

**UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER**  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THÈSE 2023 TOU3 2069

# **THÈSE D'EXERCICE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

**Interne en PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Mehdi DIOURI**

Né le 23 Avril 1996 à Amilly (45)

---

**APPORT DE L'UTILISATION D'UN MODELE PHARMACOCINETIQUE DE  
POPULATION POUR L'ADAPTATION DU TRAITEMENT PAR CLOZAPINE**

---

Le 13 Octobre 2023 à Toulouse

Directrice de thèse : Madame la Docteure MANÉ, Camille

## **JURY**

Président : Monsieur le Professeur CESTAC, Philippe  
1er assesseur : Madame la Professeure GANDIA, Peggy  
2ème assesseur : Madame la Docteure JULLIEN, Adeline  
3ème assesseur : Madame la Docteure CLERC, Ellynn

**UNIVERSITE TOULOUSE III - PAUL SABATIER**  
FACULTE DE SANTE  
DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THÈSE 2023 TOU3 2069

# **THÈSE D'EXERCICE**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

**Interne en PHARMACIE HOSPITALIÈRE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Mehdi DIOURI**

Né le 23 Avril 1996 à Amilly (45)

---

**APPORT DE L'UTILISATION D'UN MODELE PHARMACOCINETIQUE DE  
POPULATION POUR L'ADAPTATION DU TRAITEMENT PAR CLOZAPINE**

---

Le 13 Octobre 2023 à Toulouse

Directrice de thèse : Madame la Docteure MANÉ, Camille

## **JURY**

Président : Monsieur le Professeur CESTAC, Philippe  
1er assesseur : Madame la Professeure GANDIA, Peggy  
2ème assesseur : Madame la Docteure JULLIEN, Adeline  
3ème assesseur : Madame la Docteure CLERC, Ellynn

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
du Département des Sciences Pharmaceutiques  
de la Faculté de santé  
au 08 mars 2023

**Professeurs Emérites**

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Sémiologie
M. SEGUI B.	Chimie analytique
Mme SIXOU S.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Chimie analytique
Mme WHITE-KONING M.	Droit Pharmaceutique
	Mathématiques

## Maîtres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Biophysique
Mme SALABERT A.S.	Biochimie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Pharmacologie
Mme THOMAS F. (*)	

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BOUJILA J. (*)	Chimie Analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C. (*)	Immunologie
Mme ECHINARD-DOUIN V. (*)	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

M. AL SAATI A	Biochimie
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie
Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
Mme RIGOLOT L.	Biologie Cellulaire,
Mme STRUMIA M.	Immunologie
	Pharmacie Clinique

### Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme HAMZA Eya	Biochimie
Mme MALLI Sophia	Pharmacie Galénique
M. TABTI Redouane	Chimie Thérapeutique

# REMERCIEMENTS

---

## **A Monsieur le Professeur Philippe CESTAC, Président du jury**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je souhaite vous exprimer toute ma reconnaissance et mon respect envers vous et votre travail. Merci d'avoir accepté de juger ce mémoire.

## **A Madame la Professeure Peggy GANDIA, Assesseur**

Je tiens à vous remercier d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Ce fut un honneur de travailler avec vous lors de ce semestre, merci de m'avoir partagé vos connaissances dans le domaine de la pharmacocinétique. Merci d'avoir accepté d'apposer votre expertise sur ce travail.

## **A Madame la Docteure Camille MANÉ, Directrice de thèse**

Je tiens particulièrement à te remercier d'avoir accepté de m'encadrer dans cette thèse, sans même me connaître. Merci pour cet accompagnement sans relâche, ton aide, ta disponibilité à chaque instant. Merci pour ta patience, j'ose imaginer comme travailler avec moi n'est pas chose aisée, merci donc pour ta bienveillance, ton enthousiasme et la générosité dont tu as su faire preuve. Merci pour toutes ces connaissances que tu m'as apportées, tu as lourdement contribué à me faire aimer ce monde qu'est la pharmacocinétique. Cela fut un plaisir de travailler avec toi, et je souhaite te témoigner toute ma reconnaissance.

## **A Madame la Docteure Adeline JULLIEN, Assesseur**

Merci à toi d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as apporté pendant mon stage à Marchant, tu as énormément contribué à l'éveil de ma passion pour la psychiatrie.

## **A Madame la Docteure Ellynn CLERC, Assesseur**

Je vous remercie d'avoir accepté si tardivement de faire partie de ce jury. J'espère que vous prendrez plaisir à lire ce travail.

## **A ma famille,**

A mes parents, soutien indéfectible, vous avez toujours été là, répondant au moindre appel, au moindre besoin. Vous m'avez toujours supporté, dans ces études toujours plus longues et dont on ne saisit toujours pas totalement son contenu, on sait juste quand est ce que ça finit, et c'est pour bientôt. J'espère vous rendre fiers, car moi je suis fier de vous, merci pour tout ce que vous m'apportez.

A ma sœur, la frangine, en souvenir de nos querelles du passé qui ont laissé place à une complicité sans pareil, que je chéris aujourd'hui. Merci d'être présente, dans les bons comme les mauvais moments, tu es un pilier pour moi. Merci pour tout, sache que je suis fier de toi et de la personne que tu deviens.

A mes grands-mères, ces femmes fortes d'un temps révolu. Vous êtes un modèle de combativité.

A ma tante, Meriem, partie trop vite, trop tôt. Tu étais si fière d'avoir un docteur dans la famille, j'espère te rendre fière, où que tu sois. Tes rires et ton amour me manquent, je pense à toi.

A Ines, sœur choisie, merci d'être là.

Au reste de ma famille, merci pour votre soutien, je pense à vous aussi.

## **A mes amis du Poitou,**

Aux amis d'enfance, Chiquette et Alexis, les premiers papas de la bande, Romain et Axel, à nos kebabs, au rugby, au Toro-piscine et à tous ces moments passés ensemble (pas merci pour le billard).

Au Gorosei, la fine équipe, une fratrie. Axel, même pour rire tu m'as toujours dit de croire en mes capacités, merci d'être à mes côtés depuis tant d'années (en plus c'est gratuit). Charly, il aura fallu une passion pour nous rapprocher, celle de la photo. Merci de m'accompagner dans tous mes coups fourrés, à nos bivouacs, nos vacances et à nos chamailleries. Vico, une amitié indéfectible, merci pour ta confiance, d'être toujours là quand il faut, tu es, à mon sens, le one piece. Quentin, mon concurrent direct en terme de retard, à ces discussions, ces soirées au Biko, merci d'être là pour vivre avec moi cette aventure Toulousaine.

A la team Descartes, Isa, ma sœur, Eddy et tes multiples alter ego (pas merci pour la Briche), Virgile l'avocat du diable spécialiste en virgilisation et aux débats à 4h du mat, Maxime, Axel S, Sam, Valentin, Louis, Sammy, Kenjo, je pense fort à vous.

A la MEEAC et nos vacances à la villa qu'il me tarde chaque année de revivre pour tous vous retrouver.

A tous les autres copains de fac, Hamza et Paul, collègues de pharma, Benji, courage pour ta thèse également. Une pensée à tous les autres que j'ai probablement omis de citer.

### **Aux amis de Toulouse,**

A Maxime, mon mentor de l'internat, merci pour cette amitié, aux après-midi musicales, à ces balades en ville, ces discussions, à notre colloque en I3LM, à tous ces moments passés.

Au bureau de la faim, mes premiers co-internes, Chloé, Justine (+ Rémy), Roxanne, et ces pauses muffins (pour moi c'est mascotte aux pommes). A tous ces escape game et ces restaurants à s'en remplir la panse. Chloé, mon alter ego, à notre hyperactivité, nos rires en neuro, à cette complicité que j'espère garder le plus longtemps possible.

A Clothilde, Croco, à nos confidences de tout instant, ces balades, ces footings, tu es une de mes plus belles rencontres de cet internat, du genre qui ne s'effacera pas avec le temps. Merci pour tout, ta joie de vivre, ton humour, ta bonté. Pas merci pour les fourchettes retrouvées dans mes pulls.

A Paupau, à ton rire communicatif, tu es le rayon de soleil de notre internat, également une de mes plus belles rencontres, toi, ma voisine de chambre (désolé pour le bruit), je n'oublie pas le pari de réussir à te voler Linlin...

A la team Poux-zac, Maëlys, Marie, Niniss, Adri, Sylvain, merci pour tous nos moments partagés.

A Jess, la reus, une rencontre inoubliable. Pour ton amitié, d'une sincérité sans faute, l'incarnation même de la fastlife, merci pour tout.

Aux copines, Silvia, Rima, Julie, une pensée chaleureuse à vous, on se voit bientôt.

Aux externes devenus amis, Arthur, Adrien, Pauline, Mailys, on se voit vite.

A tout le reste des copains de l'internat, Cyrielle, dealeuse de même, merci pour ton humour et tous ces moments à pleurer de rire, Mamazire le sang, Souf mon acolyte sucré, Jb, Mathilde, Raymundo, Cécé ma collègue pictavienne.

Aux copains de bio qui m'ont adopté lors de ce semestre, Benji, Nico et Guillaume, merci pour tous ces moments de rires passés ensemble (non Benji, je n'ai pas besoin d'un DJ).

A Selim, copain Marseillais, j'espère que tout va bien pour toi.

Enfin, à tous les autres croisés pendant cet internat, la team de Cahors, Celso, Paul, Antoine, et tous ceux que j'ai probablement oublié de citer.

Ces mots sont courts pour décrire l'importance que toutes ces rencontres ont pour moi, je tiens à exprimer ma reconnaissance de vous avoir auprès de moi dans cette grande aventure qu'est la vie.

A Sam, le frerot, notre rencontre a été un réel tournant dans ma vie. Il y a clairement eu un avant et un après, et je crois que ma partie préférée vient après cette rencontre. Dès nos premiers échanges cela a été une évidence, toi comme moi avons tout de suite compris à quel point on serait important l'un pour l'autre. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

A Fat, Rouhi, très peu de mots pourraient résumer à quel point tu as changé ma vie, « bousculé » le décrirait peut-être mieux je crois. Merci pour ta patience au quotidien, me supporter n'est pas chose aisée. Merci pour ton soutien, pour cette ouverture d'esprit, pour ce grain de folie et nos escapades, à ton humour et nos fous rires, ta joie de vivre si communicative, merci d'être ce soleil qui m'éclaire chaque jour. Tu es ce qu'il y a de plus précieux pour moi. A tous ces moments passés et aux moments futurs, merci de me rendre heureux.

# TABLE DES MATIERES

---

REMERCIEMENTS .....	5
TABLE DES MATIERES .....	10
LISTE DES FIGURES .....	12
LISTE DES TABLEAUX .....	13
LISTE DES ABREVIATIONS .....	14
INTRODUCTION.....	15
GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE .....	17
I. Pharmacocinétique et modélisation .....	18
A. Les différentes étapes de pharmacocinétique .....	18
1. Absorption .....	18
2. Distribution .....	19
3. Élimination.....	20
B. Les différentes approches pharmacocinétiques.....	22
1. Approche non compartimentale .....	22
2. Approche compartimentale .....	23
a. Modèle mono-compartimental .....	24
b. Modèle bi-compartimental .....	26
c. Modèle parent/métabolite .....	27
3. La pharmacocinétique de population .....	29
a. Concept et objectifs .....	29
b. Modèles de structure et de variabilité .....	30
c. Estimation des paramètres de population et détermination des covariables	31
d. Validation du modèle .....	32
II. La schizophrénie.....	33
A. Pathologie et Diagnostic.....	33
B. Traitement.....	36
III. La clozapine .....	38
A. Historique.....	38
B. Indication.....	38
C. Mécanisme d'action.....	39
D. Effets indésirables .....	39
E. Pharmacocinétique.....	41
1. Absorption .....	41
2. Distribution .....	41
3. Élimination.....	41

4. Variabilité interindividuelle .....	42
IV. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique .....	43
A. Définitions .....	43
B. Critères justifiant l'intérêt d'un STP.....	44
C. Cas de la Clozapine .....	45
<b>ÉTUDE EXPERIMENTALE .....</b>	<b>49</b>
<b>PRESENTATION DE L'ETUDE .....</b>	<b>50</b>
<b>MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>51</b>
I. Recueil de donnée et constitution de la base de données de simulation.....	51
II. Choix des modèles de pharmacocinétique de population.....	53
III. Transcription des modèles .....	54
IV. Détermination des capacités de prédiction des modèles.....	54
V. Comparaison des capacités de prédiction des modèles.....	55
<b>RESULTATS .....</b>	<b>57</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>75</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>76</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>82</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>88</b>

## LISTE DES FIGURES

---

<b>Figure 1</b> : Répartition des formes libre/liée et ionisée/non ionisée d'une molécule.....	20
<b>Figure 2</b> : Détermination graphique (échelle semi-logarithmique) des paramètres secondaires par approche non compartimentale. ....	22
<b>Figure 3</b> : Représentation du modèle mono-compartimental avec administration par voie EV. ....	24
<b>Figure 4</b> : Détermination graphique (échelle semi-logarithmique) des paramètres secondaires dans le cas du modèle mono-compartimental avec administration EV.....	25
<b>Figure 5</b> : Représentation du modèle bicompartimental avec administration par voie EV.....	26
<b>Figure 6</b> : Représentation du modèle parent/métabolite avec administration par voie EV. ...	28
<b>Figure 7</b> : Structural formulas of clozapine and its metabolites and biotransformation pathways interconnecting them. ....	42
<b>Figure 8</b> : Représentation du protocole d'estimation d'une concentration observée d'un patient donné .....	55
<b>Figure 9</b> : Flowchart de la constitution de la cohorte de patient .....	58
<b>Figure 10</b> : Exemple de profils cinétiques de clozapine simulés à l'aide du modèle d'Olmos et al. En rouge les concentrations observées chez les patients, en vert la concentration estimée au temps t. ....	61
<b>Figure 11</b> : Exemple de profils cinétiques de norclozapine simulés à l'aide du modèle de Ng et al. En rouge les concentrations observées chez les patients, en vert la concentration estimée au temps t. ....	62
<b>Figure 12</b> : Représentation des paires de concentrations observées et estimées en clozapine pour chaque modèle.....	63
<b>Figure 13</b> : Représentation en boxplot de la répartition des valeurs de PE (%) à partir d'estimations effectuées avec une concentration fournie a priori sur la cohorte entière. ....	68
<b>Figure 14</b> : Représentation en boxplot de la répartition des valeurs de PE (%) avec une puis deux concentrations observées fournies a priori pour les patients ayant au moins trois dosages.....	68

## LISTE DES TABLEAUX

---

<b>Tableau 1</b> : Modèle de tableau d'événements séquentiels tel qu'attendu par Posologyr®. ..53	53
<b>Tableau 2</b> : Caractéristiques démographiques de la cohorte de patients de notre étude.....57	57
<b>Tableau 3</b> : Tableau récapitulatif des modèles de pharmacocinétique de population sélectionnés dans l'étude et les différentes caractéristiques de ces modèles adapté de Lereclus et al.....60	60
<b>Tableau 4</b> : Tableaux de synthèse des métriques calculées à partir d'estimations effectuées avec une concentration fournie a priori.....64	64
<b>Tableau 5</b> : Tableaux de synthèse des métriques calculées à partir d'estimations effectuées avec une puis deux concentrations fournies.....65	65
<b>Tableau 6</b> : Tableaux de synthèse des métriques calculées, après exclusion du patient 32, à partir d'estimations effectuées avec une concentration fournie a priori.....66	66
<b>Tableau 7</b> : Tableaux de synthèse des métriques calculées, après exclusion du patient n°32, à partir d'estimations effectuées avec une puis deux concentrations observées fournies a priori.....67	67

## LISTE DES ABREVIATIONS

---

- AGNP** : Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie
- ASC** : Aire sous la courbe des concentrations en fonction du temps
- BHE** : Barrière hémato-encéphalique
- BPRS** : Brief Psychiatric Rating Scale
- CHGM** : Centre Hospitalier Gérard Marchant
- CHU** : Centre Hospitalier Universitaire
- CIM-10** : 10<sup>e</sup> Version de la Classification Internationale des Maladies
- CL** : Clairance
- CPP** : Comité de Protection des Personnes
- DRCI** : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
- DSM-V** : 5<sup>e</sup> version du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
- EV** : Extravasculaire
- FDA** : Food and Drug Administration
- IATDMCT** : Association Internationale de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de Toxicologie Clinique
- IV** : Intraveineuse
- LOQ** : Limite de Quantification
- PANSS** : Positive And Negative Syndrome Scale
- PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- PopPK** : Pharmacocinétique de population
- RCP** : Résumé des caractéristiques du produit
- STP** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique
- STPp** : Suivi Thérapeutique Pharmacologique des psychotropes
- Vd** : Volume de distribution
- VLDL** : Very Low Density Lipoprotein
- VPC** : Visual Predictive Check

# INTRODUCTION

---

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique rare caractérisée par une altération profonde de la perception de la réalité, de la pensée, de l'affectivité et de la volonté, et touche des millions de personnes à travers le monde. Elle engendre une détresse psychologique significative, une altération de la qualité de vie et des handicaps sévères. Malgré les progrès significatifs réalisés dans le domaine de la psychiatrie et de la pharmacologie, le traitement de la schizophrénie demeure un défi clinique majeur. Les médicaments antipsychotiques, tels que la clozapine, jouent un rôle essentiel dans la gestion des symptômes de cette pathologie.

La clozapine est un antipsychotique atypique largement reconnu pour son efficacité dans le traitement de la schizophrénie, en particulier chez les patients ne présentant pas de réponse adéquate aux autres médicaments antipsychotiques. Cependant, son utilisation reste un défi clinique en raison de sa marge thérapeutique étroite, de sa variabilité interindividuelle de réponse et de son risque potentiel de neutropénie, qui nécessitent une surveillance étroite de la concentration plasmatique de clozapine.

C'est dans ce contexte que le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) prend une importance cruciale. Le STP est une approche clinique qui repose sur la mesure régulière de la concentration plasmatique d'un médicament pour adapter la posologie de manière personnalisée, en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques de chaque patient. Cette pratique permet d'optimiser l'efficacité thérapeutique tout en minimisant les effets indésirables.

Une des pratiques du STP repose sur l'utilisation de modèles pharmacocinétiques de population. Ces modèles, construits à partir de données pharmacocinétiques de nombreux individus, permettent de décrire les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament dans une population donnée. Ils permettent de prédire une concentration plasmatique attendue d'un médicament à une dose donnée pour un individu donné.

La mise en place d'un traitement par clozapine peut s'avérer lourde et contraignante pour les patients psychotiques. Certaines situations peuvent contraindre à une surveillance biologique incomplète ainsi que d'un STP difficile à mettre en place. L'objectif de ce travail est donc de sélectionner le (ou les) modèle(s) de pharmacocinétique de population de Clozapine, disponibles dans la littérature, ayant la (les) meilleure(s) capacité de prédiction des concentrations de patients traités par Clozapine.

Dans un premier temps, ce mémoire présente le contexte dans lequel s'inscrit cette étude ainsi qu'une revue des données existantes dans la littérature. Dans un second temps, ce mémoire décrit les différentes étapes de l'étude expérimentale menée. Ce travail repose sur la détermination des capacités de prédictions de modèles pharmacocinétiques de population sélectionnée parmi ceux disponibles dans la littérature, à l'aide d'une base de données constituées à partir de patients issus du Centre Hospitalier Gérard Marchant (CHGM). Les résultats obtenus sont présentés et discutés à la fin de ce mémoire.

## **GENERALITES ET REVUE DE LA LITTERATURE**

---

## **I. Pharmacocinétique et modélisation**

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'une substance dans l'organisme autrement dit de l'influence de l'organisme sur une substance active, et ce, de son absorption à son élimination. Elle consiste à étudier l'évolution dans le temps des concentrations (généralement dans le compartiment sanguin) d'une substance active et/ou de ses métabolites après administration.

### **A. Les différentes étapes de pharmacocinétique**

La pharmacocinétique est composée de trois grands processus : l'absorption (A), la distribution (D) et l'élimination (E). On parle de processus ADE.

#### **1. Absorption**

L'absorption, premier processus de pharmacocinétique, est définie par le passage de la substance active de son site d'administration (voie orale, sublinguale, cutanée...) au compartiment sanguin (circulation générale). Selon la voie d'administration, ce processus peut inclure une étape appelée la résorption et/ou un effet de premier passage :

- La résorption correspond au passage transmembranaire de la molécule à travers une barrière physiologique (paroi intestinale, peau...) via des transports actifs ou passifs (majoritairement) dépendants de la structure physico-chimique de la substance étudiée. L'état physiopathologique du patient peut également influencer cette étape.
- L'effet de premier passage correspond à une métabolisation précoce de la molécule, avant son passage dans la circulation générale, principalement par des enzymes de la famille des cytochromes P450 (notamment 3A4). Il intervient principalement au niveau hépatique, mais peut également intervenir au niveau pulmonaire lorsque le médicament est administré par inhalation ou instillation ou au niveau des entérocytes lorsque l'administration se fait par voie orale.

La voie intraveineuse (IV) est la seule voie excluant tout phénomène d'absorption puisque l'administration est directement faite dans la circulation générale.

Le phénomène d'absorption est décrit par la biodisponibilité. Elle se définit par la quantité de substance active qui atteint le compartiment sanguin de manière inchangée et la

vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle se caractérise donc par deux paramètres : la constante de vitesse d'absorption ( $K_a$ ) et le coefficient de biodisponibilité ( $F$ ).

Le coefficient de biodisponibilité se calcule par rapport à une forme de référence :

$$F = \frac{ASC_A \times Dose_B}{ASC_B \times Dose_A} \times 100 \text{ ou plus simplement } F = \frac{Q}{Dose} \quad (1)$$

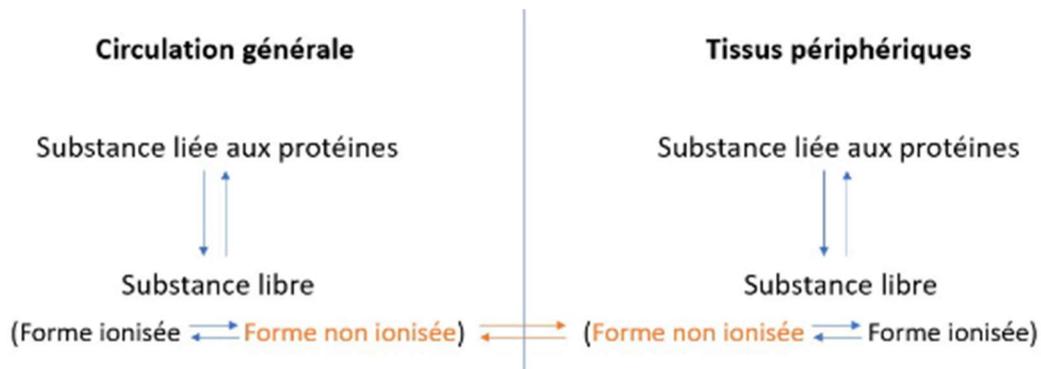
Avec :

- ASC : aire sous courbe.
- A : Voie d'administration pour laquelle  $F$  est calculée.
- B : Voie de référence (généralement IV).
- Q : Quantité de médicament qui atteint la circulation générale
- Dose : La dose administrée

Une biodisponibilité absolue est calculée lorsque la voie de référence est la voie IV, et une biodisponibilité relative lorsque la voie d'administration de référence est une autre voie extravasculaire (EV).

## 2. Distribution

Une fois absorbée, la substance active et/ou ses métabolites vont se répartir dans les différents compartiments de l'organisme à partir de la circulation sanguine : c'est la distribution. Cette distribution dépend des caractéristiques physicochimiques de la molécule d'intérêt qui conditionnent le degré de liaison aux protéines plasmatiques ainsi que la présence de la molécule sous forme ionisée ou non ionisée. De fait, une molécule non ionisée franchira plus facilement les membranes notamment par diffusion passive. De même, une molécule lipophile se distribuera préférentiellement dans les tissus que dans les liquides de l'organisme (**Figure 1**).



**Figure 1 :** Répartition des formes libre/liée et ionisée/non ionisée d'une molécule<sup>[1]</sup>.

Le paramètre pharmacocinétique décrivant le processus de distribution est le **volume de distribution (Vd)**. Ce volume fictif, aussi appelé volume « apparent » (i.e. sans réalité physiologique), permet d'évaluer la capacité de distribution d'une substance dans l'organisme. Il représente le volume nécessaire dans lequel doit se diluer la molécule d'intérêt de manière homogène afin d'y observer une concentration identique à celle retrouvée au niveau plasmatique. C'est le rapport entre la quantité de substance présente dans l'organisme  $Q(t)$  et sa concentration plasmatique  $C(t)$  à un instant  $t$  :

$$V_d = \frac{Q_t}{C_t} \quad (2)$$

Ainsi, plus une molécule se distribue dans les tissus, plus la concentration plasmatique sera basse, et plus le Vd sera grand. A l'inverse, un Vd faible décrira une molécule dont la distribution se limite au compartiment vasculaire et au milieu liquidien extra-cellulaire.

### 3. Élimination

Cette phase d'élimination est définie par 2 phénomènes : la métabolisation et l'excrétion.

La métabolisation correspond à l'ensemble des réactions de transformation de la substance active et/ou de ses métabolites ayant pour objectif d'augmenter leur hydrophilie afin de permettre leur élimination. Ces transformations vont potentiellement modifier l'activité de la substance active, avec la production de métabolites actifs ou non. Ces biotransformations ont majoritairement lieu dans les hépatocytes mais existent également au niveau rénal et pulmonaire<sup>[2]</sup>. On y retrouve principalement deux types de réaction :

- Réactions de phase 1 ou réactions de fonctionnalisation : elles regroupent les réactions d'oxydoréduction, d'hydrolyse, etc. Les enzymes intervenant dans ces réactions sont de la famille des cytochromes P450. Ces enzymes sont les cibles principales des interactions médicamenteuses (notamment le CYP3A4) et dont le polymorphisme génétique peut entraîner une variabilité interindividuelle de leur activité.
- Réactions de phase 2 ou réactions de conjugaison : elles consistent en un transfert de groupements polaires (sulfate, acide glucuronique, etc.) sur la molécule dans le but d'augmenter son hydrophilie et favoriser son élimination. Le métabolite résultant est en général inactif.

L'excrétion correspond aux différents mécanismes favorisant la sortie de la molécule de l'organisme. Elle se fait sous forme inchangée et/ou de métabolite(s). Les principales voies d'excrétion sont l'excrétion urinaire et biliaire, mais d'autres voies existent de façon minoritaire (excrétion pulmonaire, cutanée...). L'excrétion rénale est composée de 3 mécanismes : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire ainsi qu'un phénomène de réabsorption tubulaire. L'excrétion biliaire peut, quant à elle, être contrebalancée par un phénomène de réabsorption partielle de la substance active au niveau entérique appelé cycle entéro-hépatique.

Le paramètre pharmacocinétique décrivant le processus d'élimination est la **clairance** (CL). Elle représente le volume de plasma épuré de la substance étudiée par unité de temps. Elle correspond au rapport entre la vitesse d'élimination  $v_e(t)$ , exprimée en quantité de médicament par unité de temps, et la concentration plasmatique  $C(t)$ .

$$CL = \frac{v_e(t)}{C(t)} \quad (3)$$

Il existe une clairance spécifique à chaque organe épurateur. La clairance totale  $CL_T$  correspond à la somme des clairances spécifiques et peut également être déterminée par la relation suivante :

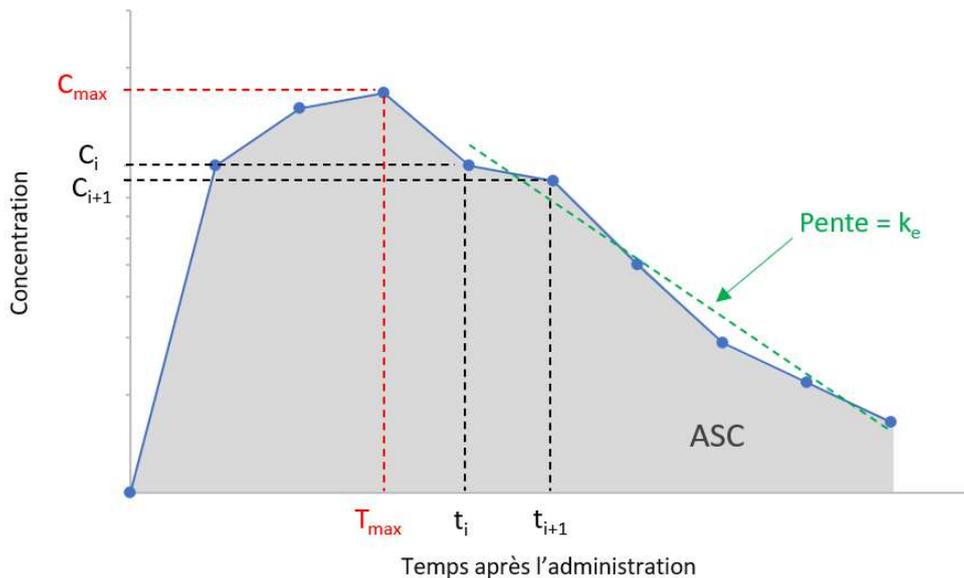
$$CL_T = F \times \frac{Dose}{ASC_{0 \rightarrow \infty}} \quad (4)$$

## B. Les différentes approches pharmacocinétiques

### 1. Approche non compartimentale

L'approche non compartimentale est une méthode d'analyse qui ne repose sur aucune hypothèse a priori. C'est une méthode descriptive permettant de déterminer les paramètres pharmacocinétiques dans la population étudiée.

Deux paramètres sont déterminés à partir des points expérimentaux : la concentration maximale observée ( $C_{\max}$ ) et le temps pour lequel cette concentration est observée ( $T_{\max}$ ). Ces paramètres décrivent la vitesse d'absorption d'un médicament testé.



**Figure 2 :** Détermination graphique (échelle semi-logarithmique) des paramètres secondaires par approche non compartimentale<sup>[1]</sup>.

Il est également possible d'estimer la constante d'élimination ( $k_e$ ) par régression linéaire de la pente d'élimination terminale, ainsi que l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations en fonction du temps par la méthode des trapèzes (**Figure 2**) :

$$ASC_{0 \rightarrow \infty} = \sum_{i=1}^{n-1} \frac{C_i + C_{i+1}}{2} (t_{i+1} - t_i) + \frac{C_n}{k_e} \quad (5)$$

La clairance et le volume de distribution sont calculés grâce aux équations suivantes :

$$CL = F \times \frac{Dose}{ASC} \quad (6)$$

$$V_d = \frac{CL}{k_e} \quad (7)$$

L'approche non compartimentale est donc une méthode simple et rapide à mettre en place mais qui reste néanmoins conditionnée par la quantité d'informations fournies. En effet, plus un patient a de points expérimentaux, plus les résultats qui en découlent seront précis. A l'inverse, une faible quantité de points ne permettrait pas de déterminer des paramètres pharmacocinétiques représentatifs du patient étudié. Toutefois, il existe d'autres approches permettant de pallier aux limites de cette méthode.

## 2. Approche compartimentale

L'approche compartimentale permet de décrire l'évolution des concentrations de la substance étudiée en fonction du temps, de son administration à son élimination, à partir d'un modèle mathématique choisi a priori. La complexité de l'organisme est simplifiée pour être représentée par un nombre  $n$  de compartiments (généralement de 1 à 3). Un compartiment est un espace virtuel, sans fondement anatomique, dans lequel la substance étudiée se distribue de manière homogène. Lorsque qu'un modèle à plusieurs compartiments est étudié, le compartiment central se distingue du (des) compartiment(s) périphérique(s) comme étant celui où l'on observe les concentrations en médicament (généralement le compartiment sanguin) et les compartiments périphériques étant ceux où se distribue le médicament. Le volume de distribution du compartiment central est donc au moins égal au volume sanguin.

Le choix du modèle dépendra du profil pharmacocinétique de la molécule étudiée ainsi que de sa voie d'administration. La dose ( $Q$ ) d'un médicament peut être administrée soit directement dans le compartiment central (administration IV) ou indirectement (administration par voie EV). Hormis lors d'une administration IV où la biodisponibilité est par définition de 100%, il existe pour les voies EV un site de dépôt correspondant au site d'administration du médicament et faisant intervenir une étape d'absorption.

De manière générale, nous définissons les équations suivantes :

- La concentration d'un compartiment  $i$  à un instant  $t$  ( $C_{it}$ ) est égal au rapport entre la quantité de médicament dans ce compartiment  $i$  à l'instant  $t$  ( $Q_{it}$ ) et le volume du compartiment ( $V_i$ ) :

$$C_i(t) = \frac{Q_i(t)}{V_i} \quad (8)$$

- L'évolution de la quantité de médicament  $Q(t)$  en fonction du temps au sein d'un compartiment est décrit par l'équation suivante :

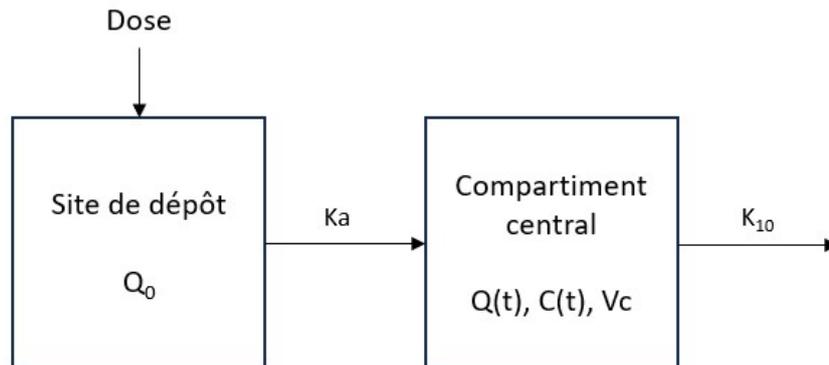
$$\frac{dQ(t)}{dt} = \sum \text{entrées pendant } dt - \sum \text{sorties pendant } dt \quad (9)$$

Seuls les modèles mono- et bicompartimentaux avec administration EV (donc avec une étape d'absorption) sont détaillés ci-après, ces modèles étant ceux utilisés dans la suite de ce travail.

### a. Modèle mono-compartimental

Dans un modèle mono-compartimental, l'organisme est décrit comme étant composé d'un seul compartiment de volume  $V$ . La plupart du temps, l'élimination de la substance étudiée est décrite par un processus de premier ordre avec une constante d'élimination  $K_{10}$ .

La **Figure 3** est une représentation schématique d'un modèle mono-compartimental avec administration par voie EV.



**Figure 3 :** Représentation du modèle mono-compartimental avec administration par voie EV.

Avec Dose la dose administrée,  $Q_0$  la quantité au site de dépôt,  $K_a$  la constante d'absorption,  $Q(t)$ ,  $C(t)$  et  $V_c$  la quantité, la concentration et le volume du compartiment central, respectivement et  $K_{10}$  la constante d'élimination

Une dose est administrée par voie EV donc au niveau d'un site de dépôt. Le processus d'absorption qui s'en suit est gouverné par une constante de premier ordre  $K_a$ . Seule une fraction  $F$  de la dose de médicament est absorbée. Le site de dépôt correspond au site d'administration et n'est pas un compartiment en soi. Une fois dans le compartiment central, la

molécule d'intérêt est éliminée selon un processus de premier ordre décrit par une constante d'élimination  $K_{10}$ .

Ce modèle est décrit par les équations différentielles suivantes :

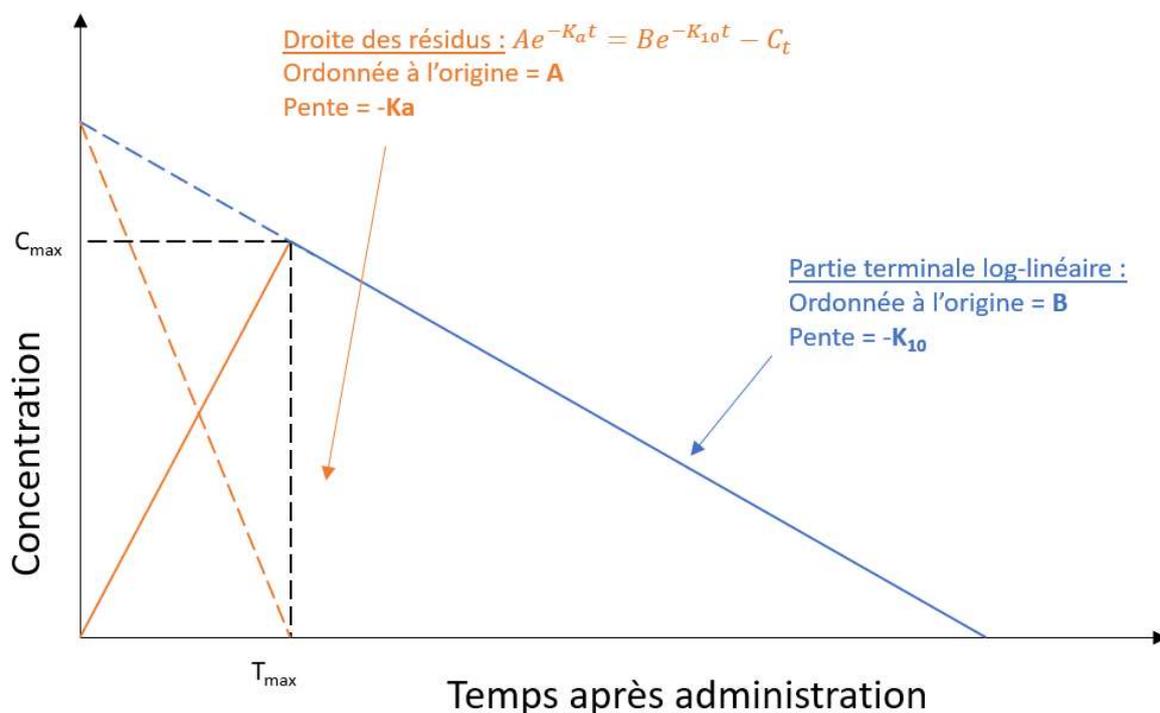
$$\frac{dQ}{dt} = Ka \cdot Q_0 - K_{10} \cdot Q \quad \text{avec à } t_0 : \frac{dQ}{dt} = 0 \quad (10)$$

L'évolution des concentrations  $C_t$  en fonction du temps est décrite par l'équation suivante :

$$C_t = -A \cdot e^{-Ka t} + B \cdot e^{-K_{10} t} \quad (11)$$

Avec A et B les macro-constantes d'absorption et d'élimination respectivement.

Dans ce modèle, on observe un pic de concentration  $C_{\max}$  au temps  $T_{\max}$ . Les différents paramètres pharmacocinétiques à déterminer sont les macro-constantes A et B, la constante d'élimination  $K_{10}$  et la constante d'absorption Ka. Ces paramètres peuvent être déterminés grâce à une méthode mathématique appelée méthode des résidus (**Figure 4**).



**Figure 4 :** Détermination graphique (échelle semi-logarithmique) des paramètres secondaires dans le cas du modèle mono-compartmental avec administration EV.

En général, les macro constantes A et B sont égales. Néanmoins, lorsqu'il y a un temps de latence entre l'administration et l'arrivée de la substance active dans la circulation générale, appelé lag time ( $T_{lag}$ ),  $A = B$  à  $t = T_{lag}$ .

C'est à partir de ces paramètres pharmacocinétiques secondaires que peuvent être déterminés les paramètres pharmacocinétiques principaux :

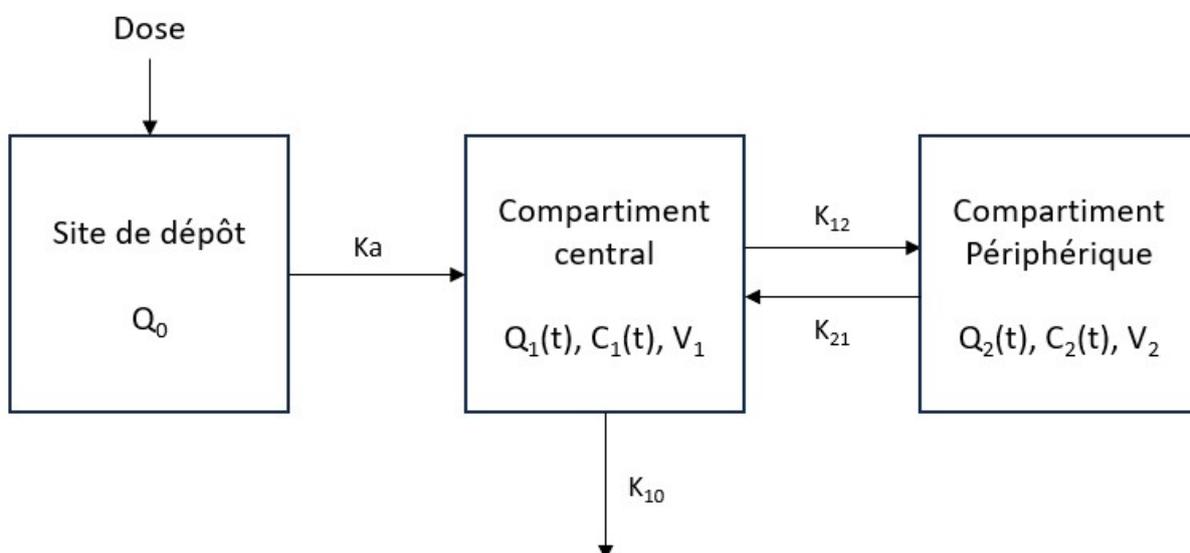
$$ASC = \frac{B}{K_{10}} - \frac{A}{Ka} \text{ avec } CL_T = \frac{F \cdot Dose}{ASC} \text{ ainsi que } V_d = \frac{CL_T}{K_{10}} \quad (12)$$

Avec  $CL_T$  la clairance totale.

### b. Modèle bi-compartmental

Dans un modèle bicompartimental, l'organisme est décrit comme étant composé de deux compartiments de volume  $V_1$  et  $V_2$ .

La **Figure 5** est une représentation schématique d'un modèle bicompartimental avec administration par voie EV.



**Figure 5 :** Représentation du modèle bicompartimental avec administration par voie EV.

Avec Dose la dose administrée,  $Q_0$  la quantité au site de dépôt,  $K_a$  la constante d'absorption,  $Q_1(t)$ ,  $C_1(t)$  et  $V_1$  la quantité, la concentration et le volume du compartiment central, respectivement ;  $Q_2(t)$ ,  $C_2(t)$  et  $V_2$  la quantité, la concentration et le volume du compartiment périphérique, respectivement et  $K_{10}$ ,  $K_{12}$  et  $K_{21}$  les microconstantes représentant pour  $K_{10}$  la constante d'élimination et pour  $K_{12}$  et  $K_{21}$  les constantes de transfert inter-compartimental

Dans ce cas, une dose est administrée par voie EV donc au niveau d'un site de dépôt. Le processus d'absorption qui s'en suit est gouverné par une constante de premier ordre  $K_a$  également. Une fois dans le compartiment central, la molécule d'intérêt subit un phénomène de distribution dans un compartiment périphérique gouverné par les constantes de transfert inter-compartimental  $K_{12}$  et  $K_{21}$  (respectivement du compartiment central au compartiment périphérique et inversement). Cette molécule d'intérêt est également éliminée depuis le compartiment central selon un processus d'ordre un généralement, décrit par la constante d'élimination  $K_{10}$ .

Ce modèle est décrit par les équations différentielles suivantes :

$$\frac{dQ_1}{dt} = K_a \cdot Q_0 - (K_{10} + K_{12}) \cdot Q_1 + K_{21} \cdot Q_2 \quad \text{avec à } t_0 : \frac{dQ_1}{dt} = 0 \quad (13)$$

$$\frac{dQ_2}{dt} = K_{12} \cdot Q_1 - K_{21} \cdot Q_2 \quad \text{avec à } t_0 : \frac{dQ_2}{dt} = 0 \quad (14)$$

L'évolution des concentrations en fonction du temps dans le compartiment central est décrite par l'équation suivante :

$$C_{1t} = -A \cdot e^{-K_a t} + B \cdot e^{-\beta t} + D \cdot e^{-K_{10} t} \quad (15)$$

Avec A, B et D les macro-constantes d'absorption, de distribution et d'élimination respectivement, et  $\beta$  la constante de distribution.

Les paramètres pharmacocinétiques peuvent être déterminés par la méthode des résidus, de façon similaire au modèle mono-compartimental.

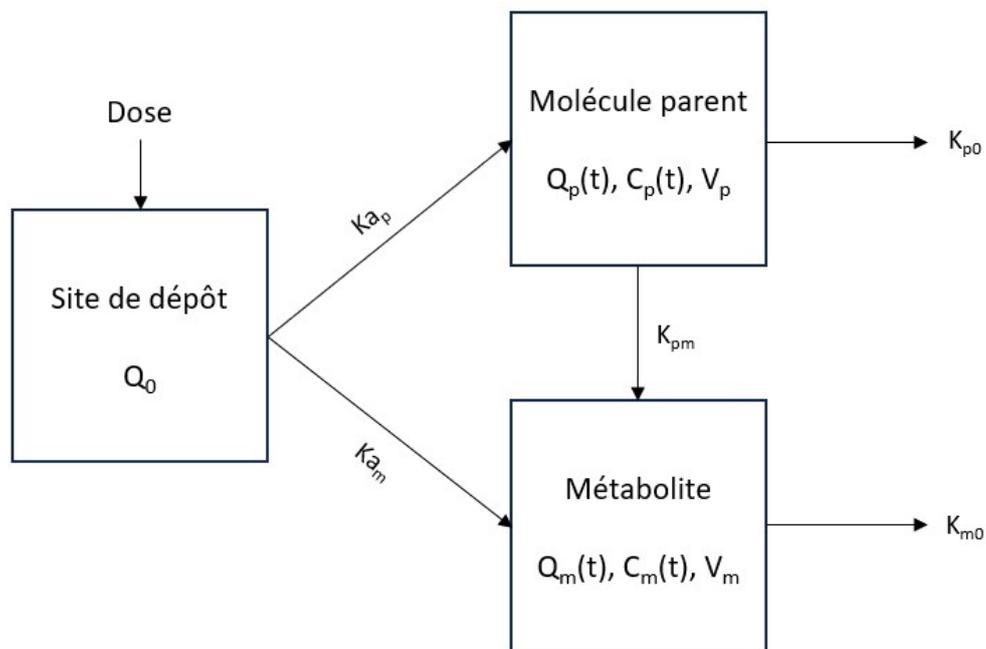
### c. Modèle parent/métabolite

Le modèle parent/métabolite permet de représenter à la fois la cinétique d'une molécule et celle de son (ses) métabolite(s) dont les concentrations sont également mesurées au niveau du compartiment sanguin.

Dans ce modèle, une dose est administrée par voie EV donc au niveau d'un site de dépôt. Les processus d'absorption qui s'en suivent sont gouvernés par une constante de premier ordre  $K_{a_p}$  pour la molécule parent (situation classique) et  $K_{a_m}$  dans le cas où la substance initiale subit un effet de premier passage induisant la formation précoce de métabolite avant d'atteindre

la circulation générale. Une fois dans le compartiment central, la molécule d'intérêt peut subir un phénomène d'élimination sous forme inchangée décrite par un processus de premier ordre dont la constante est notée  $K_{p0}$  et/ou être métabolisée avec une constante de métabolisation  $K_{pm}$ . Le métabolite est quant à lui éliminé avec une constante  $K_{m0}$ .

La **Figure 6** est une représentation schématique d'un modèle parent/métabolite avec administration par voie EV. Cette représentation est générale et représente l'ensemble des situations possibles.



**Figure 6 :** Représentation du modèle parent/métabolite avec administration par voie EV.

*Avec Dose la dose administrée,  $Q_0$  la quantité au site de dépôt,  $K_{a_p}$  et  $K_{a_m}$  les constantes d'absorption de la molécule parent et de son métabolite, respectivement,  $Q_p(t)$ ,  $C_p(t)$  et  $V_p$  la quantité, la concentration et le volume du compartiment de la molécule parent, respectivement ;  $Q_m(t)$ ,  $C_m(t)$  et  $V_m$  la quantité, la concentration et le volume du compartiment du métabolite, respectivement,  $K_{pm}$  la constante de métabolisation de la molécule parent en métabolite et  $K_{p0}$  et  $K_{m0}$  les constantes d'élimination de la molécule parent et du métabolite, respectivement.*

Les équations décrivant ce modèle ainsi que la détermination des paramètres pharmacocinétiques seront déduites de la même manière que les deux modèles précédents.

A la différence de l'approche non compartimentale, l'approche compartimentale permet d'effectuer des extrapolations à partir de données expérimentales, ce qui en fait un outil complémentaire. Cette approche nécessite de faire l'hypothèse d'un certain modèle

compartimental. Ce choix est important de par les conséquences en termes de différence d'approches descriptives. Il doit être le meilleur reflet de la situation expérimentale dans le but de garantir une approche la plus proche de la réalité.

Ces deux approches, compartimentale et non compartimentale, sont adaptées à l'étude à l'échelle d'un individu. Les paramètres pharmacocinétiques déterminés à l'aide de ces approches peuvent donc être difficilement transposables à un autre individu. Une approche de population a donc été développée en se basant sur un échantillon d'individus de manière à déterminer plus globalement les paramètres pharmacocinétiques d'une molécule donnée au niveau de la population.

### 3. La pharmacocinétique de population

#### a. Concept et objectifs

La pharmacocinétique de population, aussi appelée modélisation non linéaire à effets mixtes, est une approche dont l'objectif est de déterminer la relation décrivant l'évolution de la concentration de la molécule d'intérêt en fonction du temps mais aussi d'autres variables indépendantes appelées covariables. Pour cela, des données issues de différents individus sont utilisées de façon simultanée, d'où l'appellation d'approche de population.

Cette modélisation est non linéaire car la relation entre la concentration de la molécule d'intérêt et les variables d'intérêt (i.e le temps et les paramètres pharmacocinétiques individuels) n'est pas linéaire. Par ailleurs, elle est constituée de deux types d'effets, les effets fixes  $f$  et les effets aléatoires  $g$ . Les effets fixes sont des données dont les valeurs sont les mêmes pour tous les individus (ex : la dose, les paramètres pharmacocinétiques moyens dans la population) à la différence des effets aléatoires qui varient d'un individu à l'autre.

$$C_{ij} = f(t_j, \psi_i) + g(t_j, \psi_i) \quad (16)$$

Avec  $C_{ij}$  la concentration de l'individu  $i$  à l'instant  $t_j$  et  $\psi_i$  les paramètres pharmacocinétiques de l'individu  $i$ .

A l'issue de cette analyse, les paramètres pharmacocinétiques moyens de la population et leur variance sont estimés ainsi que les sources de variabilité des profils cinétiques entre les individus (i.e variabilités pharmacocinétiques interindividuelles) et pour un même individu (i.e variabilité pharmacocinétique inter-occasion). Ces sources de variabilité sont identifiées et

quantifiées, et permettent de déduire la variabilité non expliquée par le modèle appelée variabilité résiduelle.

La variabilité interindividuelle peut être expliquée par la variation de certaines caractéristiques des individus appelées covariables qui peuvent être des caractéristiques démographiques (âge du patient, sexe, etc), biologiques (créatininémie, etc) ou autre (statut fumeur/non-fumeur).

L'analyse de population peut être conduite de deux façons selon qu'une hypothèse soit basée sur une distribution normale (i.e gaussienne) des valeurs des paramètres pharmacocinétiques individuels (approche paramétrique) ou non (approche non paramétrique). Seule l'approche paramétrique sera décrite dans ce mémoire car il s'agit de l'approche prise en compte dans cette étude.

L'analyse de population a trois objectifs principaux : (i) décrire tous les profils pharmacocinétiques possibles au sein d'une population ; (ii) expliquer la variabilité entre les profils pharmacocinétiques ; (iii) prédire les profils pharmacocinétiques d'un individu (approche bayésienne).

## **b. Modèles de structure et de variabilité**

Le modèle de structure est le modèle compartimental qui décrit le mieux le profil cinétique au vu des données disponibles (mono-, bicompartimental...). Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques déterminées sont les valeurs des paramètres moyens dans la population.

Les modèles de variabilité sont des modèles statistiques qui permettent de décrire les données individuelles estimées tels que les paramètres pharmacocinétiques individuels et les concentrations, comme des variables aléatoires associées à une distribution autour d'une valeur moyenne. La variabilité est habituellement subdivisée entre la variabilité interindividuelle (variabilité d'un individu à l'autre) et la variabilité résiduelle (variabilité non expliquée) qui inclut la variabilité inter-occasion (variabilité entre deux événements similaires chez un même individu) mais qui ne sera pas détaillée ici car non utilisée par la suite.

Pour la variabilité interindividuelle, le modèle couramment utilisé en pharmacocinétique est une distribution lognormale des paramètres pharmacocinétiques :

$$P_i = P_{pop} \times e^{\eta_i} \quad (17)$$

Avec  $P_i$  un paramètre pharmacocinétique individuel,  $P_{pop}$  la valeur moyenne de population et  $\eta_i$  la variabilité interindividuelle de l'individu  $i$  et qui suit une distribution normale de moyenne 0 et de variance  $\omega^2$ .

Pour la variabilité résiduelle, plusieurs modèles dits d'erreur peuvent être utilisés car la variabilité résiduelle regroupe plusieurs sources de variabilité : la variabilité due aux erreurs sur les temps de prélèvements par rapport aux temps indiqués, la variabilité analytique sur la mesure des concentrations, etc. Les modèles d'erreur les plus communs sont le modèle additif (Équation 18), le modèle proportionnel (Équation 19) et le modèle combiné ou mixte (Équation 20) :

$$C_{ij} = C_{mj} + \varepsilon_{i_1} \quad (18)$$

$$C_{ij} = C_{mj} \times (1 + \varepsilon_{i_2}) \quad (19)$$

$$C_{ij} = C_{mj} \times (1 + \varepsilon_{i_2}) + \varepsilon_{i_1} \quad (20)$$

Avec  $C_{mj}$  la concentration pour l'individu  $j$  à l'instant  $i$ ,  $C_{mj}$  la concentration estimée avec les effets fixes et la variabilité interindividuelle à l'instant  $i$  pour l'individu  $j$ ,  $\varepsilon_{i_1}$  l'erreur additive et  $\varepsilon_{i_2}$  l'erreur proportionnelle qui suivent une distribution normale de moyenne 0 et de variance  $\sigma_1^2$  et  $\sigma_2^2$ .

### c. Estimation des paramètres de population et détermination des covariables

Il n'existe pas de méthode directe et parfaite d'estimation des paramètres. La méthode utilisée est donc un processus par « tâtonnement » où les valeurs des paramètres (paramètres pharmacocinétiques moyens et leur variance) sont estimées puis utilisées pour déterminer les concentrations estimées. Ces valeurs de concentration estimée chez chaque individu sont ensuite comparées avec les concentrations observées et le résultat est exprimé par une valeur de vraisemblance (likelihood en anglais). En fonction des résultats obtenus, de nouvelles valeurs de paramètres sont utilisées et le processus recommence. L'objectif est de diminuer au maximum la différence entre les concentrations estimées et les concentrations observées afin d'augmenter la vraisemblance du modèle et des paramètres estimés. Cet objectif est couramment décrit de façon mathématique par la fonction  $f = -2 \cdot \ln(\text{vraisemblance})$ , abrégé en -2LL, dont on cherche le minimum. Différents algorithmes mathématiques ont été

mis au point afin de rendre ce processus par « tâtonnement » le plus efficace possible (Stochastic Approximation of Expectation-Maximization, First Order...).

Cette méthode est utilisée en premier lieu pour déterminer le modèle de structure puis le modèle statistique d'erreur le plus adapté aux données en comparant les valeurs de vraisemblance (-2LL) obtenues avec le modèle mono et bicompartimental puis pour un modèle de structure donné en comparant un modèle d'erreur avec un autre.

De façon similaire, pour valider l'intérêt d'une covariable, on compare les valeurs de vraisemblance (-2LL) obtenues avec le modèle avec et sans cette covariable. Une diminution significative de la vraisemblance confirme l'intérêt de la covariable. Cependant, si trop de covariables sont intégrées dans le modèle par rapport aux données de départ utilisées pour mettre au point le modèle, le modèle perd en fiabilité. On peut donc conclure à tort sur l'intérêt de certaines covariables. Par conséquent, lorsqu'un grand nombre de covariables sont à tester, la validation des covariables est faite selon une approche « forward-backward ». Cela signifie qu'une fois toutes les covariables significatives incluses, on essaie de les retirer du modèle pour voir si la vraisemblance varie significativement en fixant un seuil de significativité plus drastique. Si la vraisemblance varie significativement, cela signifie que la covariable est réellement d'intérêt. Si non, celle-ci a été incluse à tort et doit donc être retirée du modèle final.

#### **d. Validation du modèle**

Les méthodes de validation d'un modèle non linéaire à effets mixtes sont des tests d'invalidation. En l'absence d'invalidation, le modèle est considéré comme valide.

Les tests internes les plus simples à faire sont les graphiques diagnostiques, mais ils sont également les moins robustes. Ces graphiques diagnostiques peuvent être de deux types :

- La représentation graphique des concentrations observées en fonction des concentrations prédites afin de confirmer que les points sont proches de la droite d'identité ( $y=x$ ) et également répartis autour.
- La représentation des résidus pondérés (différence entre concentrations prédites et observées pondérées divisée par la concentration observée) en fonction du temps post-administration et en fonction des concentrations prédites afin de confirmer que les résidus ont des valeurs proches de 0 et sont également répartis autour.

Des tests internes plus poussés existent comme le bootstrap ou l'évaluation graphique des capacités prédictives du modèle. Le bootstrap est une technique de rééchantillonnage des données observées, c'est-à-dire qu'un nouveau jeu de données est créé en tirant au hasard les valeurs des données parmi les valeurs représentées dans les données initiales. Ce test permet de valider la robustesse du modèle et l'exactitude des paramètres estimés. L'évaluation graphique des capacités prédictives du modèle, ou Visual Predictive Check (VPC) dans sa dénomination anglaise, est une technique basée sur de multiples simulations à partir du modèle et des données d'origine. Ces tests présentent l'avantage d'être assez faciles à mettre en œuvre tout en présentant une meilleure qualité que les tests décrits précédemment.

Enfin, la méthode de référence est la validation externe qui consiste à utiliser des données non exploitées pour la mise au point du modèle dans le but de vérifier que les valeurs prédites soient bien en adéquation avec les valeurs observées pour ces nouvelles données. Cette méthode nécessite d'avoir les données d'un nombre suffisant d'individus pour pouvoir se permettre d'en conserver une partie pour la mise au point du modèle.

Une fois le modèle validé, il peut être utilisé pour une estimation des paramètres pharmacocinétiques individuels ou pour déterminer les conséquences en clinique d'une covariable sur la pharmacocinétique de la molécule d'intérêt. Ce travail repose, quant à lui, sur l'étude de modèles déjà validés dans de précédentes études.

## **II. La schizophrénie**

### **A. Pathologie et Diagnostic**

La schizophrénie est une pathologie psychiatrique rare affectant 0,2 à 1% de la population générale<sup>[3-5]</sup>, avec une entrée dans la maladie autour de 20 ans<sup>[6]</sup>. Elle serait plus présente chez les hommes que chez les femmes (sex ratio d'environ 1,4:1<sup>[4-7]</sup>) et son apparition est plus précoce chez l'homme que chez la femme<sup>[5,6,8]</sup>. Une hypothèse étiologique de cette pathologie serait un dysfonctionnement du circuit dopaminergique au niveau cérébral.

La dopamine possède de multiples rôles au niveau cérébral (régulation émotionnelle, élaboration de la pensée, contrôle de la motricité, contrôle de la motivation...) et est retrouvée au niveau de 4 systèmes :

- Le système mésocortical (cortex frontal) : élaboration de la pensée, cognition, adaptation ;
- Le système mésolimbique : régulation émotionnelle, motivation ;
- Le système nigrostriatal : motricité ;
- Le système tubéro-infundibulaire (hypothalamus/hypophyse) : régulation hormonale, thermique.

La physiopathologie de la schizophrénie comprendrait un excès de neurotransmission dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique (symptômes productifs) associé à une diminution du tonus dopaminergique au niveau mésocortical (symptômes négatifs)<sup>[9,10]</sup>.

Plusieurs facteurs ont été décrits comme favorisant le développement de cette maladie : on retrouve d'une part des facteurs physiopathologiques comme les complications périnatales<sup>[5]</sup>, des facteurs de prédisposition génétique au niveau de gènes responsables du développement des synapses ou encore des facteurs hormonaux, et d'autre part des facteurs socio-environnementaux favorisant l'apparition de ces troubles avec notamment les traumatismes psychologiques pendant l'enfance, les troubles de la communication familiale, des contextes sociaux défavorables induisant des stress psychosociaux importants. Au niveau de l'adolescence, une précocité d'apparition de la maladie est corrélée avec une consommation et/ou un abus de drogues, et plus particulièrement en cas de forte consommation de cannabis<sup>[11-13]</sup>.

Le syndrome schizophrénique se caractérise par des symptômes psychotiques dissociatifs d'évolution chronique jonchés d'épisodes de psychoses aiguës. Une grande diversité de symptômes avec une intensité variable est observée, notamment :

- Une agitation intérieure ;
- Une dissociation de la vie psychique : discordance entre la pensée, l'affect et le comportement ;
- Des troubles cognitifs (concentration, attention, mémorisation) ;
- Des symptômes positifs ou productifs : délires, hallucinations, agitation... ;

- Des symptômes négatifs : inaffectivité, retrait social, inhibition motrice...

Le taux de mortalité par suicide est élevé chez les patients atteints de schizophrénie, avec un taux d'environ 5%. Les patients atteints de schizophrénie représentent 10% des suicides<sup>[5,14]</sup>.

Le diagnostic de schizophrénie chez l'adulte et l'enfant est clinique et repose sur les mêmes critères, avec une sévérité de pronostic corrélée à la précocité d'apparition de la maladie. Deux ensembles de critères sont décrits dans la littérature : le DSM-V (5<sup>e</sup> version du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) de l'American Psychiatric Association paru en 2013 et la CIM-10 (10<sup>e</sup> version de la Classification Internationale des Maladies) de la World Health Organisation parue en 1992<sup>[15]</sup>. Le DSM-V reste le référentiel le plus utilisé à ce jour. Selon ce référentiel, le diagnostic de schizophrénie repose sur les critères suivants<sup>[5,15]</sup> :

- Au moins 2 des 5 types de symptômes principaux pendant au moins un mois (ou moins en cas de prise d'un traitement) : (i) idées délirantes ; (ii) hallucinations ; (iii) discours désorganisé (incohérences ; déraillements fréquents) ; (iv) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique ; (v) symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle) ;
- Une réduction significative du niveau de fonctionnement (relations interpersonnelles, scolarité) ;
- Une durée des troubles supérieure ou égale à 6 mois, en incluant les symptômes prodromiques ou résiduels (atténués)
- Les diagnostics de troubles schizo-affectif, dépressif ou bipolaire ont été exclus (absence d'épisodes dépressifs ou maniaques majeurs pendant la phase active des symptômes ou courte durée si présent) ;
- Les symptômes ne doivent pas être attribués à l'effet de substances (e.g. abus de drogue, médicament) ou à une autre étiologie médicale ;
- En présence de troubles du spectre autistique ou du neurodéveloppement, la présence d'hallucinations ou de délires importants pendant au moins un mois est nécessaire pour envisager un diagnostic de schizophrénie.

## B. Traitement

La prise en charge de la schizophrénie est multiple et comprend plusieurs axes thérapeutiques : pharmacologique, psychothérapeutique et sociale. Seul l'axe pharmacologique sera détaillé ci-dessous.

La thérapie médicamenteuse en psychiatrie a débuté avec la découverte en France de la chlorpromazine en 1952<sup>[16]</sup>. Les premiers antipsychotiques étaient les neuroleptiques (« qui saisit le nerf »).

Un neuroleptique est défini selon 5 points proposés par Delay et Deniker en 1957 :

- La création d'un état d'indifférence psychomotrice et affective sans altération des capacités intellectuelles et de la conscience ;
- Une réduction des états d'excitation, d'agitation et d'agressivité : effet sédatif ;
- Une réduction progressive des troubles psychotiques aigus et chroniques ;
- La production de troubles neurologiques extrapyramidaux et neurovégétatifs ;
- Une action prédominante dans la zone sous-corticale.

L'hypothèse physiopathologique de la schizophrénie étant un dérèglement de l'activité dopaminergique, l'objectif du traitement est donc de réguler cette activité neuronale. Ainsi, ces antipsychotiques ont comme principal mécanisme d'action d'être des antagonistes dopaminergiques en bloquant principalement les récepteurs D2 au niveau mésolimbique. Néanmoins, cet antagonisme n'est pas sélectif et agit donc sur l'ensemble des récepteurs dopaminergiques. Ainsi, de nombreux effets indésirables peuvent être retrouvés chez ces patients :

- Des effets extra-pyramidaux dus au blocage au niveau du système nigrostriatal ;
- Des troubles cognitifs dus au blocage au niveau du système mésocortical ;
- Des troubles endocriniens dus au blocage au niveau du système tubéro-infundibulaire ;

- Des effets indésirables dus au blocage d'autres types de récepteurs, notamment cholinergiques (effets atropiniques), histaminiques (sédation, prise de poids), adrénergique, sérotoninergique...
- Le syndrome malin des neuroleptiques : ce syndrome est une urgence vitale qui s'installe à l'instauration du traitement et se traduit par des troubles de la conscience, une hyperthermie grave et un dysfonctionnement du système nerveux autonome. Son mécanisme reste cependant inconnu.

Au vu des nombreux effets indésirables, l'arrivée des antipsychotiques de seconde génération s'est donc révélée être un tournant, avec l'apparition de molécule dont le mécanisme d'action est davantage ciblé sur la cible thérapeutique, laissant moins de place aux effets indésirables.

Les patients psychotiques présentent une susceptibilité importante à la pharmacorésistance, avec une résistance aux traitements d'environ 30%<sup>[3,17]</sup>. On parle de résistance aux traitements antipsychotiques lorsqu'aucune amélioration clinique satisfaisante n'est retrouvée au terme d'au moins deux traitements par antipsychotiques correctement conduits. De manière générale, la résistance à un traitement pharmacologique peut avoir de multiples causes et se définit par quatre grands axes<sup>[18]</sup> :

- Une résistance liée au médicament : une exposition insuffisante due à une posologie inefficace amène une inefficacité du traitement. Cet axe est aujourd'hui prévenu par le STP que l'on développera ci-après ;
- Une résistance liée au médecin : un traitement n'est efficace que s'il est associé à un bon diagnostic ;
- Une résistance liée à la maladie : une maladie sévère ou évolutive représente un frein à l'efficacité d'un traitement.
- Une résistance liée au patient : toute résistance à un traitement pharmacologique doit, en première intention, faire penser à un manque d'observance.

Il existe aujourd'hui de nombreuses stratégies thérapeutiques utilisées en fonction du profil du patient ainsi que de sa réponse au traitement, avec des thérapeutiques utilisées préférentiellement en traitement aigu ou chronique. De fait, la pharmacorésistance possède une

place centrale dans la prise en charge du patient atteint de pathologie psychiatrique, et est un facteur majeur de rechute mais aussi d'échec thérapeutique.

### **III. La clozapine**

La clozapine est le premier antipsychotique dit "atypique" ou de seconde génération, elle en est la cheffe de file.

#### **A. Historique**

La clozapine a été découverte en 1959 par des scientifiques qui étaient à la recherche de molécules tricycliques à activité antidépressive. Cette molécule présentera une activité antipsychotique et montrera une meilleure efficacité que les antipsychotiques de première génération utilisés à cette époque, notamment la chlorpromazine<sup>[19]</sup>. Elle a été commercialisée en Europe en 1971 mais sera mondialement retirée du marché en 1975 après une étude finlandaise dénonçant certains effets indésirables potentiellement létaux, notamment l'agranulocytose<sup>[20,21]</sup>. L'étude de Kane *et al* réalisée en 1988 permettra de prouver son intérêt auprès de la Food and Drug Administration (FDA), à condition d'imposer un suivi strict du bilan hématologique des patients pour prévenir l'apparition d'une agranulocytose<sup>[19]</sup>. Cette étude permettra le retour sur le marché de la clozapine à partir de 1989 aux États-Unis par le laboratoire Sandoz<sup>®</sup> et en 1991 en France. Elle est depuis lors devenue une molécule phare dans la prise en charge des schizophrénies résistantes comme détaillée ci-après.

#### **B. Indication**

La clozapine est un antipsychotique utilisé chez les patients présentant une hypersensibilité ou des effets indésirables neurologiques sévères avec les autres antipsychotiques (neuroleptiques mais également antipsychotiques atypiques) impossible à corriger ou chez les patients schizophrènes résistants aux traitements.

Par ailleurs, elle est actuellement le seul traitement antipsychotique ayant démontré une diminution du risque de suicide dans la schizophrénie<sup>[3,22,23]</sup>.

Enfin, elle est également le traitement de choix en cas d'échecs des traitements habituellement utilisés lors de troubles psychotiques intervenant au cours de l'évolution d'une maladie de Parkinson (Résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Leponex<sup>®</sup>).

Le schéma posologique est adapté en fonction de la réponse du patient au traitement. Il est recommandé de fractionner la prise en administration pluriquotidienne afin de limiter les effets indésirables. Néanmoins, aucune étude ne montre de modification de l'efficacité en cas de prise pluriquotidienne comparée à une prise mono-quotidienne<sup>[24,25]</sup>.

### **C. Mécanisme d'action**

La clozapine est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques avec une forte sélectivité pour les récepteurs D4<sup>[26,27]</sup>. Ces récepteurs ont une forte densité dans le système mésocortical (cortex frontal) et mésolimbique (amygdale) et sont peu présentés dans le système nigrostriatal (effets extrapyramidaux) et tubéro-infundibulaire (effets endocriniens)<sup>[28]</sup>.

Néanmoins, elle ne présente pas une sélectivité stricte et peut agir sur de multiples récepteurs : récepteurs sérotoninergiques, histaminergiques, muscariniques et alpha-adrénergiques<sup>[29]</sup>.

### **D. Effets indésirables**

La particularité de la clozapine est la plus faible présence d'effets indésirables extrapyramidaux du fait de son action limitée sur les récepteurs D2. C'est ce qui lui a valu le nom d'antipsychotique atypique.

L'effet indésirable le plus préoccupant et justifiant le suivi de ce médicament est l'agranulocytose. L'incidence de cet effet indésirable est variable selon les études et est maximal la première année suivant l'instauration<sup>[30]</sup>. L'agranulocytose se définit par une diminution des polynucléaires neutrophiles (PNN), on parle de neutropénie, en dessous de 0,5 Giga/L et expose donc à un risque septique majeur. De ce fait, ce traitement est limité aux patients présentant une numération-formule leucocytaire normale avant le début de traitement. L'instauration doit se faire de manière progressive par titration de la dose et doit être associée à un suivi hebdomadaire du bilan hématologique les 18 premières semaines puis mensuel au-delà. A l'initiation, le patient se voit attribuer un carnet de suivi dans lequel doivent être répertoriés les taux de PNN. Ce carnet (ou, à défaut, le bilan le plus récent) doit être contrôlé par le médecin compétent lors d'une consultation de suivi, ainsi que par le pharmacien avant toute délivrance de traitement. Ce traitement est contre indiqué en cas d'apparition ou d'antécédent d'agranulocytose. Une thrombopénie peut également être retrouvée<sup>[31]</sup>.

La clozapine peut également induire des événements cardiovasculaires, notamment une myocardite, dont le mécanisme exact n'est, à ce jour, pas bien élucidé<sup>[32,33]</sup>. Ce risque augmente proportionnellement à la dose de clozapine. A forte dose, une surveillance cardiaque, notamment par ECG régulier, doit être initiée afin de s'assurer de la bonne tolérance de cette posologie.

De même, la clozapine possède un effet abaisseur du seuil épileptogène dose-dépendant par son action sur le cortex mésolimbique notamment<sup>[29,34]</sup>. Ce risque devient plus important pour des doses supérieures à 600 mg par jour. Une surveillance neurologique est donc préconisée lors de la titration de ce traitement ou du changement de posologie.

L'hypersialorrhée (production excessive de salive) touche environ la moitié des patients traités par clozapine<sup>[29,35]</sup>. Elle peut survenir la journée, mais est plus importante la nuit. Il n'y a pas de consensus sur le mécanisme exact de cet effet indésirable<sup>[36]</sup>. Il existe, malgré tout, des traitements correcteurs anticholinergiques (Trihexyphénidyle PARKINANE<sup>®</sup>, Tropatépine LEPTICUR<sup>®</sup> ...).

La clozapine possède également d'autres effets indésirables en lien avec son antagonisme au niveau de récepteurs non dopaminergiques :

- Une somnolence importante par blocage des récepteurs histaminergiques H1. La répartition des prises se fait selon l'apparition de ce trouble. Le médicament est généralement prescrit le soir.
- Des effets atropiniques par son blocage du système cholinergique.
- De l'hypotension orthostatique par blocage vagal.

Elle est également un des antipsychotiques induisant le plus de prise de poids. Le mécanisme d'action lié à cette augmentation de masse corporelle n'est pas encore élucidé. Elle peut être à l'origine de troubles hépatiques et est à faible risque d'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques.

Elle est contre-indiquée en cas de pathologie hépatique, rénale ou cardiovasculaire grave, d'épilepsie mal contrôlée, de facteurs prédisposant aux crises convulsives, de risque de glaucome par fermeture de l'angle ou de risque de rétention urinaire.

## E. Pharmacocinétique

La clozapine a une cinétique linéaire à l'état d'équilibre, c'est-à-dire que ses paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose. Ainsi, une augmentation de la dose de clozapine entraîne, à l'état d'équilibre chez un individu donné, une augmentation proportionnelle à la dose de l'ASC et des concentrations plasmatiques en médicament (RCP du Leponex®).

### 1. Absorption

En administration orale, la clozapine possède un taux de résorption élevé<sup>[37]</sup>, d'environ 90-95%. Néanmoins, elle présente un effet de premier passage hépatique et/ou entérale variable entre les patients<sup>[38]</sup>, résultant en une biodisponibilité absolue entre 50 et 60%. Son absorption est indépendante de la prise alimentaire.

A l'équilibre, la  $C_{max}$  est atteinte en moyenne en 2,1 heures (RCP du Leponex®).

### 2. Distribution

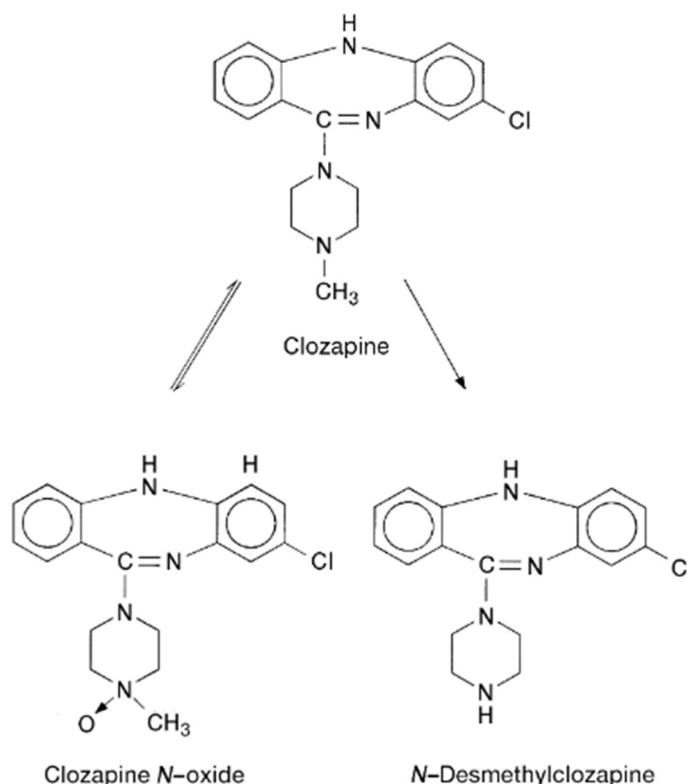
La clozapine est un médicament fortement lié, avec environ 95% de liaison aux protéines plasmatiques. Le volume de distribution est d'environ 1,6 l/kg. Cette molécule passe la barrière hémato-encéphalique (BHE) grâce aux very low density lipoprotein (VLDL)<sup>[39]</sup>.

### 3. Élimination

La clozapine est presque entièrement métabolisée par le foie avant son excrétion, principalement par les cytochromes P450 et plus précisément par les isoenzymes 1A2 (CYP1A2) majoritairement<sup>[29,40]</sup>, ainsi que des CYP3A4, 2C19 et 2D6 dans des proportions variables selon les études<sup>[29,41-44]</sup>.

Les deux principaux métabolites, que l'on peut retrouver dans la circulation sanguine, sont la N-desmethyl-clozapine plus connue sous le nom de norclozapine ainsi que la clozapine N-oxide<sup>[45-47]</sup> (**Figure 7**). La norclozapine est le dérivé déméthylé de la clozapine, issue de la métabolisation par les cytochromes cités plus haut. Elle est pharmacologiquement active mais son activité reste non significative par rapport à son parent<sup>[29]</sup>. La N-oxydation de la clozapine est, quant à elle, réalisée par le CYP3A4 et induit la formation d'un métabolite inactif<sup>[41]</sup>. Il n'y a, à ce jour, que peu d'études travaillant sur le ratio entre la clozapine et ses deux métabolites

dans la circulation sanguine<sup>[41]</sup>. Davantage de travaux s'intéressent néanmoins au ratio norclozapine/clozapine, dont l'intérêt sera discuté plus bas.



**Figure 7 :** Structural formulas of clozapine and its metabolites and biotransformation pathways interconnecting them.

La demi-vie d'élimination de la clozapine est d'environ huit heures après une prise unique de médicament, et passe à environ 12 heures à l'état d'équilibre<sup>[38,41,44,48,49]</sup>. Cet allongement de la demi-vie n'est, à ce jour, pas encore élucidé, mais pourrait être due à une saturation des cytochromes. La clozapine est quasi exclusivement éliminée sous forme de métabolites dans les urines (environ 50% de la dose administrée sous la forme des deux métabolites) et les fèces (environ 30% de la dose administrée sous la forme de norclozapine)<sup>[29,37]</sup>. On ne retrouve que des traces de médicament sous forme inchangée dans les urines et les fèces.

#### 4. Variabilité interindividuelle

Il existe une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques résiduelles en clozapine : Guitton *et al* rapporte une variabilité de plus d'un facteur cinq des concentrations en normalisant sur la dose administrée<sup>[50]</sup>. Potkin *et al* rapporte une variabilité interindividuelle pouvant aller jusqu'à 45<sup>[51]</sup>. Cette variabilité serait liée à l'activité du

CYP1A2, largement étudiée dans la littérature du fait de son rôle central dans l'élimination de la clozapine, mais également de son caractère inductible à l'origine de la variabilité de clairance<sup>[42,43,52,53]</sup>. Ce caractère inductible est variable dans la population en raison du polymorphisme génétique de ce cytochrome impactant sa sensibilité au phénomène d'induction enzymatique <sup>[52,54,55]</sup>. L'activité du CYP1A2 sera donc logiquement influencé par la présence d'inducteurs (comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques issus de la combustion du tabac) et/ou d'inhibiteurs enzymatiques<sup>[56]</sup>.

Une corrélation entre la clairance de la clozapine et l'activité de ce cytochrome a été mise en évidence chez des sujets sains par Bertilsson *et al* via un test à la caféine (substrat et inducteur du CYP1A2)<sup>[40]</sup>. Certaines études travaillent à estimer cette activité grâce au ratio norclozapine/clozapine<sup>[29,44,52]</sup>.

## IV. Le Suivi Thérapeutique Pharmacologique

### A. Définitions

Le STP est défini par l'Association Internationale de Suivi Thérapeutique Pharmacologique et de Toxicologie Clinique (IATDMCT) comme « *une spécialité clinique pluridisciplinaire visant à améliorer la prise en charge du patient en ajustant individuellement la dose de certains médicaments (ceux pour lesquels l'expérience clinique ou les essais cliniques ont démontré que cette pratique apportait un bénéfice au patient) dans la population générale ou dans une population particulière. Il repose a priori sur des informations pharmacogénétiques, démographiques et cliniques et/ou a posteriori sur la mesure des concentrations sanguines du médicament (suivi pharmacocinétique) ou de composés endogènes de substitution ou de paramètres biologiques d'effet (suivi pharmacodynamique)* » (IATDMCT Executive Committee, « Definition of TDM », 2004).

L'hypothèse sur laquelle repose le STP est qu'il existe un lien entre la concentration d'une substance active et son effet pharmacologique.

Le STP se décline en deux types selon l'IATDMCT :

- Le STP « prospectif » ou a priori, consiste à définir la posologie idéale d'un médicament à l'instauration, pour un patient donné, adapté à ses caractéristiques cliniques, biologiques voir génétiques, en se basant sur ses des études cliniques

ainsi que sur les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du médicament ;

- Le STP « rétrospectif » ou a posteriori, c'est le STP pratiqué en routine. Il consiste (i) au dosage d'un médicament, de son (ses) métabolite(s) ou de tout autre marqueur biologique témoin de son efficacité et/ou de sa toxicité, (ii) l'interprétation du résultat par rapport à des valeurs de références pouvant conduire à (iii) la proposition d'une adaptation posologique si nécessaire. Le dosage médicamenteux est réalisé sur le prélèvement d'une matrice biologique (généralement le sang). L'indice d'exposition recherchée peut être (i) une concentration au pic ( $C_{max}$ ) avec un prélèvement à l'instant  $T_{max}$  déterminés selon les caractéristiques pharmacocinétiques de la molécule, (ii) une concentration résiduelle, avec un prélèvement dans les 30 minutes avant la réadministration du médicament, (iii) une concentration à un temps donné après l'administration ou encore (iv) l'ASC.

Ce STP « rétrospectif » a pour objectif d'une part de s'assurer de la bonne exposition d'un patient en médicament, de sa bonne observance, et permettre d'objectiver une potentielle pharmacorésistance dans le cas où une bonne exposition en médicament n'est pas associée à une réponse clinique adaptée et d'autre part, la recherche d'une toxicité médicamenteuse dans cas d'une surexposition à un médicament<sup>[44,57,58]</sup>.

## **B. Critères justifiant l'intérêt d'un STP**

Bien que le STP semble être un outil idéal dans le suivi d'un patient, il ne concerne pas tous les médicaments. En effet, pour qu'un médicament soit éligible au STP, il doit réunir un certain nombre de critères :

- L'existence d'une relation pharmacocinétique/pharmacodynamique d'efficacité et/ou de toxicité, i.e. une relation entre la concentration en substance active mesurée et l'effet pharmacologique et/ou la toxicité, définissant un index thérapeutique étroit du médicament ;
- Une faible variabilité pharmacodynamique
- L'existence d'une variabilité interindividuelle importante pour une même dose administrée, mais d'une faible variabilité intra-individuelle ;

- L'absence de marqueur clinico-biologique de suivi d'efficacité ou de toxicité facilement mesurable ;
- La disponibilité d'une méthode analytique validée permettant le dosage de la molécule d'intérêt.

En fonction de ces critères, les Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry publiées par le groupe germano-suisse « Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie » (AGNP)<sup>[57]</sup> définit plusieurs niveaux de recommandations de STP :

- Niveau 1 : Fortement recommandé : un intervalle thérapeutique a été établi. Des études cliniques ont démontré l'intérêt du STP, avec un faible taux de réponse à des concentrations « infra-thérapeutique » (comparable à un placebo), un risque accru d'effets indésirables à des concentrations « supra-thérapeutique » mais une réponse favorable à des concentrations thérapeutiques ;
- Niveau 2 : Recommandé : intérêt dans l'ajustement de posologie pour des indications spécifiques ou pour répondre à une problématique précise (inobservance, interaction médicamenteuse, pharmacorésistance).
- Niveau 3 : Utile : peu de donnée sur la relation pharmacodynamique d'efficacité. Le STP reste malgré tout utile pour des indications ou des problématiques spécifiques, ou encore dans le contrôle des concentrations médicamenteuses à une posologie donnée. Une adaptation posologique peut être proposé chez des patients présentant un taux plasmatique trop bas.
- Niveau 4 : Potentiellement utile : pas de relation pharmacodynamique d'efficacité. Le STP ne permet pas l'adaptation de posologie et doit être limité à des problématiques spécifiques.
- Niveau 5 : Non recommandé.

Une liste de médicament éligible au STP est à ce jour disponible dans la littérature et est en perpétuel remaniement, à mesure que les connaissances sur certaines molécules d'intérêt augmentent<sup>[44,57]</sup>. Dans cette liste figure notamment la grande classe des psychotropes incluant la clozapine.

### **C. Cas de la Clozapine**

L'AGNP recommande le STPp (STP des psychotropes) dans les cas suivants<sup>[57]</sup> :

- Suspicion d'inobservance ;
- STP indiqué pour des raisons de sécurité (e.g. lithium) ;
- Suspicion de pharmacorésistance ;
- Effets indésirables survenant aux doses recommandées ;
- Dans le cadre de programme de pharmacovigilance (PV)
- Suspicion d'interaction médicamenteuse ;
- Dans un contexte de rechute de la pathologie ou pour la prévention de celle-ci ;
- Dans le cadre d'une particularité génétique en lien avec le métabolisme de la molécule d'intérêt ;
- Dans les populations particulières : enfants, adolescents, personnes âgées de plus de 65 ans, patients ayant des comorbidités influant sur la pharmacocinétique (insuffisance hépatique, rénale, maladie cardiovasculaire...),
- Optimisation d'un traitement lors de son initiation ;
- Lors de problématiques au cours du passage d'une forme princeps à une forme générique (et vice versa) ;
- Dans le cadre du médico-légale.

La clozapine est un médicament à marge thérapeutique étroite dont la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique de toxicité est bien décrite, mais dont la relation pharmacocinétique/pharmacodynamique d'efficacité reste moins précise, basée essentiellement sur l'amélioration de scores cliniques tels que le Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) ou l'échelle des symptômes positifs ou négatifs (PANSS)<sup>[59-63]</sup>. De plus, ce médicament présente une grande variabilité interindividuelle des concentrations plasmatiques comme décrit précédemment. C'est un médicament présentant de nombreux effets indésirables graves, dose-dépendant pour certains, et nécessitant un schéma d'instauration exigeant. Cette exigence et la toxicité potentielle de ce médicament peuvent nuire à la compliance des patients aux soins et jouent notamment un rôle dans l'inobservance des patients, dont le taux atteindrait 40% chez les patients schizophrènes (versus 25% chez les patients traités pour d'autres pathologies)<sup>[64,65]</sup>. Ceci est d'autant plus vrai dans une population chez qui la création d'une alliance thérapeutique est souvent laborieuse et dont l'autonomie en extra hospitalier reste moindre. L'influence de facteurs génétiques, la variabilité d'activité du CYP1A2, la forte métabolisation du médicament, la fréquence de pharmacorésistance (30% d'après certaines études) sont autant de raisons qui justifient le STP de la clozapine<sup>[3,17]</sup>. Hiemke *et al* l'inscrit au niveau 1 de recommandation de l'utilisation du STP<sup>[44]</sup>. L'intervalle thérapeutique défini est de 350 à 600

µg/L avec un seuil d'alerte de toxicité à 1000 µg/L. Plusieurs études auraient démontré une efficacité clinique à des taux plasmatiques supérieurs à 350 µg/L<sup>[60,66-70]</sup>. Outre une augmentation de la fréquence et de l'intensité des effets indésirables concentration-dépendants (sédation, hypotension orthostatique, hypersialorrhée...), des études montrent une augmentation significative du risque d'apparition des effets indésirables centraux et cardiaques à des taux plasmatiques supérieurs à 1000 µg/L<sup>[71-73]</sup>. A l'inverse, le risque hématologique (neutropénie, agranulocytose, thrombopénie) n'est pas corrélé au taux plasmatique<sup>[72,74,75]</sup>.

La norclozapine est également dosé conjointement au dosage de la clozapine. Si son dosage ne présente pas d'intérêt en lieu-même, il permet de calculer le ratio de concentration norclozapine/clozapine qui serait informatif sur la bonne compliance au traitement<sup>[22,44]</sup>. Il pourrait également avoir un intérêt dans la description de l'activité et la saturation du CYP1A2<sup>[52]</sup>, selon l'hypothèse que cette saturation expliquerait l'allongement de la demi-vie de la clozapine.

La clozapine est habituellement administrée en une prise le soir. Un fractionnement de la dose peut être mis en place en cas de forte posologie ou de problème de tolérance. En pratique, la dose la plus élevée est généralement administrée le soir, au vu du potentiel sédatif de ce médicament. Comme sa courte demi-vie peut le laisser supposer, le fractionnement de la dose serait en mesure d'améliorer l'efficacité de ce traitement. Néanmoins, aucune amélioration de l'efficacité ou de la tolérance n'a été mise en évidence entre l'administration pluriquotidienne versus une prise quotidienne dans la littérature<sup>[25,76,77]</sup>. La place du fractionnement de la posologie de clozapine se limite donc au cas par cas. Lors d'une administration pluriquotidienne, le prélèvement sanguin en vue d'un STP s'effectue avant la prise du matin. Cependant, dans le cadre d'une administration unique par jour, les pratique de STP sont plus discordante dans la littérature. Certaines études préconisent de réaliser un prélèvement 12 heures après, d'autres préfèrent préconiser un prélèvement juste avant la nouvelle administration<sup>[25,44,57,76,77]</sup>. Toutefois, tous s'accordent pour que le STP soit mis en place une fois l'état d'équilibre atteint, à savoir cinq demi-vies après instauration du traitement ou après un changement de posologie.

L'importance des effets indésirables, l'exigence de l'instauration ainsi que du suivi thérapeutique de la clozapine sont autant d'arguments pouvant nuire à la bonne compliance des patients aux soins. Il peut également exister des raisons cliniques ou organisationnelles pouvant entraver la bonne réalisation de ce STP (patient difficilement prélevable...). Ce contexte

constitue donc une contrainte pour le STP de la Clozapine, le rendant donc difficile à mettre en place chez les patients schizophrènes.

C'est dans ce contexte que s'inscrit ce travail qui consiste au développement d'un outil pour les cliniciens, leur permettant, dans des situations cliniques complexes (difficulté de prélèvement, suivi biologique difficilement réalisable), de limiter les contraintes de ce STP tout en aidant à l'adaptation de posologie et donc à l'équilibration du traitement pour un patient donné.

# ÉTUDE EXPERIMENTALE

---

## PRESENTATION DE L'ETUDE

---

L'objectif de cette étude était de sélectionner le (ou les) modèle(s) de pharmacocinétique de population de Clozapine de la littérature ayant la (les) meilleure(s) capacité de prédiction des concentrations chez les patients, à l'aide des données d'une cohorte de patients traités par Clozapine.

Pour cela, une base de données a été constituée à partir de patients hospitalisés au CHGM au cours de l'année 2022 et répondant aux critères d'inclusion définis. Par la suite, une revue de la littérature a été réalisée dans le but de sélectionner des modèles de pharmacocinétique de population (popPK) les plus robustes. Afin de discriminer les modèles entre eux et de déterminer celui étant le plus efficace, un test des capacités prédictives de ces modèles a été réalisé en comparant, pour chaque patient de la cohorte, la concentration observée et celle estimée à l'aide de chaque modèle à instant donnée.

# MATERIELS ET METHODES

---

## I. Recueil et constitution de la base de données de simulation

La base de données est le fruit d'un travail rétrospectif, monocentrique, sur l'année 2022 (du 1er janvier au 31 décembre 2022). Il repose sur l'utilisation de données issues du dossier médical des patients au sein du CHGM ainsi que de prélèvements sanguins traités par le Laboratoire de Pharmacocinétique et Toxicologie du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse. C'est un travail qui s'inscrit hors du cadre de la loi Jardé (article R1121-1) et ne nécessite donc pas l'avis du Comité de Protection des Personnes (CPP). Cette étude est enregistrée au registre interne de la Direction de la Recherche et de l'Innovation (DRCI) du CHU de Toulouse sous la référence RnIPH 2023-078.

Pour constituer la base de données utilisée dans cette étude, une extraction de données a été réalisée via le logiciel MOLIS<sup>®</sup>, logiciel métier du Laboratoire de Biologie Médicale du CHU de Toulouse ainsi qu'un recueil de données cliniques via le logiciel de prescription informatisée CORTEXTE<sup>®</sup> du CHGM.

Dans un premier temps, les patients du CHGM ayant fait l'objet d'un suivi thérapeutique pharmacologique de la clozapine au cours de l'année 2022 ont été retenus. Seuls ceux ayant bénéficié d'au moins deux dosages de concentration résiduelle de clozapine ont été conservés. Les patients présentant un dosage médicamenteux inférieur à la limite de quantification (LOQ) ont été exclus devant une potentielle problématique d'inobservance pouvant apporter un biais dans cette étude.

Pour tous les patients retenus, ont été collectés les informations suivantes, pour chaque dosage effectué :

- L'identité du patient anonymisée : les 3 premières lettres du nom de famille et les 2 premières lettres du prénom du (de la) patient(e), sa date de naissance, son sexe ;
- Le numéro de séjour ;
- Le schéma posologique ;
- La date et heure de la dernière prise médicamenteuse avant le prélèvement sanguin. Lorsque cette dernière n'était pas disponible, la date et heure théorique de dernière administration médicamenteuse était utilisée ;

- La date et heure de prélèvement sanguin ;
- Les concentrations mesurées en clozapine et son métabolite actif, la norclozapine ;
- Le poids du patient ;
- L'âge ;
- Le statut tabagique.

Les patients pour lesquels ces informations ne pouvaient être collectées ont également été exclus.

A l'aide de ces données, un tableau d'événements séquentiels a été réalisé. Ce tableau, dont la mise en forme est adaptée au package Posology<sup>®</sup> du logiciel R<sup>®</sup>, est construit de sorte que chaque ligne corresponde à un événement. Dans notre cas, les événements sont définis par la prise d'une dose de médicament à un instant *t* ou par un dosage de clozapine ou de norclozapine à un instant *t*. Pour le mettre en forme, nous retrouvons plusieurs colonnes correspondantes chacune à une information précise :

- "ID" : correspond au numéro d'anonymisation du patient ;
- "TIME" : correspond à l'instant *t* d'un événement ;
- "AMT" : correspond à la dose de médicament administrée. Est remplacé par "NA" lors d'un dosage (absence d'administration) ;
- "EVID" : correspond au type d'événement (1 pour une administration de médicament, 0 pour un dosage médicamenteux) ;
- "DV" : correspond à la concentration en médicament mesurée. Est remplacée par "NA" lors des prises médicamenteuses (absence de dosage) ;
- "DVID" : correspond au type d'observation. Dans notre cas, cette colonne permet de discriminer les dosages en clozapine (définis par "Cc\_clz") de ceux en norclozapine ("Cc\_ncz") ;
- Une colonne par covariable étudiée avec sa valeur lors de chaque événement.

Il est nécessaire que les noms utilisés pour définir les colonnes de notre tableau (y compris les covariables) soient strictement identiques à ceux définis dans le modèle par la suite (**Tableau 1**).

ID	TIME	DV	DVID	AMT	EVID	SEX	SMOG
1	0	NA	NA	400	1	1	1
1	23	250	Cc_clz	NA	0	1	1

1	23	100	Cc_ncz	NA	0	1	1
1	24	NA	NA	400	1	1	1
1	25	300	Cc_clz	NA	0	1	1
1	25	150	Cc_ncz	NA	0	1	1
2	0	NA	NA	200	1	0	1
2	10	700	Cc_clz	NA	0	0	1
2	23	500	Cc_clz	NA	0	0	1
2	24	NA	NA	400	1	0	1

**Tableau 1 :** Modèle de tableau d'événements séquentiels tel qu'attendu par Posologyr®.

Enfin, si plus de sept jours étaient retrouvés entre deux dosages, le délai était ramené à quatre jours de traitement de manière à limiter la période de temps devant être modélisée tout en assurant l'état d'équilibre des concentrations, notamment en cas de changement de posologie entre deux dosages.

## II. Choix des modèles de pharmacocinétique de population

Une revue de la littérature a été réalisée à partir de la base de données Pubmed avec pour mots clés "Clozapine" AND ("Pharmacokinetic" OR "Population pharmacokinetic" OR "pharmacokinetic model"). Étaient exclus les articles de méthodologie, les études *in vitro* ou sur animaux, les articles utilisant des modèles de popPK déjà publiés dans des précédents articles ou encore présentant un modèle non paramétrique. Les articles retenus étaient ceux présentant un modèle de popPK paramétrique ou des revues de la littérature de ces modèles dont la méthodologie était explicitement décrite pour les points suivants :

- Le type d'étude : s'agissait-il d'une étude rétrospective ou prospective ?
- La population ayant permis de monter le modèle ;
- La nature du modèle structurel (mono ou bicompartimental) ;
- Les covariables étudiées : les données correspondantes à ces covariables devaient être disponibles pour notre cohorte afin de pouvoir tester le modèle ;
- Les différents paramètres de variabilité du modèle : la variabilité interindividuelle et l'erreur résiduelle.

Les articles ne répondant pas à ces critères ont été exclus.

### III. Transcription des modèles

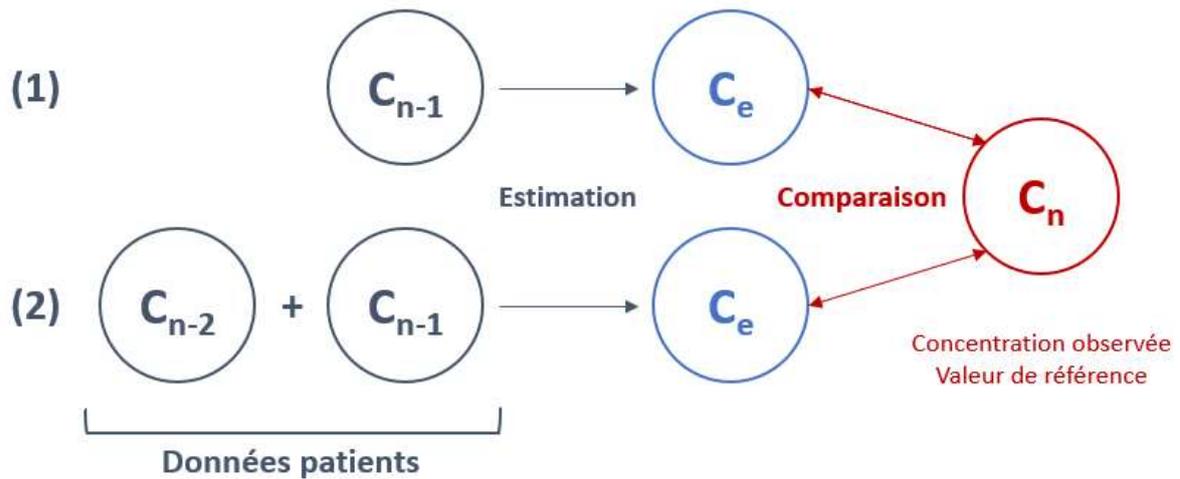
L'intégralité des simulations effectuées ont été réalisées dans l'environnement de développement RStudio® du logiciel R® à l'aide du package Posologyr®<sup>[78]</sup>.

Les modèles sélectionnés ont été retranscrits dans la syntaxe attendue par Posologyr® en fonction des critères suivants : modèle étudiant la clozapine seule ou le couple clozapine/norclozapine, le modèle de structure utilisé (modèle mono- ou bicompartimental), les covariables prises en compte ainsi que leur modèle d'encodage (formule additive ou exponentielle), la présence d'un effet de premier passage ou non avec le cas échéant, la fraction métabolisée avant d'atteindre la circulation sanguine (KF), le modèle d'élimination, à savoir si l'élimination se fait via la clozapine sous forme inchangée et/ou via son métabolite, les valeurs des différents paramètres pharmacocinétiques définis dans chaque modèle (clairance d'élimination CL, volume de distribution  $V_d$ , constante d'absorption  $K_a$ ), les variabilités interindividuelles décrites pour chaque paramètre pharmacocinétique (si définies) ainsi que le modèle d'erreur utilisé (modèle additif, proportionnel ou combiné). La retranscription des modèles est retrouvée en **Annexe 1**.

### IV. Détermination des capacités de prédiction des modèles

Les capacités de prédiction des différents modèles ont été évaluées par comparaison entre des concentrations estimés par ces modèles et une concentration observée utilisée en tant que valeur de référence (**Figure 8**). Ces concentrations estimées sont déterminées à l'aide des paramètres PK individuels estimés par méthode bayésienne. Cette méthode consiste à estimer les paramètres pharmacocinétiques individuels des patients, à partir (i) d'informations issues de l'analyse d'une population, c'est-à-dire les paramètres pharmacocinétiques moyens du modèle pharmacocinétique de population, (incluant les variabilités interindividuelles ainsi que le modèle d'erreur résiduel) et (ii) des données de concentrations observées chez un patient donné. Ainsi, plus il y a de données patientes disponibles (e.g. de nombreuses concentrations mesurées chez le patient), moins le poids des données de population sera important dans l'estimation a posteriori du (des) paramètre(s) pharmacocinétique(s) individuel(s).

Ce travail s'est donc organisé en deux temps et ce, pour chaque modèle : une première estimation a été réalisée avec une seule concentration observée fournie comme donnée de patient, et ce pour chaque patient de la cohorte (étape 1 de la **Figure 8**). Dans un second temps, une seconde estimation a été réalisée avec deux concentrations observées fournies comme données de patients, et ce pour chaque patient présentant au moins trois concentrations observées (étape 2 de la **Figure 8**). Cette deuxième étape permettait d'évaluer l'évolution de la précision de l'estimation de la concentration en fonction de la quantité d'informations fournies.



**Figure 8 :** Représentation du protocole d'estimation d'une concentration observée d'un patient donné

Avec  $C_n$  la concentration observée,  $C_e$  la concentration estimée,  $C_{n-1}$  et  $C_{n-2}$  les concentrations observées antérieurement à  $C_n$  chez le patient.

## V. Comparaison des capacités de prédiction des modèles

La comparaison des capacités de prédiction de chacun des modèles s'est reposée sur le calcul de plusieurs métriques.

Dans un premier temps, l'erreur prédictive en pourcentage PE (%) a été calculée pour chaque patient et chaque modèle selon l'équation suivante :

$$PE(\%) = \frac{\text{Concentration estimée} - \text{concentration observée}}{\text{concentration observée}} \quad (21)$$

Elle permet de mesurer à quel point les prédictions du modèle sont éloignées des valeurs réelles observées.

Ensuite, l'erreur moyenne en pourcentage notée MPE (Mean Percentage Error), a été déterminée. Elle correspond à la moyenne des erreurs prédictives obtenues avec un même

modèle permettant de mettre en évidence un biais systématique de prédiction (sur ou sous-estimation). Cette moyenne ne tient cependant pas compte de la magnitude des erreurs de prédiction.

Enfin, pour comparer les modèles entre eux deux métriques ont été calculées :

- La Racine de l'Erreur Quadratique Moyenne notée REQM ou RMSE (Root Mean Square Error), est une métrique qui mesure l'erreur moyenne des prédictions en termes absolus en utilisant la racine carrée des erreurs au carré. C'est une valeur toujours positive dont l'écart par rapport à 0 indique le degré de précision du modèle. Les valeurs observées étant indépendantes et couvrant une large gamme, l'équation du RMSE a été modifiée de manière à être exprimée en pourcentage :

$$RMSE (\%) = \sqrt{\frac{\sum PE^2}{N}} \text{ avec } N \text{ l'effectif de patients} \quad (22)$$

- L'erreur absolue moyenne en pourcentage notée MAPE (Mean Absolute Percentage Error) est une métrique mesurant l'erreur moyenne des valeurs absolues des erreurs. Elle s'exprime en pourcentage par rapport aux valeurs observées. C'est une valeur également positive qui s'interprète de la même manière que le RMSE. Le MAPE se calcule grâce à l'équation suivante :

$$MAPE (\%) = \frac{\sum |PE|}{N} \text{ avec } N \text{ l'effectif de patients} \quad (23)$$

La différence entre ces deux métriques réside dans leur capacité à être influencées par des valeurs aberrantes. Le RMSE, de par son élévation au carré, sera plus sensible à la dispersion des valeurs que le MAPE. L'utilisation de ces deux mesures conjointes permet une approche plus globale dans la comparaison des modèles.

# RESULTATS

---

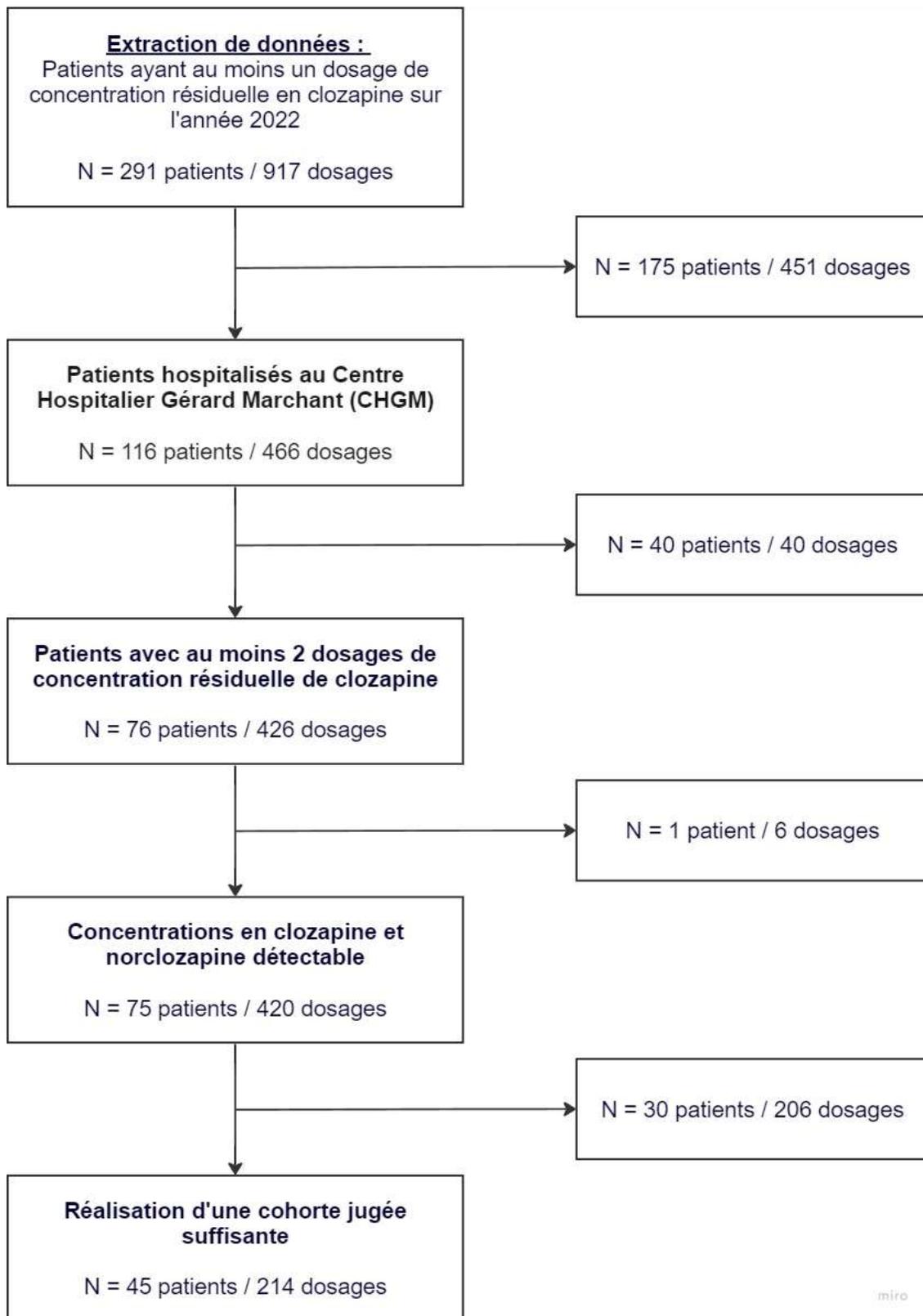
## **Base de données :**

A l'issu de notre extraction, 466 dosages médicamenteux (comportant une concentration en clozapine et en norclozapine) ont été recueillis dans le cadre du STP des psychotropes chez 116 patients hospitalisés au CHGM pendant l'année 2022. Parmi ces patients, 75 d'entre eux remplissaient les critères d'inclusion précédemment définis. Enfin, l'échantillon a été réduit à un nombre jugé suffisant pour tester les modèles. La cohorte était donc composée de 45 patients (34 hommes, 11 femmes), soit 214 dosages. Ces patients présentent tous au moins deux dosages médicamenteux. Parmi eux, 29 patients présentaient au moins trois dosages médicamenteux. Les différentes étapes de la constitution de l'échantillon de l'étude sont résumées dans la **Figure 9**. Les caractéristiques démographiques de cette cohorte sont résumées dans le **Tableau 2**.

<b>Caractéristiques démographiques des patients</b>	
Nombre de patients	45
Sexe (M/F)	34/11
Nombre de concentrations (nombre moyen de concentrations par patients)	214 (5)
Age (m +/- ET, en années) (étendue)	41,1 ± 13 (21-68)
Poids (m +/- ET, en kg)	77,2 ± 14
Statut tabagique	
Fumeur (M/F)	34 (29/5)
Non Fumeur (M/F)	11 (5/6)
Concentrations en Clozapine, m +/- ET, en µg/L	459,7 ± 283,3
Concentrations en Norclozapine, m +/- ET, en µg/L	229,8 ± 149,2

**Tableau 2 :** *Caractéristiques démographiques de la cohorte de patients de notre étude.*

*Avec m la moyenne et ET l'écart type.*



**Figure 9 :** Flowchart de la constitution de la cohorte de patient

### **Choix des modèles :**

A l'issue de notre recherche bibliographique, la sélection des modèles s'est reposée sur deux revues systématiques de la littérature : une première revue par Albitar *et al* publiée dans *BioMed Research International* en 2020 et recensant 12 modèles de popPK, puis une revue systématique française plus récente, publiée par Lereclus *et al* dans *Therapeutic Drug Monitoring* en 2022 et sélectionnant sept modèles<sup>[79,80]</sup>.

C'est sur cette dernière revue que repose ce travail. En effet, en plus d'être la plus récente, elle est également plus stricte au niveau de ses critères de sélection vis-à-vis de l'exhaustivité des données fournies notamment des caractéristiques du modèle (nécessité de décrire entièrement le modèle d'erreur ainsi que toutes les variabilités). Sur les sept articles sélectionnés par la revue, six sont des modèles paramétriques et un modèle est non paramétrique<sup>[55]</sup>. Le module Posology<sup>®</sup> ne permettant de faire des simulations qu'à partir de modèle paramétrique, ce dernier modèle a été exclu de notre sélection.

Parmi ces six modèles, cinq sont des modèles mono-compartimentaux et un modèle est bicompartimental<sup>[61]</sup>. La norclozapine est prise en compte dans quatre modèles, les deux autres ne travaillant que sur la clozapine. Parmi les études ayant permis de mettre au point les modèles, deux sont prospectives contre quatre études rétrospectives. L'ensemble des modèles et leurs caractéristiques sont synthétisés dans le **Tableau 3**. Les covariables retenues sont différentes selon les modèles et sont au nombre de quatre : le statut tabagique, l'âge, le poids et le sexe de l'individu. Seul le modèle de Dailly *et al* ne considère aucune covariable<sup>[52]</sup>.

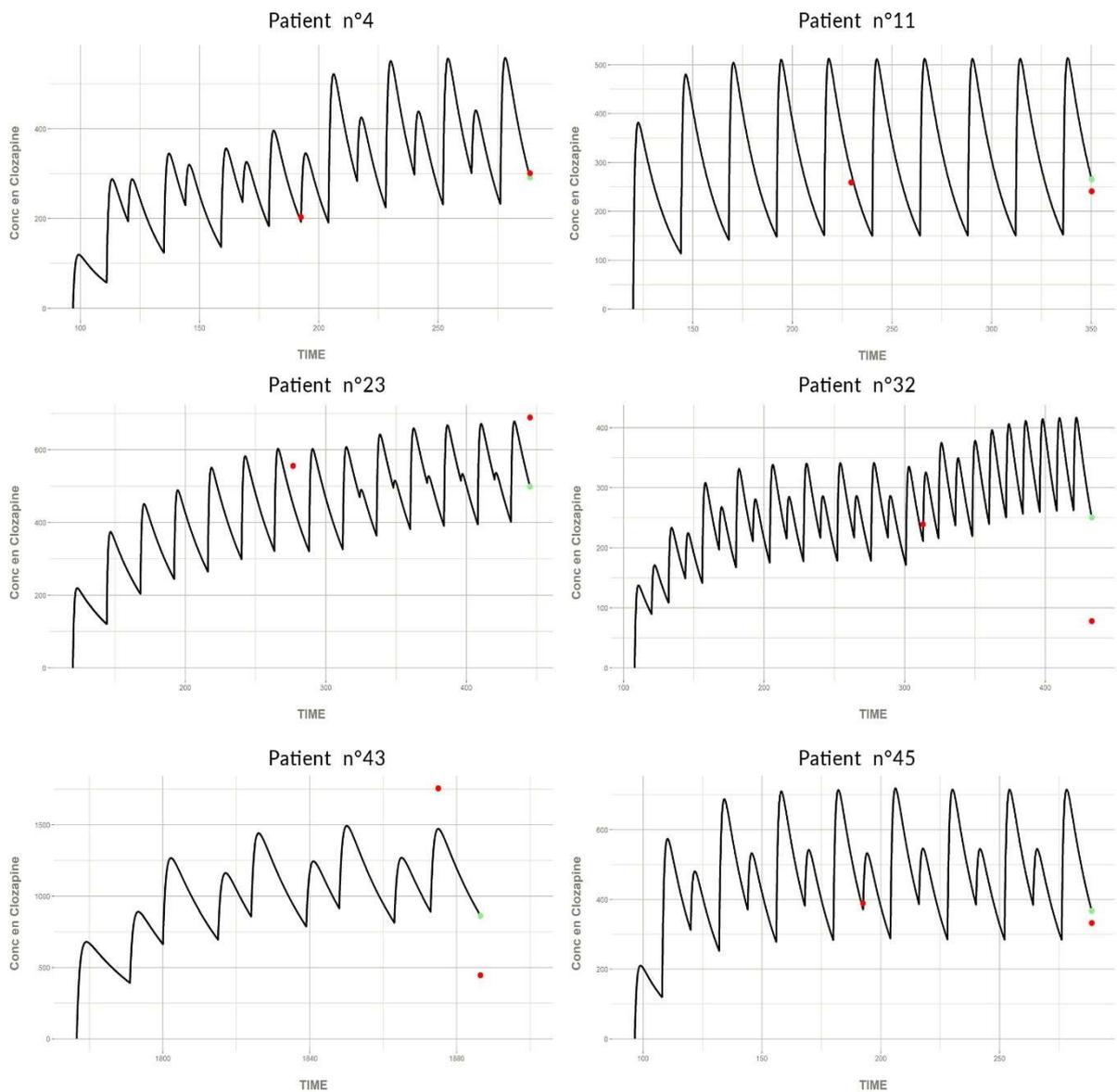
### **Transcription des modèles :**

Pour chaque patient, le profil pharmacocinétique obtenu à l'aide de chaque modèle a été visualisé. Quelques exemples ont été représentés dans les **Figure 10** et **Figure 11**. Enfin, les graphiques de représentation des concentrations observées en fonction des concentrations estimées ont été réalisés pour chaque modèle (**Figure 12**).

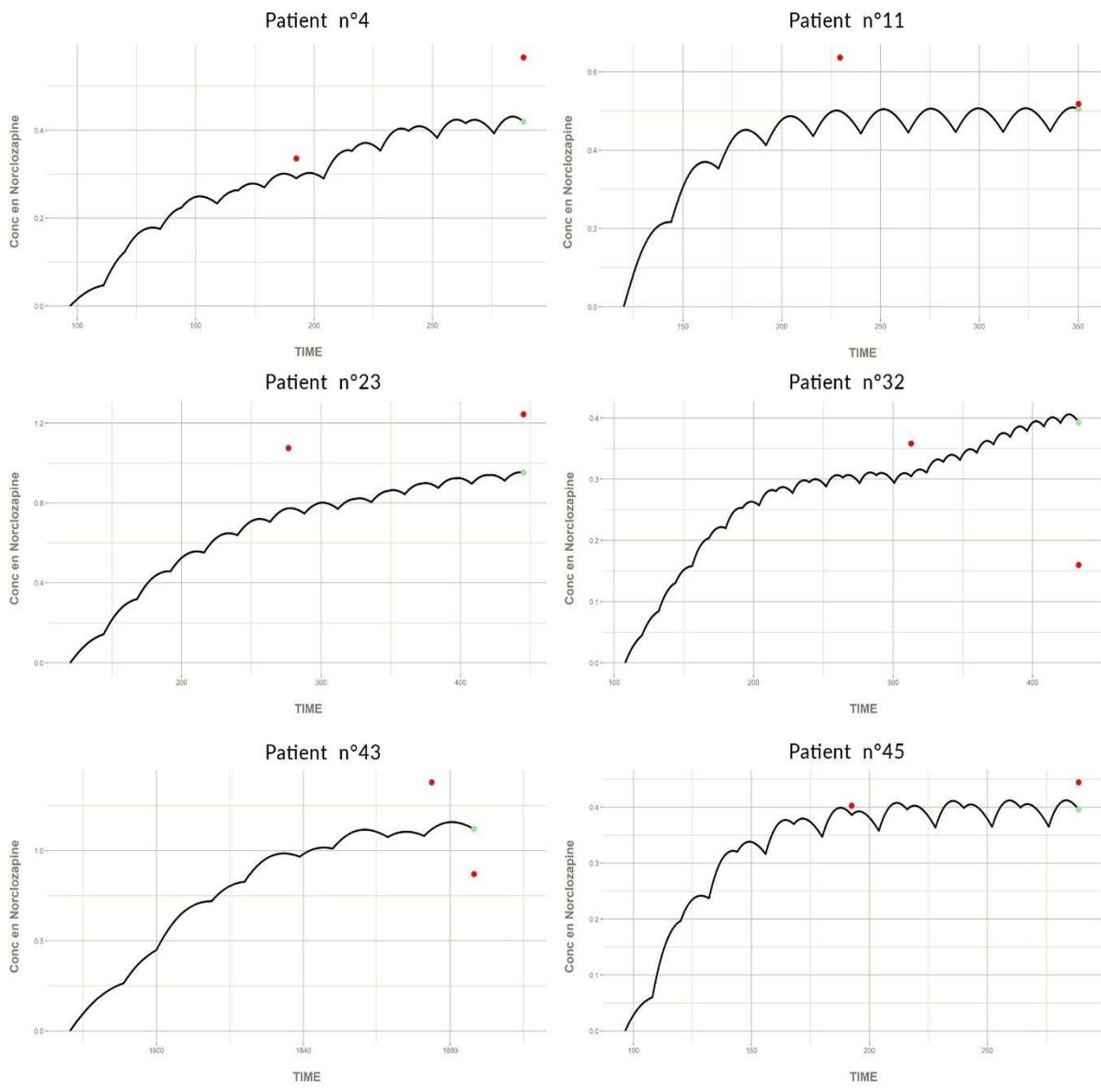
Article	Origine - Population (M/F)	Nombre de dosages	Type d'étude	Type de modèle	Molécule(s) étudiée(s)	Covariables retenues	Paramètres PK	IIV (%)	Erreur résiduelle
Li et al. 2012	Chine - 162 patients (74/88)	809	Prospectif	Mono-compartimental	Clozapine + Norclozapine	Sexe, statut tabagique	CL/F (Clz) 21,9 L/h Vd/F (Clz) 526 L CL/F (Ncz) 32,7 L/h Vd/F (Ncz) 624 L Ka 1,3 h <sup>-1</sup>	42,9 65,7 42,1 75,6 None	Clz : prop = 26,6% add = 0,162 µmol/L Ncz : prop = 16,9% add = 0,117 µmol/L
Ng et al. 2009	Canada - 197 patients (138/59)	519	Rétrospectif	Mono-compartimental	Clozapine + Norclozapine	Sexe, statut tabagique	CL/F (Clz) 18 L/h CL/F (Ncz) 39 L/h Vd/F (Ncz) 7L/kg Ka 0,14 h <sup>-1</sup>	60,8 60,25 131,5 None	Clz : prop = 11,5% Ncz : prop = 9,5%
Olmos et al. 2019	Uruguay - 98 patients (76/22)	171	Prospectif	Mono-compartimental	Clozapine + Norclozapine	Statut tabagique, poids	CL/F (Clz) 28,1 L/h Vd/F (Clz) 750 L CL/F (Ncz) 53,6 L/h Vd/F (Ncz) 1860 L Ka 1,24 h <sup>-1</sup>	43,3 None 49,9 None None	Clz : prop = 9,54% Ncz : prop = 15,3%
Ismail et al. 2012	Canada - 391 patients (278/113)	1142	Rétrospectif	Mono-compartimental	Clozapine + Norclozapine	Sexe, âge	CL/F (Ncz) 48,6 L/h Vd/F (Ncz) 2 x Vd/F (Clz) Ka (ncz) 0,0119 h <sup>-1</sup>	44,5 93,2 None 44,5 None	Clz : add = 0,54589 µmol/L Ncz : add = 0,32404 µmol/L
Dailly et al. 2002	France - 23 patients (14/9)	83	Rétrospectif	Mono-compartimental	Clozapine	Aucune covariable retenue	CL/F 32,3 L/h Vd/F 272 L Ka 1,3 h <sup>-1</sup>	27,1 22,5 None	prop = 33,3%
Shang et al. 2014	Chine - 198 patients (125/73)	1391	Rétrospectif	Bicompartimental	Clozapine	Sexe, statut tabagique	CL/F 21,9 L/h Vc/F 314 L Q/F 83,3 L/h Vp/F 272 L Ka 1,3 h <sup>-1</sup> Tag 0,245h	45,1 32,7 None 90,3 145,6 None	prop = 28,4%

CL, clairance; Ka, constante d'absorption; Q, clairance intercompartimentale; Tag, délai avant absorption; Vd, volume de distribution; Vc, volume de distribution du compartiment central; Vp, volume de distribution du compartiment périphérique; prop, erreur résiduelle proportionnelle; add, erreur résiduelle additive; Clz, clozapine; ncz, norclozapine; IIV, variabilité inter-individuelle.

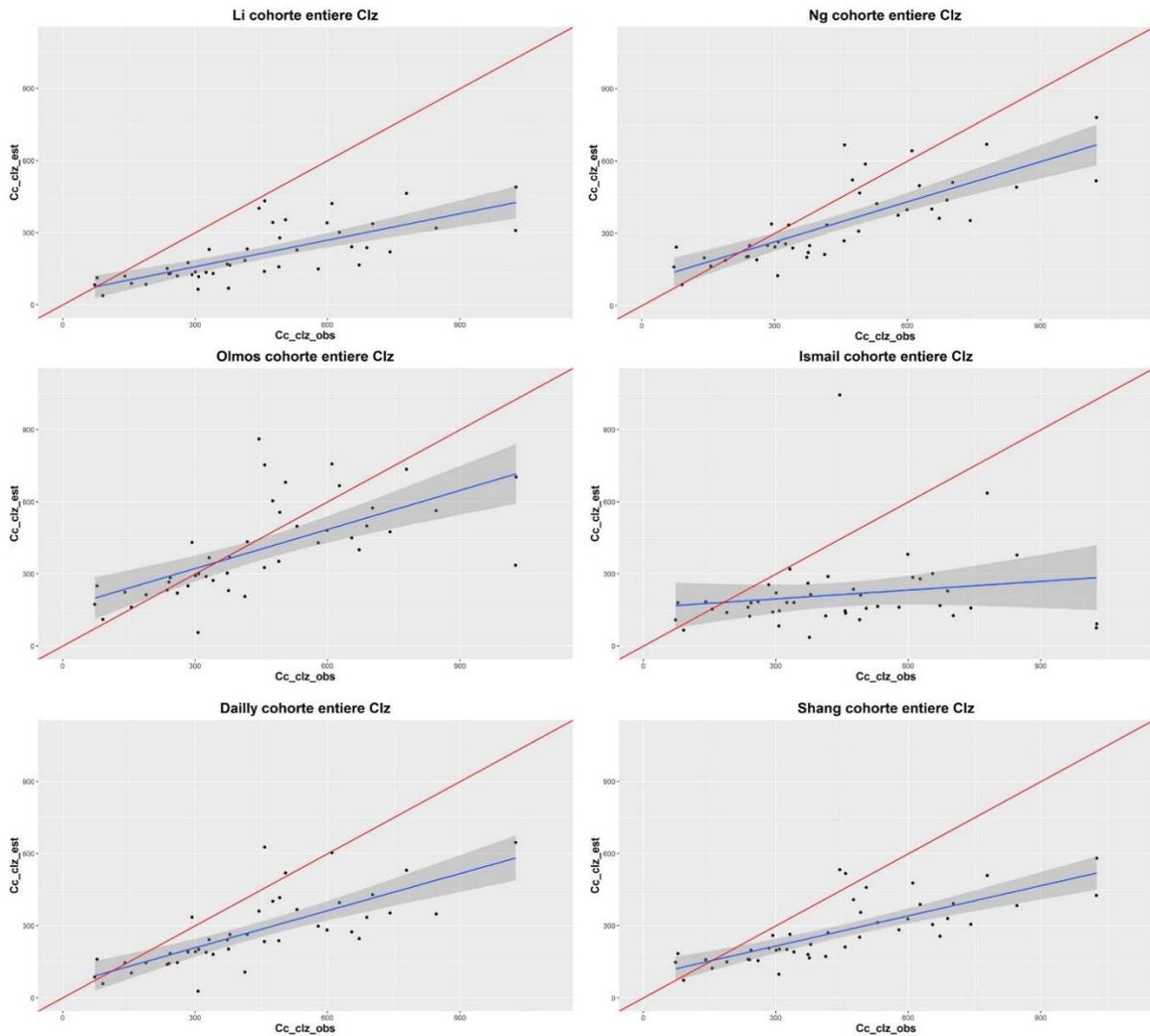
**Tableau 3 :** Tableau récapitulatif des modèles de pharmacocinétique de population sélectionnés dans l'étude et les différentes caractéristiques de ces modèles adapté de Lereclus et al<sup>[51,60,79,80-83]</sup>.



**Figure 10 :** Exemple de profils cinétiques de clozapine simulés à l'aide du modèle d'Olmos et al. En rouge les concentrations observées chez les patients, en vert la concentration estimée au temps  $t$ .



**Figure 11 :** Exemple de profils cinétiques de norclozapine simulés à l'aide du modèle de Ng et al. En rouge les concentrations observées chez les patients, en vert la concentration estimée au temps  $t$ .



**Figure 12 :** Représentation des paires de concentrations observées et estimées en clozapine pour chaque modèle.

Avec Clz la clozapine, Cc\_clz\_obs les concentrations observées en clozapine, Cc\_clz\_est les concentrations estimées en clozapine.

## Capacité de prédiction des modèles :

Pour chaque situation précédemment définie, les différentes métriques ont été calculées et synthétisées dans les **Tableau 4** et **Tableau 5**. A l'issue de ces résultats, un patient (Patient n°32) présentait une erreur prédictive élevée ( $PE\% > 1$ ), pour chaque modèle. Il a été considéré comme aberrant et influençant l'allure des résultats. Ce patient a donc été exclu et l'analyse a été refaite.

Avec la cohorte entière de patients (incluant le patient n°32), en ayant une seule concentration observée en clozapine fournie, le modèle d'Olmos *et al* présentait la plus faible valeur de MPE et de MAPE pour la clozapine. Le modèle de Dailly *et al* présentait quant à lui la plus faible valeur de RMSE. Concernant la norclozapine, le modèle de Ng *et al* était celui présentant les plus petites valeurs des trois métriques (**Tableau 4**).

Cohorte entière						
n = 45	MPE	MAPE	RMSE	MPE	MAPE	RMSE
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	-48,1%	50,7%	53,8%	-58,6%	58,9%	61,7%
Ng et al	-7,9%	35,7%	52,5%	<b>-4,9%</b>	<b>28,0%</b>	<b>38,8%</b>
Olmos et al	<b>2,3%</b>	<b>33,5%</b>	51,3%	36,1%	46,5%	69,0%
Ismail et al	-39,7%	55,0%	61,8%	-39,3%	49,8%	55,9%
Dailly et al	-30,0%	38,8%	<b>44,0%</b>	Pas d'étude de la clozapine		
Shang et al	-28,8%	41,4%	47,5%			

**Tableau 4 :** Tableaux de synthèse des métriques calculées à partir d'estimations effectuées avec une concentration fournie a priori.

En ne conservant que les 29 patients présentant au moins trois concentrations observées, le modèle de Ng *et al* présentait la plus faible valeur de MPE pour la norclozapine dans les deux situations expérimentales. Ce même modèle avait la plus faible valeur de MPE pour la clozapine avec une seule concentration fournie avant d'être remplacée par le modèle de Dailly *et al* lorsque deux concentrations étaient fournies **Tableau 5**.

### Patients ≥ 3 dosages

n = 29	MPE avec 1	MPE avec 2	MPE avec 1	MPE avec 2		
	concentration	concentrations	concentration	concentrations		
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	-44,6%	-31,4%	-57,5%	-50,8%		
Ng et al	<b>-1,6%</b>	21,8%	<b>-0,6%</b>	<b>17,3%</b>		
Olmos et al	9,2%	23,6%	37,0%	44,6%		
Ismail et al	-37,3%	-33,2%	-41,1%	-37,0%		
Dailly et al	-22,3%	<b>-5,6%</b>	Pas d'étude de la clozapine			
Shang et al	-25,6%	-9,2%				

n = 29	MAPE avec 1	MAPE avec 2	Différences des	MAPE avec 1	MAPE avec 2	Différences des
	concentration	concentrations	MAPE	concentration	concentrations	MAPE
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	47,6%	46,3%	1,2%	57,9%	51,9%	<b>6,0%</b>
Ng et al	36,2%	51,9%	-15,8%	<b>24,9%</b>	<b>36,7%</b>	-11,9%
Olmos et al	<b>34,0%</b>	48,3%	-14,3%	46,4%	53,9%	-7,5%
Ismail et al	57,7%	47,5%	<b>10,1%</b>	51,3%	47,8%	3,5%
Dailly et al	34,8%	43,2%	-8,4%	Pas d'étude de la clozapine		
Shang et al	38,1%	<b>42,7%</b>	-4,6%			

n = 29	RMSE avec 1	RMSE avec 2	Différences des	RMSE avec 1	RMSE avec 2	Différences des
	concentration	concentrations	RMSE	concentration	concentrations	RMSE
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	50,9%	<b>53,7%</b>	-2,8%	61,0%	<b>55,5%</b>	<b>5,5%</b>
Ng et al	56,5%	117,3%	-60,7%	<b>35,9%</b>	82,4%	-46,5%
Olmos et al	53,6%	110,4%	-56,8%	66,7%	117,6%	-50,9%
Ismail et al	65,5%	58,2%	<b>7,3%</b>	58,2%	55,9%	2,3%
Dailly et al	<b>40,5%</b>	67,8%	-27,3%	Pas d'étude de la clozapine		
Shang et al	45,2%	70,7%	-25,5%			

**Tableau 5 :** Tableaux de synthèse des métriques calculées à partir d'estimations effectuées avec une puis deux concentrations fournies.

Concernant les MAPE :

- Le modèle d'Olmos *et al* présentait la plus faible valeur de MAPE pour la clozapine avec une seule concentration fournie, avant d'être remplacée par le modèle de Shang *et al* lorsque deux concentrations étaient fournies.
- Le modèle de Ng *et al* restait à nouveau celui avec la plus faible valeur de MAPE pour la norclozapine avec une et deux concentrations fournies.
- En passant d'une à deux concentrations fournies, le modèle d'Ismail *et al* était celui avec la plus grande diminution de valeur de MAPE pour la clozapine et le modèle de Li *et al* pour la norclozapine.

Concernant le RMSE :

- Le modèle de Dailly *et al* présentait la plus faible valeur de RMSE pour la clozapine avec une seule concentration fournie, avant d'être remplacée par le modèle de Li *et al* lorsque deux concentrations étaient fournies.

- Le modèle de Ng *et al* présentait la plus faible valeur de RMSE pour la norclozapine avec une seule concentration fournie, avant d’être remplacée par le modèle de Li *et al* lorsque deux concentrations étaient fournies.
- En passant d’une à deux concentrations fournies, le modèle d’Ismail *et al* était celui avec la plus grande diminution de valeur de RMSE pour la clozapine et le modèle de Li *et al* pour la norclozapine.

Après exclusion du patient n°32, avec la cohorte entière de patients, le modèle d’Olmos *et al* présentait la plus faible valeur de MPE, MAPE et RMSE pour la clozapine avec une seule concentration observée fournie. Concernant la norclozapine, le modèle de Ng *et al* était celui présentant les plus petites valeurs des trois métriques **Tableau 6**.

Cohorte entière						
n = 44	MPE	MAPE	RMSE	MPE	MAPE	RMSE
	Clozapine			Norclozapine		
Li <i>et al</i>	-50,2%	50,8%	54,0%	-60,1%	60,1%	62,4%
Ng <i>et al</i>	-12,9%	31,7%	42,5%	<b>-8,4%</b>	<b>25,3%</b>	<b>32,5%</b>
Olmos <i>et al</i>	<b>-2,6%</b>	<b>29,2%</b>	<b>39,7%</b>	31,2%	41,9%	58,8%
Ismail <i>et al</i>	-43,6%	53,2%	59,4%	-42,6%	48,5%	54,2%
Dailly <i>et al</i>	-33,1%	37,3%	41,5%	Pas d'étude de la clozapine		
Shang <i>et al</i>	-32,6%	39,3%	43,5%			

**Tableau 6 :** Tableaux de synthèse des métriques calculées, après exclusion du patient 32, à partir d’estimations effectuées avec une concentration fournie a priori.

En ne conservant que les 28 patients présentant au moins trois concentrations observées, le modèle de Ng *et al* présentait la plus faible valeur de métriques pour la norclozapine dans les deux situations expérimentales. Le modèle de Li *et al* présentait la plus forte amélioration des valeurs de RMSE et MAPE pour la norclozapine. Concernant la clozapine, avec une concentration fournie, le modèle d’Olmos *et al* présentait les plus faibles valeurs des trois métriques. Lorsque deux concentrations étaient fournies, le modèle de Ng *et al* présentait la plus faible valeur de MPE, celui d’Olmos *et al* la plus faible valeur de MAPE, et enfin celui de Shang *et al* la plus faible valeur de RMSE. Le modèle d’Ismail *et al* est celui qui présentait la plus forte amélioration de MAPE et RMSE (**Tableau 7**).

### Patients ≥ 3 dosages

n = 28	MPE avec 1	MPE avec 2	MPE avec 1	MPE avec 2		
	concentration	concentrations	concentration	concentrations		
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	-47,7%	-38,1%	-59,7%	-53,2%		
Ng et al	-9,2%	<b>1,9%</b>	<b>-5,8%</b>	<b>3,3%</b>		
Olmos et al	<b>1,7%</b>	4,8%	29,4%	25,8%		
Ismail et al	-43,3%	-40,1%	-46,3%	-42,3%		
Dailly et al	-26,9%	-16,4%	Pas d'étude de la clozapine			
Shang et al	-31,4%	-21,2%				

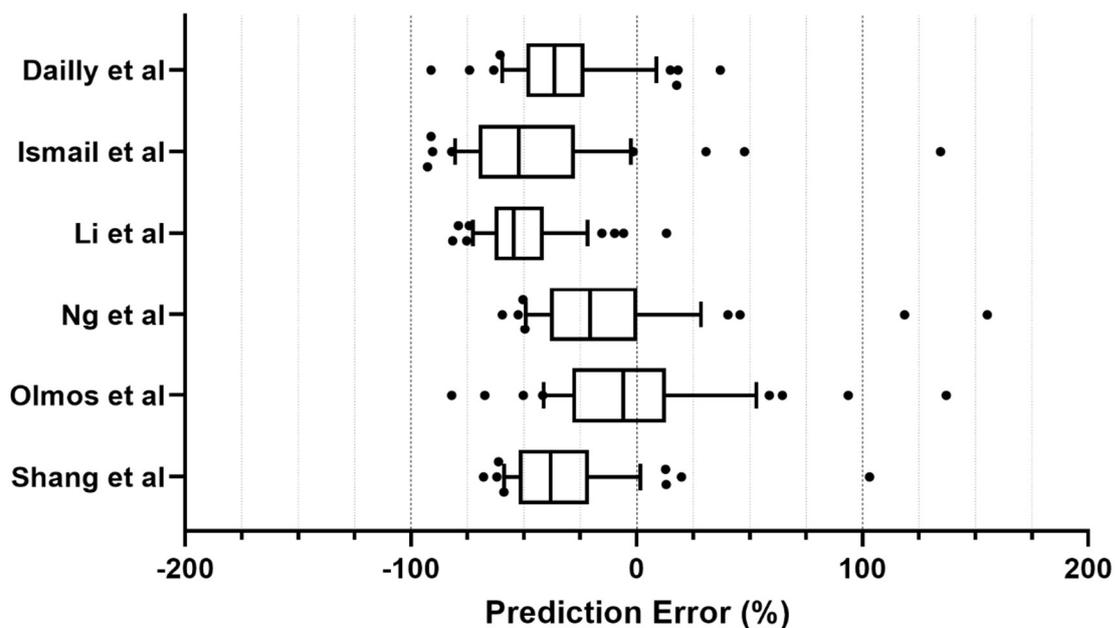
n = 28	MAPE avec 1	MAPE avec 2	Différences des	MAPE avec 1	MAPE avec 2	Différences des
	concentration	concentrations	MAPE	concentration	concentrations	MAPE
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	47,7%	42,3%	5,4%	59,7%	53,2%	<b>6,6%</b>
Ng et al	29,9%	33,1%	-3,2%	<b>20,5%</b>	<b>23,5%</b>	-2,9%
Olmos et al	<b>27,3%</b>	<b>30,4%</b>	-3,1%	39,1%	35,4%	3,8%
Ismail et al	55,1%	43,5%	<b>11,5%</b>	49,4%	45,6%	3,8%
Dailly et al	32,3%	34,1%	-1,8%	Pas d'étude de la clozapine		
Shang et al	34,6%	32,6%	2,1%			

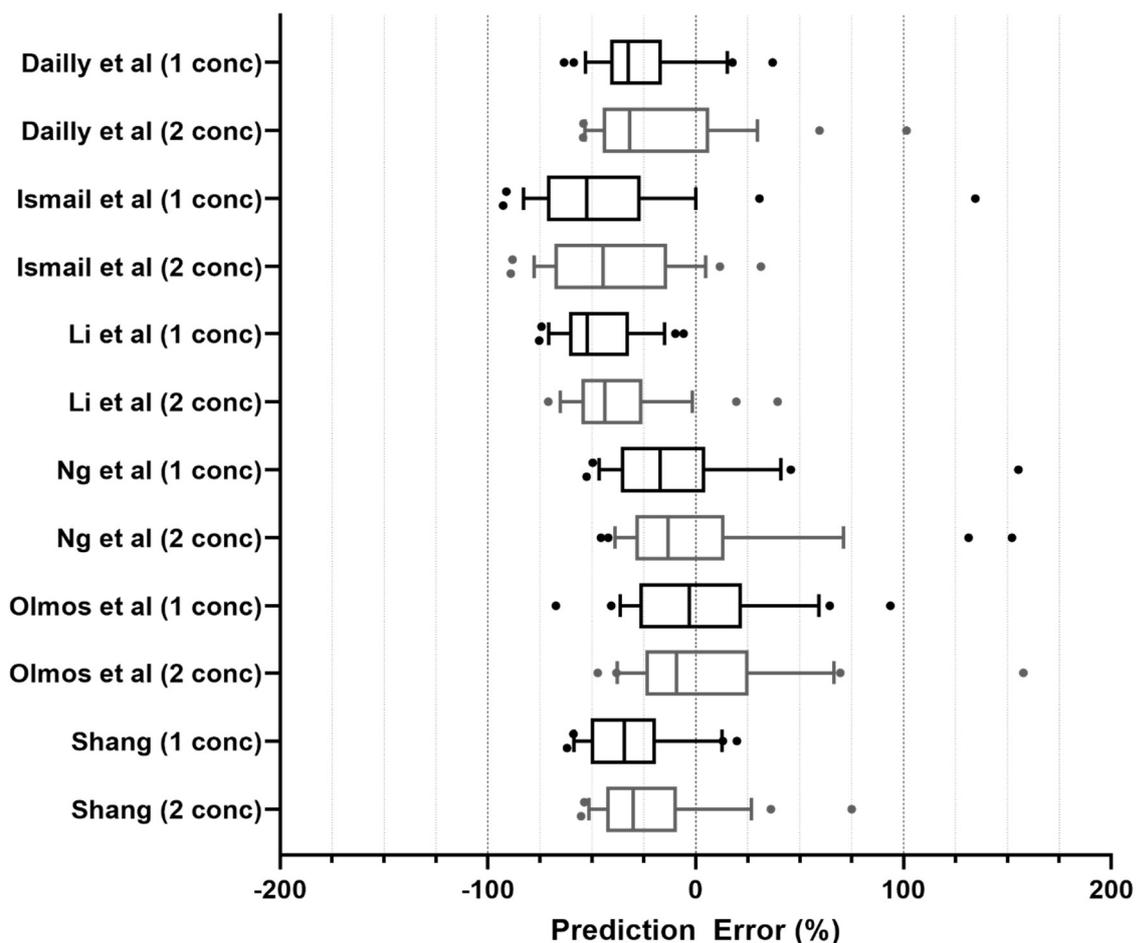
n = 28	RMSE avec 1	RMSE avec 2	Différences des	RMSE avec 1	RMSE avec 2	Différences des
	concentration	concentrations	RMSE	concentration	concentrations	RMSE
	Clozapine			Norclozapine		
Li et al	51,2%	45,8%	5,4%	62,1%	56,4%	<b>5,7%</b>
Ng et al	41,4%	47,3%	-5,9%	<b>24,0%</b>	<b>32,9%</b>	-9,0%
Olmos et al	<b>35,1%</b>	43,1%	-8,0%	48,8%	51,3%	-2,5%
Ismail et al	62,0%	51,0%	<b>11,0%</b>	55,8%	52,8%	3,0%
Dailly et al	36,0%	39,8%	-3,8%	Pas d'étude de la clozapine		
Shang et al	38,2%	<b>36,7%</b>	1,5%			

**Tableau 7 :** Tableaux de synthèse des métriques calculées, après exclusion du patient n°32, à partir d'estimations effectuées avec une puis deux concentrations observées fournies a priori.

Les erreurs de prédictions sont représentées dans les **Figure 13** et **Figure 14**.



**Figure 13 :** Représentation en boxplot de la répartition des valeurs de PE (%) à partir d'estimations effectuées avec une concentration fournie a priori sur la cohorte entière.



**Figure 14 :** Représentation en boxplot de la répartition des valeurs de PE (%) avec une puis deux concentrations observées fournies a priori pour les patients ayant au moins trois dosages.

## DISCUSSION

---

L'objectif de cette étude était de sélectionner le (ou les) modèle(s) de pharmacocinétique de population de Clozapine de la littérature ayant la (les) meilleure(s) capacité de prédiction des concentrations chez les patients. Pour cela, après avoir constitué une cohorte de patients, des modèles de popPK ont été sélectionnés parmi ceux disponibles dans la littérature. Ces modèles ont été testés grâce à la cohorte constituée en amont afin de déterminer leurs capacités de prédiction.

Tout d'abord, la cohorte de cette étude est composée majoritairement d'homme, avec un sex ratio de 3:1. Il y a également une majorité de patients fumeurs, avec 34 patients fumeurs contre 11 non-fumeurs. Parmi les patients fumeurs, une grande majorité d'homme est à nouveau retrouvée, avec 29 hommes pour cinq femmes (sex ratio de 7,25:1). Cette cohorte est un bon reflet de la réalité, avec une majorité d'hommes fumeurs (64,4% de la cohorte)<sup>[3,5-7,84]</sup>. La forte présence de patients fumeurs dans la cohorte de cette étude peut s'expliquer par la tendance des patients psychotiques à la consommation de toxiques, notamment le tabac fréquemment associé au cannabis<sup>[4,84,85]</sup>. Néanmoins, ces inégalités engendrent la création d'une cohorte hétérogène ne permettant pas de tester uniformément les modèles de prédiction

Concernant les modèles retenus de la littérature, il existe une grande hétérogénéité dans la construction des modèles évalués. Sur les six modèles sélectionnés, quatre sont issues d'études rétrospectives (67%). Une étude rétrospective se base sur des données antérieures à l'étude, issues de STP, donc les informations peuvent être lacunaires, c'est-à-dire que les informations peuvent être manquantes d'un dosage à un autre, et la quantité de dosages est variable d'un patient à un autre. Les concentrations disponibles sont principalement des concentrations résiduelles avec peu de concentrations sur la phase de distribution, il est donc difficile de déterminer un modèle bicompartimental avec une étude rétrospective. Ce type d'étude permet une bonne estimation de la variabilité interindividuelle (quantité de patients importante) mais une mauvaise estimation du profil d'un patient (faible quantité de dosage par patient). A l'inverse, une étude prospective permet un travail sur des cinétiques complètes où le suivi des patients est suffisamment encadré afin de limiter les biais sur les heures de prise et les heures de prélèvement par exemple. La mise en place de ce type d'étude est néanmoins plus longue et coûteuse et génère une quantité de données généralement plus limitée. Toutefois, une étude prospective permet une bien meilleure estimation du profil d'un patient, mais

potentiellement une mauvaise estimation de la variabilité interindividuelle de par la taille limitée de la cohorte de patient. La cohorte constituée pour cette étude est également une cohorte rétrospective.

Parmi les données collectées, on retrouve les informations issues du bon de demande de dosage de la concentration résiduelle en clozapine, à savoir la posologie, la date et heure de prélèvement sanguin et de dernière prise médicamenteuse. Lorsque cette dernière n'était pas fournie, la date et heure théorique de dernière administration médicamenteuse était utilisée. Ces bons étant remplis manuellement par le médecin et/ou l'infirmier(e), une erreur de retranscription est possible ce qui induit un biais. En effet, une erreur de renseignement peut amener à tort à considérer une concentration en médicament obtenue comme aberrante par rapport au moment de prélèvement. Ces résultats discordants sont visibles sur certains profils cinétiques, où certaines concentrations ont davantage l'allure d'une concentration au pic qu'une concentration résiduelle. Par ailleurs, l'adhésion thérapeutique des patients schizophrènes est un enjeu majeur dans leur prise en charge, l'objectif étant la bonne observance du traitement médicamenteux. Toutefois, l'inobservance est un risque constant et est une des étiologies principales de rechutes. Selon certaines études, l'arrêt des traitements antipsychotiques multiplierait par trois à cinq le risque de rechute<sup>[86,87]</sup>. L'inobservance serait responsable de 40% d'entre elles<sup>[85]</sup>. Néanmoins, bien que ce risque soit connu, il reste difficile à dépister et à prévenir. Ainsi, cette inobservance représente un biais important, pouvant, là aussi, influencer sur les taux plasmatiques observées. En effet, la demi-vie de la clozapine est suffisamment courte pour qu'un saut de prise ait une conséquence directe sur l'exposition d'un patient.

Parmi les modèles retenus, une grande diversité de modèle structurel est observée. Le choix du modèle doit être le plus adapté à la situation étudiée. Le STP de la clozapine s'intéressant au ratio norclozapine/clozapine, l'incorporation de l'approche parent-métabolite présente un intérêt. L'hétérogénéité des modèles parent/métabolite présent dans les modèles peut être reliée au manque de consensus sur la pharmacocinétique de la clozapine (prise en compte d'un effet de premier passage, voies et formes d'excrétion, métabolisation complète...). Cette approche est donc intéressante, mais peut également induire à davantage de biais si la construction de ce modèle est trop éloignée de la réalité. Les modèles comme ceux de Shang *et al* et Dailly *et al* travaillant uniquement sur la clozapine ne sont pourtant pas dénués d'intérêt, dans le sens où l'activité thérapeutique est détenue par la molécule parent (l'intervalle thérapeutique n'est défini que pour la clozapine), l'activité de la norclozapine étant considérée comme négligeable<sup>[29]</sup>.

La population utilisée pour la mise au point du modèle est primordiale. D'une part, la taille d'échantillon utilisé pour la mise au point du modèle a son importance. Plus l'échantillon utilisé est de taille importante, plus la probabilité qu'il soit représentatif de la population générale est importante et plus le modèle sera considéré comme potentiellement généralisable. D'autre part, le type de population utilisé est une notion également importante. Si un modèle est construit à partir d'une population spécifique, il sera difficilement généralisable si l'origine ethnique a une influence sur les prédictions. Comme exemple, des études montrent une différence entre la population asiatique et caucasienne dans le métabolisme de la clozapine<sup>89-91</sup>. Cette différence serait retrouvée au niveau génétique, notamment sur l'activité des cytochromes<sup>89</sup>. Ainsi, le fait que les modèles de Li *et al* et Shang *et al* soient construits à partir d'une population chinoise peut expliquer qu'ils ne soient pas les plus adaptés à la cohorte constituée de cette étude.

Enfin, la variabilité interindividuelle, et l'erreur résiduelle doivent être le plus bas possible pour un modèle optimal. Des valeurs élevées sont le reflet d'un modèle qui ne décrit pas de façon fiable les profils cinétiques et présentent donc un risque d'erreur sur l'estimation des concentrations.

Il est décrit dans la littérature que la variabilité inter et intra-individuelle des concentrations en clozapine serait liée à la variabilité inter et intra-individuelle de l'activité du CYP1A2<sup>93,94</sup>. L'étude du ratio norclozapine/clozapine serait d'ailleurs un outil intéressant dans la mesure de cette activité<sup>28,43,51</sup>. L'ajout de covariables influençant l'activité de ce cytochrome dans un modèle permettrait donc de se rapprocher de la réalité. Il n'existe cependant pas d'homogénéité dans le choix des covariables étudiées et/ou sélectionnées comme impactant significativement les paramètres pharmacocinétiques dans les modèles étudiés. Parmi les covariables étudiées dans la littérature, deux sont considérées comme ayant un impact significatif sur le CYP1A2 : le sexe et le statut tabagique. En effet, les femmes présenteraient une plus faible activité de ce cytochrome que les hommes, bien que la différence soit variable selon les études<sup>95,96</sup>. Comme indiqué précédemment, la faible représentation des femmes dans la cohorte ne permet pas de tester pleinement les capacités de prédiction des modèles pour cette population. D'autre part, la consommation de tabac augmenterait également significativement l'activité de ce cytochrome. La covariable liée au statut tabagique est construite sur la dualité fumeur/non-fumeur. Cependant, certaines études montrent que l'induction du CYP1A2 serait proportionnelle à la quantité de tabac consommée. Hiemke *et al* définit la quantité de tabac consommée jugée suffisante pour influencer significativement sur ce cytochrome à 10 cigarettes

par jour, avec un retour à une activité basale dans les trois jours après arrêt de la consommation tabagique<sup>[44]</sup>. Néanmoins, dans la constitution des modèles testés incluant cette covariable, seul le statut tabagique est pris en compte, sans considération de la quantité consommée. La cohorte de l'étude a été constituée en se basant sur le dossier médical des patients (anamnèse, observation médicale et paramédicale...). Toutefois, ces informations demeurent lacunaires et potentiellement obsolètes, et ne permettent pas un suivi précis de la réelle consommation de tabac des patients schizophrènes. Cette consommation est, en demeurant, variable dans le temps et difficile à quantifier, influencée par l'état clinique du patient, ses antécédents, ainsi que ses fréquentations. La variabilité interindividuelle de l'activité du CYP1A2 peut également être influencée par des facteurs génétiques (origine ethnique, polymorphisme du cytochrome...). Comme le suggère le modèle d'Ismail *et al*, l'âge serait également un facteur qui influencerait sur la clairance de la clozapine, contribuant à sa variabilité interindividuelle. Il existerait une diminution exponentielle de la clairance de la clozapine à partir de l'âge de 39 ans<sup>[94]</sup>. Cependant, l'impact de cette covariable reste peu mise en évidence dans la littérature. Certaines études s'intéressent également à l'influence de l'inflammation sur le taux plasmatiques en clozapine, avec l'observation d'une augmentation des concentrations plasmatiques en raison d'une diminution de l'expression et de l'activité des principaux cytochromes, dont le CYP1A2<sup>[95]</sup>. Enfin, de par sa forte liaison aux protéines plasmatiques, l'impact du taux d'albumine pourrait avoir une influence sur les concentrations mesurées en clozapine. Ainsi, une hypoalbuminémie serait associée à une diminution du taux plasmatique en clozapine<sup>[98,99]</sup>. Ces évolutions ne sont cependant pas corrélées à une variation de l'activité de ce médicament. En effet, la concentration libre en clozapine, forme pharmacologiquement active, elle reste inchangée dans ce cas.

Les métriques calculées sont informatives sur les capacités prédictives des modèles. La MPE est une métrique permettant de déterminer la tendance de prédiction d'un modèle. Plus la valeur de MPE est proche de 0, plus la prédiction est exacte. Une valeur de MPE négative sous-entend une sous-estimation et inversement. En prenant la totalité de la cohorte en considération, la majorité des modèles présentent une MPE négative et inférieur à -20%. Il y a donc une forte tendance à la sous-estimation des concentrations en clozapine et norclozapine par les modèles. Seuls les modèles de Olmos *et al* et Ng *et al* présentent une différence d'estimation de la concentration en clozapine proche de 0, avec une légère surestimation en clozapine de 2,3% pour Olmos *et al* ainsi qu'une légère sous-estimation de 7,9% pour Ng *et al*. Seul le modèle de Olmos *et al* présente une surestimation de 36,1% en norclozapine. Le passage d'une à deux

concentrations fournies a priori ne semble corriger que l'estimation des modèles travaillant sur la clozapine seule, les valeurs de MPE passant respectivement pour le modèle de Dailly *et al* et celui de Shang *et al* de 22,3% à 5,6% et de 25,6% à 9,2%. Concernant les modèles parent-métabolite, il n'y a pas de franche amélioration des valeurs de MPE, voire une dégradation pour les modèles d'Olmos *et al* et de Ng *et al*. Cette tendance globale à la sous-estimation est visible grâce aux représentations des paires de concentrations observées et estimées. En effet, on observe des courbes de tendances en dessous de la droite d'identité pour les modèles de Li *et al*, Ismail *et al*, Dailly *et al* et Shang *et al*, représentant donc une sous-estimation. Concernant le modèle d'Ismail *et al*, la courbe de tendance observée a une pente proche de 0, ce qui indique une indépendance entre les concentrations observées et estimées. Cela signifie que, graphiquement, peu importe la valeur de la (des) concentration(s) fournies, les valeurs des concentrations estimées seront similaires. Les courbes de tendances d'Olmos *et al* et Ng *et al* sont centrées sur la droite d'identité mais présentent une pente inférieure à un. Une correction des concentrations estimée peut être envisagée afin de se rapprocher des concentrations observées. Cette correction peut être additive dans le cas d'une sous-estimation par exemple, où la courbe de tendance est visuellement en dessous de la droite d'identité, mais dont la pente est proche de 1. Elle peut également être proportionnelle dans le cas où la courbe de tendance semble être visuellement similaire à la droite d'identité, mais dont la pente est inférieure à 1. Elle peut également être mixte. Cette correction reste néanmoins théorique et n'est pas garant de précision.

La MAPE et le RMSE sont deux métriques représentant la dispersion des estimations. Plus leur valeur est proche de 0, moins les estimations sont disparates et sont proches de la tendance. Ces métriques sont toujours positives. Bien que leur utilisation soit assez similaire et que leurs valeurs peuvent être significativement proches, le RMSE se différencie de la MAPE par sa sensibilité plus forte aux valeurs aberrantes de par son élévation au carré. En prenant la totalité de la cohorte en considération, tous les modèles présentent, pour la clozapine, un MAPE et RMSE supérieur à 30%. Ce résultat indique une grande dispersion dans les résultats obtenus. Le passage à deux concentrations fournies n'améliore significativement ces deux métriques que pour le modèle d'Ismail *et al*. A l'inverse, les autres modèles voient leurs métriques augmenter, voire doubler. C'est le cas du RMSE des modèles de Ng *et al* et Olmos *et al*. L'ajout de données a priori empire donc la capacité de prédiction de la majorité des modèles. Cette observation reste cohérente avec la présence d'un patient ayant des données aberrantes (patient n°32). Le soustraire des résultats permet une diminution du MAPE et RMSE avec notamment un passage

en dessous de 30% de MAPE pour le modèle d'Olmos *et al.* Le passage à deux concentrations fournies n'améliore toujours pas les capacités de prédictions, hormis celles du modèle d'Ismail *et al.*, mais génère des métriques similaires qu'avec une seule concentration fournie, y compris pour les modèles de Ng *et al.* et Olmos *et al.* Cela confirme bien qu'un patient aux résultats aberrants génère de la dispersion et augmente donc significativement les valeurs de MAPE et RMSE. L'absence d'amélioration des capacités de prédictions peut ainsi s'expliquer par la présence de patients aberrants influençant plus discrètement les résultats, et dont l'aberration pourrait provenir de diverses sources de biais précédemment décrites.

# CONCLUSION

---

“*Tous les modèles sont faux, mais certains sont utiles.*” George Box, Norman R. Draper (1987). *Modèles empiriques de construction et surfaces de réaction*, Wiley.

En conclusion, il est difficile de discriminer un modèle réellement pertinent et utilisable en routine en tant qu’outil dans l’adaptation posologique des traitements par clozapine. Le comportement des modèles popPK testés à l’aide d’une base de données externe sont assez disparates et ne permettent pas de déterminer un modèle meilleur qu’un autre, mais plutôt « moins pire ». Toutefois, le modèle d’Olmos *et al* est celui qui présente les meilleures performances parmi ceux testés.

De manière générale, il serait intéressant d’améliorer les modèles popPK disponibles, soit en y incorporant de nouvelles covariables, peu étudiées à ce jour, tel que l’influence de l’albumine, l’étude pharmacogénétique dans le but d’obtenir le profil génétique d’un patient donné, l’influence des co-prescriptions, soit en d’affinant l’utilisation des covariables aujourd’hui largement connues. Enfin, espérer obtenir un seul modèle adapté à tout type de patient (one size fits all) est assez utopique devant la complexité du profil de la clozapine. Il serait intéressant d’envisager l’utilisation de plusieurs modèles popPK adaptés à des sous-populations/situations différentes, afin d’optimiser les estimations souhaitées.

Ce travail est donc un état des lieux des connaissances et des modèles disponibles dans la littérature et représente un point de départ dans l’élaboration d’un outil utilisable en routine par les cliniciens. Une correction du modèle d’Olmos pourrait être envisagée, en vue d’améliorer ses performances et, ainsi, en faire un outil efficace dans l’optimisation des ajustements de dosage en clozapine.

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] C. Mané, « Influence du système d'oxygénation par membrane extracorporelle sur la pharmacocinétique de l'association Ceftolozane/Tazobactam », Paul Sabatier III, Toulouse, 2020.
- [2] P. G. Board et M. W. Anders, « Moonlighting in drug metabolism », *Drug Metabolism Reviews*, vol. 53, n° 1, p. 76-99, janv. 2021, doi: 10.1080/03602532.2020.1858857.
- [3] J. Y. Khokhar, A. M. Henricks, E. D. K. Sullivan, et A. I. Green, « Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective », in *Advances in Pharmacology*, vol. 82, Elsevier, 2018, p. 137-162. doi: 10.1016/bs.apha.2017.09.009.
- [4] K. Kleinhaus *et al.*, « Age, sex and first treatment of schizophrenia in a population cohort », *Journal of Psychiatric Research*, vol. 45, n° 1, p. 136-141, janv. 2011, doi: 10.1016/j.jpsychires.2010.05.010.
- [5] D. Cohen, « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Schizophrénie à début précoce », sept. 2022.
- [6] X. Li, W. Zhou, et Z. Yi, « A glimpse of gender differences in schizophrenia », *Gen Psych*, vol. 35, n° 4, p. e100823, août 2022, doi: 10.1136/gpsych-2022-100823.
- [7] A. Aleman, R. S. Kahn, et J.-P. Selten, « Sex Differences in the Risk of Schizophrenia: Evidence From Meta-analysis », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 60, n° 6, p. 565, juin 2003, doi: 10.1001/archpsyc.60.6.565.
- [8] P. Fernando, I. E. C. Sommer, et A. Hasan, « Do we need sex-oriented clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia? », *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 33, n° 3, p. 192-199, mai 2020, doi: 10.1097/YCO.0000000000000597.
- [9] A. Yang et S.-J. Tsai, « New Targets for Schizophrenia Treatment beyond the Dopamine Hypothesis », *IJMS*, vol. 18, n° 8, p. 1689, août 2017, doi: 10.3390/ijms18081689.
- [10] T. L. Schwartz, S. Sachdeva, et S. M. Stahl, « Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia », *Front. Pharmacol.*, vol. 3, 2012, doi: 10.3389/fphar.2012.00195.
- [11] S. J. Patel, S. Khan, S. M, et P. Hamid, « The Association Between Cannabis Use and Schizophrenia: Causative or Curative? A Systematic Review », *Cureus*, juill. 2020, doi: 10.7759/cureus.9309.
- [12] L. T. Betz, N. Penzel, et J. Kambeitz, « A network approach to relationships between cannabis use characteristics and psychopathology in the general population », *Sci Rep*, vol. 12, n° 1, p. 7163, mai 2022, doi: 10.1038/s41598-022-11092-0.
- [13] C. Hjorthøj *et al.*, « Association between cannabis use disorder and schizophrenia stronger in young males than in females », *Psychol. Med.*, p. 1-7, mai 2023, doi: 10.1017/S0033291723000880.
- [14] K. Hor et M. Taylor, « Review: Suicide and schizophrenia: a systematic review of rates and risk factors », *J Psychopharmacol*, vol. 24, n° 4\_suppl, p. 81-90, nov. 2010, doi: 10.1177/1359786810385490.
- [15] R. Tandon *et al.*, « Definition and description of schizophrenia in the DSM-5 », *Schizophrenia Research*, vol. 150, n° 1, p. 3-10, oct. 2013, doi: 10.1016/j.schres.2013.05.028.
- [16] G. F. Vaughan, D. M. Leiberman, et L. C. Cook, « CHLORPROMAZINE IN PSYCHIATRY », *The Lancet*, vol. 265, n° 6874, p. 1083-1087, mai 1955, doi: 10.1016/S0140-6736(55)90587-0.
- [17] R. R. Conley et D. L. Kelly, « Management of treatment resistance in schizophrenia », *Biological Psychiatry*, vol. 50, n° 11, p. 898-911, déc. 2001, doi: 10.1016/S0006-3223(01)01271-9.
- [18] A. J. Scheen, « A propos du concept de pharmacorésistance », *Revue Médicale Suisse*, vol. 13, n° 571, p. 1403-1404, 2017, doi: 10.53738/REVMED.2017.13.571.1403.
- [19] J. Kane, « Clozapine for the Treatment-Resistant Schizophrenic: A Double-blind Comparison With Chlorpromazine », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 45, n° 9, p. 789, sept. 1988, doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001.

- [20] J. Idänpään-Heikkilä, E. Alhava, M. Olkinuora, et I. Palva, « Letter: Clozapine and agranulocytosis », *Lancet*, vol. 2, n° 7935, p. 611, sept. 1975, doi: 10.1016/s0140-6736(75)90206-8.
- [21] A. de la Chapelle, C. Kari, M. Nurminen, et S. Hernberg, « Clozapine-induced agranulocytosis. A genetic and epidemiologic study », *Hum Genet*, vol. 37, n° 2, p. 183-194, juin 1977, doi: 10.1007/BF00393581.
- [22] D. M. Taylor, T. R. E. Barnes, et A. H. Young, *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 14th Edition*, 14<sup>e</sup> éd. in The maudsley prescribing guidelines series. Hoboken: John Wiley & Sons, 2021.
- [23] V. G. Masdrakis et D. S. Baldwin, « Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 69, p. 4-23, avr. 2023, doi: 10.1016/j.euroneuro.2022.12.011.
- [24] K. Kitagawa *et al.*, « Clozapine Once-Daily Versus Divided Dosing Regimen: A Cross-sectional Study in Japan », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 42, n° 2, p. 163-168, mars 2022, doi: 10.1097/JCP.0000000000001492.
- [25] H. Takeuchi *et al.*, « Clozapine administration in clinical practice: once-daily versus divided dosing », *Acta Psychiatr Scand*, vol. 134, n° 3, p. 234-240, sept. 2016, doi: 10.1111/acps.12593.
- [26] P. Seeman, « Atypical Neuroleptics Have Low Affinity for Dopamine D2 Receptors or Are Selective for D4 Receptors », *Neuropsychopharmacology*, vol. 16, n° 2, p. 93-110, févr. 1997, doi: 10.1016/S0893-133X(96)00187-X.
- [27] M. J. Durcanl, G. C. Rigdonl, M. H. Norman, et P. F. Morgan', « IS CLOZAPINE SELECTIVE FOR THE DOPAMINE D<sub>4</sub> RECEPTOR ? ».
- [28] P. Di Ciano, D. K. Grandy, et B. Le Foll, « Dopamine D4 Receptors in Psychostimulant Addiction », in *Advances in Pharmacology*, vol. 69, Elsevier, 2014, p. 301-321. doi: 10.1016/B978-0-12-420118-7.00008-1.
- [29] G. Schoretsanitis, J. M. Kane, C.-J. Ruan, E. Spina, C. Hiemke, et J. de Leon, « A comprehensive review of the clinical utility of and a combined analysis of the clozapine/norclozapine ratio in therapeutic drug monitoring for adult patients », *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 12, n° 7, p. 603-621, juill. 2019, doi: 10.1080/17512433.2019.1617695.
- [30] M. Royer, J. Lefebvre, J. Breton, A. Boursier, M. Compagnon, et D. Pons, « Incidence des neutropénies et agranulocytoses sous clozapine nécessitant un arrêt ou une surveillance particulière du traitement : étude rétrospective dans un établissement psychiatrique sur une période de 14 ans », *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, vol. 54, n° 3, p. 288-297, sept. 2019, doi: 10.1016/j.phclin.2019.03.006.
- [31] N. Kate, S. Grover, M. Aggarwal, P. Malhotra, et M. S. Sachdeva, « Clozapine associated thrombocytopenia », *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*, vol. 4, n° 2, p. 149-151, juin 2013, doi: 10.4103/0976-500X.110913.
- [32] J. M. Higgins, C. San, G. Lagnado, D. Chua, et T. Mihic, « Incidence and Management of Clozapine-Induced Myocarditis in a Large Tertiary Hospital », *Can J Psychiatry*, p. 070674371881605, janv. 2019, doi: 10.1177/0706743718816058.
- [33] K. Thomas, Sr Susan, et K. Jayaprakash, « Clozapine-induced cardiac failure », *Indian J Psychiatry*, vol. 48, n° 2, p. 128, 2006, doi: 10.4103/0019-5545.31607.
- [34] A. Borah, A. Kalita, et S. Dutta, « Clozapine-induced seizure », *Indian J Pharmacol*, vol. 51, n° 6, p. 410, 2019, doi: 10.4103/ijp.IJP\_403\_18.
- [35] F. Bogorni, F. F. Moreira, E. M. Pimentel, G. E. M. Grohs, et A. P. Diaz, « Amisulpride Augmentation for Clozapine-Refractory Positive Symptoms: Additional Benefit in Reducing Hypersialorrhea », *Case Reports in Psychiatry*, vol. 2015, p. 1-2, 2015, doi: 10.1155/2015/408179.
- [36] S. Gupta, U. Khastgir, M. Croft, et S. Roshny, « Management of clozapine-induced sialorrhoea », *BJPsych advances*, vol. 26, n° 2, p. 106-108, mars 2020, doi: 10.1192/bja.2019.58.
- [37] J. G. Dain, J. Nicoletti, et F. Ballard, « Biotransformation of clozapine in humans », *Drug Metab Dispos*, vol. 25, n° 5, p. 603-609, mai 1997.

- [38] M. J. Byerly et C. L. DeVane, « Pharmacokinetics of Clozapine and Risperidone: A Review of Recent Literature », *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 16, n° 2, p. 177-187, avr. 1996, doi: 10.1097/00004714-199604000-00010.
- [39] P. Gershkovich, O. Sivak, A. Sharma, A. M. Barr, R. Procyshyn, et K. M. Wasan, « Effect of hypertriglyceridemia on the pharmacokinetics and blood–brain barrier penetration of clozapine and norclozapine following administration to rats », *European Neuropsychopharmacology*, vol. 20, n° 8, p. 545-552, août 2010, doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.01.002.
- [40] L. Bertilsson *et al.*, « Clozapine disposition covaries with CYP1A2 activity determined by a caffeine test. », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 38, n° 5, p. 471-473, nov. 1994, doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04385.x.
- [41] Schaber, Stevens, Gaertner, Dietz, et Breyer-Pfaff, « Pharmacokinetics of clozapine and its metabolites in psychiatric patients: plasma protein binding and renal clearance », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 46, n° 5, p. 453-459, nov. 1998, doi: 10.1046/j.1365-2125.1998.00822.x.
- [42] M. Jerling, Y. Merlé, F. Mentré, et A. Mallet, « Population pharmacokinetics of clozapine evaluated with the nonparametric maximum likelihood method », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 44, n° 5, p. 447-453, nov. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00606.x.
- [43] B. Eiermann, G. Engel, I. Johansson, U. M. Zanger, et L. Bertilsson, « The involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in the metabolism of clozapine », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 44, n° 5, p. 439-446, nov. 1997, doi: 10.1046/j.1365-2125.1997.t01-1-00605.x.
- [44] C. Hiemke *et al.*, « Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 », *Pharmacopsychiatry*, vol. 51, n° 01/02, p. 9-62, janv. 2018, doi: 10.1055/s-0043-116492.
- [45] H. Weigmann et C. Hiemke, « Determination of clozapine and its major metabolites in human serum using automated solid-phase extraction and subsequent isocratic high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection », *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, vol. 583, n° 2, p. 209-216, déc. 1992, doi: 10.1016/0378-4347(92)80554-4.
- [46] G. Lin, G. McKay, J. W. Hubbard, et K. K. Midha, « Decomposition of Clozapine-N-Oxide in the Qualitative and Quantitative Analysis of Clozapine and its Metabolites », *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 83, n° 10, p. 1412-1417, oct. 1994, doi: 10.1002/jps.2600831010.
- [47] S. A. Volpicelli *et al.*, « Determination of clozapine, norclozapine, and clozapine-N-oxide in serum by liquid chromatography », *Clin Chem*, vol. 39, n° 8, p. 1656-1659, août 1993.
- [48] M. W. Jann, S. R. Grimsley, E. C. Gray, et W.-H. Chang, « Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Clozapine », *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 24, n° 2, p. 161-176, févr. 1993, doi: 10.2165/00003088-199324020-00005.
- [49] M. G. Choc *et al.*, « Single- vs multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in psychiatric patients », *Pharm Res*, vol. 7, n° 4, p. 347-351, avr. 1990, doi: 10.1023/a:1015859103824.
- [50] C. Guitton, J.-M. Kinowski, M. Abbar, P. Chabrand, et F. Bressolle, « Clozapine and Metabolite Concentrations during Treatment of Patients with Chronic Schizophrenia », *The Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 39, n° 7, p. 721-728, juill. 1999, doi: 10.1177/00912709922008245.
- [51] S. G. Potkin *et al.*, « Plasma clozapine concentrations predict clinical response in treatment-resistant schizophrenia », *J Clin Psychiatry*, vol. 55 Suppl B, p. 133-136, sept. 1994.
- [52] E. Dailly *et al.*, « Evidence from a population pharmacokinetics analysis for a major effect of CYP1A2 activity on inter- and intraindividual variations of clozapine clearance », *Biological Psychiatry*, 2002.
- [53] V. Özdemir *et al.*, « CYP1A2 Activity as Measured by a Caffeine Test Predicts Clozapine and Active Metabolite Norclozapine Steady-State Concentration in Patients With Schizophrenia », *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 21, n° 4, p. 398-407, août 2001, doi: 10.1097/00004714-200108000-00007.

- [54] J. H. Lin et A. Y. H. Lu, « Inhibition and Induction of Cytochrome P450 and the Clinical Implications »:, *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 35, n° 5, p. 361-390, 1998, doi: 10.2165/00003088-199835050-00003.
- [55] M. Jerling, L. Lindström, U. Bondesson, et L. Bertilsson, « Fluvoxamine Inhibition and Carbamazepine Induction of the Metabolism of Clozapine: Evidence from a Therapeutic Drug Monitoring Service », *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 16, n° 4, p. 368-374, août 1994, doi: 10.1097/00007691-199408000-00006.
- [56] M. Chetty et M. Murray, « CYP-Mediated Clozapine Interactions: How Predictable Are They? », *CDM*, vol. 8, n° 4, p. 307-313, mai 2007, doi: 10.2174/138920007780655469.
- [57] P. Baumann *et al.*, « The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines: focus on therapeutic monitoring of antidepressants », *Dialogues in Clinical Neuroscience*, vol. 7, n° 3, p. 231-247, sept. 2005, doi: 10.31887/DCNS.2005.7.3/pbaumann.
- [58] J.-S. Kang et M.-H. Lee, « Overview of Therapeutic Drug Monitoring », *Korean J Intern Med*, vol. 24, n° 1, p. 1, 2009, doi: 10.3904/kjim.2009.24.1.1.
- [59] F. Tralongo, C. Konecki, C. Feliu, A. Kaladjian, et Z. Djerada, « Association Between Clozapine Plasma Concentrations and Treatment Response: A Systematic Review, Meta-analysis and Individual Participant Data Meta-analysis », *Clin Pharmacokinet*, vol. 62, n° 6, p. 807-818, juin 2023, doi: 10.1007/s40262-023-01247-1.
- [60] C. VanderZwaag, M. McGee, J. P. McEvoy, O. Freudenreich, W. H. Wilson, et T. B. Cooper, « Response of patients with treatment-refractory schizophrenia to clozapine within three serum level ranges », *Am J Psychiatry*, vol. 153, n° 12, p. 1579-1584, déc. 1996, doi: 10.1176/ajp.153.12.1579.
- [61] D.-W. Shang *et al.*, « Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Model of Clozapine for Characterizing the Relationship Between Accumulated Exposure and PANSS Scores in Patients With Schizophrenia », *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 36, n° 3, p. 378-386, juin 2014, doi: 10.1097/FTD.0000000000000014.
- [62] V. Pilla Reddy *et al.*, « Pharmacokinetic–pharmacodynamic modeling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia Part I: The use of PANSS total score and clinical utility », *Schizophrenia Research*, vol. 146, n° 1-3, p. 144-152, mai 2013, doi: 10.1016/j.schres.2013.02.011.
- [63] V. Pilla Reddy *et al.*, « Pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling of antipsychotic drugs in patients with schizophrenia: Part II: The use of subscales of the PANSS score », *Schizophrenia Research*, vol. 146, n° 1-3, p. 153-161, mai 2013, doi: 10.1016/j.schres.2013.02.010.
- [64] et al Fleischhacker, « Factors Influencing Compliance in Schizophrenia Patients », 2003.
- [65] M. Oehl, M. Hummer, et W. W. Fleischhacker, « Compliance with antipsychotic treatment », *Acta Psychiatr Scand*, vol. 102, n° 407, p. 83-86, déc. 2000, doi: 10.1034/j.1600-0447.2000.00016.x.
- [66] M. Thorup et R. Fog, « Clozapine treatment of schizophrenic patients - PLASMA CONCENTRATION AND COAGULATION FACTORS », *Acta Psychiatr Scand*, vol. 55, n° 2, p. 123-126, févr. 1977, doi: 10.1111/j.1600-0447.1977.tb00148.x.
- [67] P. J. Perry, D. D. Miller, S. V. Arndt, et R. J. Cadoret, « Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients », *Am J Psychiatry*, vol. 148, n° 2, p. 231-235, févr. 1991, doi: 10.1176/ajp.148.2.231.
- [68] M. Hasegawa, R. Gutierrez-Esteinou, L. Way, et H. Y. Meltzer, « Relationship between clinical efficacy and clozapine concentrations in plasma in schizophrenia: effect of smoking », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 13, n° 6, p. 383-390, déc. 1993.
- [69] H.-C. Liu, W.-H. Chang, F.-C. Wei, S.-K. Lin, S.-K. Lin, et M. W. Jann, « Monitoring of Plasma Clozapine Levels and Its Metabolites in Refractory Schizophrenic Patients »:, *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 18, n° 2, p. 200-207, avr. 1996, doi: 10.1097/00007691-199604000-00015.
- [70] E. Spina *et al.*, « Relationship between plasma concentrations of clozapine and norclozapine and therapeutic response in patients with schizophrenia resistant to conventional neuroleptics », *Psychopharmacology*, vol. 148, n° 1, p. 83-89, janv. 2000, doi: 10.1007/s002130050028.

- [71] K. Broich, S. Heinrich, et A. Marneros, « Acute Clozapine Overdose: Plasma Concentration and Outcome », *Pharmacopsychiatry*, vol. 31, n° 04, p. 149-151, juill. 1998, doi: 10.1055/s-2007-979318.
- [72] D. J. Freeman et L. K. Oyewumi, « Will Routine Therapeutic Drug Monitoring Have a Place in Clozapine Therapy? »: *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 32, n° 2, p. 93-100, févr. 1997, doi: 10.2165/00003088-199732020-00001.
- [73] C. Greenwood-Smith, D. I. Lubman, et D. J. Castle, « Serum Clozapine Levels: A Review of Their Clinical Utility », *J Psychopharmacol*, vol. 17, n° 2, p. 234-238, juin 2003, doi: 10.1177/0269881103017002014.
- [74] M. Sabaawi, N. N. Singh, et J. De Leon, « Guidelines for the use of clozapine in individuals with developmental disabilities », *Research in Developmental Disabilities*, vol. 27, n° 3, p. 309-336, mai 2006, doi: 10.1016/j.ridd.2005.05.002.
- [75] D. R. A. Uges, K. Boom, G. D. Wientjes, et J. Versteeg, « Therapeutic Drug Monitoring of Clozapine: An Unexpected Outcome »: *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 22, n° 3, p. 323-324, juin 2000, doi: 10.1097/00007691-200006000-00015.
- [76] T. Sathienluckana *et al.*, « Comparison of the Effectiveness and Safety of Clozapine Between Once-Daily and Divided Dosing Regimen in Patients With Treatment-Resistant Schizophrenia », *Ann Pharmacother*, p. 10600280231201708, sept. 2023, doi: 10.1177/10600280231201708.
- [77] N. Kuzo *et al.*, « Clozapine once- versus multiple-daily dosing: a two-center cross-sectional study, systematic review and meta-analysis », *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, vol. 273, n° 7, p. 1567-1578, oct. 2023, doi: 10.1007/s00406-022-01542-1.
- [78] C. Leven, A. Coste, et C. Mané, « Free and Open-Source Posology Software for Bayesian Dose Individualization: An Extensive Validation on Simulated Data », *Pharmaceutics*, vol. 14, n° 2, p. 442, févr. 2022, doi: 10.3390/pharmaceutics14020442.
- [79] O. Albitar, S. N. Harun, H. Zainal, B. Ibrahim, et S. M. Sheikh Ghadzi, « Population Pharmacokinetics of Clozapine: A Systematic Review », *BioMed Research International*, vol. 2020, p. 1-10, janv. 2020, doi: 10.1155/2020/9872936.
- [80] A. Lereclus *et al.*, « Towards Precision Dosing of Clozapine in Schizophrenia: External Evaluation of Population Pharmacokinetic Models and Bayesian Forecasting », *Therapeutic Drug Monitoring*, vol. 44, n° 5, p. 674-682, oct. 2022, doi: 10.1097/FTD.0000000000000987.
- [81] T. Haslemo, P. H. Eikeseth, L. Tanum, E. Molden, et H. Refsum, « The effect of variable cigarette consumption on the interaction with clozapine and olanzapine », *Eur J Clin Pharmacol*, vol. 62, n° 12, p. 1049-1053, nov. 2006, doi: 10.1007/s00228-006-0209-9.
- [82] D. F. Zullino, D. Delessert, C. B. Eap, M. Preisig, et P. Baumann, « Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine »: *International Clinical Psychopharmacology*, vol. 17, n° 3, p. 141-143, mai 2002, doi: 10.1097/00004850-200205000-00008.
- [83] D. G. Robinson *et al.*, « Predictors of Treatment Response From a First Episode of Schizophrenia or Schizoaffective Disorder », *AJP*, vol. 156, n° 4, p. 544-549, avr. 1999, doi: 10.1176/ajp.156.4.544.
- [84] W. S. Fenton, C. R. Blyler, et R. K. Heinssen, « Determinants of Medication Compliance in Schizophrenia: Empirical and Clinical Findings », *Schizophrenia Bulletin*, vol. 23, n° 4, p. 637-651, janv. 1997, doi: 10.1093/schbul/23.4.637.
- [85] P. J. Weiden, C. Kozma, A. Grogg, et J. Locklear, « Partial Compliance and Risk of Rehospitalization Among California Medicaid Patients With Schizophrenia », *PS*, vol. 55, n° 8, p. 886-891, août 2004, doi: 10.1176/appi.ps.55.8.886.
- [86] G. Schoretsanitis *et al.*, « European Whites May Need Lower Minimum Therapeutic Clozapine Doses Than Those Customarily Proposed », *J Clin Psychopharmacol*, vol. 41, n° 2, p. 140-147, mars 2021, doi: 10.1097/JCP.0000000000001341.
- [87] H. Ammar *et al.*, « Clinical and genetic influencing factors on clozapine pharmacokinetics in Tunisian schizophrenic patients », *Pharmacogenomics J*, vol. 21, n° 5, p. 551-558, oct. 2021, doi: 10.1038/s41397-021-00231-x.

- [88] J. de Leon, « Reflections on the Lack of Consideration of Ethnic Ancestry to Stratify Clozapine Dosing », *Psychiatry Investig*, vol. 20, n° 3, p. 183-195, mars 2023, doi: 10.30773/pi.2022.0293.
- [89] R. L. Smith *et al.*, « Identification of a novel polymorphism associated with reduced clozapine concentration in schizophrenia patients—a genome-wide association study adjusting for smoking habits », *Transl Psychiatry*, vol. 10, n° 1, p. 198, juin 2020, doi: 10.1038/s41398-020-00888-1.
- [90] M. Kurz, M. Hummer, G. Kemmler, I. Kurzthaler, A. Saria, et W. W. Fleischhacker, « Long-term pharmacokinetics of clozapine », *Br J Psychiatry*, vol. 173, n° 4, p. 341-344, oct. 1998, doi: 10.1192/bjp.173.4.341.
- [91] F. J. Diaz, J. de Leon, R. C. Josiassen, T. B. Cooper, et G. M. Simpson, « Plasma clozapine concentration coefficients of variation in a long-term study », *Schizophrenia Research*, vol. 72, n° 2-3, p. 131-135, janv. 2005, doi: 10.1016/j.schres.2004.03.017.
- [92] E. Tanaka, « Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance », *J Clin Pharm Ther*, vol. 24, n° 5, p. 339-346, oct. 1999, doi: 10.1046/j.1365-2710.1999.00246.x.
- [93] D.-S. Ou-Yang *et al.*, « Phenotypic polymorphism and gender-related differences of CYP1A2 activity in a Chinese population: Polymorphism and gender differences of CYP1A2 », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 49, n° 2, p. 145-151, févr. 2000, doi: 10.1046/j.1365-2125.2000.00128.x.
- [94] Z. Ismail *et al.*, « Age and Sex Impact Clozapine Plasma Concentrations in Inpatients and Outpatients With Schizophrenia », *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, vol. 20, n° 1, p. 53-60, janv. 2012, doi: 10.1097/JGP.0b013e3182118318.
- [95] A. Chavant, E. Gautier-Veyret, S. Chhun, R. Guilhaumou, et F. Stanke-Labesque, « Modifications pharmacocinétiques liées à une infection aiguë. Exemples issus de la pandémie de SARS-CoV-2 », *Therapies*, vol. 76, n° 4, p. 319-333, juill. 2021, doi: 10.1016/j.therap.2020.10.001.
- [96] T. N. Uzelac *et al.*, « Opposite clozapine and ziprasidone effects on the reactivity of plasma albumin SH-group are the consequence of their different binding properties dependent on protein fatty acids content », *Chemico-Biological Interactions*, vol. 311, p. 108787, sept. 2019, doi: 10.1016/j.cbi.2019.108787.
- [97] G. Banis *et al.*, « The Binding Effect of Proteins on Medications and Its Impact on Electrochemical Sensing: Antipsychotic Clozapine as a Case Study », *Pharmaceuticals*, vol. 10, n° 4, p. 69, août 2017, doi: 10.3390/ph10030069.

# ANNEXES

```
mod_cloza_Li_APS2012 <- list(
  ppk_model = rxode2::rxode({
    centr_c1z(0) = 0;
    centr_ncz(0) = 0;
    depot(0) = 0;

    TVC1_c1z = THETA_C1_c1z*(1+SEX*0.208)*(1+SMOG*0.45); #SEX=0 for female and SEX=1 for male /
    #SMOG=1 for smoker and SMOG=0 for non smoker
    TVV_c1z = THETA_V_c1z;
    TVKa = THETA_Ka;
    TVC1_ncz = THETA_C1_ncz*(1+SEX*0.242)*(1+SMOG*0.543); #SEX=0 for female and SEX=1 for male /
    #SMOG=1 for smoker and SMOG=0 for non smoker
    TVV_ncz = THETA_V_ncz;
    TVKF = THETA_KF;

    C1_c1z = TVC1_c1z*exp(ETA_C1_c1z);
    V_c1z = TVV_c1z*exp(ETA_V_c1z);
    Ka = TVKa;
    C1_ncz = TVC1_ncz*exp(ETA_C1_ncz);
    V_ncz = TVV_ncz*exp(ETA_V_ncz);
    KF = TVKF;

    K20 = C1_c1z/V_c1z*(1-KF);
    K23 = C1_c1z/V_c1z*KF;
    K30 = C1_ncz/V_ncz;
    Cc_c1z = centr_c1z/V_c1z;
    Cc_ncz = centr_ncz/V_ncz;

    d/dt(depot) = -Ka*depot;
    d/dt(centr_c1z) = Ka*depot - K20*centr_c1z - K23*centr_c1z;
    d/dt(centr_ncz) = K23*centr_c1z - K30*centr_ncz;
    d/dt(AUC_c1z) = Cc_c1z;
    d/dt(AUC_ncz) = Cc_ncz;
  }),

  error_model = list(
    cc_c1z = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv**sigma**t(dv))
      return(sqrt(g))
    },
    cc_ncz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv**sigma**t(dv))
      return(sqrt(g))
    }
  ),

  theta = c(THETA_C1_c1z=21.9, THETA_V_c1z=526.0, THETA_Ka=1.3, THETA_C1_ncz=32.7, THETA_V_ncz=624, THETA_KF=0.66),
  omega = lotri::lotri({ETA_C1_c1z + ETA_V_c1z + ETA_C1_ncz + ETA_V_ncz ~
    c(log(0.429^2+1),
      0, log(0.657^2+1),
      0, 0, log(0.421^2+1),
      0, 0, 0, log(0.756^2+1))}),
  sigma = list(
    Cc_c1z = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.266,0.0,0.162)}),
    Cc_ncz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.169,0.0,0.117)})
  ),

  covariates = c("SEX","SMOG")
)
```

**Annexe 1 :** Encodage du modèle de Li et al.

```

mod_cloza_Ng_TDM2009 <- list(
  ppk_model = rxode2::rxode({
    centr_clz(0) = 0;
    centr_ncz(0) = 0;
    depot(0) = 0;

    TVCl_clz = THETA_C1_clz+(1-SEX)*4.46+(1-SMOG)*6; #SEX=1 for female and SEX=0 for male /
    #SMOG=1 for non smoker and SMOG=0 for smoker
    TVV_clz = 7*WEIGHT; #7L/kg
    TVKa = THETA_Ka;
    TVCl_ncz = THETA_C1_ncz+(1-SEX)*7.61+(1-SMOG)*11.3;
    TVV_ncz = TVV_clz;
    TVKF = THETA_KF

    C1_clz = TVCl_clz*exp(ETA_C1_clz);
    V_clz = TVV_clz*exp(ETA_V_clz);
    Ka = TVKa;
    C1_ncz = TVCl_ncz*exp(ETA_C1_ncz);
    V_ncz = TVV_ncz;
    KF = TVKF

    K23 = C1_clz/V_clz;
    K30 = C1_ncz/V_ncz;
    CC_clz = centr_clz/V_clz;
    CC_ncz = centr_ncz/V_ncz;

    d/dt(depot) = -Ka*KF*depot-Ka*(1-KF)*depot;
    d/dt(centr_clz) = Ka*(1-KF)*depot - K23*centr_clz;
    d/dt(centr_ncz) = K23*centr_clz + KF*Ka*depot - K30*centr_ncz;
    d/dt(AUC_clz) = CC_clz;
    d/dt(AUC_ncz) = CC_ncz;
  }),

  error_model = list(
    CC_clz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv%%sigma%%t(dv))
      return(sqrt(g))
    },
    CC_ncz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv%%sigma%%t(dv))
      return(sqrt(g))
    }
  ),

  theta = c(THETA_C1_clz=18.0, THETA_C1_ncz=39, THETA_Ka=0.136, THETA_KF=0.183),
  omega = lotri::lotri({ETA_C1_clz + ETA_C1_ncz + ETA_V_clz ~
    c(log(0.608^2+1),
      0, log(0.6025^2+1),
      0, 0, log(1.315^2+1))}),

  sigma = list(
    CC_clz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.115,0,0)}),
    CC_ncz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.095,0,0)})
  ),

  covariates = c("SEX","SMOG","WEIGHT")
)

```

**Annexe 2 :** Encodage du modèle de Ng et al.

```

mod_cloza_olmos_BRI2018 <- list(
  ppk_model = rxode2::rxode({
    centr_clz(0) = 0;
    centr_ncz(0) = 0;
    depot(0) = 0;

    TVCl_clz = (THETA_C1_clz+(1-SMOG)*8.4)*((WEIGHT/70)^0.75); #SMOG=0 for smoker and SMOG=1 for non smoker
    TVV_clz = THETA_V_clz*(WEIGHT/70);
    TVKa = THETA_Ka;
    TVCl_ncz = THETA_C1_ncz*((WEIGHT/70)^0.75);
    TVV_ncz = THETA_V_ncz*(WEIGHT/70);
    # TVKF = THETA_KF;

    C1_clz = TVCl_clz*exp(ETA_C1_clz);
    V_clz = TVV_clz;
    Ka = TVKa;
    C1_ncz = TVCl_ncz*exp(ETA_C1_ncz);
    V_ncz = TVV_ncz;
    # KF = TVKF;

    K23 = C1_clz/V_clz;
    K30 = C1_ncz/V_ncz;
    cc_clz = centr_clz/V_clz;
    cc_ncz = centr_ncz/V_ncz;

    d/dt(depot) = -Ka*depot;
    d/dt(centr_clz) = Ka*depot - K23*centr_clz;
    d/dt(centr_ncz) = K23*centr_clz - K30*centr_ncz;
    d/dt(AUC_clz) = cc_clz;
    d/dt(AUC_ncz) = cc_ncz;
  }),
  error_model = list(
    cc_clz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv%%sigma%%t(dv))
      return(sqrt(g))
    },
    cc_ncz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv%%sigma%%t(dv))
      return(sqrt(g))
    }
  ),
  theta = c(THETA_C1_clz=28.1, THETA_V_clz=750.0, THETA_Ka=1.24, THETA_C1_ncz =53.6, THETA_V_ncz = 1860),
  omega = lotri::lotri({ETA_C1_clz + ETA_C1_ncz ~
    c(log(0.433^2+1),
      0.1088758, log(0.499^2+1))}),
  sigma = list(
    cc_clz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.0954,0.0,0)}),
    cc_ncz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.153,0.0,0)})
  ),
  covariates = c("WEIGHT", "SMOG")
)

```

**Annexe 3** : Encodage du modèle d'Olmos et al.

```

mod_cloza_Ismail_AJGP2012 <- list(
  ppk_model = rxode2::rxode({
    centr_clz(0) = 0;
    centr_ncz(0) = 0;
    depot(0) = 0;

    TVCl_clz = THETA_C1_clz*(AGE/39)^(-0.219*(1-JEUNE))+(1-SEX)*9.7; # SEX=0 for Male and SEX=1 for Female /
    #JEUNE=0 for >= 39yo and JEUNE=1 for < 39yo
    TVV_clz = THETA_V_clz;
    TVKa_clz = THETA_Ka_clz;
    TVCl_ncz = THETA_C1_ncz*(AGE/39)^(-0.242*(1-JEUNE))+(1-SEX)*14.5; # IDEM
    TVV_ncz = TVV_clz*2;
    TVKa_ncz = THETA_Ka_ncz;
    TVKF = THETA_KF;

    C1_clz = TVCl_clz*exp(ETA_C1_clz);
    V_clz = TVV_clz*exp(ETA_V_clz);
    Ka_clz = TVKa_clz;
    C1_ncz = TVCl_ncz*exp(ETA_C1_ncz);
    V_ncz = TVV_ncz;
    Ka_ncz = TVKa_ncz;
    KF = TVKF;

    K23 = C1_clz/V_clz;
    K30 = C1_ncz/V_ncz;
    CC_clz = centr_clz/V_clz;
    CC_ncz = centr_ncz/V_ncz;

    d/dt(depot) = - Ka_ncz*KF*depot - Ka_clz*(1-KF)*depot;
    d/dt(centr_clz) = Ka_clz*(1-KF)*depot - K23*centr_clz;
    d/dt(centr_ncz) = K23*centr_clz + KF*Ka_ncz*depot - K30*centr_ncz;
    d/dt(AUC_clz) = CC_clz;
    d/dt(AUC_ncz) = CC_ncz;
  }),

  error_model = list(
    cc_clz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv**sigma**t(dv))
      return(sqrt(g))
    },
    cc_ncz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv**sigma**t(dv))
      return(sqrt(g))
    }
  ),

  theta = c(THETA_C1_clz=27, THETA_V_clz=950.0, THETA_Ka_clz=0.8, THETA_C1_ncz=48.6, THETA_Ka_ncz=0.0119,
            THETA_KF=0.015),
  omega = lotri::lotri({ETA_C1_clz + ETA_V_clz + ETA_C1_ncz ~
    c(log(0.445^2+1),
      0, log(0.932^2+1),
      0, 0, log(0.445^2+1))}),

  sigma = list(
    cc_clz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.0,0.0,0.54589)}),
    cc_ncz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.0,0.0,0.32404)}),
  ),

  covariates = c("AGE","JEUNE","SEX")
)

```

***Annexe 4 : Encodage du modèle d'Ismail et al.***

```

mod_cloza_Dailly_BP2002 <- list(
  ppk_model = rxode2::rxode({
    centr_clz(0) = 0;
    centr_ncz(0) = 0;
    depot(0) = 0;

    TVCl_clz = THETA_Cl_clz;
    TVV_clz = THETA_V_clz;
    TVKa = THETA_Ka;

    Cl_clz = TVCl_clz*(1+ETA_Cl_clz);
    V_clz = TVV_clz*(1+ETA_V_clz);
    Ka = TVKa;

    K20 = Cl_clz/V_clz;
    Cc_clz = centr_clz/V_clz;

    d/dt(depot) = -Ka*depot;
    d/dt(centr_clz) = Ka*depot - K20*centr_clz;
    d/dt(AUC_clz) = Cc_clz;
  }),

  error_model = list(
    Cc_clz = function(f,sigma) {
      dv <- cbind(f,1)
      g <- diag(dv%%sigma%%t(dv))
      return(sqrt(g))
    }
  ),

  theta = c(THETA_Cl_clz=32.3, THETA_Ka=1.3, THETA_V_clz=272),
  omega = lotri::lotri({ETA_Cl_clz + ETA_V_clz ~
    c(log(0.271^2+1),
      0, log(0.225^2+1))}),

  sigma = list(
    Cc_clz = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.333,0,0)})
  )
)

```

***Annexe 5 :*** Encodage du modèle de Dailly et al.

```

mod_cloza_shang_TDM2014 <- list(
  ppk_model = rxode2::rxode({
    centr(0) = 0;
    depot(0) = 0;
    periph(0) = 0;

    TVCl = THETA_C1*(1.420091^SEX)*(1.189711^SMOG);
    TVVc = THETA_Vc;
    TVKa = THETA_Ka;
    TVTLag = THETA_TLag;
    TVQ = THETA_Q;
    TVVp = THETA_Vp;

    Cl = TVCl*exp(ETA_C1);
    Vc = TVVc*exp(ETA_Vc);
    Ka = TVKa*exp(ETA_Ka);
    TLAG = TVTLag;
    Q = THETA_Q;
    Vp = TVVp*exp(ETA_Vp);

    K20 = Cl/Vc;
    K23 = Q/Vc;
    K32 = Q/Vp;
    Cc_c1z = centr/Vc;
    Cc = Cc_c1z

    d/dt(depot) = -Ka*depot;
    d/dt(centr) = Ka*depot - K20*centr - K23*centr + K32*periph;
    d/dt(periph) = K23*centr - K32*periph;
    d/dt(AUC) = Cc_c1z;

    alag(depot) = TLAG;
  }),

  error_model = function(f,sigma){
    dv <- cbind(f,1)
    g <- diag(dv%%sigma%%t(dv))
    return(sqrt(g))
  },

  theta = c(THETA_C1=21.9, THETA_Vc=314, THETA_Ka=1.3, THETA_TLag = 0.245, THETA_Q = 83.3, THETA_Vp=272),
  omega = lotri::lotri({ETA_C1 + ETA_Vc + ETA_Ka + ETA_Vp ~
    c(log(0.451^2+1),
      0, log(0.327^2+1),
      0, 0, log(1.456^2+1),
      0, 0, 0, log(0.903^2+1))}),

  sigma = lotri::lotri({prop + add ~ c(0.284,0,0)}),

  covariates = c("SEX","SMOG")
)

```

***Annexe 6 : Encodage du modèle de Shang et al.***

## **ABSTRACT**

---

### **CONTRIBUTION OF THE USE OF A POPULATION PHARMACOKINETIC MODEL FOR CLOZAPINE TREATMENT ADAPTATION**

To assist in the pharmacological therapeutic monitoring (PTM) of clozapine, the objective was to select, from the population pharmacokinetic models of clozapine available in the literature, those that exhibited the best predictive capabilities for plasma concentration. This was accomplished by comparing the estimated concentrations using the models to the observed concentrations in a cohort of schizophrenic patients undergoing PTM. The tested models are imprecise and show a significant dispersion of results. The model by Olmos et al showed the best predictive capabilities in this study but is not sufficiently precise for routine hospital use. It would be interesting to refine the existing models with the aim of creating a tool for routine use.

---

**AUTEUR :** Mehdi DIOURI

---

## **APPORT DE L'UTILISATION D'UN MODELE PHARMACOCINETIQUE DE POPULATION POUR L'ADAPTATION DU TRAITEMENT PAR CLOZAPINE**

---

**LIEU ET DATE DE SOUTENANCE :** Le Vendredi 13 Octobre 2023 à Toulouse

---

### **RESUME en français**

Pour aider le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) de la clozapine, l'objectif était de sélectionner, parmi les modèles de pharmacocinétique de population de la clozapine disponibles dans la littérature, le(s)quel(s) présentai(en)t les meilleures capacités de prédiction des concentrations plasmatiques. Cela a été réalisé en comparant les concentrations estimées à l'aide des modèles aux concentrations observées dans une cohorte de patients schizophrènes ayant bénéficié d'un STP. Les modèles testés sont imprécis et révèlent une grande dispersion des résultats. Le modèle d'Olmos *et al* a présenté les meilleures capacités de prédiction dans cette étude mais ne sont pas suffisamment précises pour pouvoir être utilisées en routine hospitalière. Il serait intéressant d'affiner les modèles existant dans le but d'en faire un outil en routine.

---

**Titre et résumé en Anglais :** voir au recto de la dernière page de la thèse

---

**DISCIPLINE administrative :** Pharmacie Hospitalière

---

**MOTS-CLES :** Pharmacocinétique, Clozapine, Schizophrénie, Suivi Thérapeutique Pharmacologique

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Université Paul Sabatier – Toulouse III  
Département des sciences pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31062 TOULOUSE cedex 9

**Directrice de thèse :** Madame la Docteure MANÉ, Camille