

1. Place de la clozapine dans le traitement de la schizophrénie

Indication de la clozapine : -Schizophrénie résistante*, -Comportement suicidaire récurrent lors de schizophrénie et de troubles schizoaffectif, chez qui un tel risque, sur la base de l'anamnèse et le tableau clinique du moment, est présent - Psychose lors maladie de Parkinson.¹

*Absence de réponse malgré l'utilisation d'au moins 2 antipsychotiques à posologie recommandée et pour une durée appropriée.^{2,3}

La clozapine exposant à des effets indésirables potentiellement graves, des examens de contrôle doivent être mis en place durant l'instauration du traitement, ainsi que lors de sa poursuite.^{2,3}

2. Contrôles avant l'instauration de la clozapine

Tableau 1: Contrôles AVANT l'instauration de la clozapine²

Cardiologie	Tension artérielle / Fréquence cardiaque / ECG
Endocrinologie	Lipides sanguins / Glycémie, Hb1Ac / Poids, Tour de taille
Hématologie	Formule sanguine complète
Hépatologie	Enzymes hépatiques
Néphrologie	Créatininémie, Electrolytes
Infectiologie	Température / CRP
Si facteurs de risques	EEG (Epilepsie) / Troponines, Echocardiographie, FR, BNP (cardiopathie) / Prolactine (si signes d'hyperprolactinémie ⁴) / CK (Syndrome malin neuroleptique)

3. Schéma d'instauration de la clozapine

Tableau 2 : Schéma d'instauration de la clozapine²

Jour	Dose du matin (mg)	Dose du soir (mg)
1	-	12.5
2	12.5	12.5
3 et 4	25	25
Dès J5	↑ journalière par palier de 25 mg, en ↑ d'abord dose du soir	

- Dès 300 mg/j, la dose quotidienne peut être ↑ par palier de 50-100 mg chaque 1-2 semaine.^{1,2}

Exemple de doses journalières cibles² : Non-fumeurs : femmes : 250 mg ; hommes : 350 mg ; Dose max (exceptionnelle) : 900 mg¹ ; Dose max. recommandée sujet âgé : 100 mg² .

De nombreux effets indésirables de la clozapine sont dose-dépendants, et sont associés avec une augmentation trop rapide de la dose, ce qui peut, entre autres, mettre le traitement en échec.²

4. Contrôles de routine durant le traitement de clozapine

Tableau 3: Contrôles de routine durant le traitement de clozapine

Délai après instauration	A l'instauration	1 2 3 6 9 12							Suite Fc. :
		M	M	M	M	M	M	M	
Température ²	1x/ jour, et après chaque ↑ dose								-
Poids ^{2,3}	1x/semaine durant les 3 premiers mois ²				X	X	X		3 mois ³
Circonférence abdominale ³	X	X	X	X	X	X	X		3 mois ³
Tension artérielle ²	1x/ jour, et après chaque ↑ dose			X	X	X	X		3 mois
Fréquence cardiaque ³	1x/ jour, et après chaque ↑ dose			X	X	X	X		3 mois
Glycémie à jeun ^{2,3}	X	X		X	X		X		6 mois
Créatinine et électrolytes ³	X	X		X	X		X		6 mois
FSC ²	1x/ semaine durant les 18 premières semaines ; Puis 1x/mois								
Lipides sanguins ³	X	X		X	X		X		6 mois
Enzymes hépatiques ³	X	X		X	X				3 mois
ECG ³	1x/ semaine le premier mois	X			X				6 mois

Abréviations : BNP : Beta-natriuretic peptide ; CK : Créatine kinase ; ECG : Electrocardiogramme ; Fc : Fréquence ; FR : Fréquence respiratoire ; FSC : Formule sanguine complète ; M : mois

5. Réinstauration après un arrêt de traitement

Proposition de stratégies générales pour reprendre la clozapine après un arrêt de traitement. Risque majeur : **crise d'épilepsie**.

L'élément clé est la **flexibilité** : la dose à prescrire dépend aussi de la tolérance du patient.

Tableau 4 : Possibilité de reprise du traitement en fonction du délai depuis la dernière prise²

Délai après la dernière dose	Reprise du traitement
Jusqu'à 48 h	Reprendre traitement à dose précédente, re-titration non nécessaire.
48 - 72 h	Re-titration rapide J1: 50% de la dose totale journalière précédente, en 2 prises à 12h intervalle. J2: 75% de la dose si doses J1 bien tolérées. J3: 100% dose journalière précédemment prescrite.
72 h à 1 semaine	Re-titrer avec dose test de 12.5 ou 25 mg, puis si bien tolérée, administrer une 2 ^{ème} dose 12h plus tard. Augmenter jusqu'à dose habituelle sur au moins 3 jours, en fonction de tolérance.
Plus d'1 semaine	Reprendre le schéma d'instauration (cf 3.1 Schéma d'instauration de la clozapine)

Re-titration plus lente possible chez certains patients (ex : patients âgés, ambu., maladie de Parkinson).

Surveillance **hématologique** lors d'une reprise après arrêt de traitement¹ :

- Arrêt > 3 jours et < 4 semaines chez patients traités depuis plus de 18 semaines: contrôle **chaque semaine durant 6 semaines**, puis contrôles mensuels si résultats normaux.
- Arrêt > 4 semaines : reprise des contrôles comme pour une [instauration de traitement](#).

6. Rechallenge après un effet indésirable

Evaluer au cas par cas le bénéfice et le risque d'une réintroduction de la clozapine.⁵

Tableau 5: Possibilité de réintroduction après un effet indésirable, classé par ordre alphabétique

Effet indésirable	Réintroduction clozapine
Agranulocytose (PNN < 500/ μ L ⁶)	Non recommandée. ⁷ Risque significativement augmenté de réapparition. ⁸
Epilepsie	Après crise, suspendre clozapine durant 1 J ; reprendre à ½ dose précédente ² ; titrer plus progressivement. ⁹ Considérer ajout anticonvulsivant ² (valproate possible, éviter carbamazépine, précaution avec lamotrigine ^{10,11}).
Iléus paralytique	Non recommandée. Manque de données. A voir au cas par cas. ⁵
Myocardite	Non recommandée. ⁷ Manque de données.
Neutropénie (PNN : 500-1500/ μ L ¹²)	Possible, mais avec prudence ¹³ : <ul style="list-style-type: none"> • Précautions avant la réintroduction : <ul style="list-style-type: none"> ○ Après avis hématologique et en milieu hospitalier ○ Sous surveillance hématologique 2x/semaine ○ Après consentement éclairé du patient • Modalités éventuelles de réintroduction : <ul style="list-style-type: none"> ○ Augmentation plus progressive des posologies ○ Possibilité d'associer du lithium (0,4 à 1,1 mEq/L^{14,8,15}), Cave rebond de neutropénie si arrêt du lithium¹⁵⁺⁺. (Exceptionnellement, association à du G-CSF, après avis hématologue ¹³)
Pancréatite	Non recommandée. ⁷ Manque de données. 1 cas de succès, sous supervision par gastroentérologue. ¹⁶
Syndrome malin des neuroleptiques	Possible avec prudence et après disparation complète des signes de SMN. Eviter prise concomitante de tout autre molécule favorisant SMN, reprise petite dose et titration lente. Monitorer SMN, éventuellement dosage des CK ¹⁷

Abréviations: CK: Créatine kinase; G-CSF: Granulocyte- colony stimulating factor; PNN: Polynucléaires neutrophiles ; SMN: Syndrome malin des neuroleptiques

7. Effets indésirables de la clozapine

Principe général pour réduire le risque de survenue d'effets indésirables: **Initier la clozapine à petite dose et titrer lentement les doses.**²

Tableau 6: Effets indésirables fréquents ou graves de la clozapine par ordre de fréquence

Effet indésirable	Fc 1,18,19	Temporalité ^{2,20}	Dépendant dose ^{2,18,19}	Prévention / Surveillance ^{1,2,18,19}	Options de prise en charge ^{2,18,19}
Constipation	14-60 ⁵ %	Plus haut risque durant 4 premiers mois ; généralement persistant	Oui ⁵	Laxatif osmotique en réserve. Eviter laxatifs lents (risque d'impaction). ² Surveillance constipation 1x/j durant 1er mois, puis régulièrement. Mesures non pharmacologiques : ↑ prise fibres (pruneaux) et liquides, activité physique adaptée. ^{2,5}	Mesures non pharmacologiques. Ajouter laxatif irritant si osmotique insuffisant. Eviter/stopper médicaments favorisant constipation (CAVE anticholinergiques); ↓ dose clozapine. ⁵
Hypersalivation	13-48 %	1 ^{ers} mois ; peut s'estomper ou persister	Probablement	Surélever + serviette sur oreillers, dormir sur le côté. Mâcher chewing-gum en journée.	Possibilité d'utiliser l'atropine collyre 0.5% en <u>SL</u> (1-2 gouttes, 1-2x/j). Off-label ²¹⁻²⁵ .CAVE EI anticholinergiques !
Sédation	39-46 %	1 ^{ers} mois ; peut s'estomper ou persister	Probablement	Administrer doses + faibles matin	↓ dose clozapine.
Prise de poids	4-31 %	1 ^{ère} année ; peut persister	Probablement ²⁶	Monitorer circonférence abdominale/BMI. Mesures non pharmacologiques ++ (alimentation et activité physique : + efficace <u>avant</u> début prise de poids.	Possibilité d'ajouter aripiprazole petite dose (off-label) ²⁷ .
Tachycardie	17-25 %	1 ^{er} mois ; peut persister	Probablement	Généralement bénigne. Monitorer <u>fréquence cardiaque</u> .	Tachycardie bénigne peut être traitée avec β-bloquant (peu étudié). Ivabradine possible si C-I aux β-bloquants. Si persistance+douleur poitrine, T°, IC: Référer à cardiologue et éventuellement stop clozapine.
Nausées	1-17 %	1 ^{er} mois et demi, puis s'estompe	Oui	Mesures non pharmacologiques++: Privilégier prises alimentaires liquides, petite quantité et répétées, éviter boissons gazeuses. S'hydrater ++ ; Si besoin,sol. Réhydrat. (Normolytoral [®]) ²⁸	↓ dose clozapine. Possible de prescrire antiémétique: métoclopramide : CAVE SEP; dompéridone : CAVE QT long ; ondansétron : CAVE QT+constipation.
Hypotension	1-13	1 ^{er} mois	Probablement	Monitorer <u>tension artérielle</u> .	Conseiller : se lever progressivement.

	%			CAVE patients à risque CV et autres médicaments hypotenseurs ++.	↓ dose ou ↓ vitesse d'augmentation clozapine. Possibilité ↑ apport liquide.
Fièvre	1-13 %	1 ^{er} mois	Non ²⁹	Surveiller signes : myocardite, SMN, neutropénie ou infection++.	Paracétamol, vérifier formule sanguine. ↓ vitesse de titration.
Hypertension	1-12 %	1 ^{er} mois, parfois plus longtemps	Probablement pas ³⁰	Monitorer tension artérielle .	Surveiller + fréquemment. Réduire vitesse de titration. Instaurer traitement hypotenseur si besoin.
Convulsions	1-10 %	Peut survenir à tout moment. Risque augmenté si taux plasmatique > 1300 µg/L. ¹¹	Oui	Considérer EEG avant instauration si situation à risque. Eviter molécules qui ↓ le seuil épiléptogène, (stopper si possible). ¹¹ Certains auteurs proposent une prophylaxie primaire si taux > 500 µg/L.	Voir: Possibilité de rechallenge après un effet indésirable
Enurésie nocturne / incont. urinaire	1-10 %	Peut survenir à tout moment ; peut persister	Probablement ³¹	Eviter prise de liquides avant coucher, et vider vessie avant coucher. ³²	↓ dose. Modifier moments des prises (éviter profonde sédation).
Rétention urinaire	1-10 %	NA	Probablement ^{33,34}	Eviter utilisation concomitante molécules anticholinergiques, et utiliser clozapine dose minimale efficace. ³⁴	↓ dose clozapine si possible. Evaluer présence HBP. Demander avis urologue. Si rétention urinaire aiguë : poser sonde vésicale. ³⁴
Neutrophiles < 2000/ µL	1-10 %	18 premières semaines ; peut survenir à tout moment ; peut s'installer en une semaine.	Non	Prévention : Evaluer régulièrement nombre absolu neutrophiles . Avertir patient rapporter immédiatement signes infection. Arrêter autres médicaments pouvant ↓ nombre de neutrophiles.	Augmenter fréquence contrôles (2x/semaine ¹). Possibilité d'ajouter du lithium ^{14,8,15} .
Neutropénie (Neutrophiles 500-1500/µL ¹²)	1-10 %				Arrêter clozapine si neutrophiles < 1'500/µL et leuco. < 3000/µL durant les 18 premières semaines ; ou si neutrophiles < 1'000/µL et leuco. < 2500/µL par la suite. ³⁵
Agranulocytose (Neutrophiles < 500/µL ⁶)	0.1-1 %				Arrêter clozapine ; transférer en somatique si agranulocytose confirmée.
Syndrome neuroleptique malin	0.1-1 %	2 premières semaines ; peut survenir à tout moment	Non (mais hautes doses = facteur risqué ²⁰)	Monitorer changements de status mental, fièvre, rigidité musculaire et/ou instabilité autonome.	Arrêt antipsychotiques, monitoring T°, FC, TA. Considérer BZD. Transfert en somatique.

Pneumonie	< 1%	Début du traitement ; peut survenir après	Oui ³⁶	Evaluer les mécanismes potentiellement impliqués ³⁷ + prévention (hypersalivation , sédation)	En cas d'hypersalivation ou sédation : voir hypersalivation ou sédation
Myocardite	< 1%	6-8 premières semaines ; peut survenir à tout moment	Probablement ³⁸ : CAVE titration trop rapide +++	Surveiller hypotension, tachycardie, fièvre, symptômes grippaux, fatigue, dyspnée, douleurs à poitrine, changement d'ECG, éosinophilie et/ou CRP élevée.	Arrêter clozapine, et demander évaluation par cardiologue.
Péricardite	NA	Peut survenir à tout moment	NA	Surveiller tachycardie, fatigue, dyspnée, douleurs à poitrine. CRP, troponine, pro-BNP ↑. Peut être asymptomatique. ECG de contrôle.	Demander évaluation par cardiologue.
Allongement QT	NA	Peut survenir à n'importe quel moment, selon facteurs de risques	Oui ³⁹	CAVE facteurs risques ↑ QT, corriger facteurs risques modifiables (troubles électrolytiques, bradycardie...) <u>avant</u> introduction clozapine. Monitorer ECG si: ajout autre molécule ↑ QT ou modifiant l'élimination de clozapine; troubles électrolytiques, bradycardie; péjoration fonction rénale / hépatique.	Réduire dose ou arrêter si QTc > 500 ms ou si ↑ > 60 ms par rapport valeur de base. ⁴⁰
Evènements thrombo-emboliques	< 0.1%	6 premiers mois ; peut survenir après ^{41,42} , selon facteurs de risques	Non ^{41,42}	CAVE facteurs de risques habituels (tabac, obésité, immobilisation, génétique, contraceptifs oraux...) Surveiller signes cliniques EP et TVP.	Anticoagulants. Choix multidisciplinaire (hémato/cardio), au cas par cas : Arrêt ou non de la clozapine, +/- anticoagulant ^{41,42} .

Abréviations : BZD : benzodiazépine ; CAVE : attention à ; C-I : Contre-indication ; CV : cardiovasculaire ; EI : Effets Indésirables ; EP : Embolie Pulmonaire ; Fc : Fréquence ; HBP : Hyperplasie Bénigne Prostate ; IC : Insuffisance Cardiaque ; NA : pas de données ; SEP : Symptômes Extra-Pyramidaux ; SL : sublingual ; SMN : Syndrome Malin des Neuroleptiques ; TA : Tension Artérielle ; TVP : Thrombose Veineuse Profonde.

Document informatif téléchargé à partir de www.phel.ch. La PHEL décline toute responsabilité suite à une utilisation de ces informations hors de ses établissements partenaires. La documentation disponible peut être utilisée librement, pour autant que le but ne soit pas commercial et que la source soit citée.

8. Références

1. Swissmedic. Swissmedicinfo - Informations sur les médicaments. 2021; <http://www.swissmedicinfo.ch/>, 2021.
2. Taylor DM, Barns TRE, Young AH, South London and Maudsley NHS Trust. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13^e éd. ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2018.
3. Kaiser S, Berger G, Conus P, et al. Recommandations thérapeutiques de la SSPP pour le traitement de la schizophrénie. 2016.
4. Eap CB. Suivi des effets secondaires (notamment métaboliques) lors de traitements par des psychotropes. 2020; <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-suivi-effets-secondaires-24sept2020.pdf>, 2021.
5. Ikai S, Suzuki T, Uchida H, Mimura M, Fujii Y. Reintroduction of clozapine after perforation of the large intestine--a case report and review of the literature. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):e31.
6. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic Review: Agranulocytosis Induced by Nonchemotherapy Drugs. *Ann Intern Med*. 2007;146:657-665.
7. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *American Journal of Therapeutics*. 2018;25:218-223.
8. Silva E, Higgins M, Hammer B, Stephenson P. Clozapine rechallenge and initiation despite neutropenia- a practical, step-by-step guide. *BMC psychiatry*. 2020;20(1):279.
9. Rotharmel M. Le rechallenge à la clozapine. Congrès Encéphale 2021; 2021.
10. Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2011;1(2):47-66.
11. Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry*. 2014;22(1):78-83.
12. Boxer L. How to approach neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2012;1:174-182.
13. Simon L, Cazard F. Clozapine rechallenge after neutropenia in resistant schizophrenia: A review. *L'Encephale*. 2016;42(4):346-353.
14. Manu P, Sarpal D, Muir O, Kane JM, Correll CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? A systematic review of the published literature. *Schizophr Res*. 2012;134(2-3):180-186.
15. Boazak M, Goldsmith DR, Cotes RO. Mask Off? Lithium Augmentation for Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Agranulocytosis: Discontinuation Might Be Risky. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2018;20(6).
16. Rodriguez V, Hanley K, Arias AJ, et al. Successful clozapine rechallenge following recurrent clozapine-associated pancreatitis: a case report. *BMC Pharmacol Toxicol*. 2020;21(1):35.
17. Anbalagan E, Ithman M, Lauriello J. Rechallenging clozapine after neuroleptic malignant syndrome. *Psychiatr Q*. 2014;85(3):345-348.
18. Micromedex Drugs' database. 2021. <https://www.micromedexsolutions.com/>. Accessed 2021.
19. UpToDate Clozapine Drug Information. 2021. <https://www.uptodate.com/contents/clozapine-drug-information>. Accessed 2021.
20. Neuroleptic malignant syndrome. UpToDate; 2019. Accessed 2021.
21. Van der Poorten T, De Hert M. The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhoea: A systematic review. *Clin Case Rep*. 2019;7(11):2108-2113.
22. Mubaslat O, Lambert T. The effect of sublingual atropine sulfate on clozapine-induced hypersalivation: a multicentre, randomised placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(10):2905-2915.
23. Procyshyn RM, Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*. 21st ed. Boston, MA: Hogrefe Publishing; 2015.
24. Lamarre D, Marsolais M, Savard N, Lapointe A, Bessette D, Metayer J. *Mini-guide Palliative Science*. 22 ed: La Maison Victor-Gabdois; 2021.
25. Back I. *Palliative Medicine Handbook*. 3 ed. Wales2001.

26. Simon V, van Winkel R, De Hert M. Are weight gain and metabolic side effects of atypical antipsychotics dose dependent? A literature review. *The Journal of clinical psychiatry*. 2009;70(7):1041-1050.
27. Mizuno Y, Suzuki T, Nakagawa A, et al. Pharmacological strategies to counteract antipsychotic-induced weight gain and metabolic adverse effects in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull*. 2014;40(6):1385-1403.
28. Calop J, Limat S, Fernandez C, Aulagner G. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4^e éd. ed2012.
29. Lowe CM, Grube RR, Scates AC. Characterization and clinical management of clozapine-induced fever. *Ann Pharmacother*. 2007;41(10):1700-1704.
30. Norman SM, Sullivan KM, Liu F, et al. Blood Pressure and Heart Rate Changes During Clozapine Treatment. *Psychiatr Q*. 2017;88(3):545-552.
31. Balhara Y. Clozapine and bladder control. *Br J Psychiatry*. 2011;199(6):518-519.
32. Harrison-Woolrych M, Skegg K, Ashton J, Herbison P, Skegg DC. Nocturnal enuresis in patients taking clozapine, risperidone, olanzapine and quetiapine: comparative cohort study. *Br J Psychiatry*. 2011;199(2):140-144.
33. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, et al. A model of anticholinergic activity of atypical antipsychotic medications. *Schizophr Res*. 2006;88(1-3):63-72.
34. Verhamme KM SM, Stricker BH, Bosch R. Drug-induced urinary retention: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31(5):373-388.
35. CHUV U. Recommandations pour la surveillance hématologique lors d'un traitement de clozapine. 2019; <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-clozapine-04oct2019.pdf>.
36. Hung G, Liu H, Yang S, et al. Antipsychotic reexposure and recurrent pneumonia in schizophrenia: a nested case-control study. *The Journal of clinical psychiatry*. 2016;77:60-66.
37. Dzahini O, Singh N, Taylor D, Haddad PM. Antipsychotic drug use and pneumonia: Systematic review and meta-analysis. *J Psychopharmacol*. 2018;32(11):1167-1181.
38. Ronaldson KJ. Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management. *CNS Drugs*. 2017;31(9):777-795.
39. Acquired long QT syndrome: Definitions, causes, and pathophysiology. UpToDate; 2020. <https://www.uptodate.com/contents/acquired-long-qt-syndrome-definitions-causes-and-pathophysiology>. Accessed 2021.
40. Ansermot N, Gonthier A, Crettol S, Schläpfer J, Eap CB. Directive pour le suivi ECG des patients hospitalisés au PGE. 2021; <https://www.chuv.ch/fr/psychiatrie/dp-home/recherche/centres-et-unites-de-recherche/centre-de-neurosciences-psychiatriques-cnp/unite-de-pharmacogenetique-et-de-psychopharmacologie-clinique-uppc/>, 2021.
41. Sarvaiya N, Lapitskaya Y, Dima L, Manu P. Clozapine-Associated Pulmonary Embolism: A High-Mortality, Dose-Independent and Early-Onset Adverse Effect. *Am J Ther*. 2018;25(4):e434-e438.
42. Poudyal R, Lohani S. Clozapine associated pulmonary embolism: systematic review. *J Community Hosp Intern Med Perspect*. 2019;9(4):300-304.