

## Introduction

### Contexte:

- Clozapine : Antipsychotique atypique indiqué dans la schizophrénie résistante ou la psychose au cours de l'évolution de maladie de Parkinson.
- Peu de données concernant la **sécurité** et l'**efficacité** chez les enfants et les adolescents.

### Objectif:

- Réaliser un **état des lieux** d'utilisation de la **clozapine** pour décrire la prise en charge des patients hospitalisés dans un service pédopsychiatrie universitaire.

### Etude rétrospective.

Lieu : **Service pédo-psychiatrique** de l'hôpital Robert Debré – APHP.

Période : **1er janvier 2017** au **31 juillet 2018**.

Base des données : Logiciel de prescription PCS® (IBM®) ; de gestion des comptes rendus (Tamino®) ; de gestion des stocks Copilote® (Savart et Michel).

Critères d'inclusion :

- Patients hospitalisés.
- Patients ayant **au moins d'une prescription de clozapine** de 01/2017 à 07/2018.

## Matériel et Méthodes

Données collectées :

- Patient (**âge à la première prescription** de clozapine, sexe);
- **Diagnostic** de la pathologie psychiatrique selon CIM 10;
- **Antipsychotiques précédemment prescrits** avant la mise sous clozapine (durée, effets indésirables observés);
- **Prescription de clozapine** (versus l'AMM, posologie et le motif de prescription);
- Médicaments psychotropes associés (autres antipsychotiques, thymorégulateurs, antidépresseurs, anxiolytiques et hypnotiques);
- **Suivi NFS** (1ère prise de sang, fréquence ultérieure).

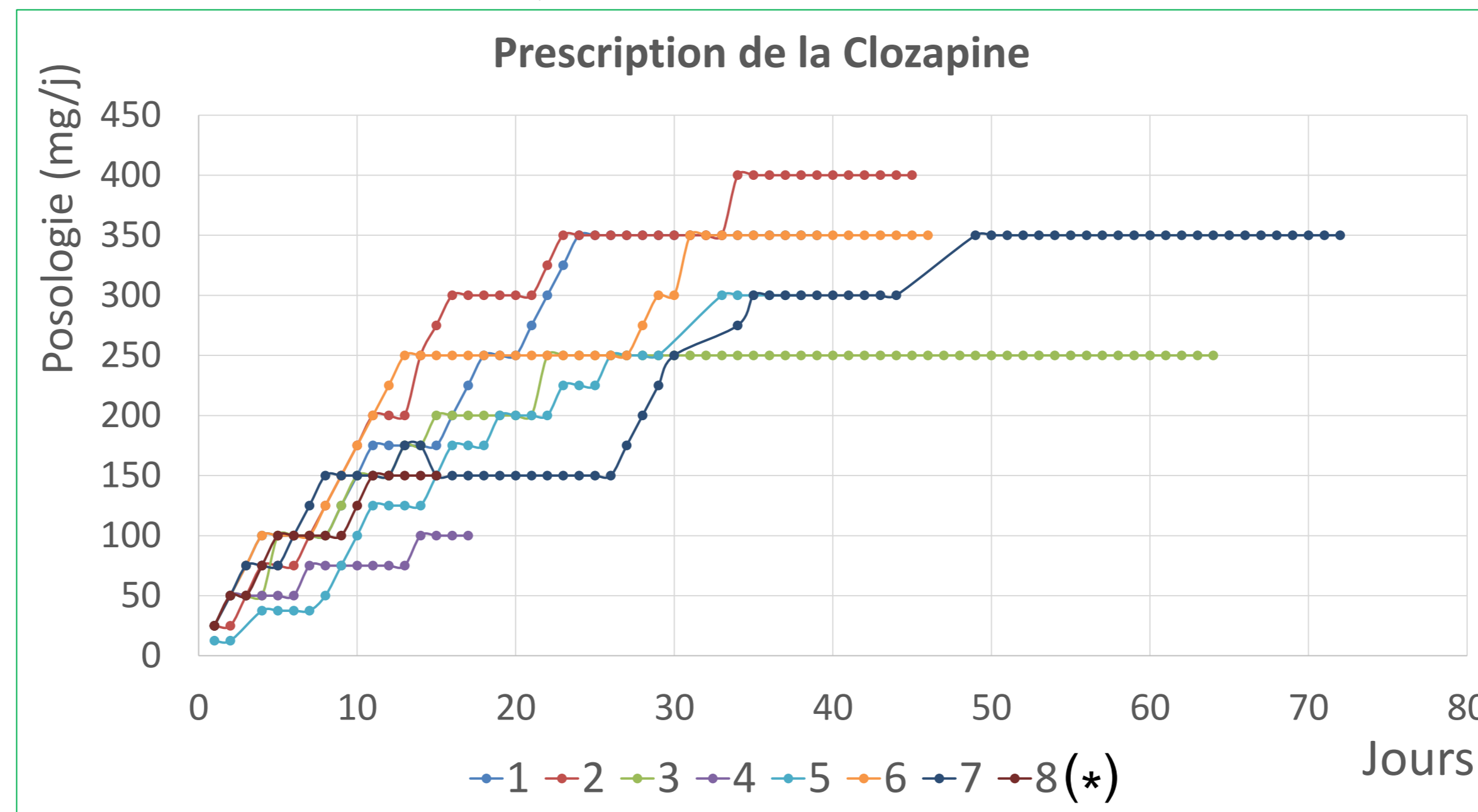
## Résultats

Les pourcentages ont été calculés par rapport à l'effectif des **8 patients**

Caractéristiques des patients			
Diagnostic	N	%	
Schizophrénie à début ultra précoce	3	37,5%	
Schizophrénie à début précoce	2	25%	
Combinaison d'au moins 2 pathologies psychiatriques comorbides :			
-Trouble oppositionnel avec provocation			
-Trouble de la personnalité	3	37,5%	
-Troubles hyperkinétiques			
-Trouble autistique			
-Anxiété généralisée			
Age (ans)	Médiane	Min-Max	
Schizophrénie	14,6	[12,3 ; 15,9]	
Autres pathologies psychiatriques	13,2	[11,5 ; 13,9]	
Sexe	N	%	
Femme	5	62,5%	
Poids à l'entrée (kg)	Médiane	Min-Max	
Patients (n=8)	72	[52 ; 85]	

Motif de prescription de clozapine:

- Inefficacité des traitements antérieurs à posologie efficace
- Syndrome extrapyramidal des traitements antérieurs

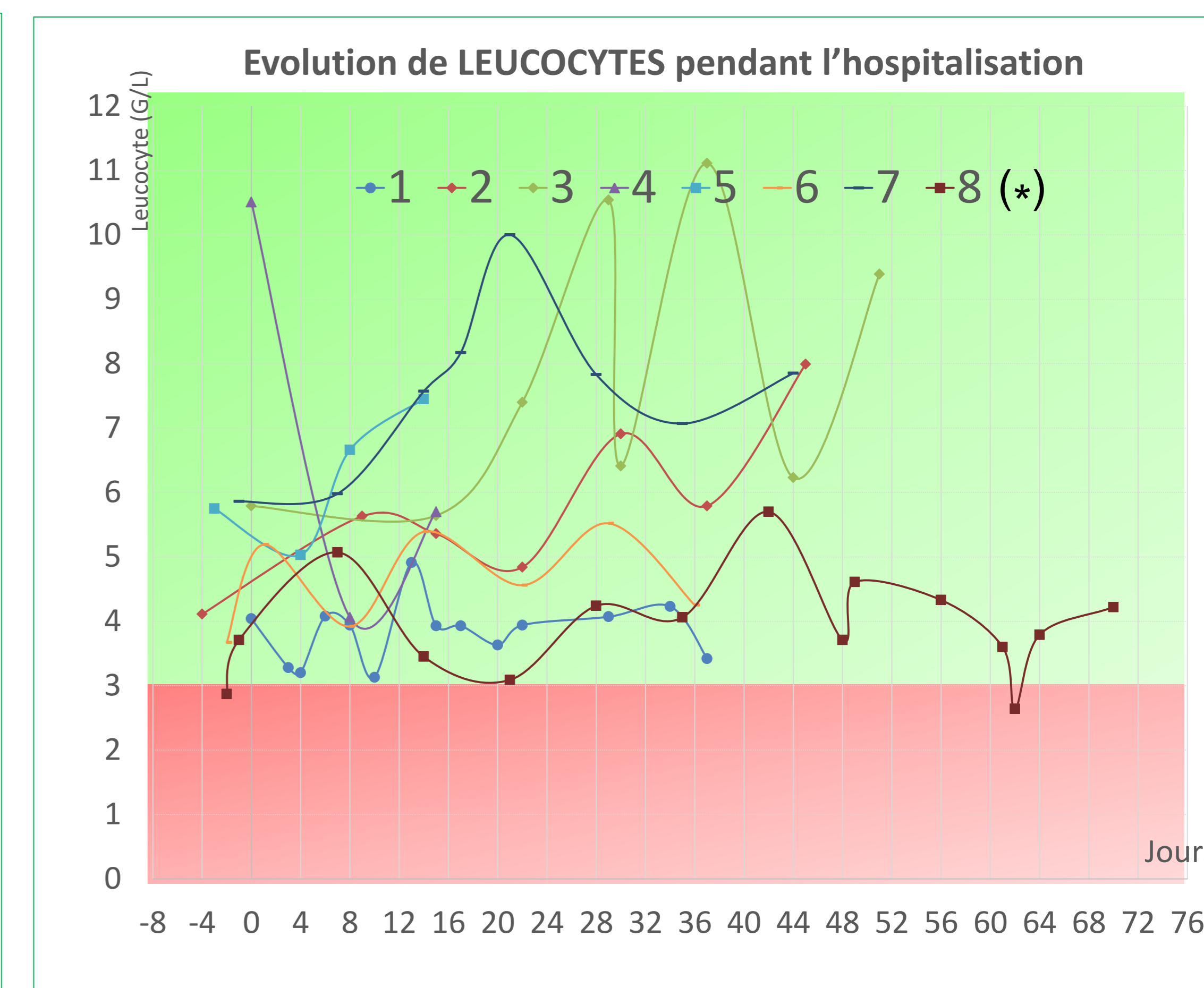
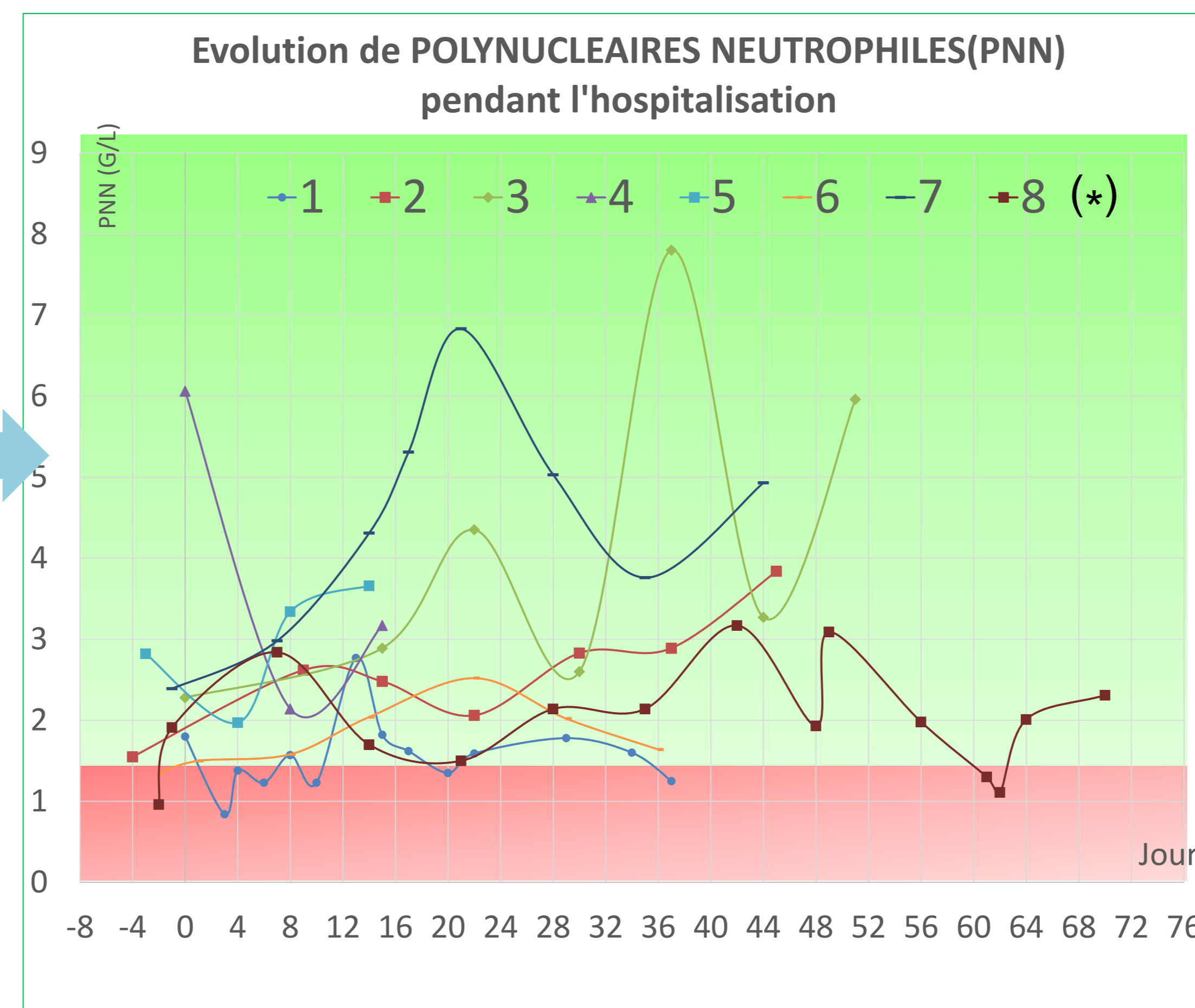


- ☐ Dose journalière augmentée par **pallier de 25 mg à 50 mg** pour atteindre à la dose efficace en espace de 6 semaines en moyenne
- ☐ **Meilleure réponse clinique constatée** sous clozapine pour tous les patients. (Compte rendu des patients, échelle d'évaluation non utilisée)
- ☐ Traitement associé : Cyamémazine en cas d'anxiété

Traitement actuel (Clozapine)			
Type de prescription	N	%	
Instauration durant l'hospitalisation	8	100%	
Hors AMM	8	100%	
		Médiane	Min-Max
Durée de séjour (j)	41,8	[14 ; 72,1]	
Nombre de prescriptions valables	16	[6 ; 21]	
		N	%
Dose initiale (n,p%)			
25 mg/jour	7	87,50%	
12,5 mg/jour	1	12,50%	
		Médiane	Min-Max
Dose efficace (mg)			
Schizophrénie	350	[300 ; 400]	
Autres pathologies	150	[100 ; 250]	
		Médiane	Min-Max
Nombre d'ajustement de posologie			
Schizophrénie	13	[12 ; 14]	
Autres pathologies	6	[4 ; 8]	
		Médiane	Min-Max
Prise de poids (kg)			
	0	[-1 ; 5]	
		N	%
Effets désirables observés			
Hypersialorrhée nocturne	2	25	
Somnolence vespérale	1	12,5	
Enurésies nocturnes	1	12,5	

(\*): Numéros des patients

Traitements antérieurs			
Pathologie	1 ligne	Plus d'une ligne	
Schizophrénie (n=5)	0	5	
Autres pathologies psychiatriques (n=3)	0	3	
Durée de traitement (j)	Médiane	Min-Max	
1er ligne thérapeutique	138	[2 ; 731]	
2ème ligne thérapeutique	213	[30 ; 823]	
		N	%
Effets désirables observés			
Prise de poids	5	62,5%	
Syndrome extrapyramidale	4	50%	
Sédation	1	12,5%	



### En termes de suivi biologique:

- **1er bilan** réalisée avant l'instauration de traitement pour tous les patients.
- En dépit du nombre faible PNN (< 2G/L), le **traitement instauré chez 3 patients (37,5%)**.
- En générale, la fréquence NFS : 1 fois/semaine pour tous patients.
- En cas de PNN entre [1,5-2] G/L, un renforcement **2 fois/semaine** réalisé pour certains patients.
- En cas de PNN ≤ 1.5 G/L, le **traitement poursuivi** chez 3 patients avec renforcement NFS 2 ou 3 fois/semaine malgré l'arrêt de traitement recommandé.

J0 est le premier jour de traitement

## Discussion/Conclusion

- **Impossibilité d'analyser** les données de dispensation journalière individuelle et nominative (DJIN) car:
  - Saisie de **dispensation pour les sorties** d'hospitalisation.
  - **Saisie non modifiable** en cas d'erreur.
- Difficulté d'associer DJIN et complétion des cahiers de suivi.
- **Bilan sanguin** réalisé après une séance d'exercice physique pour la **neutropénie ethnique** chez des patients d'origine africaine. Plusieurs hypothèses proposées :
  - ✓ Soit **excès de margination**
  - ✓ Soit **polymorphisme du récepteur** du cytokines de l'antigène Duffy – DARC
    - => diminution de capacité de migration PNN de la moelle vers le sang
  - ✓ Cependant, chez **n'importe quel sujet**, il est possible de **mobiliser le pool des neutrophiles marginaux par l'effort physique**. Donc il apparaît erroné de considérer cette neutropénie comme un excès de margination des neutrophiles.
- => **Démarche de validation de dosage de PNN à revoir** pour dispenser la clozapine.

- Description de l'utilisation de la clozapine chez 8 enfants.
- Difficulté du hors AMM.
- Nécessité d'accumuler les données **d'efficacité et de tolérance**.
- **Dose efficace** prescrite **identique** à celle de l'adulte.
- En France, **HAS s'applique à l'ensemble des troubles schizophréniques sans distinction de l'âge**.
- Recommandation NICE au Royaume-Uni : En **absence de bénéfice thérapeutique** malgré **deux lignes** d'antipsychotiques à posologie efficace pendant de **6 à 8 semaines**, la clozapine sera utilisée en **3ème ligne** pour la **population infanto-juvénile** souffrant de **schizophrénie** avec la **dose inférieur à la limite basse** de celle recommandée **chez les adultes**. Le **titrage** sera fait **lentement** dans la gamme indiquée dans le formulaire national britannique pour enfants (BNFC).