (fièvre...) et doit consulter en cas d'apparition de ces derniers.

c) Reprise de la clozapine après une neutropénie ou une agranulocytose

Plusieurs articles se sont intéressés aux cas où la clozapine a été prescrite malgré des antécédents de neutropénie ou d'agranulocytose. Manu P. et coll. se sont interrogés sur ces prescriptions de clozapine [19]. La clozapine a été represcrite chez 112 patients ayant des antécédents de neutropénie. La reprise de ce traitement s'est déroulée sans incident chez 78 patients. Les autres patients ont développé à nouveau une neutropénie entre 0,9 et 156 semaines de traitement. Les troubles hématologiques ont été plus sévères que la première fois chez 15 patients.

La clozapine a parfois été prescrite en association afin de prévenir une nouvelle toxicité hématologique [15, 16, 19]. Ainsi, le lithium a été associé à la clozapine chez 35 patients. Cette molécule a été choisie car elle inhibe la myéloperoxydase, ce qui empêche, du moins en partie, la formation de l'ion nitrenium. La clozapine a tout de même été arrêtée pour deux d'entre eux pour cause de neutropénie. La clozapine a aussi été associée au facteur de croissance G-CSF (*Granulocyte colony-stimulating factor*) chez onze patients et sept d'entre eux ont pu continuer le traitement sans qu'une nouvelle neutropénie apparaisse.

Les résultats d'une nouvelle prescription de clozapine après une agranulocytose ne sont pas aussi satisfaisants. Seuls 20% des patients ont pu continuer le traitement. Les raisons de cette différence ne sont pas encore entièrement connues aujourd'hui mais il est possible que les facteurs génétiques interviennent [19].

2. Toxicité cardiaque

La clozapine peut aussi être responsable de l'apparition de troubles cardiaques.

a) Torsades de pointe

Les antipsychotiques typiques et atypiques présentent un risque d'apparition de torsades de pointe au cours du traitement. Il s'agit d'une tachycardie ventriculaire potentiellement mortelle associée à un allongement de l'espace QT au niveau du tracé de l'électrocardiogramme. Une méta-analyse de S. Leucht comparant l'efficacité et la tolérance de quinze antipsychotiques indiquait que tous les antipsychotiques ne présentaient pas le même risque d'apparition de cet effet indésirable [20]. En effet, la clozapine, de même que la chlorpromazine, n'entraînaient pas de torsade de pointe du fait de leur mécanisme d'action [20]. Cette étude montrait que l'amisulpride, la rispéridone, l'olanzapine, quétiapine et l'halopéridol entraînent des allongements de l'espace QT.

Toutefois, les auteurs d'une autre revue de littérature se sont intéressés aux déclarations de pharmacovigilance concernant les torsades de pointe et les allongements de l'espace QT ainsi que les arythmies ventriculaires et les morts subites [21]. Les données ont été recueillies sur une période de sept ans à l'aide du système FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) qui collecte les déclarations de pharmacovigilance des États-Unis ainsi que les données

concernant les effets indésirables graves déclarés en Europe. Une classification a été établie selon le nombre de cas déclarés. Neufs antipsychotiques dont six atypiques ont été décrits comme possédant un risque élevé d'apparition de torsade de pointe. La clozapine ainsi que la cyamémazine, l'olanzapine, l'amisulpride, la chlorpromazine, l'halopéridol, la quétiapine et la rispéridone étaient inscrits sur cette liste. Entre 2004 et 2010, 178 cas d'allongement de l'espace QT/ torsade de pointe et 900 cas d'arythmie ventriculaire / morts subites impliquant la clozapine ont été déclarés et 8.4% de ces déclarations provenaient de la France. Malheureusement, l'article ne précisait pas l'imputabilité de la clozapine ce qui diminuait l'impact de ces données.

b) Myocardite

Une inflammation du muscle cardiaque, dite myocardite, peut apparaître [22-26]. L'incidence de cet effet indésirable n'est pas connue avec précision. Elle variait entre 0.17% et 9.6% selon une revue de littérature effectuée par De Berardis et coll[22]. Plusieurs autres études avaient montré que le risque de développer une myocardite au cours d'un traitement par clozapine était compris entre 0.015% et 0.188% [22, 25]. La myocardite apparaissait le plus souvent en début de traitement : 75% des myocardites étaient retrouvées au cours du premier mois de traitement et 85% au cours des deux premiers mois [22, 25, 26].

Les signes cliniques retrouvés au cours d'une myocardite sont variés et non spécifiques. Des signes pseudo-grippaux, une fatigue, des signes respiratoires, cardiovasculaires et gastro-intestinaux sont notamment décrits. Ainsi, une tachycardie persistante au repos, une fièvre et une douleur au niveau de la poitrine ont été retrouvées dans 32 à 49% des cas. Il existe aussi une perturbation du bilan biologique. Une hyperéosinophilie, une leucocytose, une augmentation de la valeur de la protéine C réactive (CRP) et des troponines ont été ainsi mises en évidence dans 66% des cas [22].

Plusieurs mécanismes ont été évoqués pour expliquer ce phénomène [22, 23, 25-27]. La première hypothèse consistait en l'apparition d'une hypersensibilité de type I. La présence d'immunoglobulines de type E dirigées contre le médicament avait été observée, ce qui justifiait cette hypothèse [22, 23].

Devarajan et coll. présentaient un deuxième mécanisme[27]. Ils supposaient que la myocardite ne touchait qu'une sous-population précise de patients, à savoir les patients présentant un déficit en enzymes du cytochrome P450 CYP1A2 et CYP1A3. Ces enzymes

interviennent lors du métabolisme de la clozapine. Ce déficit serait donc responsable d'une accumulation du médicament dans l'organisme. La myocardite serait alors due à l'action anticholinergique de la molécule qui serait à l'origine d'une toxicité directe au niveau du myocarde.

Si une myocardite est suspectée, la monographie de la clozapine précise que le traitement doit être arrêté immédiatement et le patient doit être adressé en urgence à un cardiologue. Le plus souvent, l'arrêt de la clozapine et un traitement médicamenteux à l'aide notamment de β -bloquants, d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion et de diurétiques permettent la régression de cette myocardite [22]. Si un patient développe une myocardite, la monographie précise que la clozapine ne doit pas être prescrite.

c) Cardiomyopathie

Enfin, une cardiomyopathie peut apparaître sous clozapine [23, 28]. Cette pathologie correspond à un ensemble d'atteintes myocardiques dépourvues d'affections valvulaires, coronaires, congénitales, pulmonaires ou péricardiques associées. Alawami et coll. ont effectué une revue de littérature [28]. Ils ont retrouvé 37 articles qui décrivaient 26 cas de cardiomyopathie. Les estimations de l'incidence variaient entre 0.02% et 0.1%. Cet effet indésirable apparaissait entre trois semaines et 4 ans après l'instauration du traitement même si la majorité des cas avaient eu lieu entre six et neuf mois de traitement. Plusieurs signes cliniques avaient été retrouvés tels qu'un essoufflement (60%), des palpitations (36%), une toux (16%), une fatigue (16%), une douleur dans la poitrine (8%). La mise en évidence d'une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire avait permis d'établir le diagnostic. Le taux de mortalité variait selon les études entre 12.5% et 24%. Le traitement avait constitué en l'arrêt de la clozapine et la mise en place d'un traitement symptomatique à l'aide de diurétiques, de bêtabloquants et d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion. La monographie précise que la clozapine ne doit alors plus être utilisée chez ces patients.

3. Troubles du métabolisme et de la nutrition

La clozapine est aussi responsable de l'apparition de troubles du métabolisme et de la nutrition.

a) Prise de poids

Une prise de poids peut être constatée. Cette prise de poids est consécutive au blocage des récepteurs histaminergiques et ce phénomène peut être aggravé par l'activité antagoniste 5HT_{2C}.

Une méta-analyse de S. Leucht [20] s'est intéressée à ce phénomène en comparant les prises de poids observées lors d'un traitement par antipsychotique. Quinze antipsychotiques ont été comparés. En moyenne, seules la zotépine et l'olanzapine étaient responsables d'une prise de poids supérieure à celle de la clozapine. Toutefois, les prises de poids les plus importantes sous clozapine étaient supérieures à celles enregistrées avec tous les autres antipsychotiques comparés. Allison et coll. ont réalisé une méta-analyse sur les prises de poids lors d'un traitement par antipsychotique [29]. Les auteurs ont inclus dans leur études 81 articles ce qui a permis d'étudier 418 résultats de modifications de poids lors d'un traitement par antipsychotiques. Les auteurs décrivaient une prise de poids égale à 4.45kg en moyenne après dix semaines de traitement par clozapine [29].

Les résultats des méta-analyses sont contradictoires. L'analyse de S. Leucht montrait que la clozapine entraînait une prise de poids significativement plus importante que l'halopéridol, l'aripiprazole et l'amisulpride mais cette différence n'était plus significative avec la rispéridone [20]. Une autre méta-analyse réalisée par Rummel-Kluge et coll. a comparé les prises de poids retrouvées lors d'un traitement par clozapine, quétiapine, olanzapine ou rispéridone. Cette étude a montré au contraire que la prise de poids était significativement plus importante avec la clozapine par rapport à la rispéridone. Les différences n'étaient pas significatives lors des comparaisons clozapine-olanzapine et clozapine- quétiapine [30].

b) Autres

Une altération de la tolérance au glucose et/ou le développement ou l'exacerbation d'un diabète peuvent aussi survenir. La survenue de cet effet indésirable est comparable entre la clozapine et l'olanzapine et entre la clozapine et la rispéridone [30, 31].

Enfin, une hypertriglycémie et une hypercholestérolémie peuvent survenir. A. Lobos et coll. ont réalisé une méta-analyse qui a inclus 27 essais randomisés comprenant 3099 patients [31]. Cette étude avait pour objectif de comparer les effets indésirables de la clozapine à ceux

des autres antipsychotiques. Les auteurs ont montré qu'il existait une différence significative entre la clozapine et la rispéridone au sujet de l'hypertriglycémie [31].

4. Sédation

Une sédation serait une conséquence de l'action antihistaminique et anticholinergique de la clozapine. La méta-analyse de S. Leucht a montré que cette sédation est plus marquée avec la clozapine qu'avec les autres antipsychotiques, qu'ils soient typiques ou atypiques. Seule la chlorpromazine présente une sédation comparable à celle de la clozapine [20].

5. Troubles nerveux

La clozapine va abaisser le seuil épiléptogène de manière dose-dépendante. Elle peut entraîner l'apparition de myoclonies ou de crises généralisées. Ces signes sont plus souvent retrouvés lorsque la posologie de la clozapine est augmentée rapidement ou chez les patients souffrant d'épilepsie. Dans ce dernier cas, un traitement anticonvulsivant doit être mis en place, la carbamazépine devant être évitée car elle possède une activité myélosuppressive.

6. Troubles digestifs

Une constipation et une sialorrhée sont souvent retrouvées, ainsi que des nausées, des vomissements, une anorexie, une sécheresse de la bouche et une dysphagie. Plus rarement, une occlusion intestinale voire un fécalome peuvent survenir. Ces effets sont liés à l'activité anticholinergique de la clozapine. De ce fait, il existe des interactions médicamenteuses avec les médicaments antiparkinsoniens utilisés pour lutter contre les signes extrapyramidaux liés à la prise de clozapine.

7. Signes généraux

Une fatigue, une fièvre, une hyperthermie bénigne, des perturbations de la sudation et de la régulation thermique surviennent fréquemment. Plus rarement, certains patients ont développé un syndrome malin des neuroleptiques. Ce syndrome comprend des signes cliniques tels qu'une hyperthermie, une déshydratation massive, une rigidité, des contractures, des troubles de la conscience (convulsions) ainsi que des perturbations biologiques (hyperleucocytose, troubles électrolytiques, élévation des CPK musculaires entraînant une rhabdomyolyse). Ce syndrome peut survenir quel que soit l'antipsychotique utilisé, à n'importe quelle posologie, pendant ou après le traitement. Ce syndrome peut entraîner le décès du patient par collapsus cardio-vasculaire et/ou insuffisance rénale aigüe.

V. La place de la clozapine aujourd'hui

Plusieurs recommandations ont été rédigées afin de préciser les modalités de prise en charge médicamenteuse de la schizophrénie.

A. Recommandations

1. Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la prise en charge médicamenteuse des patients schizophrènes

En 2007, la HAS a établi des recommandations sur les modalités de prise en charge de la schizophrénie dont les antipsychotiques constituent le traitement de référence [13].

Il est recommandé d'utiliser les antipsychotiques atypiques en première intention, notamment chez les adolescents. Ce choix est argumenté par le fait que les antipsychotiques atypiques ont un meilleur profil de tolérance neurologique par rapport aux neuroleptiques typiques. Ces derniers peuvent tout de même être choisis en première intention s'ils ont déjà été prescrits au cours d'un précédent épisode et qu'ils ont été efficaces et bien tolérés. Après un premier épisode, le traitement antipsychotique doit être continué pendant au moins deux ans.

Une monothérapie doit être privilégiée. Toutefois, une association d'antipsychotiques peut être utilisée, notamment lors de l'échec de la monothérapie ou lors d'une substitution d'un antipsychotique par un autre. Cette association doit être réévaluée régulièrement afin de s'assurer de sa tolérance et de sa pertinence.

Les neuroleptiques retardés injectables peuvent être utilisés pour la prévention des rechutes chez les patients peu ou pas observants.

Selon ces recommandations, la clozapine ne peut être utilisée que dans deux situations.

Tout d'abord, elle peut être prescrite dans le cadre des schizophrénies résistantes c'est-à-dire, lorsqu'aucune amélioration clinique n'est observée malgré l'utilisation successive de deux antipsychotiques, dont au moins un antipsychotique atypique. Ces antipsychotiques doivent être utilisés à une posologie efficace pendant une durée suffisante. La durée suffisante est définie comme au minimum six semaines de traitement. Les raisons d'un échec thérapeutique lié à une mauvaise observance, une conduite addictive, des interactions médicamenteuses, une pathologie organique doivent être recherchées avant d'envisager la prescription de clozapine.

2. Recommandations du National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Le 12 février 2014, le NICE a émis des recommandations sur la prise en charge des patients adultes souffrant de psychose et de schizophrénie[32]. La clozapine peut être proposée en cas de schizophrénie résistante après essai de deux antipsychotiques, dont au moins un atypique.

Il existe quelques différences par rapport aux recommandations françaises. Le premier antipsychotique prescrit n'est, en effet, pas obligatoirement un antipsychotique atypique. Le choix sera réalisé en fonction des bénéfices attendus et des effets indésirables potentiels de chaque molécule selon le profil du patient. De plus, en cas de réponse insuffisante lors d'un traitement par clozapine, le médecin peut ajouter un deuxième antipsychotique. Cet essai peut être poursuivi pendant huit à dix semaines. L'antipsychotique choisi ne doit pas potentialiser les effets indésirables de la clozapine.

3. American Psychiatric Association (APA)

L'APA propose la même indication que les deux recommandations précédentes [33, 34]. Par ailleurs, elle indique aussi que la clozapine peut être utilisée en cas d'idées suicidaires persistantes ou de troubles de comportement ne cédant pas malgré la mise en place de traitements par antipsychotiques de première ou de deuxième génération. Dans ce cas-là, il n'est pas précisé si la clozapine ne peut être utilisée qu'à partir de la troisième ligne de traitement.

L'APA précise aussi la posologie de la clozapine. Elle doit être comprise entre 150 et 600 mg.

4. Patient Outcomes Research Team (PORT)

En 1992, deux agences, *Agency for Health Care Policy and Research* et *the National Institute of Mental Health* ont fondé l'équipe PORT afin de rédiger des recommandations sur la prise en charge des patients schizophrènes. Les membres de cette équipe sont issus de trois centres universitaires ou hospitaliers spécialisés en pathologie mentale.

Les recommandations émises sont comparables aux recommandations précédentes [35]. La clozapine est toujours utilisée après échecs successifs de deux antipsychotiques, dont au

moins un atypique. Le premier antipsychotique prescrit peut être typique ou non. L'essai de traitement par la clozapine doit durer au moins huit semaines à une posologie comprise entre 300mg et 800mg. Les auteurs de cette recommandation ne proposent pas d'utiliser la clozapine en cas de syndrome malin des neuroleptiques, de dystonie ou de dyskinésie tardive. Enfin, il est aussi fortement recommandé d'utiliser la clozapine lorsque des comportements hostiles, violents et suicidaires sont présents.

5. Texas Medication Algorithm project (TMAP)

Cette recommandation qui date de 2008 propose un algorithme de traitement de la schizophrénie[36]. La clozapine peut être utilisée en troisième intention en cas de réponse absente ou insuffisante après un essai de traitement par un antipsychotique atypique suivi d'un deuxième essai avec un antipsychotique typique ou atypique.

Cette recommandation diffère des recommandations précédentes. La clozapine doit être essayée sur une période minimale de douze semaines avant que le patient ne soit considéré comme non répondeur. De plus, selon cette recommandation, la clozapine pourrait être prescrite en deuxième intention, après un essai avec un antipsychotique atypique d'au moins quatre semaines, si le patient présente des antécédents de tentatives de suicide récurrentes, de violence ou de conduites addictives. La clozapine peut aussi être prescrite en cas de persistance de symptômes positifs pendant plus de deux ans, indépendamment du nombre d'antipsychotiques prescrits auparavant, ce qui permet aussi de l'utiliser en deuxième intention.

Schizophrenia Algorithm

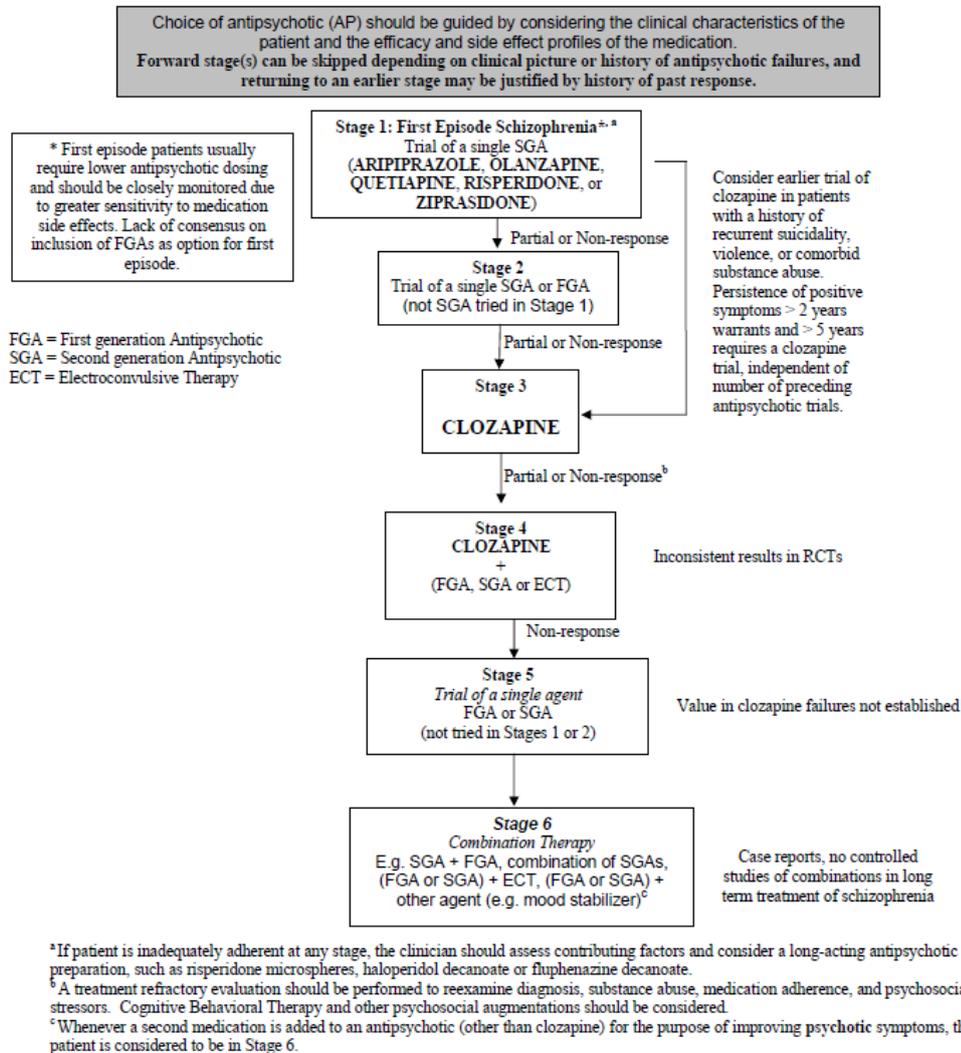


Figure 4 : Algorithme TMAP de la schizophrénie

B. Comparaisons clozapine-autres antipsychotiques

1. Efficacité

De nombreuses études ont comparé la clozapine aux autres antipsychotiques existants, qu'ils soient typiques ou atypiques.

Une méta-analyse réalisée par S. Leucht et coll. en 2013 a comparé l'efficacité et la tolérance de quinze antipsychotiques [20]. Il s'agissait d'une méta-analyse de 212 essais cliniques randomisés en double aveugle ce qui avait permis d'inclure 43049 patients. Deux antipsychotiques typiques et treize antipsychotiques atypiques ont été comparés. Les essais incluant des patients résistants au traitement ont été exclus de cette analyse.

Cette méta-analyse a défini l'efficacité comme une modification du score *Positive and Negative Syndrome Scale* (PANSS), ce score ayant été mesuré au début et à la fin de l'étude. Les études utilisées avaient duré en moyenne six semaines. Si ce score n'était pas disponible, une comparaison du score *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS) a été réalisée en début et en fin d'étude.

Cette méta-analyse a montré que la clozapine était significativement l'antipsychotique le plus efficace, considérant les scores PANSS ou BPRS. Les antipsychotiques étaient classés selon leur efficacité. La clozapine précédait alors l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone. A l'inverse, la chlorpromazine était considérée comme l'antipsychotique le moins efficace parmi les antipsychotiques commercialisés en France. Toutefois, les auteurs indiquaient que ce résultat était limité par le fait que les études prises en compte pour réaliser cette méta-analyse comparaient principalement la clozapine aux antipsychotiques de première génération. Ils précisaient aussi que la supériorité de la clozapine n'était plus toujours démontrée lorsque les antipsychotiques de seconde génération étaient comparés deux à deux. Cette affirmation se basait sur les résultats d'une méta-analyse réalisée en 2009 par S. Leucht et son équipe [37].

En effet, les auteurs de cette deuxième méta-analyse avaient réalisé une revue des comparaisons entre antipsychotiques atypiques [37]. Les essais comparant la clozapine, la quétiapine, l'olanzapine, la rispéridone et l'aripiprazole deux-à-deux avaient été inclus. L'efficacité avait été mesurée à l'aide du score PANSS. La supériorité de l'efficacité de la clozapine n'était alors pas démontrée lors des comparaisons avec l'olanzapine, la quétiapine et la rispéridone. Toutefois, la comparaison de l'efficacité entre la clozapine et la rispéridone était en faveur de la clozapine lorsque seuls les items concernant les symptômes positifs du score PANSS étaient pris en compte. Les comparaisons entre la clozapine et la quétiapine ou

l'olanzapine, bien que non significatives, n'étaient pas en faveur de la clozapine. Ces résultats avaient été confirmés lorsque les seuls les items concernant les signes négatifs du score PANSS ont été étudiés, à l'exception de la quétiapine qui devenait significativement plus efficace que la clozapine. Les auteurs avaient expliqué l'hétérogénéité de ces résultats par les faibles doses de clozapine utilisées lors des essais. En effet, la clozapine avait été prescrite le plus souvent à des doses inférieures à 400mg. Les quelques essais qui décrivaient l'utilisation de doses de clozapine supérieures à 400mg/jour avaient, en effet, montré une différence significative en faveur de la clozapine par rapport à la rispéridone.

L'étude menée par A. Lobos a comparé la clozapine à d'autres antipsychotiques atypiques tels que l'olanzapine, l'aripiprazole, la rispéridone et la quétiapine [31]. Les résultats des scores BPRS ou PANSS ont été recherchés. Les différences de résultats entre les deux groupes ont été considérées comme significatives lorsqu'une diminution d'un score au moins égale à 50% a été mesurée. Les auteurs de la méta-analyse ont repris les scores des études lorsque les scores BPRS et PANSS n'étaient pas disponibles.

Lorsque la clozapine était comparée à l'olanzapine, la différence des scores, non significative, était en faveur de l'olanzapine. Toutefois, les auteurs ont souligné que la clozapine avait été utilisée à faible dose, c'est-à-dire inférieure à 400mg lors des études ayant abouti à ce résultat. L'utilisation de ces scores ne permettait pas non plus de mettre en évidence la supériorité de l'efficacité de la clozapine par rapport à la rispéridone, même si la clozapine semblait cette fois-ci être plus efficace. Enfin, aucune différence n'était retrouvée entre la clozapine et la quétiapine [31].

L'essai CATIE (*Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness*) s'est aussi intéressé à l'efficacité des antipsychotiques. Cet essai a inclus 1600 patients schizophrènes pour qui un changement de traitement pouvait être envisagé en raison d'un manque de tolérance ou d'efficacité du traitement antipsychotique en cours. Cet essai a comporté plusieurs phases successives. Lors de la première phase, les patients ont été randomisés et ont reçu de la perphenazine, de la rispéridone, de l'olanzapine, de la quétiapine ou de la ziprasidone. Les patients qui ont arrêté cette première phase de traitement pour cause d'effets indésirables ou d'inefficacité ont été à nouveau randomisés et la clozapine ou un traitement non utilisé lors de la première phase a alors été mis en place.

Cet essai a ainsi démontré la supériorité de l'efficacité de la clozapine dans le cadre des schizophrénies résistantes [38] [39, 40].

En effet, les patients ayant reçu de la clozapine ont vu leur score PANSS diminuer significativement par rapport aux patients sous rispéridone ou quétiapine. La différence n'était plus significative lorsque les patients sous clozapine et sous olanzapine étaient comparés.

L'essai CUTLASS 2 (*Cost Utility of the Latest Antipsychotic drugs in Schizophrenia Study*) avait comparé l'efficacité de la clozapine versus les autres antipsychotiques de seconde génération [39]. Il s'agissait d'un essai institutionnel, multicentrique et ouvert. Cet essai s'est déroulé sur un an et a inclus 136 patients. Il a comparé les scores PANSS des patients recevant de la clozapine et ceux des patients pour qui de la rispéridone, olanzapine, amisulpride ou de la quétiapine était prescrite. La clozapine avait été utilisée après l'échec d'au moins deux antipsychotiques. Une différence significative en faveur de la clozapine en ce qui concerne l'amélioration de ce score a été mise en évidence quel que soit l'antipsychotique utilisé pour réaliser la comparaison [39].

2. Arrêt du traitement

Selon la méta-analyse menée par S. Leucht en 2013, l'amisulpride, l'olanzapine puis la clozapine étaient les molécules les moins arrêtées lorsque toutes les causes d'arrêt étaient prises en compte [20]. Les auteurs n'ont pas détaillé les raisons de ces arrêts. La clozapine était significativement moins arrêtée que l'halopéridol.

En 2009, S. Leucht et coll. ont comparé les pourcentages d'arrêts de traitement pour inefficacité de la clozapine versus olanzapine, rispéridone, quétiapine ou aripiprazole [37]. Ces comparaisons deux-à-deux ont toutes été en faveur de la clozapine. La différence était significative avec la rispéridone, mais pas avec l'olanzapine, la quétiapine et l'aripiprazole.

L'essai CATIE s'est intéressé aux ruptures thérapeutiques [38]. Cet essai a montré que les ruptures thérapeutiques intervenaient plus précocement lors des prescriptions de rispéridone, de quétiapine et d'olanzapine par rapport aux prescriptions de clozapine. Cette différence était significative lors des comparaisons clozapine-quétiapine et clozapine-rispéridone à l'inverse de la différence entre la clozapine et l'olanzapine.

Ces résultats se retrouvent aussi lorsque la clozapine a été comparée aux neuroleptiques typiques. Un essai a comparé la clozapine à la chlorpromazine et à l'halopéridol sur une période de 24 mois [42]. Les arrêts de traitement sont significativement moins nombreux avec la clozapine.

3. Prévention du risque suicidaire

Hennen et coll. indiquent que le suicide était la première cause de décès prématuré chez les patients schizophrènes[43]. Une estimation précise que 7% des patients schizophrènes décèdent par suicide[43]. L'incidence des décès par suicide a été recherchée. L'incidence du suicide dans la population générale était estimée à 0.016% [43]. Une étude a montré que le risque de suicide des patients schizophrènes était 8.45 fois supérieur à celui du reste de la population ce qui avait permis d'estimer l'incidence du suicide chez les patients schizophrènes à 0.135% [44].

Les tentatives de suicide sont plus difficilement quantifiables mais il est estimé qu'elles touchent 20 à 40% des patients schizophrènes [43].

Une revue de littérature s'est intéressée aux tentatives de suicides et suicides des patients schizophrènes [45]. Les auteurs de cette étude avaient réalisé un suivi de 26000 patients suédois schizophrènes sur une période de quatre ans. Au cours de cette période, 222 patients s'étaient suicidés et 831 patients avaient été hospitalisés pour tentative de suicide. Cette étude avait montré que la clozapine diminuait significativement le nombre de suicide en comparaison à l'halopéridol [45]. Toutefois, cette différence n'était plus significative lorsque le résultat était ajusté avec les antécédents de tentatives de suicide et la prescription d'antidépresseurs. Cette même étude avait aussi montré que la clozapine diminuait significativement le risque de tentative de suicide par rapport à l'halopéridol.

Hennen et coll. se sont intéressés au risque suicidaire alors que les patients étaient traités par antipsychotiques en comparant la clozapine aux autres antipsychotiques de première ou de deuxième génération. L'incidence des suicides était estimée à 0.081% chez les patients bénéficiant d'un traitement par clozapine tandis qu'elle était indiquée à 0.193% chez les patients pour lesquels un antipsychotique autre que la clozapine était prescrit [43]. L'hétérogénéité des données relevées n'avait pas permis de définir si cette différence était significative ou pas. Cela n'avait pas empêché la Food and Drug Administration (FDA)

d'approuver la clozapine en prévention du risque suicidaire chez les patients atteints de schizophrénie ou de troubles schizo-affectifs en 2003.[43]

Enfin, l'équipe de H. Meltzer a réalisé un essai clinique comparant le risque suicidaire chez les patients traités par clozapine ou par olanzapine. Tous les traitements jugés nécessaires à la prévention du risque suicidaire pouvaient être utilisés en association. Cette étude avait montré une différence significative en faveur de la clozapine dans la prévention du risque suicidaire [46].

4. Rechutes et réhospitalisations

Une revue de littérature de S. Leucht et coll. s'est intéressée à la prévention des rechutes [47]. Cette revue avait inclus 65 essais cliniques randomisés comprenant 6493 patients. Les antipsychotiques étaient comparés à un placebo. Le taux de rechutes était significativement inférieur avec les antipsychotiques par rapport au placebo. Ce résultat était constant quel que soit l'antipsychotique testé.

Ringback Weitoft et coll. ont comparé les effets de la clozapine, de l'olanzapine, de la quétiapine et de l'halopéridol en terme de risque de réhospitalisations. Le risque de réhospitalisation était significativement plus faible avec la clozapine par rapport à l'halopéridol [45]. Le risque de réhospitalisation était aussi plus faible lorsque la clozapine était comparée à l'olanzapine ou à la quétiapine mais cette différence n'était pas significative [45].

Enfin, l'essai CATIE a montré que les patients traités par clozapine ont rechuté moins fréquemment que les patients traités par les autres antipsychotiques. Les auteurs ont conclu que la clozapine offrirait une meilleure prévention des rechutes au cours du traitement à long terme [38].

C. Etudes rétrospectives sur la clozapine

Plusieurs études ont été réalisées afin d'étudier la place de la clozapine et le devenir des patients pour qui cette molécule était prescrite.

1. Utilisation de la clozapine à l'hôpital de Rennes

Une étude a été réalisée à l'hôpital Guillaume Rénier de Rennes par D. Levoyer en 2004 [48].

Il s'agissait d'une analyse du devenir de 135 patients recevant ou ayant reçu de la clozapine entre septembre 1989 et septembre 1999. Cette étude était rétrospective, descriptive et comparative.

La clozapine avait été prescrite dans le cadre d'une inefficacité des traitements neuroleptiques antérieurs chez 87% des patients et/ou en raison d'intolérance aux traitements antérieurs dans 16% des cas. Le nombre de lignes de traitement antérieurs à la prescription de clozapine n'avait pas été recherché.

La clozapine était utilisée à une posologie moyenne de 401mg.

Les traitements étaient interrompus dans 14.7% des cas pour cause d'inefficacité et une leuconéutropénie était responsable de 5.9% des arrêts. Les traitements avaient été arrêtés en moyenne dix mois après leur initiation. 46% des arrêts pour inefficacité avaient été effectués pour une posologie inférieure ou égale à 400mg.

La tolérance était globalement satisfaisante car 35% des patients n'avaient eu aucun effet secondaire mais 17% des patients avaient dû interrompre leur traitement pour cause d'effets secondaires majeurs et invalidants. L'étude avait recensé sept leuconéutropénies ayant entraîné un arrêt de traitement. L'incidence de l'agranulocytose était de 0.59% mais cet effet indésirable avait été responsable d'un décès.

Les auteurs avaient aussi étudiés l'évolution de la prise du patient suite à l'initiation de la prescription de clozapine. Des périodes de suivi avant et après le début de la prescription avaient ainsi été définies. Ce suivi avait permis de mettre en évidence un changement significatif de la prise en charge des patients au cours du traitement par clozapine. En effet, la durée d'hospitalisation complète avait été significativement réduite lors du traitement par clozapine. Une diversification de la prise en charge du patient avait été observée à partir du dix-huitième mois de traitement par clozapine.

2. Utilisation de la clozapine en Ile-De-France

S. Hiltgen et coll. se sont intéressés à l'utilisation de la clozapine chez 98 patients [49]. Ils ont donc réalisé une étude rétrospective, descriptive et comparative. Des questionnaires avaient été envoyés aux médecins de plusieurs hôpitaux de la région parisienne.

Les indications de la clozapine étaient similaires à celles de l'étude réalisée par l'équipe de Rennes. La clozapine avait été prescrite en raison d'une schizophrénie résistante chez 88.5% des patients et en raison d'effets neurologiques impossibles à corriger dus aux précédents traitements dans 9.5% des cas.

La posologie moyenne de la clozapine était de 322mg.

Le traitement avait été arrêté pour 21.6% des patients. Il avait été interrompu en raison d'une inefficacité dans 6.2% des cas et pour une leuconéutropénie dans 5.2% des cas. Une mauvaise observance était responsable de 4% des arrêts.

Des effets secondaires avaient été retrouvés chez 45.3% des patients. Dans 47.8% des cas, les médecins avaient jugé que ces effets indésirables n'interféraient pas avec le fonctionnement du patient.

La clozapine était associée à un autre antipsychotique chez 1% des patients.

Les données socio-démographiques du patient comportaient un biais car les auteurs expliquaient que la méthodologie choisie ne permettait pas de savoir si ces données correspondaient à l'état du patient au moment de l'enquête ou au moment de l'initiation de la prescription de clozapine.

Les auteurs avaient donc conclu que cette molécule devrait être utilisée plus précocement dans l'histoire bien qu'il n'était pas précisé le nombre de lignes de traitement qui ayant précédé l'initiation du traitement par clozapine.

3. Initiation d'un traitement par clozapine

Howes et coll. ont réalisé une étude afin d'étudier les modalités d'initiation d'une prescription de clozapine [50]. Cette étude avait été menée sur une période de quatre ans. Elle avait identifié 227 patients pouvant être inclus mais 78 patients avaient été exclus car l'historique de leurs traitements antérieurs était incomplet. Cette étude avait donc inclus 149 patients.

Les auteurs avaient recherché le nombre de lignes de traitements antérieurs à la clozapine ainsi que la durée de prescription et les posologies de ceux-ci. Ils avaient considéré que si un même antipsychotique était prescrit à plusieurs reprises à des posologies correctes, il faudrait que ces traitements soient séparés d'au moins six semaines pour pouvoir être considérés comme deux épisodes différents. Ces recherches avaient donc montré qu'en moyenne, 5.6 épisodes de traitement par antipsychotiques avaient été prescrits avant l'initiation de la clozapine. Au cours de ces épisodes, 3.9 antipsychotiques avaient été utilisés en moyenne.

Les auteurs avaient retrouvé que 25% des traitements antérieurs étaient inadéquats en raison d'une posologie supérieure à la posologie recommandée ou d'une polymédication. La clozapine avait été prescrite après au moins deux essais adéquats de traitement par antipsychotiques chez 86% des patients.

Enfin, les auteurs avaient montré que la clozapine aurait pu être prescrite quatre ans plus tôt en moyenne si la clozapine avait été prescrite en troisième intention.

D. Conclusion

Les différentes méta-analyses ont montré la supériorité de l'efficacité de la clozapine sur l'amélioration des signes cliniques de la schizophrénie bien que ce résultat ne soit pas unanime en raison de l'hétérogénéité des méthodologies des études prises en compte. La clozapine permettait aussi de diminuer le nombre d'hospitalisations des patients.

Toutefois, la clozapine présentait des effets indésirables hématologiques nécessitant la mise en place d'un protocole de surveillance ce qui constituait une contrainte pour le patient, ainsi qu'une sédation et une prise de poids importante. Malgré cela, un faible nombre de rupture thérapeutique était retrouvé. S. Leucht et coll. concluaient donc que les patients privilégient l'efficacité de la molécule au détriment des effets indésirables.

La présence de ces effets indésirables a conduit à la mise en place de recommandations qui proposent d'utiliser seulement la clozapine en cas de schizophrénie résistante, après l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques.

Plusieurs études rétrospectives ont montré que, selon les recommandations, la clozapine aurait pu être prescrite plus précocement. Ces études ont aussi relevé que cette molécule était globalement bien tolérée et qu'elle a permis une diminution des hospitalisations.

Nous avons donc voulu savoir qu'elle était la place de la clozapine au Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) de Brest en réalisant une étude rétrospective.

VI. Etude rétrospective sur la place de la clozapine au CHRU de Brest

A. Introduction

Plusieurs recommandations proposent d'utiliser la clozapine à partir de la troisième ligne de traitement pour la prise en charge médicamenteuse de la schizophrénie résistante. Une étude a donc été réalisée afin d'évaluer l'utilisation de la clozapine au CHRU de Brest.

B. Matériel et méthode

1. Objectif de l'étude

Notre étude a consisté en une revue d'utilisation de la clozapine c'est-à-dire une description de la population de patients recevant ce médicament.

Notre objectif était de décrire les patients avant la mise en place du traitement par clozapine, puis de suivre l'évolution de ces patients à six mois, un an, deux ans et trois ans.

2. Méthode

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive et comparative.

a) Présentation de l'hôpital de Bohars

L'hôpital psychiatrique de Bohars fait partie intégrante du centre Hospitalier Universitaire (CHRU) de Brest. Il accueille les patients du Finistère Nord dans le cadre de décompensation de troubles psychiatriques. Les patients sont répartis selon leur âge et leur origine géographique au sein de quatre secteurs adulte de psychiatrie adultes et de deux secteurs de psychiatrie infanto-juvéniles. Il existe aussi un intersecteur d'addictologie ainsi qu'un intersecteur de psychiatrie de la personne âgée.

Les secteurs sont composés de deux services. Ainsi, le secteur I de l'hôpital de Bohars est composé de deux services : Ar Brug (17 lits) et Enez II (22 lits). Ces deux services accueillent des patients entre 16 et 65 ans présentant des décompensations d'ordre psychiatrique telles que des psychoses, des troubles de l'humeur, des troubles de la personnalité.

b) Patients

Tous les patients ayant reçu de la clozapine entre le 01/11/2009 et le 01/03/2014 et dépendant du secteur I de psychiatrie adulte de l'hôpital de Bohars ont été inclus dans notre étude.

Les patients qui avaient reçu de la clozapine pendant moins de huit semaines ont été exclus de l'étude. En effet, les auteurs d'une revue de littérature avaient expliqué que la durée idéale d'un essai de traitement par clozapine n'était pas clairement définie aujourd'hui mais qu'il existait un consensus général qui indiquait que la durée de cet essai était plus longue qu'un essai d'un autre antipsychotique [51]. La durée de huit semaines correspondait alors à durée minimale permettant de juger de l'efficacité de la clozapine [35, 51].

c) Revue d'utilisation

Nous avons recherché plusieurs éléments à partir des dossiers médicaux et des dossiers de consultation.

Des données socio-démographiques telles que l'âge, le sexe, le niveau d'étude, les sources de revenus, la présence ou pas d'une mesure de protection ont été recherchées.

Des éléments cliniques (diagnostic principal psychiatrique, comorbidités psychiatriques, addictions) ont aussi été relevés ainsi que des données biologiques relatives à la tolérance du traitement par clozapine.

Les données concernant l'évolution de la prise en charge des patients ont été relevées.

Enfin, des données relatives à la prise en charge thérapeutique du patient ont été recherchées. Ces données se sont articulées autour de trois axes : la prescription de clozapine, les traitements antipsychotiques antérieurs à la prescription de clozapine et les traitements psychotropes au cours des périodes pré et post-clozapine.

L'indication de la clozapine, sa posologie, sa tolérance, son association ou non à d'autres antipsychotiques ont été recueillies.

Les traitements antipsychotiques précédant la prescription de clozapine ont été, également, étudiés, leur durée de prescription et leur posologie relevées.

Des données relatives aux traitements psychotropes associés ont aussi été recherchées. Les anxiolytiques, les antidépresseurs, les thymorégulateurs, les hypnotiques et les antipsychotiques ont, ainsi, été relevés avant et pendant la prescription de clozapine. Les traitements correcteurs des signes extrapyramidaux ont aussi été recherchés au cours de ces différentes périodes. L'ensemble de ces traitements devaient être prescrits au minimum pendant 24 heures. Les prescriptions conditionnelles n'étaient, quant à elles, prises en compte que si elles étaient réellement administrées.

L'ensemble de ces éléments, socio-démographiques, cliniques, biologiques et thérapeutiques ont été étudiés avant et après la mise en place du traitement par clozapine. Nous avons défini la période « avant clozapine » comme étant le dernier mois de traitement correspondant à l'antipsychotique prescrit, à dose efficace, depuis au moins six semaines. La période « après clozapine » a, quant à elle, été découpée de la façon suivante :

- Six mois après la mise en place du traitement par clozapine
- Un an après la mise en place du traitement par clozapine
- Deux ans après la mise en place du traitement par clozapine
- Trois ans après la mise en place du traitement par clozapine

Lorsque des données correspondant à ces différentes périodes manquaient dans les dossiers consultés, le patient n'était pas considéré comme perdu de vue. Nous avons, en effet, colligé toutes les données disponibles correspondant à ces différentes périodes.

Nous n'avons pas évalué l'ensemble de ces données après l'arrêt du traitement par clozapine.

L'ensemble de ces données ont été colligées à l'aide d'une feuille de collecte standardisée. Celle-ci figure en annexe 1.

L'ensemble de ces données a été rapporté dans un tableur excel, tableur qui a été utilisé pour les besoins de notre analyse.

d) Analyses statistiques

Nous avons cherché à étudier l'impact de la clozapine sur la prise en charge des patients. Les modalités de prise en charge des patients avant et après l'instauration de la clozapine ont, ainsi, été comparées à l'aide du test de Mc Nemar. Ce test statistique permet de comparer des pourcentages chez des sujets appariés. Ce test va être présenté sous la forme suivante :

Avant initiation de la clozapine	Après initiation de la clozapine	
	Hospitalisation complète	Absence d'hospitalisation complète
Hospitalisation complète	a	b
Absence d'hospitalisation complète	c	d

Tableau 4 : Prise en charge des patients avant et après initiation de la clozapine

Les conditions d'application de ce test sont les suivantes :

Effectifs calculés : $(b+c) / 2 \geq 5$

Nombre de paires discordantes : $(b+c) \geq 10$

Ce test a été réalisé à six mois, un an et deux ans de traitement. A trois ans post clozapine, les conditions d'application du test de Mc Nemar n'étaient pas réunies ($b+c < 10$).

Le test statistique a été réalisé en ligne sur le site internet BiostaTGV (<http://marne.u707.jussieu.fr/biostatgv/>). Une valeur de p inférieure à 0.05 a été considérée comme statistiquement significative.

Les patients qui avaient une prise multiple comprenant une hospitalisation complète ont été considérés comme étant en hospitalisation complète.

C. Résultats

Les dossiers de 39 patients ont été analysés. Le nombre de données disponibles a évolué au cours du temps. Ainsi, à six mois à près le début de la prescription de la clozapine, 35 dossiers ont pu être retrouvés tandis que 27 dossiers ont pu être consultés à un an après le début de la prescription, 20 dossiers à deux ans et 15 dossiers à trois ans.

1. Données sociodémographiques

Il s'agissait de 24 hommes et de 15 femmes dont l'âge moyen s'établissait à 44 ans [19-64 ans].

a) Niveau d'études

La figure 5 indique le niveau d'étude des patients (n=39).

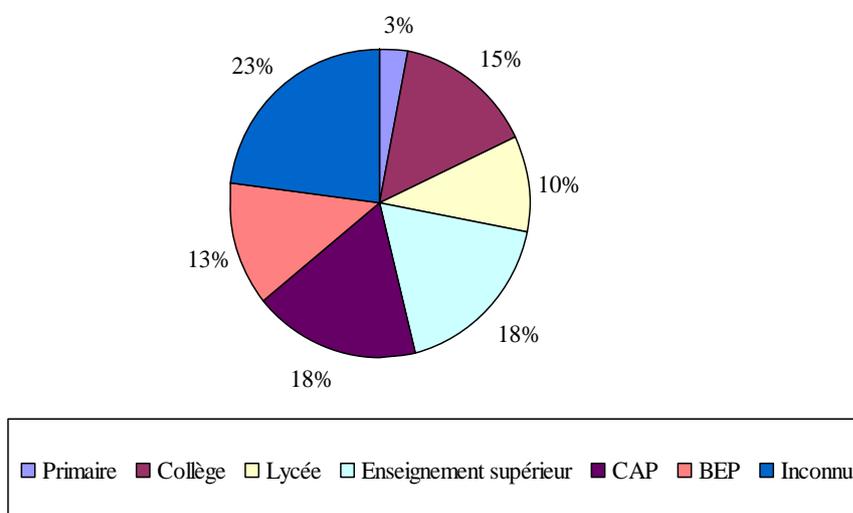


Figure 5 : Niveau d'étude maximale des patients

b) Situation familiale

La situation familiale des patients a été explorée avant la prescription de la clozapine puis au cours des différentes périodes suivant la mise sous clozapine. Au cours de la période précédant la prescription de clozapine, 85% des patients étaient célibataires, 8% des patients étaient séparés ou divorcés tandis que 5% des patients étaient en couple. Enfin, 2% des patients étaient veufs.

Nous n'avons pas observé d'impact sur l'évolution de la situation familiale des patients.

c) Situation professionnelle et source de revenus

Avant le début de la prescription par clozapine, 35 patients étaient sans emploi, deux patients étaient en arrêt de travail et deux patients étaient retraités. La situation professionnelle des patients n'a pas évolué significativement suite à la prescription de la clozapine pour les patients.

Au cours de la période pré-clozapine, 75% des patients étaient bénéficiaires de l'allocation adulte handicapé (AAH), 10% des patients percevaient des prestations sociales (retraite, congé longue maladie) et 5% étaient aidés financièrement par leur famille. Cette donnée n'a pas été retrouvée dans 10% des cas.

Nous n'avons pas observé d'impact de la clozapine sur les sources de revenus des patients.

d) Protection juridique des personnes

Durant la période précédant le début de la prescription de la clozapine, 28% des patients étaient sous tutelle et 26% d'entre eux étaient sous curatelle. Quarante et un pourcents des patients n'avaient pas de mesure de protection. Cette donnée n'était pas retrouvée chez 5% des patients. Les mesures de protection déjà instituées n'ont pas été modifiées au cours du traitement par clozapine et il n'a pas été observé de nouvelle mise en place de mesures de protection des biens.

2. Données cliniques

a) Diagnostic

La figure 6 présente les diagnostics psychiatriques des patients de notre cohorte.

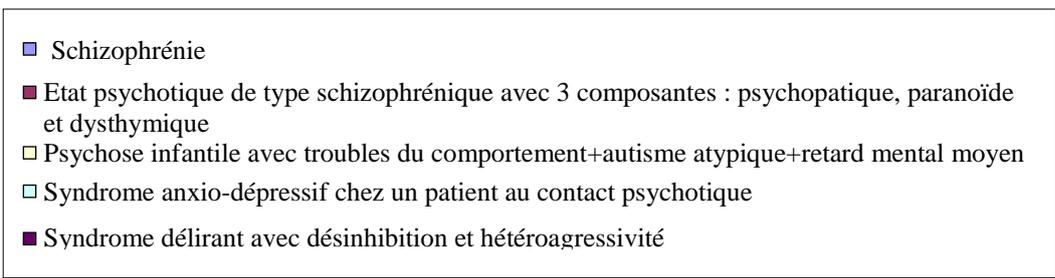
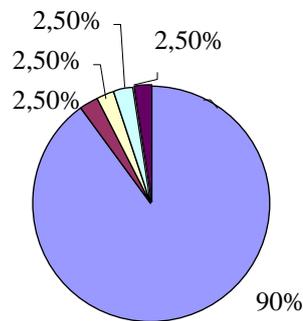


Figure 6 : Diagnostic

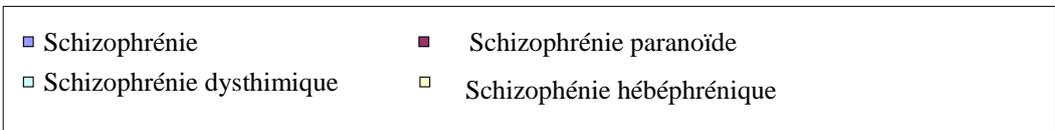
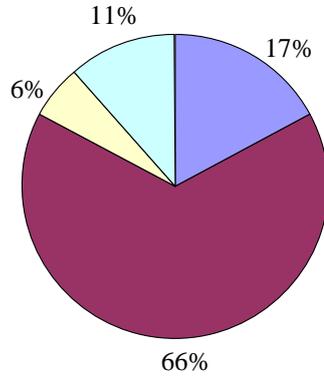


Figure 7 : Type de schizophrénie

Ce diagnostic est posé en moyenne à l'âge de 25 ans [16 – 42 ans]. La première hospitalisation a lieu en moyenne à l'âge de 25 ans [16 – 42 ans] tandis que les premiers troubles sont apparus en moyenne lorsque les patients étaient âgés de 24 ans [6 – 42 ans].

b) Comorbidités psychiatriques

Une ou plusieurs comorbidités psychiatriques ont été mises en évidence chez 41% des patients (n=39). Parmi ces patients, un syndrome anxio-dépressif a été retrouvé dans 25% des cas, une anxiété dans 13% des cas et une dépression chez 7% des patients. Un syndrome de dépendance aux substances, une agressivité, des troubles du comportement à type de désinhibition et des troubles obsessionnels-compulsifs ont aussi été mis en évidence.

Enfin, trois patients ont présenté des comorbidités psychiatriques multiples :

- Prise en charge à l'âge de 12 ans pour attitudes autistiques avec repli sur soi évoluant depuis l'enfance accompagnées d'une psychose chronique avec des éléments paranoïaques
- Psychose infantile associée à une dysharmonie infantile évolutive de l'enfance et un retard mental léger
- Psychose infantile, troubles autistiques, retard mental léger et troubles du comportement à type d'auto et d'hétéro-agressivité

c) Abus/Dépendances de substances

Les abus/dépendances de substances telles que l'alcool, le tabac ou les drogues ont été recherchées.

Type d'abus/ Dépendance	Nombre de patients (n=39)
Aucune dépendance mentionnée dans le dossier	24 (61%)
Alcool	3 (8%)
Drogue	2 (5%)
Tabac	5 (13%)
Alcool + Drogue	2 (5%)
Tabac + Drogue	1 (3%)
Alcool + Tabac + Drogue	2 (5%)

Tableau 5 : Abus/Dépendance de substances (alcool, drogue, tabac)

3. Prise en charge du patient

a) Type de prise en charge du patient

Avant la mise en place de la clozapine, 18 patients de notre cohorte était en hospitalisation complètes, 3 patients étaient suivis en hospitalisation de jour, 1 patient était suivi dans le cadre d'hospitalisation programmée et 4 patients bénéficiaient uniquement de consultations. Les 3 suivis en hôpital de jour étaient entrecoupés de séjours en hospitalisation complète.

D'autres types de prises en charge peuvent être associés tels que des consultations, une place en Centre d'Accueil Thérapeutique à Temps Partiel (CATTP). Des visites à domicile par l'Infirmier Diplômé d'Etat (IDE) du secteur de psychiatrie dont dépend le patient peuvent aussi être organisées.

Cette prise en charge est variable et personnalisée selon les besoins du patient (voir tableau 6).

La prise en charge des patients était encore plus diversifiée après six mois de traitement par clozapine. Dix huit prises en charge différentes ont, en effet, été mises en évidence. Le pourcentage d'hospitalisation complète était fortement diminué puisque seulement 22% des patients étaient toujours hospitalisés après six mois de traitement.

Type de prise en charge	Nombre de patients (n=39)
Hospitalisation complète	18 (46.5%)
Hospitalisation complète + consultations	5 (13%)
Consultations	4 (10%)
Hospitalisation complète + consultations + CATTP	3 (8%)
Hospitalisation complète + hôpital de jour	2 (5%)
Hospitalisation complète + consultations + hôpital de jour + visites à domicile IDE	1 (2.5%)
Consultations + CATTP + visites à domicile IDE	1 (2.5%)
Hôpital de jour	1 (2.5%)
Hospitalisation complète + hospitalisations programmées	1 (2.5%)
Hospitalisations programmées	1 (2.5%)
Visites à domicile IDE	1 (2.5%)
Hospitalisation complète + médecin généraliste	1 (2.5%)

Tableau 6 : Types de prise en charge du patient avant la prescription de clozapine

Un test statistique a été réalisé afin de comparer les types de prises charge avant et au cours du traitement par clozapine. Cette comparaison a été effectuée à six mois, un an, deux ans à l'aide du test de Mc Nemar. Les résultats sont présentés dans le Tableau 7.

	Six mois	Un an	Deux ans
Pourcentage d'hospitalisation complète	22%	33%	25%
p calculé	0.0001	0.01	0.004

Tableau 7 : Résultats du test statistique de Mc Nemar

Les valeurs de p étaient inférieures à 0.05 à 6 mois, un an et deux ans.

Les durées des hospitalisations complètes ont aussi été recherchées.

Dans cinq cas, la clozapine a été instaurée, dans le cadre d'une prise en charge ambulatoire, chez des patients dont le suivi reposait sur des consultations. Les autres patients ont reçu un traitement par clozapine alors qu'ils étaient hospitalisés, en moyenne, depuis 273 jours [3 jours-3423 jours].

Ces patients sont sortis du cadre d'une hospitalisation complète, en moyenne 150 jours [30 jours-1098 jours] après l'instauration de la clozapine.

Certains patients ont été hospitalisés ou réhospitalisés au cours des différentes périodes de suivi. Le nombre et le pourcentage de patients hospitalisés et les durées moyennes des séjours correspondants à ces hospitalisations sont résumés dans le tableau 8.

	Instauration du traitement - Six mois de traitement	Six mois de traitement – Un an de traitement	Un an de traitement - Deux ans de traitement	Deux ans de traitement - Trois ans de traitement
Nombre et pourcentage de patients hospitalisés	9 (26%)	8 (30%)	7 (35%)	5 (33%)
Durée moyenne d'hospitalisation	19 jours	38 jours	39 jours	47 ours

Tableau 8 : Nombre d'hospitalisations et durée moyenne

b) Type d'hébergement

Plusieurs types d'hébergement ont été retrouvés, l'ensemble est rassemblé dans le tableau 9.

Type d'hébergement	Initiation du traitement (39 patients)	6 mois post-clozapine (35 patients)	1 an post-clozapine (27 patients)	2 ans post-clozapine (20 patients)	3 ans post-clozapine (15 patients)
Personnel	10 (26%)	14 (40%)	8 (30%)	6 (30%)	2 (13%)
Familial	5 (13%)	5 (14%)	4 (15%)	4 (20%)	3 (20%)
Hôpital	13 (33%)	8 (23%)	3 (11%)	3 (15%)	2 (13%)
Collectif non hospitalier	0	1 (3%)	3 (11%)	2 (10%)	5 (33%)
Multiples (hôpital+autre)	10 (26%)	5 (14%)	4 (15%)	2 (10%)	1 (7%)
Non renseigné	1 (2%)	2 (6%)	5 (18%)	3 (15%)	1 (7%)
Sans domicile fixe	0	0	0	0	1 (7%)

Tableau 9 : Hébergement des patients

c) Professionnels de santé associés à la prise en charge du patient à l'extérieur de l'hôpital

Au cours de la période précédant la mise sous clozapine, quatre patients bénéficiaient d'un passage d'un IDE à domicile. Un autre bénéficiait du passage d'un IDE à domicile et d'un auxiliaire de vie.

Six mois après le début de la prescription de la clozapine, 25% des patients ont vu leur prise en charge diversifiée et n'était plus seulement en hospitalisation complète. Parmi ces patients, le passage d'une IDE à domicile a été organisé pour quatre d'entre eux tandis qu'un autre patient a bénéficié du passage d'un auxiliaire de vie lors de sa sortie de l'hôpital.

4. Traitements antérieurs et/ou associés à la clozapine

a) Traitements associés à la clozapine

Les traitements psychotropes (anxiolytiques, antidépresseurs, thymorégulateurs, hypnotiques) et les traitements correcteurs des signes extrapyramidaux ont été relevés avant et pendant le traitement par clozapine.

Au cours du traitement par clozapine, 69% des patients avaient reçu au moins un traitement psychotrope. Les traitements associés pouvaient être prescrits en monothérapie ou polythérapie.

Au cours de la période de suivi, soit de six mois à trois ans post-clozapine, 54% des patients ont eu une prescription d'anxiolytique, 29% des patients une prescription d'antidépresseur, 46% une prescription d'hypnotique et un thymorégulateur a été prescrit chez 23% des patients. Au cours de cette période, 46% des patients ont reçu des psychotropes dans le cadre d'une polythérapie. Le tableau indique le nombre et le pourcentage des prescriptions associées à la prescription de clozapine.

Traitements associés à la clozapine	6 mois post clozapine (n=35)	1 an post clozapine (n=27)	2 ans post clozapine (n=20)	3 ans post clozapine (n=15)
Monothérapie	10 (29%)	8 (30%)	5 (25%)	3 (20%)
Bithérapie	10 (29%)	5 (19%)	5 (25%)	3 (20%)
Trithérapie	2 (6%)	2 (7%)	0	1 (7%)
Quadrithérapie	2 (6%)	2 (7%)	2 (10%)	1 (7%)
Pas de traitement psychotrope	3 (8%)	1 (4%)	4 (20%)	2 (13%)
Non renseigné	8 (22%)	9 (33%)	4 (20%)	5 (33%)

Tableau 10 : Traitements psychotropes associés à la clozapine

Au cours du traitement par clozapine, il a été observé que le nombre de traitements psychotropes associés diminuait chez 41% des patients, restait stable chez 10% des patients,

augmentait dans 5% des cas et était fluctuant avec une diminution suivie d'une augmentation dans 18% des cas. Enfin, l'évolution des traitements n'a pas été retrouvée dans 26% des cas.

Le tableau 11 précise les psychotropes associés à la clozapine chez les différents patients de notre cohorte.

Classe thérapeutique	Période pré-clozapine (39 patients)	6 mois post-clozapine (35 patients)	1 an post-clozapine (27 patients)	2 ans post-clozapine (20 patients)	3 ans post-clozapine (15 patients)
Anxiolytiques	29 (74%)	15 (42%)	11 (41%)	9 (40%)	8 (53%)
Antidépresseurs	13 (33%)	6 (17%)	7 (26%)	5 (25%)	2 (13%)
Thymorégulateurs	10 (26%)	7 (20%)	4 (15%)	2 (10%)	3 (20%)
Hypnotiques	28 (72%)	14 (40%)	10 (37%)	6 (30%)	6 (40%)
Traitement correcteur des signes extrapyramidaux	17 (44%)	7 (20%)	4 (15%)	3 (15%)	3 (20%)

Tableau 11 : Nombre et pourcentage de patients sous traitements psychotropes ou correctifs précédents ou associés à la clozapine

	Initiation du traitement		6 mois post-clozapine		1 an post-clozapine		2 ans post-clozapine		3 ans post clozapine	
	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)
Anxiolytiques										
Alprazolam	12%	1.5	6%	1.5	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Bromazépam	0%	NA	6%	4.5	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Clonazépam	6%	8	13%	4.5	36%	4.75	11%	2	25%	9.5
Clorazépate dipotassique	3%	5	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Diazépam	26%	38	13%	50	18%	50	22%	97.5	12.5%	50
Hydroxyzine	6%	187.5	6%	100	0%	NA	0%	NA	12.5%	300
Lorazépam	18%	6.75	25%	3.6	18%	3.5	11%	5	12.5%	3
Oxazépam	23%	181	31%	100	28%	108	34%	70	12.5%	275
Prazépam	6%	60	0%	NA	0%	NA	22%	37.5	25%	35

	Initiation du traitement		6 mois post-clozapine		1 an post-clozapine		2 ans post-clozapine		3 ans post clozapine	
	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)
Antidépresseurs										
Amitriptyline	7%	30	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Citalopram	7%	20	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Clomipramine	22%	100	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Duloxétine	0%	NA	0%	NA	25%	60	0%	NA	0%	NA
Escitalopram	22%	15	33%	12.5	25%	10	75%	12	50%	20
Miansérine	7%	60	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Mirtazapine	7%	45	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA
Moclobémide	0%	NA	0%	NA	25%	150	0%	NA	0%	NA
Paroxétine	14%	20	33%	25	25%	30	25%	30	0%	NA
Venlafaxine	14%	62.5	33%	150	0%	NA	0%	NA	50%	150
Thymorégulateurs										
Carbonate de Lithium	46%	880	29%	1100	25%	1200	0%	NA	0%	NA
Divalproate de sodium	27%	1000	57%	1125	75%	1067	100%	1200	50%	1000
Valproate de sodium	9%	1000	14%	1000	0%	NA	0%	NA	50%	1500
Valpromide	18%	3400	0%	NA	0%	NA	0%	NA	0%	NA

	Initiation du traitement		6 mois post-clozapine		1 an post-clozapine		2 ans post-clozapine		3 ans post clozapine	
	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)	% de prescription	Posologie moyenne (mg/24h)
Hypnotiques										
Alimémazine	37%	26	28%	28	25%	30	38%	27	17%	30
Mépronizine	8%	400	5%	400	17%	400	12%	400	17%	400
Zolpidem	13%	10	17%	10	8%	10	12%	10	17%	10
Zopiclone	42%	7.5	50%	7.5	50%	7.5	38%	7.5	50%	7.5
Traitement correcteur des signes extrapyramidaux										
Bipéridène	14%	4	29%	6	50%	6	66%	6	34%	4
Tropatépine	86%	23.75	71%	20	50%	15	34%	10	66%	10

Tableau 12 : Traitements associés à la prescription de clozapine

b) Traitements antérieurs par antipsychotique

La clozapine était prescrite en moyenne en dixième ligne de traitement [3-50^{ème} ligne]. La clozapine a été utilisée en troisième ligne de prescription chez seulement deux patients. La figure 6 présente la ligne d'introduction de la clozapine dans la stratégie thérapeutique.

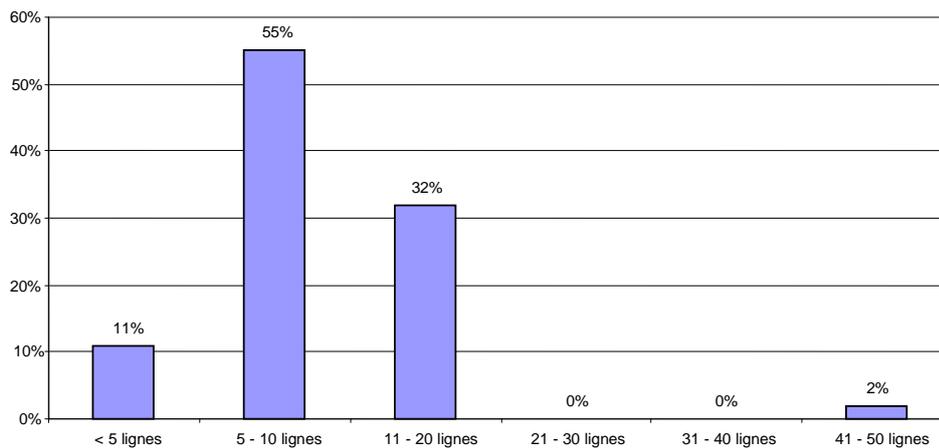


Figure 8 : Lignes de prescription des antipsychotiques

En moyenne, six antipsychotiques ont été prescrits avant la clozapine [2 – 15].

Trente-quatre patients ont reçu au moins deux antipsychotiques sur une période d'au moins six semaines avant l'introduction de la clozapine. Nous n'avons pas été en mesure de statuer pour quatre patients car les données de début et de fin de traitement manquaient. Enfin, un patient n'a reçu qu'un seul antipsychotique sur une période de plus de six semaines. Chez ce dernier, l'ensemble des autres antipsychotiques prescrit s'est fait sur une durée inférieure à six semaines (deux antipsychotiques prescrit pour une durée comprises entre quatre et six semaines et un autre antipsychotique prescrit pour une durée de neuf jours).

Quatre cent quatre antipsychotiques ont été prescrits à l'ensemble de nos patients avant la mise en place de la clozapine. Parmi ces prescriptions, 46% ont duré plus de six semaines. Nous n'avons été en mesure de conclure pour 24% des prescriptions car les données de début et/ou de fin de traitement n'étaient pas précisées. Dans 30% des cas, les durées de prescriptions des antipsychotiques étaient inférieures à six semaines. Le tableau 13 précise les durées de prescriptions de ces antipsychotique.

Durées de prescription	1-7 jours	8-14 jours	15-21 jours	22-28 jours	29-35 jours	35-48 jours
Nombre et pourcentage de prescriptions	36 (9%)	19 (5%)	17 (4%)	12 (3%)	21 (4%)	18 (5%)

Tableau 13 : Répartition des prescriptions de durée inférieure à six semaines

Le tableau 14 précise pour chaque antipsychotique, le nombre de patients pour qui il existait une prescription, le nombre de prescription par patient ainsi que les posologies moyennes, minimales et maximales.

Deux patients n'ont pas reçu d'antipsychotiques atypiques avant l'initiation de la clozapine.

La cyamémazine, l'halopéridol, la rispéridone et la loxapine ont été les molécules les plus prescrites.

Molécule	Nombre de patients	Nombre de prescriptions par patient	Posologie moyenne, minimale et maximale
Amisulpride	11 patients	1 prescription : 8 patients 2 prescriptions : 3 patients	1077mg [200 – 1200mg]
Aripiprazole	4 patients	1 prescription : 8 patients 2 prescriptions : 1 patient 3 prescriptions : 1 patient	18mg [5 – 20mg]
Chlorpromazine	4 patients	1 prescription : 2 patients 2 prescriptions : 2 patients	168mg [25 – 400mg]
Cyamémazine	33 patients	1 prescription : 10 patients 2 prescriptions : 13 patients 3 prescriptions : 6 patients 4 prescriptions : 3 patients 8 prescriptions : 1 patient	130mg [15 – 400mg]
Flupentixol	4 patients	1 prescription : 2 patients 2 prescriptions : 2 patients	96mg [30 – 160mg]
Halopéridol	22 patients	1 prescription : 11 patients 2 prescriptions : 7 patients 3 prescriptions : 1 patient 10 prescriptions : 1 patient	33mg [5 – 225mg]
Lévomépromazine	9 patients	1 prescription : 7 patients 2 prescriptions : 1 patient 3 prescriptions : 1 patient	138mg [12.5 – 400mg]

Molécule	Nombre de patients	Nombre de prescriptions par patient	Posologie moyenne, minimale et maximale
Loxapine	25 patients	1 prescription : 12 patients 2 prescriptions : 7 patients 3 prescriptions : 2 patients 4 prescriptions : 3 patients	
Moditen	1 patient	2 prescriptions : 1 patient	25mg
Olanzapine	18 patients	1 prescription : 13 patients 2 prescriptions : 3 patients 3 prescriptions : 2 patients	18mg [10 – 30mg]
Penfluridol	1 patient	1 prescription	40mg/7 jours
Perphénazine	1 patient	2 prescriptions	400mg/28j 300mg/21j
Pipampérone	1 patient	2 prescriptions	Non renseigné
Propériciazine	8 patients	1 prescription : 4 patients 2 prescriptions : 1 patient 3 prescriptions : 3 patients	54mg [6 – 150mg]
Quétiapine	2 patients	1 prescription : 2 patients	700mg [600 – 800mg]
Rispéridone	30 patients	1 prescription : 17 patients 2 prescriptions : 8 patients 3 prescriptions : 2 patients 4 prescriptions : 3 patients	6mg [2 – 16mg]
Sulpiride	1 patient	1 prescription	100mg
Thioridazine	1 patient	1 prescription	90mg
Zuclopenthixol	15 patients	1 prescription : 12 patients 2 prescriptions : 2 patients 4 prescriptions : 1 patient	104mg [10 – 210mg]

Tableau 14 : Prescriptions d’antipsychotiques antérieures à la prescription de clozapine

5. Prescription de la clozapine

a) Indications de la clozapine

La figure 9 présente les indications dans lesquelles la clozapine a été prescrite.

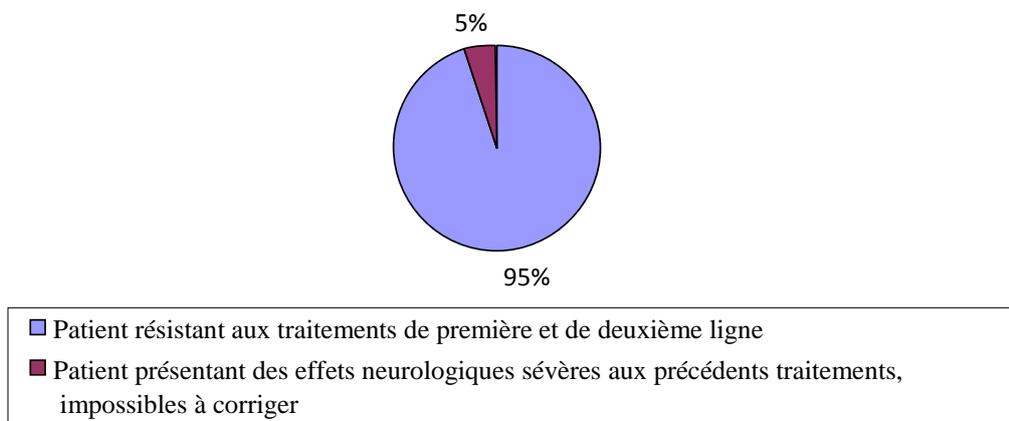


Figure 9 : Indications de la clozapine

b) Posologie de la clozapine

6 mois post-clozapine	1 an post-clozapine	2 ans post-clozapine	3 ans post-clozapine
398mg [200-750mg]	445mg [250-750mg]	421mg [250 - 700mg]	452mg [175-650mg]

Tableau 15 : Posologies moyennes de la clozapine

c) Effets indésirables de la clozapine

Peu d'effets indésirables ont été retrouvés. Une neutropénie passagère a été retrouvée chez deux patients. La clozapine a pu être continuée dans les deux cas. Une prise de poids a aussi été mise en évidence chez cinq patients. Une constipation a aussi été retrouvée chez trois patients. Un traitement correcteur des signes extrapyramidaux était associé à la clozapine pour l'un d'entre eux.

d) Arrêt de la clozapine

La clozapine a été arrêtée chez douze patients. . La figure 10 présente les raisons ayant motivé l'arrêt de la clozapine

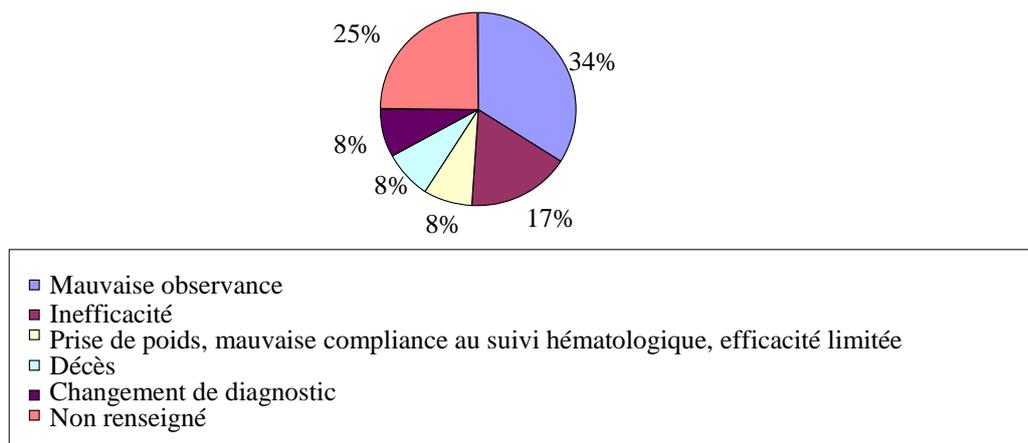


Figure 10 : Arrêts de la clozapine (n=12)

La durée moyenne de traitement avant arrêt a été retrouvée chez onze patients. Elle s'établissait en moyenne à 354 jours [68 jours- 872 jours]. Le décès accidentel a été observé au bout de 68 jours de traitement. Ce décès était totalement indépendant de la mise en place du traitement par clozapine. Tous les autres arrêts ont eu lieu au moins quatre mois après l'initiation du traitement.

La clozapine a été prescrite chez quatre patients. Deux d'entre eux, avaient, en effet, arrêté le traitement suite à des problèmes d'observance tandis qu'un manque d'efficacité avait entraîné l'arrêt du traitement chez les deux autres. Lorsque la clozapine a été réintroduite, elle n'a, par la suite, pas été interrompue.

6. Prescription d'antipsychotiques associés à la clozapine

Au cours de la période de suivi post-clozapine, 46% des patients avaient reçu un antipsychotique en association à la clozapine.

Périodes post-clozapine	6 mois post-clozapine (35 patients)	1 an post-clozapine (27 patients)	2 ans post-clozapine (20 patients)	3 ans post-clozapine (15 patients)
Nombre et pourcentage de prescriptions d'antipsychotiques	14 (40%)	9 (33%)	5 (25%)	4 (27%)

Tableau 16 : Nombre et pourcentage de prescription d'antipsychotiques associés à la clozapine

Un ou plusieurs antipsychotiques pouvaient être associés à la clozapine.

Nombre d'antipsychotiques prescrits	6 mois post-clozapine (35 patients)	1 an post-clozapine (27 patients)	2 ans post-clozapine (20 patients)	3 ans post-clozapine (15 patients)
1 antipsychotique	12	8	4	2
2 antipsychotiques	2	1	1	2

Tableau 17 : Nombre d'antipsychotiques associés à la clozapine

Les antipsychotiques associés à la clozapine sont détaillés dans le tableau 18 ci-dessous.

Dénomination Commune Internationale	6 mois post- clozapine (35 patients)		1 an post- clozapine (27 patients)		2 ans post- clozapine (20 patients)		3 ans post- clozapine (15 patients)	
	Nombre prescripti on	Posologie (mg/24h)	Nombre prescripti on	Posologie (mg/24h)	Nombre prescripti on	Posologie (mg/24h)	Nombre prescripti on	Posologie (mg/24h)
Rispéridone	2	5	1	4	0		0	
Cyamémazine	7	71	4	69	1	150	3	65
Loxapine	3	75	4	69	2	113	0	
Lévomépromazine	1	75	0		0		0	
Chlorpromazine	1	60	0		1	60	0	
Zuclopthéxol	1	120	0		0		0	
Zuclopthéxol retard	1	150mg/14 jours	0		0		0	
Halopéridol	0		0		1	5	1	7.5
Aripiprazole	0		0		1	10	1	20

Tableau 18 : Antipsychotiques associés à la clozapine

La rispéridone, la cyamémazine et l'olanzapine étaient les antipsychotiques les plus souvent associés à la clozapine. Ils appartenaient aussi au groupe des quatre antipsychotiques les plus prescrits avant l'initiation de la clozapine. Le tableau 19 présente les types de prise en charge des patients qui ont eu un traitement antipsychotique associé à la clozapine.

		Après six mois de traitement par clozapine		
		Hospitalisation complète	Hospitalisation complète + autre	Pas hospitalisation complète
Période pré- clozapine	Hospitalisation complète	6 (43%)	0	4 (29%)
	Hospitalisation complète + autre	0	2 (14%)	2 (14%)
	Pas hospitalisation complète	0	0	0

Tableau 19 : Evolution de la prise en charge des patients recevant une association d'antipsychotiques

D. Discussion

1. Place de la clozapine

Selon les différentes recommandations nationales et internationales, la clozapine peut être prescrite à partir de la troisième ligne de traitement, après les prescriptions successives de deux antipsychotiques dont au moins un atypique [13, 32, 52]. Chaque antipsychotique doit être prescrit sur une période minimale de six semaines. Il s'agit, en effet, de la durée minimum pour pouvoir préjuger de leur efficacité [13].

Notre étude a montré que la clozapine était prescrite, en moyenne, en dixième ligne de traitement après l'utilisation de six antipsychotiques dont certains pouvaient avoir été prescrits plusieurs fois. Trente quatre patients ont bénéficié d'au moins deux antipsychotiques pendant une durée d'au moins six semaines. Chez un patient, sept antipsychotiques avaient été essayés, dont un pendant une durée de 619 jours. Pour quatre patients, nous n'avons pas été en mesure de conclure quant aux durées des traitements antipsychotiques, car les données relatives aux dates d'introduction et d'arrêt des antipsychotiques n'étaient pas précisées. Enfin, deux patients n'ont pas reçu, précédemment à la mise en place de la clozapine, d'antipsychotique atypique.

La plupart des patients, conformément aux recommandations de la HAS, ont donc bel et bien reçu au moins deux antipsychotiques sur une période d'au moins six semaines. En ce sens, on peut considérer que les recommandations de la HAS sont respectées. Cependant, on peut s'interroger sur l'initiation tardive de la clozapine dans la stratégie thérapeutique (10^{ème} ligne de traitement antipsychotique, en moyenne).

Ce constat est partagé par Howes et coll. qui ont montré que la clozapine était prescrite en sixième ligne de traitement, après la prescription de quatre antipsychotiques [50]. Leur méthodologie différait de la nôtre car ils avaient regroupé les prescriptions d'un même antipsychotique si elles étaient séparées par une période inférieure à six semaines. Nous n'avons pas tenu compte de cette considération ce qui peut expliquer que nous ayons retrouvé un nombre de lignes de traitements antérieurs à la clozapine plus élevé.

Par ailleurs, Hiltgen et coll. ont rapporté dans leur étude rétrospective réalisée en Ile-de-France chez 57 patients que la clozapine pourrait être prescrite plus précocement dans la prise en charge des patients schizophrènes [49].

Gee et coll. ont tenté d'expliquer pourquoi la clozapine était introduite si tardivement dans la stratégie thérapeutique[53]. Ils ont réalisé une enquête à Londres auprès de 144 professionnels de santé dont la majorité était des internes en psychiatrie[53]. Cette enquête a mis en évidence un décalage concernant la mise en place d'un traitement par clozapine par rapport aux recommandations internationales. La clozapine est, en effet, introduit en général trop tardivement. Les auteurs ont comparé la date théorique à laquelle la clozapine aurait du être prescrite et la date réelle de prescription. Ils ont mis en évidence, en 2001, un décalage de cinq ans entre ces deux dates. En 2010, ce délai se portait à quatre ans. Entre temps, en 2002, le NICE a émis des recommandations concernant le traitement de la schizophrénie. Parmi les 144 professionnels de santé interrogés, cent treize ont considéré qu'ils connaissaient bien ces recommandations. Les auteurs concluaient donc qu'un manque de connaissance des recommandations ne pouvait pas expliquer ce retard.

Les professionnels de santé ont donc été interrogés sur les raisons expliquant ce retard d'introduction de la clozapine dans la stratégie thérapeutique. Ces raisons étaient, par ordre de fréquence décroissante, les suivantes : refus ou réticence du patient en raison du suivi hématologique, préoccupations du patient sur la tolérance du traitement, présence de facteurs médicaux pouvant entraîner des complications lors du traitement, réticence du suivi hospitalier par le patient, patient non convaincu de l'efficacité de la clozapine, préoccupations du prescripteur au sujet de la tolérance du traitement [53].

Par ailleurs, cent cinq professionnels considéraient que la clozapine devait être instaurée après l'essai de deux antipsychotiques à durée adéquate. D'après vingt trois autres professionnels de santé interrogés, la clozapine devait être introduite après 3 (n=19) ou 4 (n=4) lignes de traitement antipsychotique. Au contraire, quatre professionnels déclaraient prescrire la clozapine après l'échec d'une ligne de traitement.

De façon similaire, cinquante professionnels de santé avaient déclaré suivre des patients candidats potentiels à une prescription de clozapine c'est-à-dire des patients qui avaient reçu antérieurement au moins deux traitements antipsychotiques. Ce pourcentage de patients allait de zéro à vingt pour cent selon les professionnels de santé interrogés. De plus, le même nombre de professionnels ignorait le nombre de leurs patients pour lesquels les conditions de prescription de la clozapine étaient remplies. Cette ignorance pourrait expliquer le retard d'introduction de la clozapine.

Les professionnels de santé ont aussi été interrogés sur leur perception de l'efficacité de la clozapine. Une majorité des professionnels de santé, quatre vingt seize, considérait que les patients étaient plus satisfaits avec la clozapine qu'avec un autre antipsychotique de deuxième génération. Les auteurs ne précisaient pas les raisons de cette satisfaction.

Les facteurs pouvant expliquer ce retard de prescription avaient été demandés aux professionnels de santé. Ils étaient décrits par ordre de fréquence décroissante : le refus ou la réticence du patient en raison du suivi hématologique, les préoccupations du patient sur la tolérance du traitement, la présence de facteurs médicaux pouvant entraîner des complications lors du traitement, la réticence du suivi hospitalier par le patient, si le patient était non convaincu de l'efficacité de la clozapine et les préoccupations du prescripteur au sujet de la tolérance du traitement [53].

Les auteurs de l'enquête demandaient enfin leur avis aux professionnels de santé sur d'éventuelles solutions pour faciliter les prescriptions de clozapine et diminuer ainsi le retard de prescription [53]. La solution privilégiée consistait en la création d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans l'initiation et le suivi des prescriptions de clozapine chez les patients non hospitalisés. La composition et le rôle précis de cette équipe n'étaient pas explicités.

Hodge et coll. s'étaient intéressés au ressenti de 27 patients et de 27 prescripteurs au sujet de la tolérance de la clozapine et du suivi hématologique [54]. Il apparaissait que les prescripteurs surestimaient l'impact négatif du suivi hématologique. En effet, 58% des prescripteurs estimaient que les patients étaient mécontents de ce suivi hématologique tandis que 19% de ces patients étaient réellement mécontents.

Enfin, la méta-analyse réalisée par S. Leucht et coll. en 2013 avait souligné le fait que les patients schizophrènes privilégiaient l'efficacité des traitements aux dépens des effets indésirables [20].

Il semble donc qu'il y ait un véritable décalage vis-à-vis de la perception du traitement par clozapine, notamment de sa tolérance hématologique et des contraintes de suivi qui en découlent, entre le prescripteur et le patient. Cette différence de perception pourrait expliquer pourquoi la clozapine est introduite si tardivement dans la stratégie thérapeutique. On peut se poser la question de l'impact de ce retard de prescription en ce qui concerne l'évolution de la schizophrénie. Notre étude a, en effet, montré qu'il existait une diversification de la prise en charge dès six mois de traitement par clozapine. Sur les 18 patients qui étaient en

hospitalisation complète avant la mise en place de la clozapine, seul huit restaient hospitalisés après six mois de traitement. Nous ne pouvons cependant pas établir un lien de causalité entre la prescription de clozapine et la diversification de la prise en charge. Les comparaisons ont, en effet, été effectuées grâce au test de McNemar. Ce test ne permet pas, à la différence d'une régression linéaire ou logistique, d'établir de lien de causalité entre deux variables. L'étude réalisée à Rennes par Levoyer et coll. a aussi mis en évidence cette diversification dans la prise en charge des patients. A noter, toutefois, que cette diversification s'est observée plus tardivement, à partir du 18^{ème} mois de traitement [48].

2. Limites de l'étude

Il s'agissait d'une étude rétrospective. Ce mode de recueil de données entraîne un biais du fait de l'absence de standardisation, dans les dossiers cliniques, des données recueillies. L'exemple de la consommation de tabac et d'alcool de notre cohorte en est tout à fait révélateur. En effet, nous avons retrouvé une consommation de tabac chez seulement 13% des patients de notre cohorte tandis que les données du Haut Conseil de la Santé Publique publiée en 2012 ont rapporté que 29% de la population française fumait quotidiennement[55]. Il nous paraît paradoxal que la prévalence de la consommation de tabac dans notre cohorte de patient soit inférieure à la consommation de la population française, les patients schizophrènes consomment, en effet, davantage de tabac que la population générale [56]. Le même constat a été établi pour la consommation d'alcool [57]. En ce qui concerne l'abus d'alcool, cette dépendance était retrouvée chez 8% des patients. Il est estimé que 31.6% de la population française consomme de l'alcool de manière excessive et qu'il existe un risque de chronicité pour 7.9% d'entre eux.

Commentaire [01]: Ref#

Les données manquantes constituent aussi un biais au niveau des traitements antérieurs par antipsychotiques. En effet, cette valeur est très certainement sous-estimée. L'historique des traitements antipsychotiques du patient peut être incomplet car le patient a pu être suivi dans plusieurs établissements, par plusieurs professionnels de santé. Une partie du dossier hospitalier était aussi manquante chez deux patients.

Les données de début et de fin de traitement par antipsychotique étaient aussi manquantes dans 24% des prescriptions. Ces données manquantes correspondaient aux ruptures thérapeutiques, aux changements de traitements effectués dans d'autres structures ainsi qu'au

manque de précision des données retrouvées dans les dossiers hospitaliers, notamment les données antérieures aux années 2000. Il n'a donc pas été possible de définir précisément, pour ces patients, la durée des traitements antipsychotiques instaurés avant la clozapine. Par ailleurs, il nous a été également impossible de calculer, comme l'ont fait Gee et coll., le décalage entre la date théorique de prescription de clozapine et la date réelle de prescription de la clozapine.

De la même façon, le mode de recueil rétrospectif, ne nous a pas permis d'évaluer, selon des critères cliniques validés, l'efficacité de la clozapine. Nous ne disposions pas, en effet, de scores type PANSS dans les dossiers des patients de notre cohorte. Nous avons donc uniquement considéré le type de prise en charge (*i.e* « hospitalisation complète », « hospitalisation de jour », « suivi ambulatoire ») comme critère d'efficacité indirecte. En aucun cas, ce critère pris de manière isolé, ne peut nous permettre de conclure quant à l'efficacité de la clozapine.

Enfin, la méthodologie rétrospective, a induit un biais concernant l'étude des effets indésirables liés à la clozapine. En effet, ces effets indésirables étaient, d'une part, très peu notés dans les dossiers, d'autre part, ils n'étaient pas scorés de façon standardisée ce qui a induit de l'imprécision concernant leur gravité.

3. Comparaison de cette étude par rapport aux autres études nationales de même méthodologie

Nous avons retrouvé dans la littérature deux études dont les méthodologies étaient proches de la notre (revue rétrospective d'utilisation de la clozapine).

Commentaire [02]: Ref#

a) Données socio-démographiques

Les caractéristiques socio-démographiques des trois populations sont résumées dans le tableau 20 :

Données socio-démographiques	Brest	Rennes	Ile-de-France
Sexe	Hommes : 62% Femmes : 38%	Hommes : 63% Femmes : 37%	Hommes : 57% Femmes : 43%
Age	44 ans	43.1 ans	38 ans
Situation familiale : célibataire	85%	81%	Non renseigné
AAH perçue	75%	78.2%	43%
Statut professionnel : sans emploi	90%	67.7%	Non renseigné
Mesure de protection (tutelle ou curatelle)	54%	75.9%	19.4%

Tableau 20 : Données socio-démographiques des patients de Brest, Rennes et d'Ile-de-France

Les populations de patients traités par clozapine sont très similaires entre Rennes et Brest tandis que les données diffèrent en Ile-de-France. Cela peut s'expliquer par le mode de recueil de Hiltgen et coll. Ces derniers ont, en effet, envoyé des questionnaires aux psychiatres de quatre hôpitaux de cette région. Il n'y a pas eu réellement de revue de dossier des patients.

b) Données cliniques

(1) Diagnostic

L'ensemble des patients étudiés par Hiltgen et coll. et recevant de la clozapine souffrait de schizophrénie. La schizophrénie était le diagnostic pour lequel 90% des prescriptions brestoises et 83.1% des prescriptions rennaises avaient été initiées. La schizophrénie paranoïde représentait le type de schizophrénie le plus souvent retrouvé à Brest et Rennes, respectivement 66% et 43%. Ce résultat était conforme aux données de la littérature où la clozapine est majoritairement prescrite en cas de schizophrénie paranoïde. Le reste des prescriptions hors indications AMM, était représenté par un autre trouble psychotique dans 10% des cas à Brest et dans 8.9% des cas à Rennes. Le reste des prescriptions était dû à un retard mental dans 5.3% des cas et à un trouble psychotique dû à une affection neurologique

chez 2.4% des patients. En Ile-de-France, une schizophrénie indifférenciée était le plus souvent retrouvée (34%) suivie par la schizophrénie paranoïde (29%).

(2) Traitements antipsychotiques antérieurs à la prescription de clozapine

Hiltgen et coll. ainsi que Levoyer et coll. n'ont pas recherché les traitements par antipsychotiques antérieurs à la prescription de clozapine. De ce fait, il ne nous a pas été possible de nous positionner par rapport à d'autres hôpitaux français quant à l'appropriation, par les prescripteurs, des recommandations de la HAS.

(3) Etude des prescriptions de clozapine

Les deux autres études rétrospectives ont précisé des données relatives aux indications de la clozapine, à sa tolérance et aux motifs d'arrêt de la clozapine.

La clozapine a été prescrite dans le cadre d'une schizophrénie résistante aux précédents traitements par antipsychotiques dans plus de 80% dans les deux études. Nos résultats s'inscrivaient dans ces données dans la mesure où 95% des patients brestois ont reçu de la clozapine dans le cadre d'une schizophrénie résistante.

Les effets secondaires ont été recherchés. Les effets hématologiques à type de leuconéutropénies ont été relevés. A Brest, deux leuconéutropénies passagères (5%) ont été mises en évidence. Elles n'avaient pas entraîné d'arrêt de traitement. A Rennes, douze leuconéutropénies ont été retrouvées, dont dix avaient entraîné l'arrêt du traitement. Après examen des données biologiques, il s'était avéré que seules sept leuconéutropénies étaient des leuconéutropénies vraies (4.1%). Ces deux pourcentages sont supérieurs aux valeurs retrouvées dans la littérature (3%). Les auteurs de l'étude réalisée en Ile-de-France n'ont pas décrits les effets indésirables dus à l'utilisation de clozapine.

Les autres effets indésirables ont aussi été décrits. Une prise de poids a été mise en évidence chez 7.1% des patients rennais et chez 12.8% des patients brestois. Une constipation a été retrouvée chez 7.7% des patients brestois et 7.6% des patients rennais. Par contre, une sédation avait été relevée chez 22.4% des patients rennais tandis que cet effet indésirable n'avait pas été retrouvé à Brest sans que l'on puisse affirmer s'il s'agissait d'un manque de report explicite de cet effet indésirable dans les dossiers ou si cet effet était réellement absent.

Ainsi, les incidences des effets indésirables mis en évidence à Brest sont assez proches de celles des effets indésirables retrouvés à Rennes.

Les trois études ont précisé les motifs d'arrêt de traitement.

En Ile-de-France, une interruption de traitement pour cause de leuconéutropénie avait été mise en évidence dans 5.2% dans des tandis qu'à Rennes ce pourcentage s'élevait à 5.9%. Aucun arrêt pour cause de leuconéutropénie n'avait été retrouvé à Brest.

Des traitements ont aussi été arrêtés pour cause d'inefficacité dans les trois études : 5% à Brest, 14.7% à Rennes et 6.2% en Ile-de-France. Dans ces cas-là, le traitement avait duré en moyenne 25 mois à Brest contre 8 mois en moyenne en Ile-de-France. Cela n'était pas précisé dans la cohorte rennaise. Des interruptions de traitement pour cause de mauvaise observance ont été observées à Brest (10%) et à Rennes (7.6%). Aucun arrêt pour cause de mauvaise observance n'a été observé en Ile-de-France mais, au cours de cette étude, 8.2% des arrêts n'étaient pas expliqués.

Lorsque l'on considérait les traitements par clozapine arrêté toute cause confondue, la durée moyenne de traitement était en moyenne de 11 mois à Brest et 10.6 mois à Rennes. Cette donnée n'était disponible dans l'étude réalisée en Ile-de-France. Il existe des patients pour qui la clozapine est efficace tardivement, soit après six mois de traitement. Certains auteurs considèrent donc qu'un essai par clozapine doit durer au moins entre trois et six mois avant qu'une résistance à la clozapine ne puisse être envisagée. Les prescriptions de clozapine ont donc été suffisamment longues à Brest et à Rennes pour que l'inefficacité de la clozapine puisse être envisagée.

La posologie de la clozapine avait été recherchée dans les trois études. Elle s'établissait en moyenne à 429mg à Brest toutes périodes confondues, à 400.9mg à Rennes et à 433mg en Ile-de-France. Ces posologies étaient donc supérieures ou égales à la posologie utilisée dans les études ayant permis de démontrer la supériorité de l'efficacité de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques [37].

(4) Traitements associés à la clozapine

Les traitements associés à la clozapine ont été recherchés dans les trois études.

La clozapine a été associée à au moins un autre traitement psychotrope chez 75% des patients rennais, 67% des patients d'Ile-de-France et 69% des patients brestois.

Traitement	Brest (n=39)	Rennes (n=135)	Ile-de-France (n=98)
Anxiolytiques	21 (54%)	50 (37.1%)	18 (18.4%)
Thymorégulateurs	11 (29%)	19 (14%)	15 (15.3%)
Antidépresseurs	9 (23%)	18 (13.5%)	7 (7.1%)
Antipsychotiques	16 (46%)	32 (23.5%)	1 (1%)

Tableau 21 : Traitements psychotropes associés à la clozapine

Les pourcentages de prescriptions de psychotropes associés à la prescription de clozapine sont très élevés à Brest, notamment en ce qui concerne les antipsychotiques (46% (Brest) Versus 23.5% (Rennes) Versus 1% (Ile de France)). On peut dès lors, se poser la question de savoir si les patients de la cohorte brestoise sont significativement plus résistants à la clozapine.

L'association d'un neuroleptique à la clozapine est recommandée en cas d'échec d'un essai de traitement par clozapine. Porcelli et coll. expliquent que la durée d'un essai par clozapine n'est pas clairement définie mais qu'elle est plus longue qu'un essai avec les autres antipsychotiques [51]. Plusieurs auteurs estiment que la prescription de clozapine devrait durer entre trois et six mois avant de pouvoir considérer que le patient est en échec thérapeutique et d'associer un autre antipsychotique à la clozapine ou de changer de traitement antipsychotique. Nielsen et coll. recommandent, ainsi, en cas de prescription de clozapine, de ne pas ajouter de nouvelles molécules avant trois à six mois d'essai car il existe une catégorie de patient qui répond tardivement à la clozapine soit à six mois après l'initiation de ce traitement voire un an [58].

Seize patients ont eu de la clozapine associée à un autre antipsychotique dont 14 dès six mois de traitement. Il est, toutefois, important de noter que dans la moitié des cas, à six mois post-clozapine, il s'agissait de Cyamémazine Tercian®. Cet antipsychotique est très souvent retrouvé afin de traiter des troubles fréquemment associé à la schizophrénie (agitation, anxiété). Nous avons également remarqué que parmi les huit patients en hospitalisation complète six mois après la mise en place de la clozapine, six avaient un antipsychotique associé. "Paradoxalement, 30% de ces patients avait reçu de la clozapine à des posologies relativement basses (inférieures à 400mg/jour). Enfin, parmi les 12 arrêts de prescription de clozapine, huit avaient été constatés chez ce groupe de patient. Dans un cas, il s'agissait d'un

changement de diagnostic, dans trois cas d'arrêt pour mauvaise observance, dans deux cas d'arrêt pour inefficacité, enfin deux arrêts n'étaient pas renseignés. L'ensemble de ces éléments tend donc à nous faire penser que les patients qui ont eu un antipsychotique associé à la clozapine sont ceux dont les prises sont parmi les plus complexes.

VII. Perspectives

Cette étude pose la question de la place du pharmacien dans le suivi des patients schizophrènes. Les services de l'hôpital de Bohars sont informatisés depuis l'automne 2013. L'analyse pharmaceutique hebdomadaire des deux services du secteur I est réalisée par un pharmacien et un interne en pharmacie depuis cette date. Cette analyse est couplée à un entretien hebdomadaire avec les médecins du service permettant de discuter des problèmes liés à la thérapeutique. Cette expérience a montré son intérêt. En effet, sur la période de novembre 2013 à mai 2014, 62% des interventions réalisées par les pharmaciens auprès des prescripteurs ont été acceptées. Ces échanges ont permis de sensibiliser les équipes médicales et soignantes aux problématiques liées à la prise en charge médicamenteuse et nous ont aussi permis d'approfondir nos connaissances d'améliorer ainsi la pertinence de nos interventions.

Cette étude nous a également fortement sensibilisés sur notre rôle, en tant que pharmacien hospitalier, dans la diffusion et le respect des recommandations nationales concernant la prise en charge de la schizophrénie mais aussi celle de dépression ou des troubles bipolaires. Les contacts pharmacie-services de psychiatrie, encore trop peu nombreux, devraient être renforcés afin notamment de travailler, en collaboration, sur l'émergence de protocoles thérapeutiques validés par l'ensemble de la communauté médicale ou encore la mise en place d'un projet d'éducation thérapeutique. Cette collaboration entre pharmacien et médecin a déjà permis l'élaboration d'un protocole de prévention du syndrome de sevrage alcoolique. Ce protocole a été validé par la communauté médicale et a été diffusé à l'ensemble du CHRU de Brest.

Toutefois, ces interventions sont limitées par le fait que seulement deux pharmaciens interviennent à mi-temps sur l'ensemble de l'hôpital de Bohars. L'analyse pharmaceutique ne peut donc être généralisée à tous les services de l'hôpital. De plus, la continuité de l'analyse pharmaceutique est parfois difficilement applicable lorsqu'un des deux pharmaciens est absent.

VIII. Conclusion

La dernière revue de littérature de S. Leucht en 2013 a montré que la clozapine était l'antipsychotique le plus efficace dans la prise en charge de la schizophrénie. Cet antipsychotique atypique a aussi une activité au niveau de la prévention des rechutes de cette pathologie ainsi que dans la prévention du risque suicidaire. Toutefois, cette molécule présente des effets indésirables hématologiques à type de leuconéutropénie et d'agranulocytose ce qui nécessite la mise en place d'une surveillance hématologique.

Il existe des recommandations nationales et internationales qui proposent d'utiliser la clozapine en cas de schizophrénie résistante, après l'échec de deux antipsychotiques, dont au moins un antipsychotique atypique.

Notre étude rétrospective a été réalisée afin de déterminer la place de la clozapine au CHRU de Brest. Cette revue d'utilisation a mis en évidence que la clozapine était prescrite en moyenne en dixième ligne de traitement, après l'utilisation de six antipsychotiques en moyenne. De plus, trois prescriptions n'étaient pas conformes aux recommandations. Cette étude rétrospective a aussi montré une diversification de la prise en charge des patients dès le sixième mois de traitement par clozapine, sans mettre en évidence un lien de causalité entre ces deux données. Ces résultats interrogent donc sur l'instauration tardive de la clozapine.

Plusieurs limites sont apparues. L'efficacité de la clozapine n'a pas pu être démontrée car les scores validés n'étaient pas présents dans les dossiers. De plus, des données manquantes limitaient l'impact de nos résultats.

Le pharmacien hospitalier peut travailler en collaboration avec le médecin prescripteur pour améliorer l'application de ces recommandations. Ce travail peut être effectué soit lors de l'activité d'analyse pharmaceutique couplée à de la pharmacie clinique soit en rédigeant des protocoles validés par la communauté médicale. La mise en place d'une éducation thérapeutique pour améliorer l'observance aux traitements antipsychotiques afin de prévenir les rechutes serait aussi une piste de travail intéressante à envisager.

IX. Bibliographie

1. Stahl, S.M., *Psychopharmacologie essentielle*. Flammarion ed, ed. Médecine-Sciences2002.
2. Thomas, P., *[Relapse: causes and consequences]*. Encephale, 2013. **39 Suppl 2**: p. S79-82.
3. Alvarez-Jimenez, M., et al., *Risk factors for relapse following treatment for first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies*. Schizophr Res, 2012. **139**(1-3): p. 116-28.
4. Emsley, R., B. Chiliza, and L. Asmal, *The evidence for illness progression after relapse in schizophrenia*. Schizophr Res, 2013. **148**(1-3): p. 117-21.
5. Emsley, R., et al., *The nature of relapse in schizophrenia*. BMC Psychiatry, 2013. **13**: p. 50.
6. Leucht, S., et al., *Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials*. Am J Psychiatry, 2003. **160**(7): p. 1209-22.
7. Cannon-Spoor, H.E., S.G. Potkin, and R.J. Wyatt, *Measurement of premorbid adjustment in chronic schizophrenia*. Schizophr Bull, 1982. **8**(3): p. 470-84.
8. Wiersma, D., et al., *Natural course of schizophrenic disorders: a 15-year followup of a Dutch incidence cohort*. Schizophr Bull, 1998. **24**(1): p. 75-85.
9. Olivares, J.M., et al., *Psychiatrists' awareness of adherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia: results from a survey conducted across Europe, the Middle East, and Africa*. Patient Prefer Adherence, 2013. **7**: p. 121-32.
10. Higashi, K., et al., *Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review*. Ther Adv Psychopharmacol, 2013. **3**(4): p. 200-18.
11. Haddad, P.M., C. Brain, and J. Scott, *Nonadherence with antipsychotic medication in schizophrenia: challenges and management strategies*. Patient Relat Outcome Meas, 2014. **5**: p. 43-62.
12. Charpentier, A., M. Goudemand, and P. Thomas, *[Therapeutic alliance, a stake in schizophrenia]*. Encephale, 2009. **35**(1): p. 80-9.
13. HAS, *Schizophrénie, Guide affection longue durée*, Juin 2007.
14. Besnard, I., et al., *[Antipsychotic-drug-induced hyperprolactinemia: physiopathology, clinical features and guidance]*. Encephale, 2014. **40**(1): p. 86-94.
15. Nooijen, P.M., F. Carvalho, and R.J. Flanagan, *Haematological toxicity of clozapine and some other drugs used in psychiatry*. Hum Psychopharmacol, 2011. **26**(2): p. 112-9.
16. Flanagan, R.J. and L. Dunk, *Haematological toxicity of drugs used in psychiatry*. Hum Psychopharmacol, 2008. **23 Suppl 1**: p. 27-41.
17. Fehsel, K., et al., *Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils of schizophrenic patients*. J Clin Psychopharmacol, 2005. **25**(5): p. 419-26.

18. Iverson, S., et al., *Effect of clozapine on neutrophil kinetics in rabbits*. Chem Res Toxicol, 2010. **23**(7): p. 1184-91.
19. Manu, P., et al., *When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature*. Schizophr Res, 2012. **134**(2-3): p. 180-6.
20. Leucht, S., et al., *Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis*. Lancet, 2013. **382**(9896): p. 951-62.
21. Poluzzi, E., et al., *Antipsychotics and torsadogenic risk: signals emerging from the US FDA Adverse Event Reporting System database*. Drug Saf, 2013. **36**(6): p. 467-79.
22. De Berardis, D., et al., *Update on the adverse effects of clozapine: focus on myocarditis*. Curr Drug Saf, 2012. **7**(1): p. 55-62.
23. Kilian, J.G., et al., *Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine*. Lancet, 1999. **354**(9193): p. 1841-5.
24. Kakar, P., et al., *Clozapine induced myocarditis: a rare but fatal complication*. Int J Cardiol, 2006. **112**(2): p. e5-6.
25. Merrill, D.B., et al., *Myocarditis during clozapine treatment*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(2): p. 204-8.
26. Munshi, T.A., et al., *Clozapine-induced myocarditis: is mandatory monitoring warranted for its early recognition? Case Rep Psychiatry, 2014*. **2014**: p. 513108.
27. Devarajan, S., S.P. Kutcher, and S.M. Dursun, *Clozapine and sudden death*. Lancet, 2000. **355**(9206): p. 841; author reply 843.
28. Alawami, M., et al., *A systematic review of clozapine induced cardiomyopathy*. Int J Cardiol, 2014.
29. Allison, D.B., et al., *Antipsychotic-induced weight gain: a comprehensive research synthesis*. Am J Psychiatry, 1999. **156**(11): p. 1686-96.
30. Rummel-Kluge, C., et al., *Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis*. Schizophr Res, 2010. **123**(2-3): p. 225-33.
31. Asenjo Lobos, C., et al., *Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(11): p. CD006633.
32. NICE, *Psychosis and schizophrenia in adults : treatment and management*, 2014.
33. Lehman, A.F., et al., *Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition*. Am J Psychiatry, 2004. **161**(2 Suppl): p. 1-56.
34. APA. *PRACTICE GUIDELINE for the Treatment of Patients With Schizophrenia*. 2004; Second edition:[Available from: <http://psychiatryonline.org>].
35. Buchanan, R.W., et al., *The 2009 schizophrenia PORT psychopharmacological treatment recommendations and summary statements*. Schizophr Bull, 2010. **36**(1): p. 71-93.
36. TMAP, *Schizophrenia Treatment Algorithms*, 2008.
37. Leucht, S., et al., *A meta-analysis of head-to-head comparisons of second-generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia*. Am J Psychiatry, 2009. **166**(2): p. 152-63.

38. McEvoy, J.P., et al., *Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment*. Am J Psychiatry, 2006. **163**(4): p. 600-10.
39. Lewis, S.W., et al., *Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia*. Schizophr Bull, 2006. **32**(4): p. 715-23.
40. Lewis, S. and J. Lieberman, *CATIE and CUtLASS: can we handle the truth?* Br J Psychiatry, 2008. **192**(3): p. 161-3.
42. Meltzer, H.Y., et al., *A randomized trial comparing clozapine and typical neuroleptic drugs in non-treatment-resistant schizophrenia*. Psychiatry Res, 2010. **177**(3): p. 286-93.
43. Hennen, J. and R.J. Baldessarini, *Suicidal risk during treatment with clozapine: a meta-analysis*. Schizophr Res, 2005. **73**(2-3): p. 139-45.
44. Harris, E.C. and B. Barraclough, *Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis*. Br J Psychiatry, 1997. **170**: p. 205-28.
45. Ringback Weitof, G., et al., *Mortality, attempted suicide, re-hospitalisation and prescription refill for clozapine and other antipsychotics in Sweden-a register-based study*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 2014. **23**(3): p. 290-8.
46. Meltzer, H.Y., et al., *Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT)*. Arch Gen Psychiatry, 2003. **60**(1): p. 82-91.
47. Leucht, S., et al., *Maintenance treatment with antipsychotic drugs for schizophrenia*. Cochrane Database Syst Rev, 2012. **5**: p. CD008016.
48. Levoyer, D., et al., *[Ten years of clinical experience with clozapine about 170 patients]*. Encephale, 2004. **30**(3): p. 285-95.
49. Hiltgen, S., et al., *[Retrospective study of clozapine use in Ile-de-France]*. Encephale, 2006. **32**(5 Pt 1): p. 688-96.
50. Howes, O.D., et al., *Adherence to treatment guidelines in clinical practice: study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation*. Br J Psychiatry, 2012. **201**(6): p. 481-5.
51. Porcelli, S., B. Balzarro, and A. Serretti, *Clozapine resistance: augmentation strategies*. Eur Neuropsychopharmacol, 2012. **22**(3): p. 165-82.
52. Santé, H.A.d., *SCHIZOPHRENIES*, in *Guide - Affection de longue durée* Juin 2007.
53. Gee, S., et al., *Practitioner attitudes to clozapine initiation*. Acta Psychiatr Scand, 2014. **130**(1): p. 16-24.
54. Hodge, K. and S. Jespersen, *Side-effects and treatment with clozapine: a comparison between the views of consumers and their clinicians*. Int J Ment Health Nurs, 2008. **17**(1): p. 2-8.
55. HCSP, *La Santé en France et en Europe*, 2012.
56. Dervaux, A. and X. Laqueille, *[Smoking and schizophrenia: epidemiological and clinical features]*. Encephale, 2008. **34**(3): p. 299-305.
57. Buckley, P.F., et al., *Psychiatric comorbidities and schizophrenia*. Schizophr Bull, 2009. **35**(2): p. 383-402.

58. Nielsen, J., et al., *Optimizing clozapine treatment*. Acta Psychiatr Scand, 2011. **123**(6): p. 411-22.

X. Annexe

Revue d'utilisation de la Clozapine

Feuille de collecte de données

Patient n° :

Nom :

Prénom :

Caractéristiques du patient

Date de naissance	
Sexe	<input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
Nombre d'années de scolarité dans l'enseignement général (jusqu'au baccalauréat)	
Niveau d'étude le plus élevé atteint	<input type="checkbox"/> Enseignement primaire ou moins <input type="checkbox"/> Enseignement secondaire <input type="checkbox"/> Enseignement supérieur / Formation continue <input type="checkbox"/> Autre enseignement général <input type="checkbox"/> Inconnu
Comorbidités psychiatriques	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Si oui, précisez :

Abus/ Dépendances	<input type="checkbox"/> Tabagisme <input type="checkbox"/> Abus/Dépendance alcool <input type="checkbox"/> Abus/Dépendance drogue <input type="checkbox"/> Absence d'abus/Dépendance

Caractéristiques du patient avant et après la mise sous clozapine

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Situation familiale	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> En couple <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Veuf/ Veuve <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> En couple <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Veuf/ Veuve <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> En couple <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Veuf/ Veuve <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> En couple <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Veuf/ Veuve <input type="checkbox"/> Inconnu	<input type="checkbox"/> Célibataire <input type="checkbox"/> En couple <input type="checkbox"/> Séparé <input type="checkbox"/> Veuf/ Veuve <input type="checkbox"/> Inconnu

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Type d'hébergement	<input type="checkbox"/> Hébergement personnel <input type="checkbox"/> <i>Propriétaire</i> <input type="checkbox"/> <i>Locataire</i> <input type="checkbox"/> <i>Logement social ou hébergement associatif/ coopératif</i> <input type="checkbox"/> Hébergement familial <input type="checkbox"/> Hébergement collectif (non hospitalier) <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Sans domicile fixe <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Hébergement personnel <input type="checkbox"/> <i>Propriétaire</i> <input type="checkbox"/> <i>Locataire</i> <input type="checkbox"/> <i>Logement social ou hébergement associatif/ coopératif</i> <input type="checkbox"/> Hébergement familial <input type="checkbox"/> Hébergement collectif (non hospitalier) <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Sans domicile fixe <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Hébergement personnel <input type="checkbox"/> <i>Propriétaire</i> <input type="checkbox"/> <i>Locataire</i> <input type="checkbox"/> <i>Logement social ou hébergement associatif/ coopératif</i> <input type="checkbox"/> Hébergement familial <input type="checkbox"/> Hébergement collectif (non hospitalier) <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Sans domicile fixe <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Hébergement personnel <input type="checkbox"/> <i>Propriétaire</i> <input type="checkbox"/> <i>Locataire</i> <input type="checkbox"/> <i>Logement social ou hébergement associatif/ coopératif</i> <input type="checkbox"/> Hébergement familial <input type="checkbox"/> Hébergement collectif (non hospitalier) <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Sans domicile fixe <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Hébergement personnel <input type="checkbox"/> <i>Propriétaire</i> <input type="checkbox"/> <i>Locataire</i> <input type="checkbox"/> <i>Logement social ou hébergement associatif/ coopératif</i> <input type="checkbox"/> Hébergement familial <input type="checkbox"/> Hébergement collectif (non hospitalier) <input type="checkbox"/> Hôpital <input type="checkbox"/> Sans domicile fixe <input type="checkbox"/> Autre (précisez)

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Situation professionnelle	<input type="checkbox"/> Emploi rémunéré ou travailleur indépendant <input type="checkbox"/> Emploi bénévole <input type="checkbox"/> Emploi protégé <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/> Etudiant(e) <input type="checkbox"/> Femme/ Homme au foyer <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Emploi rémunéré ou travailleur indépendant <input type="checkbox"/> Emploi bénévole <input type="checkbox"/> Emploi protégé <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/> Etudiant(e) <input type="checkbox"/> Femme/ Homme au foyer <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Emploi rémunéré ou travailleur indépendant <input type="checkbox"/> Emploi bénévole <input type="checkbox"/> Emploi protégé <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/> Etudiant(e) <input type="checkbox"/> Femme/ Homme au foyer <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Emploi rémunéré ou travailleur indépendant <input type="checkbox"/> Emploi bénévole <input type="checkbox"/> Emploi protégé <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/> Etudiant(e) <input type="checkbox"/> Femme/ Homme au foyer <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Emploi rémunéré ou travailleur indépendant <input type="checkbox"/> Emploi bénévole <input type="checkbox"/> Emploi protégé <input type="checkbox"/> Sans emploi <input type="checkbox"/> Etudiant(e) <input type="checkbox"/> Femme/ Homme au foyer <input type="checkbox"/> Retraité <input type="checkbox"/> Autre (précisez)

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Source de revenus principale	<input type="checkbox"/> Salaire <input type="checkbox"/> Prestations sociales <input type="checkbox"/> Pension <input type="checkbox"/> Soutien de famille <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Salaire <input type="checkbox"/> Prestations sociales <input type="checkbox"/> Pension <input type="checkbox"/> Soutien de famille <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Salaire <input type="checkbox"/> Prestations sociales <input type="checkbox"/> Pension <input type="checkbox"/> Soutien de famille <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Salaire <input type="checkbox"/> Prestations sociales <input type="checkbox"/> Pension <input type="checkbox"/> Soutien de famille <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Salaire <input type="checkbox"/> Prestations sociales <input type="checkbox"/> Pension <input type="checkbox"/> Soutien de famille <input type="checkbox"/> Autre (précisez)
Mesure de protection des biens	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Tutelle <input type="checkbox"/> Curatelle				
Professionnels associés à la prise en charge du patient en dehors de l'hôpital	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Type de prise en charge	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Mesure de protection des biens	<input type="checkbox"/> Aucune <input type="checkbox"/> Tutelle <input type="checkbox"/> Curatelle				
Professionnels associés à la prise en charge du patient en dehors de l'hôpital	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable	<input type="checkbox"/> Infirmière à domicile <input type="checkbox"/> Auxiliaire de vie <input type="checkbox"/> Non applicable
Type de prise en charge	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)	<input type="checkbox"/> Consultations <input type="checkbox"/> Hospitalisation complète <input type="checkbox"/> CATTP <input type="checkbox"/> Hôpital de jour <input type="checkbox"/> Hôpital de nuit <input type="checkbox"/> Médecin généraliste <input type="checkbox"/> Autre (précisez)

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Si hospitalisation complète, précisez le nombre et le nombre de jours d'hospitalisation					
Nombre de tentatives de suicide					

Traitements avant et après mise sous Clozapine

	Avant mise sous Clozapine	Après mise sous Clozapine			
		Six mois	Un an	Deux ans	Trois ans
Anxiolytiques (DCI + posologie)					
Antidépresseurs (DCI + posologie)					
Thymorégulateurs (DCI + posologie)					
Hypnotiques (DCI + posologie)					
Autres traitements psychotropes (DCI + posologie)					
Traitement correcteur des signes extrapyramidaux (DCI + posologie)					

Prescription de Clozapine

Diagnostic	
Date de diagnostic	
Date des premiers troubles psychiatriques pour ce diagnostic	
Date de première hospitalisation dans l'histoire du patient pour ce diagnostic	
Date du premier suivi psychiatrique pour ce diagnostic	
Date de début de traitement par Clozapine	
Justification de la prescription de Clozapine	<input type="checkbox"/> Patient résistant au traitement de première et de deuxième ligne <input type="checkbox"/> Patient présentant des effets indésirables neurologiques sévères aux précédents traitements, impossibles à corriger <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <hr/> <hr/> <hr/> <input type="checkbox"/> Non renseigné

<p>Interruption du traitement ?</p>	<p>Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/></p> <p>Si oui, motif de l'arrêt :</p> <p><input type="checkbox"/> Effets secondaires</p> <ul style="list-style-type: none"> - <input type="checkbox"/> Leuconéutropénie - <input type="checkbox"/> Hypotension orthostatique - <input type="checkbox"/> Constipation - <input type="checkbox"/> Syndrome subocclusif intestinal - <input type="checkbox"/> Crise convulsive - <input type="checkbox"/> Hypersialorrhée - <input type="checkbox"/> Hyperthermie - <input type="checkbox"/> Hyperleucocytose - <input type="checkbox"/> Associations d'effets secondaires multiples - <input type="checkbox"/> Autre (précisez) <hr/> <p><input type="checkbox"/> Inefficacité</p> <p><input type="checkbox"/> Mauvaise observance</p> <p><input type="checkbox"/> Décès (précisez cause du décès)</p> <p><input type="checkbox"/> Autre (précisez)</p> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>
<p>Date de l'interruption du traitement</p>	

Suivi de l'évolution de la prescription de Clozapine

	Six mois post Clozapine	Un an post Clozapine	Deux ans post Clozapine	Trois ans post Clozapine
Posologie quotidienne d'équilibre				
Effets indésirables	Troubles NFS : <input type="checkbox"/> Leucopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose Troubles de métabolisme <input type="checkbox"/> Hyperglycémie <input type="checkbox"/> Prise de poids Troubles du SNC <input type="checkbox"/> Sédation Troubles cardiaques <input type="checkbox"/> Myocardite <input type="checkbox"/> Cardiomyopathie Troubles digestifs <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Autre(s) (précisez) <hr/> <hr/> <hr/>	Troubles NFS : <input type="checkbox"/> Leucopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose Troubles de métabolisme <input type="checkbox"/> Hyperglycémie <input type="checkbox"/> Prise de poids Troubles du SNC <input type="checkbox"/> Sédation Troubles cardiaques <input type="checkbox"/> Myocardite <input type="checkbox"/> Cardiomyopathie Troubles digestifs <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Autre(s) (précisez) <hr/> <hr/> <hr/>	Troubles NFS : <input type="checkbox"/> Leucopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose Troubles de métabolisme <input type="checkbox"/> Hyperglycémie <input type="checkbox"/> Prise de poids Troubles du SNC <input type="checkbox"/> Sédation Troubles cardiaques <input type="checkbox"/> Myocardite <input type="checkbox"/> Cardiomyopathie Troubles digestifs <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Autre(s) (précisez) <hr/> <hr/> <hr/>	Troubles NFS : <input type="checkbox"/> Leucopénie <input type="checkbox"/> Neutropénie <input type="checkbox"/> Agranulocytose Troubles de métabolisme <input type="checkbox"/> Hyperglycémie <input type="checkbox"/> Prise de poids Troubles du SNC <input type="checkbox"/> Sédation Troubles cardiaques <input type="checkbox"/> Myocardite <input type="checkbox"/> Cardiomyopathie Troubles digestifs <input type="checkbox"/> Constipation <input type="checkbox"/> Autre(s) (précisez) <hr/> <hr/> <hr/>

Prescription de la Clozapine en monothérapie ?	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>			
	Si non, précisez DCI et posologie des neuroleptiques prescrits :	Si non, précisez DCI et posologie des neuroleptiques prescrits :	Si non, précisez DCI et posologie des neuroleptiques prescrits :	Si non, précisez DCI et posologie des neuroleptiques prescrits :
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____
	_____	_____	_____	_____

Nom – Prénoms : BUISSON Marion Catherine

Titre de la thèse : Etude rétrospective concernant l'utilisation de la clozapine au CHRU de Brest : revue d'utilisation et perspective dans la prise en charge du patient schizophrène

Résumé de la thèse :

Une méta-analyse récente place la clozapine comme l'antipsychotique le plus efficace dans le traitement de la schizophrénie. Cette molécule présente aussi un intérêt dans la prévention des rechutes de la schizophrénie. Ses effets indésirables hématologiques ont conduit à la mise en place d'une surveillance particulière. Des recommandations ont été émises et proposent la clozapine à partir de la troisième de ligne de traitement. Une revue d'utilisation a été effectuée au CHRU de Brest afin d'étudier la place de la clozapine dans la stratégie thérapeutique brestoise. Ce médicament est utilisé en moyenne en dixième ligne de traitement, en moyenne après l'utilisation de six antipsychotiques. De plus, une diversification de la prise en charge des patients a été mise en évidence dès le sixième mois de traitement. L'absence de scores cliniques validés nous a empêchés de conclure sur l'efficacité de la clozapine. Bien que les recommandations soient respectées, la clozapine pourrait être instaurée plus précocement. Le pharmacien hospitalier peut collaborer avec les médecins prescripteurs pour élaborer des protocoles afin d'améliorer l'application des recommandations.

MOTS CLÉS :

CLOZAPINE, SCHIZOPHRENIE, ANTIPSYCHOTIQUE, REVUE D'UTILISATION

JURY

PRÉSIDENT : Mme Françoise BALLEREAU, Professeur de Santé Publique et de Pharmacie Clinique, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS :

Mme Gwenola BURGOT, Praticien hospitalier Pharmacien hospitalier, CH Guillaume Regnier Rennes

Mr Joachim LELIEVRE, Praticien hospitalier Pharmacien hospitalier, CHRU Brest

Mr Mickaël LE GALUDEC, Praticien hospitalier Psychiatre, CHRU Brest

Mme Nicole BORGNIS-DESBORDES, Praticien hospitalier Pharmacien hospitalier, CHRU Brest

Adresse de l'auteur : La Moutonnerie 44130 Blain