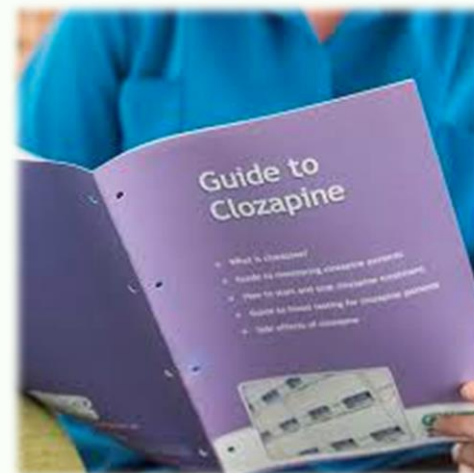




RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication



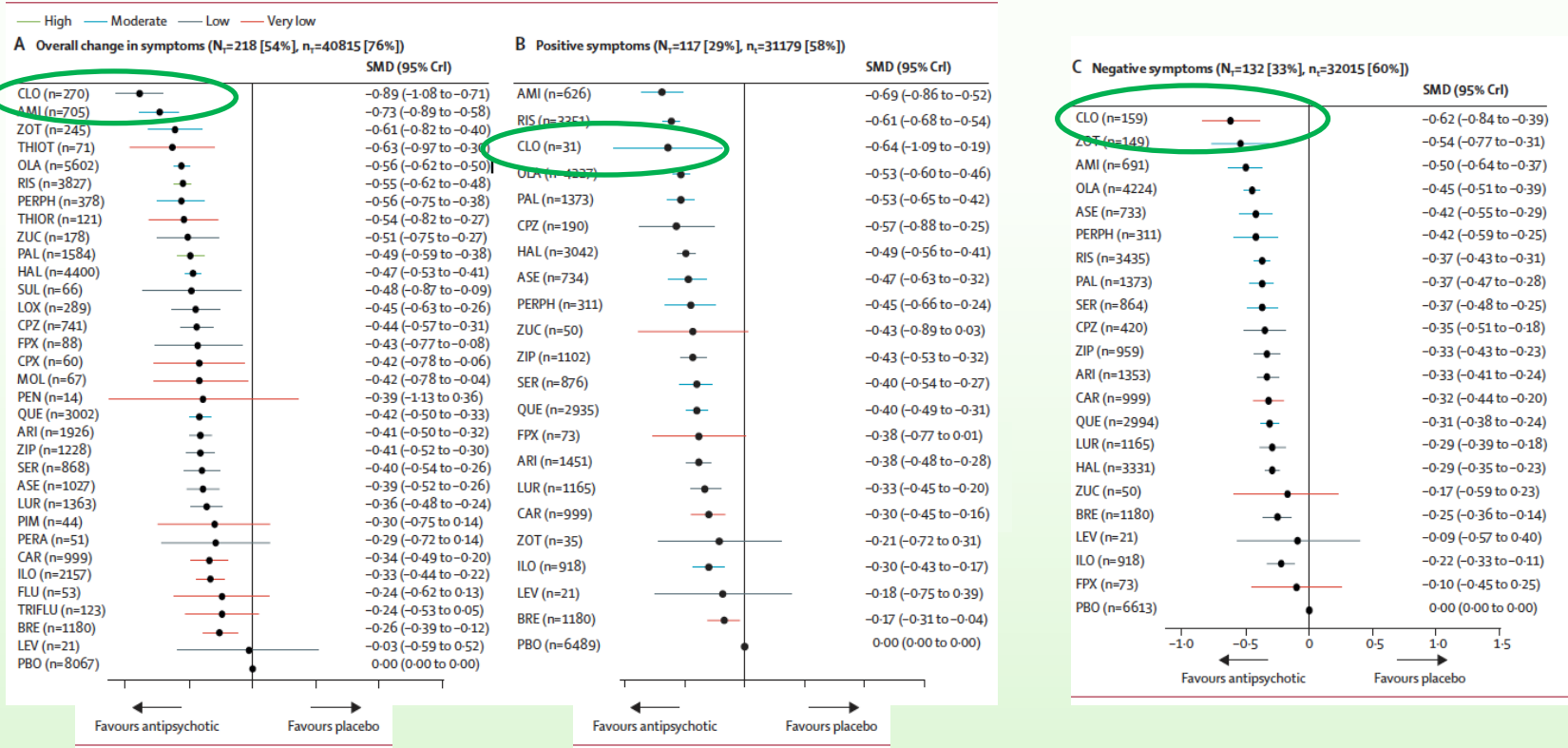
La CLOZAPINE en pratique



Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



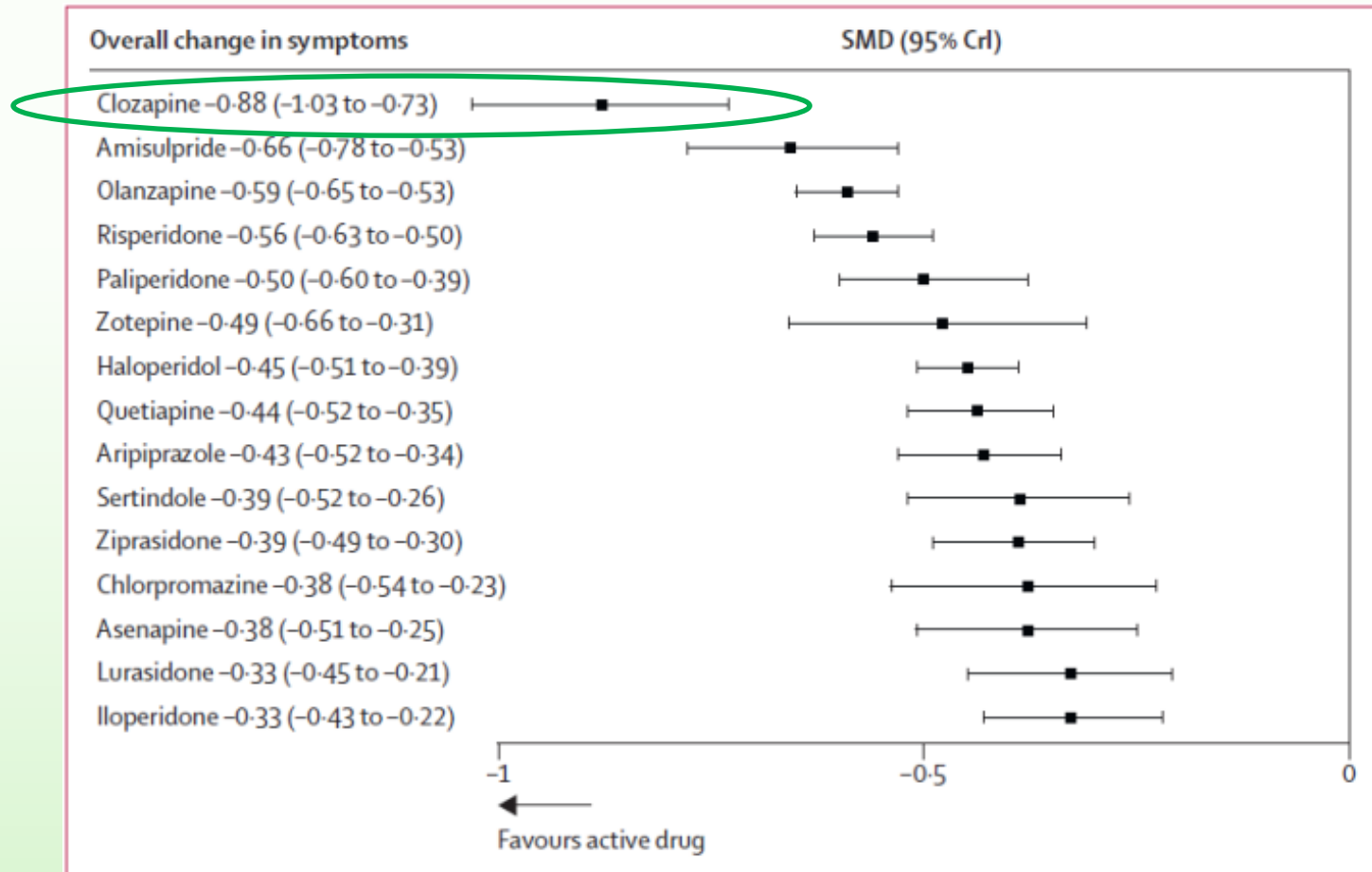
Clozapine, une efficacité démontrée



Huhn et al. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis, Lancet, 2019



Clozapine, une efficacité démontrée



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



RÉSEAU PIC
psychiatrie information communication

Clozapine, résistance dans la schizophrénie

Etude de réintroduction de la clozapine

- ❖ 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. »



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie·information·communication

Clozapine, résistance dans la schizophrénie

- ❖ Amélioration symptomatique significative chez 30 à 60% des patients
« résistants »
 - Absence réponse 2 antipsychotiques de 2^{ème} génération
 - => réponse sous Clozapine > réponse sous autre antipsychotique
- ❖ Diminution du risque suicidaire
- ❖ Diminution de la mortalité toutes causes confondues
- ❖ Diminution des dyskinésies, des conduites addictives et des comportements agressifs



RÉSEAU PIC
psychiatrie·information·communication

Clozapine, un traitement sous utilisé

- ❖ En moyenne avant 1^{er} essai clozapine
 - 5 ans de résistance
 - 5 traitements antipsychotiques
- ❖ 4 à 5 ans de délai entre le moment où les critères de prescription de clozapine sont remplis et la première prescription
- ❖ 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



RÉSEAU PIC
psychiatrie information communication

Clozapine, un traitement sous utilisé

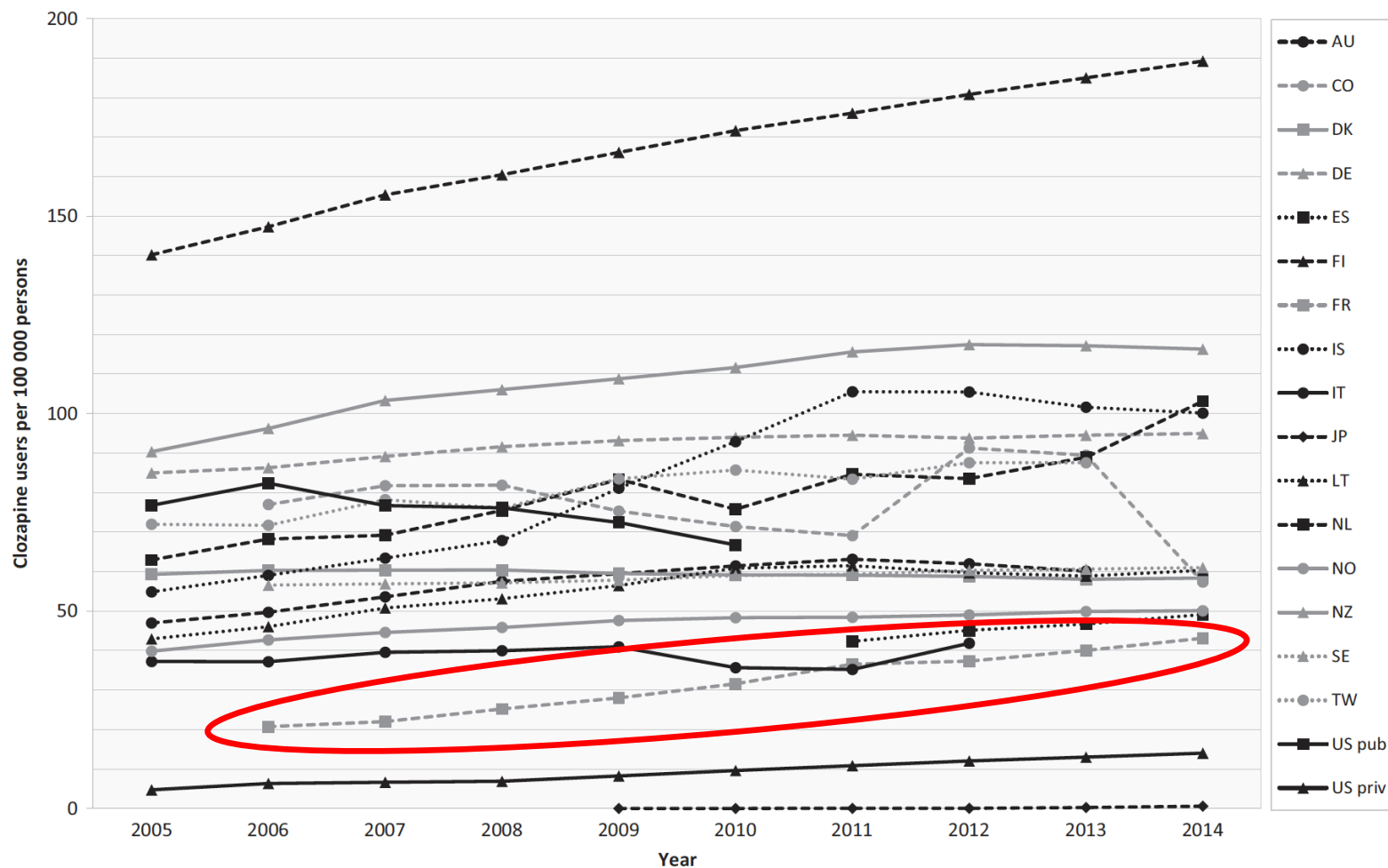


Fig. 1. Overall prevalence of clozapine use (per 100 000 persons) in cohorts from 17 countries, 2005–2014.



Clozapine, facilitateurs et barrières

Table 4

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

Mental health professionals' characteristics limiting or favoring CZP prescribing	Barriers		
	- Lack of personal experience with CZP prescription - Concerns about CZP blood monitoring - Concerns about adverse effects - Concerns about lack of coordination of CZP care	Institutional characteristics favoring CZP prescribing	- Longer clinical experience - Personal experience with anti-psychotic and CZP prescription - Availability of a dedicated CZP team - Local "culture" of clozapine prescription - Prescribers' adherence to evidence-based medicine principles - Involvement of health professionals other than psychiatrists - Higher rates of linkage to primary care - Higher funding allocated to research and education - Education for prescribers and psychiatric trainees - Audit of antipsychotic prescribing associated with education - Facilitated contact with experienced prescribers - Integrated CZP community clinics - CZP community initiation teams - Simplification of blood monitoring - Communication to users on CZP - Involvement of health authorities in the promotion of CZP use
		Interventions favoring CZP prescribing	

Schizophr Res. 2018 Nov;201:10-19. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.046. Epub 2018 Jun 4.  Paperpile

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

Schizophr Res. 2018 Nov;201:10-19. doi: 10.1016/j.schres.2018.05.046. Epub 2018 Jun 4. Paperpile

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

Verdoux H¹, Quiles C², Bachmann CJ³, Siskind D⁴.



REHABase

Une base de donnée multicentrique qui a pour objectif d'investiguer les soins proposés en réhabilitation psychosociale

22 centres participants



4469
usagers ayant participé
à la recherche



Satisfaction and Needs in Serious Mental Illness and Autism Spectrum Disorder: The REHABase Psychosocial Rehabilitation Project

Nicolas Franck, M.D., Ph.D., Laura Bon, M.Sc., Marie Dekerle, Ph.D., Julien Plasse, M.Sc., Catherine Massoubre, M.D., Ph.D., Romain Pommer, M.D., Emilie Legros-Lafarge, M.D., Nemat Jaafari, M.D., Ph.D., Nathalie Guillard-Bouhet, M.D., Clélia Quilès, M.D., Ph.D., Geoffroy Couhet, M.D., Hélène Verdoux, M.D., Ph.D., Benjamin Gouache, M.D., Brice Martin, M.D., Ph.D., Sophie Cervello, M.D., Caroline Dermay, M.D., Ph.D., Julien Dubreucq, M.D.

Psychiatric Services in Advance

Depuis 2017



RÉSEAU PIC
psychiatrie·information·communication

Cohorte REHABASE

Dimension évaluée	Nom de l'outil	Références
Fonctionnement au quotidien	Global Assessment of Functioning Scale (GAF)	American Psychiatric Association, 2013 (22)
Sévérité de la maladie	Clinical Global Impression severity Scale (CGI-S)	Guy, 1976 (23)
Stade du rétablissement	STage Of Recovery Instrument (STORI)	Andresen et al., 2006 (21) French version Golay, Favrod (unpublished)
Qualité de vie	Schizophrenia Quality of Life-18 (SQoL18)	Boyer et al., 2010 (24)
Bien être mental	Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (WEMWEBS)	Tennant et al., 2007 (17) French version (25) Trousselard et al., 2016
Adhésion au traitement	Medication Adherence Rating Scale (MARS)	Thompson et al., 2000, French: Misdrahi et al., 2004 (26,27)
Stigmatisation internalisée	Internalized Stigma of Mental Illness (ISMI) scale	Ritsher et al., 2003, French: Brohan et al., 2011 (20,28)
Estime de soi	Rosenberg Self-Esteem scale (RSE)	Rosenberg, 1965, French: Vallieres and Vallerand, 1990 (29,30)
Conscience du trouble	Birchwood Insight Scale (BIS)	Birchwood et al., 1994 (19) French: by Linder, Favrod (unpublished)



Cohorte REHABASE

Fonction évaluée	Nom de l'outil d'évaluation	Références de l'outil
Compréhension verbale	Similitudes de la WAIS	Weschler, D.A. (31)
Capacités visuo spatiales	Matrices de la WAIS	Weschler, D.A. (31)
Mémoire à court terme et mémoire de travail	Mémoire des chiffres de la WAIS	Weschler, D.A. (31)
Mémoire épisodique verbale	Rappel libre Rappel indicé 16 (RLRI 16)	Grober et al. (1988) (32) Buschket et al. (1984) (33) Van der Linder et al. (2004) (34)
Attention	Test du D2 (D2)	Brickenkamp et Zillmer (1998) (35)
Fonctions exécutives 3 tests au choix	Test des commissions	Martin et al. (1972) (36) Fournier et al. (2015) (37)
	Test des 6 éléments	Garnier et al. (1998) (38)
	Test du zoo	Allain et al. (2007) (39)
Cognition sociale	Échelle d'Auto évaluation des troubles de la Cognition Sociale (ACSo) Test de Reconnaissance des Émotions Faciales (TREF)	Collectif ClaCos (2022) (40)

Clozapine, REHABASE

Objectif

❖ Explorer les caractéristiques fonctionnelles et cognitives des usagers.ères :

- Suivi.e.s en centre de réhabilitation psychosociale (participant à REHABase)
- Souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie
- Traité.e.s par clozapine



Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers: A REHABase cohort study

Hélène VERDOUN^{1,2,3,4}, Clélia QUILLES⁵, Sophie CERVELLO⁶, Julien DUBREUCQ⁴, Laura BON⁶, Catherine MASSOUBRE⁷, Romain POMMIER⁸, Emilie LEGROS-LAFARGE⁹, Nemat JAAFARI¹⁰, Nathalie GUILLARD-BOUHET¹¹, Isabelle CHÉREAU-BOUDET¹², Geoffroy COUHET¹³, Julien PLASSE¹⁴, Nicolas FRANCK¹⁵

Psychiatry Research 281 (2019) 112543



Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers:

A REHABase cohort study

Résultats

1828 sujets inclus dans la
cohorte REHABase
en mars 2019



713 (39%) présente un
trouble du spectre de la
schizophrénie



675 (94.4%) sont traités par
anti psychotiques



Dans cet échantillon : **70** sujets
traités par clozapine (10.4%)

Clozapine, résistance dans la schizophrénie

Table 2

Functioning and cognitive characteristics of patients with and without clozapine: multiple regression analyses.

	Clozapine <i>n</i> = 70 (10.4%) (mean, SD)	Other antipsychotics <i>n</i> = 605 (89.6%) (mean, SD)	Statistical test β (95%CI) ¹
Functional measures²			
Global Assessment of Functioning	55.5 (14.4) <i>n</i> = 44	55.4 (13.0) <i>n</i> = 362	−0.02 (−4.21; 4.18) <i>p</i> = 0.99
Clinical Global Impression-Severity Scale	4.16 (1.10) <i>n</i> = 45	4.19 (1.05) <i>n</i> = 361	−0.05 (−0.37; 0.28) <i>p</i> = 0.79
Stages of Recovery Instrument	3.3 (1.5) <i>n</i> = 32	3.5 (1.5) <i>n</i> = 246	−0.26 (−0.83; 0.30) <i>p</i> = 0.36
Schizophrenia Quality of Life 18	56.5 (18.1) <i>n</i> = 34	53.2 (18.1) <i>n</i> = 256	3.46 (−2.95; 9.88) <i>p</i> = 0.29
Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale	43.4 (8.8) <i>n</i> = 39	43.9 (9.5) <i>n</i> = 297	−0.59 (−3.75; 2.58) <i>p</i> = 0.72
Internalized Stigma of Mental Illness	2.2 (0.5) <i>n</i> = 33	2.2 (0.4) <i>n</i> = 279	0.07 (−0.09; 0.23) <i>p</i> = 0.38
Rosenberg Self-Esteem scale	9.1 (20.1) <i>n</i> = 28	5.2 (19.8) <i>n</i> = 255	3.8 (−4.14; 11.68) <i>p</i> = 0.35
Birchwood Insight Scale	9.3 (2.5) <i>n</i> = 37	8.6 (2.5) <i>n</i> = 281	0.53 (−0.31; 1.38) <i>p</i> = 0.22
Medication Adherence Rating Scale	6.6 (1.5) <i>n</i> = 28	6.9 (2.1) <i>n</i> = 256	−0.32 (−1.11; 0.46) <i>p</i> = 0.42
Cognitive measures²			
Multiple errands test: completion time	8.21 (3.96) <i>n</i> = 29	7.24 (3.73) <i>n</i> = 246	0.99 (−0.47; 2.46) <i>p</i> = 0.18
Multiple errands test: total error score	2.97 (2.03) <i>n</i> = 29	2.88 (1.85) <i>n</i> = 246	0.14 (−0.58; 0.86) <i>p</i> = 0.70
Digit span: verbal short-term memory	8.11 (2.05) <i>n</i> = 37	8.94 (2.89) <i>n</i> = 272	−0.97 (−1.92; −0.02) <i>p</i> = 0.046
Digit span: verbal working memory	7.97 (8.35) <i>n</i> = 37	8.36 (2.80) <i>n</i> = 271	−0.48 (−1.40; 0.44) <i>p</i> = 0.30

¹ Regression coefficient (95% confidence interval) adjusted on age, gender, education level, illness duration, number of psychiatric hospitalizations.

² For each scale, mean scores are calculated for the subsamples without missing data on the variables of interest (including adjustment variables).



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie • information • communication

Clozapine, résistance dans la schizophrénie

❖ Echelles de fonctionnement au quotidien :

- Pas de différence malgré une pathologie plus sévère
- Tendance non significative à avoir de meilleurs scores de qualité de vie, estime de soi, et conscience du trouble



Clozapine initiée, sujets TRS = niveau de rétablissement
comparable aux sujets non TRS



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie • information • communication

Clozapine, résistance dans la schizophrénie

- ❖ Rappel immédiat et différé plus altérés avec clozapine vs
autre antipsychotiques



Prendre en compte ces altérations dans le plan de soin de
réhabilitation psychosocial, remédiation cognitive adaptée +++++



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie • information • communication

Clozapine, résistance dans la schizophrénie



❖ Sujets traités par clozapine :

- 31 % traités également par anxiolytiques
- 9 % traités également par anticholinergiques

Altérations cognitives mnésiques et attentionnelles de ces molécules ++++ et autres effets secondaires



Recommandations de bonnes pratiques pour la
prescription de ce traitement, guidelines



RÉSEAU PIC
psychiatrie·information·communication

Clozapine, anticholinergiques REHABASE



Objectif

❖ Explorer l'association entre charge anticholinergique des traitements antipsychotiques :

- Et caractéristiques fonctionnelles et cognitives des usagers.ères
- Suivi.e.s en centre de réhabilitation psychosociale (participant à REHABase)
- Souffrant d'un trouble du spectre de la schizophrénie

Impact of anticholinergic load on functioning and cognitive performances of persons with psychosis referred to psychosocial rehabilitation centers

Hélène Verdoux^{1,2}, Clélia Quiles², Laura Bon³, Isabelle Chéreau-Boudet⁴, Julien Dubreucq⁵, Lucia Fiegi⁶, Nathalie Guillard-Bouhet⁷, Catherine Massoubre⁸, Julien Plasse³ and Nicolas Franck^{3,9}





RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Clozapine, anticholinergiques et REHABASE

Salahudeen et al. *BMC Geriatrics* (2015) 15:31
DOI 10.1186/s12877-015-0029-9



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review

Mohammed Saji Salahudeen, Stephen B Duffull and Prasad S Nishtala*

composite-rating scale developed by Salahudeen et al.,
ranking the anticholinergic activity of 195 drugs
derived from seven published scales

Score : low, moderate, or high (score range: 1–3)



RÉSEAU PIC
psychiatrie • information • communication

Clozapine, Anticholinergiques et REHABASE

❖ STATA® 13.

❖ Analyses multivariées : régression multiple

- Permettant d'obtenir un OR avec intervalle de confiance 95 %
- Pour rechercher une association entre
 - *La charge anticholinergique*
 - Catégorisation : « low (< 3) High (> ou = 3) » selon la médiane
 - *Et les performances fonctionnelles et cognitive*
 - Catégorisation « low/high » selon la médiane pour chaque score



RÉSEAU **PIC**
psychiatrie • information • communication

Clozapine, Anticholinergiques et REHABASE

- Explore si les sujets soumis à une charge anticholinergique élevée sont plus à risque de présenter un faible fonctionnement et de faibles performances cognitives en comparaison aux sujets soumis à une faible charge cognitive.

❖ En ajustant sur les facteurs confondants (*age, gender, educational level (<12 vs. $\geq$ 12 ys), diagnostic of schizophrenia vs other non affective psychotic disorders, duration of illness (<5, 5–10, >10 ys), number of psychiatric hospitalizations (<2, 2–3, >3), CGI score, current use of alcohol or cannabis*)

Clozapine, Anticholinergiques et REHABASE

2584 sujets inclus dans la
cohorte REHABase
en novembre 2019



1017 (39,9%) présente un
trouble du spectre de la
schizophrénie



1012 (99.5%) ont leur profil
renseigné sur la prise de
psychotrope



911 (90 %) avec
données
fonctionnelles



625 (61,8 %) avec
données
cognitives



RÉSEAU PIC
psychiatrie·information·communication

Clozapine, Anticholinergiques et REHABASE

Table 2. Scores of psychotropic drugs with anticholinergic activity

Low activity (score = 1) ^a N (%)		Moderate activity (score = 2) N (%)		High activity (score = 3) N (%)	
At least one drug	826 (81.6)	At least one drug	273 (27)	At least one drug	335 (33.1)
Risperidone	165 (16.3)	Olanzapine	142 (14)	Clozapine	104 (10.2)
Paliperidone	124 (12.2)	Loxapine	105 (10.4)	Cyamemazine ^a	102 (10.1)
Diazepam	88 (8.7)	Paroxetine	47 (4.6)	Tropatepine	83 (8.2)
Aripiprazole	75 (7.4)	Alimemazine	27 (2.3)	Trihexyphenidyl	34 (3.4)
Haloperidol	75 (7.4)	Carbamazepine	4 (0.4)	Levomepromazine	19 (1.9)
Quetiapine	74 (7.3)	Methadone	3 (0.2)	Clomipramine	15 (1.5)
Oxazepam	66 (6.5)			Amitriptyline	5 (0.5)
Venlafaxine	58 (5.7)			Chlorpromazine	5 (0.5)
Alprazolam	50 (4.9)			Biperiden	4 (0.3)
Valpromide/divalproate	34 (3.4)			Amoxapine	1
Lorazepam	33 (3.3)				
Lithium	26 (2.6)				
Mirtazapine	21 (2.1)				
Fluoxetine	18 (1.8)				
Escitalopram	13 (1.3)				
Citalopram	2 (0.2)				

^aRated using Salahudeen et al.'s scale except for baclofen and cyamemazine rated using Durán et al.'s scale (see text).



Clozapine, Anticholinergiques, REHABASE

Table 3. Functioning and cognitive characteristics associated with total anticholinergic score: multivariate regression analyses

	Median (IQR) ^b	Total anticholinergic load score ^a		OR (95% CI) ^b
		Low <3 N (%)	High ≥3 N (%)	
Functioning measures ^c				
'High' = reference category				
Global Assessment of Functioning (n = 671)	58 (50–65)	159 (45.2)	175 (54.9)	1.11 (0.74–1.65); p = 0.61
Stages of Recovery Instrument (n = 339)	4 (2–5)	56 (34.4)	87 (49.4)	1.70 (1.05–2.76); p = 0.03
Schizophrenia Quality of Life 18 (n = 383)	53 (41–64)	86 (44.6)	101 (53.2)	1.26 (0.81–1.97); p = 0.31
Warwick-Edinburgh Mental Well-Being Scale (n = 425)	43 (37–50)	85 (39.9)	114 (53.8)	1.55 (1.02–2.33); p = 0.04
Medication Adherence Rating Scale (n = 326)	7 (6–8)	51 (32.5)	81 (47.9)	2.14 (1.29–3.53); p = 0.003
Cognitive measures ^c				
'High' = reference category				
Digit span: verbal short-term memory (n = 413)	9 (7–10)	100 (48.3)	100 (48.5)	0.90 (0.60–1.37); p = 0.62
Digit span: verbal working memory (n = 413)	8 (6–10)	91 (44.0)	87 (42.2)	0.84 (0.55–1.3); p = 0.44
RL/RI 16: immediate free recall (n = 288)	30 (25–34)	58 (43.0)	80 (52.3)	1.33 (0.80–2.23); p = 0.27
RL/RI 16: immediate cued recall (n = 288)	46 (42.5–48)	57 (42.2)	67 (43.8)	1.01 (0.60–1.70); p = 0.97
RL/RI 16: delayed free recall (n = 286)	11.5 (9–13)	56 (41.8)	87 (57.2)	1.69 (1.01–2.85); p = 0.05
RL/RI 16: delayed cued recall (n = 286)	16 (15–16)	44 (32.8)	53 (34.9)	1.07 (0.62–1.85); p = 0.81
D2-R CC: concentration capacity (n = 242)	109 (83–130)	63 (50.8)	58 (49.2)	0.78 (0.43–1.39); p = 0.39
D2-R CCT: processing speed (n = 242)	124.5 (99–145)	58 (47.8)	63 (53.4)	1.14 (0.64–2.02); p = 0.66
D2-R E%: precision in data processing (n = 242)	10 (5–18)	61 (49.2)	62 (52.4)	1.01 (0.58–1.75); p = 0.98
Multiple errands test: total error score (n = 369)	3 (2–4)	102 (55.7)	118 (63.4)	1.41 (0.90–2.23); p = 0.13
Multiple errands test: completion time (n = 371)	7 (4–9)	105 (56.8)	88 (47.3)	0.67 (0.43–1.04); p = 0.07

^aRated using Salahudeen et al.'s and Durán et al.'s scales (see text and Table 2) and categorized according to the median.

^bOR (95% CI) estimating the likelihood that persons exposed to 'high'-anticholinergic load are more prone to present with poor functioning or poor cognitive performance compared to those exposed to 'low' load. All ORs are adjusted for age, gender, education level, illness duration, number of psychiatric hospitalizations, CGI score, alcohol use, cannabis use, schizophrenia v. other psychotic disorders.

^cFor each scale, median (interquartile range) are calculated for subsamples without missing data on variables of interest (including adjustment variables). Functioning and cognitive measures are categorized as 'high' v. 'low' according to the median in these samples. The frequencies of persons with 'low' functioning or cognitive measures are given in the columns 'high'- and 'low'-anticholinergic score.



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Clozapine, Anticholinergiques et REHABASE



1/2 au moins deux psychotropes
avec une charge anti cholinergique
1/3 au moins un psychotrope avec
une forte charge anticholinergique



Adhésion au traitement plus faible



Stage de rétablissement moins avancé



Mémoire épisode verbale plus faible



Bien être mental plus altéré



Tendance à réaliser le test de
fonctions exécutives (commissions)
plus rapidement



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Clozapine, Anticholinergiques et REHABASE

- ❖ Importance d'inclure la notion de charge anticholinergique dans la plan de soin
- ❖ Optimisation à envisager
 - Arrêt des antiparkinsoniens
 - Dans l'impossibilité, informer des effets secondaires possibles et de stratégies pour y faire face



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie • information • communication

Et si la clozapine n'est pas (suffisamment) efficace ?

❖ Eliminer les facteurs de résistance

- Mauvaise observance
- Prise de toxique
- Inducteurs enzymatiques (tabac, carbamazépine...)

❖ Schizophrénie « ultra-résistante » : 30 à 60%

- Au moins 3 mois de traitement
- Au moins 350 - 420 ng/mL ?



RÉSEAU PIC
psychiatrie·information·communication

Manque d'efficacité CLOZAPINE des recommandations d'experts ?

Clozapine Combination and Augmentation Strategies in Patients With Schizophrenia — Recommendations From an International Expert Survey Among the Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group

Elias Wagner ✉, John M Kane, Christoph U Correll, Oliver Howes, Dan Siskind,
William G Honer, Jimmy Lee, Peter Falkai, Thomas Schneider-Axmann, Alkomiet Hasan,
TRRIP Working Group

Schizophrenia Bulletin, sbaa060, <https://doi-org.docelec.u-bordeaux.fr/10.1093/schbul/sbaa060>

Published: 18 May 2020



Manque d'efficacité CLOZAPINE des recommandations d'experts ?

- Peu de preuves d'efficacité d'une association avec un autre antipsychotique, alors que cette association se fait souvent (jusque 50 % des patients)
- Peu de données dans la littérature
- Au total : nécessité de recommandations claires avec stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses plus précises/ hiérarchisées



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Manque d'efficacité CLOZAPINE des recommandations d'experts ?

- Objectif de l'étude : proposer des options thérapeutiques adaptées pour des personnes avec schizophrénie, traitées par Clozapine et résistantes



Manque d'efficacité CLOZAPINE des recommandations d'experts ?

- Congrès de recherche internationale sur la schizophrénie en 2018 en Italie réunissant le groupe de travail TRRIP
- TRIPP :
 - Groupe de 63 personnes comprenant des experts en recherche et en clinique, des scientifiques de laboratoires pharmaceutiques et d'autres experts dans le domaine de la schizophrénie
- Sondage méthode DELPHI après de ces experts internationaux



Association CLOZAPINE

Les recommandations TRIPP

Table 4. TRRIP Consensus Recommendations for the Management of Clozapine-Resistant Schizophrenia (CRS)

Consensus Recommendations from the TRRIP Working Group

1. General recommendations

- For clozapine-refractory positive, negative, or mixed symptoms, raise clozapine levels ≥ 350 ng/ml (recommendation $\geq 75\%$; 1st round)^a
- For clozapine-refractory positive, negative, or mixed symptoms, augment clozapine with CBT and psychosocial interventions
- For all combination or augmentation strategies, leave the clozapine dose the same as during clozapine monotherapy
- Not discontinue clozapine and not switch to alternative pharmacological, neurostimulation (including but not restricted to ECT) or complementary treatment options for clozapine-refractory positive or negative symptoms

2. Clozapine-refractory positive symptoms

- Combine clozapine with another antipsychotic, namely amisulpride or oral aripiprazole
- Augment clozapine with ECT

3. Clozapine-refractory negative symptoms

- Augment clozapine with an antidepressant

4. Clozapine-refractory mixed symptoms

- Combine clozapine with another antipsychotic, namely oral aripiprazole or amisulpride
- Augment clozapine with ECT

5. Clozapine-refractory suicidal ideation symptoms

- Augment clozapine with a mood-stabilizer (namely lithium, lamotrigine) or antidepressants (namely citalopram/escitalopram or fluoxetine) or ECT

6. Clozapine-refractory aggression^b

- Augment clozapine with a mood-stabiliser or combine clozapine with an antipsychotic



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Manque d'efficacité CLOZAPINE

Recommandations générales

Augmenter la clozapinémie > 350 ng/ml

Associer TCC et Interventions
psychosociales

Garder la même posologie de clozapine
qu'en monothérapie

Ne pas switcher pour un autre traitement
y compris pour les ECT



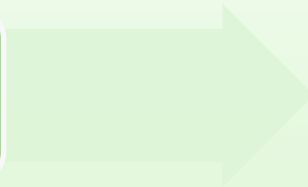
RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Association CLOZAPINE En cas de symptômes positifs et mixtes

Associer à un autre antipsychotique :
AMISULPRIDE ou ARIPIRAZOLE



Associer à des ECT





RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

Association CLOZAPINE En cas de symptômes négatifs

Associer à un antidépresseur





Association CLOZAPINE En cas d'idées suicidaires

Associer à un thymorégulateur :
LITHIUM ou LAMOTRIGINE

Associer à un antidépresseur :
ES/CITALOPRAM ou FLUOXETINE

Associer à des ECT



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

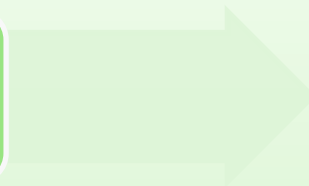
Association CLOZAPINE

En cas de comportement agressif

Associer à un thymorégulateur



Associer à un autre antipsychotique





RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication



Merci de votre attention



Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

La CLOZAPINE en pratique

Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

La CLOZAPINE en pratique

Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

La CLOZAPINE en pratique

Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

La CLOZAPINE en pratique

Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

La CLOZAPINE en pratique

Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR



RÉSEAU**PIC**
psychiatrie·information·communication

La CLOZAPINE en pratique

Dr Clélia QUILES
Psychiatre, M.D., Ph.D., HDR