

Recommandation du Département de psychiatrie pour adultes

**INTRODUCTION D'UN TRAITEMENT DE CLOZAPINE :
 SUIVI HEMATOLOGIQUE OBLIGATOIRE ET AUTRES RECOMMANDATIONS**

Table des matières

Généralités 1

Introduction du traitement 1

Schémas de titration 2

En cas de doses manquées 4

Passage d'un autre antipsychotique à la clozapine..... 4

SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE OBLIGATOIRE ! 5

Risque hématologique 5

Facteurs de risques et contre-indication hématologiques 5

Schéma de surveillance hématologique obligatoire 6

Interruption immédiate du traitement pour des raisons hématologiques 7

Reprise de la surveillance hématologique suite à une interruption de traitement pour d'autres raisons qu'hématologiques 8

SURVEILLANCES SOMATIQUES RECOMMANDEES (autres qu'hématologique)..... 9

AUTRES EXAMENS SUGGERES..... 14

Références 15

Généralités

La clozapine est indiquée pour la schizophrénie résistante au traitement (absence d'amélioration clinique satisfaisante avec au moins deux antipsychotiques à dose maximale tolérée pendant une durée appropriée avec adhésion médicamenteuse contrôlée), la réduction à long terme du comportement suicidaire récurrent chez les patients schizophrènes ou présentant un trouble schizoaffectif, ainsi que pour la psychose au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson¹.

Ce document rappelle les principes du suivi hématologique obligatoire lors de l'initiation d'un traitement par clozapine, indépendamment de l'indication retenue et de la dose journalière. Il propose également une série d'autres paramètres à suivre.

Introduction du traitement

Lors de l'introduction de la clozapine, une titration prudente de la dose est nécessaire pour minimiser le risque d'effets indésirables (notamment hypotension, sédation, crises convulsives, myocardites, pneumonies).^{1,2}

De par une marge thérapeutique étroite et une importante variabilité pharmacocinétique, il est fortement recommandé de mesurer la concentration plasmatique de clozapine. Le taux résiduel thérapeutique se situe entre 350 et 600 ng/mL pour la schizophrénie³. Certains patients peuvent toutefois être stabilisés avec des

taux inférieurs à 350 ng/ml, dans ces cas-là il n'y aurait pas nécessairement d'indication à augmenter la dose.

La dose permettant d'obtenir des taux entre 350 et 600 ng/ml varie d'un patient à l'autre allant de 75 mg/j à 600 mg/j (habituellement entre 275 mg/j et 400 mg/j pour les européens)². Au-dessus de ces taux, le risque d'effets indésirables dose dépendant est majoré, en particulier la baisse du seuil épiléptogène.

A noter que le taux plasmatique thérapeutique pour la psychose dans le cadre de la maladie de Parkinson n'est pas connu. Il est toutefois probablement nettement inférieur à celui de la schizophrénie au vu d'une dose maximale recommandée de 50 mg/j dans l'information officielle.

Schémas de titration

Le schéma de titration, pour la schizophrénie, figurant dans l'information officielle suisse est le suivant :

J1 : 12.5 mg 1-2x/j
J2 : 25 mg 1-2x/j
Puis augmentation de 25-50 mg/j en 2-3 semaines, jusqu'à 300 mg/j.

Ensuite, augmentation de 50-100 mg/j 1 à 2 x/semaine.

Exemple de schéma permettant d'atteindre 300 mg/j en 2 semaines (soit le plus rapide selon l'information officielle) et recommandation de dosage plasmatique :

	Matin	Soir
J1	-	12.5 mg
J2	12.5 mg	12.5 mg
J3	12.5 mg	25 mg
J4	25 mg	25 mg
J5	25 mg	50 mg
J6	25 mg	75 mg
J7	50 mg	75 mg
J8	50 mg	100 mg
J9	75 mg	100 mg
J10	75 mg	125 mg
J11	75 mg	150 mg
J12	75 mg	175 mg
J13	75 mg	200 mg
J14	100 mg	200 mg
J15	100 mg	200 mg
J16	<i>Taux recommandé</i>	

En raison de la courte demi-vie de la clozapine, il est recommandé de l'administrer en minimum 2 prises journalières, avec une dose plus importante le soir pour limiter la sédation diurne. Toutefois, une fois la titration terminée, si la dose efficace est égale ou inférieure à 200 mg/j, une prise unique au coucher peut-être envisagée¹.

A noter qu'il existe des schémas de titration plus lents proposés dans des recommandations néerlandaises de 2013⁴, australiennes de 2023⁵ et dans une recommandation internationale de 2021². Cette dernière a la particularité de proposer 6 schémas de titration différents selon l'origine ethnique des patients et de tenir compte d'autres facteurs pouvant diminuer le métabolisme de la clozapine (p.ex. contraceptif oral, obésité). En effet la clozapine est principalement métabolisée par le CYP1A2 dont l'activité enzymatique est très variable et dépend de plusieurs facteurs dont l'origine ethnique. Les patients originaires d'Asie (du Pakistan au Japon) et leurs descendants (peuple originel des Amériques) présentent une activité diminuée du

CYP1A2 et devraient bénéficier d'un schéma particulièrement lent et visant des doses plus faibles que celles visées avec le schéma ci-dessus.^a

Psychose dans le cadre de la maladie de Parkinson (indication officielle) et parfois lors de troubles apparentés comme p.ex. dans la maladie à corps de Lewy (hors indication) :

La dose initiale ne doit pas excéder 12,5 mg par jour, administrés en une dose unique le soir. Par la suite, la posologie journalière doit être augmentée par palier de 12,5 mg avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg, dose qui ne doit pas être atteinte avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit de préférence être administrée en une fois, le soir.

La dose efficace moyenne usuelle est de 25–37,5 mg/j. Si le traitement par une dose de 50 mg/j pendant une semaine au moins ne procure pas d'efficacité suffisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5 mg/semaine.

La dose de 50 mg/j ne doit être dépassée qu'exceptionnellement. La dose maximale de 100 mg/j ne doit jamais être dépassée.

^a Les 6 schémas peuvent être consultés dans le supplément de l'article corrigé de *de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. Correction: An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. Pharmacopsychiatry 2022; 55(2): e1.*

Exemples de facteurs influençant l'activité du CYP1A2 pouvant nécessiter une adaptation de la titration de la clozapine ou de la dose habituelle pour les patients déjà sous ce traitement (liste non exhaustive)²:

Activité du CYP1A2 augmentée lors de :	Activité du CYP1A2 diminuée lors de :
Consommation de tabac/cannabis fumé (hydrocarbures polycycliques aromatiques) * Carbamazépine (attention au risque d'agranulocytose cf. ci-après) Phénytoïne Phénobarbital Rifampicine Etc.	<p><u>Inhibiteurs forts de CYP1A2 (ne pas initier un traitement de clozapine sous ces traitements) :</u> Fluvoxamine et ciprofloxacine (une importante diminution de la dose de clozapine est nécessaire : généralement entre 3 et 10x p.ex. si 300 mg/j diminuer à 100 mg/j voir 30 mg/j avec si possible une mesure des taux sanguins avant et après introduction de l'inhibiteur)</p> <p><u>Inhibiteurs modérés du CYP1A2 (une diminution de la dose de clozapine de moitié peut être nécessaire) :</u> Amiodarone Etat inflammatoire avec élévation de la CRP (selon norme du laboratoire) Estrogènes (contraceptifs oraux) Caféine à très haute dose Sexe féminin Obésité Etc.</p>

**Les fumeurs devraient être encouragés à arrêter de fumer, si possible dans le cadre d'un programme de soutien motivationnel, avec un substitut nicotinique ou avec un autre adjuvant thérapeutique. A l'arrêt du tabac, un surdosage de clozapine peut se produire, il est donc impératif d'adapter la dose avec si possible une mesure du taux sanguin avant et, à intervalle régulier, après l'arrêt du tabac.*

En cas de doses manquées

Selon l'information officielle (www.swissmedicinfo.ch) et en raison des risques d'effets secondaires cardiovasculaires sévères (y.c. arrêt cardiaque), un arrêt de traitement de deux jours ou plus nécessite la reprise d'une ou deux doses de 12.5 mg le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, la posologie habituelle peut être atteinte plus rapidement que lors de l'instauration initiale du traitement.

Passage d'un autre antipsychotique à la clozapine

En raison de la lente titration de la clozapine, il est conseillé de maintenir l'antipsychotique oral à dose inchangée lors de la titration de clozapine afin de minimiser le risque de rechute⁶. Dès que des doses thérapeutiques et/ou des taux de clozapine proche de 350 ng/ml sont atteints, une diminution progressive de l'antipsychotique initial doit être entreprise (dont la vitesse dépendra de la dose et des propriétés pharmacocinétiques).

En cas d'absence totale d'effet thérapeutique avec l'antipsychotique initial, et afin de limiter au maximum les effets indésirables, un arrêt de ce dernier pourrait néanmoins être envisagé avant d'obtenir des doses/taux thérapeutiques de clozapine.

Si un traitement correcteur pour les effets secondaires extrapyramidaux est co-prescrit (par ex. bipéridène, procyclidine), un sevrage devrait être entrepris à l'introduction de la clozapine en raison de la forte action anticholinergique de cette dernière et aussi du faible risque intrinsèque d'effets extrapyramidaux.

SURVEILLANCE HEMATOLOGIQUE OBLIGATOIRE !

Risque hématologique

Les effets secondaires hématologiques induits par la clozapine sont principalement la granulocytopénie et l'agranulocytose dont l'incidence est estimée à 3% et 0.7% respectivement¹. 50-75% des agranulocytoses surviennent dans les 18 premières semaines de traitement et 85-90% surviennent dans la première année de traitement⁷. Ces effets secondaires, probablement d'origine immunologique, ne sont pas dose-dépendants. De par le risque létal important des agranulocytoses, le contrôle régulier de la formule sanguine complète (FSC) est **obligatoire** durant toute la durée du traitement de clozapine (hebdomadaire durant les 18 premières semaines, puis mensuel).

Facteurs de risques et contre-indication hématologiques

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 hommes⁸.

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. En raison des risques hématologiques, la clozapine est contre indiquée chez les patients avec une anamnèse de granulocytopénie, 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 introduits 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. A noter toutefois que l'association d'aripiprazole et de clozapine a montré un effet bénéfique (sur le risque d'hospitalisations notamment) dans des cas de schizophrénies résistantes à une monothérapie de clozapine.⁹ La balance bénéfique/risque de cette association doit être évaluée au cas par cas.

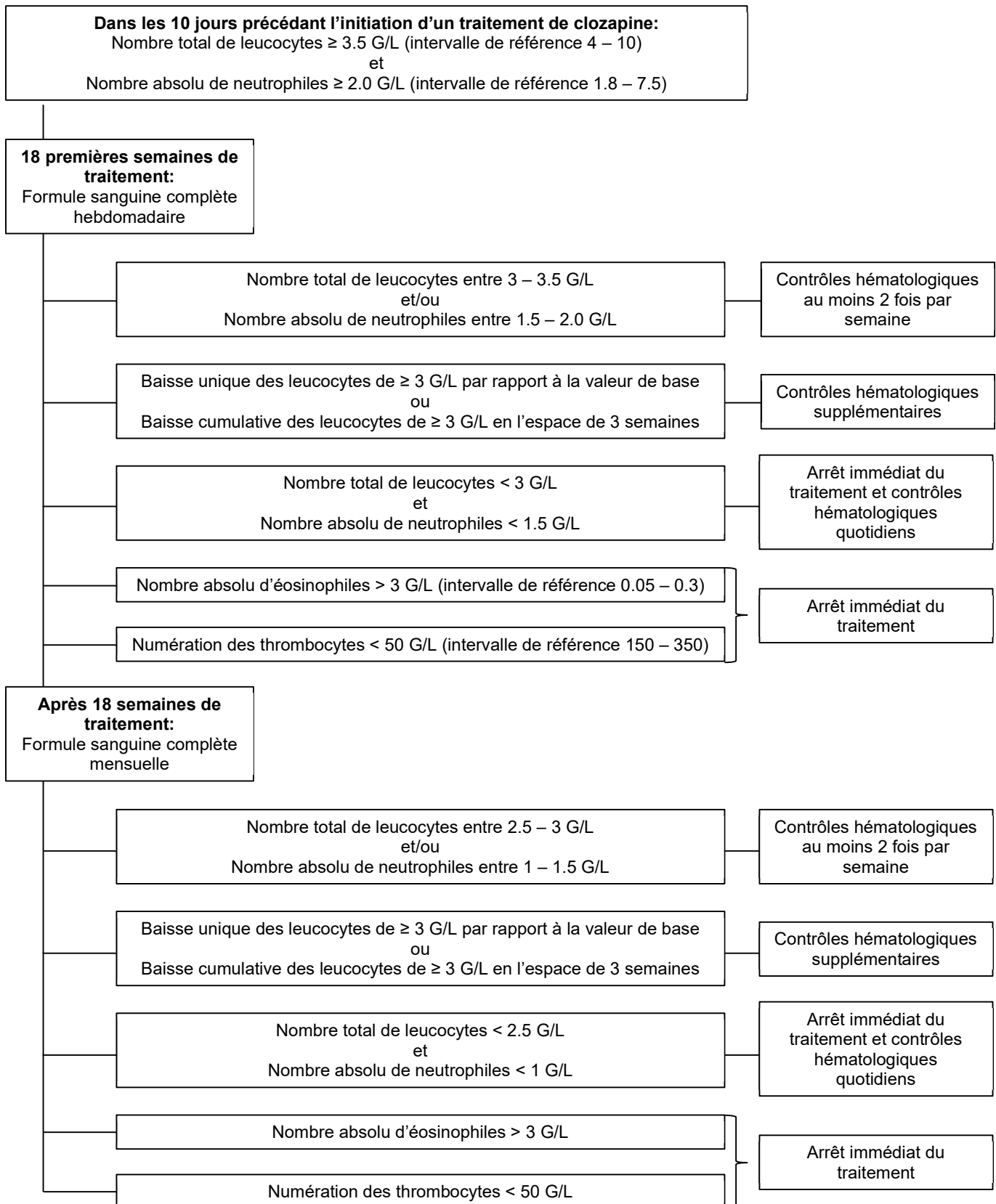
- Exemples de médicaments à risque hématologique¹⁰⁻¹² (liste non exhaustive) :

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

Schéma de surveillance hématologique **obligatoire**

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 spécifique¹³. 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, des symptômes d'allure grippale et d'une infection susceptible de suggérer une neutropénie. Bien que des poussées fébriles puissent 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, des contrôles (hebdomadaires si arrêt pendant les 18 premières semaines et 1x/mois si arrêt au-delà des 18 premières semaines) doivent être effectués 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 par 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, 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 présenté un nouvel épisode environ un mois après la réintroduction du traitement. Concernant l'agranulocytose, le taux de rechute monte à 82% (14/17)¹⁴. 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'organe¹⁵.

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 réexposés 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 normalisation¹⁶.

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^{17,18}.

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.

SURVEILLANCES SOMATIQUES RECOMMANDEES (autres qu'hématologique)

La clozapine fait partie des psychotropes pour lesquels le **suivi des effets secondaires métaboliques** doit être fait selon la recommandation en vigueur au DP (cf. www.chuv.ch/uppc).

Nous vous recommandons également de vous référer à la recommandation pour le **suivi ECG des patients hospitalisés** au PGE (cf. www.chuv.ch/uppc).

La clozapine expose à **d'autres effets secondaires** (p.ex. myocardite, sédation, hypotension, pneumonie, iléus, hypersalivation, crises convulsives etc.), toutefois il n'existe pas de consensus quant à leur surveillance et les pratiques varient grandement d'un pays à l'autre.¹⁹

Afin de garantir la sécurité des patients et d'assurer une bonne adhésion médicamenteuse au traitement, nous recommandons le suivi décrit ci-dessous et résumé dans le tableau 1.

Avant l'introduction de la clozapine, en plus du bilan de base pour le suivi métabolique (cf. recommandation DP), il est recommandé de mesurer la tension artérielle assis et debout, la fréquence cardiaque et la température.

A la formule sanguine complète obligatoire dans le cadre du suivi hématologique, il est recommandé d'ajouter la CRP (protéine C-réactive) selon une guideline internationale de de Leon et al.²

En cas de signes d'inflammation lors du bilan de base (fièvre et/ou CRP augmentée selon les normes du laboratoire), la cause doit être investiguée et résolue avant l'initiation de la clozapine. En présence de maladie inflammatoire chronique (p.ex. maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde), la balance bénéfique/risque doit être soigneusement évaluée et les taux de clozapine doivent être régulièrement surveillés.²

Une fois la clozapine débutée, il est recommandé de suivre la CRP 1x/semaine durant le 1^{er} mois de traitement (en même temps que les prises de sang pour le suivi hématologique obligatoire).² De plus, les paramètres suivants doivent être évalués **3 fois par semaine durant les deux premières semaines** de traitement²⁰ :

- Température
- Tension artérielle en position assise (depuis 3 minutes) puis debout (après 2 minutes) et fréquence cardiaque
- Symptômes/signes d'infection (mal de gorge, toux, symptômes grippaux, frissons, douleurs à la miction etc.) ou d'une possible myocardite (douleurs à la poitrine, peine à respirer, palpitations)
- Sédation/somnolence
- hypersalivation
- Vertiges/chutes
- Constipation
- Incontinence urinaire

Après la deuxième semaine, la surveillance des paramètres ci-dessus peut être espacée à **2 fois par semaine durant les semaines 3 et 4**, et ensuite selon la clinique mais au moins **une fois par semaine** durant le 2^{ème} mois.²⁰

Dans le tableau 2 (ci-dessous), des exemples d'attitudes à avoir en présence de certains effets secondaires sont proposées. Ce tableau n'est toutefois pas exhaustif, nous recommandons p.ex. de se référer au Practice Guidelines for Physical Health Conditions in Psychiatry (The Maudsley, D.M. Taylor, F. Gaughran, T. Pillinger, Wiley Blackwell) pour des algorithmes thérapeutiques en cas de présence d'effets secondaires mentionnés dans ce document, mais aussi d'autres effets secondaires fréquents à moyen et long terme sous clozapine.

Tableau 1 : Résumé suivi des paramètres somatiques et métaboliques sous clozapine :

	TA et FC (assis depuis 3 min) puis debout (après 2 min), TC° et effets secondaires (e)	CRP (f)	FSC (cf. chapitre surveillance hématologique obligatoire)	Historique familial et personnel (a)	Poids, IMC (b) et tour de taille	HbA1c (c)	Profil lipidique à jeun (d)		
Avant ttt	x	x	x	x	x	x	x		
J1	x								
J2									
J3	x								
J4									
J5	x								
J6									
J7		x	x						
J8	x								
J9									
J10	x								
J11									
J12	x								
J13									
J14		x	x						
J15									
J16	x								
J17									
J18									
J19									
J20	x								
J21		x	x						
J22	x								
J23									
J24									
J25									
J26	x								
J27									
J28		x	x						
Semaine 5	x		x						
Semaine 6	x		x						
Semaine 7	x		x						
Semaine 8	x		x						
Mois 3	x		1x/semaine durant les 18 premières semaines de traitement puis 1x/mois		x	x	x		
Mois 6					x				
Mois 12	x				x	x	x	x	
1x/an	x				x	x	x	x	

a) Historique familial et personnel sur : obésité, diabète, dyslipidémie, hypertension ou problèmes cardiovasculaires, consommation de tabac, (b) IMC = indice de masse corporelle = poids (en kg) / taille² (en m²), (c) L'hémoglobine glyquée (reflète la glycémie moyenne sur les 2-3 mois et donc n'est pas influencée par la prise alimentaire juste avant la prise de sang) peut être remplacée par une glycémie à jeun. Cette dernière nécessite cependant une analyse supplémentaire à 1 mois de traitement. (d) Profil lipidique : cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, e) Symptômes d'infection et/ou de myocardite, sédation/somnolence, hypersalivation, vertiges/chutes, constipation, incontinence urinaire etc. f) A faire en même temps que les formules sanguines complètes du suivi hématologique obligatoire
 FSC : formule sanguine complète

T°C : température

TA : tension artérielle

FC : fréquence cardiaque

CRP : protéine C-réactive

NB : à partir de la 2^{ème} semaines les deux évaluations par semaine de la TA, FC et effets secondaires peuvent s'effectuer selon la disponibilité de l'équipe (par exemple lundi et vendredi, ou mardi et jeudi)

Tableau 2 : Effets secondaires et attitude à l'initiation et durant le traitement de clozapine^{1,2,4,20-22}

Effets secondaires	Symptômes	Attitude
Myocardite/Cardiomyopathie*	Fatigue inexpliquée, dyspnée, tachypnée, hypotension, fièvre, douleur dans la poitrine, palpitations, arythmies, tachycardie de repos persistante, symptômes grippaux, signes/symptômes d'insuffisance cardiaque	Suspendre l'augmentation de dose de clozapine et doser les troponines en plus de la CRP, puis suivre CRP et troponines 1x/j jusqu'à normalisation. Si pas de normalisation, diminuer la dose de clozapine voire la stopper. En cas de symptômes cliniques sévères ou de CRP >100mg/l ou de troponines >2x limites supérieure : stopper la clozapine et demander un avis cardiologique immédiatement.
Tachycardie	> 100-120 battements/minute	Effet secondaire fréquent de la clozapine, mais en cas de tachycardie de repos persistante accompagnée d'arythmie, de dyspnée, de fièvre ou de symptômes d'insuffisance cardiaque une myocardite/cardiomyopathie doit être exclue (cf. ci-dessus). En cas de tachycardie sinusale bénigne confirmée, la diminution de la vitesse de titration de la clozapine peut aider. Si la tachycardie persiste au long court, les bêtabloquants peuvent être nécessaires en l'absence de contre-indication.
CRP augmentée (selon normes du laboratoire)		Une myocardite est suspectée en présence de fièvre ou autres symptômes non spécifiques (cf. ci-dessus) en plus de l'élévation de la CRP. L'élévation de la CRP précède celle des troponines de quelques jours. Une fois une myocardite exclue, la CRP anormale peut être due à une

		infection (p.ex. infection respiratoire) ou à une inflammation induite par une titration trop rapide de la clozapine pour le patient. Il faut donc arrêter l'augmentation des doses de clozapine et suivre la CRP 1x/j. La titration des doses peut reprendre dès normalisation de la CRP. Si la CRP ne se normalise pas : diminuer la dose de clozapine voire la stopper.
Hypotension Hypotension orthostatique	< 90/60 mmHg Diminution \geq 20 mmHg de systolique et/ou de \geq 10 mmHg de diastolique entre assis et debout	Ralentir la titration de la clozapine et s'assurer d'une bonne hydratation. Des bas de contention peuvent aider.
T°C augmentée (>38°C)	Fièvre	Stopper l'augmentation des doses de clozapine et contrôler la CRP si pas déjà fait et les troponines en cas d'autres symptômes évocateurs afin d'exclure une myocardite (cf. ci-dessus). Exclure également une agranulocytose, une inflammation d'autre origine (pneumonie, etc.) ou un syndrome neuroleptique malin.
Sédation/somnolence Vertiges/chutes		Ralentir la titration de la clozapine et prescrire la majorité de la dose journalière le soir (p.ex. 1/3 de la dose le matin et 2/3 le soir). Envisager une diminution/arrêt des benzodiazépines avant l'initiation de la clozapine pour diminuer la sédation.
Hypersalivation		Ralentir la titration de la clozapine. Rester vigilant au risque de pneumonie d'aspiration. En cas de persistance et de forte gêne, un anticholinergique peut être prescrit (p.ex. atropine solution orale 0,4-0,6 mg toutes les 4 à 6h en sublingual ou en gargarisme afin de limiter les effets secondaires anticholinergiques systémiques).
Constipation		Surveiller la fréquence des selles car il existe un risque important d'iléus. Conseils hygiéno-diététiques (hydratation, exercice, fibres) et traitement laxatif (osmotiques et/ou stimulants) dès signes de ralentissement du transit.
Incontinence urinaire		Limiter la prise de liquide le soir et vider la vessie avant le coucher. En cas de persistance et de gêne importante, une médication peut être envisagée (p.ex. oxybutinine mais risque d'effets secondaires

		anticholinergiques ou desmopressine avec risque d'hyponatrémie).
--	--	--

**La myocardite est un effet secondaire aigu impliquant une inflammation du myocarde et qui survient généralement durant les 2 premiers mois de traitement par clozapine. Alors que la cardiomyopathie implique des changements structurels du ventricule gauche qui surviennent plutôt après des mois ou des années de traitement (p.ex. en lien avec une myocardite non détectée, une tachycardie persistante, une obésité, un diabète ou des antécédents personnels/familiaux d'événements cardiaques).*

AUTRES EXAMENS SUGGERES

Un large panel d'examens biologiques supplémentaires figure dans certaines recommandations concernant la clozapine.^{2,4,5,19-24} Certains sont destinés à exclure des causes de résistances au traitement et visent donc surtout l'établissement du diagnostic de schizophrénie résistante, d'autres sont destinés au suivi d'autres d'effets secondaires tout au long du traitement par clozapine. Nous suggérons d'évaluer quels examens sont utiles et à quelle fréquence selon la clinique spécifique à chaque patient.

Causes possibles de résistance au traitement neuroleptique :

- maladies thyroïdiennes et auto-immunes (anticorps anti-NMDA, anti-VGKC (voltage-gated potassium channels) et antinucléaires (ANA) etc.
- hypocalcémie (l'hypocalcémie a été associée à des troubles psychotiques)
- déficit de folate et B12 (des niveaux bas de B12 et folate peuvent mimer les symptômes positifs ou négatifs de la schizophrénie)
- maladies infectieuses et inflammatoires (syphilis, HIV, hépatites B et C, globules blancs, vitesse de sédimentation des érythrocytes)
- troubles d'origine organique neurologique (imagerie cérébrale, EEG...)

Suivi élargi d'effets secondaires :

- fonctions hépatique et rénale
- électrolytes
- ECG
- BNP (B-type natriuretic peptide) et troponines (1x/semaine durant le 1^{er} mois)
- échocardiographie cardiaque
- créatinine kinase (CK / CK-MB)
- EEG

Rédigé par C Grandjean et F Vandenberghe (UPPC), L Alameda (PGE), S Crettol Wavre (UPPC), N Ansermot (UPPC), C Dubath (UPPC), M. Saraga (PGE), P. Conus (PGE), CB Eap (UPPC).

Ce document est à usage interne, il est susceptible d'être réactualisé régulièrement, son usage externe n'engage en rien la responsabilité du CHUV.

Références

1. Swiss Agency for Therapeutic Products - Product information. <http://www.swissmedicinfo.ch> (accessed 01.12 2022).
2. de Leon J, Schoretsanitis G, Smith RL, et al. An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry* 2022; **55**(2): 73-86.
3. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2017.
4. GUIDELINE FOR THE USE OF CLOZAPINE by the Netherlands Clozapine Collaboration Group Version 05-02-2013.
5. Australian Commission on Safety and Quality in Health Care. NIMC (clozapine titration) User Guide. Sydney: ACSQHC; 2023.
6. Schoretsanitis G, de Leon J. Best Practices for Starting Clozapine in Patients With Schizophrenia: How to Switch From the Prior Antipsychotic(s). *J Clin Psychiatry* 2022; **83**(4).
7. 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.
8. 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.
9. Tiihonen J, Taipale H, Mehtala J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2019; **76**(5): 499-507.
10. Andersohn F, Konzen C, Garbe E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007; **146**(9): 657-65.
11. 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.
12. Drug-induced neutropenia and agranulocytosis. 18.02.2018. www.uptodate.com (accessed 15.09.2019).
13. 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.
14. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *Am J Ther* 2018; **25**(2): e218-e23.
15. Chappuis S, Ribl C, Greub G, Spertini F. [Peripheral blood eosinophilia: diagnostic value and further assessment]. *Rev Med Suisse* 2013; **9**(382): 819-25.
16. Drug-induced immune thrombocytopenia. 03.07.2019. www.uptodate.com (accessed 28.08.2019).
17. Kate N, Grover S, Aggarwal M, Malhotra P, Sachdeva MS. Clozapine associated thrombocytopenia. *J Pharmacol Pharmacother* 2013; **4**(2): 149-51.
18. 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.
19. Nielsen J, Young C, Ifteni P, et al. Worldwide Differences in Regulations of Clozapine Use. *CNS Drugs* 2016; **30**(2): 149-61.
20. Beck K, McCutcheon R, Bloomfield MA, et al. The practical management of refractory schizophrenia-the Maudsley Treatment REview and Assessment Team service approach. *Acta Psychiatr Scand* 2014; **130**(6): 427-38.
21. Correll CU, Agid O, Crespo-Facorro B, et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs* 2022; **36**(7): 659-79.
22. David M. Taylor TRB, Allan H. Young. The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry, 14th Edition; 2021.
23. DGPPN e.V. (ed.) for the Guideline Group: S3 Guideline for Schizophrenia. Abbreviated version (English), 2019, Version 1.0, last updated on 29 December 2019, available at: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-009.html>.
24. Guide d'utilisation de la clozapine. Département clinique de pharmacie du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, Québec.