

Session d'*E-learning*

Pratiques orientées rétablissement et réhabilitation psychosociale

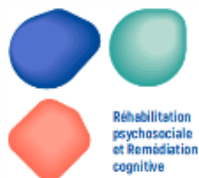
# Clozapine et réhabilitation psychosociale

Dr Clélia QUILES, MD. PhD.

[www.centre-ressource-rehabilitation.org](http://www.centre-ressource-rehabilitation.org)

[www.remediation-cognitive.org](http://www.remediation-cognitive.org)

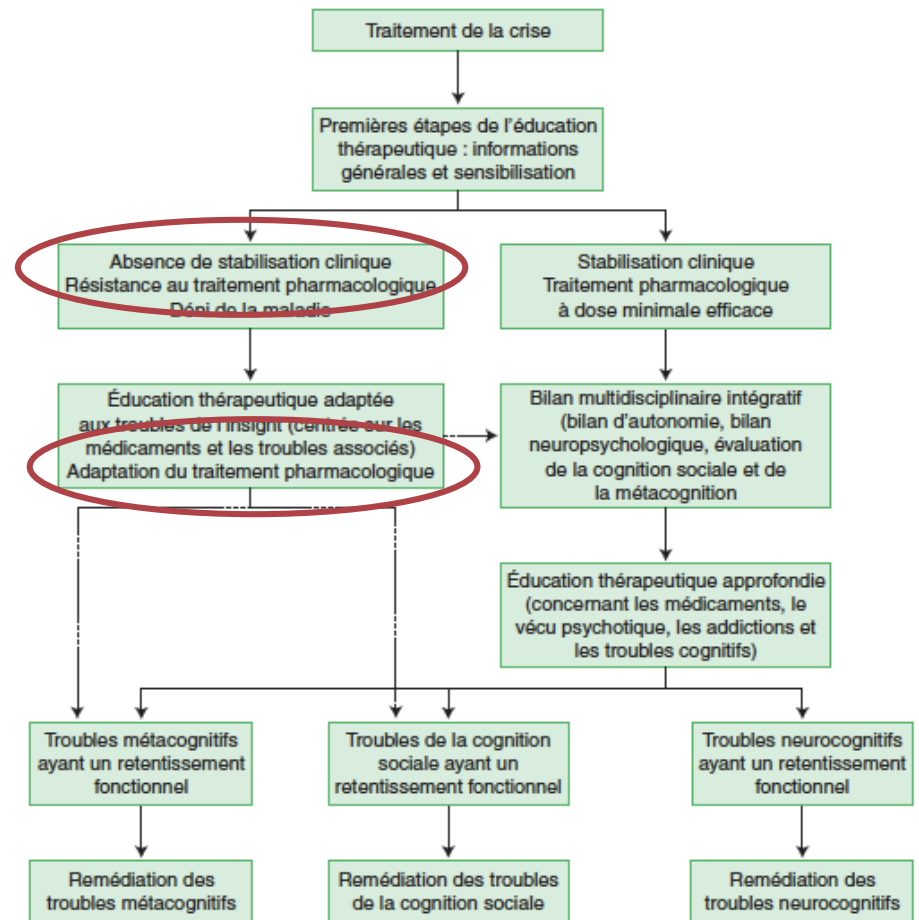
[www.c2rp.org](http://www.c2rp.org)





# Un traitement pharmacologique efficace, prérequis nécessaire aux soins de réhabilitation psychosociale

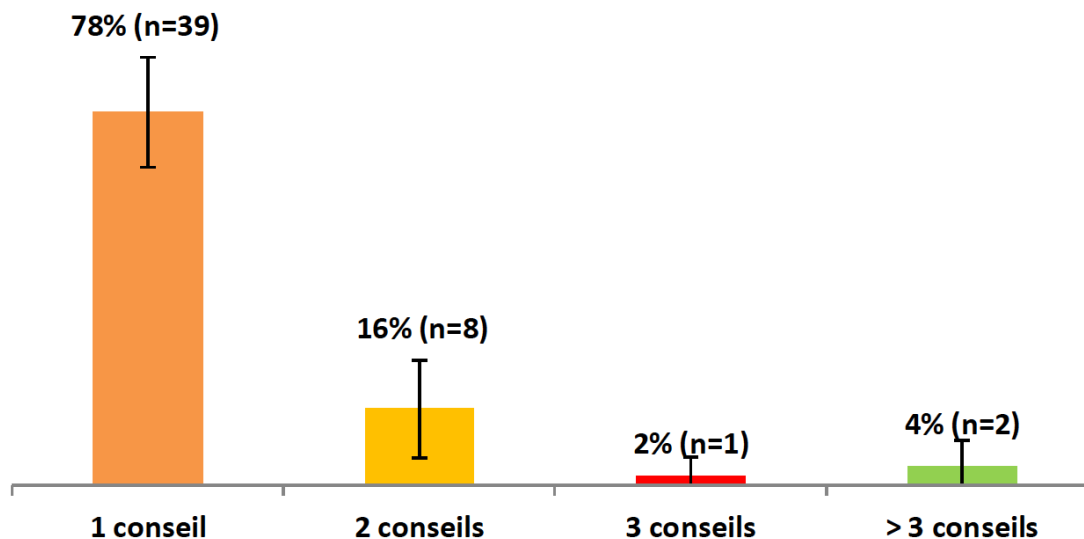
- Etat clinique stable
- Traitement médicamenteux prescrit à la dose minimale efficace





## Un traitement pharmacologique efficace, prérequis nécessaire aux soins de réhabilitation psychosociale

**Cinquante patients (8.3% ; IC 95% [6.1 % ; 10.5 %])**  
ont bénéficié d'au moins un conseil thérapeutique.



*Figure 5 : Répartition du pourcentage de patients par nombre de conseil(s)*



## Clozapine, traitement sous utilisé ?

En moyenne avant 1<sup>er</sup> essai clozapine

5 ans de résistance

5 traitements antipsychotiques

*(Nielsen et al, 2011; Verdoux et al, 2014, 2016, 2018)*

- Un patient résistant sur 4 bénéficie d'un essai
  - La France est un des pays ayant les plus faibles taux d'utilisation

**METHOD:** A repeated cross-sectional design was applied to data extracts (2005-2014) from 17 countries worldwide.

**RESULTS:** In 2014, overall clozapine use prevalence was greatest in Finland (189.2/100 000 persons) and in New Zealand (116.3/100 000), and lowest in the Japanese cohort (0.6/100 000), and in the privately insured US cohort (14.0/100 000). From 2005 to 2014, clozapine use increased in almost all studied countries (relative increase: 7.8-197.2%). In most countries, clozapine use was highest in 40-59-year-olds (range: 0.6/100 000 (Japan) to 344.8/100 000 (Finland)). In youths (10-19 years), clozapine use was highest in Finland (24.7/100 000) and in the publicly insured US cohort (15.5/100 000).

*Bachman et al, 2017*



## Clozapine, traitement sous utilisé ?

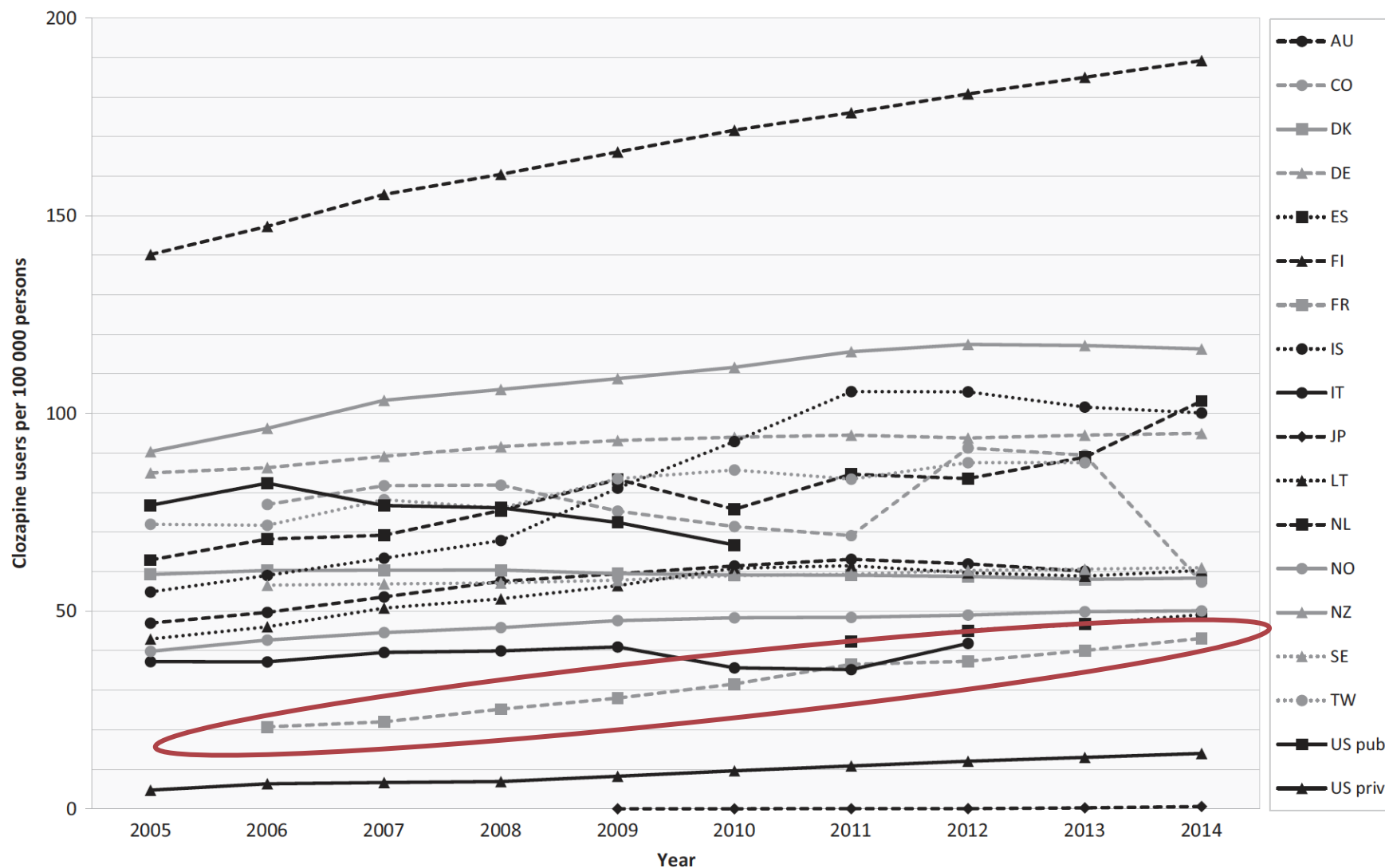


Fig. 1. Overall prevalence of clozapine use (per 100 000 persons) in cohorts from 17 countries, 2005–2014.

Bachman et al, 2017



## Clozapine, traitement sous utilisé ?

### En France

**Results:** Large geographical disparities were observed in dispensing rates: lithium dispensing rates by zone of residence ranged from 0 to 6.6 per 1000 (mean 2.4 per 1000) and clozapine dispensing rates ranged from 0 to 4.9 per 1000 (mean 0.8 per 1000).

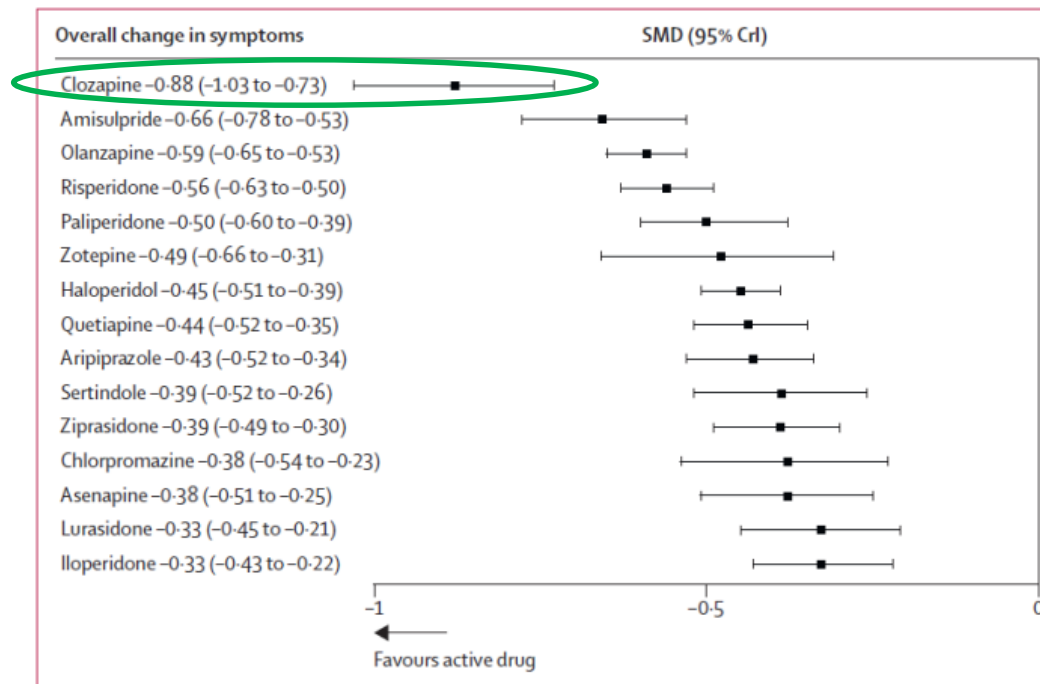
Acta Psychiatr Scand. 2016 Jun;133(6):470-80.

**Geographical disparities in prescription practices of lithium and clozapine: a community-based study.**

Verdoux H<sup>1,2</sup>, Pambrun E<sup>1,2</sup>, Cortaredona S<sup>3,4,5</sup>, Coldefy M<sup>6,7</sup>, Le Neindre C<sup>6</sup>, Tournier M<sup>1,2</sup>, Verger P<sup>3,4,5</sup>.



# Clozapine, une efficacité démontrée



*Leucht et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis, Lancet, 2013*



# Clozapine

## Critères de résistance dans la schizophrénie

### **Etude réintroduction de la clozapine**

- Persistance des symptômes psychotiques positifs
  - Score  $\geq 4$  (modéré) pour au moins 2 des 4 items de la symptomatologie positive Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)
- Gravité de la maladie
  - BPRS  $\geq 45$  (max 126) et Clinical Global Impression (CGI)  $\geq 4$  (modéré)
- Inefficacité du traitement
  - au moins trois neuroleptiques différents
  - d'au moins 2 classes différentes
  - au moins 100 mg équivalent chlorpromazine
  - pendant au moins 6 semaines
- Retentissement socio-professionnel depuis au moins 5 ans





# Clozapine

## Critères de résistance dans la schizophrénie

- 6 semaines halopéridol 60 mg
  - Exclusion si amélioration BPRS  $\geq 20\%$
- 268 patients « résistants »
- 6 semaines clozapine vs. chlorpromazine
- « Réponse » : amélioration BPRS  $\geq 20\%$  et CGI-S  $\leq 3$  ou BPRS  $\leq 35$

⇒	Clozapine	30%
	Chlorpromazine	4%



# Clozapine

## réintroduction du traitement dans la schizophrénie résistante

- **Réintroduction en France : 1992**
- **Indication de la clozapine selon l'Autorisation de Mise sur le Marché en France**
  - « *La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à une posologie adéquate pendant une durée suffisante.* »



# Clozapine

## Nombreux effets bénéfiques

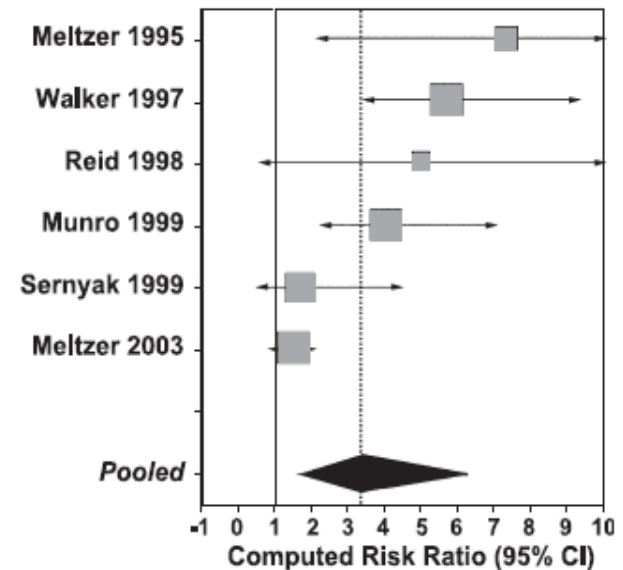
- **Amélioration symptomatique** significative chez **30 à 60%** des patients  
« **résistants** »
  - Absence réponse 2 antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération
  - => réponse sous Clozapine > réponse sous autre antipsychotique
- Diminution du risque suicidaire



# Clozapine et mortalité

## Risque suicidaire

- Méta-analyse essais thérapeutiques (Hennen et Baldessarini, 2005)
  - 6 études (n=240 564 patients)
  - autres traitements > clozapine
    - RR= 2,9 (1,5-5,7)
- Etude observationnelle (Wimberley et al, 2017)
  - 2370 patients résistants
  - autres traitements > clozapine
    - OR = 1,4 (1,04–1,8)



Hennen et Baldessarini, 2005



# Clozapine

## Nombreux effets bénéfiques

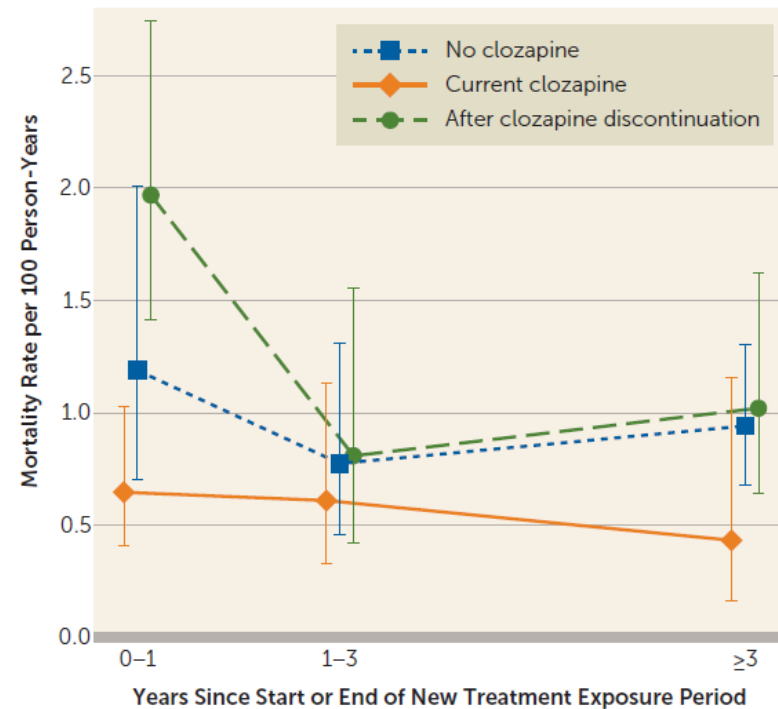
- Amélioration symptomatique significative chez 30 à 60% des patients « résistants »
  - Absence réponse 2 antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération
  - => réponse sous Clozapine > réponse sous autre antipsychotique
- Diminution du risque suicidaire
- Diminution de la mortalité causes naturelles
  - Pas expliqué par suivi plus intensif



## Clozapine et mortalité

- Etude observationnelle
  - 2370 patients résistants
- Diminution mortalité toutes causes confondues
- Augmentation mortalité après arrêt

FIGURE 1. All-Cause Mortality Rates During Current Clozapine Treatment, During Intervals of No Clozapine Treatment, and After Clozapine Discontinuation<sup>a</sup>



(Wimberley et al, 2017)



# Clozapine

## Nombreux effets bénéfiques

- Amélioration symptomatique significative chez 30 à 60% des patients « résistants »
  - Absence réponse 2 antipsychotiques de 2<sup>ème</sup> génération
  - => réponse sous Clozapine > réponse sous autre antipsychotique
- Diminution du risque suicidaire
- Diminution de la mortalité causes naturelles
  - Pas expliqué par suivi plus intensif
- Réduction des conduites addictives (tabac, cannabis)
- Réduction du risque dyskinésie tardive/amélioration dyskinésies existantes



# Clozapine

## Barrières et facilitateurs à la prescription de clozapine

**Table 4**

Summary of main prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine (CZP) prescribing.

Mental health professionals' characteristics limiting or favoring CZP prescribing		Facilitators	
	Barriers		
	<ul style="list-style-type: none"><li>- Lack of personal experience with CZP prescription</li><li>- Concerns about CZP blood monitoring</li><li>- Concerns about adverse effects</li><li>- Concerns about lack of coordination of CZP care</li></ul>	<p>Institutional characteristics favoring CZP prescribing</p> <p>Interventions favoring CZP prescribing</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Longer clinical experience</li><li>- Personal experience with anti-psychotic and CZP prescription</li><li>- Availability of a dedicated CZP team</li><li>- Local "culture" of clozapine prescription</li><li>- Prescribers' adherence to evidence-based medicine principles</li><li>- Involvement of health professionals other than psychiatrists</li><li>- Higher rates of linkage to primary care</li><li>- Higher funding allocated to research and education</li><li>- Education for prescribers and psychiatric trainees</li><li>- Audit of antipsychotic prescribing associated with education</li><li>- Facilitated contact with experienced prescribers</li><li>- Integrated CZP community clinics</li><li>- CZP community initiation teams</li><li>- Simplification of blood monitoring</li><li>- Communication to users on CZP</li><li>- Involvement of health authorities in the promotion of CZP use</li></ul>

Schizophr Res. 2018 Nov;201:10-19.

**Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: A systematic review.**

Verdoux H<sup>1</sup>, Quiles C<sup>2</sup>, Bachmann CJ<sup>3</sup>, Siskind D<sup>4</sup>.





# Clozapine Perspectives

DATE PRESCRIPTION INITIALES : \_/\_/20\_\_ PRESCRIPTEUR \_\_\_\_\_ INITIALES DU PATIENT \_\_\_\_\_

CRITÈRES À VÉRIFIER ET DOCUMENTER POUR L'UTILISATION DE LA CLOZAPINE CHEZ LES ADULTES	
d'après Sabaawi M, Singh NN et de Leon J (2006), Department of Psychiatry, College of Medicine, University of Kentucky, USA Version française adaptée par Verdoux H, Debruyne AL, Quiles C, Queuille E, de Toffol T, CH Charles Perrrens, Université de Bordeaux	
<b>1) INDICATION(S) DE PRESCRIPTION :</b> Cocher la ou les cases correspondante(s) de la colonne de gauche et si requis les cases documentant des informations complémentaires	
<input type="checkbox"/>	Schizophrénie résistante au traitement (Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France)
<input type="checkbox"/>	Effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger, avec les autres antipsychotiques (AMM en France)
<input type="checkbox"/>	Troubles psychotiques dans la maladie de Parkinson, si échec de la stratégie thérapeutique habituelle (AMM en France)
<input type="checkbox"/>	Réduction du risque de conduite suicidaire récurrente dans la schizophrénie ou le trouble schizoaffectif.
<input type="checkbox"/>	Si prescription hors AMM, le dossier inclut une note explicative Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Conduite auto-ou hétéro-agressive. Si prescription hors AMM, le dossier inclut une note explicative Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Polydipsie. Si prescription hors AMM, le dossier inclut une note explicative Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Autre indication hors AMM (préciser) _____
<input type="checkbox"/>	Le dossier inclut une note explicative Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> .
Pour remplir les critères d'indication, au moins une indication est présente et documentée oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>	
<b>2) CONTRE-INDICATIONS RELATIVES PERMETTANT LA PRESCRIPTION DE CLOZAPINE MAIS JUSTIFIANT QUE L'EVALUATION BENEFICE/RISQUE SOIT DOCUMENTÉE :</b> Cocher la ou les cases correspondante(s) de la colonne de gauche, et si requis les cases documentant des informations complémentaires	
<input type="checkbox"/>	Personne âgée ≥ 65 ans
<input type="checkbox"/>	Grossesse <input type="checkbox"/> ou allaitement <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	Neutropénie. Le résumé des caractéristiques du produit recommande un taux de leucocytes ≥ 3500 /mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> ET un taux de neutrophiles ≥ 2000 mm <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> avant de débiter la clozapine. Si le taux de neutrophiles est significativement inférieur une neutropénie ethnique bénigne est prise en considération et discutée dans le dossier (Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Médicaments ayant un risque documenté de dépression médullaire : carbamazépine <input type="checkbox"/> captopril <input type="checkbox"/> propylthiouracil <input type="checkbox"/> pénicillamine <input type="checkbox"/> sulfonamides <input type="checkbox"/> médicaments anticancéreux <input type="checkbox"/> . L'option d'arrêter ces traitements avant de débiter la clozapine a été considérée avec attention et l'évaluation bénéfice/risque tracée dans le dossier (Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Allongement du QT et risque de mort subite : (1) antécédents familiaux de mort subite <input type="checkbox"/> (2) antécédent personnel de syncope <input type="checkbox"/> (3) anomalies électrolytiques <input type="checkbox"/> en particulier hypokaliémie sévère <input type="checkbox"/> (4) coprescription de médicaments ayant un effet pharmacodynamique d'allongement du QTc : sotalol <input type="checkbox"/> quinidine <input type="checkbox"/> chlorpromazine <input type="checkbox"/> halopéridol <input type="checkbox"/> droperidol <input type="checkbox"/> pimozide <input type="checkbox"/> citalopram > 40 mg/j <input type="checkbox"/> escitalopram > 20mg/j <input type="checkbox"/> moxifloxacine <input type="checkbox"/> halofantrine <input type="checkbox"/> mefloquine <input type="checkbox"/> pentamidine <input type="checkbox"/> trioxyside d'arsenic <input type="checkbox"/> tacrolimus <input type="checkbox"/> (5) pathologie cardiovasculaire incluant infarctus du myocarde récent <input type="checkbox"/> insuffisance cardiaque décompensée <input type="checkbox"/> ou arythmie cardiaque cliniquement significative <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Augmentation de la fréquence cardiaque ou risque de tachycardie sinusale : (1) tachycardie pré-existante <input type="checkbox"/> (2) augmentation déconseillée de la fréquence cardiaque <input type="checkbox"/> (3) prise de psychostimulants et apparentés : amphétamines <input type="checkbox"/> méthylphénidate <input type="checkbox"/> atomoxetine <input type="checkbox"/> ou (rarement) modafinil <input type="checkbox"/> (4) prise d'inhibiteurs calciques de la classe des dihydropyridines : amlodipine <input type="checkbox"/> felodipine <input type="checkbox"/> isradipine <input type="checkbox"/> nifedipine <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Risque d'hypotension orthostatique : (1) personnes sujettes à l'hypotension <input type="checkbox"/> (2) prise de médicaments hypotenseurs : antihypertenseurs <input type="checkbox"/> ou certains antipsychotiques (chlorpromazine <input type="checkbox"/> lévomépromazine <input type="checkbox"/> )(3) pathologie cardiaque préexistante <input type="checkbox"/> .
<input type="checkbox"/>	Hypertension <input type="checkbox"/> antécédents d'hypertension <input type="checkbox"/> ou tension artérielle dans la limite supérieur de la normale <input type="checkbox"/> .