

## CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DE LA CLOZAPINE CHEZ L'ADULTE

### RÉDIGÉS PAR :

**Isabelle Simoneau**, B.Pharm., M.Sc.  
**Marie-France Demers**, B.Pharm., M.Sc.

### RÉVISÉS PAR :

**D<sup>r</sup> David Bloom**, MD, FRCP(C)  
**D<sup>r</sup> Jean-François Montreuil**, MD, FRCP(C)

### ET

#### LE COMITÉ SCIENTIFIQUE DU RRUM

**Kateri Bourbeau** (présidente), B. Pharm., M.Sc., B.C.P.S., L'Hôtel-Dieu du CHUQ  
**Sylvie Carle**, B. Pharm., M.Sc., Centre universitaire de santé McGill  
**Claudine Laurier**, Ph.D., Faculté de Pharmacie, Université de Montréal  
**Danielle Pilon**, MD, M.Sc., FRCP(C), Centre universitaire de santé de l'Estrie  
**Maurice St-Laurent**, MD, FRCP(C), CHUL du CHUQ

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**

**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.	<p><b>Indication :</b>  <b>En l'absence des contre-indications suivantes :</b> <sup>(1)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Histoire de réaction allergique à la clozapine ou à l'un de ses excipients</li> <li>➤ Troubles myéloprolifératifs ou dyscrasies sanguines (leucémies, myélome multiple, syndrome myélodysplasique, anémie aplasique)</li> <li>➤ Début d'un traitement en présence de leucocytes <math>&lt; 3,5 \times 10^9/L</math> et neutrophiles <math>&lt; 2,0 \times 10^9</math></li> <li>➤ Antécédents de granulocytopenie grave (neutrophiles <math>&lt; 1,0 \times 10^9</math>) ou d'agranulocytose (granulocytes <math>&lt; 0,5 \times 10^9</math>) toxique (sauf secondaire à une chimiothérapie) ou idiosyncrasique</li> <li>➤ Administration concomitante d'autres substances connues pour supprimer la fonction médullaire (annexe 1)</li> <li>➤ Maladie hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou à un ictère</li> <li>➤ Maladie hépatique évolutive, insuffisance hépatique de classe C selon Child-Pugh (annexe 2), ou hépatopathie grave</li> <li>➤ Dépression grave du SNC, état comateux</li> <li>➤ Néphropathie grave (Cl <math>&lt; 0,5</math> ml/s)</li> <li>➤ Cardiopathie grave (myocardite, insuffisance cardiaque de classe IV)</li> <li>➤ Épilepsie non maîtrisée</li> </ul>						1.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Notes d'évolution</b></li> <li>➤ <b>Consultations médicales</b></li> </ul>

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.1	Traitement des symptômes de la schizophrénie réfractaires à l'essai d'au moins deux antipsychotiques appartenant à des classes chimiques différentes (dont au moins un est un antipsychotique atypique) <sup>(1-16)</sup>	X						
1.2	Traitement en dernière intention des symptômes de la maladie bipolaire <sup>(17,18)</sup>	X						
1.3	Traitement en dernière intention de l'agressivité et de l'agitation (annexe 3) chez le sujet atteint d'un déficit cognitif (incluant délirium, démence, déficience intellectuelle) <sup>(6,9,19,20)</sup>	X						
1.4	Traitement en dernière intention des troubles psychotiques associés à un contexte de maladie cérébrale organique : maladie de Parkinson, d'Huntington, syndrome Gilles de la Tourette <sup>(21)</sup>	X						
1.5	Traitement en dernière intention du trouble obsessionnel compulsif, de la dépression réfractaire et des troubles psychotiques n'étant pas associés à un contexte de maladie cérébrale organique : dépression psychotique, dépression toxique <sup>(22, 23)</sup>	X						

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
1.6	Traitement de dernière intention de patients atteints de schizophrénie présentant des intolérances causées par leur traitement antipsychotique et réfractaires à toutes autres mesures telles que : diminution de dose ou changement d'antipsychotique, ajout ou augmentation d'une médication correctrice <sup>(1-16)</sup>	X						
<b>2.</b>	<b>Posologie</b>						<b>2.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Feuilles d'administration</li> </ul>
<b>2.1</b>	<b>Dose maximale de départ</b>							
2.1.1	Critères 1.1, 1.2, 1.5 et 1.6 < 75 ans : 25 mg par jour <sup>(1,3,6,8)</sup> ≥ 75 ans ou insuffisance hépatique de classe A ou B (annexe 2) ou insuffisance rénale modérée (0,5 ml/s ≤ CI < 1,0 ml/s) : 6,25 mg par jour <sup>(8)</sup>	X						
2.1.2	Critères 1.3 et 1.4 : 6,25 mg par jour <sup>(8)</sup>	X						

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>2.2</b>	<b>Augmentation des doses : étape 1</b>							
2.2.1	Critères 1.1, 1.2, 1.5 et 1.6 < 75 ans : augmentation graduelle des doses jusqu'à l'atteinte de 100 mg par jour sur une période minimale de 7 jours <sup>(24)</sup> ≥ 75 ans ou insuffisance hépatique de classe A ou B (annexe 2) ou insuffisance rénale modérée (0,5 ml/s ≤ Cl < 1,0 ml/s) : augmentation graduelle des doses jusqu'à l'atteinte de 50 mg par jour sur une période minimale de 7 jours <sup>(24)</sup>	X						
2.2.2	Critères 1.3 et 1.4 : augmentation graduelle des doses jusqu'à l'atteinte de 50 mg par jour sur une période minimale de 7 jours <sup>(14,24,25)</sup>	X						

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>2.3</b>	<b>Augmentation des doses : étape 2</b>							
2.3.1	Critères 1.1, 1.2, 1.5 et 1.6 < 75 ans : Une fois le palier de 100 mg/jour atteint, augmentation jusqu'à la dose de maintien ne dépassant pas 200 mg/sem. <sup>(24,26)</sup> ≥ 75 ans ou insuffisance hépatique de classe A ou B (annexe 2) ou insuffisance rénale modérée (0,5 ml/sec. ≤ Cl < 1,0 ml/sec. : Une fois le palier de 50 mg/jour atteint, augmentation jusqu'à la dose de maintien ne dépassant pas 100 mg/sem. <sup>(14,24,25)</sup>	X						
2.3.2	Critères 1.3 et 1.4 : une fois le palier de 50 mg/jour atteint, augmentation jusqu'à la dose de maintien ne dépassant pas 100 mg/sem. <sup>(14,24,25)</sup>	X						
<b>2.4</b>	<b>Dose maximale</b>							
2.4.1	Critères 1.1, 1.2, 1.5 et 1.6 < 75 ans : 900 mg par jour <sup>(1,3,9,10,27)</sup> ≥ 75 ans ou insuffisance hépatique de classe A ou B (annexe 2) ou insuffisance rénale modérée (0,5 ml/s ≤ Cl < 1,0 ml/s) : 400 mg par jour <sup>(14,25)</sup>	X						
2.4.2	Critères 1.3 et 1.4 : 200 mg par jour <sup>(28)</sup>	X						

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
2.5	Fréquence d'administration : bid ou tid <sup>(1,3)</sup>	X		2.5	Administration id HS possible si dose quotidienne < 200 mg <sup>(29)</sup>			
3.	<b>Effets indésirables</b>						3.	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Notes des infirmières</li> </ul>
3.1	Constipation <sup>(3,6,13,26,30)</sup>		X	3.1		Conduite 1 : mesures non-pharmacologiques telles l'hydratation, l'apport en fibre alimentaire, l'exercice, etc. <sup>(26)</sup>  OU Conduite 2 : conduite 1 et ajouter un ou plusieurs laxatifs <sup>(26)</sup>		
3.2	Gain de poids > 4,5 kg <sup>(2,3,8,18,19,30,31)</sup>		X	3.2		Enseignement des habitudes alimentaires saines et de l'importance de l'exercice si pas déjà fait et effectuer un profil lipidique et une glycémie à jeun		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.3	Nausées ou vomissements <sup>(26)</sup>		X	3.3		Conduite 1 : bilan hépatique et modifier l'horaire d'administration ou fractionner la dose <sup>(26)</sup> OU Conduite 2 : bilan hépatique et diminuer la clozapine à la dose minimale efficace ou diminuer la vitesse d'augmentation de la dose OU Conduite 3 : conduite 1 ou 2 puis ajouter dompéridone <sup>(26)</sup>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.4	Sialorrhée intolérable pour le sujet ou parotidite <sup>(9,10,14,15,19,26,30)</sup>		X	3.4		<p>Conduite 1 :  en présence de parotidite, masser les parotides<sup>(26)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 2 :  si parotidite ou sialorrhée, <b>et en l'absence de symptômes psychotiques</b>, diminuer ou cesser la progression de la titration ou diminuer la clozapine à la dose minimale efficace<sup>(14)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 3 :  conduite 2 et administrer par voie orale clonidine ou atropine 2 % solution ophtalmique ou benztropine ou amitryptiline<sup>(14,15,26)</sup></p>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.5	Hypotension orthostatique, tachycardie, étourdissements <sup>(3,9,10,26,30,32)</sup>		X	3.5		<p>Conduite 1 : modifier l'horaire d'administration ou fractionner la dose</p> <p>OU</p> <p>Conduite 2 : <b>en l'absence de symptômes psychotiques</b>, diminuer ou cesser la progression de la titration ou diminuer la clozapine à la dose minimale efficace <sup>(4,7,8)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 3 : en présence de tachycardie sans hypotension, ajouter un bêta-bloquant <sup>(26)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 4 : conduites 1 et 2 puis cesser la clozapine <sup>(4,7,8)</sup></p>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.6	Sédation <sup>(1,3,6,9,10,18,30)</sup>		X	3.6		<p>Conduite 1 : diminuer ou cesser les benzodiazépines et autres dépresseurs du SNC<sup>(26)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 2 : modifier l'horaire d'administration ou fractionner la dose<sup>(18,26)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 3 : <b>en l'absence de symptômes psychotiques</b>, diminuer ou cesser la progression de la titration ou diminuer la clozapine à la dose minimale efficace<sup>(4,7,8,26)</sup></p> <p>OU</p> <p>Conduite 4 : conduites 1, 2 et 3 puis cesser la clozapine<sup>(4,7,8,18)</sup></p>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.7	Apparition ou exacerbation d'insomnie, agitation ou anxiété <sup>(8,22,33)</sup>		X	3.7		Conduite 1 : modifier l'horaire d'administration ou fractionner la dose OU Conduite 2 : <b>en l'absence de symptômes psychotiques</b> , diminuer ou cesser la progression de la titration ou diminuer la clozapine à la dose minimale efficace <sup>(4,7,8)</sup> OU Conduite 3 : conduites 1 et 2 puis cesser la clozapine <sup>(4,7,8)</sup> OU Conduite 4 : conduites 1 et 2 puis ajouter une benzodiazépine ou un hypnotique (excluant les antipsychotiques sédatifs)		
3.8	Désordres hématologiques incluant <sup>(1,3,9,19)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Agranulocytose (granulocytes &lt; 500/mm<sup>3</sup> ou &lt; 0,5X10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• Neutropénie (neutro &lt; 1,5 X 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• Éosinophilie (éosino &gt; 3,0 X 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• Thrombocytopénie (PI &lt; 50 X 10<sup>9</sup>/L)</li> <li>• Leucocytes &lt; 2,0 X 10<sup>9</sup>/L</li> </ul>		X	3.8		Cesser clozapine <sup>(1)</sup>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.9	Incontinence urinaire <sup>(3,6,10,14,26,30)</sup>		X	3.9		Conduite 1 : mesures non pharmacologiques (rééducation périnéale, etc.) OU Conduite 2 : conduite 1 et ajout d'oxybutynine ou de desmopressine intra-nasale (DDAVP) ou d'éphédrine par voie orale <sup>(26)</sup>		
3.10	Troubles sexuels intolérables pour le sujet tels que diminution de la libido, anorgasmie, difficulté d'érection, modification de l'éjaculation, sécheresse vaginale, etc. <sup>(2,3,8,9,19,27,34)</sup>		X	3.10		Conduite 1 : <b>en l'absence de symptômes psychotiques</b> , diminuer la clozapine à la dose minimale efficace <sup>(4,7,8)</sup> OU Conduite 2 : conduite 1 et si une perturbation hormonale a été objectivée, ajouter amantadine ou bromocriptine ou une hormonothérapie de remplacement <sup>(8)</sup> OU Conduite 3 : conduite 1 puis cesser la clozapine <sup>(4,7,8)</sup>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.11	Myoclonies, convulsions <sup>(3,9,14,19,26,30)</sup>		X	3.11		Conduite 1 : Fractionner la dose en plusieurs prises <sup>(26)</sup> OU Conduite 2 : <b>En l'absence de symptômes psychotiques</b> , diminuer ou cesser la progression de la titration ou diminuer la clozapine à la dose minimale efficace <sup>(26)</sup> OU Conduite 3 : Consulter en neurologie <sup>(26)</sup>		
3.12	Akathisie ou bougeotte ou impatience motrice avec ou sans impression subjective <sup>(6,26,30)</sup>		X	3.12		Conduite 1 : <b>en l'absence de symptômes psychotiques</b> , diminuer la clozapine à la dose minimale efficace <sup>(4,7,8)</sup> OU Conduite 2: conduite 1 et ajouter un bêta-bloquant ou une benzodiazépine <sup>(4,7,8)</sup> OU Conduite 3 : conduite 1 et cesser clozapine <sup>(4,7,8)</sup>		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**

**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
3.13	Réactions extrapyramidales aiguës <sup>(2,3,6,18,30)</sup> : <ul style="list-style-type: none"> <li>syndrome parkinsonien ou présence de l'un des symptômes suivants : raideurs, tremblements, bradikynésies, rigidité, fixité du visage</li> </ul>		X	3.13		Conduite 1 : <b>en l'absence de symptômes psychotiques</b> , diminuer la clozapine à la dose minimale efficace <sup>(4,7,8,18)</sup>  OU Conduite 2 : conduite 1 puis ajouter un antiparkinsonien <sup>(4,7,8,18)</sup>  OU Conduite 3 : conduites 1 et 2 et cesser la clozapine <sup>(4,7,8,18)</sup>		
3.14	Syndrome malin des neuroleptiques <sup>(1,26,35)</sup>		X	3.14		Cesser la clozapine <sup>(1,26)</sup>		
<b>4.</b>	<b>Interactions médicamenteuses</b> (ceci n'est pas une liste exhaustive)						<b>4.</b>	➤ Feuilles d'ordonnances ➤ Notes d'évolution ➤ Feuilles d'administration
4.1	cimétidine <sup>(30,36)</sup>		X	4.1		Substituer pour un autre anti-H <sub>2</sub>		
4.2	lidocaïne, amiodarone, quinidine, mexiletine <sup>(26,30)</sup>		X	4.2		Substituer pour un autre antiarythmique		
4.3	érythromycine, clarithromycine <sup>(26,30,36)</sup>		X	4.3		Substituer pour un autre antibiotique		

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**

**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
4.4	fluvoxamine <sup>(26,30,36)</sup>		X	4.4		Effectuer un dosage plasmatique et ajuster la dose de clozapine si nécessaire OU en l'absence de dosage plasmatique substituer pour un autre antidépresseur		
4.5	diltiazem, vérapamil, nicardipine <sup>(26)</sup>		X	4.5		Substituer pour amlodipine ou nifedipine		
4.6	dépresseurs du SNC incluant : opioïdes, alcool, relaxants musculaires, barbituriques, antihistaminiques <sup>(26)</sup>		X	4.6		Cesser leur utilisation		
4.7	benzodiazépines injectables <sup>(9,26,36)</sup>		X	4.7		Cesser leur utilisation		
4.8	épinéphrine, norépinéphrine <sup>(26)</sup>		X	4.8	Épinéphrine en cas de choc anaphylactique seulement			
4.9	warfarine <sup>(26)</sup>		X	4.9		Ajuster la warfarine selon RNI		
4.10	tabac <sup>(26,30,37)</sup>		X	4.10		Diminuer la dose de clozapine à l'arrêt du tabagisme		
<b>5.</b>	<b>Associations médicamenteuses</b>						<b>5.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Feuilles d'ordonnances</li> <li>➤ Notes d'évolution</li> <li>➤ Feuilles d'administration</li> </ul>
5.1	Un autre antipsychotique à durée d'action prolongée (annexe 4)		X					

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**

**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
5.2	Un autre antipsychotique excluant les antipsychotiques à durée d'action prolongée (annexe 5)		X	5.2	<p>Absence de réponse après l'essai de clozapine en monothérapie pendant 6 mois <sup>(19,38,39,40)</sup></p> <p>OU</p> <p>Chevauchement avec un antipsychotique classique d'une durée maximale d'une semaine en traitement des manifestations antipsychotiques à l'urgence</p> <p>OU</p> <p>Chevauchement d'une durée maximale de 6 mois lors du passage d'un antipsychotique à la clozapine <sup>(3,6,41,42)</sup></p>			

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**

**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
5.3	Anticholinergiques <sup>(6)</sup>		X	5.3	<p>Traitement de la sialorrhée ou de la parotidite</p> <p>OU</p> <p>Chevauchement lors de la prise d'un antipsychotique classique</p> <p>OU</p> <p>Poursuite d'un traitement anticholinergique après que l'antipsychotique classique de courte durée d'action soit cessé. Durée maximale de 3 mois<sup>(6,41-3)</sup></p> <p>OU</p> <p>Poursuite d'un traitement anticholinergique après que l'antipsychotique classique à durée d'action prolongée soit cessé. Durée maximale de 6 mois<sup>(44)</sup></p>			

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
<b>6.</b>	<b>Suivi thérapeutique</b>						<b>6.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Notes des infirmières</b></li> <li>➤ <b>Notes d'évolution</b></li> <li>➤ <b>Résultats de laboratoire</b></li> </ul>
6.1	Bilan biologique pré-traitement incluant les éléments suivants : PIO si antécédents de glaucome à angle fermé, EEG si antécédents de convulsions ou de traumatisme cranien, ECG, FSC, CPK, signes vitaux, poids corporel, tour de taille, glycémie, bilans hépatique, lipidique, rénal et thyroïdien.	X						
6.2	Évaluation médicale annuelle incluant : <sup>(8)</sup>							
6.2.1	Réévaluation de la médication	X						
6.2.2	Examen neurologique	X						
6.3	Poids corporel, glycémie à jeun, bilan hépatique et CPK au moins une fois par année	X						
6.4	Formule sanguine complète							
6.4.1	Nouveau traitement : Chaque semaine pour les 6 premiers mois de traitement puis aux deux semaines par la suite <sup>(1)</sup>	X						

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

**CRITÈRES D'ÉVALUATION DE L'UTILISATION DES ANTIPSYCHOTIQUES ATYPIQUES CHEZ L'ADULTE**  
**Clozapine**

N°	INDICATEUR PRIMAIRE	STANDARD		N°	EXCEPTIONS	CONDUITE THÉRAPEUTIQUE	N°	INSTRUCTIONS
		P	A					
6.4.2	Reprise d'un traitement cessé temporairement pour une durée de $\geq 4$ semaines : Chaque semaine pour les 6 premiers mois de traitement puis aux deux semaines par la suite <sup>(1)</sup>	X						
6.4.3	Reprise d'un traitement cessé temporairement pour une durée $\geq 3$ jours et $< 4$ semaines							
6.4.3.1	Traitement en cours depuis <b>plus de 6 mois</b> : Chaque semaine pour 6 semaines puis aux deux semaines par la suite <sup>(1)</sup>	X						
6.4.3.2	Traitement en cours depuis <b>moins de 6 mois</b> : Chaque semaine pour les 6 premiers mois de traitement (incluant le traitement avant l'arrêt) puis aux deux semaines par la suite <sup>(1)</sup>	X						
<b>7.</b>	<b>Durée de l'essai</b>						<b>7.</b>	➤ <b>Feuilles d'ordonnances</b> ➤ <b>Notes d'évolution</b>
7.1	Minimum 6 mois <sup>(3,4,6,8)</sup>	X		7.1	$< 6$ mois si arrêt suggéré par l'un des critères des sections 3 ou 4			

NOTE : Des définitions utiles à la réalisation de cette étude sont présentées dans le document *Résumé des discussions et controverses* joint aux présents critères

## Annexe 1

### ***Médicaments inhibant la fonction médullaire<sup>(26)</sup>***

Zidovudine (AZT)

Antirétroviraux (indinavir, ritonavir, saquinavir)

Antinéoplasiques

Carbamazépine

Amphotéricine B

Iode 131

Phosphate P32

Captopril

Procaïnamide

Tocaïnide

Flécaïnide

Propafénone

Colchicine

Interférons

Rétrovir<sup>®</sup>

Crivixan<sup>®</sup>, Norvir<sup>®</sup>, Fortovase<sup>™</sup>

Tégréto<sup>®</sup>

Fungizone<sup>®</sup>, AmBisome<sup>MD</sup>, Abelcet<sup>®</sup>

Capoten<sup>™</sup>

Procan<sup>MD</sup>SR, Pronestyl<sup>®</sup>

Tonocard<sup>®</sup>

Tambocor<sup>®</sup>

Rythmol<sup>®</sup>

**Annexe 2**

**Classification de l'insuffisance hépatique selon CHILD-PUGH <sup>(45)</sup>**

CRITÈRES	SCORE DU PATIENT		
	1	2	3
Encéphalopathie (grade)	AUCUN	1 OU 2	3 OU 4
Ascite	AUCUN	LÉGER	MODÉRÉ
Bilirubine (µmol/l)	17-33	34-50	≥ 51
Albumine (g/l)	> 35	28-35	≤ 27
Temps de prothrombine (prolongement - seconde)	1-4	4.1-6	≥ 6.1

Child-Pugh	Classe	Score total
	A	5-6
	B	7-9
	C	10-15

## Annexe 3

### Agitation et anxiété - définitions et exemples

#### *Définitions*

**Agressivité** : Comportement d'hostilité et d'attaque envers autrui ou soi-même.<sup>(46)</sup>

**Agitation** : Activité verbale, vocale ou motrice, qui aux yeux d'un observateur externe, ne peut être le résultat direct de l'expression de besoins ou de la confusion de la personne agitée.<sup>(32)</sup>

#### *Exemples de comportements d'agressivité et d'agitation nécessitant un traitement antipsychotique*<sup>(28,47)</sup>

- Symptômes psychotiques sévères qui sont néfastes, dangereux ou pouvant causer une diminution de la capacité fonctionnelle du patient ou d'autrui : hallucinations, idées paranoïdes, délires, méfiance, désorganisation de la pensée, perte de contact avec la réalité, etc.
- Comportements considérés dangereux pour le patient ou pour autrui : mordre, frapper, cracher, lancer des objets, égratigner, briser, etc.
- Comportements affectant la capacité fonctionnelle du patient ou d'autrui : pleurs continuels, cris, hurlements, agitation psychomotrice sous forme de déambulation continue, vocalisations continues ou répétitives, mouvements excessifs nuisibles aux soins prodigués.

#### *Le traitement antipsychotique des comportements suivants n'est pas indiqué* :<sup>(28,47)</sup>

Errance simple, anxiété, nervosité, bougeotte, perte de mémoire, indifférence à l'entourage, à l'environnement, insomnie, diminution de la capacité à s'occuper de soi, retrait social, impatience, demandes répétitives, légère activité psychomotrice, tension corporelle, hypervigilance, sursauts, difficulté à se concentrer, manque de coopération excluant la résistance aux soins prodigués

## Annexe 4

## **Liste des antipsychotiques disponibles au Canada <sup>(48)</sup>**

### **Formulations à durée d'action prolongée**

#### **Butyrophénones**

Halopéridol décanoate                      Haldol LA <sup>md</sup>

#### **Phénothiazines**

Fluphénazine énanthate                      Moditen<sup>®</sup>  
Fluphénazine décanoate                      Modecate<sup>®</sup>  
Palmitate de pipotiazine                      Piportil L4<sup>®</sup>

#### **Thioxantrènes**

Flupenthixol décanoate                      Fluanxol Dépôt<sup>®</sup>  
Zuclopenthixol décanoate                      Clopixol dépôt<sup>®</sup>

## **Annexe 5**

**Liste des antipsychotiques disponibles au Canada** <sup>(48)</sup>**Autres formulations****Benzisoxazoles**Risperidone Risperdal<sup>®</sup>**Butyrophénones**Halopéridol Haldol<sup>md,</sup>**Dibenzodiazépines**Clozapine Clozaril<sup>®</sup>**Dibenzothiazépines**Quétiapine Seroquel<sup>®</sup>**Dibenzoxazépines**Loxapine Loxapac<sup>®</sup>**Diphénylbutylpipéridines**Pimozide Orap<sup>®</sup>**Phénothiazines**Chlorpromazine Largactil<sup>®</sup>Fluphénazine Moditen<sup>®</sup>Mésoridazine Serentil<sup>®</sup>Méthotriméprazine Nozinan<sup>®</sup>Péricyazine Neuleptil<sup>®</sup>Perphénazine Trilafon<sup>®</sup>Thiopropérazine Majeptil<sup>®</sup>Thioridazine Mellaril<sup>®</sup>Trifluoropérazine Stelazine<sup>®</sup>**Thiénobenzodiazépines**Olanzapine Zyprexa<sup>®</sup>, Zydis<sup>®</sup>**Thixantrènes**Flupenthixol Fluanxol<sup>®</sup>Thiothixène Navane<sup>mc</sup>Zuclopenthixol Clopixol<sup>®</sup>Zuclopenthixol acétate Clopixol-Accuphase<sup>®</sup>**RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

1. Clozaril in: Association des pharmaciens du Canada. Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa: Association des pharmaciens du Canada, 2000
2. Blin O. A comparative review of new antipsychotics. *Can J Psychiatry* 1999;44:235-244
3. Feltus MSK, Gardner DM. Second generation antipsychotics for schizophrenia. *Can J Clin Pharmacol* 1999;6(4):187-195
4. Pearsall R, Glick ID, Pickar D, Suppes T, Tauscher J, Jobson KO. A new algorithm for treating schizophrenia. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(3):349-353
5. Chiles JA, Millern AL, Crismon ML, Rush AJ, Shon SS. The Texas medication algorithm project :development and implementation of schizophrenia algorithm. *Psy Services* 1999;50(1):69-74
6. Expert consensus. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 11):1-72
7. Collège des Médecins. Traitement de la schizophrénie Janvier 1999
8. Working group for the Canadian Psychiatric Association and the Canadian Alliance for Research on Schizophrenia. Canadian clinical practice guidelines for the treatment of schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1998;43(suppl 2):25S-40S
9. Olie JP, Ghaoui S, Bayle FJ. Les nouveaux antipsychotiques. *L'Encéphale* 1999;spII:52-60
10. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical antipsychotics. Part I : Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Ann Pharmacother* 1999;33:73-85
11. Fleischhacker WW. Clozapine :a comparison with other novel antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 12):30-34
12. Peuskens J. Good medical practice in antipsychotic pharmacotherapy. *Int Clin Psychopharmacol* 1998;(suppl 3):S35-S41
13. Masand PS. Weight gain associated with psychotropic drugs. *Exp Opin Pharmacother* 2000;1(3):377-389
14. Sajatovic M. Clozapine for elderly patients. *Psychiatric Annals* 2000;30(3):170-174
15. Richelson E. Receptor pharmacology of neuroleptics : relation to clinical effects. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 10):5-14
16. Masand PS. Side Effects of Antipsychotics in the Elderly. *J Clin Psychiatry* 2000;61(Suppl 8):43-9
17. Gauthier K. Les neuroleptiques atypiques dans le traitement de la manie aiguë associée à la maladie affective bipolaire & au trouble schizoaffectif. Bulletin d'information. Centre d'information sur le médicament. Centre Hospitalier Universitaire de Québec 2000;1(6):1-4
18. Zarate CA. Antipsychotic Drug Side Effect Issues in Bipolar Manic Patients. *J Clin Psychiatry* 2000;61(suppl 8):52-61
19. Stahl SM. Selecting an atypical antipsychotic by combining clinical experience with guidelines from clinical trials. *J Clin Psychiatry* 1999;60(suppl 10):31-41
20. Hammock RO, Schroeder SR et Levine WR. The Effect of Clozapine on Self-Injurious Behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders* 1995;25(6):611-26
21. Masand PS. Atypical antipsychotics for elderly patients with neurodegenerative disorders and medical conditions. *Psychiatric Annals* 2000;30(3):202-208

22. Remington GJ. Antipsychotics. Dans Bezchlibnyk-Butler KZ, Jeffries JJ. Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. 9 ed., Toronto, 1999:62-84
23. Keck PE, Strakowski SM and McElroy SL. The Efficacy of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Depressive Symptoms, Hostility, and Suicidality in Patients With Schizophrenia. J Clin Psychiatry 2000;61(suppl 3):4-9
24. Réseau de Revue d'Utilisation des Médicaments. Revue d'utilisation de la clozapine et de la rispéridone. Étude multicentre 1998
25. Maixner SM, Mellow AM, Tandon R. The efficacy, safety and tolerability of antipsychotics in the elderly. J Clin Psychiatry 1999;60(suppl 8):29-41
26. Département clinique de pharmacie. Guide d'utilisation et de surveillance hématologique de la clozapine. Centre Hospitalier Robert-Giffard Avril 1999
27. Osser DN, Zarate CA. Consultant or the pharmacotherapy of schizophrenia. Psy Ann 1999
28. Ducharme C. Les antipsychotiques atypiques et les troubles du comportement associés à la démence d'Alzheimer. L'Actualité Pharmaceutique Mai 2001
29. Turner R et Tempier R. Schizophrénie : comment passer des neuroleptiques classiques aux antipsychotiques atypiques? Le Clinicien 2000;10:127-38
30. Brown CS, Markowitz JS, Moore TH, Parker NG. Atypical antipsychotics. Part II : Adverse effects, drug interactions and costs. Ann Pharmacother 1999;33:210-217
31. Willet WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999;341(6):427-34
32. Réseau de Revue d'Utilisation des Médicaments. Prise de position préliminaire sur l'utilisation de la rispéridone, de l'olanzapine et de la quétiapine dans le traitement des troubles du comportement chez la personne âgée ayant des déficits cognitifs 1999
33. Clozapine in : McEvoy GK ed. American Hospital Formulary Service. Bethesda : American Society of Health-System pharmacists 2001:2246
34. Petty RG. Management of chronic psychotic ambulatory outpatients. J Clin Psychiatry 1998;59(suppl 19):30-35
35. Worrel JA, Marken PA, Beckman SE and Ruehter VL. Atypical Antipsychotic Agents : A Critical Review. Am J Health-Syst Pharm 2000;57(Feb 1):238-58
36. Tatro DS. Drug Interactions Facts. St-Louis 1998(and update):202f,202g
37. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet 1999;36(6):425-438
38. Henderson DC, Goff DC. Risperidone as an adjunct to clozapine therapy in chronic schizophrenia. J Clin Psychiatry 1996;57(9):395-397
39. Stahl SM. Antipsychotic polypharmacy, part I :Therapeutic option or dirty little secret? J Clin Psychiatry 1999;60(7):425-426
40. Morera AL, Barreiro P, Cano-Munoz. Risperidone and clozapine combination of the treatment of refractory schizophrenia. Ann Psychiatr Scand 1999;99:305-307
41. Weiden PJ, Aquila R, Dalheim L, Standard JM. Switching antipsychotic medications. J Clin Psychiatry 1997;58(suppl 10):63-72
42. Masand PS, Berry SL. Switching antipsychotic therapies. Ann of Pharmacother 2000;34:200-207

43. Marken PA, Stoner SC, Bunker MT. Anticholinergic drug abuse and misuse. *Epidemiology and therapeutic implications*. *CNS Drugs* 1996;5(3):190-199
44. Dencker DJ, Axelsson R. Optimising the use of depot antipsychotics. *CNS drugs* 1996;6(5):367-381
45. Schiff ER, Sorrell MP, Maddrey WC. Schiff's disease of the liver. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphie 1999;1:445
46. Quevauvilliers J et Fingerhut A. *Dictionnaire Médical*. Éditions Masson, Paris 1999
47. Réseau de Revue d'Utilisation des Médicaments. Rapport multicentre sur l'utilisation des neuroleptiques chez la personne âgée ayant des déficits cognitifs 1996
48. Association des pharmaciens du Canada. *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*. Ottawa : Association des pharmaciens du Canada, 2001