

Description de l'utilisation et de la pertinence de la clozapinémie pour une patientèle adulte et pédiatrique de deux centres hospitaliers universitaires de Québec

Raphaël Bourgoïn¹, Pharm.D., M.Sc., Pierre Duranleau-Gagnon², B.Pharm., M.Sc.,

Marie-Karine Rousseau³, B.Pharm., M.Sc., Thérèse Di Paolo-Chênevert^{4,5}, B.Sc., M.Sc., Ph.D.

¹Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Mauricie-Centre-du-Québec, Drummondville (Québec) Canada;

²Pharmacien, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec (Québec) Canada;

³Pharmacienne, CHU de Québec-Université Laval site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada;

⁴Professeure titulaire, Faculté de pharmacie (Université Laval), Québec (Québec) Canada;

⁵Unité de recherche en neurosciences, CHU de Québec-Université Laval site Centre hospitalier de l'Université Laval, Québec (Québec) Canada

Reçu le 26 janvier 2017; Accepté après révision par les pairs le 30 mai 2017

Résumé

Objectifs : Décrire l'utilisation et la pertinence du monitoring thérapeutique de la clozapine pour une patientèle hospitalisée adulte et pédiatrique selon le contexte du dosage, de la conformité de la procédure et de l'effet clinique. Le second objectif traite des caractéristiques des groupes divisés selon le ratio de clozapine/norclozapine.

Méthode : Série consécutive de patients entre janvier 2006 et décembre 2015 ayant eu une clozapinémie lors d'une hospitalisation au CHUL du CHU de Québec - Université Laval ou au Centre de pédopsychiatrie de Québec (patientèle en santé mentale du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Capitale-Nationale). Les données portaient sur : l'indication du dosage, les critères de conformité, le délai d'attente du résultat et les interventions de l'équipe. L'objectif secondaire nécessitait une collecte des données concernant les ratios de clozapine/norclozapine, le poids et la taille, le taux de réadmissions pendant l'année suivante ainsi que la médication concomitante.

Résultats : Parmi 75 hospitalisations de patients qui prenaient de la clozapine, 46 (61,3 %) rapportaient un prélèvement plasmatique et 102 clozapinémies ont été effectuées au total. Dans la majorité des cas, les investigateurs ont noté le respect de la procédure en vigueur (81,4 % pour le délai de 12 heures entre la dernière dose et le prélèvement; 77,5 % pour l'atteinte d'un état d'équilibre). Une majorité des modifications de dose survenaient après l'obtention du résultat (59,1 % des interventions contre 40,9 %; $p = 0,038$). Quand les ratios de clozapine/norclozapine étaient élevés ($\geq 2,0$), les patients avaient tendance à avoir un poids plus faible (- 9,3 kg; $p = 0,096$), mais le taux de réadmission était similaire pour tous à un an (41,7 % *versus* 41,2 %).

Conclusions : Le monitoring thérapeutique est un outil pertinent et couramment utilisé par l'équipe traitante, dans un cadre conforme aux procédures. Le ratio de clozapine/norclozapine demeure une avenue thérapeutique à explorer.

Mots-clés : Clozapine, clozapinémie, monitoring thérapeutique, norclozapine, ratio clozapine/norclozapine

Introduction

La schizophrénie est une maladie psychiatrique dont l'incidence à vie s'élève de 0,3 à 0,7 % de la population avec un pic d'apparition vers l'âge de vingt ans¹. Cette affection chronique entraîne une détérioration importante de la qualité de vie, et les nombreuses comorbidités qui lui sont associées se traduisent aussi par une espérance de vie moindre d'une dizaine d'années par rapport à la population générale^{2,3}.

Depuis plusieurs années, les antipsychotiques constituent la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la schizophrénie^{4,5}. Selon les études disponibles, l'efficacité thérapeutique de la clozapine, premier représentant de la

seconde génération, serait supérieure aux antipsychotiques de première génération⁶⁻⁸. Commercialisée au début des années 1970, elle se positionne comme une troisième ligne dans l'algorithme de traitement après l'échec d'un traitement à l'aide de deux antipsychotiques, dont un atypique, en raison de la gravité de certains effets indésirables^{9,10}. La clozapine permet une réponse clinique chez environ 30 à 60 % des patients atteints de schizophrénie réfractaire^{11,12}. Certaines études appuient cette utilisation, en avançant l'idée d'une plus longue rémission sous l'effet de la clozapine après un échec initial avec un agent atypique⁷. Le recours à la clozapine permettrait également une baisse des tentatives de suicide dans cette population à risque et même une diminution de la mortalité^{3,13}.

Pour toute correspondance : Raphaël Bourgoïn, Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux Mauricie-Centre-du-Québec, site Hôpital Sainte-Croix, 570, rue Hériot, Drummondville (Québec) J2B 1C1, CANADA; Téléphone : 819 478-6464; Courriel : raphael_bourgoïn_csssdum@sss.gouv.qc.ca

Peu de données sont disponibles sur les solutions de remplacement à la suite d'un échec de la clozapine, d'où l'importance d'optimiser les possibilités de succès du traitement^{14,15}. Le dosage plasmatique de la clozapine, nommé clozapinémie, est un outil disponible en clinique, entre autres pour surveiller l'adhésion au traitement¹⁶. Une corrélation positive a aussi été démontrée entre l'augmentation des taux sériques et le contrôle des symptômes psychotiques^{17,18}. Bien qu'une réponse clinique soit possible avec des concentrations sanguines aussi faibles que 300 nmol/L, une clozapinémie inférieure à 1071 nmol/L est associée à un taux de réponse de 22 %, mais la réponse est de 52 % à 64 % lorsque la clozapinémie s'élève au-dessus de ce seuil^{17,19-21}. D'autres références ont corroboré ces données, puisqu'une clozapinémie encore plus élevée (1542 nmol/L) augmente les probabilités, jusqu'à 80 %, d'obtenir une rémission sur le plan clinique. Cependant, à des valeurs supérieures à 1838 nmol/L, la fréquence d'apparition de certains effets indésirables, tels que les convulsions, s'accroît parallèlement^{16,22,23}. Une étude a aussi conclu que des niveaux sériques inférieurs à 765 nmol/L, surtout à moins de 153 nmol/L, étaient associés à un risque accru de rechutes²⁴. Certains consensus d'experts recommandent donc le monitoring thérapeutique de la clozapine pour tous les patients recevant cette thérapie en vue d'accroître l'efficacité clinique et la sécurité du traitement^{25,26}.

Le respect de certains éléments entourant la procédure, dont le moment du prélèvement, est nécessaire. Cette conformité permet une interprétation juste et fiable du résultat par rapport aux références ainsi que la comparaison entre plusieurs valeurs pour un même patient¹⁶.

La littérature scientifique s'est également intéressée au monitoring thérapeutique de la clozapine au regard des taux de son métabolite actif, la norclozapine^{27,28}. Bien qu'aucune conclusion générale ne soit encore acceptée, il semble que la norclozapine (N-desméthylclozapine), issue de la voie hépatique CYP450 1A2, posséderait un profil distinct d'effets secondaires et d'efficacité. La norclozapine serait plus néfaste pour le gain de poids, le profil lipidique et les glycémies²⁹⁻³¹. La proportion de la molécule mère par rapport à son métabolite, soit le ratio de clozapine/norclozapine, pourrait donc jouer un rôle dans la prise en charge de la thérapie du patient.

En somme, le monitoring spécifique de la clozapine permet de déterminer une fenêtre thérapeutique propre à chaque patient, soit les concentrations optimales pour viser une rémission clinique entraînant un risque minimal de certaines toxicités^{19,32}. En raison de la pertinence de ce monitoring, les pharmaciens du CHUL du CHU de Québec - Université Laval et du Centre de pédopsychiatrie de Québec (patientèle en santé mentale du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux [CIUSSS] Capitale-Nationale) veulent s'assurer de l'utilisation optimale du monitoring sanguin dans leur pratique quotidienne. Les résultats de ce projet de recherche permettront de répondre à plusieurs interrogations des pharmaciens œuvrant auprès de cette patientèle psychiatrique. Ils répondront entre autres, aux questions portant sur la fréquence d'utilisation de cet outil dans les deux centres, sur la fiabilité de la procédure ainsi que sur le contexte justifiant les prélèvements. De plus, des précisions supplémentaires concernant l'influence

de cet outil sur la conduite clinique de l'équipe traitante, par exemple sur l'attente du résultat avant de procéder à la modification des doses, permettrait d'en jauger son utilité en clinique. L'objectif primaire de ce projet de recherche est de décrire l'utilisation du monitoring thérapeutique sanguin de la clozapine pour les patientèles adultes et pédiatriques hospitalisées dans ces deux centres hospitaliers. Les trois aspects qui seront décrits sont : le contexte du dosage, la conformité de la procédure et la portée du résultat. L'objectif secondaire est de décrire les aspects d'un ratio de clozapine/norclozapine égal ou supérieur à 2:1 sur la tolérance et l'efficacité du traitement pour cette même population.

Méthodologie

Une étude de population descriptive, multicentrique et longitudinale a été réalisée à partir d'une série consécutive de patients. Le protocole de recherche descriptif a permis de rassembler plus efficacement les informations sur le contexte, la conformité et les effets de la clozapinémie dans les deux centres hospitaliers précédemment nommés. Les critères d'inclusion comprenaient : l'admission dans une unité psychiatrique de l'un de ces centres de tout patient qui prenait de la clozapine entre le 1^{er} janvier 2006 et le 31 décembre 2015. Au cours de l'hospitalisation, un dosage sanguin de la clozapinémie et de la norclozapinémie devait être réalisé. Les clozapinémies n'étaient pas comptabilisées si le patient était admis pour un épisode qui n'était pas lié à un problème de santé mentale ou s'il était transféré avant la fin de l'épisode actif dans un autre centre que ceux participant à l'étude. Enfin, l'hospitalisation devait se terminer avant le début de la collecte de données, soit le 1^{er} avril 2016. Les résultats prennent en compte plusieurs épisodes vécus par un même patient ainsi que plusieurs prélèvements exécutés pendant un même épisode. La collecte d'information a été réalisée à l'aide du logiciel informatique de traitement d'ordonnance Syphac^{MD} et de la plateforme Crystal-Net^{MD} pour l'accès au détail des épisodes de soins (notes médicales, prescriptions, laboratoires) par le dossier patient électronique. Pour explorer le contexte et la prévalence du dosage, les valeurs suivantes ont été recueillies pour chaque prélèvement : le nombre de patients sous clozapine ayant subi un prélèvement, le diagnostic ayant mené à la prescription de clozapine et l'indication du dosage. Pour vérifier la conformité du processus, les investigateurs ont consulté les notes des infirmières et les prescriptions médicales et ont retenu les points suivants : le délai entre la dernière dose et le prélèvement et l'atteinte d'un état d'équilibre, soit une période de traitement de cinq jours sans intervention pour modifier la dose. L'intervalle de référence entre la dernière dose et le prélèvement était de 12 heures. Toutefois, l'étude admettait une marge de manœuvre de plus ou moins 59 minutes, c'est-à-dire que le prélèvement pouvait avoir lieu dans un délai situé entre 11 heures 1 minute et 12 heures 59 minutes après la dose. En effet, au-delà de cette période, la variation moyenne du taux sérique est de 6 % par heure d'écart³³. Étant donné que la demi-vie moyenne de la clozapine est de 12 heures (l'amplitude se situant entre six et 30 heures), l'équilibre pharmacocinétique est atteint entre cinq et sept jours après une variation de dose^{1,2}. Pour ce qui est de l'effet et de la pertinence clinique, la collecte portait sur le délai d'attente

avant la publication du résultat, les interventions médicales entre la prescription du dosage et la publication du résultat par le laboratoire de biochimie, les résultats de la clozapinémie et de la norclozapinémie et les interventions médicales après l'obtention du résultat. Pour la dernière variable, un délai arbitraire d'intervention de sept jours a été jugé convenable, pour s'assurer que tous les intervenants concernés avaient eu accès à l'information du résultat. Les interventions relevées avant et dans les sept jours après la disponibilité du résultat portaient sur la diminution, l'augmentation ou le maintien de la dose quotidienne totale de clozapine.

Quant à l'objectif secondaire, soit la description du ratio de clozapine/norclozapine et de ses caractéristiques, seules les dernières clozapinémies de chaque épisode de soins ont été retenues. Elles sont considérées comme une valeur de référence, autrement dit, elles se rapprochent le plus d'une certaine stabilisation de la condition psychiatrique du patient, qui permet la fin de l'hospitalisation. Il existe une grande variabilité interindividuelle de la clozapinémie qui s'explique en partie par l'influence de son métabolisme et certains facteurs propres à chaque personne. La collecte portait aussi sur ces variables connues pour influencer les taux de clozapine ou de norclozapine, et donc leur ratio : le sexe, l'âge en années, la fréquence de la prise du médicament et la consommation de tabac. Quant au sexe, selon certaines études, les femmes présenteraient des taux supérieurs de clozapine de l'ordre de 43 % comparativement aux hommes³⁵. Cette variation serait la conséquence d'un débit sanguin hépatique moindre chez les femmes et d'une activité plus faible au cytochrome 1A2, l'une des principales voies métaboliques de l'antipsychotique^{16,36}. D'ailleurs, l'induction de cette voie métabolique par les hydrocarbures de la fumée de cigarette peut diminuer de 30 à 75 % les taux de clozapine³⁷. Le statut tabagique actif était défini par la prise d'au moins sept cigarettes par jour à l'admission, puisque cette valeur correspond au seuil généralement accepté pour l'induction métabolique^{16,38}. La fréquence de la prise de la clozapine exerce aussi une influence sur la concentration sérique, puisque selon les études, une dose unique quotidienne augmente de 20 à 25 % les taux sanguins, comparativement à celle fractionnée³³. Les investigateurs ont également procédé à la colligation du poids, de la taille et de l'indice de masse corporelle des patients par rapport à l'effet du ratio de clozapine/norclozapine. Ils ont en outre recueilli de l'information sur la prise concomitante de certaines classes de médicaments (antihyperglycémiques, laxatifs, hypolipémiants, bêta-bloqueurs, etc.) pour évaluer la survenue d'effets indésirables. Ils ont finalement pris en compte le nombre de jours entre une libération de l'hôpital et une réhospitalisation. Les ratios obtenus étaient séparés selon un seuil de 2,0 (< 2,0 ou ≥ 2,0) qui correspondrait au point de saturation de la conversion de la clozapine en norclozapine au cytochrome 1A2²⁹. Ainsi, au-delà de ce seuil, l'exposition spécifique à la clozapine augmenterait comparativement à la norclozapine. L'hypothèse véhiculée postule donc qu'un ratio de clozapine/norclozapine supérieur à 2,0 serait associé à des avantages cliniques et à une meilleure tolérance du traitement³⁰.

À la suite de la collecte des variables, les chercheurs ont analysé les données recueillies au moyen de statistiques descriptives. Les variables quantitatives ont été exprimées

sous forme de proportions, et les variables qualitatives à l'aide de mesure de tendance centrale, soit des moyennes. En ce qui concerne l'objectif secondaire, les caractéristiques, la médication associée et la durée de rémission des deux groupes (ratio < 2,0 ou ≥ 2,0) ont été comparées par des proportions et des moyennes. Un test de Student a été réalisé pour évaluer si les différences observées étaient significatives; le seuil de signification étant fixé à $p < 0,05$. Les résultats sont présentés sous forme de pourcentages, de médianes ou de moyennes et d'écart-type.

Selon la méthodologie retenue, le patient n'a subi aucune intervention directe dans le contexte de l'étude descriptive. Étant donné que le potentiel de préjudice pour les patients était considéré comme pratiquement nul, aucun formulaire de consentement n'était nécessaire. Le présent protocole a obtenu l'approbation du Comité d'éthique et de la recherche (CER) du CHU de Québec – Université Laval et de la direction des services professionnels, ce qui a permis aux investigateurs de réaliser leur projet de recherche et de consulter les dossiers médicaux des deux centres.

Résultats

Contexte du dosage

Entre janvier 2006 et décembre 2015, 32 patients totalisant 75 épisodes de soins avec la prise d'au moins une dose de clozapine ont été recensés. De ce nombre, une clozapinémie a été mesurée au cours de 46 épisodes (61,3 %). Deux dossiers n'ont pu être pris en compte en raison de leur indisponibilité dans les archives. Le tableau I présente les divers diagnostics ayant justifié la prise de clozapine regroupés selon le *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 5^e édition (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-V).

Quant aux prélèvements, 102 résultats de clozapinémie ont été obtenus au cours de la période étudiée. Les raisons ayant motivé le dosage visaient majoritairement le suivi de la thérapie (n = 73 prélèvements; 71,6 %), la suspicion d'une interaction (n = 13; 12,7 %) ou d'un effet indésirable (n = 8; 7,8 %) et la validation de l'observance du patient (n = 3; 2,9 %). Dans cinq cas (4,9 %), les chercheurs n'ont trouvé aucune justification ou indication du dosage dans les notes médicales du dossier.

Tableau I. Diagnostic clinique principal justifiant la prise de clozapine par les patients

Diagnostic clinique ^a	n (patients)	Proportion (%)
Schizophrénies et troubles psychotiques connexes :	25	83,3 %
Schizophrénie	17	56,7 %
Trouble schizoaffectif	7	23,3 %
Trouble délirant	1	3,3 %
Trouble bipolaire	4	13,4 %
Trouble dépressif	0	0 %
Autres		
Trouble de la personnalité limite	1	3,3 %

^aSelon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5^e édition

Conformité du dosage

Pour ce qui est de la fiabilité du résultat, l'intervalle de 12 heures (\pm 59 minutes) après la dernière dose administrée a été mieux respecté que le délai minimal de cinq jours sans modification de la dose totale quotidienne de clozapine avant le prélèvement (81,3 % comparativement à 77,5 %). Les résultats regroupés par année sont présentés au tableau II. Cette division ne permettait pas de distinguer une évolution dans les pratiques en matière de conformité en raison du nombre variable de prélèvements entre les années (1 à 33 dosages par an).

Une sous-analyse ayant exclu les prélèvements réalisés dans une situation pouvant justifier le non-respect des paramètres, soit dans un contexte de suspicion de toxicité ($n = 8$) ou d'inobservance ($n = 3$), n'a pas démontré de différence significative des taux de conformité (81,3 % pour les 12 heures d'intervalle; 79,1 % pour l'état d'équilibre). Parmi les 102 résultats de clozapinémie étudiés, 66 dosages (64,7 %) se conformaient aux deux recommandations de fiabilité tandis que six examens (5,9 %) ne répondaient à aucune recommandation. Le délai moyen entre le prélèvement et la communication des résultats de clozapinémie à l'équipe traitante était de $6,3 \pm 3,0$ jours avec une amplitude de deux à 18 jours, sans variation importante au fil des années. Lorsque les résultats des deux sites de prélèvement sont séparés, le respect du délai de 12 heures atteint les 100 % au Centre de pédopsychiatrie ($n = 4$ clozapinémies) comparativement à 80,6 % au CHUL ($n = 98$ clozapinémies). Concernant l'état d'équilibre, il est atteint à 50 % au Centre de pédopsychiatrie et à 78,6 % au CHUL.

Conséquences et pertinence cliniques du dosage

En ce qui concerne la prise en charge du patient, la modification des doses (augmentation ou diminution) était plus importante durant les sept jours qui suivaient la publication des valeurs de la clozapinémie ($n = 39$ dosages, 38,2 %) comparativement à aux jours précédant le test de clozapinémie, soit pendant l'attente du résultat ($n = 27$

Tableau II. Respect des paramètres de conformité du prélèvement

Année	Dosage	Délai 12 h ($n =$ dosage)	%	Délai 5 jours ($n =$ dosage)	%
2006	4	4	100,0 %	3	75,0 %
2007	1	0	0,0 %	1	100,0 %
2008	3	2	66,7 %	1	33,3 %
2009	5	3	60,0 %	5	100,0 %
2010	3	3	100,0 %	3	100,0 %
2011	33	27	81,8 %	26	78,8 %
2012	8	6	75,0 %	7	87,5 %
2013	22	19	86,4 %	13	59,1 %
2014	11	9	81,8 %	8	72,7 %
2015	11	9	81,8 %	11	100,0 %
2016 ^a	1	1	100,0 %	1	100,0 %
TOTAL	102	83	81,4 %	79	77,5 %

^aUn seul prélèvement a été retenu en raison de l'admission du patient avant le 31 décembre 2015 et le dosage avant le début de la collecte de données

dosages, 26,5 %). Le patient quittait l'établissement avant la disponibilité du résultat dans 2,0 % des cas ($n = 2$) ou avant la fin du délai de sept jours pour une éventuelle modification de la dose, 6,9 % des cas ($n = 7$), ce qui ne permettait pas de déterminer s'il y avait eu une réelle prise en considération du résultat. La moyenne de toutes les clozapinémies était de 1293,2 nmol/L (\pm 716,9 nmol/L) et celle des norclozapinémies, de 701,6 nmol/L (\pm 396,7 nmol/L). La médiane se situait à 1275,5 nmol/L pour la clozapine et à 651,5 nmol/L pour la norclozapine.

En ce qui concerne l'objectif secondaire, seule la dernière clozapinémie de chaque épisode de soins a été prise en considération, soit un total de 46 prélèvements. De ce nombre, deux hospitalisations ont imposé un arrêt de la clozapine et deux dossiers étaient inaccessibles aux archives, ce qui a porté le compte à 42 clozapinémies. Les caractéristiques et la prise concomitante de la médication des deux groupes, en fonction du ratio de clozapine/norclozapine, sont présentées au tableau III. Bien que les deux groupes soient statistiquement distincts quant au ratio de clozapine/norclozapine ($p < 0,01$), aucune différence significative entre les caractéristiques des deux groupes n'était observable. On note néanmoins une tendance concernant le poids, soit un poids moyen supérieur de 9,26 kg dans le groupe ayant un ratio inférieur de clozapine/norclozapine. Puisque certains patients avaient vécu plusieurs hospitalisations, ce qui risquait d'influencer les résultats, une sous-analyse portant uniquement sur la dernière clozapinémie de l'hospitalisation la plus récente de chaque patient a été réalisée (28 patients et 2 arrêts de clozapine). Les différences en termes d'ordre de grandeur étaient similaires à celles de l'échantillon complet des 42 clozapinémies, entre autres pour le poids (83,4 kg si ratio $< 2,0$; 75,4 kg si ratio $\geq 2,0$), l'indice de masse corporelle (IMC) (29,0 kg/m² comparativement à 26,9 kg/m²) et l'âge (45,7 ans comparativement à 40,4 ans).

Les effets du ratio de clozapine/norclozapine sur le maintien du patient en rémission dans son milieu de vie ont aussi été étudiés par la prise en compte de l'intervalle entre le congé de l'hôpital et la réadmission à une unité de psychiatrie dans la région. Dans chaque groupe, respectivement 58,3 % et 58,8 % des patients n'avaient pas été réadmis au cours de l'année qui a suivi leur congé (voir l'évolution des proportions à la figure 1).

Discussion

Cette étude a permis de décrire le contexte, la fréquence d'utilisation et la conformité des clozapinémies dans deux centres hospitaliers universitaires et d'explorer les effets de celles-ci sur la conduite clinique de l'équipe traitante. Concernant la prescription de l'examen, il est intéressant de constater qu'une majorité de patients (61,3 %) ont au moins obtenu un dosage de clozapinémie au cours de leur séjour, ce qui témoigne de l'utilisation de cet outil clinique par les prescripteurs. Une cause possible de la non-utilisation de cet outil est l'absence de cible stable et universelle, ce qui limite la familiarisation des prescripteurs avec cet instrument et son emploi systématique pour le suivi. De plus, puisque que la collecte des données ne regroupait que les dosages réalisés à l'étage sans prise en compte de ceux prescrits à l'urgence, il est probable que le pourcentage de recours à la clozapinémie de 61,3 % soit sous-estimé. L'exclusion

Tableau III. Caractéristiques des groupes de patients séparés selon les ratios de clozapine/norclozapine < 2,0 et ≥ 2,0^a

	Ratio < 2,0 (n = 25)	Ratio ≥ 2,0 (n = 17)	p
Ratio clozapinémie/norclozapinémie	1,55	2,51	< 0,01
Clozapinémie (nmol/L)	1194,7	1491,0	0,187
Norclozapinémie (nmol/L)	789,0	604,1	0,165
Sexe			
Femme	12 (48,0 %)	10 (58,8 %)	0,435
Homme	13 (52,0 %)	7 (41,2 %)	
Âge (années)	45,14	41,30	0,096
Fumeur	14 (56,0 %)	12 (70,6 %)	0,457
Prise unquotidienne	10 (40,0 %)	8 (47,1 %)	0,146
Paramètres physiologiques			
Poids (kg)	81,80	72,54	0,096
Taille (cm)	168	168	NS
IMC (kg/m ²)	28,94	25,69	0,099
Médication concomitante (indication)			
Constipation	19 (76,0 %)	14 (82,4 %)	0,632
Troubles lipidiques	13 (52,0 %)	8 (47,1%)	0,760
Sialorrhée	9 (36,0 %)	3 (17,6 %)	0,205
Désordres endocriniens	4 (16,0 %)	2 (11,8 %)	0,709
Convulsions/myoclonies	3 (12,0 %)	5 (29,4 %)	0,166
Tachycardie	3 (12,0 %)	3 (17,6 %)	0,618
Hypotension/étourdissements	1 (4,0 %)	3 (17,6 %)	0,146
Nausées/vomissements	1 (4,0 %)	0 (0,0 %)	0,416
Énurésie/incontinence urinaire	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	NS

Abréviations : IMC : indice de masse corporel; NS : non significatif
^aDerniers ratios obtenus de chaque hospitalisation

du secteur des urgences a aussi réduit la proportion des demandes d'évaluation de la toxicité (7,8 %) et de l'observance (2,9 %), car celles-ci correspondent à des situations aiguës, par exemple lorsque la prise de médication à domicile n'est pas contrôlée, contrairement au département de psychiatrie (supervision du personnel infirmier).

En ce qui concerne les paramètres relatifs au prélèvement, le taux de fiabilité du respect de l'attente de 12 heures (81,4 %) entre la dernière dose et le prélèvement est probablement limité en raison de la méconnaissance ou de la sous-estimation par le personnel de l'importance pharmacocinétique de ce facteur. Ainsi, la prise de la dose la veille (habituellement à 22 heures au CHUL et à 20 h 30 au Centre de pédopsychiatrie) et l'heure usuelle des prélèvements du matin (sept heures) ne sont pas toujours ajustées pour correspondre à l'intervalle nécessaire de 12 heures. En ce qui concerne l'atteinte d'un état d'équilibre (77,5 %), la portion non conforme s'explique en partie par les situations où la clozapine est dans sa phase d'instauration avec des doses progressives. En effet, le médecin peut prescrire un dosage pour connaître la tendance des concentrations et non la valeur à l'équilibre, en sachant d'emblée que la dose devra probablement être augmentée. De plus, le taux de validité combinée des deux paramètres (64,7 %), soit l'intervalle et l'état d'équilibre quoiqu'il soit plus faible que lorsqu'ils sont évalués séparément, permet de

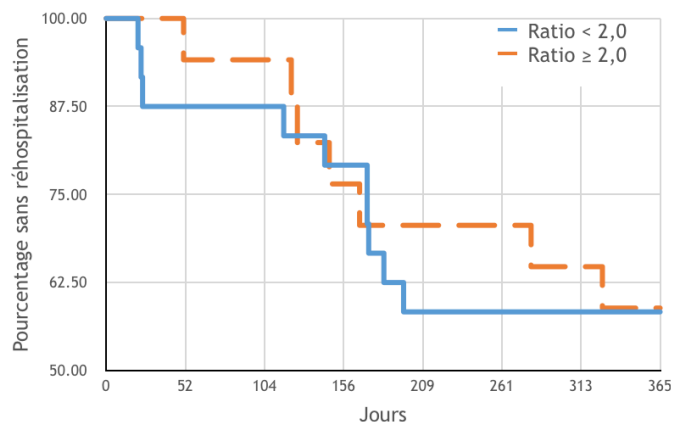


Figure 1. Proportion de patients sous clozapine sans réadmission à un an selon un ratio < 2,0 et ≥ 2,0

rassurer les intervenants sur la fiabilité et la comparabilité des résultats aux valeurs de référence et donc, la valeur réelle de la clozapinémie du patient.

Quant au résultat du dosage, il semble clair que l'équipe médicale l'utilise comme un outil d'aide à la prise de décision clinique. En effet, une proportion plus importante de clozapinémies avait une modification de doses dans les sept jours qui suivaient la disponibilité du résultat (38,2 %) comparativement aux jours qui précédaient la réception de celui-ci (26,5 %). La modification de dose avant le résultat pourrait s'expliquer par une volonté des prescripteurs de réduire la durée d'hospitalisation et de favoriser un retour rapide dans la communauté. Quant au délai d'attente des résultats (6,3 jours), il est stable au cours des années. Toutefois, le recul par rapport à la fusion des centres hospitaliers à l'automne 2015 et la décision de confier les analyses de clozapinémie à un seul laboratoire sont insuffisants pour déterminer les effets de ces décisions administratives. En théorie, la centralisation du traitement des échantillons pourrait diminuer les délais d'attente et il serait donc intéressant d'en connaître les répercussions par rapport à la prise de décisions cliniques.

Lors de la prise en compte uniquement des dernières clozapinémies, les ratios, inférieur à 2,0 et supérieur ou égal à 2,0, était distincts, une différence qui s'est révélée statistiquement significative. En revanche, cette différence n'était pas significative pour les variables influençant le ratio (âge, sexe, tabac, etc.). On observe aussi une différence de poids statistiquement non significative de 9,3 kg à la fin de l'hospitalisation, ce qui se traduit par un IMC supérieur de 3,25 kg/m² (28,94 comparativement à 25,69) lorsque le ratio de clozapine/norclozapine est moins élevé. Il est probable que le nombre limité d'épisodes de soins (25 et 17 hospitalisations) ne permettaient pas d'atteindre un seuil significatif. Cet effet secondaire, qui n'est probablement pas dose-dépendant, résulte des propriétés antisérotoninergiques et antihistaminiques de la clozapine, mais aussi de son métabolite actif, la norclozapine³⁴. Selon les études actuelles, il semble que ces deux composés chimiques possèdent des profils d'effets indésirables différents, notamment sur les perturbations métaboliques (poids, bilan lipidique, glucose)^{16,29,31}. Les recherches qui se sont intéressées à cette relation entre la molécule mère et son métabolite

ont évalué l'ajout d'un inhibiteur du cytochrome 1A2, la fluvoxamine, afin de diminuer la conversion de clozapine en norclozapine et d'influencer à la hausse le ratio clozapine/norclozapine^{30,31}. Une étude a démontré que le groupe ayant reçu la combinaison (c'est-à-dire une proportion de norclozapinémie moindre) se démarquait favorablement de la monothérapie sur plusieurs paramètres métaboliques. En effet, après quatre, huit et douze semaines, le poids corporel, l'IMC, les taux sanguins de glucose et de triglycérides étaient significativement plus bas que les valeurs de bases³¹. Toutefois, on ne trouve aucune mention des ratios en valeurs absolues. Pour ce qui est de la différence concernant la prise concomitante de médication associée à des effets indésirables entre les deux groupes, il est impossible de se prononcer en raison du faible nombre de patients. Par ailleurs, étant donné que la polypharmacie est fréquente parmi cette patientèle, d'autres médicaments psychotropes, non dénués d'effets indésirables, ont pu influencer les données. Enfin, certains médicaments étaient clairement associés à un problème de santé autre qu'un effet indésirable possible de la clozapine (p. ex. anticonvulsivant pour traiter la maladie bipolaire). La courbe des réhospitalisations pour une décompensation psychiatrique ne montre pas de différence significative selon le ratio entre les deux groupes, bien que le groupe dont le ratio de clozapine/norclozapine était égal ou supérieur à 2,0 ait eu tendance à faire meilleure figure globalement au cours de l'année.

Sur le plan de la littérature médicale, très peu d'études ont abordé l'utilisation du monitoring thérapeutique des psychotropes, encore moins en ce qui a trait à celui de la clozapine. Un sondage national réalisé en Chine en 2013 démontrait que seulement 44,7 % des 57 établissements psychiatriques questionnés utilisaient cet outil, comparativement à 68,1 % pour le lithium. Toutefois, aucune information n'était disponible sur la prévalence de ces troubles et le contexte spécifiques à ces centres³⁹. En raison de l'absence d'information sur la description et le contrôle de la qualité du dosage de la clozapine en milieu hospitalier, il a été impossible de réaliser une comparaison avec d'autres milieux régionaux ou nationaux, un parallèle qui aurait été fort intéressant. À notre connaissance, ce projet de recherche est le premier à évaluer de manière détaillée l'utilisation et les retombées de l'outil qu'est la clozapinémie.

L'une des forces de cette étude est le risque de biais de sélection presque nul, puisque tous les patients qui étaient admissibles ont été inclus. La plupart des variables connues influençant le ratio ont été colligées (sexe, âge, statut tabagique, etc.) ce qui permet d'obtenir le portrait le plus fidèle possible de la réalité. La sous-analyse comprenant une seule clozapinémie par patient a permis de vérifier qu'un sujet seul ayant subi plusieurs prélèvements n'a pas influencé les résultats de façon importante. Bien qu'elles soient non significatives statistiquement, les conclusions concernant la variation de poids et d'IMC sont intéressantes en raison de la corrélation avec les études disponibles et les conséquences d'un excès de poids. Enfin, les données regroupées concernant le dosage viennent appuyer une certaine pertinence et l'utilité clinique de la clozapinémie.

Cette étude comporte cependant certaines limites. La période à l'étude, soit environ 10 ans, peut avoir influencé les résultats de différentes façons. D'abord, il est possible que

la technique d'analyse se soit raffinée avec les avancements technologiques des dernières années, ce qui peut influencer les valeurs obtenues. Bien qu'il n'y ait pas eu de nouveau consensus majeur ou de recommandations par un groupe d'experts en ce sens, il n'est pas exclu que les pratiques entourant le suivi thérapeutique de la clozapine aient également évolué en 10 ans. Le choix de colliger la prise de médicaments associés aux effets indésirables de la clozapine introduit un biais de confusion important en raison d'une multitude d'indications possibles pour un même médicament. De plus, si une toxicité était présente sans être traitée par un médicament figurant à l'Annexe (par exemple, si elle a été traitée avec des mesures non pharmacologiques), elle n'a pas été détectée par les chercheurs. Une comparaison des valeurs de laboratoire des deux groupes, surtout sur le plan métabolique (bilan lipidique, glycémie, hémoglobine glyquée), aurait été intéressante. Cependant, il aurait été difficile d'interpréter un lien précis entre ces valeurs et le ratio de clozapine/norclozapine mesuré. En effet, ces valeurs sont le reflet d'un paramètre biologique à moyen terme, alors que le ratio a pu fluctuer durant cette même période. Un autre biais de confusion peut avoir été introduit par le choix de la dernière mesure du poids lors de l'hospitalisation. Le délai entre la dernière clozapinémie et la mesure du poids pouvant être très variable, il est difficile de connaître l'influence de l'une sur l'autre. En raison des pratiques et des cultures différentes selon les centres hospitaliers, les données peuvent difficilement être extrapolées à d'autres départements de psychiatrie, mais elles sont pertinentes en tant que point de comparaison.

La prise en compte des différents résultats (prévalence, conformité, etc.) pourrait permettre une standardisation de la procédure par l'ajout d'un formulaire de prescription de la clozapinémie dans tous les dossiers à l'admission des patients sous clozapine, ce qui favoriserait l'emploi de cet outil pour le suivi systématique. Un travail de conscientisation auprès de l'équipe médicale (médecins et infirmières) permettrait également d'améliorer le taux de conformité de la réalisation de l'examen. La modification des heures standards d'administration de la médication ou des prélèvements le matin permettrait de diminuer la variation du résultat, mais les conséquences sur le suivi thérapeutique des autres agents devraient être évaluées. Une réflexion portant sur la durée d'attente de 6,3 jours des résultats de l'analyse biochimique serait également pertinente. Une diminution de ce délai pourrait favoriser la rapidité de certaines prises de décisions relatives à la clozapine.

Conclusion

Cette étude a démontré l'utilité du dosage de la clozapine comme outil clinique dans un département de soins psychiatriques et son importance pour l'équipe traitante. Le contexte entourant l'usage de cet examen (indication de traitement, indication du prélèvement) a également décrit l'importance de son usage *p* à des fins de suivi de la thérapie. La pertinence de cet outil se démontre aussi par le plus grand nombre de modifications intervenues après la réception du résultat comparativement à celles qui ont eu lieu avant l'obtention des résultats (38,2 % par rapport à 26,5 %). De plus, les données recueillies fournissent un contrôle de qualité des paramètres de conformité : délai d'attente de

12 heures (81,4 %) et respect d'un état d'équilibre (77,5 %). Quant à l'objectif secondaire, soit la description des ratios de clozapine/norclozapine $< 2,0$ et $\geq 2,0$; cette étude a permis d'apporter de nouvelles informations sur les effets de ce ratio. L'élément le plus important est la tendance qu'ont les patients ayant un ratio supérieur à prendre moins de poids que les autres (72,5 kg comparativement à 81,8 kg). Toutefois, le taux de réadmission à un an n'a pas présenté de différence significative entre les deux groupes. Ainsi, d'autres études seront nécessaires pour objectiver le lien de causalité entre le ratio de clozapine/norclozapine et les effets cliniques afin de légitimer cette avenue thérapeutique.

Annexe

Cet article comporte une annexe qui est disponible sur le site de *Pharmactuel* (www.pharmactuel.com).

Financement

Aucun financement en relation avec le présent article n'a été déclaré par les auteurs.

Conflits d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec le présent article.

Remerciements

L'auteur principal adresse ses sincères remerciements à M. Luc Poirier en tant que collaborateur externe pour la rédaction et la révision de l'article. Une autorisation écrite a été obtenue de cette personne.

Références

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5. Arlington, Va: American Psychiatric Association; 2013. Disponible: Accès via Psychiatrie Online [en ligne] <http://dsm.psychiatryonline.org/book.aspx?bookid=556> (site visité le 25 janvier 2017).
2. Newman SC, Bland RC. Mortality in a cohort of patients with schizophrenia: a record linkage study. *Can J Psychiatry* 1991;36:239-45.
3. Meltzer HY, Alphas L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A et coll. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
4. Kuipers E, Yesufu-Udechuku A, Taylor C, Kendall T. Management of psychosis and schizophrenia in adults: summary of updated NICE guidance. *BMJ* 2014;348:g1173.
5. Canadian psychiatric association. Clinical practice guidelines: treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2005;50(Suppl. 1):59.
6. Lewis SW, Barnes TR, Davies L, Murray RM, Dunn G, Hayhurst KP et coll. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:715-23.
7. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA et coll. 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;163:600-10.
8. Nakajima S, Takeuchi H, Fervaha G, Plitman E, Chung JK, Caravaggio F et coll. Comparative efficacy between clozapine and other atypical antipsychotics on depressive symptoms in patients with schizophrenia: analysis of the CATIE phase 2E data. *Schizophr Res* 2015;161:429-33.
9. Healy D. The creation of psychopharmacology. Harvard University Press; 2009. 480 p.
10. Monographie clozapine. [en ligne] e-CPS. <https://www.e-therapeutics.ca/cps>. (site visité le 25 janvier 2017).
11. Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic. A double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:789-96.
12. Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the management of clozapine-related tolerability and safety concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses* 2016; 10:163-77.
13. Hayes RD, Downs J, Chang CK, Jackson RG, Shetty H, Broadbent M et coll. The effect of clozapine on premature mortality: an assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull* 2015;41:644-55.
14. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J. When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001;27:615-28.
15. Miyamoto S, Jarskog LF, Fleischhacker WW. Schizophrenia: when clozapine fails. *Curr Opin Psychiatry* 2015;28:243-8.
16. Rouleau B VP, Martel J. Le monitoring thérapeutique de la clozapine: une nécessité clinique. *Pharmactuel* 2008;41:87-93.
17. Potkin SG, Bera R, Gulasekaram B, Costa J, Hayes S, Jin Y et coll. Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia. *J Clin Psychiatry*. 1994;55(Suppl. B):133-6.
18. Vanderzwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freud-enreich O, Wilson WH, Cooper TB. Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges. *Am J Psychiatry* 1996;153:1579-84.
19. Kronig MH, Munne RA, Szymanski S, Safferman AZ, Pollack S, Cooper T et coll. Plasma clozapine levels and clinical response for treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:179-82.
20. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
21. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madaia AG et coll. Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology* 2000;148:83-9.
22. Perry P. The clinical utility of clozapine plasma concentrations. The clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington DC: American Psychiatric Association Press; 1993. 256 p.
23. Hiemke C, Dragicevic A, Grunder G, Hatter S, Sachse J, Vernaleken I et coll. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004;26:156-60.
24. Ulrich S, Baumann B, Wolf R, Lehmann D, Peters B, Bogerts B et coll. Therapeutic drug monitoring of clozapine and relapse--a retrospective study of routine clinical data. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:3-13.
25. Baumann P, Hiemke C, Ulrich S, Eckermann G, Gaertner I, Gerlach M et coll. The AGNP-TDM expert group consensus guidelines: therapeutic drug monitoring in psychiatry. *Pharmacopsychiatry* 2004;37:243-65.
26. Khan AY, Preskorn SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;11:289-301.
27. Li Z, Huang M, Ichikawa J, Dai J, Meltzer HY. N-desmethylozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo via stimulation of M1 muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacology* 2005;30:1986-95.
28. Lameh J, Burstein ES, Taylor E, Weiner DM, Vanover KE, Bonhaus DW. Pharmacology of N-desmethylozapine. *Pharmacol Ther* 2007;115:223-31.
29. Couchman L, Morgan PE, Spencer EP, Flanagan RJ. Plasma clozapine, norclozapine, and the clozapine:norclozapine ratio in relation to prescribed dose and other factors: data from a therapeutic drug monitoring service, 1993-2007. *Ther Drug Monit* 2010;32:438-47.
30. Legare N, Gregoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses* 2013;80:689-91.
31. Lu ML, Lane HY, Lin SK, Chen KP, Chang WH. Adjunctive fluvoxamine inhibits clozapine-related weight gain and metabolic disturbances. *J Clin Psychiatry* 2004;65:766-71.
32. Djerada Z, Daviet F, Llorca PM, Eschaler A, Saint-Marcoux F, Bentue-Ferrer D et coll. Suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine. *Thérapie* 2015.
33. Fortier L, Caron R. La clozapine : Guide d'utilisation. Québec: Institut universitaire de santé mentale de Québec; 2012.
34. Coward DM. General pharmacology of clozapine. *Br J Psychiatry Suppl* 1992;5:11.
35. Ismail Z, Wessels AM, Uchida H, Ng W, Mamo DC, Rajji TK et coll. Age and sex impact clozapine plasma concentrations in inpatients and outpatients with schizophrenia. *Am J Geriatric Psychiatry* 2012;20:53-60.
36. Aichhorn W, Whitworth AB, Weiss EM, Marksteiner J. Second-generation antipsychotics: is there evidence for sex differences in pharmacokinetic and adverse effect profiles? *Drug Saf* 2006;29:587-98.
37. Bersani FS, Capra E, Minichino A, Pannese R, Girardi N, Marini I et coll. Factors affecting inter-individual differences in clozapine response: a review and case report. *Hum Psychopharmacol* 2011;26:177-87.
38. Haslemo T, Eikeseth PH, Tanum L, Molden E, Refsum H. The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:1049-53.
39. Guo W, Guo GX, Sun C, Zhang J, Rong Z, He J et coll. Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs in China: a nationwide survey. *Ther Drug Monit* 2013;35:816-22.

Abstract

Objectives: To describe the use and relevance of clozapine therapeutic monitoring in adult and pediatric inpatients according to the context of the assay, procedural compliance and clinical impact. The secondary objective concerned the characteristics of the groups defined according to the clozapine/norclozapine ratio.

Methodology: A consecutive series of patients between January 2006 and December 2015 whose blood clozapine level was measured during a stay at the CHUL du CHU de Québec-Université Laval or the Centre de pédopsychiatrie. The data included the indication for the assay, the compliance criteria, the time to results, and the team's interventions. For the secondary objective, the clozapine/norclozapine ratios, weight and height, the following-year readmission rate, and concomitant medications were collected.

Results: Of 75 hospitalizations involving the use of clozapine, 46 (61.3%) reported at least one specimen collection, for a total of 102 blood clozapine values. Most were in accordance with the current procedure (81.4% with a time to results of 12 hours; 77.5% with steady-state levels reached). Most of the dose modifications were made after the result was obtained (59.1% of the interventions versus 40.9%; $p = 0.038$). For high clozapine/norclozapine ratios (≥ 2.0), patients tended to have a lower weight (- 9.3 kg; $p = 0.096$) but a similar 1-year readmission rate (41.7% versus 41.2%).

Conclusions: Therapeutic monitoring is a relevant tool frequently used by the care team as per procedure. The clozapine/norclozapine ratio is a therapeutic approach worth exploring.

Keywords: Blood clozapine level, clozapine, clozapine/norclozapine ratio, norclozapine, therapeutic monitoring