

Le monitoring thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique

Benoît Rouleau, Philippe Vincent, Josée Martel

Résumé

Objectif : Discuter de l'état des connaissances concernant la corrélation entre les concentrations plasmatiques et la réponse clinique de la clozapine, et traiter de la pertinence d'effectuer des dosages plasmatiques de clozapine en clinique.

Sources des données : Une recherche dans les bases de données Pubmed et EmBase entre janvier 1980 et janvier 2007 a été effectuée avec les mots clés suivants : clozapine, *schizophrenia*, *dose-response relationship*, *drug monitoring*, *pharmacokinetics*, *metabolism*.

Analyse des données : Pour les patients atteints de schizophrénie, la clozapine constitue souvent le traitement de dernier recours. La littérature scientifique démontre que le monitoring thérapeutique des médicaments avec ce psychotrope permet d'améliorer les taux de réponse, de minimiser les effets indésirables et de diminuer le risque de rechute. Il existe une grande variabilité inter-individuelle quant au niveau du métabolisme de cet antipsychotique. À titre d'exemple, on a observé des concentrations variant de 122 à 5 847 nmol/L chez des patients recevant une dose de 400 mg par jour. Il existe une corrélation entre la réponse clinique et la concentration plasmatique de clozapine dans le traitement de la schizophrénie. La plupart des études soutiennent qu'une concentration plasmatique cible > 1 071 nmol/L est associée à un taux de réponse de 52 à 64 %, contre seulement 22 % lorsque la concentration plasmatique < 1 071 nmol/L.

Conclusion : Afin d'améliorer la qualité de vie de nos patients schizophrènes, tout traitement de clozapine devrait être accompagné d'un dosage plasmatique lorsque la dose atteint 200 mg par jour. La concentration cible minimale devrait être de 1 071 nmol/L 12 heures post-dose. Considérant le coût négligeable d'une clozapinémie (20 \$), cette approche permettra d'optimiser l'efficacité et l'innocuité de cette molécule.

Mots clés : clozapine, schizophrénie, relation dose réponse, monitoring thérapeutique des médicaments, pharmacocinétique, métabolisme.

Introduction

La schizophrénie est une pathologie neuro-psychiatrique très invalidante. Elle se manifeste par des symptômes positifs (hallucinations, délires, désorganisation de la pensée

ou du comportement), négatifs (perte de volonté, de désir, de plaisir et d'énergie, pauvreté du langage et retrait social) et cognitifs (altération de la mémoire, de la concentration, et des fonctions exécutives)¹. La comorbidité est omniprésente chez les patients souffrant de schizophrénie : leur vie est teintée de troubles anxieux, de troubles de l'humeur, d'abus de substances et de troubles de la personnalité. Ces diverses atteintes ont un effet délétère sur le niveau du fonctionnement global de l'individu. Notons, entre autres, que la qualité de vie des patients souffrants de schizophrénie diminue de manière importante. Pour soulager leur souffrance mentale intolérable, 50 % des schizophrènes feront une tentative de suicide au cours de leur vie, et 10 % y réussiront².

La schizophrénie demeure une affection chronique pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif en dépit d'un arsenal thérapeutique considérable. Le médicament le plus efficace pour traiter ces patients demeure la clozapine, malgré la mise en marché récente de nouveaux antipsychotiques, tels que la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine³. Malheureusement, à cause d'un risque de dyscrasie sanguine potentiellement fatale, cette molécule est généralement réservée au traitement de la schizophrénie résistante. Toutefois, avec les résultats de l'étude CATIE 2E et CUTLASS 2, une augmentation de l'utilisation de la clozapine est à prévoir et à encadrer soigneusement^{4,5}.

Ainsi, pour les patients souffrant de cette pathologie grave et persistante, la clozapine constitue souvent une option de dernier recours. La littérature scientifique est par ailleurs très pauvre au regard des options de traite-

Benoît Rouleau, B.Pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, clinicien associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et président du Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.

Philippe Vincent, B.Pharm, M.Sc., est pharmacien à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine, clinicien associé à la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal et membre du Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.

Josée Martel, B.Pharm, Certificat en pharmacie d'hôpital, est pharmacienne à l'Institut universitaire en santé mentale du Centre hospitalier Robert-Giffard, professeur de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval et membre du Regroupement des pharmaciens en établissement de santé ayant un intérêt en psychiatrie de l'A.P.E.S.

ment chez les patients résistants à la clozapine^{6,7}. L'optimisation de l'utilisation de la clozapine revêt donc toute son importance face à la pauvreté d'options thérapeutiques valables dans le cas de réponses partielles ou de résistance à ce traitement.

Le monitoring thérapeutique des médicaments (TDM) (c.-à-d. le suivi des concentrations plasmatiques (C_p) pour aider à la prescription) peut être employé pour optimiser l'utilisation de plusieurs médicaments, tels que les aminoglycosides, les inhibiteurs de la protéase, la digoxine, le lithium, les anticonvulsivants et la cyclosporine. Le TDM est un outil clinique important. La littérature médicale démontre que l'utilisation du TDM associée à la clozapine permet d'améliorer les taux de réponse, de minimiser les effets indésirables et de diminuer le risque de rechute⁸.

Variations inter-individuelles pharmacocinétiques et pharmacodynamiques

La clozapine est presque complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Par contre, sa biodisponibilité absolue varie de 27 à 50 %. Il s'agit d'un médicament à extraction hépatique modérée à élevée. Le volume de distribution se situe entre 1,6 et 7,3 L/kg, et la liaison plasmatique de la substance mère et des métabolites est de 90 à 95 %. Le temps de demi-vie de la clozapine est de 9 à 17 heures, mais la littérature médicale laisse entendre que la pharmacocinétique de la clozapine devient non linéaire à haute dose. Cette substance est surtout métabolisée par le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), le CYP3A4, la flavine monooxygénase-3, et, de façon mineure, par les CYP2D6, 2C19 et 2C9⁹. Elle ne semble pas être un substrat de la glycoprotéine-P. Elle possède deux métabolites principaux, soit la norclozapine (desmethylclozapine) et la clozapine N-oxide. Les uridines 5'-diphosphates glucuronotransférases (UGT) 1A3 et 1A4 conjuguent la norclozapine. Celle-ci est présente à raison de 50 à 90 % de la concentration plasmatique de la clozapine. Elle possède des propriétés antipsychotiques plus faibles que celles de la substance mère et un profil d'effets indésirables différent. La norclozapine a un temps de demi-vie de 11 à 105 heures. L'excrétion rénale de la clozapine représente 50 % de la dose, alors que l'excrétion fécale en représente 38 %, et seulement 2 à 5 % de la dose sont excrétés inchangé.

Il existe une grande variabilité interindividuelle sur le plan du métabolisme de cet antipsychotique. L'âge, le sexe, le poids, la race, certaines conditions cliniques, plusieurs médicaments et la fumée de cigarette ou de marijuana sont tous des facteurs pouvant influencer de façon importante la pharmacocinétique de la clozapine^{10,11}. En effet, pour une dose fixe de clozapine, la C_p augmente proportionnellement avec l'âge, soit environ 1 % par an, et les femmes atteignent en moyenne une C_p 43 % plus élevée que les hommes¹². Cette différence entre les genres s'explique par une activité du CYP1A2 et un débit sanguin hépatique plus faibles chez les femmes. De plus, les patients asiatiques

atteignent en moyenne une C_p deux fois plus élevée que les caucasiens, car on retrouve dans la population asiatique une prévalence plus élevée du polymorphisme CYP1A2 *F (164C-A), codant pour une protéine non inducible par la fumée de cigarette¹³. En outre, la C_p diminue proportionnellement à la masse corporelle, soit en moyenne de 5 % par 10 kg¹⁴. Finalement, certains processus inflammatoires et infectieux diminuent l'élimination de la clozapine, probablement par l'inhibition de l'activité et de la synthèse du CYP1A2 causée par les cytokines¹⁵.

La voie métabolique principale de la clozapine (CYP1A2) peut être induite par les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac et de la marijuana (et non par la nicotine ou le delta-9 tetrahydrocannabinol). Un fumeur nécessite en moyenne une dose de clozapine beaucoup plus élevée qu'un non-fumeur. Selon la littérature médicale, un minimum de sept cigarettes par jour est nécessaire pour entraîner une induction significative du CYP1A2. Toutefois, il ne semble pas exister de corrélation entre le nombre de cigarettes fumées et l'ampleur de l'induction. Haslemo et coll., dans une étude prospective réalisée sur 73 patients schizophrènes, n'ont noté aucune différence quant au rapport concentration plasmatique/dose entre trois groupes fumant de 7 à 12, de 13 à 19, ou plus de 20 cigarettes par jour ($p > 0,15$)¹⁶. Dans une étude rétrospective des 9 894 échantillons de clozapinémies fournis à l'unité médicale de toxicologie au Royaume-Uni, Rostami-Hodjegan et coll. ont proposé de multiplier par 1,5 (écart donné dans la littérature scientifique de 1,2 à 2,4) la dose moyenne de clozapine chez les fumeurs¹⁴. L'interdiction stricte de fumer dans les unités de soins psychiatriques du Québec peut avoir un impact clinique majeur chez les patients prenant de la clozapine si aucun ajustement de dose n'est effectué¹⁷. D'une part, le nombre de fumeurs parmi les schizophrènes est extrêmement important, soit de deux à trois fois celui retrouvé dans la population générale¹⁸. D'autre part, le fait de cesser abruptement l'usage du tabac peut entraîner une augmentation brusque de la C_p de la clozapine, laquelle peut entraîner des conséquences potentiellement graves. Skogh et coll. décrivent le cas d'un homme de 35 ans traité avec succès pendant sept ans avec une dose fixe de clozapine (700-725 mg/jour), qui a développé des convulsions tonico-cloniques suivies d'un coma deux semaines après la cessation abrupte de sa consommation de tabac et a nécessité des soins critiques pendant deux jours. Une dose de 425 mg/jour (40 % plus faible) a été ensuite instaurée avec succès¹⁹. La littérature médicale décrit d'autres cas de convulsions, ainsi que des pneumonies d'aspiration après la cessation de la consommation de tabac²⁰. Faber et coll. suggèrent de diminuer la dose de clozapine de 40 % en quatre jours chez les usagers qui arrêtent de fumer vingt cigarettes ou plus par jour²¹. Pour les usagers qui fument de sept à vingt cigarettes quotidiennement, il n'existe pas de données probantes pour guider l'ajustement posologique de clozapine. On suggère une diminution de 25 à 33 % guidée par des dosages plasmatiques de clozapine avant, pendant et après l'arrêt tabagique. Cette approche

devrait être proposée aux médecins sans égard à la thérapie de remplacement de la nicotine.

La clozapine fait l'objet de certaines interactions médicamenteuses importantes (Tableau I). Par exemple, les quinolones (sauf la levofloxacin, la gémifloxacin et la moxifloxacin) et la fluvoxamine, en inhibant fortement le

CYP1A2 lors du premier passage hépatique, peuvent augmenter jusqu'à cinq fois la C_p de la clozapine en 48 h²². Ces combinaisons devraient faire l'objet d'une intervention pharmaceutique et être refusées par le pharmacien qui valide un tel dossier pharmacologique. L'oméprazole, en induisant ce même cytochrome chez les non-fumeurs, peut faire chuter d'environ 50 % la C_p de clozapine en dix à quatorze

Tableau I : Interactions médicamenteuses avec la clozapine^{24, 25}

Médicament	Mécanisme/Effet prévu	Commentaires/Recommandations
Caféine	Inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine (au niveau du CYP1A2) ↑ C_p clozapine	Un changement dans la consommation de plus d'une tasse de café/jour <i>chez les non fumeurs</i> ou un changement dans la consommation de plus de 3 tasses de café/jour <i>chez les fumeurs</i> peut avoir un impact clinique important. Un essai a rapporté une diminution moyenne des clozapinémies de 47 % chez des patients ayant cessé la consommation de caféine.
Ciprofloxacine	Inhibition CYP1A2 ↑ C_p clozapine de 30 à 500 %	Utiliser levofloxacin, moxifloxacin ou gemifloxacin. Risque d'interaction aussi possible avec la norfloxacine et l'ofloxacine.
Clarithromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ C_p clozapine <i>possible</i>	Données contradictoires quant à l'effet de la clarithromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement peu pertinent d'un point de vue clinique.
Érythromycine	Inhibition CYP3A4 ↑ C_p clozapine <i>possible</i>	Données contradictoires quant à l'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement peu pertinent d'un point de vue clinique.
Fluoxétine	Inhibition CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4 ↑ C_p clozapine de 40 à 70 %	Un ajustement à la baisse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Fluvoxamine	Inhibition CYP1A2 ↑ C_p clozapine (5-10 fois par rapport aux valeurs de base)	Un ajustement à la baisse de la dose de clozapine sera nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique. Monitorer le développement d'effets indésirables qui dépendent de la concentration.
Oméprazole	Induction CYP1A2 ↓ C_p clozapine de 50 %	Éviter chez les non-fumeurs. Suggérer un autre inhibiteur de la pompe à protons, tels l'esoméprazole, le pantoprazole ou le rabéprazole.
Paroxétine	Inhibition CYP2D6 ↑ C_p clozapine de 20 à 40 %	Données contradictoires quant à l'effet de la paroxétine sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement non significatif cliniquement.
Phénobarbital	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ C_p clozapine de 30 à 40 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Phénytoïne	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ C_p clozapine de 65 à 85 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Rifampicine	Induction CYP1A2, CYP3A4 et UGT ↓ C_p clozapine de 80 %	Un ajustement à la hausse de la dose de clozapine pourrait être nécessaire. Utiliser TDM pour guider la conduite clinique.
Tabac (Fumée du tabac/marijuana)	Induction CYP1A2, UGT ↓ C_p clozapine de 33 à 75 % ↑ C_p clozapine de 57 à 72 % à la cessation	Diminuer la dose de 25 à 40 % dès les 4 premiers jours de cessation tabagique ou d'usage abusif de marijuana.
Valproate	↓ ou ↑ C_p clozapine possible	Données contradictoires quant à l'effet du valproate sur la pharmacocinétique de la clozapine. Probablement non significatif cliniquement.

Légende: C_p : concentration plasmatique ; ↓ : diminution ; ↑ : augmentation ; UGT : uridine 5'-diphosphate glucuronotransférases

Note: Le lecteur doit se rappeler que l'impact clinique d'une interaction médicamenteuse peut varier d'un sujet à un autre (âge, sexe, pathologies concomitantes, etc.). Certains polymorphismes génétiques peuvent aussi influencer l'effet qu'aura un inducteur ou un inhibiteur enzymatique.

jours, ce qui peut causer une recrudescence des symptômes. Si la prise d'oméprazole est interrompue, il faudra sept jours pour que l'activité du CYP1A2 revienne à son niveau de base²³. Les autres inhibiteurs de la pompe à protons sont les solutions de remplacement à favoriser pour ces patients.

La clozapine est un médicament fortement antihistaminique, anticholinergique (surtout au niveau périphérique) et antiadrénergique (α_1 et α_2), qui doit être titré très lentement afin d'éviter les effets indésirables, tels que la somnolence, l'hypotension, la tachycardie, la constipation, l'hypersalivation et l'incontinence urinaire. Des effets toxiques graves, tels que les convulsions, le délirium, l'arythmie, et l'iléus paralytique peuvent aussi se produire lorsqu'il y a surdose, lors de titration trop rapide ou lors d'interaction médicamenteuse pharmacocinétique.

La pharmacologie de la clozapine est également très complexe²⁶. Celle-ci agit sur une multitude de récepteurs, de neurotransmetteurs et de neuropeptides, dont la dopamine, la sérotonine, la substance P, la pompe de recapture de la noradrénaline et le glutamate. Il semble que cet anti-psychothotique affecte la plupart des circuits neuronaux. Pour rajouter à la complexité du phénomène, des polymorphismes génétiques ont été décrits pour la plupart de ces systèmes neurobiologiques²⁷. Ceci implique que certaines personnes souffrant de maladie mentale peuvent avoir des allèles codants pour des protéines de transport des neurotransmetteurs inefficaces ou des récepteurs hypersensibles ou insensibles aux médicaments.

Cliniquement, les variations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et pharmacogénétiques décrites ci-dessus entraîneront l'utilisation de doses différentes afin d'atteindre une réponse équivalente chez les patients atteints d'une même maladie. À titre d'exemple, Potkin a observé des concentrations variant de 122 à 5 847 nmol/L chez des patients recevant la même dose de 400 mg par jour²⁸. La détermination de la dose adéquate de clozapine pour un patient en particulier peut donc devenir très complexe⁹. En réponse à ce problème clinique est né le concept de concentration référence individuelle (CRI ou *individual reference concentration*). Selon ce principe, il existe une valeur de C_p optimale pour chaque patient : chaque individu devient ainsi son propre témoin²⁹. La clozapine étant l'option de dernier recours pour l'une des populations les plus fortement handicapées de notre société, la détermination de la CRI est cruciale. À titre d'exemple, Ulrich et ses collègues décrivent l'histoire d'une patiente suivie pendant trois ans chez qui, en effectuant des clozapinémies de façon périodique, ils ont réussi à déterminer la C_p associée au ratio efficacité/innocuité le plus favorable pour elle³⁰. La patiente était dans un état stable lorsque la C_p se situait entre 664 et 2 001 nmol/L ($n = 23$ prélèvements), mais souffrait de sédation importante lorsque, pour une raison inexpliquée, la C_p s'élevait à 3 543 nmol/L. Elle a souffert de recrudescence des

symptômes trois fois lorsque la C_p descendait sous le seuil de 422 nmol/L. Ce rapport de cas illustre bien que, d'un point de vue pratique, il est pertinent d'utiliser la clozapinémie comme indice étiologique pour les patients souffrant de schizophrénie lorsqu'ils sont stables, qu'ils présentent des effets indésirables et lorsqu'ils rechutent.

Données sur l'intervalle thérapeutique de concentrations plasmatiques en schizophrénie

Selon plusieurs auteurs, il existe une corrélation entre la réponse clinique et la C_p de clozapine lorsque celle-ci est utilisée dans le traitement de la schizophrénie³¹⁻³⁴. La plupart des études mentionnent qu'une concentration thérapeutique cible $> 1\,071$ nmol/L est associée à un taux de réponse de 52 à 64 %, contre seulement 22 % lorsque la $C_p < 1\,071$ nmol/L (Tableau II)^{28,35-38}. Il appert toutefois qu'une $C_p > 1\,542,2$ nmol/L est associée à un taux de réponse plus important, soit de 80 %, mais que la fréquence d'apparition d'effets indésirables s'accroît en parallèle^{39,40}. Ainsi, plusieurs effets indésirables de la clozapine sont concentration-dépendants, tels que la sédation, la fatigue, la sialorrhée, la constipation, l'hypotension, la tachycardie, les myoclonies et la confusion⁴¹. Bien que certains patients puissent démontrer une réponse adéquate à une C_p inférieure à cette valeur cible de 1 071 nmol/L (tel que l'explique le concept de CRI), le TDM s'avère essentiel pour fixer clairement cette concentration cible individuelle^{26,34}. Même si aucune limite supérieure de l'intervalle n'a pu être déterminée à ce jour, il semble qu'une $C_p > 2\,248$ nmol/L pourrait favoriser le développement d'effets indésirables graves (délirium, convulsions, iléus paralytique, etc)^{42,43}. Notons que ces études n'ont jamais inclus le nombre de prises quotidiennes dans leurs analyses.

Le TDM avec la clozapine

Puisque les patients sous clozapine représentent une population très sensible aux recrudescences des symptômes et effets indésirables et qu'ils souffrent d'une pathologie chronique réfractaire à la pharmacothérapie de première ligne, le TDM devient un outil clinique essentiel. Sans l'utilisation du TDM, un essai thérapeutique valable doit durer de trois à six mois au minimum selon le fabricant. En utilisant le TDM, on pourra atteindre la concentration cible plus rapidement que si la clozapine était prescrite de façon empirique. La littérature médicale suggère que le délai nécessaire pour obtenir une réponse clinique peut être réduit de façon très considérable avec l'utilisation du TDM, ce qui pourrait diminuer la durée d'hospitalisation. Nous ne disposons toutefois pas de données prospectives à ce sujet^{10,44,45}.

De toute évidence, si l'on se réfère au profil pharmacocinétique et pharmacodynamique décrit précédemment, la clozapine est un médicament dont la prescription optimale peut s'avérer difficile. Une complexité supplémentaire réside dans le fait que la clozapine et son métabolite

Tableau II : Description des études de TDM avec la clozapine en schizophrénie

Étude (liste non exhaustive)	Nombre de patients schizophrènes	Durée (semaines)	Concentration de la substance mère (nmol/L) 12 h post-dose	Taux de réponse clinique
Perry ³⁷	29	6	> 1071	64 %
Perry (données révisées) ^{37a}	29	6	> 1530	80 %
Hasegawa ³⁵	59	24	> 1132	52 %
Potkin ²⁸	58	4	> 1285	60 %
Kronig ³⁶	45	6	> 1071	55 %
Spina ³⁸	45	12	> 1071	62 %

a. Données révisées : Utilisation des échelles SAPS (*Scale for the Assessment of Positive Symptoms*) et SANS (*Scale for the Assessment of Negative Symptoms*) au lieu de l'échelle BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*).

principal, la norclozapine, possèdent des effets pharmacologiques distincts. À titre d'exemple, la norclozapine serait plus sédatrice et entraînerait plus d'effets métaboliques que la substance mère⁴⁶.

Ces dichotomies pharmacologiques entre la substance mère et son métabolite peuvent être utilisées cliniquement pour le bien-être du patient. Par exemple, en combinant la clozapine avec la fluvoxamine, un puissant inhibiteur du CYP1A2, on observera une augmentation (de 5 à 10 fois) de la Cp de la clozapine et une diminution de la Cp de la norclozapine. En bloquant ainsi la voie métabolique principale de la clozapine avec la fluvoxamine, on pourrait théoriquement réduire les effets indésirables métaboliques, tels que le gain de poids, l'hyperglycémie et l'hypertriglycéridémie. Le TDM est un outil clinique essentiel pour bien expliciter cette interaction médicamenteuse afin qu'elle ne cause pas d'effets indésirables.

En termes pratiques, les prises de sang doivent être effectuées dans deux tubes rouges sans gel ni agent de conservation à 12 heures post-dose. Ils doivent être conservés au réfrigérateur et acheminés au laboratoire de manière à ne pas interrompre la chaîne de réfrigération. Il y aura des variations de 20 à 25 % dans la clozapinémie si la dose est donnée entièrement au coucher ou divisée en plusieurs prises par jours.

Les avantages du TDM avec la clozapine

Le TDM se veut un complément à l'évaluation par le médecin de la réponse clinique et de la présence d'effets indésirables⁴⁵. Pour le pharmacien, le TDM de la clozapine lui permettra de :

- Vérifier l'observance d'un patient présentant des signes de décompensation, car l'inobservance du traitement pharmacologique chez les schizophrènes constitue un problème clinique sérieux⁴⁷;
- Comprendre pourquoi un patient ne répond pas ou développe des effets indésirables à une dose usuellement recommandée par la monographie;

- Déterminer la Cp la plus appropriée pour chaque patient (c.-à-d. le concept de CRI) lorsque le patient a atteint une stabilité optimale;
- Monitorer la clozapinémie lors d'interactions médicamenteuses, au début ou à l'arrêt de la consommation des produits du tabac ou de la marijuana, ainsi que lors des variations dans la consommation de caféine^{48,49};
- Assurer que le changement d'une marque commerciale à une autre n'entraîne pas de variations pharmacocinétiques importantes lorsque de grandes populations sont affectées ou dans un cadre de recherche^{50,51}.

Conclusion

La schizophrénie est une affection neuro-psychiatrique des plus invalidantes. Décrite par certains comme le cancer de l'âme, on estime qu'elle est associée à des coûts sociaux directs et indirects énormes. Pour les patients atteints de cette maladie, la clozapine constitue un traitement de dernier recours, qui peut s'avérer miraculeux.

La clozapine remplit les critères de Preskorn, lesquels décrivent les caractéristiques qu'un médicament doit avoir pour justifier l'utilisation de TDM : variabilité interindividuelle importante sur le plan du métabolisme, mécanisme d'action complexe, index thérapeutique étroit, latence dans le début d'action et présence d'effets indésirables importants⁴¹.

En 2008, le suivi systématique des clozapinémies est une recommandation clinique essentielle ayant un niveau de preuve très élevé selon les lignes directrices du groupe d'experts mondiaux *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP-TDM)⁵².

Afin d'améliorer la qualité de vie de nos patients schizophrènes, tout traitement de clozapine devrait être accompagné d'un dosage plasmatique lorsque la dose atteint 200 mg par jour. La concentration cible minimale devrait être de 1071 nmol/L 12 heures post-dose. Nous encourageons la titration lente de cette molécule afin d'éviter les effets indésirables. Étant donné le coût négligeable d'une

clozapinémie (20 \$ à l'Hôpital Louis-H. Lafontaine), cette approche permettra d'optimiser l'efficacité et l'innocuité de cette molécule^{28,31-33,37}. Nous pressons les chefs de départements de pharmacie du Québec d'œuvrer de concert avec leur directeur des services diagnostics afin de bâtir des couloirs de services entre les centres ultra-spécialisés et les hôpitaux régionaux qui offriront des résultats d'analyses en 72 heures. Toutefois, l'interprétation de ces analyses requiert une connaissance appropriée et judicieuse de leurs applications et de leurs limites. Les pharmaciens du Québec devront intégrer leur expertise en monitoring thérapeutique des médicaments dans le suivi des patients prenant de la clozapine. Les pharmaciens œuvrant en centres hospitaliers ultra-spécialisés seront des joueurs clés dans l'amarrage de ce projet d'envergure et dans la transmission du savoir.

Pour toute correspondance :
Benoît Rouleau
Département de pharmacie
Hôpital Louis-H. Lafontaine
7401, rue Hochelaga
Montréal (Québec) H1N 3M5
Téléphone : 514 251-4000, poste 3094
Télécopieur : 514 251-4077
Courriel : rouleauben@yahoo.com

Abstract

Objective: To discuss current knowledge with respect to the correlation between plasma concentrations and clinical response of clozapine and to discuss the relevance of taking plasma levels of clozapine in a clinical context.

Data source: A literature search spanning the period January 1980–January 2007 was done with the Pubmed and EmBase databases, using the following key words: clozapine, schizophrenia, dose-response relationship, drug monitoring, pharmacokinetics, metabolism.

Data Analysis: For patients with schizophrenia, clozapine is often used as a last resort treatment. The scientific literature shows that therapeutic drug monitoring of this psychotrope results in an improved response rate, that it minimizes side effects, and that it decreases the risk of relapse. There is large inter-individual variability with respect to the metabolism of this antipsychotic. For example, in patients receiving a daily dose of 400 mg, concentrations varying from 122 to 5847 nmole/L have been observed. There exists a correlation between clinical response and the plasma concentration of clozapine for the treatment of schizophrenia. Most studies state that a target plasma concentration of > 1071 nmole/L is associated with a response rate ranging from 52 to 64%, as opposed to only 22% when the plasma concentration is < 1071 nmole/L.

Conclusion: In order to improve the quality of life of patients with schizophrenia, any treatment with clozapine should be accompanied with a plasma level when the dose reaches 200 mg daily. The minimal target concentration should be 1071 nmol/L 12 hours post-dose. Considering the negligible cost of a clozapine level (\$20), this approach allows the optimization of safety and efficacy of this molecule.

Key Words: clozapine, schizophrenia, dose-response relationship, therapeutic drug monitoring, pharmacokinetics, metabolism.

Références

1. Keefe RS, Bilder RM, Harvey PD, Davis SM, Palmer BW, Gold JM et coll. Baseline neurocognitive deficits in the CATIE schizophrenia trial. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2033-46.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Buckley P, Miller A, Olsen J, Garver D, Miller DD, Csernansky J When symptoms persist: clozapine augmentation strategies. *Schizophr Bull* 2001;27:615-28.
7. Miller AL, Crismon ML, Rush AJ, Chiles J, Kashner TM, Toprac M et coll. The Texas medication algorithm project: clinical results for schizophrenia. *Schizophr Bull* 2004;30:627-47.
8. Hiemke C, Dragicevic A, Grunder G, Hatter S, Sachse J, Vemalaken I et coll. Therapeutic monitoring of new antipsychotic drugs. *Ther Drug Monit* 2004;26:156-60.
9. Khan AY, Preskorn SH Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract* 2005;11:289-301.
10. Perry PJ, Bever KA, Arndt S, Combs MD Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations: a dosing nomogram. *Biol Psychiatry* 1998;44:733-8.
11. de Leon J: Atypical antipsychotic dosing the effect of smoking and caffeine. *Psychiatr Serv* 2004;55:491-3.
12. 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.
13. Ng CH, Chong SA, Lambert T, Fan A, Hackett LP, Mahendran R et coll. An inter-ethnic comparison study of clozapine dosage, clinical response and plasma levels. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:163-8.
14. Rostami-Hodjegan A, Amin AM, Spencer EP, Lennard MS, Tucker GT, Flanagan RJ Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:70-8.
15. Haack MJ, Bak ML, Beurskens R, Maes M, Stolk LM, Delespaul PA Toxic rise of clozapine plasma concentrations in relation to inflammation. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:381-5.
16. 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.
17. Bozikas VP, Papakosta M, Niopas I, Karavatos A, Mirtsou-Fidani V Smoking impact on CYP1A2 activity in a group of patients with schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004;14:39-44.
18. el-Guebaly N, Hodgins DC Schizophrenia and substance abuse: prevalence issues. *Can J Psychiatry* 1992;37:704-10.
19. Skogh E, Bengtsson F, Nordin C Could discontinuing smoking be hazardous for patients administered clozapine medication? A case report. *Ther Drug Monit* 1999;21:580-2.
20. McCarthy RH Seizures following smoking cessation in a clozapine responder. *Pharmacopsychiatry* 1994;27:210-1.
21. Faber MS, Fuhr U Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76:178-84.
22. Sambhi RS, Puri R, Jones G Interaction of clozapine and ciprofloxacin: a case report. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63:895-6.
23. Cozza KL, Armstrong SC, Oesterheld JR: Psychiatry. in Drug interaction principles for medical practice. Concise guide to. Washington DC American Psychiatric Publishing Inc 2003, 362-4.
24. de Leon J, Armstrong SC, Cozza KL The dosing of atypical antipsychotics. *Psychosomatics* 2005;46:262-73.
25. Spina E, de Leon J Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2007;100:4-22.
26. Nordstrom AL, Farde L, Nyberg S, Karlsson P, Halldin C, Sedvall G D1, D2, and 5-HT2 receptor occupancy in relation to clozapine serum concentration: a PET study of schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:1444-9.
27. Mancama D, Arranz MJ, Kerwin RW Genetic predictors of therapeutic response to clozapine: current status of research. *CNS Drugs* 2002;16:317-24.
28. 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.
29. Bengtsson F Therapeutic drug monitoring of psychotropic drugs. TDM "nouveau". *Ther Drug Monit* 2004;26:145-51.
30. Ulrich S, Wolf R, Staedt J Serum level of clozapine and relapse. *Ther Drug Monit* 2003;25:252-5.
31. Bell R, McLaren A, Galanos J, Copolov D The clinical use of plasma clozapine levels. *Aust N Z J Psychiatry* 1998;32:567-74.
32. Liu HC, Chang WH, Wei FC, Lin SK, Lin SK, Jann MW Monitoring of plasma clozapine levels and its metabolites in refractory schizophrenic patients. *Ther Drug Monit* 1996;18:200-7.
33. Miller DD The clinical use of clozapine plasma concentrations in the management of treatment-refractory schizophrenia. *Ann Clin Psychiatry* 1996;8:99-109.
34. VanderZwaag C, McGee M, McEvoy JP, Freudenreich 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.
35. Hasegawa M, Gutierrez-Esteinou R, Way L, Meltzer HY Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking. *J Clin Psychopharmacol* 1993;13:383-90.
36. 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.
37. Perry PJ, Miller DD, Arndt SV, Cadoret RJ Clozapine and nortclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1991;148:231-5.
38. Spina E, Avenoso A, Facciola G, Scordo MG, Ancione M, Madia AG et coll. Relationship between plasma concentrations of clozapine and nortclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics. *Psychopharmacology (Berl)* 2000;148:83-9.
39. Perry PJ The clinical utility of clozapine plasma concentrations. in Marder S, Davis J (eds): The clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington DC: American Psychiatric Association Press 1993.
40. Perry PJ Neuroleptic plasma concentrations: An estimate of their sensitivity and specificity as predictors of response. in Marder S, Davis J (eds): The clinical use of neuroleptic plasma levels. Washington DC: American Psychiatric Association Press 1993.
41. Preskorn SH Comments on the role of therapeutic drug monitoring for clozapine. *J Psychiatr Pract* 2005;11:340-3.
42. Olesen OV, Thomsen K, Jensen PN, Wulff CH, Rasmussen NA, Refshammer C et coll. Clozapine serum levels and side effects during steady state treatment of schizophrenic patients: a cross-sectional study. *Psychopharmacology (Berl)* 1995;117:371-8.
43. 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.
44. Olesen OV: Therapeutic drug monitoring of clozapine treatment. Therapeutic threshold value for serum clozapine concentrations. *Clin Pharmacokinet*. 1998;34:497-502.
45. Perry PJ: Therapeutic drug monitoring of atypical antipsychotics. Is it of potential clinical value. *CNS Drugs*. 2000;13:167-71.
46. 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.
47. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO et coll.: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209-23.
48. Meyer JM: Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21:569-74.
49. Raaska K, Raitasuo V, Laitila J, Neuvonen PJ: Effect of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentrations in hospitalised patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2004;94:13-8.
50. Kluznik JC, Walbek NH, Farnsworth MG, Melstrom K Clinical effects of a randomized switch of patients from clozaril to generic clozapine. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:14-7; discussion 23-4.
51. Lam YW, Ereshefsky L, Toney GB, Gonzales C Branded versus generic clozapine: bioavailability comparison and interchangeability issues. *J Clin Psychiatry* 2001;62 Suppl 5:18-22; discussion 3-4.
52. 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.