

RECOMMANDATIONS POUR LA SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE LORS D'UN TRAITEMENT DE CLOZAPINE

Risque hématologique

Les effets secondaires hématologiques induits par la clozapine sont principalement la granulocytopenie et l'agranulocytose dont l'incidence est estimée à 3% et 0.7% respectivement¹. 50-75% des agranulocytoses surviennent dans les 18 semaines de traitement et 85-90% surviennent dans la première année de traitement². Ces effets secondaires, probablement d'origine immunologique, ne sont pas dose-dépendants. De par le risque léthal important des agranulocytoses, une formule sanguine complète est obligatoire durant toute la durée du traitement de clozapine.

Facteurs de risques et contre-indication

Le risque de neutropénie en présence de clozapine est maximal à l'âge de 40-50 ans et semble plus élevé, indépendamment de l'âge, chez les hommes³.

En raison des risques hématologiques, la clozapine est contre indiquée chez les patients avec une anamnèse de granulocytopenie, agranulocytose (sauf si induite par des chimiothérapies) et de troubles de la fonction de la moelle osseuse.

La clozapine ne doit pas être introduite chez des patients traités conjointement par d'autres médicaments susceptibles de causer une agranulocytose (voir quelques exemples dans le tableau ci-dessous). Ces médicaments ne devraient être introduit en présence de clozapine qu'après une évaluation bénéfices/risques. Il faudrait également éviter l'administration conjointe d'antipsychotiques dépôt, car en raison de leur longue demi-vie, une interruption immédiate du traitement pour des raisons hématologiques n'est pas possible.

- Exemples de médicaments à risque hématologique⁴⁻⁶ (liste non exhaustive):**

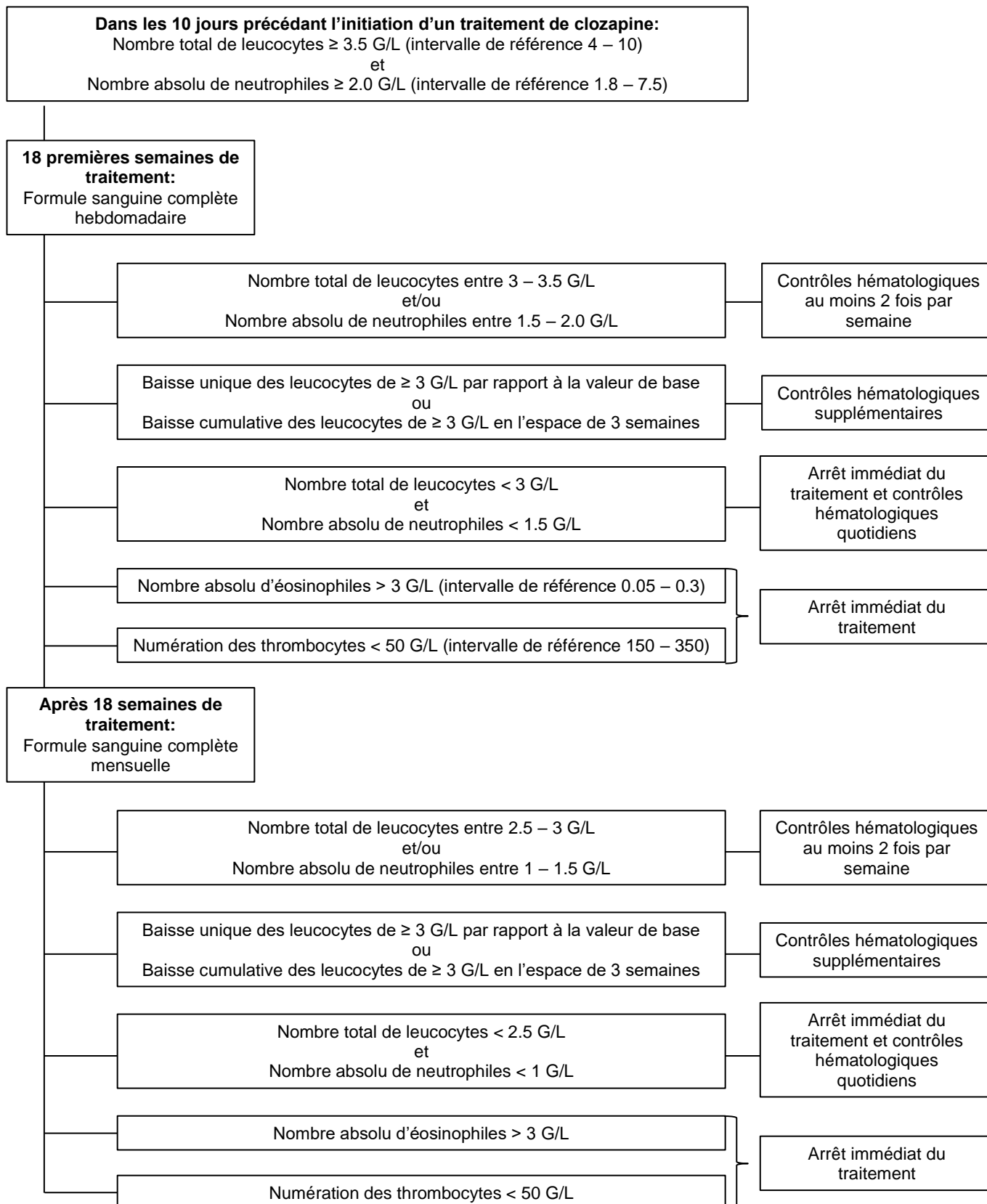
Médicaments possédant un effet myélosuppresseur direct	Médicaments associés à des agranulocytose
azathioprine colchicine cyclophosphamide ganciclovir méthotrexate rituximab	carbamazépine carbimazole métamizole olanzapine pénicilline G phenobarbital phénytoin quinidine sulfasalazine triméthoprime / sulfaméthoxazole

Chez les patients connus pour une neutropénie bénigne d'origine ethnique (originaires notamment d'Afrique et péninsule Arabique), le traitement ne peut être initié qu'après approbation d'un hématologue.

Surveillance hématologique lors du traitement

Ci-dessous un schéma récapitulatif des obligations de suivi selon Swissmedic.

En cas de neutropénie bénigne d'origine ethnique, il est possible d'utiliser une surveillance hématologique spécifique⁷. Cette surveillance sera néanmoins hors indication en Suisse mais est approuvée par la FDA et l'autorité sanitaire britannique.



Une formule sanguine complète doit être effectuée dans les 10 jours avant l'initiation du traitement. Ce dernier ne peut être initié que si le nombre total de leucocytes est ≥ 3.5 G/L et le nombre absolu de neutrophiles ≥ 2.0 G/L.

Un contrôle de la formule sanguine complète sera effectué immédiatement si le patient présente des signes de fièvre, de mal de gorge, de symptômes d'allure grippale et d'une infection susceptible de suggérer une neutropénie. Bien que des poussées fébriles peuvent s'observer généralement lors des 3 premières semaines de traitement, une infection sous-jacente et un syndrome neuroleptique malin doivent être soigneusement exclus.

En cas d'arrêt de la clozapine pour des raisons autres qu'hématologiques, un contrôle doit être effectué pendant un mois après l'arrêt de cette dernière.

Interruption immédiate du traitement pour des raisons hématologiques

L'arrêt immédiat du traitement peut provoquer une réapparition de symptômes psychotiques et/ou un rebond cholinergique (par ex. sudation, céphalées, nausées, vomissements, diarrhées). En cas de réapparition de symptômes psychotiques nécessitant un traitement, favoriser l'introduction de neuroleptiques à faible risque d'effets secondaires hématologiques (par ex. l'amisulpride, l'halopéridol). De part une structure chimique proche de la clozapine, la quétiapine et l'olanzapine sont à proscrire.

- **Arrêt justifié par les valeurs de leucocytes et/ou neutrophiles:**

Une formule sanguine complète à fréquence quotidienne doit être effectuée jusqu'à obtention des valeurs hématologiques initiales. Un suivi des paramètres cliniques (tension artérielle, pouls, température) devra être effectué en plus d'une surveillance des signes d'infections (mal de gorge, de symptômes d'allure grippale etc.). Un suivi par un hématologue expérimenté est nécessaire si malgré l'interruption du traitement de clozapine, le nombre de leucocytes reste < 2.0 G/L et/ou le nombre de neutrophiles reste < 1.0 G/L.

Des analyses de série de cas ont mis en évidence que 37% (75/203) des patients qui ont repris un traitement de clozapine suite à un arrêt dû à une neutropénie ont représenté un épisode environ un mois après la réintroduction du traitement. Concernant l'agranulocytose, le taux de rechute monte à 82% (14/17)⁸. Selon Swissmedic, la clozapine ne doit pas être réintroduite chez un patient ayant dû interrompre le traitement suite à des basses valeurs de leucocytes et/ou neutrophiles.

- **Arrêt justifié par les valeurs d'éosinophiles:**

La demi-vie des éosinophiles circulants étant comparable aux neutrophiles (6 à 12 heures), un suivi hématologique à fréquence quotidienne jusqu'à obtention des valeurs hématologiques initiales peut être justifié. Il convient également d'exclure d'autres causes d'éosinophilie tels que par exemple des parasitoses, allergies (également alimentaires) ou allergies respiratoires (asthme) ainsi qu'une neutropénie. L'éosinophilie d'origine médicamenteuse peut être associée à des atteintes d'organes (myocardite, péricardite, épanchement péricardique pour la clozapine) pouvant être une cause de décès. Par conséquent il convient d'effectuer une investigation somatique afin d'exclure toute atteinte d'organe⁹.

Le traitement peut être réintroduit dès que les valeurs sont inférieures à 1 G/L. Les patients qui ont présenté une myocardite (consécutive à une éosinophilie ou non) ne doivent pas être réexposé à la clozapine.

- **Arrêt justifié par les valeurs plaquettaires:**

La fréquence de la numération plaquettaire après l'arrêt de la clozapine dépendra de la sévérité de la thrombopénie et de la clinique du patient. Chez un patient asymptomatique ou présentant des signes cliniques légers (pétéchies), une numération plaquettaire rapprochée (par ex quotidienne) peut être envisagée afin de s'assurer d'une normalisation/augmentation des valeurs plaquettaires suite à l'arrêt du traitement. De par la longue demi-vie des thrombocytes (6 à 12 jours), la surveillance pourrait par la suite être effectuée de manière hebdomadaire jusqu'à la normalisation¹⁰.

Aucune recommandation officielle concernant une réintroduction du traitement suite à une thrombopénie est disponible. Selon la littérature, une réintroduction de clozapine serait néanmoins possible après une évaluation du rapport bénéfice risque^{11,12}.

Reprise de la surveillance hématologique suite à une interruption de traitement pour d'autres raisons qu'hématologiques

Une interruption de traitement d'une durée entre 3 jours et 4 semaines chez des patients traités depuis plus de 18 semaines nécessitera un **contrôle hématologique hebdomadaire pour les 6 semaines** suivant la réintroduction de clozapine. Après les 6 semaines de contrôles hebdomadaire, et en absence d'anomalie de la formule sanguine, les contrôles mensuels peuvent être repris.

Une interruption de traitement supérieure à 4 semaines justifiera une reprise des contrôles hématologiques comme lors d'un début de traitement de clozapine.

A noter que suite à un arrêt de traitement de deux jours ou plus, une dose de 12.5 mg une à deux fois le premier jour doit être administrée. Si cette dose est bien tolérée, la posologie habituelle peut être atteinte plus rapidement que lors de l'instauration initiale du traitement.

Références

1. Swiss Agency for Therapeutic Products - Product information. <http://www.swissmedicinfo.ch> (accessed 20.07 2019).
2. Remington G, Lee J, Agid O, et al. Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf* 2016; **15**(9): 1193-203.
3. Demler TL, Morabito NE, Meyer CE, Opler L. Maximizing clozapine utilization while minimizing blood dyscrasias: evaluation of patient demographics and severity of events. *Int Clin Psychopharmacol* 2016; **31**(2): 76-83.
4. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; **146**(9): 657-65.
5. van der Klauw MM, Goudsmit R, Halie MR, et al. A population-based case-cohort study of drug-associated agranulocytosis. *Arch Intern Med* 1999; **159**(4): 369-74.
6. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. 18.02.2018. www.uptodate.com (accessed 15.09.2019).
7. Manu P, Sarvaiya N, Rogozea LM, Kane JM, Correll CU. Benign Ethnic Neutropenia and Clozapine Use: A Systematic Review of the Evidence and Treatment Recommendations. *J Clin Psychiatry* 2016; **77**(7): e909-16.
8. 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**(2): e218-e23.
9. Chappuis S, Ribi C, Greub G, Spertini F. [Peripheral blood eosinophilia: diagnostic value and further assessment]. *Rev Med Suisse* 2013; **9**(382): 819-25.
10. Drug-induced immune thrombocytopenia. 03.07.2019. www.uptodate.com (accessed 28.08.2019).
11. Kate N, Grover S, Aggarwal M, Malhotra P, Sachdeva MS. Clozapine associated thrombocytopenia. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; **4**(2): 149-51.
12. Nielsen J, Correll CU, Manu P, Kane JM. Termination of clozapine treatment due to medical reasons: when is it warranted and how can it be avoided? *J Clin Psychiatry* 2013; **74**(6): 603-13; quiz 13.