

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 

Cette nouvelle édition du *Guide d'utilisation de la clozapine* a été réalisée par des pharmaciens du Département clinique de pharmacie de la Direction des services professionnels du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale et travaillant à l'installation de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec.

Rédaction et coordination

Isabelle Bilodeau, pharmacienne
Ann-Sophie Breault, pharmacienne
Nathalie Couillard, pharmacienne
Lucie Fortier, pharmacienne
Monique Garant, pharmacienne
Catherine Lesueur, pharmacienne
Josée Martel, pharmacienne

Réviseurs

Suzanne Bernier, pharmacienne
Guillaume Chalifour, pharmacien
Nathalie Dion, pharmacienne
Esthel Malenfant, pharmacienne
Dominique Tougas, pharmacienne
Marc-André Roy, psychiatre
Maude St-Onge, toxicologue et directrice du Centre antipoison du Québec (section surdosage)
Sébastien Proulx, psychiatre (section consentement)

Révision linguistique

Luisa Capogreco

Distribution

Département clinique de pharmacie
Téléphone : 418 663-5000, poste 6650

Production

Service des communications, Direction adjointe des communications
Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale

Pages couvertures

Sylvie Beaulieu
Mer et monde, 2014
Acrylique sur masonite
Collection Vincent et moi

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec

ISBN : 978-2-550-85200-1 (imprimé)
978-2-550-85201-8 (PDF)

© Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale, 2019

Il est strictement interdit de reproduire, d'utiliser, d'adapter, de traduire, de publier, le tout ou une partie de ce document, sans l'autorisation du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux de la Capitale-Nationale.

Préambule

Les pharmaciens du Département clinique de pharmacie du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) de la Capitale-Nationale, travaillant à l'installation de l'Institut universitaire en santé mentale de Québec (IUSMQ), présentent la troisième édition du *Guide d'utilisation de la clozapine*. Ce document de référence a pour but de favoriser une utilisation sécuritaire de la clozapine. **Il ne constitue pas une revue exhaustive de la littérature et ne peut se substituer en aucun cas au jugement clinique des professionnels concernés.**

Parmi les notions présentées ici, certaines sont clairement définies dans les monographies du produit, alors que d'autres émanent des besoins particuliers de la clientèle en santé mentale ainsi que de l'expérience acquise, depuis 1990, par les pharmaciens du Département clinique de pharmacie.

Remerciements

Les auteurs remercient les pharmaciens du Département clinique de pharmacie qui ont contribué, de près ou de loin, à la rédaction et à la révision du *Guide d'utilisation de la clozapine*.

Note de la rédaction

L'équipe de rédaction décline toute responsabilité pour toute information désuète en raison de nouvelles découvertes dans ce domaine ou toute omission ou erreur dans le texte.

TABLE DES MATIÈRES

1 INTRODUCTION	9
1.1 Historique	9
1.2 Exigences de Santé Canada	10
1.3 Références	10
2 PHARMACOLOGIE	11
2.1 Pharmacocinétique	11
2.2 Pharmacogénomique	11
2.3 Références	12
3 INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS	13
3.1 Indications et utilisation clinique	13
3.2 Contre-indications	13
3.3 Populations particulières	14
3.3.1 Grossesse et allaitement	14
3.3.2 Usage pédiatrique	15
3.3.3 Jeunes psychotiques en début d'évolution	16
3.3.4 Troubles de la personnalité	16
3.3.5 Utilisation chez les personnes âgées (60 ans et plus)	16
3.3.6 Troubles neurocognitifs majeurs	17
3.3.7 Maladie de Parkinson	17
3.3.8 Déficience intellectuelle	17
3.3.9 Toxicomanie	17
3.4 Références	18
4 MODALITÉS D'INSCRIPTION ET DE DISTRIBUTION	21
4.1 Inscription	21
4.2 Distribution	21
4.2.1 Admission d'une personne traitée à la clozapine	21
4.2.2 Transfert dirigé (transfert vers un autre établissement de santé)	22
4.2.3 Départ d'une personne traitée à la clozapine	22
4.3 Personne séjournant à l'extérieur de sa région	22
5 DÉBUT DU TRAITEMENT	23
5.1 Consentement de la personne	23
5.2 Examens préclozapine et suivi suggéré	23
5.3 Début du traitement à la clozapine à la suite de la confirmation de l'inscription au réseau	27
5.4 Modalités de sevrage des antipsychotiques	27

5.5 Administration concomitante de médicaments	27
5.5.1 Anticholinergiques.....	27
5.5.2 Carbamazépine.....	28
5.5.3 Acide valproïque.....	28
5.5.4 Benzodiazépines.....	28
5.6 Références	28
6 SURVEILLANCE HÉMATOLOGIQUE	29
6.1 Coordonnées des réseaux	29
6.2 Fréquence des formules sanguines complètes (FSC)	30
6.3 Modification de la fréquence des FSC	30
6.4 Fréquence des FSC après cessation du traitement	30
6.5 Reprise de la fréquence des FSC après interruption du traitement	30
6.6 Tableau de surveillance hématologique	30
6.7 Code jaune : procédure	32
6.7.1 Utilisation du lithium.....	33
6.7.2 Statuts particuliers des codes jaunes.....	33
6.7.2.1 Codes jaunes fréquents.....	33
6.7.2.2 Neutropénie bénigne chronique avant le début du traitement à la clozapine.....	33
6.8 Code rouge : procédure	34
6.8.1 Reprise du traitement après un code rouge (statuts particuliers à la suite de l'arrêt de la clozapine).....	35
6.8.2 Poursuite de la clozapine malgré un code rouge (statut particulier).....	35
6.8.2.1 Utilisation du filgrastim (G-CSF) en association avec la clozapine.....	36
6.9 Références	36
7 RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES	37
7.1 Présentation	37
7.2 Posologie et augmentation des doses	37
7.2.1 Posologie et augmentation des doses en début de traitement.....	37
7.2.2 Augmentation rapide.....	37
7.3 Posologie d'entretien	38
7.3.1 Insuffisance rénale et insuffisance hépatique.....	38
7.4 Délai d'action — durée de l'essai	39
7.4.1 Délai d'action.....	39
7.4.2 Durée de l'essai.....	39
7.4.3 Évaluation des bénéfices pour la poursuite du traitement.....	39
7.4.3.1 Poursuite du traitement à la clozapine lors d'une amélioration clinique en présence d'effets indésirables.....	39
7.4.4 Poursuite du traitement à la clozapine lors d'une efficacité partielle.....	39
7.5 Intervention médicale, chirurgicale ou diagnostique	39
7.6 Reprise après une interruption du traitement	40
7.6.1 Calcul du délai d'interruption.....	40
7.6.2 Omission d'une dose (moins de deux heures).....	40
7.6.3 Interruption de plus de 2 heures et de moins de 48 heures.....	40
7.6.4 Interruption de 48 heures et plus.....	40
7.6.5 Délai inconnu.....	40
7.7 Conduite à suivre en cas d'intoxication à l'alcool et aux substances à risque d'abus	40

7.8	Références	40
8	SURDOSAGE	41
8.1	Signes et symptômes de surdosage	41
8.2	Administration accidentelle	41
8.2.1	Suivi lors d'une administration accidentelle pour une personne n'ayant jamais été exposée à la clozapine	41
8.2.2	Suivi lors d'une administration accidentelle pour une personne recevant déjà de la clozapine.....	42
8.3	Référence	42
9	ARRÊT VOLONTAIRE DU TRAITEMENT	43
9.1	Arrêt graduel	43
9.2	Arrêt brusque	43
10	EFFETS INDÉSIRABLES	45
	Cardiovasculaire.....	46
	Endocrinien et métabolique	49
	Gastro-intestinal fréquent.....	52
	Gastro-intestinal rare	55
	Hépatique.....	55
	Hématologique	56
	Neuromusculaire	59
	Système nerveux central (SNC).....	60
	Autre	62
10.1	Références	64
11	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	67
11.1	Références	78
12	FUMÉE DE CIGARETTE ET CANNABIS	79
12.1	Références	80
13	DOSAGE SÉRIQUE DE LA CLOZAPINE (CLOZAPINÉMIE)	83
13.1	Généralités	83
13.2	Facteurs faisant varier la clozapinémie	84
13.3	Prélèvement sanguin pour les clozapinémies	84
13.4	Infection et clozapine	85
13.4.1	Mécanisme.....	85
13.4.2	Antibiotiques	85
13.4.3	Prise en charge des personnes avec une infection	85
13.4.4	Augmentation des concentrations sériques lors d'infections	85
13.4.5	Clozapine et fluvoxamine	86
13.5	Références	87
14	SISMOTHÉRAPIE (ECT)	89
14.1	Références	89

15 CLOZAPINE ET AUTRES	91
15.1 Clozapine et trouble obsessionnel-compulsif (TOC)	91
15.2 Clozapine et traitements de chimiothérapie	91
15.3 Clozapine et grande chaleur	91
15.4 Références.....	92
16 SECTION À L'INTENTION DU PERSONNEL INFIRMIER.....	95
16.1 Prélèvement sanguin.....	95
16.1.1 Prélèvement pour la formule sanguine complète (FSC).....	95
16.1.2 Prélèvement sanguin pour une clozapinémie (dosage sérique de la clozapine).....	95
16.1.3 Feuilles de réquisition	95
16.2 Suivi clinique infirmier.....	95
ANNEXES.....	97
Annexe 1 – Référence hématologique – AA-Clozapine	98
Annexe 2 – Référence hématologique – Gen-Clozapine	99
Annexe 3 – Référence hématologique – Clozaril.....	100
Annexe 4 – Protocole de suivi lors du traitement à la clozapine – 12 premiers mois (RG0076)	101
Annexe 5 – Protocole de suivi lors du traitement à la clozapine – après un an (RG0077).....	103
Annexe 6 – Dérogation neutropénie bénigne.....	105
Annexe 7 – Dérogation reprise de clozapine après un code rouge	106
Annexe 8 – Dérogation code jaune ou code jaune chute fréquent	107
Annexe 9 – Formulaire d'inscription du patient au programme AASPIRER	108
Annexe 10 – Formulaire d'inscription du patient au programme GenCAR	109
Annexe 11 – Formulaire d'inscription du patient au programme RASC.....	110
Annexe 12 – Fiche d'innocuité de la clozapine.....	111

INTRODUCTION

1.1 Historique

La clozapine fut synthétisée en 1960 et commercialisée en 1970. En 1974, les premiers cas d'agranulocytose furent rapportés. Elle fut retirée du marché en 1976 à la suite de 17 cas d'agranulocytose en Finlande qui ont entraîné 8 décès. En dépit des risques apparents, le Dr John Kane publia une étude en 1988 démontrant la supériorité de la clozapine pour le traitement des personnes souffrant de schizophrénie résistante. En 1991, Santé Canada permettait son retour sur le marché conditionnellement à la mise en place d'un réseau de surveillance hématologique. En 1992, l'Ordre des pharmaciens du Québec (OPQ) publiait une norme de pratique reliée à la distribution et au suivi des personnes sous clozapine.

L'instauration de ces réseaux de surveillance hématologique a contribué à diminuer le nombre de décès par agranulocytose reliés à la clozapine. Toutefois, d'autres effets indésirables graves, voire mortels, ont été identifiés depuis son retour sur le marché. Des cas de myocardite, d'iléus paralytique et de diabète acidocétosique, pour ne nommer que ceux-là, ont été rapportés.

Malgré ces constats, la clozapine demeure à ce jour le seul antipsychotique dont l'efficacité est supérieure aux autres antipsychotiques. Les statistiques démontrent que plus de 30 % des personnes atteintes de schizophrénie sont résistantes aux traitements de première intention. Le nombre de personnes qui pourrait potentiellement profiter de ce médicament est nettement inférieur à l'utilisation qui en est faite dans d'autres pays, notamment en Australie.

L'utilisation de la clozapine dans le monde est très variable d'une région à l'autre. En Chine, par exemple, ce taux serait de 25 % à 60 %, et de 10 % à 25 % à Victoria (Canada), au Maryland (États-Unis), en Australie et en Nouvelle-Zélande. Par ailleurs, une étude québécoise s'est penchée sur l'utilisation de la clozapine au Québec comparativement à d'autres pays, mais elle porte surtout sur la disparité entre les différentes régions du

Québec et entre les prescripteurs. Selon les résultats de cette étude, au Québec, la clozapine serait utilisée chez 6,7 % des personnes schizophrènes. Ce taux serait toutefois très variable d'un hôpital à l'autre et d'une région à l'autre, variant de 3,9 % à 10,8 % (7,2 % à Montréal). Dans cette étude, les facteurs prédictifs d'utilisation de la clozapine sont l'âge (entre 30 ans et 49 ans), le sexe masculin et le fait d'être traité dans un hôpital de taille moyenne à importante.

Malgré tout, certains prescripteurs peuvent être réticents à initier un traitement à la clozapine en raison du monitoring plus important qu'elle requiert et du filet de sécurité qui doit être mis en place pour assurer le suivi adéquat de la personne en externe. La crainte concernant l'agranulocytose peut freiner l'initiation du traitement, bien que cette complication ne survienne que dans moins de 1 % des cas. Pourtant, la surveillance hématologique mise en place permet, dans la plupart des cas, de prévenir une issue fatale. De plus, selon certaines études, l'utilisation de la clozapine présenterait le meilleur rapport coût-efficacité tout en permettant de raccourcir et de prévenir de façon significative les hospitalisations malgré les coûts associés au monitoring.

Ce guide vise à mieux outiller les cliniciens pour favoriser une utilisation sécuritaire de la clozapine et ainsi, encourager l'emploi de ce médicament. À cet effet, notre expérience d'une trentaine d'années auprès de la clientèle psychiatrique vous est partagée sous forme de **textes surlignés**.

Ce guide insiste sur l'importance du suivi de l'administration du médicament. En effet, les personnes atteintes de psychose sont vulnérables : elles interprètent leurs symptômes physiques de façon erronée ou perçoivent parfois moins la douleur, sont moins enclines à communiquer spontanément leurs symptômes et sont souvent isolées socialement. Il faut aussi mentionner que ces personnes sont moins actives physiquement, ce qui augmente le risque de survenue de certains effets indésirables.

1.2 Exigences de Santé Canada

La clozapine ne peut être utilisée qu'avec la garantie que des analyses hématologiques seront effectuées de façon régulière comme indiqué dans les monographies du produit.

La clozapine est offerte par l'intermédiaire des réseaux de distribution AASPIRER¹, GenCAR² et RASC³ assurant :

- L'inscription du patient, du médecin traitant, du laboratoire et du pharmacien;
- L'exécution d'analyses hématologiques toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines, avant que ne soit remise la quantité de médicament pour la période suivante;
- La tenue d'une banque de données nationale, propre à chaque réseau, qui permet le suivi des résultats hématologiques des patients traités avec la clozapine et qui renseigne rapidement le médecin traitant ou le pharmacien (dans les 24 heures suivant la réception du résultat des analyses hématologiques);
- La possibilité d'identifier les patients dont l'état est déclaré « non admissible à la reprise ». Pour cela, chacun des réseaux doit à la fois fournir et obtenir de tous les autres réseaux de surveillance les données relatives à l'état de non-admissibilité à la reprise et au statut hématologique de tous les patients.

Pour plus d'information, veuillez vous référer au lien suivant de Santé Canada :

canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2004/14249a-fra.php.

1.3 Références

Buchanan RW, Kreyenbuhl J, Kelly DL, Noel JM, Boggs DL, Fischer BA, et al. *The 2009 Schizophrenia PORT Psychopharmacological Treatment Recommendations and Summary Statements*. Schizophr Bull. 2010;36(1):71-93.

Conley RR, Kelly DL, Lambert TJ, Love RC. *Comparison of Clozapine Use in Maryland and in Victoria, Australia*. Psychiatr Serv. 2005;56(3):320-3.

Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, et al. *Underprescribing of Clozapine and Unexplained Variation in Use across Hospitals and Regions in the Canadian Province of Québec*. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2013;7(1):33-41.

Warnez S, Alessi-Severini S. *Clozapine: A Review of Clinical Practice Guidelines and Prescribing Trends*. BMC Psychiatry. 2014;14:102.

Williams R, Malla A, Roy MA, Joobor R, Manchanda R, Tibbo P, et al. *What Is the Place of Clozapine in the Treatment of Early Psychosis in Canada?* Can J Psychiatry. 2017;62(2):109-14.

1. AASPIRER (Réseau de soins aux patients traités par AA-Clozapine) de la compagnie AA Pharma Inc.
2. GenCAR (Gen-Clozapine Accès-Réseau) de la compagnie Mylan Pharmaceuticals ULC.
3. RASC (Réseau assistance et soutien Clozaril) de la compagnie HLS Therapeutics Inc.

La clozapine, un dérivé dibenzodiazépinique, est un antipsychotique de seconde génération. En plus de son activité antidopaminergique, elle exerce une puissante activité anticholinergique, adrénolytique, antihistaminique et antisérotinergique. Plus précisément, la clozapine se lie faiblement et se dissocierait rapidement aux récepteurs D2, expliquant en partie son profil d'effets indésirables distinct des autres antipsychotiques. Elle possède aussi des effets immunomodulateurs pouvant possiblement expliquer tant ses effets bénéfiques en résistance au traitement que certains de ses effets toxiques (ex. : agranulocytose, myocardite, etc.). Selon Stahl, le mécanisme d'action pouvant expliquer sa supériorité est inconnu.

2.1 Pharmacocinétique

Les paramètres pharmacocinétiques de la clozapine varient d'une personne à l'autre. En général, sa pharmacocinétique est linéaire et dose dépendante. Ainsi, les concentrations sériques ou autres sont proportionnelles à la dose administrée. Il faut noter que certaines personnes présentent une pharmacocinétique non linéaire qui pourrait s'expliquer en partie par l'expression plus ou moins importante de certains cytochromes impliqués dans le métabolisme de la clozapine.

Le taux d'absorption de la clozapine administrée par voie orale est de 90 % à 95 %. La prise de nourriture n'affecte ni le taux ni l'importance de l'absorption. La clozapine est sujette à un effet de premier passage hépatique, ce qui explique sa biodisponibilité absolue de 50 % à 60 %.

Les concentrations sériques révèlent d'importantes variations d'une personne à l'autre. La concentration sérique maximale est atteinte environ 2,5 heures après la prise de la dose (délai de 1 à 6 heures).

La liaison aux protéines sériques (majoritairement l'alpha-glycoprotéine) se situe aux environs de 95 %. Sa demi-vie d'élimination est en moyenne de 12 heures

(délai de 6 à 66 heures). La clozapine est presque complètement métabolisée avant l'excrétion par le foie. La molécule mère (clozapine) est active et parmi ses 3 métabolites, seule la N-desméthylclozapine (ou norclozapine) l'est; la N-oxyde-clozapine et le métabolite nitrenium ne le sont pas. Son volume de distribution est de 4,65 L/kg (distribution extensive dans le foie, la rate, les poumons, le cerveau et les reins).

La clozapine est métabolisée fortement par les cytochromes P450 (CYP) 1A2, modérément par le CYP3A4 et le CYP2C19, puis faiblement par le CYP2D6, le CYP2C9 et la glycoprotéine P (P-gp). Environ 70 % de son élimination est faite par le CYP1A2 qui est responsable de sa transformation en norclozapine. La demi-vie d'élimination de cette dernière est d'environ 22 heures. Des études suggèrent une corrélation significative entre les concentrations sériques de clozapine et la réponse clinique. En effet, les personnes ayant des clozapinémies plus élevées ont en général une meilleure réponse clinique. Cependant, la signification clinique des dosages sériques de la norclozapine n'a pas clairement été établie.

Seules des quantités infimes de médicament intact sont décelées dans l'urine et les selles. Environ 50 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine sous forme de métabolites, et 30 % dans les selles. La clairance totale est diminuée chez la femme et la personne âgée.

2.2 Pharmacogénomique

Vingt-cinq ans de recherche n'ont pas permis d'identifier les variantes génétiques pouvant expliquer l'agranulocytose induite par la clozapine. Actuellement, les allèles HLA-B (B38/B39/B67) et HLA-DQB1 (DQB1*05:02) sont d'intérêt, mais d'autres facteurs doivent être pris en considération en clinique, car la capacité prédictive de ces allèles est très modeste.

Certaines études exploratoires en pharmacogénomique chez les Caucasiens suggèrent une prévalence élevée

de syndrome métabolique et de prise de poids lorsque la clozapinémie est élevée ou lorsque les marqueurs pharmacogénétiques des CYP2C19, de la leptine (LEP), des récepteurs de la leptine (LEPR) et des récepteurs HTR2C sont affectés. Encore une fois, le pouvoir prédictif de chacun de ces gènes est trop limité pour être utile en clinique.

Actuellement, les tests de génotypage ne sont pas encore recommandés afin de minimiser les risques associés à la clozapine. La pharmacogénomique continuera d'évoluer au cours des prochaines années. Les polymorphismes aux gènes codants pour certains cytochromes, qui permettent d'identifier les métaboliseurs rapides ou lents, ont un rôle bien identifié. Cependant, la valeur ajoutée de connaître qui est porteur de ces polymorphismes est limitée, puisqu'il est facile de les identifier à partir des dosages sériques de clozapine.

2.3 Références

Pharmacists ASoH-S. *AHFS Drug Information*. 1st edition ed2015.

de With SAJ, Pulit SL, Staal WG, Kahn RS, Ophoff RA. *More than 25 Years of Genetic Studies of Clozapine-induced Agranulocytosis*. *Pharmacogenomics J*. 2017;17(4):304-11.

Jakobsen MI, Larsen JR, Svensson CK, Johansen SS, Linnet K, Nielsen J, et al. *The Significance of Sampling Time in Therapeutic Drug Monitoring of Clozapine*. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(2):159-69.

Lee J, Bies R, Takeuchi H, Fervaha G, Bhaloo A, Powell V, et al. *Quantifying Intraindividual Variations in Plasma Clozapine Levels: A Population Pharmacokinetic Approach*. *J Clin Psychiatry*. 2016;77(5) : 681-7.

Monographie de produit AA-Clozapine, AA Pharma Inc., dernière révision 22 mars 2017, numéro de contrôle 203198

Monographie de produit Clozaril, HLS Therapeutics Inc., dernière révision 26 juillet 2019, numéro de contrôle 223099

Monographie de produit Gen-Clozapine, Mylan Pharmaceuticals ULC, dernière révision 16 avril 2019, numéro de contrôle 226604

Olsson E, Edman G, Bertilsson L, Hukic DS, Lavebratt C, Eriksson SV, et al. *Genetic and Clinical Factors Affecting Plasma Clozapine Concentration*. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(1).

Procyshyn RM. *Clinical Handbook of Psychotropic drugs*. 21th edition ed2015.

Seeman P. *Clozapine, a Fast-off-D2 Antipsychotic*. *ACS Chem Neurosci*. 2014;5(1):24-9.

Sriretnakumar V, Huang E, Müller DJ. *Pharmacogenetics of Clozapine Treatment Response and Side-effects in Schizophrenia: An Update*. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11(11):1709-31.

Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology : Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Fourth edition ed: Cambridge University Press; 2013.

Vasudev K, Choi YH, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. *Genetic Determinants of Clozapine-Induced Metabolic Side Effects*. *Can J Psychiatry*. 2017;62(2):138-49.

INDICATIONS ET CONTRE-INDICATIONS

3.1 Indications et utilisation clinique

Selon les monographies, la clozapine est indiquée dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. Elle doit être réservée aux personnes atteintes de schizophrénie qui manifestent une résistance ou une intolérance aux autres antipsychotiques.

La résistance se définit comme l'absence de réponse clinique satisfaisante, malgré l'utilisation de doses suffisantes d'au moins deux antipsychotiques de classes chimiques différentes pour une durée de traitement appropriée. Idéalement, un des essais devrait être fait avec un injectable à longue action. L'utilisation successive de plusieurs antipsychotiques avec une efficacité partielle tend à augmenter la résistance au traitement, ce qui est aussi valable pour la clozapine. Toutefois, son utilisation en première intention ne présente aucun bénéfice. En effet, la majorité des personnes répondent adéquatement à d'autres antipsychotiques qui ont un profil d'effets indésirables plus avantageux.

L'intolérance correspond à une réaction défavorable empêchant l'utilisation de doses suffisantes d'un antipsychotique pour obtenir un effet thérapeutique adéquat.

L'utilisation de la clozapine pour différentes indications non spécifiées dans les monographies canadiennes est documentée pour :

- Le trouble délirant résistant;
- La maladie affective bipolaire résistante;
- La dépression psychotique résistante;
- Les réactions extrapyramidales tardives sévères (dyskinésie, akathisie et dystonie);
- La maladie de Parkinson avec un trouble psychotique concomitant;
- La potomanie;

- Le trouble schizoaffectif;
- La démence à corps de Lewy;
- L'effet antisuicide chez les personnes atteintes de schizophrénie qui ont des idées suicidaires chroniques.

Lors de l'utilisation clinique chez des personnes atteintes de maladie psychiatrique, la clozapine a démontré des bénéfices au regard de la diminution du risque suicidaire, de l'agressivité, de l'impulsivité et de l'abus de substances.

Avant de débuter le traitement à la clozapine, il est important de bien établir et de documenter les cibles thérapeutiques telles que la disparition ou la diminution des symptômes psychotiques (hallucinations, délire, émoussement affectif, etc.), la diminution de l'abus de substances, l'amélioration de la qualité de vie, la réinsertion sociale, la diminution du taux ou la durée d'hospitalisation, etc. Cette pratique permettra une évaluation plus objective de l'efficacité du traitement (voir la section 7.4).

3.2 Contre-indications

Selon les monographies, la clozapine est contre-indiquée dans les cas suivants :

- Des troubles myéloprolifératifs;
- Des antécédents d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique ou encore de granulocytopenie grave (sauf si ces derniers ont été provoqués par une chimiothérapie antérieure);
- Une utilisation concomitante avec d'autres substances connues pour supprimer la fonction médullaire. Cependant, dans le cas où une personne traitée avec la clozapine doit recevoir de la chimiothérapie, il faut consulter un hématologue afin d'évaluer les risques et les bienfaits de poursuivre la clozapine;

- Une réaction antérieure d'hypersensibilité à la clozapine ou à un autre ingrédient entrant dans la composition;
- Une néphropathie grave;
- Une cardiopathie grave (ex. : myocardite) (voir l'annexe 12);
- Une épilepsie non maîtrisée;
- Une dépression grave du système nerveux central ou état comateux;
- Une affection hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou à un ictère;
- Une maladie du foie évolutive;
- Une insuffisance hépatique;
- Un iléus paralytique;
- Une incapacité de la personne à se soumettre aux analyses sanguines.

Selon le contexte clinique, il peut être envisageable de commencer la clozapine chez une personne ayant une de ces contre-indications et pour laquelle les bénéfices potentiels surpassent les risques. À ce moment, un suivi adapté à la condition clinique doit être mis en place et son utilisation justifiée au dossier.

3.3 Populations particulières

3.3.1 Grossesse et allaitement

La clozapine n'induit que peu ou pas d'hyperprolactinémie et de troubles de la fonction sexuelle. Ainsi, les risques de grossesse ne sont pas diminués, comme lors de l'utilisation de certains autres antipsychotiques. Cette particularité est importante à considérer d'autant que la clozapine est de plus en plus utilisée chez de jeunes personnes en âge de procréer. La majorité des femmes atteintes de schizophrénie traitées à la clozapine auront besoin de poursuivre leur traitement durant la grossesse, notamment lorsque seul cet agent s'est avéré efficace pour traiter la psychose et prévenir la rechute. À ce jour, la majorité des données au regard de la sécurité de la clozapine en grossesse proviennent d'études de cas ou d'études de petites cohortes de femmes enceintes.

Femmes enceintes

Selon les monographies

Les études des effets sur la reproduction, effectuées chez des rats et des lapins recevant des doses approximativement de 2 à 4 fois plus élevées que la dose humaine, n'ont révélé aucun signe d'altération de la fertilité ni de nocivité chez le fœtus par suite de l'utilisation de la clozapine. Cependant, aucun essai adéquat et rigoureux n'a été mené chez les femmes enceintes. Parce que les études de reproduction chez l'animal ne permettent pas toujours de prédire l'activité du médicament chez l'être humain et puisqu'il est préférable de restreindre au minimum l'administration de tout médicament durant la grossesse, la clozapine ne doit être utilisée que si les bienfaits escomptés dépassent amplement les risques encourus.

Selon la littérature

Selon les registres des fabricants cités dans un article de revue, il n'y a pas eu d'augmentation significative du risque tératogène ni d'anomalie parmi les 523 expositions à la clozapine. Ces données sont toutefois imprécises quant au trimestre et à la durée d'exposition.

Selon les données de 210 expositions à la clozapine au premier trimestre provenant de séries de cas, du registre suédois et d'une étude prospective, il n'y a pas eu de risque tératogène majeur.

Complications fœtales et obstétricales

Une étude rapporte une augmentation du poids à la naissance et du nombre de bébés de poids élevé pour l'âge gestationnel. Cependant, d'autres études ne rapportent pas ces faits ou montrent la situation inverse. Une augmentation du risque de diabète gestationnel (rapport de cotes 1,5-2) est observée lors de l'utilisation de la clozapine durant la grossesse; ainsi, un dépistage précoce du diabète gestationnel est de rigueur.

Certains rapports de cas font état d'une absence de la variabilité du rythme cardiaque fœtal, et ce, en l'absence d'anoxie fœtale lors de l'utilisation de la clozapine durant la grossesse. L'absence de variabilité du rythme cardiaque fœtal sous clozapine pourrait s'expliquer par les blocages cholinergique et adrénergique du système nerveux autonome du fœtus. L'utilisation de l'analyse standard informatisée du rythme cardiaque fœtal est remise en question pour cette clientèle, car cette

analyse pourrait ne pas détecter la présence d'une telle absence de variabilité. Dans ces circonstances, un appel au Centre IMAGE du CHU Sainte-Justine (Info-Médicaments en Allaitement et Grossesse) doit être fait pour préciser les éléments de surveillance requis.

Complications néonatales

Selon les monographies

Les fœtus exposés à des antipsychotiques durant le troisième trimestre de la grossesse courent un risque de présenter des symptômes extrapyramidaux ou un syndrome de sevrage après l'accouchement. Des cas d'agitation, d'hypertonie, d'hypotonie, de tremblements, de somnolence, de détresse respiratoire et de trouble de l'alimentation ont été observés chez ces nouveau-nés. La gravité des complications survenues a été variable; les symptômes se sont résolus d'eux-mêmes dans certains cas, alors que dans d'autres, l'état des nouveau-nés a nécessité un séjour à l'unité des soins intensifs et une hospitalisation prolongée.

Selon la littérature

L'incidence de complications néonatales apparentées à un sevrage n'est pas clairement définie à ce jour. Certains auteurs suggèrent, pour minimiser le risque de sevrage chez l'enfant, de diminuer la dose de clozapine durant les deux derniers trimestres. Le taux d'agranulocytose chez le nouveau-né est inconnu.

Des modifications de la pharmacocinétique des médicaments sont observées durant la grossesse, notamment un changement du volume de distribution, de la liaison aux protéines sériques (diminution de 20 % à 30 % au 3^e trimestre) et une diminution de la clairance hépatique par l'altération de l'activité de certains enzymes hépatiques (↑ CYP3A4 et CYP2D6 et ↓ CYP1A2) aux 2^e et 3^e trimestres. La période post-partum, quant à elle, met en évidence d'abord une diminution des fonctions métaboliques pour une certaine période suivie d'un retour à la normale, souvent dans les premières semaines post-partum. À ce jour, peu de données sont disponibles dans la littérature au regard des fluctuations des concentrations sériques ou de la fraction liée de la clozapine lors d'une grossesse. De plus, l'interprétation des résultats des concentrations sériques devra tenir compte du haut taux des problèmes d'adhésion médicamenteuse durant la grossesse. Nous considérons toutefois que l'accessibilité au monitoring sérique de la clozapine est un atout considérable pour le suivi des personnes qui poursuivent la clozapine durant leur grossesse.

Allaitement

Selon les monographies

Femmes qui allaitent : les études chez l'animal suggèrent que la clozapine pourrait être excrétée dans le lait maternel et affecter la progéniture allaitée. **Par conséquent, les femmes recevant la clozapine ne doivent pas allaiter.**

Selon la littérature

Puisqu'il y a peu d'études publiées au sujet de la clozapine pendant l'allaitement et que la sédation et les effets indésirables hématologiques ont été rapportés chez les nourrissons allaités, l'allaitement n'est pas recommandé chez les femmes pour qui la clozapine est maintenue. Toutefois, si l'allaitement maternel est effectué par une mère qui prend de la clozapine, une surveillance étroite et rigoureuse du nourrisson pour les effets indésirables tels que la sédation excessive et la constipation, de même que la mise en place du suivi hématologique identique à toute personne sont recommandées. Il est à noter que plusieurs sources faisant autorité recommandent aux femmes qui prennent de la clozapine de ne pas allaiter.

En dépit des données précitées, bien que rassurantes, et en l'absence d'études de plus grande cohorte, nous recommandons de contacter le Centre IMAGE du CHU Sainte-Justine pour toute décision clinique lors de l'utilisation de la clozapine pendant la grossesse. Ce dernier fournira l'information la plus récente et précise.

CENTRE IMAGE DU CHU SAINTE-JUSTINE
Téléphone : 514 345-2333

3.3.2 Usage pédiatrique

Selon les monographies, l'innocuité et l'efficacité de la clozapine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies et son utilisation n'est pas recommandée. Tout comme chez les adultes, la clozapine ne devrait être réservée qu'en situation réfractaire, en prévoyant une surveillance accrue des effets indésirables. Il faudra garder en tête qu'elle peut faire la différence chez certains jeunes pour qui le pronostic est moins bon étant donné l'apparition précoce de la maladie.

La schizophrénie qui se manifeste pendant l'enfance ou au début de l'adolescence, bien que plus rare, peut être sévère et résistante aux premières lignes de traitement usuelles. Environ 5 % des personnes atteintes de schizophrénie reçoivent ce diagnostic avant l'âge de 18 ans.

Trois études randomisées contrôlées, réalisées sur un échantillon modeste, ont démontré l'efficacité supérieure de la clozapine en situation réfractaire chez cette clientèle (comparateurs actifs olanzapine dans deux études et halopéridol dans la troisième étude). Le constat est similaire d'une étude à l'autre; la clozapine se démarque davantage pour les symptômes négatifs, mais est moins bien tolérée que les médicaments comparateurs.

Quelques différences sont à noter comparativement aux effets indésirables chez les adultes. Certaines études font état d'une plus grande prévalence d'akathisie et d'hyperprolactinémie, possiblement due à une plus grande sensibilité des récepteurs dopaminergiques chez la clientèle pédiatrique. De plus, les jeunes présentent un risque plus élevé de neutropénie et une plus grande sensibilité aux perturbations métaboliques. Enfin, il faut porter une attention particulière à la somnolence, très souvent présente, surtout au début du traitement.

L'augmentation des doses peut parfois être un peu plus lente et graduelle que chez les adultes. Le suivi des effets indésirables est assez similaire chez les deux clientèles. Les lignes directrices de la *Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA)* peuvent être utilisées pour le suivi des effets indésirables métaboliques. En ce qui a trait au suivi hématologique, les compagnies commercialisant la clozapine au Québec ont les mêmes exigences de suivi que chez les adultes. **Pour la clientèle du Centre de pédopsychiatrie de Québec, l'utilisation du protocole de surveillance de la clozapine du CIUSSS de la Capitale-Nationale est préconisée.**

La clozapine est généralement administrée à raison d'une à deux fois par jour. Chez les enfants, une activité plus importante de certains cytochromes peut expliquer la nécessité d'administrer la clozapine plusieurs fois par jour afin d'obtenir une efficacité optimale compte tenu de la courte demi-vie de la clozapine.

3.3.3 Jeunes psychotiques en début d'évolution

Les jeunes présentent des caractéristiques qui font en sorte que la clozapine est particulièrement intéressante. D'abord, la clozapine réduit les risques suicidaires et hétéroagressifs qui sont à leur maximum dans les cinq premières années suivant le diagnostic. Aussi, la clozapine présente un profil intéressant au regard des effets extrapyramidaux, particulièrement fréquents chez les

jeunes en début d'évolution. De plus, ce médicament peut réduire l'envie de consommer des substances illicites. De façon générale, chez cette population plus susceptible d'être en bonne forme physique, la clozapine peut être introduite en externe, ce qui facilite son acceptation et normalise son introduction. Par contre, elle est encore trop souvent réservée en dernière ligne de traitement.

Une étude réalisée chez de jeunes adultes hospitalisés pour un premier épisode psychotique a rapporté qu'environ 75 % de ces personnes atteignaient la rémission de leur psychose après un essai à l'olanzapine ou à la risperidone. Lors d'un échec au premier traitement, le taux de réponse pour l'autre antipsychotique a été de moins de 20 %. Un essai subséquent à la clozapine menait à une réponse satisfaisante dans 75 % des cas.

3.3.4 Troubles de la personnalité

Bien que les guides de pratique et la littérature ne soient pas clairs en ce qui concerne le traitement pharmacologique du trouble sévère de la personnalité, des médicaments psychotropes sont fréquemment utilisés pour le soulagement de la symptomatologie associée à la maladie ainsi que pour les comorbidités présentes, quoique la clozapine le soit rarement.

La littérature décrivant l'utilisation de la clozapine pour les troubles sévères de la personnalité se compose principalement de rapports de cas. Elle est utilisée lors d'échecs de traitement à d'autres psychotropes. La clozapine est particulièrement envisagée lors d'une pathologie sévère entraînant une diminution importante de la qualité de vie et une utilisation marquée des services hospitaliers. L'utilisation de la clozapine est la plus souvent décrite avec le trouble de la personnalité de type limite. La molécule serait utile afin de diminuer la sévérité des symptômes, particulièrement l'impulsivité, l'automutilation, le recours aux mesures de contrôle et les symptômes psychotiques.

La dose utilisée est variable et individualisée. Selon les cas rapportés, les posologies sont de 25 mg à 550 mg. **Selon notre expérience clinique, les doses les plus fréquemment utilisées sont d'environ 100 mg/jour.**

3.3.5 Utilisation chez les personnes âgées (60 ans et plus)

Les personnes âgées étant plus sensibles aux effets indésirables des médicaments, il faut accorder une attention particulière aux effets anticholinergiques et

cardiovasculaires (hypotension, tachycardie, rétention urinaire, constipation, etc.). Ces risques doivent être soupesés lors de l'évaluation d'un début de traitement à la clozapine. Par ailleurs, plusieurs personnes âgées sont traitées depuis plusieurs années avec la clozapine et ont une bonne tolérance, ce qui n'est pas toujours le cas lorsqu'on commence un traitement à la clozapine à cet âge. Le risque moindre de réactions extrapyramidales avec la clozapine peut constituer un certain avantage chez cette clientèle.

3.3.6 Troubles neurocognitifs majeurs

L'utilisation d'antipsychotiques pour le traitement de certains symptômes du trouble neurocognitif majeur fait l'objet d'une mise en garde de Santé Canada. L'essentiel de cet avertissement porte sur le fait que l'administration d'antipsychotiques pour le traitement des troubles du comportement chez les personnes âgées souffrant de démence est associée à un risque accru de mortalité toutes causes confondues. Des analyses d'essais contrôlés par placebo portant sur différents antipsychotiques atypiques ont révélé que ces personnes présentaient un risque de mortalité 1,6 fois supérieur au sein des groupes recevant le médicament à l'étude. Bien que les causes de mortalité étaient variées, la majorité d'entre elles étaient d'origine cardiovasculaire (ex. : insuffisance cardiaque et mort subite) ou infectieuse (ex. : pneumonie).

Sauf exception, la clozapine ne devrait pas être considérée pour le traitement des symptômes comportementaux liés aux troubles neurocognitifs majeurs. La clozapine sera réservée pour le traitement des troubles psychotiques chez les personnes atteintes d'un trouble neurocognitif majeur de type à corps de Lewy ou associée à la maladie de Parkinson.

Dans tous les cas, les risques par rapport aux bénéfices doivent avoir été évalués, expliqués et acceptés par la personne atteinte, son représentant légal ou sa famille. Les doses utilisées sont nettement plus faibles, soit de 12,5 mg à 100 mg/jour, comparativement à celles utilisées dans les cas de schizophrénie.

3.3.7 Maladie de Parkinson

Plus de 50 % des personnes souffrant de la maladie de Parkinson pourraient présenter des symptômes psychotiques lesquels pourraient aussi être attribués à la médication dopaminergique ou anticholinergique. Ils se présentent sous différentes formes : distorsions

visuelles, sentiment d'une présence, hallucinations visuelles et, plus rarement, hallucinations auditives. Le délire serait moins fréquent que dans les cas de schizophrénie, mais s'avèrerait plus difficile à traiter.

La clozapine a été jugée efficace pour traiter la psychose dans de tels cas, et ce, sans détérioration des symptômes moteurs. Six études entre 1999 et 2014 font état de doses variant entre 12,5 mg/jour et 62,5 mg/jour. Quelques cas rapportés et petites études ont aussi démontré une amélioration des comportements compulsifs ou impulsifs tels que l'hypersexualité ou le jeu pathologique qui surviennent parfois chez les personnes recevant des agonistes dopaminergiques. Cependant, notons qu'il n'y a pas d'étude rigoureuse portant sur son utilisation pour cette indication.

3.3.8 Déficience intellectuelle

La clozapine est considérée comme une option de traitement intéressante chez la clientèle atteinte de déficience intellectuelle (DI) manifestant des comportements marqués par de l'agressivité, de l'agitation ou de l'automutilation, que ces comportements soient accompagnés ou non de symptômes psychotiques. En effet, le bénéfice connu de l'effet antiagressivité de la clozapine n'est pas uniquement lié à son effet sédatif ou antipsychotique.

L'expérience acquise à l'installation IUSMQ du CIUSSS de la Capitale-Nationale avec la clozapine chez la clientèle atteinte de DI est positive. Elle contribue à l'amélioration du trouble psychotique lorsque présent, à la diminution des comportements perturbateurs et à l'amélioration de la qualité de vie. La clientèle atteinte de DI, potentiellement plus sensible aux effets indésirables de la médication, tolère habituellement très bien la clozapine. Notons de plus que l'épilepsie, plus fréquente chez cette clientèle, n'est pas un frein à l'usage de la clozapine, mais justifie une surveillance plus étroite (voir la section 10). Il faudra donc prendre en compte le risque d'interactions lors de l'utilisation concomitante des anticonvulsivants et de la clozapine (voir la section 11).

3.3.9 Toxicomanie

Le trouble d'utilisation de substances (TUS) demeure une barrière souvent invoquée pour ne pas envisager l'administration de la clozapine. Les cliniciens craignent la toxicité combinée et la gestion des interruptions de clozapine liées à la consommation. Différentes stratégies de surveillance de la thérapie peuvent être mises

en œuvre pour favoriser l'utilisation de la clozapine : supervision quotidienne de la prise à la pharmacie, introduction avec suivi quotidien dans la communauté par une équipe traitante, psychoéducation et soutien aux intervenants. D'ailleurs, il faut noter que la surveillance clinique plus étroite entourant l'utilisation de la clozapine peut favoriser un meilleur taux d'adhésion au traitement.

3.4 Références

Indication

Alphs L, Anand R, Islam MZ, Meltzer HY, Kane JM, Krishnan R, et al. *The International Suicide Prevention Trial (interSePT): Rationale and Design of a Trial Comparing the Relative Ability of Clozapine and Olanzapine to Reduce Suicidal Behavior in Schizophrenia and Schizoaffective Patients*. *Schizophr Bull*. 2004;30(3):577-86.

Bastiampillai T, Sharfstein SS, Allison S. *Increasing the Use of Lithium and Clozapine in US Suicide Prevention*. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(4):423.

Populations particulières

Grossesse et allaitement

Anderson PO. *Drugs in Lactation*. *Pharm Res*. 2018;35(3):45.

Coston AL, Hoffmann P, Equy V, Sergent F, Vidal C. *[Fetal Heart Rate Variability and Clozapine Treatment]*. *Gynecol Obstet Fertil*. 2012;40(9):549-52.

Ferreira E MB, Morin C. *Grossesse et allaitement - Guide thérapeutique*. 2^e édition ed. Sainte-Justine ÉdC, editor2013.

Grover S, Avasthi A. *Mood Stabilizers in Pregnancy and Lactation*. *Indian J Psychiatry*. 2015;57(Suppl 2):S308-23.

RJ MTaVL. *A Review of the Safety of Clozapine during Pregnancy and Lactation*. - PubMed - NCBI. 2018.

Shao P ea. *Effects of Clozapine and other Atypical Antipsychotics on Infants Development Who Were Exposed to as Fetus: A Post-Hoc Analysis*. - PubMed - NCBI. 2018.

Westin AA, Brekke M, Molden E, Skogvoll E, Castberg I, Spigset O. *Treatment With Antipsychotics in Pregnancy: Changes in Drug Disposition*. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(3):477-84.

Usage pédiatrique

The Canadian Alliance for Monitoring Effectiveness and Safety of Antipsychotics in Children (CAMESA) guidelines 2018 [<http://comesaguideline.org>].

Gogtay N, Rapoport J. *Clozapine Use in Children and Adolescents*. *Expert Opin Pharmacother*. 2008;9(3):459-65.

Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. *Developmental Pharmacology-drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children*. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1157-67.

Schneider C, Corrigan R, Hayes D, Kyriakopoulos M, Frangou S. *Systematic Review of the Efficacy and Tolerability of Clozapine in the Treatment of Youth with Early Onset Schizophrenia*. *Eur Psychiatry*. 2014;29(1):1-10.

Jeunes psychotiques

Abidi S, Mian I, Garcia-Ortega I, Lecomte T, Raedler T, Jackson K, et al. *Canadian Guidelines for the Pharmacological Treatment of Schizophrenia Spectrum and Other Psychotic Disorders in Children and Youth*. *Can J Psychiatry*. 2017;62(9):635-47.

Agid O, Arenovich T, Sajeev G, Zipursky RB, Kapur S, Foussias G, et al. *An Algorithm-based Approach to First-episode Schizophrenia: Response Rates over 3 Prospective Antipsychotic Trials with a Retrospective Data Analysis*. *J Clin Psychiatry*. 2011;72(11):1439-44.

Castle DJ, Galletly CA, Dark F, Humberstone V, Morgan VA, Killackey E, et al. *The 2016 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists Guidelines for the Management of Schizophrenia and Related Disorders*. *Med J Aust*. 2017;206(11):501-5.

De Berardis D, Rapini G, Olivieri L, Di Nicola D, Tomasetti C, Valchera A, et al. *Safety of Antipsychotics for the Treatment of Schizophrenia: A Focus on the Adverse Effects of Clozapine*. *Ther Adv Drug Saf*. 2018;9(5):237-56.

Farooq S, Choudry A, Cohen D, Naeem F, Ayub M. *Barriers to Using Clozapine in Treatment-resistant Schizophrenia: Systematic Review*. *BJPsych Bull*. 2019;43(1):8-16.

Latimer E, Wynant W, Clark R, Malla A, Moodie E, Tamblyn R, et al. *Underprescribing of Clozapine and Unexplained Variation in Use across Hospitals and Regions in the Canadian Province of Québec*. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2013;7(1):33-41.

Stip E, Abdel-Baki A, Bloom D, Grignon S, Roy MA. [Long-acting Injectable Antipsychotics : an Expert Opinion from the Association des médecins psychiatres du Québec]. Can J Psychiatry. 2011;56(6):367-76.

Volavka J. *The Effects of Clozapine on Aggression and Substance Abuse in Schizophrenic Patients.* J Clin Psychiatry. 1999;60 (suppl. 12).

Williams R, Malla A, Roy MA, Joober R, Manchanda R, Tibbo P, et al. *What Is the Place of Clozapine in the Treatment of Early Psychosis in Canada?* Can J Psychiatry. 2017;62(2):109-14.

Troubles de la personnalité

J BAaB. *Clozapine in Borderline Personality Disorder: A Review of the Evidence.* - PubMed - NCBI. 2018.

Beri A, Boydell J. *Clozapine in Borderline Personality Disorder: A Review of the Evidence.* Ann Clin Psychiatry. 2014;26(2):139-44.

Troubles neurocognitifs majeurs

Teodorescu A ea. *Clozapine for Treatment-Refractory Behavioral Disturbance in Dementia.* - PubMed - NCBI. 2018.

Éric W. *Antipsychotiques en gériatrie (1^{re} partie) - À utiliser avec parcimonie.* L'Actualité pharmaceutique, 1^{er} mars 2012.

Maladie de Parkinson

M CJaS. *Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease.* - PubMed - NCBI. 2018.

Cooney JW, Stacy M. *Neuropsychiatric Issues in Parkinson's Disease.* Curr Neurol Neurosci Rep. 2016;16(5):49.

Hack N ea. *An Eight-Year Clinic Experience with Clozapine Use in a Parkinson's Disease Clinic Setting.* - PubMed - NCBI. 2018.

Wilby KJ, Johnson EG, Johnson HE, Ensom MHH. *Evidence-Based Review of Pharmacotherapy Used for Parkinson's Disease Psychosis.* Ann Pharmacother. 2017;51(8):682-95.

MODALITÉS D'INSCRIPTION ET DE DISTRIBUTION

4.1 Inscription

Le médecin doit inscrire la personne à un réseau de surveillance hématologique avant d'amorcer un traitement à la clozapine en remplissant le formulaire propre à chaque réseau de surveillance.

4.2 Distribution

Les obligations professionnelles du pharmacien sont énoncées dans la Norme 92.02 de l'Ordre des pharmaciens du Québec. Elles consistent notamment à :

- Communiquer avec le prescripteur afin de lui faire remplir et signer le formulaire d'inscription au réseau du fabricant;
- S'assurer que la personne est inscrite au réseau de surveillance hématologique du fabricant;
- Ne pas transférer la personne d'une compagnie commercialisant la clozapine à une autre sans qu'un nouveau formulaire d'inscription de la personne, propre à chaque réseau, soit rempli et signé par le médecin traitant;
- Obtenir du réseau une confirmation du numéro d'inscription de la personne pour le pharmacien et le médecin. Celle-ci permet au pharmacien d'exécuter une ordonnance de clozapine pour la personne;
- S'assurer que les prélèvements sanguins sont effectués à la fréquence requise;
- S'assurer que le résultat de la formule sanguine complète (FSC) est adéquat. Le début du traitement doit se faire dans les 28 jours qui suivent la FSC de départ. Après ce délai, il faut obtenir un second résultat adéquat avant de débiter;
- S'assurer que les résultats des FSC sont inscrits au dossier de la personne;

- Confirmer, avec le prescripteur, la poursuite du traitement si la situation atteint le niveau «code jaune»;
- Suspender le traitement et confirmer la cessation au prescripteur lors d'un «code rouge».

En pratique, le pharmacien doit exercer son jugement clinique lorsqu'il constate l'absence du prélèvement sanguin prévu avant de suspendre le service de la clozapine. L'arrêt du traitement peut causer des préjudices tant psychiatriques que physiques. Dans cette situation, le pharmacien est responsable de s'assurer que la personne soit jointe afin de lui rappeler de se présenter à son prélèvement et de noter son intervention au dossier. Il lui revient aussi de joindre le médecin traitant si la situation perdure.

4.2.1 Admission d'une personne traitée à la clozapine

Lors d'une hospitalisation, le médecin doit :

- Vérifier l'adhésion au traitement médicamenteux (incluant l'heure de la dernière prise) et ajuster la dose de clozapine selon le cas (voir la section 7.6);
- Vérifier, dans le dossier ou auprès du réseau de surveillance hématologique (selon la marque de commerce utilisée), la date et le résultat de la dernière FSC. Si le patient n'a pas eu de FSC dans les délais prévus (hebdomadaire, bimensuelle ou mensuelle), le médecin devra obtenir le résultat d'une nouvelle FSC en STAT avant de prescrire la clozapine ou prescrira la clozapine en spécifiant sur l'ordonnance de la servir conditionnellement à l'obtention d'un résultat de FSC adéquat.

Le pharmacien avisera le réseau de surveillance de l'admission de la personne dans les meilleurs délais.

4.2.2 Transfert dirigé (transfert vers un autre établissement de santé)

Le réseau de surveillance hématologique doit être avisé du transfert vers un autre établissement.

Le médecin ou le pharmacien doit fournir à la nouvelle équipe traitante les données requises au suivi sécuritaire, entre autres, la posologie, la date et l'heure de la dernière prise, la date et les résultats de la dernière FSC (leucocytes et neutrophiles) ainsi que la fréquence du suivi hématologique. De même, on avisera la pharmacie de l'établissement de l'arrivée de la personne.

4.2.3 Départ d'une personne traitée à la clozapine

Le réseau de surveillance hématologique doit être avisé et l'équipe doit lui fournir les coordonnées :

- Du nouveau médecin traitant, s'il y a lieu;
- De la pharmacie communautaire;
- De l'endroit où les FSC seront effectuées ou du laboratoire où elles seront analysées.

Transmettre à la pharmacie communautaire le statut hématologique de la personne (date et résultat de la dernière FSC), le nom du réseau auquel elle est inscrite et la fréquence du suivi hématologique. Lors d'un statut particulier, se référer aux sections 6.7 et 6.8.

4.3 Personne séjournant à l'extérieur de sa région

Lorsqu'une personne doit s'absenter du Québec pour une période plus longue que la fréquence de ses analyses, le coordonnateur du réseau de surveillance du fabricant concerné doit être avisé des étapes du voyage et de sa durée 15 jours à l'avance. Ce dernier trouvera, si possible, un laboratoire et un médecin à l'extérieur de sa région et en informera le médecin traitant et le pharmacien. Souvent, le moment du prochain prélèvement sanguin devra être ajusté. L'équipe traitante transmettra ces informations à la personne.

Avant le départ de la personne, des ententes seront conclues entre le réseau et les différents laboratoires pour les prélèvements sanguins, ainsi qu'avec les pharmaciens, pour la remise de la clozapine.

Au-delà des prélèvements sanguins, d'autres facteurs peuvent être à considérer tels que l'ajustement de la dose en fonction du décalage horaire, la possibilité de communiquer avec l'équipe traitante et les conseils d'usage à donner aux proches qui voyagent avec la personne.

DÉBUT DU TRAITEMENT

5.1 Consentement de la personne

Bien que le consentement écrit de la personne, de son mandataire ou du Curateur public du Québec ne soit pas une obligation pour commencer un traitement à la clozapine, la personne ou son représentant légal doit être renseigné par les professionnels de la santé, plus particulièrement sur :

- Les risques et les bénéfices potentiels du traitement à la clozapine;
- L'obligation des FSC aux semaines, aux deux semaines ou aux quatre semaines;
- La nécessité de son inscription à un réseau de surveillance hématologique de la clozapine.

Comme une partie de la clientèle présente une inaptitude complète ou partielle à consentir aux soins, il est conseillé, dans de tels cas, d'obtenir un consentement substitué de la part d'une personne autorisée par la loi (ex. : un proche), en plus de celui de la personne, comme prévu au *Code civil du Québec*. Lors d'un traitement faisant suite à une ordonnance d'autorisation de soins, le consentement de la personne est substitué par celui du tribunal.

5.2 Examens préclozapine et suivi suggéré

Les membres du comité de pharmacologie de l'installation IUSMQ ont élaboré un protocole de surveillance lors du traitement à la clozapine (voir les annexes 4 et 5). Le tableau de surveillance qui suit, issu du protocole, comprend tous les tests de laboratoire et examens ainsi que quelques commentaires explicatifs. Par ailleurs, une attention particulière doit être portée à l'histoire médicale et médicamenteuse antérieure de la personne, car dans certaines situations cliniques, un suivi plus étroit sera nécessaire.

Considérant leur utilité en clinique, certains tests ne faisant pas partie du protocole actuel ont été ajoutés au tableau. Ces derniers seront inclus à la prochaine mise à jour.

TABLEAU 1 — EXAMEN PRÉCLOZAPINE ET SUIVI SUGGÉRÉ

Test	Prétraitement	Traitement 1 ^{re} année	Traitement 2 ^e année et +	Commentaire
Bilan lipidique Cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, indice athérogénique, chol non HDL	Oui si > 3 mois	4 ^e , 12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perturbation du profil lipidique peut être accompagnée d'un gain de poids ou d'une élévation de la glycémie. ▪ Facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Histoire familiale ou personnelle; ▫ Obésité prétraitement.
Clozapinémie (non incluse au protocole) Mesure des concentrations sériques	S.O.	Suggestions : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 5 à 7 jours après l'atteinte d'une dose de 200 mg/jour à 300 mg/jour; ▪ Lors de l'atteinte d'une dose thérapeutique; ▪ Avant, à l'ajout ou à l'arrêt d'un médicament interactif ou de tabagisme (voir les sections 11 et 12); ▪ Lors de l'apparition d'effets indésirables; ▪ Pour vérifier l'adhésion au traitement; ▪ Lors d'infections aiguës; ▪ En cas de surdosage. 		<ul style="list-style-type: none"> ▪ Faire le prélèvement sanguin 12 heures après la dernière dose. ▪ Attendre 5 à 7 jours après un changement de posologie. ▪ Si non-réponse ou réponse partielle au traitement, viser des concentrations sériques de clozapine d'au moins 1836 nmol/L (les monographies stipulent que la dose maximale est de 900 mg/jour). ▪ Risque accru d'effets indésirables si clozapinémie supérieure à 2500 nmol/L (voir la section 13). ▪ Très utile afin d'optimiser un traitement.
Créatinine kinase (CK ou CPK)	Oui si > 3 mois	4 ^e , 12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Élévation fréquente non liée à la dose. ▪ Souvent accompagnée d'une ↑ des enzymes hépatiques. ▪ Surveillance accrue si CPK supérieure à 3 fois la normale. ▪ Éliminer autres causes possibles.
Créatinine sérique	Oui si > 3 mois	Non	Non	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voir la section 7.3.1.

Test	Prétraitement	Traitement 1 ^{re} année	Traitement 2 ^e année et +	Commentaire
ECG	Oui	12 ^e semaine et PRN	PRN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Peut provoquer : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Variations de repolarisation; ▫ Sous-déivellation du segment ST; ▫ Aplatissement ou inversion de l'onde T; ▫ Allongement du QTc.
EEG	Si antécédents de convulsions ou trauma crânien	PRN si convulsions ou myoclonies	PRN	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Effets sur EEG : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Ralentissement; ▫ Dysrythmie; ▫ Pointes-ondes. ▪ Aucune valeur prédictive de convulsion. ▪ Éliminer autres causes possibles.
Fonction hépatique AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, GGT	Oui si > 3 mois	4 ^e , 12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Légère augmentation (2 fois la normale) chez près de 30 % des personnes dans les premiers mois du traitement. ▪ Cessation de la clozapine si ALT, AST supérieure à 3 fois la limite supérieure ou si l'élévation s'accompagne de symptômes d'hépatotoxicité (anorexie, nausée, vomissement, douleur abdominale, jaunisse, léthargie, œdème, état fébrile). ▪ N.B. La clozapine peut être reprise lorsque la fonction hépatique est normalisée.
FSC	Oui si > 28 jours	Hebdomadaire jusqu'à la 26 ^e semaine, ensuite aux 2 semaines pour 26 semaines	Aux 4 semaines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voir la section 6. ▪ Selon monographie, cesser la clozapine si : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Éosinophiles > 3,0 x 10⁹/L ou; ▫ Plaquettes < 50,0 x 10⁹/L ou; ▫ Leucocytes < 2,0 x 10⁹/L ou; ▫ Neutrophiles < 1,5 x 10⁹/L. ▪ Se référer aux sections 6.7 et 6.8 « Statuts particuliers » pour les dérogations.
Glycémie à jeun	Oui si > 3 mois	4 ^e , 12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Facteurs de risque de perturbation : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Histoire familiale ou personnelle; ▫ Obésité prétraitement; ▫ Personne de race noire. ▪ Hypoglycémie plus rarement rapportée.

Test	Prétraitement	Traitement 1 ^{re} année	Traitement 2 ^e année et +	Commentaire
Hémoglobine glyquée (HbA1c)	Oui	12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines si diagnostic de diabète	Aux 6 mois si diagnostic de diabète	
Ions Na-K-Cl	Oui si > 3 mois	Non	Non	<ul style="list-style-type: none"> Éliminer les autres causes possibles de déséquilibre (ex. : potomanie).
Poids	Oui	2 ^e et 4 ^e semaines, ensuite mensuel	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> Gain de poids plus important durant les premières semaines du traitement. Gain de poids chez près de 50 % des personnes.
Pouls	Oui	4 ^e , 12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation fréquente du pouls (voir la section 10).
Prolactine	Oui si > 3 mois	Non	Non	<ul style="list-style-type: none"> Effet neutre.
Protéine C réactive (CRP) (non incluse au protocole)	Oui	Hebdomadaire pendant les 4 premières semaines	Non	<ul style="list-style-type: none"> Voir la section 10. Test non spécifique permettant de soupçonner une réaction inflammatoire telle que la myocardite, la vasculite, etc.
Sédimentation	Oui	Non	Non	<ul style="list-style-type: none"> Éliminer les autres causes possibles.
Taille	Oui	Non	Non	
Tension artérielle (TA)	Oui	4 ^e , 12 ^e , 24 ^e et 48 ^e semaines	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> Hypotension et hypotension orthostatique fréquentes (voir la section 10).
Tour de taille	Oui	4 ^e et 12 ^e semaines, ensuite aux 3 mois	Aux 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> Utile pour déterminer le risque métabolique et indirectement cardiovasculaire.
Troponine (non incluse au protocole)	Oui	Hebdomadaire pendant les 4 premières semaines	Non	<ul style="list-style-type: none"> Voir la section 10. Test non spécifique permettant de soupçonner une réaction cardiovasculaire telle que la myocardite, la vasculite, etc.

5.3 Début du traitement à la clozapine à la suite de la confirmation de l'inscription au réseau

Même si la plupart des personnes commencent leur traitement à la clozapine en établissement de santé, selon les monographies, ce traitement peut être amorcé sans que la personne soit hospitalisée, à la condition qu'une surveillance médicale soit possible et qu'on puisse prendre les signes vitaux au cours des 6 à 8 heures suivant les 2 ou 3 premières doses.

Toutefois, notre protocole suggère un suivi différent des signes vitaux (voir l'annexe 4).

L'instauration d'un traitement à l'externe demande une grande disponibilité de l'équipe traitante ainsi qu'une bonne collaboration de la personne.

Les conditions suivantes permettent un meilleur suivi de la personne et devraient faire partie du processus de sélection :

- La personne a une adresse fixe et peut être jointe par téléphone;
- Des membres de la famille ou des intervenants peuvent répondre aux besoins de la personne, si nécessaire;
- La personne démontre une capacité à comprendre l'importance de se rendre à ses rendez-vous (visites médicales et prélèvements sanguins), à rapporter la présence de fièvre, de symptômes pseudogrippaux ou de toute modification de sa condition physique et à adhérer à son traitement;
- La liaison avec la pharmacie communautaire est essentielle.

Lors d'un début de traitement, il est important de s'enquérir de l'état général de la personne ainsi que des principaux effets indésirables, dont l'hypotension orthostatique, les étourdissements, la somnolence, la tachycardie, la fièvre et la constipation.

5.4 Modalités de sevrage des antipsychotiques

Les monographies mentionnent qu'avant d'initier un traitement avec la clozapine chez une personne prenant un autre antipsychotique par voie orale, il est généralement conseillé de cesser, dans un premier

temps, l'antipsychotique en diminuant progressivement la posologie. Une fois l'antipsychotique complètement cessé depuis au moins 24 heures, le traitement à la clozapine peut commencer. Il est généralement conseillé de ne pas combiner la clozapine avec d'autres antipsychotiques.

Toutefois, en clinique, il est rarement possible de procéder ainsi. Bien qu'il n'y ait pas de règle établie, nous suggérons la plupart du temps de diminuer l'antipsychotique sur une période de 2 à 3 semaines tout en augmentant graduellement la clozapine selon l'efficacité et la tolérance de la médication en cours.

Conduite proposée

- Débuter l'administration de la clozapine en se référant à la section 7.2.1.
- Favoriser, lorsque la personne utilise deux antipsychotiques et plus, de diminuer graduellement dans un premier temps l'antipsychotique ayant les effets indésirables les plus similaires à ceux de la clozapine.
- Procéder plus rapidement au chassé-croisé, si possible, pour une personne en décompensation psychotique ou hospitalisée.
- Dans le cas d'un antipsychotique injectable à longue action, il est recommandé de commencer la clozapine à la date prévue de la prochaine injection et de ne pas administrer l'antipsychotique injectable.

5.5 Administration concomitante de médicaments

5.5.1 Anticholinergiques

En raison de son mécanisme d'action, l'incidence de réactions extrapyramidales aux doses usuelles de clozapine s'est révélée similaire au placebo dans le contexte des études cliniques.

Il y a donc lieu de réévaluer la nécessité de poursuivre un anticholinergique déjà instauré. Ainsi, lors du passage d'un antipsychotique à la clozapine chez une personne recevant un anticholinergique (en particulier à dose élevée), ce dernier pourrait être diminué graduellement sur une période de deux à trois semaines et si possible, jusqu'à l'arrêt complet. Cela pourra contribuer à éviter le rebond cholinergique qui pourrait être induit par l'arrêt brusque de l'anticholinergique.

Les anticholinergiques topiques sont favorisés pour traiter l'hypersalivation associée à la clozapine (voir la section 10). Par contre, l'utilisation d'un anticholinergique oral pourrait être considérée en présence d'hypersalivation réfractaire. Lors du recours à cette association, il faudra porter une attention particulière aux effets additifs anticholinergiques, notamment la constipation.

5.5.2 Carbamazépine

La monographie de la carbamazépine mentionne des cas isolés d'agranulocytose associés à son utilisation. Les monographies de la clozapine indiquent qu'elle ne doit pas être utilisée en concomitance avec la carbamazépine. L'oxcarbazépine, quant à elle, n'est pas contre-indiquée en association.

La carbamazépine devra être cessée sur une période de 2 à 4 semaines avant que soit instauré un traitement à la clozapine. Une personne épileptique pourrait nécessiter un sevrage plus lent. Une consultation en neurologie est recommandée dans ce cas. La carbamazépine ne doit pas être employée pour traiter des convulsions induites par la clozapine.

5.5.3 Acide valproïque

Pour ses nombreuses indications en psychiatrie, l'acide valproïque peut être associé à la clozapine. Comme il possède un potentiel d'effets indésirables hématologiques, il arrive dans certains cas que cette association entraîne une neutropénie ou une modification de la concentration sérique de la clozapine (voir la section 11). L'arrêt de l'acide valproïque permet, la plupart du temps, de normaliser la situation.

Les monographies mentionnent que des cas rares, quoique graves, de convulsions chez des personnes ne souffrant pas d'épilepsie au départ, et des cas isolés de delirium ont été signalés à la suite de l'emploi de clozapine avec de l'acide valproïque. Ces effets pourraient être imputables à une interaction pharmacodynamique dont le mécanisme reste à déterminer. Selon l'indication, la lamotrigine pourrait être une alternative à l'acide valproïque tout en tenant compte des interactions.

5.5.4 Benzodiazépines

La littérature rapporte des interactions impliquant la clozapine et les benzodiazépines. Ces interactions pourraient être de nature pharmacodynamique, d'où la possibilité d'une augmentation importante des effets

dépresseurs du SNC. Des collapsus accompagnés d'un arrêt respiratoire, cardiaque ou les deux à la fois ont été rapportés chez des personnes recevant de la clozapine et certaines benzodiazépines. Toutefois, la clozapine seule a également été associée à des cas d'arrêt respiratoire et d'hypotension orthostatique avec syncope.

En clinique, l'association de benzodiazépines *per os* et de clozapine est utilisée, mais une surveillance est requise.

Conduite proposée

- Éviter l'administration de benzodiazépines par voies parentérales, à l'exception de l'utilisation pour le contrôle des crises convulsives.
- Tenter de diminuer le plus possible les doses de benzodiazépines lors du début de traitement à la clozapine, lorsque cette association ne peut être évitée.
- Privilégier un antipsychotique comme l'halopéridol ou la loxapine à une benzodiazépine, si une ordonnance de « PRN » injectable à courte action est nécessaire en cas d'agitation.
- Considérer l'ajout d'une benzodiazépine à la plus faible posologie possible si requis.
- Évaluer périodiquement l'utilisation de toute benzodiazépine lorsque associée à la clozapine.

5.6 Références

Gouvernement du Québec, *Loi sur les services de santé et les services sociaux*, (Dernière mise à jour 31 déc. 2018).

Ordre des pharmaciens du Québec, *Distribution et monitoring de la clozapine, Norme 92.02*, Direction des services professionnels, 2008.

Protocole de surveillance lors du traitement à la clozapine, version 2012, Le comité de pharmacologie de l'installation IUSMQ du CIUSSS de la Capitale-Nationale.

SURVEILLANCE HÉMATOLOGIQUE

Cette section comprend toutes les informations concernant la surveillance hématologique au Canada : les coordonnées des réseaux de surveillance et les exigences des monographies concernant le suivi (fréquence des FSC et gestion des codes). Pour des informations spécifiques à l'éosinophilie ou à la thrombocytopénie, se référer à la section 10.

De plus, grâce à l'expérience acquise, cette section suggère différentes modalités de suivi selon la situation clinique particulière en lien avec le suivi hématologique :

- Début d'un traitement à la clozapine chez une personne ne répondant pas aux critères de code vert (neutropénie chronique);
- Reprise de la clozapine chez une personne ayant déjà présenté un code rouge;
- Poursuite de la clozapine malgré un code rouge;
- Codes jaunes fréquents (utilisation du lithium, heures de prise des FSC).

6.1 Coordonnées des réseaux

Chaque fabricant de clozapine est tenu par Santé Canada de mettre sur pied un réseau de surveillance hématologique. Ces réseaux s'assurent, entre autres, que les analyses hématologiques soient effectuées selon la fréquence déterminée dans la monographie, en collaboration avec les équipes traitantes, et les avisent en cas d'anomalies.

AASPIRER (Réseau de soins aux patients traités par AA-Clozapine)

de la compagnie AA Pharma Inc.
pour le produit **AA-Clozapine^{MD}**

Téléphone : 1 877 276-2569
Télécopieur : 1 866 836-6778

www.aaspirer.ca

GenCAR (Gen-Clozapine Accès-Réseau)

de la compagnie Mylan Pharmaceuticals ULC
pour le produit **Gen-Clozapine^{MD}**

Téléphone : 1 866 501-3338
Télécopieur : 1 800 497-9592

www.gencan.ca

RASC (Réseau assistance et soutien Clozaril)

de la compagnie HLS Therapeutics Inc.
pour le produit **Clozaril^{MD}**

Téléphone : 1 800 267-2726
Télécopieur : 1 800 465-1312

www.csan.ca

6.2 Fréquence des formules sanguines complètes (FSC)

Selon les monographies, l'administration de la clozapine ne peut débuter que lorsque la numération et la formule leucocytaire sont normales (leucocytes $\geq 3,5 \times 10^9/L$ et neutrophiles $\geq 2,0 \times 10^9/L$), et lorsque ces analyses peuvent être effectuées au moins 1 fois par semaine pendant les 26 premières semaines du traitement, au moins aux 2 semaines pour les 26 semaines suivantes et au moins aux 4 semaines par la suite. Cette fréquence sera maintenue tant et aussi longtemps que la clozapine sera poursuivie.

6.3 Modification de la fréquence des FSC

Le réseau de surveillance hématologique avise le médecin traitant du changement lorsque la personne est admissible à une modification de la fréquence du suivi hématologique. Selon le réseau, cet avis peut être verbal ou écrit. La transition d'une analyse hebdomadaire à une analyse aux 2 semaines, puis aux 4 semaines, doit être évaluée sur une base individuelle. Le médecin peut demander auprès du réseau de surveillance de conserver la fréquence antérieure de suivi selon l'analyse du profil hématologique, l'évaluation clinique, les facteurs de risques supplémentaires, ainsi que la préférence de la personne en ce qui a trait à la fréquence des analyses sanguines.

6.4 Fréquence des FSC après cessation du traitement

Dans le cas des personnes qui cessent définitivement la prise de clozapine, le réseau exige qu'une surveillance hématologique se poursuive sur une base hebdomadaire au cours des quatre semaines consécutives suivant l'arrêt du traitement.

Certaines conditions cliniques peuvent faire en sorte qu'une dérogation à cette exigence de surveillance soit possible après entente avec le réseau.

6.5 Reprise de la fréquence des FSC après interruption du traitement

Si la clozapine est interrompue pendant plus de trois jours, le réseau de surveillance de la clozapine doit être avisé et la surveillance hématologique doit être reprise tel que précisé dans la figure 1 de la page suivante.

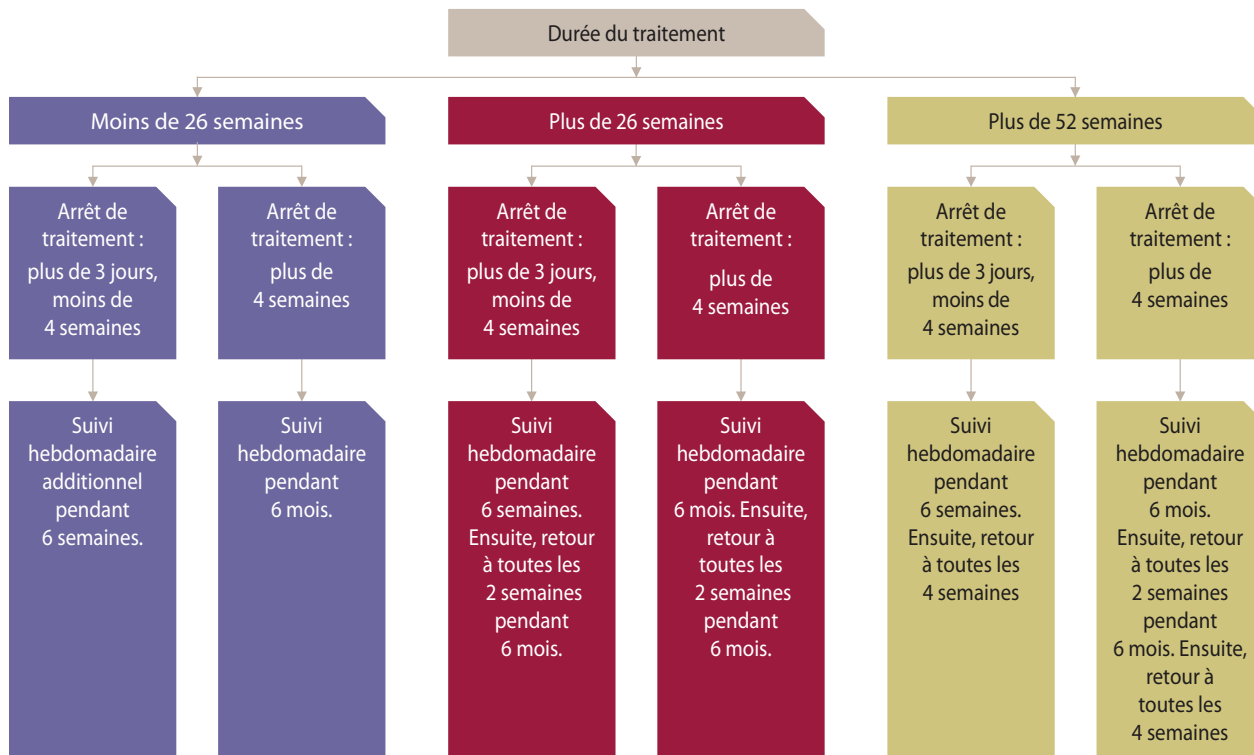
6.6 Tableau de surveillance hématologique

Chaque compagnie possède son propre tableau de surveillance hématologique décrivant les différents statuts hématologiques (codes vert, jaune et rouge), ainsi que les mesures à prendre dans chacune de ces situations (voir les annexes 1, 2 et 3). Par contre, les valeurs hématologiques demeurent les mêmes pour toutes les compagnies. Pour connaître les modalités de réquisition et de prélèvement, se référer à la section 16. Il faut noter que les réseaux ne reçoivent pas la révision microscopique des FSC, cette dernière pouvant modifier le suivi associé aux divers codes. Dans ces situations, le pharmacien doit en assurer le suivi.

Il est intéressant de noter que, selon les pays, le contenu des monographies de la clozapine peut varier. Par exemple, aux États-Unis, l'expérience acquise au cours des années par les réseaux de surveillance a permis la modification des valeurs des codes. De plus, seules les valeurs des neutrophiles sont prises en compte.

Actuellement, les monographies canadiennes demeurent inchangées, mais l'expérience internationale ainsi que la nôtre nous confortent dans la demande de statuts particuliers pour favoriser l'accès à la clozapine pour certaines personnes (voir les sections 6.7 et 6.8).

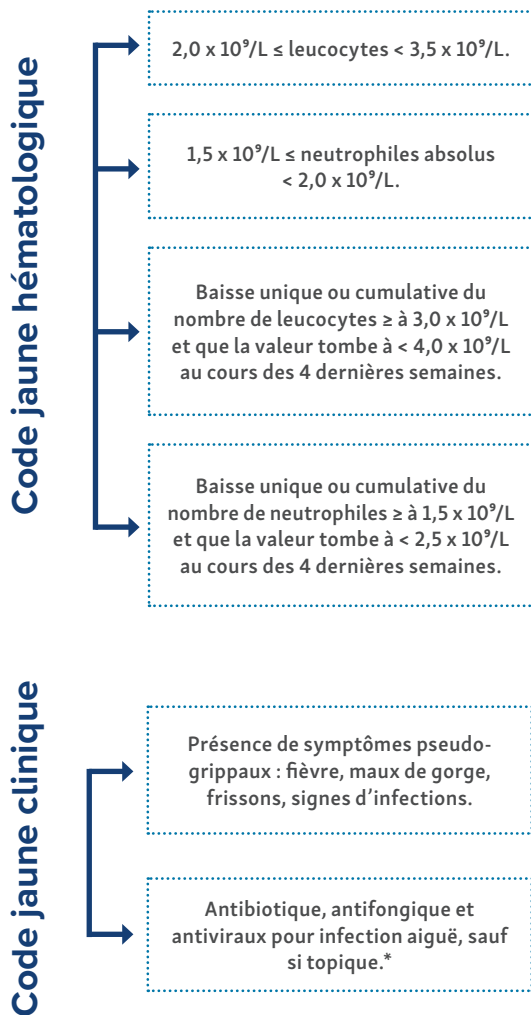
FIGURE 1 — REPRISE DE LA FRÉQUENCE DE SUIVI HÉMATOLOGIQUE APRÈS UNE INTERRUPTION DE TRAITEMENT



Source : Distribution et monitoring de la clozapine : norme 92.02, Ordre des pharmaciens du Québec.
www.opq.org/doc/media/798_38_fr-ca_0_norme_92_02_clozapine_vf.pdf

6.7 Code jaune : procédure

FIGURE 2 — CODE JAUNE HÉMATOLOGIQUE ET CODE JAUNE CLINIQUE



Conduite proposée

- Contacter le personnel infirmier, la personne qui utilise le traitement et/ou l'intervenant pour l'aviser du changement de modalité du suivi.
- Continuer la clozapine.
- S'assurer que le réseau ait reçu les résultats.
- Contacter le prescripteur au besoin.
- FSC 2 fois/sem. jusqu'à des valeurs de code vert ou jusqu'à l'arrêt des symptômes pseudogrippaux ou la fin du traitement antibiotique, antifongique ou antiviral.
- Surveiller la tension artérielle, le pouls, la température corporelle et les signes d'infection.
- Vérifier s'il y a une médication concomitante pouvant causer une dyscrasie sanguine.

Pour tenter d'éviter les codes jaunes hémato fréquents :

- Envisager d'effectuer le prélèvement sanguin de la FSC en après-midi; **
- Envisager l'ajout de lithium (voir la section 6.7.1);
- Envisager une demande de statut particulier (voir la section 6.7.2).

* Il faut noter qu'il demeure tout de même nécessaire de considérer le contexte clinique lors de l'utilisation de la forme topique. L'utilisation prophylactique d'anti-infectieux ne nécessite pas l'application d'une surveillance liée au code jaune.

N.B. En raison de son effet prolongé, lors de l'utilisation de l'azithromycine pendant 5 jours, nous conservons le code jaune pour une durée de 10 jours. En ce qui concerne la fosfomycine, la durée a été établie à 5 jours.

** Le rythme circadien de la production des leucocytes, neutrophiles et plaquettes montre un pic en soirée jusqu'en début de nuit. Des raisons pratiques doivent être prises en compte (accessibilité aux laboratoires, disponibilité des médecins et pharmaciens pour effectuer le suivi) pour déterminer le moment optimal du prélèvement. Considérant les contraintes dans notre installation, les prélèvements sont faits en début d'après-midi chez les personnes ayant des codes jaunes fréquents.

6.7.1 Utilisation du lithium

Le lithium est parfois utilisé avant d'initier un traitement à la clozapine ou ajouté en cours de traitement pour sa propension à stimuler la production de neutrophiles. Le lithium stimulerait la granulopoïèse à des doses inférieures à celles utilisées pour son effet thymorégulateur. Il pourrait également provoquer une augmentation du cortisol endogène, lequel augmente la formation des leucocytes. Cet effet est réversible à l'arrêt du lithium.

Le traitement au lithium est initié habituellement à une dose de 300 mg/jour. La réponse survient généralement entre 3 et 7 jours. Il est rarement nécessaire, voire utile, d'augmenter la dose au-delà de 450 mg/jour ou de viser une lithémie supérieure à 0,4 mmol/L. Par ailleurs, si le lithium peut prévenir la neutropénie chez certaines personnes, il n'empêche pas la survenue d'une agranulocytose à la clozapine.

Les risques à considérer à l'ajout du lithium sont, entre autres, la neurotoxicité, l'intoxication et les interactions médicamenteuses. Les risques au long cours d'effets indésirables doivent être considérés (ex. : hypothyroïdie, insuffisance rénale, diabète insipide, troubles cardiaques, etc.) et le monitoring usuel du lithium doit s'appliquer.

Chez les personnes présentant des valeurs basses de neutrophiles et de leucocytes d'origine ethnique, une dérogation des valeurs hématologiques est suggérée avant d'envisager l'ajout du lithium (voir la section 6.7.2.2).

6.7.2 Statuts particuliers des codes jaunes

6.7.2.1 Codes jaunes fréquents

En présence de codes jaunes fréquents, il est possible d'obtenir, auprès du réseau de surveillance, une dérogation aux valeurs de leucocytes et de neutrophiles de la monographie.

En clinique, le médecin doit adresser une demande écrite à l'hématologue consultant associé au réseau de surveillance. Si cette demande est acceptée, la personne se verra attribuer des valeurs hématologiques abaissées personnalisées de code jaune ou rouge fixées par l'hématologue. Il est aussi possible qu'il n'y ait plus de valeurs de code jaune hématologique pour certaines personnes. Toutefois, les codes jaunes cliniques (pseudogrippaux ou la prise d'anti-infectieux)

demeurent. L'acceptation de statuts particuliers par le réseau n'engage pas la compagnie. En effet, le médecin traitant est responsable de sa décision de se soustraire aux recommandations de la monographie officielle. Lorsque la personne change de médecin traitant, ce dernier est avisé par communiqué du statut particulier de la personne. Aucun suivi supplémentaire n'est exigé de la part du nouveau médecin traitant. Le statut particulier de la personne est permanent, et ce, même si la clozapine est reprise après un arrêt du traitement. Si un changement de réseau de surveillance est souhaité, une nouvelle demande de statut particulier doit être acheminée à cette compagnie.

Une lettre type est disponible à l'annexe 8.

6.7.2.2 Neutropénie bénigne chronique avant le début du traitement à la clozapine

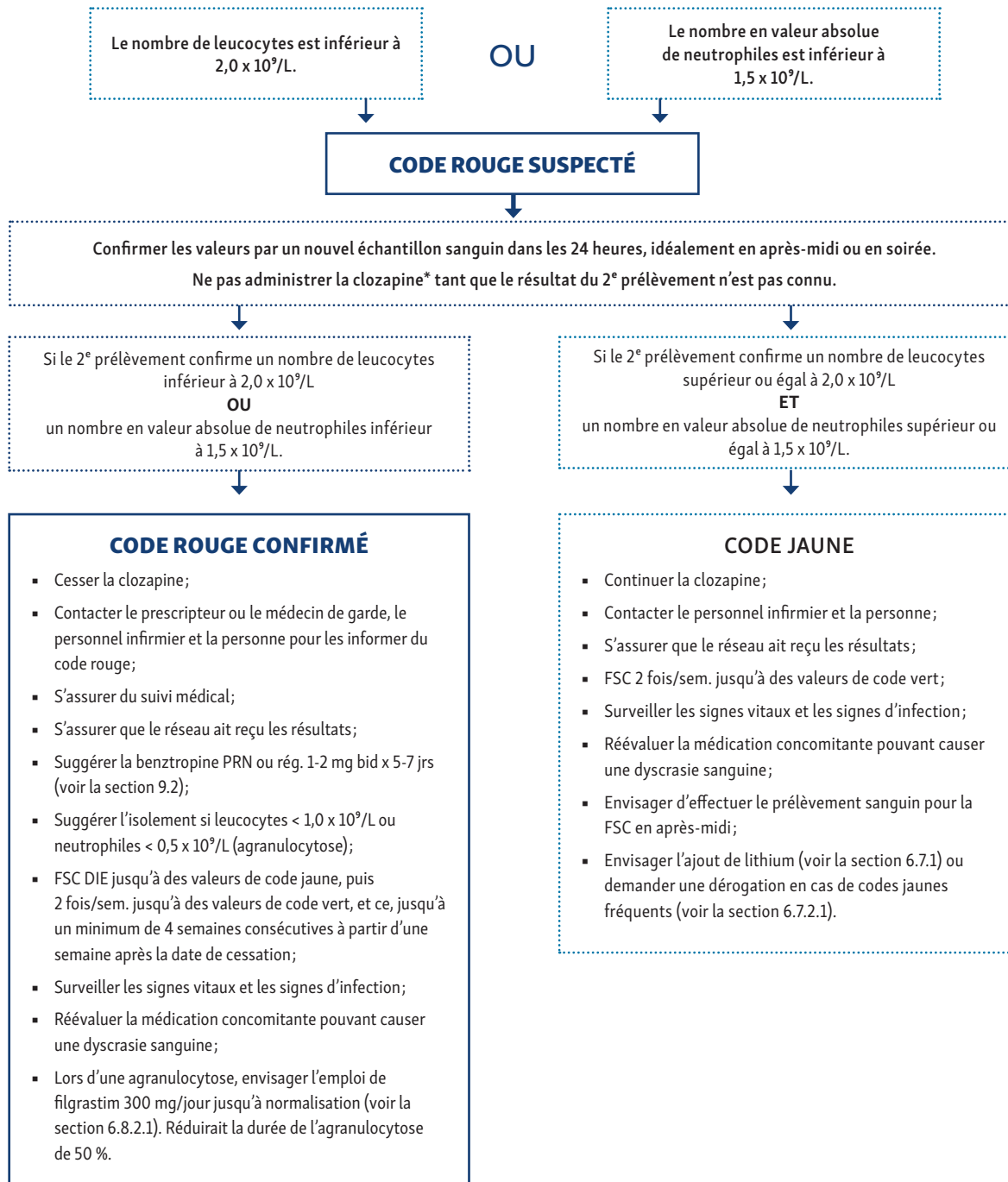
La neutropénie bénigne chronique s'observe fréquemment chez des personnes non caucasiennes. Une personne ayant des valeurs hématologiques inférieures à celles du code vert ne peut, selon les monographies, recevoir de la clozapine.

En clinique, le médecin doit adresser une demande écrite à l'hématologue consultant associé au réseau de surveillance. Si cette demande est acceptée, la personne pourra débuter la clozapine avec des valeurs hématologiques abaissées personnalisées de code jaune ou rouge. Il est aussi possible qu'il n'y ait plus de valeurs de code jaune hématologique pour certaines personnes. Toutefois, les codes jaunes cliniques (pseudogrippaux ou la prise d'anti-infectieux) demeurent. L'acceptation de statuts particuliers par le réseau n'engage pas la compagnie. En effet, le médecin traitant est responsable de sa décision de se soustraire aux recommandations de la monographie officielle. Lorsque la personne change de médecin traitant, ce dernier est avisé par communiqué du statut particulier de la personne. Aucun suivi supplémentaire n'est exigé de la part du nouveau médecin traitant. Le statut particulier de la personne est permanent, et ce, même si la clozapine est reprise après un arrêt du traitement. Si un changement de réseau de surveillance est souhaité, une nouvelle demande de statut particulier doit être acheminée à cette compagnie.

Une lettre type est disponible à l'annexe 6.

6.8 Code rouge : procédure

FIGURE 3 — CODE ROUGE : PROCÉDURE



* Selon les monographies, lors d'une première FSC en code rouge, la clozapine doit être cessée. De fait, selon notre expérience clinique, en général, il est plus facile de gérer une omission ou un retard de dose, car une dose supplémentaire de clozapine risquerait de détériorer la FSC, ce qui augmenterait le risque de confirmation du code rouge.

6.8.1 Reprise du traitement après un code rouge (statuts particuliers à la suite de l'arrêt de la clozapine)

Selon les monographies, le traitement à la clozapine ne doit pas être repris chez les personnes qui l'ont interrompu à la suite d'une neutropénie sévère (nombre absolu de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$) ou d'une leucopénie grave (leucocytes $< 2,0 \times 10^9/L$).

Toutefois, une reprise après un code rouge peut parfois être considérée, entre autres, lorsqu'il y a eu une bonne réponse à la clozapine et que les essais avec d'autres antipsychotiques se sont avérés moins efficaces. Les principaux risques associés à la reprise sont des épisodes de neutropénie ou d'agranulocytose généralement plus sévères, plus rapides et de durée plus longue. Toutefois, plusieurs personnes ont pu bénéficier d'un second essai avec la clozapine. Par contre, pour les personnes ayant présenté une agranulocytose (neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/L$), la reprise est beaucoup plus risquée et ces personnes ne sont généralement pas de bons candidats.

L'expérience internationale de plus de 25 ans de surveillance hématologique des personnes sous clozapine nous permet d'envisager la reprise de la clozapine après un code rouge avec plus d'assurance, bien qu'un risque de récurrence hématologique demeure.

Même si nous devons respecter les monographies canadiennes de la clozapine, les nouvelles normes américaines de suivi hématologique reflètent bien l'avancée de ces connaissances. En 2015, la *Food and Drug Administration (FDA)* américaine a accepté les modifications et précisions proposées dans l'*American Clozapine REMS (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)*. Ces nouveautés guident nos décisions cliniques en lien notamment avec la reprise de la clozapine après un code rouge. Concrètement, les nouveaux critères hématologiques en lien avec les codes jaune et rouge ont été modifiés.

De plus, les revues de la littérature sur le sujet montrent que la majorité des cas recensés de reprise après une **neutropénie sévère** ont réussi. Jusqu'à 35 % de ces cas se sont vu prescrire du lithium avec la clozapine et des cas d'utilisation de G-CSF ont aussi été rapportés. Par contre, selon les connaissances actuelles, un statut particulier de valeur abaissée de code rouge sera établi selon l'historique des valeurs hématologiques de la personne. Cela permettrait d'éviter la prise de lithium et les risques associés à sa prise à long terme.

Les données pour les cas de reprise après une **agranulocytose** sont par contre plus alarmantes, quoique peu documentées. En effet, selon une revue de la littérature de 2012, parmi 15 cas rapportés, seulement 20 % des personnes ont pu poursuivre la clozapine. Par ailleurs, puisque l'agranulocytose s'est produite entre 4 et 104 semaines du traitement sous clozapine, lors d'une reprise dans ces circonstances, une extrême prudence et un suivi particulier sont nécessaires.

Lorsque la reprise de clozapine est souhaitable, le médecin doit formuler une demande écrite à l'hématologue consultant du réseau de surveillance hématologique de la compagnie pour analyse. Cette demande de statut particulier doit mentionner les raisons qui motivent la reprise du traitement malgré le risque accru d'agranulocytose et de neutropénie sévère.

Si la reprise du traitement est acceptée, le réseau fera parvenir au médecin traitant les formulaires requis à remplir. Une fois l'autorisation obtenue, la personne pourra débuter la clozapine avec des valeurs hématologiques abaissées personnalisées de code rouge. Ainsi, si la personne présente des valeurs supérieures à celles-ci, elle sera considérée en code vert. Il n'y aura pas de code jaune hématologique pour cette personne. Toutefois, les codes jaunes cliniques (pseudogrippaux ou la prise d'anti-infectieux) demeurent. L'acceptation de statuts particuliers par le réseau n'engage pas la compagnie. En effet, le médecin traitant est responsable de sa décision de se soustraire aux recommandations de la monographie. Le statut particulier de la personne est permanent, et ce, même si la clozapine est reprise après un arrêt du traitement. Si un changement de réseau de surveillance est souhaité, une nouvelle demande de statut particulier doit être faite auprès de cette compagnie.

Une lettre type est disponible à l'annexe 7.

6.8.2 Poursuite de la clozapine malgré un code rouge (statut particulier)

Pour certaines personnes, la décision de poursuivre le traitement à la suite de la confirmation du code rouge peut être considérée.

Ces situations sont exceptionnelles et demandent une connaissance approfondie du dossier clinique de la personne. Lorsque la clozapine est poursuivie, le réseau doit en être rapidement informé par téléphone, puis par écrit, afin de justifier la situation. En général,

de nouvelles valeurs hématologiques abaissées et personnalisées de codes jaune et rouge sont demandées à la compagnie. Lors d'agranulocytose, la clozapine doit être cessée.

6.8.2.1 Utilisation du filgrastim (G-CSF) en association avec la clozapine

Afin de permettre la poursuite de la clozapine, il est possible d'utiliser le G-CSF qui est un agent hématopoïétique qui stimule la production de granulocytes par la moelle. Cette pratique est rare, bien que retracée dans la littérature. L'utilisation du G-CSF n'empêche pas la survenue d'une agranulocytose à la clozapine. S'il y a récurrence d'un code rouge après une reprise à la suite d'une neutropénie ou d'une agranulocytose, celle-ci est plus rapide et prolongée.

Le schéma d'administration du G-CSF varie selon l'historique des valeurs de neutrophiles de chaque personne. Certaines personnes nécessiteront quelques doses, tandis que d'autres auront besoin d'une utilisation prolongée, allant d'une administration au besoin jusqu'à une dose quotidienne.

6.9 Références

Clozapine REMS Program, www.clozapinerems.com, consulté le 2018-08-09.

Demler TL, Trigoboff E. *Are Clozapine Blood Dyscrasias Associated with Concomitant Medications?* *Innov Clin Neurosci*. 2011;8(4):35-41.

Lally J, Malik S, Krivoy A, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, et al. *The Use of Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Clozapine Rechallenge: A Systematic Review*. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):600-4.

Lally J, Malik S, Whiskey E, Taylor DM, Gaughran FP, Krivoy A, et al. *Clozapine-Associated Agranulocytosis Treatment With Granulocyte Colony-Stimulating Factor/Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor: A Systematic Review*. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(4):441-6.

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):180-6.

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.

McKnight C, Guirgis H, Votolato N. *Clozapine Rechallenge after Excluding the High-risk Clozapine-induced Agranulocytosis Genotype of HLA-DQB1 6672G>C*. *Am J Psychiatry*. 2011;168(10):1120.

Myles N, Myles H, Clark SR, Bird R, Siskind D. *Use of Granulocyte-colony Stimulating Factor to Prevent Recurrent Clozapine-induced Neutropenia on Drug Rechallenge: A Systematic Review of the Literature and Clinical Recommendations*. *Aust N Z J Psychiatry*. 2017;51(10):980-9.

Prokopez CR, Armesto AR, Gil Aguer MF, Balda MV, Papale RM, Bignone IM, et al. *Clozapine Rechallenge After Neutropenia or Leucopenia*. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(4):377-80.

Simon L, Cazard F. *[Clozapine Rechallenge after Neutropenia in Resistant Schizophrenia: A Review]*. *Encephale*. 2016;42(4):346-53.

Smith RL, Haslemo T, Andreassen OA, Eliasson E, Dahl ML, Spigset O, et al. *Correlation Between Serum Concentrations of N-Desmethylclozapine and Granulocyte Levels in Patients with Schizophrenia: A Retrospective Observational Study*. *CNS Drugs*. 2017;31(11):991-7.

Sultan RS, Olfson M, Correll CU, Duncan EJ. *Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring*. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):e933-e9.

Tesfa D, Keisu M, Palmblad J. *Idiosyncratic Drug-induced Agranulocytosis: Possible Mechanisms and Management*. *Am J Hematol*. 2009;84(7):428-34.

Wiciński M, Węclewicz MM. *Clozapine-induced Agranulocytosis/Granulocytopenia: Mechanisms and Monitoring*. *Curr Opin Hematol*. 2018;25(1):22-8.

RENSEIGNEMENTS POSOLOGIQUES

7.1 Présentation

La clozapine est commercialisée en comprimés de 25 mg, 50 mg, 100 mg et 200 mg.

Pour faciliter ou s'assurer de la prise, il est utile de se rappeler que :

- La clozapine peut être triturée puis mélangée à de la compote ou de la confiture juste avant son administration;
- Une formulation liquide magistrale à partir des comprimés peut également être préparée (Rx Vigilance). La clozapine étant peu soluble, la suspension doit être très bien agitée. Comme la biodisponibilité d'une formulation liquide non commerciale peut être variable, il faut effectuer un suivi clinique étroit de même que des dosages sériques plus fréquents. Une mesure précise à l'aide d'une seringue sera nécessaire pour son administration.

L'utilisation de la clozapine triturée est privilégiée à la formulation liquide lors de problèmes associés à la prise de comprimés entiers.

7.2 Posologie et augmentation des doses

7.2.1 Posologie et augmentation des doses en début de traitement

Le premier jour, les monographies recommandent d'administrer une dose de 12,5 mg de clozapine, une ou deux fois par jour, suivie d'un ou deux comprimés de 25 mg le deuxième jour. Si elle est bien tolérée, la dose peut être augmentée de 25 mg à 50 mg par jour, pour atteindre une dose cible de 300 mg à 450 mg par jour, soit après environ 2 semaines. Par la suite, la

posologie ne peut être augmentée qu'une ou deux fois par semaine sans dépasser 100 mg à la fois. Il convient d'augmenter lentement la posologie et de fractionner la dose en vue de minimiser les risques d'hypotension, de crises convulsives et de sédation.

Dans notre installation, afin de favoriser le suivi des signes vitaux, la première dose de clozapine est administrée au souper. Par ailleurs, selon la réponse clinique ou les dosages sériques, des doses moins élevées que 300 mg/jour peuvent s'avérer suffisantes, notamment chez les non-fumeurs. En clinique, les augmentations sont souvent plus fréquentes qu'une ou deux fois par semaine après l'atteinte d'une dose de 450 mg tout en ne dépassant pas une augmentation de dose de 200 mg par semaine.

7.2.2 Augmentation rapide

L'augmentation rapide de la posologie de la clozapine a été récemment proposée pour tenter d'obtenir un contrôle rapide des symptômes, d'atténuer la détresse psychologique de la psychose et de réduire la durée d'hospitalisation.

Cette approche peut comporter toutefois certains risques et n'a pas fait à ce jour l'objet d'études approfondies. La littérature rapporte cependant des essais en schizophrénie, en schizophrénie résistante et en maladie affective bipolaire avec manie sévère (N < 200 au total des études). Les protocoles utilisés étaient similaires d'un essai à l'autre. L'approche thérapeutique consistait à administrer, chez des personnes ayant ou non déjà pris de la clozapine, une dose test de 12,5 mg à 25 mg suivie, si bien tolérée, de doses variables de l'ordre de 25 mg à 50 mg aux 6 heures au jour 1, puis d'augmentations à raison de 25 mg/jour à 100 mg/jour par la suite. En moyenne, des doses quotidiennes de l'ordre de 350 mg à 500 mg ont été requises. La durée de séjour a été réduite globalement de 4 à 7 jours dans ces essais. Les résultats varient passablement d'une publication à une autre, allant d'aucun effet indésirable

sérieux à une fréquence plus importante d'hypotension et la survenue de myocardite, de pneumonie et de syndrome malin des neuroleptiques. Un autre inconvénient de cette pratique est l'utilisation possible d'une dose plus élevée que celle qui aurait pu être identifiée avec une augmentation plus lente.

Les avantages et les inconvénients de cette pratique doivent donc être bien soupesés. À ce jour, cette pratique a été réalisée chez un petit nombre de personnes et dans un contexte hospitalier afin de permettre la détection et la gestion d'effets indésirables sérieux qui peuvent les exposer à de graves conséquences pour leur vie. Sommairement, lors d'une augmentation rapide, les effets indésirables les plus sévères susceptibles de survenir sont l'hypotension, la tachycardie, la myocardite, les convulsions et le syndrome malin des neuroleptiques, sans compter les conséquences d'une trop grande sédation. De plus, la survenue de ces effets pourrait également entraver l'éventuelle adhésion au traitement, privant ainsi la personne d'un traitement des plus efficaces.

Selon l'expérience clinique acquise à l'IUSMQ, la comparaison du risque avec les bénéfices d'une telle approche ayant été peu étudiée, l'approche usuelle est encore préconisée. Dans l'état actuel des connaissances, cette approche ne devrait être utilisée qu'exceptionnellement.

7.3 Posologie d'entretien

Selon les monographies canadiennes, chez la plupart des personnes, on peut s'attendre à ce que l'efficacité antipsychotique s'obtienne avec une posologie qui se situe entre 300 mg/jour et 600 mg/jour en doses divisées. La dose quotidienne totale peut être répartie inégalement, la majeure partie étant alors administrée au coucher. Lorsque la posologie ne dépasse pas 200 mg/jour, il peut être approprié d'administrer le médicament en une seule prise au coucher. Selon la monographie américaine, lors de l'utilisation d'une dose supérieure à 500 mg/jour, il est suggéré de fractionner la dose en trois prises par jour.

Selon notre expérience clinique, il est possible d'administrer une dose unique au coucher afin de favoriser l'adhésion ou le suivi. Dans ces circonstances, il faut prendre en considération les caractéristiques cliniques de la personne et s'assurer de sa tolérance aux effets indésirables. Cette pratique présente les désavantages suivants :

- Lorsqu'une dose est omise, le délai de 48 heures sans clozapine est atteint plus rapidement, ce qui oblige à reprendre le traitement à une dose de départ ou à un ajustement de dose si le délai est moindre;
- L'interprétation de la clozapinémie lors d'une prise unique est plus complexe puisque l'intervalle des clozapinémies a été statué en fonction d'une prise multiquotidienne;
- L'augmentation des risques d'effets indésirables associés à un pic de concentration sérique plus élevé.

Selon les monographies, certaines personnes nécessitent des doses supérieures à 600 mg/jour pour obtenir l'effet thérapeutique escompté. En raison de la possibilité d'une augmentation des effets indésirables, en particulier les convulsions et la toxicité cardiaque, il faut être prudent lorsqu'une posologie variant entre 600 mg et 900 mg par jour est requise. Il faut accorder suffisamment de temps aux personnes pour répondre à une posologie donnée avant de l'augmenter (voir la section 7.4). **La dose quotidienne maximale ne doit pas dépasser 900 mg.**

Selon les monographies, une fois les bienfaits thérapeutiques atteints, on pourrait réduire la posologie chez un grand nombre de personnes sans modifier l'effet obtenu. Toutefois, lorsque la personne est stabilisée, il est rarement souhaitable, sauf en présence d'effets indésirables, de diminuer la dose, en raison du risque de rechute et de ses conséquences.

7.3.1 Insuffisance rénale et insuffisance hépatique

Selon les monographies, lors d'une insuffisance rénale légère ou modérée, la dose initiale de clozapine doit être de 12,5 mg le premier jour du traitement, et l'augmentation de la dose doit se faire lentement, par petits paliers.

Lors d'une insuffisance hépatique, le traitement à la clozapine doit être administré avec prudence et associé à une surveillance régulière de la fonction hépatique.

Ainsi, lors de ces situations cliniques particulières, le protocole de suivi lors du traitement à la clozapine proposé (tableau 1) doit être ajusté par l'ajout de tests complémentaires.

7.4 Délai d'action — durée de l'essai

7.4.1 Délai d'action

Pour certaines personnes, l'amélioration pourra être constatée dès la première semaine du traitement. Cependant, pour la majorité, la symptomatologie s'améliore lentement sur une période de 4 à 6 mois, pouvant même aller jusqu'à 12 mois.

7.4.2 Durée de l'essai

Un essai thérapeutique d'au moins 6 mois avec un dosage sérique de clozapine adéquat doit être fait avant de conclure à l'échec thérapeutique (voir la section 13). Si après 6 mois il n'y a aucune amélioration notable, la poursuite de la clozapine doit être réévaluée.

7.4.3 Évaluation des bénéfices pour la poursuite du traitement

Lors d'une efficacité partielle après 6 mois de traitement, les cliniciens doivent évaluer les bénéfices réels obtenus. Idéalement, les cibles thérapeutiques devraient être identifiées avant le début de l'essai, ce qui permettrait d'évaluer les bénéfices nets.

7.4.3.1 Poursuite du traitement à la clozapine lors d'une amélioration clinique en présence d'effets indésirables

Dans certains cas, la clozapine permet une amélioration clinique notable, mais cause également certains effets indésirables qui ne peuvent être entièrement contrôlés par les mesures non pharmacologiques ou même par l'ajout de médicaments.

Pour ces cas, il n'existe pas de ligne de conduite claire applicable. Cette situation implique de comparer les risques aux bénéfices de la clozapine. La notion de qualité de vie doit faire partie de la réflexion et implique à la fois la personne traitée, son entourage et l'équipe médicale.

Si les gains apportés par la clozapine sont jugés supérieurs aux effets indésirables, il est possible de poursuivre le traitement tout en considérant une diminution des doses. Si, au contraire, les effets indésirables nuisent au rétablissement de la personne et à l'atteinte de ses objectifs de vie, une réévaluation complète du traitement peut s'avérer nécessaire.

7.4.4 Poursuite du traitement à la clozapine lors d'une efficacité partielle

Dans certains cas, la clozapine permet une amélioration clinique partielle. Dans ces circonstances, il est important de :

- Réévaluer les objectifs de traitement initiaux (cibles thérapeutiques telles que la diminution des symptômes, la diminution de la fréquence des hospitalisations, la diminution de la durée de séjour, le fonctionnement global, etc.);
- Valider la présence de facteurs pouvant influencer l'efficacité (ex. : adhésion, trouble d'utilisation de substances, variation tabagique, médication de vente libre, produits achetés sur Internet, caféine, interactions médicamenteuses, etc.);
- Réévaluer les risques associés à la poursuite de la clozapine;
- Considérer l'ajout d'un deuxième antipsychotique, d'autres médicaments ou de la psychothérapie;
- Considérer la possibilité de viser une concentration sérique plus élevée, voire au-delà de la valeur maximale de l'intervalle recommandé lorsque le traitement est bien toléré (voir la section 13).

7.5 Intervention médicale, chirurgicale ou diagnostique

Pour une intervention **nécessitant une anesthésie générale**, les fabricants n'ont aucune recommandation spécifique. Il est suggéré de suivre la procédure déterminée par l'équipe de chirurgie autant avant qu'après la chirurgie et de réévaluer la dose et l'horaire d'administration de la clozapine ainsi que la médication concomitante (voir la section 7.6) selon la durée d'arrêt entre deux doses.

Pour une intervention qui **ne nécessite pas d'anesthésie générale**, dans la mesure du possible, poursuivre le traitement conformément à l'horaire habituel. Selon le cas, la prise de clozapine pourra être retardée.

La dose retardée devra être réévaluée en fonction de l'horaire d'administration (nombre de prises par jour). Il est suggéré de contacter le médecin ou le pharmacien qui déterminera la dose et l'horaire d'administration selon son jugement clinique.

7.6 Reprise après une interruption du traitement

7.6.1 Calcul du délai d'interruption

Pour obtenir le nombre d'heures d'interruption de la clozapine, il faut calculer le nombre d'heures depuis la **dernière dose prise** par la personne.

Ex. : La personne reçoit 500 mg HS.

Nous sommes le 10 octobre à 12 h, vous recevez un appel qui vous avise que la personne a omis la dose du 9 octobre au coucher. La dernière dose a été prise le 8 octobre au coucher à 21 h. Le délai d'interruption est donc de 39 heures.

7.6.2 Omission d'une dose (moins de deux heures)

Une dose de clozapine omise peut être administrée immédiatement s'il s'est écoulé moins de 2 heures.

7.6.3 Interruption de plus de 2 heures et de moins de 48 heures

Si moins de 48 heures se sont écoulées depuis l'arrêt de la clozapine, la dose peut être réduite et l'horaire d'administration peut varier selon le jugement clinique du médecin ou du pharmacien. Chaque cas doit être traité individuellement selon, entre autres, l'état clinique de la personne, la dose utilisée, l'horaire d'administration et le nombre d'heures écoulées depuis la dernière dose prise. **La dose quotidienne prescrite ne doit jamais être dépassée.**

7.6.4 Interruption de 48 heures et plus

Après un arrêt de 48 heures et plus, les monographies recommandent d'administrer 12,5 mg le premier jour, une ou deux fois par jour. Si cette dose est bien tolérée, il est possible d'atteindre à nouveau la dose antérieure, et ce, plus rapidement que lors de l'instauration du traitement.

En clinique, généralement, la reprise des doses se fait par augmentation progressive à raison de 25 mg/jour à 50 mg/jour. Il est possible d'augmenter les doses plus rapidement selon la tolérance antérieure et la situation clinique actuelle (ex. : somnolence, sous l'emprise

de toxiques, hospitalisé ou non). Dans ce cas, il faut être prudent et assurer un suivi serré des effets indésirables tels que les myoclonies, l'arythmie, la sédation et l'hypotension orthostatique.

7.6.5 Délai inconnu

Si le moment de la dernière prise n'est pas connu et que cette information ne peut être obtenue, il faut procéder comme prévu pour un arrêt de 48 heures et plus.

7.7 Conduite à suivre en cas d'intoxication à l'alcool et aux substances à risque d'abus

En présence de signes d'intoxication et avant d'administrer une dose de clozapine, il est nécessaire de contacter le médecin afin de préciser la conduite à suivre. Selon la substance consommée, il faut prendre en compte les effets potentiels additifs tels que la dépression respiratoire (ex. : alcool, opioïdes), les convulsions, l'hypertension et les arythmies (ex. : amphétamines), l'hypotension (ex. : cannabis). Il faut aussi prendre en considération que la durée potentielle de ces effets peut se prolonger si la personne a ingéré une formulation à longue action ou s'il y a présence d'un ralentissement du transit intestinal secondaire à la clozapine.

7.8 Références

Bastiampillai T, Dalwood J, Dhillon R, Tibrewal P. *Why not Rapid Clozapine Dose Titration?* Asian J Psychiatr. 2017;26:13.

Ifteni P, Correll CU, Nielsen J, Burtea V, Kane JM, Manu P. *Rapid Clozapine Titration in Treatment-refractory Bipolar Disorder.* J Affect Disord. 2014;166:168-72.

Lochhead JD, Nelson MA, Schneider AL. *Risks and Benefits of Rapid Clozapine Titration.* Ment Illn. 2016;8(1):6457.

Poyraz CA, Özdemir A, Sağlam NG, Turan Ş, Poyraz B, Tomruk N, et al. *Rapid Clozapine Titration in Patients with Treatment Refractory Schizophrenia.* Psychiatr Q. 2016;87(2):315-22.

Procyshyn RM, Vila-Rodriguez F, Honer WG, Barr AM. *Clozapine Administered Once versus Twice Daily: Does it Make a Difference?* Med Hypotheses. 2014;82(2):225-8.

Procyshyn RM. *Clinical Handbook of Psychotropic drugs.* 21th edition ed2015.

L'administration accidentelle de clozapine (chez une personne en prenant déjà ou non) peut entraîner un surdosage lors d'une intoxication volontaire ou d'une augmentation de la clozapinémie (voir la section 13). Cette dernière situation peut résulter d'une erreur d'administration, d'un arrêt tabagique, d'interactions médicamenteuses, d'une infection ou autres. Un surdosage à la clozapine peut avoir des conséquences graves, et ce, peu importe la dose.

Chaque cas doit être traité individuellement. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour la clozapine. Il est peu probable que la diurèse osmotique, une dialyse, une hémoperfusion ou l'exsanguino-transfusion soient bénéfiques. Le médecin devrait envisager la possibilité d'une intoxication par l'ingestion de plusieurs médicaments.

Le Centre antipoison du Québec demeure la meilleure source d'information en cas d'intoxication volontaire ou accidentelle. Il est important de contacter le centre dès l'incident noté, car certaines interventions doivent être effectuées en temps opportun (ex. : décontamination).

CENTRE ANTIPOISON DU QUÉBEC

Téléphone : 1 800 463-5060
24 heures/24

Selon les monographies

À ce jour, la mortalité associée au surdosage aigu intentionnel ou accidentel de la clozapine, dont on a documenté les conséquences, s'élève à environ 12 %. La plupart des décès étaient associés à une insuffisance cardiaque ou à une pneumonie d'aspiration et sont survenus à des doses supérieures à 2000 mg. Des personnes se sont rétablies après avoir ingéré une dose supérieure à 10000 mg. Toutefois, on a observé que chez certains adultes, surtout ceux qui n'avaient jamais été exposés à la clozapine, l'ingestion d'une dose aussi faible que 400 mg a provoqué un état comateux

mettant leur vie en danger et, dans un cas, causant un décès. Chez les jeunes enfants, la prise de 50 mg à 200 mg a entraîné de la sédation ou un coma sans toutefois entraîner le décès.

8.1 Signes et symptômes de surdosage

Les signes et symptômes de surdosage les plus fréquents sont l'altération de l'état de conscience (de la somnolence au coma), la tachycardie et l'hypotension. D'autres manifestations d'intensité variable peuvent toutefois survenir comme c'est le cas avec d'autres antipsychotiques de 2^e et 3^e générations (voir tableau 2).

8.2 Administration accidentelle

Lors d'une administration accidentelle, il faut effectuer le suivi en fonction de la situation et de l'état clinique de la personne. La conduite à suivre sera différente pour chaque cas selon que la personne reçoive déjà ou non de la clozapine, la dose administrée, la médication concomitante, la condition clinique, les antécédents médicaux, l'âge, etc. Si la personne ne reçoit pas de clozapine, il faut valider si cette dernière en a déjà reçu et, le cas échéant, la raison de l'arrêt afin de préciser la conduite à suivre.

8.2.1 Suivi lors d'une administration accidentelle pour une personne n'ayant jamais été exposée à la clozapine

Il est suggéré de :

- Contacter le Centre antipoison du Québec pour obtenir la conduite clinique qui précisera notamment s'il y a nécessité d'administrer du charbon activé selon l'état de conscience et le péristaltisme intestinal;

- Aviser le psychiatre, l'omnipraticien ou le pharmacien si la personne est hospitalisée;
- Surveiller les signes et symptômes de surdosage (voir la section 8.1) toutes les heures pendant la période suggérée par le Centre antipoison du Québec. Il pourrait être pertinent de poursuivre cette surveillance selon le cas en raison du risque d'effet à retardement;
- Réviser l'ensemble de la pharmacothérapie en cours, considérant que certains médicaments ont des effets pharmacologiques similaires à la clozapine et qu'ils pourraient être suspendus;
- Prévoir un contrôle de la formule sanguine complète dès l'admission à l'urgence et ensuite 1 à 2 fois par semaine pendant les 4 semaines suivant l'intoxication, et surveiller les signes vitaux et l'état mental conformément aux recommandations de Poisindex (site de référence en toxicologie). Les recommandations du Centre antipoison du Québec doivent également être appliquées.

8.2.2 Suivi lors d'une administration accidentelle pour une personne recevant déjà de la clozapine

Il est suggéré de :

- Procéder de la même manière que précédemment en prenant en considération que les personnes recevant de la clozapine ont un transit intestinal ralenti, ce qui peut retarder l'absorption donc la durée de l'intoxication;
- Évaluer la pertinence de devancer la prochaine formule sanguine complète;
- Réévaluer les prochaines doses de clozapine.

8.3 Référence

Poison Index (septembre 2019), Thompson/Micromedex poison, Toxicology resource, récupéré de Micromedex.

TABLEAU 2 — SIGNES ET SYMPTÔMES DE SURDOSAGE AUX ANTIPSYCHOTIQUES DE 2^e ET 3^e GÉNÉRATIONS

Toxicité légère	Toxicité modérée	Toxicité sévère
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Agitation ▪ Hypotension orthostatique ▪ Léthargie ▪ Sialorrhée ▪ Somnolence ▪ Tachycardie sinusale ▪ Vomissement 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ataxie ▪ Confusion ▪ Délire ▪ Delirium ▪ Dépression respiratoire ▪ Effets anticholinergiques centraux ▪ Effets extrapyramidaux ▪ Élargissement du QRS ▪ Hallucinations ▪ Prolongation du QT 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Coma ▪ Convulsions ▪ Décès ▪ Pneumonie d'aspiration ▪ Rhabdomyolyse ▪ Syndrome malin des neuroleptiques ▪ Torsades de pointe ▪ Trouble du rythme cardiaque

Adapté de Toxinz.com

ARRÊT VOLONTAIRE DU TRAITEMENT

Dans certaines circonstances, il est nécessaire de cesser la clozapine de façon brusque ou graduelle : code rouge confirmé, inefficacité, refus de poursuivre le traitement, effets indésirables graves ou intolérables, etc.

À la suite d'un arrêt définitif, il est nécessaire de poursuivre le suivi sanguin associé à la clozapine (voir la section 6.4) et d'aviser le réseau de surveillance de la clozapine.

9.1 Arrêt graduel

Selon les monographies, lorsque possible, il est préférable de cesser graduellement la clozapine sur une période d'une à deux semaines. Dans certains cas, le sevrage peut s'échelonner sur une période plus longue. La plupart du temps, un nouvel antipsychotique sera introduit à doses croissantes selon la tolérance, conjointement à la baisse de la clozapine.

9.2 Arrêt brusque

La clozapine possède une puissante activité anticholinergique. L'arrêt brusque ou rapide de la clozapine peut produire un rebond cholinergique important pouvant même, dans certains cas, causer un delirium.

Les principaux symptômes de rebond cholinergique central et périphérique sont :

- Les hallucinations;
- L'ataxie;
- L'irritabilité;
- L'insomnie;

- L'agitation importante;
- L'altération de l'état de conscience;
- L'altération de la cognition (désorientation, discours désorganisé, apraxie);
- Les nausées et les vomissements;
- La diaphorèse;
- La rhinite;
- L'incontinence urinaire et fécale.

Afin de minimiser le rebond cholinergique, la benzotropine peut être prescrite de façon régulière ou, au besoin, pendant quelques jours à quelques semaines, selon la dose de clozapine, la médication concomitante et l'évolution clinique. La benzotropine pourra être cessée progressivement après l'introduction d'un nouvel antipsychotique. Si elle est contre-indiquée, par exemple, en présence d'un iléus paralytique, il y a lieu de favoriser l'utilisation d'une benzodiazépine.

10

EFFETS INDÉSIRABLES

Le tableau 3 présente dans les pages qui suivent une liste non exhaustive de plusieurs effets indésirables rapportés lors de l'utilisation de la clozapine. La gestion des effets indésirables suggérée s'appuie sur l'expérience clinique et les données probantes.

Selon les monographies, les personnes de plus de 60 ans sont, en général, plus sensibles aux effets cardiovasculaires et anticholinergiques des médicaments, dont la clozapine.

TABLEAU 3 — EFFETS INDÉSIRABLES

Effet	Commentaire
CARDIOVASCULAIRE	
<p>Hypotension</p> <p>Étourdissements</p> <p>Syncope</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : hypotension (9 %) — étourdissements (19 %) — syncope (6 %). ▪ Effet adrénolytique (alphanbloquant). ▪ Peuvent être d'origine orthostatique (HTO) : baisse de TA de la position couchée ou assise à la position debout d'au moins 20 mmHg systolique ou 10 mmHg diastolique et encore présente 3 minutes (min) après le changement de position; <ul style="list-style-type: none"> ▫ L'HTO peut être symptomatique ou non; ▫ Certaines personnes peuvent être symptomatiques sans répondre à la définition de l'HTO; ▫ Certaines personnes peuvent présenter une tachycardie réflexe. ▪ Surtout présents en début de traitement. ▪ Une tolérance peut se développer après 4 à 6 semaines. ▪ Noter que 4 % des personnes présenteront plutôt une hypertension.
QUOI FAIRE :	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Débuter à faible dose, augmenter progressivement et fractionner la dose si besoin; ▪ Se lever lentement; ▪ Réévaluer la médication concomitante pouvant contribuer à ce problème; ▪ Augmenter la prise journalière de liquide (viser 1,5 à 2 litres par jour) ou prendre 500 ml d'eau rapidement ou ajouter du sel; ▪ Porter des bas compressifs; ▪ Surélever légèrement la tête du lit; ▪ Surveiller la TA en position couchée/debout (utiliser la méthode de mesure 0-1-3 min); ▪ Utiliser un médicament pour augmenter la TA (seul ou en association) si l'hypotension persiste malgré les mesures exposées ci-dessus : <ul style="list-style-type: none"> ▫ NaCl 1g DIE à TID (3 g équivaut à 2 ml de sel de table ou 4 sachets). Noter que les capsules de NaCl ne sont pas remboursées par la RAMQ; ▫ Fludrocortisone (Florinef^{MD}) 0,05 mg à 0,3 mg DIE; ▫ Midodrine (Amatine^{MD}) 2,5 mg à 10 mg TID (aux 3-4 heures) sans dépasser 30 mg au total. Éviter de se coucher dans les 4 heures suivant la prise. Prendre la dernière dose de la journée en milieu d'après-midi; ▫ Selon notre expérience clinique, en général, ces traitements ont une efficacité limitée. 	

Effet	Commentaire
<p>Tachycardie (sinusale) Plus de 100 battements par minute (BPM)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : environ 25 %. ▪ Présente surtout au début ou lors de l'augmentation des doses. Une tolérance peut se développer après 4 à 6 semaines. ▪ Effet cardiaque direct (anticholinergique) ou réflexe à l'hypotension. ▪ En général : augmentation du pouls de 10 BPM à 15 BPM. ▪ Pourrait être un des premiers signes de myocardite. Le fait de traiter la tachycardie en début de traitement pourrait en retarder le diagnostic. ▪ La tachycardie soutenue peut, à long terme, causer une cardiomyopathie. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faire un Holter; ▪ Si symptomatique ou si > 120 BPM : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diminuer la dose et réaugmenter plus lentement; ▪ Si persistant après 4 semaines ou symptomatique : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Utiliser un bêtabloquant cardioselectif de préférence : aténolol, métoprolol, bisoprolol, acébutolol; ▫ Si la personne est asthmatique ou atteinte d'une maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC), l'utilisation d'un bêtabloquant peut être contre-indiquée. Envisager alors le diltiazem ou le vérapamil. Il faut noter que ces deux options risquent d'abaisser la TA de manière plus significative que les bêtabloquants. De plus, le vérapamil est associé à un risque plus important de constipation; ▪ Si tachycardie persiste > 120 BPM malgré le traitement : cesser la clozapine.
<p>Thrombose veineuse profonde (TVP) Embolie pulmonaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mécanisme inconnu. Les hypothèses soulevées dans la littérature sont une agrégation plaquettaire augmentée (via les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}), un niveau augmenté d'anticorps aux phospholipides, l'hyperprolactinémie, l'hyperhomocystéinémie et une augmentation de la stase veineuse. ▪ Facteurs de risque associés à l'utilisation des antipsychotiques qui peuvent mener à des troubles thromboemboliques : obésité et syndrome métabolique, sédation (immobilisation), tabagisme, polypharmacie. ▪ Antipsychotique le plus à risque, apparaît surtout dans les 3 premiers mois du traitement. ▪ L'augmentation du risque relatif de développer une TVP durant la prise d'un antipsychotique augmenterait de 50 %. ▪ Envisager une embolie pulmonaire en présence de TVP, dyspnée aiguë, douleurs thoraciques ou autres symptômes respiratoires. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ En prévention, éviter l'immobilisation de la personne et favoriser l'hydratation; ▪ Évaluer, selon les facteurs de risque, l'ajout d'une thromboprophylaxie; ▪ Traitement usuel.

Effet	Commentaire
<p>Toxicité cardiovasculaire</p> <p>Péricardite, épanchement péricardique, cardiomyopathies, insuffisance cardiaque, infarctus du myocarde, insuffisance mitrale, myocardite</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Chez les personnes développant une tachycardie persistante au repos, accompagnée d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (douleur thoracique, tachypnée ou arythmie), envisager la possibilité de myocardite, de cardiomyopathies ou d'autres dysfonctions cardiovasculaires (voir l'annexe 12). ▪ D'autres symptômes peuvent également se manifester, tels que de la fatigue, des symptômes pseudogrippaux, une fièvre inexplicée, de l'hypotension ou une élévation de la pression veineuse au niveau de la jugulaire. ▪ L'apparition de ces signes et de ces symptômes nécessite une évaluation diagnostique urgente de la myocardite, de la cardiomyopathie ou d'une autre dysfonction cardiovasculaire. ▪ La myocardite, la péricardite et la vasculite peuvent être de cause immunologique (hypersensibilité). ▪ En cas de doute ou de diagnostic de cardiomyopathie ou autre dysfonction cardiovasculaire, envisager l'arrêt de la clozapine. ▪ Myocardite : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Incidence entre 1 % et 3 % et risque accru au cours du 1^{er} mois de traitement (80 % des myocardites se produisent dans les 4 premières semaines du traitement et 90 % dans les 8 premières semaines). ▫ Le divalproex augmenterait de 2,5 fois le risque de myocardite, peu importe la dose. ▫ L'augmentation de la CRP apparaît de 1 à 5 jours avant l'augmentation des troponines. La tachycardie (augmentation de 20 BPM à 30 BPM) précède l'augmentation des troponines. Il est aussi possible de voir une éosinophilie. ▫ L'ECG ne permet pas le diagnostic. Il faut utiliser l'échographie cardiaque.
	<p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dosage de CRP et des troponines; ▪ Suspecter une myocardite si CRP > 50 mg/L et présence de fièvre et d'autres symptômes non spécifiques; ▪ Cesser immédiatement la clozapine si CRP > 100 mg/L ou troponine > 2 fois les valeurs normales supérieures; ▪ Pour confirmer le diagnostic, faire une échographie cardiaque; ▪ Cesser la clozapine dès qu'une myocardite est soupçonnée car le pronostic s'en trouverait amélioré. Selon les monographies, la clozapine ne doit jamais être reprise chez les personnes ayant présenté une myocardite. Malgré quelques rapports de cas de reprise de la clozapine à la suite d'une myocardite, cette pratique est controversée, car elle comporte des risques de récurrence.

Effet	Commentaire
<p>Changement à l'ECG</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 1 %. ▪ Variations de repolarisation. ▪ Prolongation du QTc liée à la dose et à d'autres facteurs dont les interactions médicamenteuses, l'association avec d'autres médicaments prolongeant le QTc, l'hypokaliémie, etc. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECG de contrôle; ▪ Consulter la liste des médicaments pouvant augmenter le QTc (www.crediblemeds.org); ▪ Diminuer la dose de clozapine au besoin et cesser selon le cas.
<p>ENDOCRINIEN ET MÉTABOLIQUE</p>	
<p>Hyperglycémie Glycosurie Intolérance au glucose Exacerbation du diabète Diabète de novo</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Altération de l'homéostasie du glucose. ▪ Incidence d'hyperglycémie : entre 27 % et 42 % (selon Micromedex). ▪ Facteurs de risque de perturbation : <ul style="list-style-type: none"> ▫ histoire familiale ou personnelle; ▫ obésité prétraitement; ▫ personne de race noire. ▪ Parfois réversible à l'arrêt de la clozapine. Il est donc essentiel de comparer les risques aux bénéfices pour la poursuite du traitement à la clozapine. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Appliquer des mesures non pharmacologiques : diète et exercice; ▪ Consulter une nutritionniste; ▪ Surveiller la glycémie, l'HbA1c et les symptômes d'hyperglycémie; ▪ Traitement usuel si requis.

Effet	Commentaire
<p>Acidocétose diabétique</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La population atteinte de schizophrénie est jusqu'à 10 fois plus à risque que la population générale. ▪ La clozapine est l'antipsychotique le plus à risque. ▪ Présente un risque de mortalité de 13 %. ▪ Survient en général dans les 6 premiers mois du traitement. ▪ Peut survenir subitement et même en l'absence de gain de poids. ▪ Facteurs de risque : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Histoire familiale ou personnelle : peut survenir chez les diabétiques de type 1, mais la plus grande proportion (jusqu'à 90 % des cas) serait chez ceux de type 2; ▫ Obésité; ▫ Ethnie non caucasienne; ▫ Âge moyen entre 30 ans et 50 ans; ▫ Homme; ▫ Hypertension; ▫ Hyperlipidémie; ▫ Polypharmacie; ▫ Autre problématique physique aiguë. <hr/> <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveiller la glycémie, l'HbA1c et les symptômes d'hyperglycémie; ▪ Cesser la clozapine; ▪ Après le contrôle du diabète, la clozapine peut être reprise prudemment avec un suivi particulier, vu les risques de récurrence.

Effet	Commentaire
Gain de poids	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plus fréquent qu'avec les autres antipsychotiques : <ul style="list-style-type: none"> ▫ 75 % des personnes prennent 5 kg les 6 premiers mois; la prise de poids peut se poursuivre, et ce, sans atteindre de plateau; ▫ 80 % des personnes voient leur poids augmenter de 10 %; ▫ 38 % des personnes voient leur poids augmenter de 20 %; ▫ la personne qui est sous son poids idéal est plus à risque (inversement proportionnel au poids de départ). ▪ Une étude chez les adolescents mentionne que le risque de prise de poids est 5 fois plus important quand la clozapine est associée à d'autres psychotropes. ▪ La clozapine affecte plusieurs systèmes qui peuvent influencer le poids (histaminergique, cholinergique, sérotoninergique, endocrinien et métabolique), ce qui peut provoquer une augmentation de l'appétit, de la somnolence, de la sédentarité ou une diminution du métabolisme. ▪ N'est pas lié à la dose. ▪ Selon 7 études sur 10 d'une revue de littérature publiée en 2018, il existerait une association positive entre la prise de poids et l'efficacité thérapeutique. ▪ Certains traitements ont été tentés pour limiter la prise de poids; jusqu'à présent, ils ne sont pas recommandés d'emblée : <ul style="list-style-type: none"> ▫ La metformine aurait une certaine efficacité, mais uniquement si elle est utilisée lors de l'initiation de la clozapine. ▪ N. B. Paradoxalement, dans la littérature, une perte de poids pouvant aller jusqu'à 50 % a aussi été rapportée chez certaines personnes. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Favoriser l'exercice et une saine alimentation; ▪ Référer à une nutritionniste; ▪ Référer à une thérapie cognitivo-comportementale; ▪ Réévaluer la médication concomitante pouvant occasionner un gain de poids.
Modification du bilan lipidique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La clozapine est associée à une hausse du cholestérol et des triglycérides sanguins. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effectuer des bilans lipidiques; ▪ Référer à une nutritionniste; ▪ Traitement usuel si requis.

Effet	Commentaire
-------	-------------

GASTRO-INTESTINAL FRÉQUENT

Constipation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 14 % selon les monographies, jusqu'à 33 % selon la littérature. Ces complications (voir les effets gastro-intestinaux rares) représentent un risque de mortalité atteignant 27,5 %. ▪ Les personnes ayant des antécédents d'obstruction intestinale ou de constipation chronique seraient plus à risque. ▪ La constipation peut mener à un iléus (voir les effets gastro-intestinaux rares). Il faut noter que les personnes atteintes de schizophrénie qui ont une plus faible sensibilité à la douleur, peuvent ne pas ressentir les symptômes de constipation, ce qui limite la prise en charge rapide. ▪ La clozapine peut prolonger la durée d'un iléus postopératoire. ▪ Selon une étude, toutes les personnes recevant de la clozapine (présentant ou non des symptômes de constipation) présentent une diminution de la vitesse du transit du colon de 4 fois. ▪ La constipation peut augmenter les leucocytes. ▪ Peut être présente à faible dose. ▪ Peut avoir un impact important sur la qualité de vie.
---------------------	--

QUOI FAIRE :

- Surveiller systématiquement l'élimination intestinale;
- Effectuer l'évaluation abdominale;
- Éduquer les personnes utilisant la clozapine et leurs proches;
- Prescrire des laxatifs régulièrement ou au besoin (émollients, agents osmotiques, stimulants). Éviter les agents de masse;
- Éviter toute médication concomitante ayant des propriétés anticholinergiques;
- Boire de 6 à 8 verres d'eau par jour;
- Augmenter l'apport en fibres alimentaires;
- Recommander de faire de l'exercice;
- En cas de doute, envisager d'utiliser la radiographie abdominale pour faire le diagnostic.

Effet	Commentaire
Sialorrhée (hypersalivation)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : environ 30 % (variation de 10 % à 92 %). ▪ Mécanisme complexe : effet paradoxal considérant les effets anticholinergiques associés à la clozapine. Pourrait être causée par une altération du réflexe de déglutition par la diminution du péristaltisme laryngé ou par l'influence des systèmes cholinergiques et adrénergiques sur les glandes salivaires. La clozapine est un puissant agoniste des récepteurs muscariniques M4 (augmentation de salive) et antagoniste alpha-2 (augmentation de salive). ▪ Présente surtout au début et lors de l'augmentation de la dose. Débute souvent après 2 à 3 semaines de traitement, puis se stabilise. Elle peut persister tout au long du traitement. ▪ Ne serait pas liée au dosage sérique de la clozapine. ▪ Risque d'aspiration pouvant conduire à une pneumonie surtout lorsqu'elle s'accompagne de somnolence importante. ▪ Plus fréquente la nuit. ▪ Peut avoir un impact important sur la qualité de vie. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Dormir sur le côté; ▪ Placer une serviette sur l'oreiller; ▪ Mâcher de la gomme sans sucre pour encourager la déglutition; ▪ Utiliser les traitements pharmacologiques pour diminuer l'hypersalivation (privilégier l'administration locale) : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Atropine solution ophtalmique 1 % : 1 à 2 gouttes sous la langue DIE-TID; ▫ Ipratropium nasal 0,03 % (Atrovent^{MD}) ou ipratropium inhalateur : 1 à 2 vaporisations sous la langue BID-TID. Si insuffisant, on peut utiliser l'ipratropium 0,06 %. Peu d'absorption systémique et généralement bien toléré; ▫ Gargarisme de glycopyrrolate (préparation magistrale); ▫ Benztropine (Cogentin^{MD}) : 1 mg à 2 mg BID ou autres anticholinergiques. Généralement mal tolérée compte tenu des effets anticholinergiques additifs avec la clozapine; ▫ Benztropine 2 mg DIE + terazosin (Hytrin^{MD}) 2 mg DIE : serait plus efficace que la benztropine seule; ▫ Clonidine (Catapress^{MD}) : 0,1 mg/jour à 0,2 mg/jour. Possible tolérance (rapportée chez une personne dans une étude). Risque additif d'hypotension orthostatique avec la clozapine. Peu d'évidence sur l'efficacité; ▫ Scopolamine (Transderm V^{MD}) : 1,5 mg aux 3 jours. Effets anticholinergiques importants; ▫ Toxine botulinique : les injections dans les parotides ne sont pas utilisées de routine. Quelques rapports de cas de succès dans la littérature. Procédure plus invasive, mais peu d'effets indésirables rapportés; ▪ Les traitements pharmacologiques disponibles actuellement ont une efficacité limitée; toutefois, aucune étude d'ampleur n'a été réalisée.

Effet	Commentaire
Parotidite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Quelques cas rapportés. La conduite à tenir varie selon la présentation clinique et l'étiologie, mais il semble généralement convenu que la clozapine peut être poursuivie bien que la dose ait souvent été diminuée.
Xérostomie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 6 %. Semble nettement moins fréquent en clinique. ▪ Effet anticholinergique. ▪ Mesures non pharmacologiques habituelles.
Nausées Vomissements	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : nausées (5 %), vomissements (3 %). ▪ Seraient causés par : <ul style="list-style-type: none"> ▫ un ralentissement de la vidange gastrique; ▫ la constipation; ▫ l'hypersalivation; ▫ un effet direct sur l'hypothalamus. ▪ Se développe tardivement (après 6 à 8 semaines). <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éliminer tout problème hépatique ou de constipation; ▪ Surveiller les enzymes hépatiques; ▪ Fractionner la dose en donnant la majeure partie HS; ▪ Tenter la dompéridone (Motilium^{MD}) 10 mg TID x 1 semaine, puis réévaluer. Surveiller le QTc; ▪ Expérience clinique locale : certaines personnes ont déjà répondu à l'ajout de ranitidine (Zantac^{MD}) de 150 mg à 300 mg HS.
Œsophagite de reflux Douleur épigastrique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Apparaît habituellement durant les 6 premières semaines du traitement. ▪ Les personnes avec antécédent d'ulcère ou de reflux seraient plus à risque. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Traitement usuel si requis (pour le choix du médicament, voir la section 11).

Effet	Commentaire
GASTRO-INTESTINAL RARE	
Iléus paralytique Perforation du colon Péritonite Colite ischémique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Décès rapportés. La mortalité est plus importante que pour l'agranulocytose. ▪ Les personnes ayant des antécédents d'obstruction intestinale ou de constipation chronique seraient plus à risque.
QUOI FAIRE :	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ En cas de doute, envisager d'utiliser la radiographie abdominale pour établir le diagnostic; ▪ Cesser la clozapine; ▪ Sauf en cas de colite ischémique nécrosante, la clozapine pourrait être reprise par la suite.
HÉPATIQUE	
Élévation des enzymes hépatiques Hépatite Nécrose hépatique fulminante Ictère cholestatique	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence d'anomalies hépatiques : 1 %. ▪ La clozapine figure parmi les antipsychotiques de 2^e et 3^e générations les plus à risque d'hépatotoxicité. ▪ L'élévation des enzymes, généralement bénigne, transitoire et souvent asymptomatique est observée chez près des 3/4 des personnes, surtout dans les premiers mois du traitement (6 à 12 semaines). 30 % des personnes présenteront une augmentation des transaminases jusqu'au double des valeurs de départ. ▪ Ictère = 0,06 %. ▪ Hépatite fulminante = 0,05 %, 1/2000 survenant dans les premiers jours jusqu'à quelques semaines du début du traitement. Survient avec critères de toxicité hépatocellulaire ou mixte : éosinophilie, leucocytose, fièvre et rash possibles. ▪ Important d'obtenir un bilan préclozapine afin de discriminer les autres situations pouvant élever les transaminases. ▪ La constipation peut provoquer une augmentation des transaminases par compression de la veine hépatique. ▪ Risque accru lors de problèmes hépatiques sous-jacents, de polypharmacie, de consommation d'alcool, de doses élevées de clozapine, d'anomalies métaboliques et d'interactions médicamenteuses.
QUOI FAIRE :	
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cesser la clozapine si élévation > 3 fois la normale ou si l'élévation s'accompagne de symptômes tels que nausées, vomissements, anorexie, douleurs abdominales, jaunisse, fièvre avec éosinophilie. La clozapine pourra être reprise seulement lorsque les valeurs seront revenues à la normale; ▪ Un ratio AST/ALT > 1,5 ou une élévation marquée des AST est un mauvais pronostic i.e. risque de développer une insuffisance hépatique aiguë; ▪ Les valeurs prédictives d'une insuffisance hépatique sont une élévation des ALT > 8 à 10 fois la normale, ou une élévation des ALT > 3 fois la normale et une bilirubine > 2 fois la normale; ▪ Surveiller plus fréquemment la fonction hépatique par la suite.

Effet	Commentaire
HÉMATOLOGIQUE	
<p>Neutropénie bénigne (code jaune)</p> <p>$1,5 \times 10^9/L \leq$ neutrophiles absolus $< 2,0 \times 10^9/L$</p> <p>ou</p> <p>$2,0 \times 10^9/L \leq$ leucocytes $< 3,5 \times 10^9/L$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence de 3 % (jusqu'à 22 % selon certains auteurs). ▪ Transitoire et souvent asymptomatique. ▪ Mécanisme soupçonné : toxicité directe (destruction périphérique) des neutrophiles matures par la clozapine et la norclozapine. ▪ Facteurs de risque : neutropénie bénigne ethnique (Africains, Arabes, Méditerranéens), hépatite C chronique. ▪ N.B. Les hommes présentent des valeurs hématologiques de base inférieures à celles des femmes. <hr/> <p>QUOI FAIRE (voir la section 6.7) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Effectuer la FSC 2 fois par semaine jusqu'à normalisation; ▪ Favoriser les FSC en après-midi si les codes jaunes hématologiques sont fréquents; ▪ Tenter d'éliminer les autres causes possibles dont les médicaments associés (ex. : acide valproïque, quétiapine); ▪ Envisager l'ajout de lithium.
<p>Neutropénie sévère (code rouge)</p> <p>$0,5 \times 10^9/L \leq$ neutrophiles absolus $< 1,5 \times 10^9/L$</p> <p>ou</p> <p>$1,0 \times 10^9/L \leq$ leucocytes $< 2,0 \times 10^9/L$</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : entre 1,8 % et 3 %. ▪ Mécanisme soupçonné : toxicité directe (destruction périphérique) des neutrophiles matures par la clozapine et la norclozapine. ▪ Facteurs de risque : âge inférieur à 21 ans, personnes âgées, femmes, neutropénie bénigne ethnique (Africains, Asiatiques, Juifs ashkénazes), infection virale ou bactérienne. <hr/> <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspendre temporairement la clozapine; ▪ Confirmer le code rouge par une seconde FSC dans les 24 prochaines heures, si possible en après-midi ou en soirée; ▪ Selon le résultat de la 2^e FSC (code vert, jaune ou rouge confirmé), voir la section 6.8; ▪ Si une reprise ou une poursuite de la clozapine est envisagée : voir les sections 6.8.1 et 6.8.2.

Effet	Commentaire
<p>Agranulocytose (code rouge)</p> <p>neutrophiles absolus < 0,5 x 10⁹/L ou leucocytes < 1,0 x 10⁹/L</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 1 % (10 fois plus que pour les phénothiazines). ▪ Non liée à la dose. ▪ Principalement dans les 6 premiers mois du traitement (80 % des cas dans les 6 à 18 premières semaines). ▪ Taux de mortalité variant entre 3 % et 4 % (ce taux a diminué au fil des années; certaines études rapportent un taux aussi bas que 0,03 %). ▪ Facteurs de risque : 2 à 3 fois plus fréquent si > 50 ans, histoire de réactions hématopoïétiques à d'autres médicaments, femme âgée et personne < 21 ans, maladie auto-immune, infection récente ou active, insuffisance rénale chronique. ▪ Mécanismes soupçonnés : destruction des précurseurs des leucocytes par un mécanisme immunitaire et toxicité directe. Cellules affectées : précurseurs des neutrophiles et neutrophiles matures. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspendre la clozapine; ▪ Confirmer le code rouge par une seconde FSC dans les 24 heures, si possible en après-midi ou en soirée; ▪ Selon les résultats de la 2^e FSC (code vert, jaune, rouge confirmé), voir la section 6.8; ▪ Évaluer l'environnement (risque d'infection) de la personne. Selon les risques, limiter les déplacements; ▪ En présence de fièvre, se référer au traitement de la neutropénie fébrile.
<p>Éosinophilie</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : environ 1 %. ▪ Le plus souvent : légère, asymptomatique et bénigne. Présente surtout dans les premières semaines du traitement. ▪ Dans certains cas, peut être associée à une neutropénie, une myocardite, une pancréatite, une hépatite, une colite ou une néphrite. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éliminer les autres causes possibles (allergies diverses, parasitoses, etc.); ▪ Cesser la clozapine si > 3,0 x 10⁹/L ou atteinte des organes cibles; ▪ Peut être reprise lorsque les éosinophiles sont ≤ 1,0 x 10⁹/L.

Effet	Commentaire
Thrombocytopénie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquence inconnue, mécanisme immunitaire possible. ▪ En général, bénin et transitoire. Peut varier de façon importante d'une semaine à l'autre. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cesser la clozapine si plaquettes < 50 x 10⁹/L; ▪ Éliminer les autres causes possibles dont les médicaments associés (ex. : acide valproïque) et consulter un hématologue au besoin; ▪ Reprise possible à la suite de la normalisation des plaquettes avec une surveillance accrue.
Leucocytose	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Fréquence inconnue. ▪ Peut persister tout au long du traitement. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éliminer les autres causes telles que les infections.
Anémie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Possible, mais peu fréquente. ▪ Facteurs de risque : femme, non-fumeur et les personnes ayant une hémoglobine basse au départ.

Effet	Commentaire
NEUROMUSCULAIRE	
Convulsions Myoclonies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Liées à la dose (pic plasmatique) ou à la progression rapide des doses. ▪ De 1 % à 2 % si la dose < 300 mg (comparable aux autres antipsychotiques). ▪ 5 % si la dose varie de 600 mg à 900 mg. ▪ Facteurs de risque : antécédents de convulsions ou de traumatisme crânien, autres médicaments épiléptogènes ou qui augmentent les concentrations sériques de clozapine (voir la section 13), l'arrêt tabagique, les désordres électrolytes. ▪ Évaluation régulière de tout symptôme pouvant évoquer des myoclonies positives ou négatives : chute, trouble de l'équilibre, faiblesse musculaire importante, spasmes, etc. ▪ Une modification de l'EEG peut être liée à une concentration élevée de clozapine (toxicité anticholinergique). <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Faire un EEG et demander une consultation en neurologie. <p>Myoclonies :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fractionner la dose en 3 à 4 prises/jour; ▪ Diminuer la dose jusqu'à disparition des symptômes; ▪ Vérifier les concentrations sériques de clozapine; ▪ Prévoir l'administration d'un anticonvulsivant (acide valproïque, lamotrigine, topiramate). <p>Crise tonico-clonique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Suspendre la clozapine et la reprendre à plus faible dose; ▪ Vérifier les concentrations sériques de clozapine; ▪ Ajouter un anticonvulsivant ou optimiser le traitement déjà instauré. <p>N.B. L'utilisation d'une prophylaxie anticonvulsivante dans certaines circonstances demeure un sujet mitigé de la littérature. Nous ne recommandons pas de prophylaxie. Les anticonvulsivants associés à la clozapine sont utilisés seulement pour le traitement des convulsions ou le contrôle des symptômes thymiques.</p> <p>N.B. La carbamazépine est contre-indiquée.</p>

Effet	Commentaire
Syndrome malin des neuroleptiques (SMN)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rare. Des cas ont été rapportés chez des personnes traitées par la clozapine; la plupart d'entre elles recevaient également du lithium ou d'autres médicaments agissant sur le SNC. ▪ Présentation : hyperpyrexie, rigidité musculaire, troubles mentaux, catatonie, rythme cardiaque irrégulier, pression artérielle instable, tachycardie, diaphorèse, dysrythmies. Peuvent s'ajouter : élévation des CK, rhabdomyolyse et insuffisance rénale aiguë. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éliminer les autres causes possibles; ▪ Cesser la clozapine et tout autre antipsychotique; ▪ Traiter selon les symptômes; ▪ Éviter les anticholinergiques; de préférence utiliser une benzodiazépine.
Élévation des valeurs de créatinine kinase (CK) Myopathie Faiblesse musculaire Rhabdomyolyse	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non liée à la dose. ▪ Les valeurs se normalisent quelques jours après l'arrêt de la clozapine. ▪ L'augmentation des CK peut aussi se produire dans le contexte d'un SMN, de la prise d'autres médicaments (ex. : statine), d'activité physique, d'injection intramusculaire, de contention physique, d'agitation marquée. ▪ Souvent accompagnée d'une augmentation des enzymes hépatiques. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éliminer les autres causes possibles; ▪ Vérifier les enzymes hépatiques et la fonction rénale; ▪ Effectuer un suivi clinique étroit si CK > 3 fois la normale; ▪ Cesser la clozapine si la condition générale de la personne se détériore.
SYSTÈME NERVEUX CENTRAL (SNC)	
Somnolence, sédation Fatigue, anergie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 40 %. ▪ Apparaît surtout en début de traitement et lors d'une augmentation des doses. ▪ Tolérance possible après 4 à 6 semaines, mais peut persister tout au long du traitement, même à faible dose. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Minimiser la prise d'autres médicaments déprimeurs du SNC; ▪ Diminuer la dose si possible ou la fractionner et prescrire la majeure partie au coucher.

Effet	Commentaire
<p>Fièvre</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 5 % selon les monographies, peut-être plus fréquente (jusqu'à 55 %) selon la littérature. ▪ Présente surtout en début de traitement (3 premières semaines). ▪ En général, bénigne et transitoire. ▪ Avec ou sans variation des leucocytes. ▪ Peut s'accompagner d'éosinophilie et d'une augmentation de la CRP. ▪ Clocher thermique : 38°C et plus rarement jusqu'à 40°C. ▪ Selon la littérature, cette fièvre médicamenteuse pourrait être causée par le développement d'une forme bénigne du SMN, par une réaction allergique ou un autre phénomène immunologique ou par une inflammation généralisée présente dans les premières semaines du traitement à la clozapine. <hr/> <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Vérifier les autres causes possibles (infection, agranulocytose, SMN, colite, myocardite, etc.); ▪ Effectuer la surveillance hématologique de code jaune; ▪ Administrer des antipyrétiques au besoin; ▪ Surveiller la température et l'évolution clinique.
<p>Effets extrapyramidaux (REP)</p> <p>Akathisie, dyskinésie tardive</p>	<p>Akathisie :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence de 3 %. <p>Dyskinésie tardive :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Peut s'améliorer avec la clozapine au long cours.

Effet	Commentaire
Delirium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : de 2 % à 10 % (selon la littérature). ▪ Signe possible de toxicité. ▪ Lié à l'effet anticholinergique et ses conséquences (ex. : constipation et rétention urinaire). ▪ S'observe surtout chez la personne sensible aux effets anticholinergiques, soit les personnes âgées, les personnes atteintes de troubles neurocognitifs majeurs ou ayant subi un traumatisme crânien. ▪ Effet additif avec les autres médicaments ayant des propriétés anticholinergiques. ▪ Aucune donnée sur la possibilité que ce soit lié à la dose. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éliminer les autres causes possibles; ▪ Vérifier la concentration sérique de clozapine; ▪ Diminuer la dose de la clozapine et de tout autre médicament avec des propriétés anticholinergiques; <ul style="list-style-type: none"> ▫ Il faut noter que l'arrêt brusque de la médication anticholinergique peut être associé à un rebond cholinergique et entraîner également un état confusionnel; ▪ Augmenter les doses plus lentement si requis.
AUTRE	
Énurésie Incontinence urinaire	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 1 % selon les monographies. Beaucoup plus fréquent (jusqu'à 20 %) selon certaines études et notre expérience clinique. ▪ Présente surtout au début du traitement, mais peut persister. ▪ Plus fréquent la nuit. ▪ Serait due à l'effet sédatif, anticholinergique et adrénolytique. ▪ Le mécanisme le plus fréquent : une hyperactivité du détrusor (incontinence d'urgence). Une incontinence par rétention urinaire (regorgement) est aussi possible. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Éviter les liquides (boisson, café et alcool) le soir et uriner avant d'aller au lit; ▪ Si incontinence d'urgence : <ul style="list-style-type: none"> ▫ Oxybutynine (Ditropan^{MD}) : 5 mg DIE-TID ou autres agents de la même classe pharmacologique; ▫ Favoriser les agents les moins anticholinergiques; ▫ Desmopressine (DDAVP^{MD}) per os : 0,1 mg à 0,4 mg HS (surveiller la natrémie); ▫ Desmopressine (DDVAP^{MD}) intranasale : contre-indiquée pour l'énurésie nocturne en raison d'un risque accru d'hyponatrémie (avis de Santé Canada, juillet 2008); ▫ Aripiprazole (Abilify^{MD}) : quelques rapports de cas mentionnent son efficacité pour traiter l'énurésie.

Effet	Commentaire
Pneumonie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque 2 fois plus élevé par rapport aux autres antipsychotiques (utilisés seuls ou en association). ▪ Les hypothèses sont : la sédation, l'altération du péristaltisme, l'hypomotilité œsophagienne, la sialorrhée, la dyskinésie menant à des troubles de déglutition et la suppression du réflexe de la toux. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Appliquer la procédure du code jaune étant donné l'infection aiguë (voir la section 6.7); ▪ Traitement usuel.
Sérosite	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Incidence : 1/100 000. ▪ Réaction inflammatoire idiosyncrasique. ▪ Condition complexe, grave et mortelle. ▪ Présentation hétérogène (péricardite, effusion pleurale, polysérosite, inflammation du péritoine). ▪ Physiopathologie peu connue; hypothèse de réaction d'hypersensibilité, d'effet immunomodulateur de la clozapine. ▪ Apparition rapide, souvent dans les 2 premiers mois; majorité des cas déclarés : 8 à 70 jours, mais certains cas sont également déclarés après des mois et des années de traitement. ▪ Symptômes inflammatoires : prédominance des symptômes gastro-intestinaux et cardiorespiratoires tels que diarrhée, souffle court, palpitations, diminution de l'endurance physique, douleur thoracique. Réactions dermatologiques possibles. ▪ Signes cliniques : ↑ CRP, ↑ sédimentation, leucocytose, anémie normocytaire, fièvre. ▪ Autres : ↑ enzymes hépatiques, ↑ lipase/amylase, ↑ CK, ↑ troponine, ↑ anticorps antinucléosiques, ↑ IgE, ↑ éosinophiles. ▪ Pas de lien avec la concentration sérique ou la dose. <p>QUOI FAIRE :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cesser la clozapine. Résolution avec normalisation des marqueurs en moins d'un mois après l'arrêt de la clozapine; ▪ Reprise de la clozapine à évaluer : récurrence possible, dépend de l'étendue de l'atteinte et de la sévérité des symptômes, des signes inflammatoires et des dommages aux organes.

10.1 Références

Cardiovasculaire

- Allenet B, Schmidlin S, Genty C, Bosson JL. *Antipsychotic drugs and risk of pulmonary embolism*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012;21(1):42-8.
- Cook SC, Ferguson BA, Cotes RO, Heinrich TW, Schwartz AC. *Clozapine-Induced Myocarditis: Prevention and Considerations in Rechallenge*. *Psychosomatics*. 2015;56(6):685-90.
- Freudenreich O. *Clozapine-induced Myocarditis: Prescribe Safely but Do Prescribe*. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(4):240-1.
- Gami RK, Mishra P, Sedlak T. *Pulmonary Embolism and Clozapine Use: A Case Report and Literature Review*. *Psychosomatics*. 2017;58(2):203-8.
- Goodison G, Siskind D, Harcourt-Rigg C, Hipgrave W, Burrage M, Kiff S, et al. *Clarifying the Diagnosis of Myocarditis in a Patient on Clozapine*. *Australas Psychiatry*. 2015;23(3):311-3.
- Hatton JL, Bhat PK, Gandhi S. *Clozapine-induced Myocarditis: Recognizing a Potentially Fatal Adverse Reaction*. *Tex Heart Inst J*. 2015;42(2):155-7.
- Khan AA, Ashraf A, Baker D, Al-Omary MS, Savage L, Ekmejian A, et al. *Clozapine and Incidence of Myocarditis and Sudden Death - Long Term Australian Experience*. *Int J Cardiol*. 2017;238:136-9.
- Li KJ, Greenstein AP, Delisi LE. *Sudden Death in Schizophrenia*. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31(3):169-75.
- 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):180-6.
- Masopust J, Malý R, Vališ M. *Risk of venous thromboembolism during treatment with antipsychotic agents*. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2012;66(7):541-52.
- 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.
- Ronaldson KJ. *Cardiovascular Disease in Clozapine-Treated Patients: Evidence, Mechanisms and Management*. *CNS Drugs*. 2017;31(9):777-95.

Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, McNeil JJ. *Clozapine-induced Myocarditis, a Widely Overlooked Adverse Reaction*. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132(4):231-40.

Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, McNeil JJ. *A New Monitoring Protocol for Clozapine-induced Myocarditis Based on An Analysis of 75 Cases and 94 Controls*. *Aust N Z J Psychiatry*. 2011;45(6):458-65.

Sarathy K, Alexopoulos C. *A Successful Re-Trial after Clozapine Myopericarditis*. *J R Coll Physicians Edinb*. 2017;47(2):146-7.

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-e8.

Swart LE, Koster K, Torn M, Budde RPJ, Uijlings R. *Clozapine-induced Myocarditis*. *Schizophr Res*. 2016;174(1-3):161-4.

Yuen JWY, Kim DD, Procyshyn RM, White RF, Honer WG, Barr AM. *Clozapine-induced Cardiovascular Side Effects and Autonomic Dysfunction: A Systematic Review*. *Front Neurosci*. 2018;12:203.

Endocrinien et métabolique

Chen J, Huang XF, Shao R, Chen C, Deng C. *Molecular Mechanisms of Antipsychotic Drug-induced Diabetes*. *Front Neurosci*. 2017;11:643.

Hepburn K, Brzozowska MM. *Diabetic Ketoacidosis and Severe Hypertriglyceridaemia as a Consequence of an Atypical Antipsychotic Agent*. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.

Vuk A, Baretic M, Osvatic MM, Filipic I, Jovanovic N, Kuzman MR. *Treatment of Diabetic Ketoacidosis Associated with Antipsychotic Medication: Literature Review*. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(5):584-9.

Vuk A, Kuzman MR, Baretic M, Osvatic MM. *Diabetic Ketoacidosis Associated with Antipsychotic Drugs: Case Reports and a Review of Literature*. *Psychiatr Danub*. 2017;29(2):121-35.

Gastro-intestinal

Baptista T. *A Fatal Case of Ischemic Colitis during Clozapine Administration*. *Braz J Psychiatry*. 2014;36(4):358.

Every-Palmer S, Nowitz M, Stanley J, Grant E, Huthwaite M, Dunn H, et al. *Clozapine-treated Patients Have Marked Gastrointestinal Hypomotility, the Probable Basis of Life-threatening Gastrointestinal Complications: A Cross Sectional Study*. *EBioMedicine*. 2016;5:125-34.

Gouzien C, Valiamé A, Misdrahi D. [Clozapine-induced Parotitis: A Case Study]. *Encephale*. 2014;40(1):81-5.

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.

Maher S, Cunningham A, O'Callaghan N, Byrne F, Mc Donald C, McInerney S, et al. *Clozapine-induced Hypersalivation: An Estimate of Prevalence, Severity and Impact on Quality of Life*. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3):178-84.

Man WH, Colen-de Koning JC, Schulte PF, Cahn W, van Haelst IM, Doodeman HJ, et al. *The Effect of Glycopyrrolate on Nocturnal Sialorrhea in Patients Using Clozapine: A Randomized, Crossover, Double-blind, Placebo-controlled Trial*. *J Clin Psychopharmacol*. 2017;37(2):155-61.

Peyrière H, Roux C, Ferard C, Deleau N, Kreft-Jais C, Hillaire-Buys D, et al. *Antipsychotics-induced Ischaemic Colitis and Gastrointestinal Necrosis: a Review of the French Pharmacovigilance Database*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18(10):948-55.

Poetter CE, Stewart JT. *Treatment of Clozapine-induced Constipation with Bethanechol*. *J Clin Psychopharmacol*. 2013;33(5):713-4.

Qurashi I, Chu S, Husain N, Drake RJ, Chaudhry I, Deakin JF. *Glycopyrrolate in Comparison to Hyoscine Hydrobromide and Placebo in the Treatment of Hypersalivation Induced by Clozapine (GOTHIC1): Study Protocol for a Randomised Controlled Feasibility Study*. *Trials*. 2016;17(1):553.

Syed Sheriff RJ, Au K, Cahill C, Duggan L, He Y, Udu V, et al. *Pharmacological Interventions for Clozapine-induced Hypersalivation*. *Schizophr Bull*. 2008;34(4):611-2.

Takeuchi I, Suzuki T, Kishi T, Kanamori D, Hanya M, Uno J, et al. *Effect of Scopolamine Butylbromide on Clozapine-induced Hypersalivation in Schizophrenic Patients: A Case Series*. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2015;13(1):109-12.

Verma R, Anand KS. *Botulinum Toxin: a Novel Therapy for Clozapine-induced Sialorrhoea*. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(1):369-71.

West S, Rowbotham D, Xiong G, Kenedi C. *Clozapine Induced Gastrointestinal Hypomotility: A Potentially Life Threatening Adverse Event. A Review of the Literature*. *Gen Hosp Psychiatry*. 2017;46:32-7.

Hématologique

Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. *Neutropenia and Agranulocytosis in Patients Receiving Clozapine in the UK and Ireland*. *Br J Psychiatry*. 1996;169(4):483-8.

Clozapine REMS Program, www.clozapinerems.com, consulté le 2018-08-09.

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):180-6.

Saguem BN, Bouhrel S, Ben Salem C, Ben Hadj Ali B. *Eosinophilia and Parotitis Occurring Early in Clozapine Treatment*. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(6):992-5.

Hépatique

Agarwal VK, McHutchison JG, Hoofnagle JH, Network D-ILI. *Important Elements for the Diagnosis of Drug-induced Liver Injury*. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8(5):463-70.

Kullak-Ublick GA, Andrade RJ, Merz M, End P, Benesic A, Gerbes AL, et al. *Drug-induced Liver Injury: Recent Advances in Diagnosis and Risk Assessment*. *Gut*. 2017;66(6):1154-64.

Marwick KF, Taylor M, Walker SW. *Antipsychotics and Abnormal Liver Function Tests: Systematic Review*. *Clin Neuropharmacol*. 2012;35(5):244-53.

Slim M, Medina-Caliz I, Gonzalez-Jimenez A, Cabello MR, Mayoral-Cleries F, Lucena MI, et al. *Hepatic Safety of Atypical Antipsychotics: Current Evidence and Future Directions*. *Drug Saf*. 2016;39(10):925-43.

Wu Chou AI, Lu ML, Shen WW. *Hepatotoxicity Induced by Clozapine: A Case Report and Review of Literature*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1585-7.

Neuromusculaire

Aiyer R, Novakovic V, Barkin RL. *A systematic review on the impact of psychotropic drugs on electroencephalogram waveforms in psychiatry*. *Postgrad Med*. 2016;128(7):656-64.

Jansman FG, Crommelin HA, van Hout FJ, Meulenbelt J. *Rhabdomyolysis in Clozapine Overdose*. *Drug Saf Case Rep*. 2015;2(1):9.

Liang CS, Hsieh TH. *Myoclonus as an indicator of infection in patients with schizophrenia treated with clozapine*. J Psychiatry Neurosci. 2011;36(1):E1-2.

Osborne IJ, Mclvor RJ. *Clozapine-induced myoclonus: a case report and review of the literature*. Ther Adv Psychopharmacol. 2015;5(6):351-6.

Praharaj SK, Vemanna N, Sharma PS. *Knee buckling (negative myoclonus) associated with clozapine: Is there a dose threshold?* Clin Toxicol (Phila). 2015;53(9):918-9.

Tombini M, Pellegrino G, Assenza G, Di Lazzaro V. *De novo multifocal myoclonus induced by lamotrigine in a temporal lobe epilepsy case*. J Neurol Sci. 2017;373:31-2.

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.

Williams AM, Park SH. *Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management*. CNS Drugs. 2015;29(2):101-11.

Wong J, Delva N. *Clozapine-induced seizures: recognition and treatment*. Can J Psychiatry. 2007;52(7):457-63.

Système nerveux central

Bruno V, Valiente-Gómez A, Alcoverro O. *Clozapine and Fever: A Case of Continued Therapy With Clozapine*. Clin Neuropharmacol. 2015;38(4):151-3.

Buist NC, Schauer CK. *Fever and elevated CRP-related to clozapine dose*. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(2):182-3.

Autre

Dadlani N, Austin M. *Bethanechol and Aripiprazole for the Management of Refractory Urinary Incontinence in a Patient on Clozapine*. Aust N Z J Psychiatry. 2016;50(2):182.

De Fazio P, Gaetano R, Caroleo M, Cerminara G, Maida F, Bruno A, et al. *Rare and very rare adverse effects of clozapine*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2015;11:1995-2003.

Gouzien C, Valiamé A, Misdrahi D. *[Clozapine-induced Parotitis: a Case Study]*. Encephale. 2014;40(1):81-5.

Kuo CJ, Yang SY, Liao YT, Chen WJ, Lee WC, Shau WY, et al. *Second-generation Antipsychotic Medications and Risk of Pneumonia in Schizophrenia*. Schizophr Bull. 2013;39(3):648-57.

Marchel D, Hart AL, Keefer P, Vredevelde J. *Multiorgan Eosinophilic Infiltration after Initiation of Clozapine Therapy: A Case Report*. BMC Res Notes. 2017;10(1):316.

Mouaffak F, Gaillard R, Burgess E, Zaki H, Olié JP, Krebs MO. *Clozapine-induced serositis: review of its clinical features, pathophysiology and management strategies*. Clin Neuropharmacol. 2009;32(4):219-23.

Palaniappan P. *Aripiprazole as a Treatment Option for Clozapine-induced Enuresis*. Indian J Pharmacol. 2015;47(5):574-5.

Raja M, Raja S. *Clozapine safety, 40 years later*. Curr Drug Saf. 2014;9(3):163-95

Røge R, Møller BK, Andersen CR, Correll CU, Nielsen J. *Immunomodulatory Effects of Clozapine and Their Clinical Implications: What Have We Learned so far?* Schizophr Res. 2012;140(1-3):204-13.

Saguem BN, Bouhrel S, Ben Salem C, Ben Hadj Ali B. *Eosinophilia and Parotitis Occurring Early in Clozapine Treatment*. Int J Clin Pharm. 2015;37(6):992-5.

Southall K, Fernando N. *Report of a Rare Medical Complication on Clozapine*. Aust N Z J Psychiatry. 1999;33(1):122-3.

Stoecker ZR, George WT, O'Brien JB, Jancik J, Colon E, Rasimas JJ. *Clozapine Usage Increases the Incidence of Pneumonia Compared with Risperidone and the General Population: A Retrospective Comparison of Clozapine, Risperidone, and the General Population in a Single Hospital over 25 Months*. Int Clin Psychopharmacol. 2017;32(3):155-60.

Vasudev K, Choi YH, Norman R, Kim RB, Schwarz UI. *Genetic Determinants of Clozapine-induced Metabolic Side Effects*. Can J Psychiatry. 2017;62(2):138-49.

Ventriglio A, Gentile A, Stella E, Bellomo A. *Metabolic Issues in Patients Affected by Schizophrenia: Clinical Characteristics and Medical Management*. Front Neurosci. 2015;9:297.

Waller H, Porter R, Ritz S, Beckert L. *Late Occurrence of Clozapine-associated Polyserositis*. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10(1):147-8.

Whitney Z, Procyshyn RM, Fredrikson DH, Barr AM. *Treatment of Clozapine-associated Weight Gain: A Systematic Review*. Eur J Clin Pharmacol. 2015;71(4):389-401.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les interactions citées dans cette section sont documentées dans au moins une des références énumérées à la fin de cette section.

La quasi-totalité des interactions rapportées impliquent une modification du métabolisme hépatique de la clozapine au niveau du CYP1A2 et CYP3A4. Les autres voies métaboliques de la clozapine, soit les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et les enzymes de la famille des glucuronyl-transférases (UGT), sont impliquées de façon moins importante.

Considérant l'importance du CYP1A2 dans le métabolisme de la clozapine, quelques interactions potentielles non documentées ont été ajoutées. La liste d'interactions est non exhaustive. De plus, parmi les interactions pharmacocinétiques, seules celles impliquant les principales voies métaboliques de la clozapine ont été retenues. Théoriquement, de nombreuses autres interactions sont susceptibles de se produire via les cytochromes, notamment le CYP3A4, les UGT et la

liaison aux protéines sériques. Il est donc important de se référer à la plus récente littérature lorsqu'une interaction est soupçonnée.

Par ailleurs, des données en lien avec les allongements possibles de l'intervalle QTc ont été ajoutées. Voici une référence pour évaluer la gravité de l'interaction : www.crediblemeds.org.

Conduite à respecter :

- Lorsque cela est possible, choisir une alternative de traitement;
- Si le traitement doit être poursuivi, surveiller la concentration sérique de la clozapine, l'état clinique et les effets indésirables à l'ajout ou au retrait de médicaments ayant une interaction avec la clozapine.

TABLEAU 4 — INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Classe	Effet	Commentaire
04 : 00 Antihistaminiques diphenhydramine (Benadryl ^{MD}) hydroxyzine (Atarax ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation possible des effets dépresseurs du SNC, des effets anticholinergiques et d'allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveillance de l'état clinique général.

Classe	Effet	Commentaire
08 : 12.12 Macrolides et agents apparentés érythromycine clarithromycine (Biaxin ^{MD}) azithromycine (Zithromax ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par inhibition du métabolisme hépatique pour érythromycine et clarithromycine. Clarithromycine et azithromycine : allongement possible du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Peu documentée, sauf avec l'érythromycine. La clarithromycine et l'érythromycine inhibent le CYP3A4. L'azithromycine est peu métabolisée par le CYP3A4 et faible inhibiteur CYP1A2.
08 : 12.18 Quinolones ciprofloxacine (Cipro ^{MD}) norfloxacine (Noroxin ^{MD}) levofloxacine (Levaquin ^{MD}) moxifloxacine (Avelox ^{MD}) ofloxacine (Floxin ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par inhibition du métabolisme hépatique pour ciprofloxacine et norfloxacine. Ciprofloxacine, levofloxacine ou moxifloxacine : allongement possible du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacine et ofloxacine : puissants inhibiteurs du CYP1A2. Norfloxacine : faible inhibiteur CYP1A2. Quinolones peu ou pas métabolisées par les CYP : <ul style="list-style-type: none"> levofloxacine; moxifloxacine.
08 : 14 Antifongiques fluconazole (Diflucan ^{MD}) itraconazole (Sporanox ^{MD}) kétoconazole (Nizoral ^{MD}) terbinafine (Lamisil ^{MD}) voriconazole (Vfend ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par inhibition du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> Peu documentée avec le kétoconazole et non documentée avec les autres. La terbinafine inhibe modérément le CYP2D6. Le fluconazole inhibe le CYP2D6 et le CYP3A4 et est un faible inhibiteur du CYP1A2. Le fluconazole peut aussi allonger l'intervalle QTc. Le kétoconazole et l'itraconazole inhibent fortement le CYP3A4 et le kétoconazole inhibe faiblement le CYP1A2. Le voriconazole est fortement inhibiteur du CYP3A4.
08 : 16.04 Antituberculeux rifabutine (Mycobutin ^{MD}) rifampine (Rifadin-Rofact ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par augmentation du métabolisme hépatique par la rifabutine et la rifampine. 	<ul style="list-style-type: none"> La rifampine induit fortement le CYP3A4. La rifabutine est un faible inducteur du CYP3A4.

Classe	Effet	Commentaire
08 : 18.08 Antirétroviraux ritonavir (Norvir ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par inhibition du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le ritonavir inhibe fortement le CYP3A4 et induit le CYP1A2. Certains antirétroviraux sont moins à risque car ils sont peu ou pas métabolisés par les CYP : <ul style="list-style-type: none"> abacavir (Ziagen^{MD}); lamivudine (3TC^{MD}); zidovudine (Retrovir^{MD}); didanosine (Videx^{MD}); ténofovir (Viread^{MD}, Truvada^{MD}, Atripla^{MD}); stavudine (Zerit^{MD}).
12 : 12.12 Agonistes alpha et bêta adrénergiques épinéphrine	<ul style="list-style-type: none"> En raison de ses propriétés anti-alpha-adrénergiques, la clozapine peut renverser l'effet hypertenseur de l'épinéphrine. 	<ul style="list-style-type: none"> Pour traiter l'hypotension sévère, un agoniste alpha-adrénergique ayant peu ou pas d'activité bêta-adrénergique (norépinéphrine ou phényléphrine/ Neosynéphrine^{MD}) est plus efficace.
12 : 92 Médicaments du système nerveux autonome (SNA) nicotine (timbre, gomme, pastille, etc.) varécliline (Champix ^{MD}) Voir 28 : 16.04 pour le bupropion (Zyban ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> L'arrêt du tabagisme, et non le médicament, est responsable de l'interaction. Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine causés par l'arrêt du tabagisme. Voir la section 12. 	<ul style="list-style-type: none"> Interventions majeures requises (voir la section 12).
24 : 04 Antiarythmiques amiodarone (Cordarone ^{MD}) disopyramide (Rythmodan ^{MD}) flécaïnide (Tambocor ^{MD}) mexilétine (Mexitil ^{MD}) procaïnamide (Pronestyl ^{MD}) propafénone (Rythmol ^{MD}) quinidine sotalol (Sotacor ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Théoriquement, l'amiodarone, la disopyramide, la quinidine et la mexilétine pourraient augmenter la concentration sérique et l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. Les antiarythmiques, sauf la mexilétine, peuvent allonger l'intervalle QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> L'amiodarone inhibe le CYP2C9 et le CYP2D6 et est fortement métabolisée par le CYP3A4. La disopyramide est métabolisée par le CYP3A4; la mexilétine est métabolisée par le CYP2D6 et le CYP1A2 et est un faible inhibiteur du CYP2D6. La quinidine inhibe le CYP2D6 et est métabolisée par le CYP3A4.

Classe	Effet	Commentaire
24 : 24 Bloquants bêta-adrénergiques propranolol (Inderal ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Théoriquement, le propranolol pourrait augmenter la concentration sérique et l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le propranolol est métabolisé par le CYP3A4 et le CYP2D6, ce qui pourrait diminuer le métabolisme de la clozapine. Il est aussi un faible inhibiteur du CYP1A2. En pratique, le propranolol est utilisé pour ses effets bénéfiques dans le traitement de l'akathisie. Utiliser un autre bloquant bêta-adrénergique (sauf pour l'indication de l'akathisie) : <ul style="list-style-type: none"> acébutolol (Monitan^{MD}); aténolol (Tenormin^{MD}); bisoprolol (Monocor^{MD}); carvédilol (Coreg^{MD}); labétalol (Trandate^{MD}); métoprolol (Lopresor^{MD}); nadolol (Corgard^{MD}); pindolol (Visken^{MD}).
24 : 28 Bloquants du canal calcique (BCC) vérapamil (Isoptin ^{MD}) diltiazem (Cardizem ^{MD}) amlodipine (Norvasc ^{MD}) félodipine (Renedil ^{MD} , Plendil ^{MD}) nifédipine (Adalat ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Théoriquement, il y a augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le vérapamil est métabolisé par le CYP3A4 et est inhibiteur du CYP1A2, du CYP2C9 et du CYP2D6. Les autres BCC seraient moins à risque, car ils sont métabolisés par le CYP3A4. Il faut cependant noter que le diltiazem, l'amlodipine et la nifédipine seraient aussi de faibles inhibiteurs des CYP1A2, CYP2C9 et CYP2D6.
28 : 08.08 Agonistes des opioïdes codéine fentanyl (Abstral ^{MD} , Duragesic ^{MD}) hydromorphone (Dilaudid ^{MD}) morphine (Statex ^{MD} , Doloral ^{MD}) oxycodone (Supeudol ^{MD} , OxyNeo ^{MD}) méthadone (Metadol ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation des effets dépressifs du SNC. Méthadone : risque d'allongement de l'intervalle QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Prudence lors de l'instauration de la clozapine ou d'opioïdes (ajuster la dose de départ et la vitesse de titration). Surveiller les signes vitaux et l'état clinique général. Surveiller la constipation.

Classe	Effet	Commentaire
28 : 12.04 Barbituriques phénobarbital primidone (Mysoline ^{MD}) methohexital (Brevital ^{MD})*	<ul style="list-style-type: none"> Phenobarbital et primidone : diminution de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par augmentation du métabolisme hépatique. Methohexital : risque de dépression respiratoire. 	<ul style="list-style-type: none"> Le phénobarbital et la primidone sont des inducteurs puissants des CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19.
28 : 12.08 Benzodiazépines clobazam (Frisium ^{MD}) clonazépam (Rivotril ^{MD}) lorazépam (Ativan ^{MD}) Voir 28 : 24.08 pour les autres benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation des effets dépressifs du SNC. Des cas de collapsus, d'arrêt respiratoire et d'arrêt cardiaque ont été observés. 	<ul style="list-style-type: none"> Voir la section 5.5.4.
28 : 12.12 Hydantoïnes phénytoïne (Dilantin ^{MD}) fosphénytoïne (Cerebyx ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de la concentration et de l'effet de la clozapine par augmentation du métabolisme hépatique. Augmentation du risque de toxicité hématologique. 	<ul style="list-style-type: none"> La phénytoïne et la fosphénytoïne sont de puissants inducteurs du CYP1A2 et du CYP3A4.
28 : 12.92 Anticonvulsivants carbamazépine (Tegretol ^{MD}) oxcarbazépine (Trileptal ^{MD}) eslicarbazépine (Aptiom ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque d'agranulocytose. Augmentation de la suppression de la fonction médullaire. Diminution de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par augmentation du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> La carbamazépine ne doit pas être utilisée en association avec la clozapine (si un traitement contre l'épilepsie est nécessaire, voir les sections 5.5.2 et 10). Non documentée pour l'oxcarbazépine. L'oxcarbazépine est un faible inducteur du CYP3A4. L'eslicarbazépine est un inducteur du CYP3A4 et un inhibiteur du CYP2C19.

* Le methohexital (Brevital^{MD}) s'obtient via le programme d'accès spécial (PAS).

Classe	Effet	Commentaire
divalproex (Epival ^{MD}) acide valproïque (Depakene ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par un mécanisme inconnu. Voir la section 5.5.3. 	<ul style="list-style-type: none"> Le divalproex et l'acide valproïque sont métabolisés par les UGT et le CYP2C9 et inhibent les UGT, le CYP2D6 et le CYP2C9. Les UGT sont une voie métabolique mineure de la clozapine, mais constituent la voie majeure pour la norclozapine. Possibilité d'augmentation du risque de myocardite lors de l'association de ces deux médicaments (voir la section 10).
lamotrigine (Lamictal ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par compétition au niveau des UGT. Augmentation des effets dépressifs du SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> La lamotrigine est métabolisée par les UGT. Ceux-ci sont une voie métabolique mineure de la clozapine, mais constituent la voie majeure pour la norclozapine.
prégabaline (Lyrica ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine. Augmentation des effets dépressifs du SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> Peu documentée. Selon certaines données, la prégabaline ne produirait pas d'interaction pharmacocinétique car elle est principalement éliminée au niveau rénal. L'hypothèse serait une compétition de l'élimination au niveau rénal. Quelques rapports suggèrent aussi une possible évidence d'effet hépatotoxique de la prégabaline.
28 : 16.04 Antidépresseurs Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) citalopram (Celexa ^{MD}) escitalopram (Cipralex ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Selon les monographies, le citalopram peut augmenter les concentrations sériques et les effets de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. Par contre, il est le moins susceptible des ISRS de produire cette interaction.

Classe	Effet	Commentaire
fluvoxamine (Luvox ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique (jusqu'à 5 fois) et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> La fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP1A2. De préférence, utiliser un autre antidépresseur. Voir la section 13.4.5.
fluoxétine (Prozac ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur modéré du CYP1A2 et inhibiteur faible du CYP3A4.
paroxétine (Paxil ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. Effets anticholinergiques additifs. Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur faible du CYP1A2, du CYP3A4 et inhibiteur puissant du CYP2D6.
sertraline (Zoloft ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Inhibiteur faible du CYP1A2 et du CYP3A4.
Antidépresseurs Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) duloxétine (Cymbalta ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation possible de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine ou de la duloxétine. Risque d'hypotension. 	<ul style="list-style-type: none"> La duloxétine est métabolisée par les CYP3A4, CYP1A2, CYP2D6 et les UGT. Elle est aussi un inhibiteur modéré du CYP2D6.
venlafaxine (Effexor XR ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Faible inhibiteur du CYP3A4 et du CYP2D6.
Antidépresseur Inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine (IRND) bupropion (Wellbutrin ^{MD} , Zyban ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation du risque de convulsions. Risque d'exacerbation des symptômes psychotiques par son action dopaminergique. 	<ul style="list-style-type: none"> Le bupropion est un fort inhibiteur du CYP2D6.
Antidépresseurs Inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) phénelzine (Nardil ^{MD}) tranylcypromine (Parnate ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation possible des effets déprimeurs du SNC. Risque d'HTO, d'effets anticholinergiques et sérotoninergiques. 	<ul style="list-style-type: none"> La tranylcypromine est un inhibiteur modéré du CYP1A2.

Classe	Effet	Commentaire
Antidépresseurs tricycliques amitriptyline (Elavil ^{MD}) clomipramine (Anafranil ^{MD}) désipramine (Norpramin ^{MD}) doxépine (Sinequan ^{MD}) imipramine (Tofranil ^{MD}) nortriptyline (Aventyl ^{MD}) trimipramine (Surmontil ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque d'HTO, effets anticholinergiques et sérotoninergiques. ▪ Allongement du QTc. ▪ Effets dépresseurs du SNC. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non documentée. ▪ Certains antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine, amitriptyline) sont de faibles inhibiteurs du CYP1A2.
28 : 16.08 Antipsychotiques de 1^{re} génération	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. ▪ Allongement du QTc (surtout documenté avec l'halopéridol et la chlorpromazine). 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tous les antipsychotiques de 1^{re} génération, à l'exception de la loxapine, inhibent le CYP2D6. Ils seraient théoriquement susceptibles de provoquer une augmentation de la concentration sérique de la clozapine.
Antipsychotiques de 2^e et 3^e générations	<ul style="list-style-type: none"> ▪ HTO. ▪ Allongement du QTc. ▪ Effets anticholinergiques. 	
28 : 24.08 Benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation des effets dépresseurs du SNC. ▪ Des cas de collapsus, d'arrêt respiratoire et d'arrêt cardiaque ont été observés. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voir la section 5.5.4.
28 : 24.92 Divers anxiolytiques hydroxyzine (Atarax ^{MD}) buspirone (Buspar ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation possible des effets dépresseurs du SNC selon les monographies. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Surveiller l'état clinique général.
28 : 28 Autre psychotrope lithium	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Risque de neurotoxicité augmenté (ex. : convulsions, REP, confusion). ▪ Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le lithium n'a pas d'effet sur la concentration sérique de la clozapine. ▪ La capacité du lithium à induire une neutrophilie peut justifier, dans certains cas, l'utilisation concomitante de ces deux médicaments. ▪ Voir la section 6.7.1.

Classe	Effet	Commentaire
56 : 08 Antidiarrhéiques lopéramide (Imodium ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Risque d'iléus paralytique. Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> Utiliser avec prudence lorsqu'il n'y a pas d'autre solution.
diphénoxyate-atropine (Lomotil ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Risque d'iléus paralytique. Effets anticholinergiques. 	
56 : 28.12 Antagonistes des récepteurs H2 de l'histamine cimétidine (Tagamet ^{MD}) famotidine (Pepcid ^{MD}) nizatidine (Axid ^{MD}) ranitidine (Zantac ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> La cimétidine est un inhibiteur du CYP1A2. Augmentation des concentrations sériques jusqu'à 60 %. La ranitidine est un faible inhibiteur du CYP1A2. La famotidine peut allonger le QTc.
56 : 28.36 Inhibiteurs de la pompe à protons oméprazole (Losec ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Diminution de 40 % ou augmentation de 30 % de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution ou augmentation du métabolisme hépatique par l'oméprazole. 	<ul style="list-style-type: none"> L'oméprazole est un inducteur mineur du CYP1A2, est fortement métabolisé par le CYP2C19 et à un moindre degré par les CYP2D6 et CYP3A4, en plus d'inhiber ces 3 derniers. Cette interaction n'est pas établie avec les autres inhibiteurs de la pompe à protons. Il est donc suggéré de les privilégier.
68 : 12 Anovulants éthynylestradiol (sous toute forme)	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> L'éthinylestradiol est métabolisé par le CYP3A4 et est un inhibiteur modéré des CYP1A2 et CYP2C19.
86 : 16 Spasmodiques respiratoires théophylline (Theo-Dur ^{MD} , Uniphyll ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation possible de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par compétition du métabolisme hépatique. Diminution possible du seuil convulsif et augmentation de la durée des convulsions. 	<ul style="list-style-type: none"> Substrat important du CYP1A2. Structure apparentée à la caféine.

Classe	Effet	Commentaire
<p>Autres</p> <p>Inhibiteurs de la cholinestérase donépézil (Aricept^{MD}) galantamine (Reminyl^{MD}) rivastigmine (Exelon^{MD})</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de l'effet de l'inhibiteur de la cholinestérase. ▪ Effet bradycardisant. ▪ Allongement du QTc. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Les effets anticholinergiques de la clozapine peuvent entraver l'action des inhibiteurs de la cholinestérase.
<p>modafinil (Alertec^{MD})</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par augmentation du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Le modafinil est un inducteur des CYP1A2 et CYP3A4.
<p>Caféine café thé boisson énergisante guarana maté cola</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. ▪ De plus, la clozapine pourrait causer une augmentation de la concentration de la caféine. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La caféine est un faible inhibiteur du CYP1A2. ▪ L'inhibition est proportionnelle à la dose. ▪ Surveiller toute variation dans la consommation de caféine. ▪ Lors de l'arrêt de la caféine, les concentrations sériques de clozapine diminuent de près de 50 % après 5 jours. ▪ Les effets de la caféine seraient plus susceptibles de se manifester lorsqu'il y a consommation de plus de 4 tasses de café par jour ou de plus de 400 mg/jour de caféine provenant de toutes sources.
<p>Tabagisme Cannabis fumé Cuisson au charbon de bois (consommation régulière)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diminution importante de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par augmentation du métabolisme hépatique par la fumée. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Voir la section 12. ▪ La fumée (associée à la cigarette ou au cannabis) est un puissant inducteur du CYP1A2. ▪ Aviser la personne de communiquer avec son médecin avant de débiter, cesser ou modifier sa consommation de tabac ou de cannabis fumé. ▪ La fumée dégagée par la cuisson au charbon de bois est un inducteur du CYP1A2.

Classe	Effet	Commentaire
Pamplemousse et son jus Pomelo Orange de Seville	<ul style="list-style-type: none"> Théoriquement, il y a augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. 	<ul style="list-style-type: none"> Aucun cas documenté. Selon une étude, le jus de pamplemousse (500 ml) ne causerait pas d'interaction lors de son administration avec la clozapine. Selon la pharmacocinétique, la furanocoumarine contenue dans ces fruits et leurs jus inhiberait le CYP3A4 jusqu'à 72 h après l'ingestion. L'interaction est présente avec 250 ml. Prise concomitante à éviter si possible, puisque cette interaction est imprévisible et influencée par le polymorphisme génétique.
Médicaments pouvant affecter la fonction médullaire	<ul style="list-style-type: none"> Diminution, entre autres, des valeurs des leucocytes et des neutrophiles pouvant provoquer : neutropénie, agranulocytose, etc. 	<ul style="list-style-type: none"> Outre les antinéoplasiques, les médicaments pouvant affecter la fonction médullaire sont très nombreux et il est difficile d'en dresser une liste exhaustive. Lorsqu'une baisse inexplicée des leucocytes ou des neutrophiles se produit, il faut toujours vérifier si l'un des autres médicaments administrés est en cause. Une surveillance hématologique accrue peut être nécessaire.
Alcool et autres dépresseurs du SNC	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation possible des effets dépresseurs du SNC selon les monographies. 	<ul style="list-style-type: none"> Prudence.
Médicaments anticholinergiques	<ul style="list-style-type: none"> Augmentation des effets anticholinergiques (notamment constipation et tachycardie). 	<ul style="list-style-type: none"> Par effet additif. Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on associe la clozapine à des médicaments ayant des effets anticholinergiques.

Classe	Effet	Commentaire
interféron alfa-2b (Intron A ^{MD}) PEG-interféron alfa-2b (Pegatron ^{MD}) PEG-interféron alfa-2a (Pegasys ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation possible de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine par diminution du métabolisme hépatique. ▪ Effets myélosuppressifs. ▪ Effets neuropsychiatriques. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ils sont des inhibiteurs du CYP1A2.
tizanidine (Zanaflex ^{MD})	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation possible de l'effet hypotenseur de la clozapine. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La tizanidine est un substrat du CYP1A2 et est un agoniste alpha-adrénergique.
Amphétamines (prescrites et illicites) Méthylphénidate	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Augmentation de la libération de la dopamine, donc un effet clinique opposé à celui de la clozapine. ▪ Augmentation de la toxicité cardiaque et abaissement du seuil convulsif. 	

11.1 Références

Cadeddu G, Deidda A, Stochino ME, Velluti N, Burrai C, Del Zompo M. *Clozapine Toxicity Due to a Multiple Drug Interaction: A Case Report*. J Med Case Rep. 2015;9:77.

Hansten PD HJ. *Drug Interactions Analysis and Management. Facts and comparisons*. St-Louis, Missouri : Wolters Kluwer Health; 2009.

Rx Vigilance. Les consultants vigilance santé inc., Repentigny, septembre 2011.

Schjerning O, Lykkegaard S, Damkier P, Nielsen J. *Possible Drug-drug Interaction between Pregabalin and Clozapine in Patients with Schizophrenia: Clinical Perspectives*. Pharmacopsychiatry. 2015;48(1):15-8.

Site Web e-CPS. (<http://www.e-therapeutics.ca/>) Association des pharmaciens du Canada (AphC), juin 2011.

Site Web InterMED-Rx.ca (<http://www.intermed-rx.ca/psychiatrie/>), juin 2011.

DS T. *Drug Interaction Facts*. St-Louis, Missouri : Wolters Kluwer Health; 2011.

Zuccherro FJ HM, Sommer CD. *Evaluations of Drug Interactions (EDI)*. San Bruno, Californie : Hearst Corporation; 2008.

FUMÉE DE CIGARETTE ET CANNABIS

Les personnes atteintes de schizophrénie présentent un taux de mortalité lié à des causes évitables cinq fois plus élevé que celui observé dans la population générale. De plus, la prévalence du tabagisme y est aussi plus élevée. Chez les fumeurs atteints de schizophrénie, la dépendance à la nicotine est plus importante que chez les autres fumeurs, le taux d'abandon du tabagisme étant deux fois moins élevé.

Les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) contenus dans la fumée de cigarette sont de puissants inducteurs du CYP1A2. Les HPA contenus dans la fumée peuvent diminuer la concentration sérique de clozapine de 30 % à 75 %. En général, la dose efficace nécessaire de clozapine est environ 50 % plus élevée chez un fumeur que chez un non-fumeur.

Quelques semaines sont nécessaires pour obtenir un effet inducteur maximal des HPA, indépendamment de la dose de clozapine. De plus, un minimum de 7 cigarettes par jour serait nécessaire pour induire le métabolisme. **Notre expérience clinique montre que toute variation à la hausse ou à la baisse peut modifier l'intensité de l'induction.** La combustion d'autres substances pourrait également influencer la pharmacocinétique de la clozapine, notamment le cannabis. Très peu de données cliniques sont disponibles par rapport à l'influence de la combustion du cannabis sur l'induction du CYP1A2. Une étude *in vitro* réalisée sur les cellules murines a cependant montré que la fumée issue de la combustion du cannabis induisait le CYP1A2 de façon plus importante que le tabac.

L'impact de la consommation de cannabis inhalé chez les personnes traitées à la clozapine reste à évaluer. Comme la clozapine, la théophylline est un substrat du CYP1A2 et possède un index thérapeutique étroit. Par extrapolation, il existe des données lors de l'utilisation de la théophylline qui nous laissent croire que le cannabis inhalé pourrait effectivement avoir un impact clinique sur les concentrations sériques de clozapine. En effet, des chercheurs ont étudié les effets de la consommation de tabac et de cannabis inhalés, seuls ou en combinaison,

chez 14 personnes recevant de la théophylline par voie orale et chez 43 sujets contrôle. Les données ont montré une augmentation de la clairance de la théophylline à la fois chez les fumeurs de tabac et de cannabis et cet effet serait additif. L'induction de la clairance de la théophylline ne serait cliniquement significative que dans le cas où le patient fume au moins 2 joints par semaine. À l'inverse, la consommation occasionnelle d'un joint n'aurait pas d'effet à ce niveau.

Par ailleurs, plusieurs substances contenues dans le cannabis, soit le tétrahydrocannabinol (THC), le cannabidiol (CBD) et le cannabinol (CBN) ont des effets inhibiteurs des CYP1A1, CYP1A2 et CYP1B1 *in vitro*, qui peuvent donc théoriquement causer une augmentation de la concentration sérique de clozapine lors de la consommation par voie orale ainsi que lors de la présence sanguine de ses dérivés. L'utilisation de cannabis sous forme orale produit une interaction inverse à celle de la forme inhalée.

À l'arrêt du tabagisme ou de la consommation de cannabis inhalé, l'induction diminue après quelques jours et peut prendre de 2 à 4 semaines avant de disparaître. Il est généralement recommandé de diminuer la dose de clozapine de 10 % par jour durant 4 jours suivant l'arrêt du tabagisme (40 % au total), la concentration sérique de clozapine pouvant augmenter de 50 % à 70 %. Dans ces circonstances, un suivi plus étroit de l'efficacité et des effets indésirables doit être effectué. Les symptômes de sevrage à la nicotine apparaissent habituellement de 12 à 24 heures après la cessation du tabac. Ils peuvent être confondus avec certains symptômes psychiatriques.

Options pharmacologiques

Bupropion (Zyban^{MD}) : aucune interaction pharmacocinétique documentée avec la clozapine. Le bupropion est faiblement métabolisé par le CYP1A2 et le CYP3A4 et fortement métabolisé par le CYP2D6. Toutefois, considérant l'augmentation possible du risque de crises convulsives, son emploi doit se faire avec prudence. Son action dopaminergique peut exacerber les symptômes psychotiques.

Varénicline (Champix^{MD}) : non métabolisé par les cytochromes. Aucune interaction connue avec la clozapine.

En 2008, la FDA et Santé Canada émettaient un avis concernant l'apparition d'effets indésirables neuropsychiatriques graves incluant l'humeur dépressive, l'agitation, l'hostilité, le changement de comportement, les idées suicidaires, le suicide, ainsi que l'aggravation de troubles psychiatriques préexistants (préalablement diagnostiqués ou non) à la suite de l'emploi de la varénicline. Cette mise en garde mentionnait qu'une surveillance étroite s'impose chez les personnes aux prises avec des affections psychiatriques concomitantes, même si leur état est stable, ainsi que chez les personnes ayant des antécédents de symptômes psychiatriques. Depuis, cet avis a été mis à jour. En décembre 2016, la FDA s'est ravisée et a précisé que, bien que le risque d'effets neuropsychiatriques graves soit toujours présent, il est plus faible qu'initialement avancé. Cette mise à jour a été faite à la suite de la publication des résultats d'une large étude clinique et a permis le retrait de la mise en garde.

Considérant ce qui précède, l'emploi de la varénicline chez une clientèle atteinte d'un trouble mental est possible, mais elle doit être utilisée avec prudence.

Thérapie de remplacement de la nicotine (timbre, gomme, etc.) : la nicotine contenue dans les timbres, les gommes, les pastilles ou autres, ne cause pas d'interaction avec la clozapine.

En ce qui concerne la cigarette électronique (vapeuse), comme elle contient du polyéthylène glycol, le vapotage ne produit pas d'HPA (combustion) responsable de l'induction du CYP1A2. Donc, il n'y a aucune interaction entre la vapeuse et la clozapine. Une personne qui utilise la vapeuse en remplacement du tabac aura une augmentation de la concentration sérique et de l'effet de la clozapine.

Recommandations

Si une personne désire changer ses habitudes de consommation tabagique, elle devrait d'abord en parler à l'équipe traitante.

Si la personne cesse sa consommation tabagique et/ou de cannabis inhalé :

- Effectuer, si possible, un dosage sérique de la clozapine avant la cessation;
- Surveiller l'apparition des symptômes de sevrage à la nicotine : fatigue, irritabilité, étourdissements,

trouble du sommeil, toux, bouche sèche, trouble de concentration;

- Surveiller les symptômes de toxicité à la clozapine : somnolence, léthargie, confusion, agitation, délire, hallucinations, vision trouble, tachycardie, hypotension, dépression respiratoire, dyspnée;
- Diminuer la dose de clozapine de l'ordre de 40 % en 4 jours environ ou selon les particularités cliniques de la personne;
- Vérifier la concentration sérique de clozapine 5 à 7 jours après la dernière diminution de dose et, au besoin, par la suite (la cessation du tabagisme peut augmenter la concentration de clozapine de l'ordre de 50 %).

N.B. La caféine étant métabolisée par le CYP1A2, le tabagisme en diminue la concentration. À l'arrêt du tabagisme, la concentration de caféine pourrait augmenter de façon importante, pouvant doubler et même tripler. La caféine inhibe de façon proportionnelle à la dose le métabolisme de la clozapine via son inhibition au CYP1A2. Ainsi, à l'arrêt du tabac, la caféine augmenterait, ce qui, par conséquent, augmenterait les concentrations sériques de clozapine (tant par l'arrêt de l'induction du tabac que par l'inhibition de la caféine). Il est donc essentiel de bien connaître les habitudes de consommation des personnes utilisant la clozapine.

Si la personne commence à fumer :

- Surveiller l'apparition de signes et symptômes de décompensation psychotique;
- Vérifier la concentration sérique de clozapine, sachant que l'induction causée par le tabagisme peut diminuer la concentration de clozapine de 30 % à 75 %;
- Augmenter la dose de clozapine selon l'état clinique (un fumeur peut nécessiter une dose 50 % plus élevée).

12.1 Références

Anderson GD, Chan LN. *Pharmacokinetic Drug Interactions with Tobacco, Cannabinoids and Smoking Cessation Products*. Clin Pharmacokinet. 2016;55(11):1353-68.

Gardner MJ, Tornatore KM, Jusko WJ, Kanarkowski R. *Effects of Tobacco Smoking and Oral Contraceptive Use on Theophylline Disposition*. Br J Clin Pharmacol. 1983;16(3):271-80.

Kennedy WK, Jann MW, Kutscher EC. *Clinically Significant Drug Interactions with Atypical Antipsychotics*. CNS Drugs. 2013;27(12):1021-48.

Lowe EJ, Ackman ML. *Impact of Tobacco Smoking Cessation on Stable Clozapine or Olanzapine Treatment*. Ann Pharmacother. 2010;44(4):727-32.

ten Bokum EM, van de Oever HL, Radstake DW, Arbouw ME. *Clozapine Intoxication Due to Cessation of Smoking and Infection*. Neth J Med. 2015;73(7):345-7.

Yamaori S, Kushihara M, Yamamoto I, Watanabe K. *Characterization of Major Phytocannabinoids, Cannabidiol and Cannabinol, as Isoform-selective and Potent Inhibitors of Human CYP1 Enzymes*. Biochem Pharmacol. 2010;79(11):1691-8.

DOSAGE SÉRIQUE DE LA CLOZAPINE (CLOZAPINÉMIE)

13.1 Généralités

Le dosage sérique de la clozapine est toujours accompagné de celui de la norclozapine, son principal métabolite. Le monitoring de la clozapine permet d'optimiser le traitement, de minimiser les effets indésirables et de diminuer les risques de rechute. Il existe une corrélation entre la réponse au traitement et la concentration sérique de la clozapine. Ainsi, la concentration sérique de la clozapine est mieux corrélée aux effets thérapeutiques et indésirables que la dose. Le dosage de clozapine utilisé pour le suivi de l'efficacité fait uniquement référence à la mesure de la clozapinémie et non de l'addition de la clozapinémie et de la norclozapinémie.

L'impact clinique du dosage sérique de la norclozapine est peu documenté. La cytotoxicité de la norclozapine est jusqu'à dix fois supérieure à celle de la clozapine. La norclozapine est également associée à un risque accru de convulsions, de myocardite et de gain de poids, mais la sédation et l'hypotension sont moindres qu'avec la clozapine. Par ailleurs, certaines données rapportent que des concentrations plus élevées de norclozapine seraient associées à une meilleure performance de certaines tâches cognitives. De par sa longue demi-vie, les concentrations sériques de la norclozapine sont moins enclines aux variations journalières attribuables ou non à l'intervalle de prise. Le ratio clozapine/norclozapine n'est pas clairement défini, mais, en général, il demeure stable pour une même posologie (dose et fréquence) chez une même personne. Il peut toutefois augmenter lorsque le dosage sérique de la clozapine excède 1836 nmol/L. Certains auteurs suggèrent qu'un ratio supérieur à deux indique une saturation du métabolisme de la clozapine médié par le CYP1A2, permettant d'accroître les bénéfices et de minimiser le risque de survenue de certains effets indésirables. D'autres suggèrent qu'un changement du ratio clozapine/norclozapine peut indiquer une modification quelconque à la thérapie. Ainsi, une diminution rapide du ratio peut s'expliquer par une non-adhésion au traitement dans

les jours précédents le prélèvement ou par l'ajout d'un facteur ayant contribué à induire le métabolisme de la clozapine. En contrepartie, une augmentation significative du ratio peut indiquer qu'il s'agit d'un prélèvement effectué au pic plasmatique au lieu du creux ou qu'il y a eu ajout d'un inhibiteur du métabolisme tel que la fluvoxamine (voir la section 13.4.5).

La clozapinémie est indiquée :

- Pour optimiser le traitement;
- Pour vérifier l'adhésion au traitement;
- Lors de l'apparition d'effets indésirables;
- Lors de l'altération de l'état clinique (toxicité de la clozapine, infection);
- Pour valider l'effet d'une possible interaction.

Nous suggérons idéalement d'effectuer une clozapinémie chez toutes les personnes lors de l'atteinte d'une dose de 200 mg à 300 mg par jour et lors de l'atteinte de la dose thérapeutique ou juste avant sa sortie de l'établissement pour avoir une valeur de référence.

Valeurs de référence

La concentration sérique chez une personne peut varier dans le temps. L'ampleur de cette variation peut différer d'une personne à l'autre.

Il faut attendre de 5 à 7 jours après une augmentation de la dose avant d'effectuer le dosage afin que l'état d'équilibre soit atteint.

Les monographies rapportent que le taux de réponse se situe entre 52 % et 64 % si la concentration sérique atteint 1071 nmol/L. Le *AHFS Drug Information*, quant à lui, mentionne un effet thérapeutique lorsque la concentration se situe autour de 1834 nmol/L. Certaines personnes répondront à des concentrations sériques beaucoup plus faibles. Pour les personnes réfractaires qui tolèrent bien la médication, il ne faut pas hésiter à majorer les doses pour atteindre des

concentrations sériques au-delà des valeurs mentionnées précédemment.

Même si aucune limite supérieure n'a pu être déterminée à ce jour, il semble que le risque d'effets indésirables et de toxicité augmentent lorsque les valeurs de clozapinémie excèdent 2248 nmol/L (delirium, convulsions et iléus paralytique peuvent se produire en cas de surdosage, d'augmentation trop rapide ou lors d'interactions), le seuil critique étant de près de 3000 nmol/L. **Selon notre expérience clinique, certaines personnes tolèrent bien des clozapinémies supérieures à 2000 nmol/L. Il faut toujours se fier à l'état clinique de la personne (efficacité du traitement et présence d'effets indésirables). Chez ces personnes, on s'inquiètera des variations de clozapinémies qui divergent de leur intervalle de valeurs habituelles. Une surveillance accrue des effets indésirables est nécessaire lorsque des concentrations sériques élevées de clozapine sont requises pour optimiser la réponse.**

Les concentrations thérapeutiques de référence du laboratoire de l'Hôpital de l'Enfant-Jésus du CHU de Québec-Université Laval sont :

306–1 836 nmol/L
seuil critique : 3 058 nmol/L

Conversion du système international (nmol/L) au système américain (ng/ml) :

nmol/L x 0,327 = ng/ml

13.2 Facteurs faisant varier la clozapinémie

En plus de la variation individuelle du métabolisme de la clozapine, plusieurs autres facteurs peuvent influencer sa concentration sérique. Notons :

- Le genre : la concentration sérique moyenne pour une même dose chez la femme est plus élevée que chez l'homme, de l'ordre de 43 %;
- L'âge : les concentrations sériques augmentent avec l'âge par la diminution du métabolisme et de l'élimination;
- Le tabagisme : diminue la concentration sérique jusqu'à 50 % (voir les sections 11 et 12);

En clinique, lors de circonstances particulières, par exemple, lors d'une infection ou d'une variation de l'état de conscience, il importe de revalider le statut tabagique;

- La caféine : augmente la concentration sérique (voir la section 11);
- L'horaire d'administration : pour une même dose, la concentration sérique sera de 20 % à 25 % plus élevée si elle est administrée en prise unique au coucher plutôt que deux fois par jour;
- Le temps de prélèvement : on doit effectuer le prélèvement 12 heures après la dernière prise de clozapine. La concentration sérique de clozapine diminue d'environ 6 % par heure si le prélèvement est supérieur à 12 heures postdose et augmente d'environ 6 % par heure si le prélèvement est inférieur à 12 heures postdose;
- Les interactions médicamenteuses ou autres (voir la section 11);
- L'infection et l'inflammation : la concentration sérique de clozapine pourrait augmenter avec ou sans symptômes de toxicité (voir la section 13.4).

13.3 Prélèvement sanguin pour les clozapinémies

- Le prélèvement doit toujours se faire 12 heures postdose. Idéalement, l'heure de la dernière prise de clozapine devrait être inscrite sur la feuille de prélèvement. Pour une personne prenant une dose de clozapine le matin, il est important de retarder la prise après le prélèvement. Il est à noter que pour obtenir une interprétation valide de la clozapinémie, le prélèvement doit se faire 5 jours après le dernier changement de dose soit lors de l'atteinte de l'état d'équilibre.
- Utiliser un tube rouge SANS gel. Si un tube Greiner est utilisé, prendre uniquement un tube à bouchon lavande.
- Inscrire l'heure du prélèvement.
- Les clozapinémies de l'IUSMQ sont actuellement effectuées quelques fois par semaine au laboratoire du CHU de Québec-Université Laval; **par conséquent, il n'est pas possible de les demander en STAT.**

- La clozapinémie ne peut pas se faire par microméthode dans les laboratoires québécois actuellement.

13.4 Infection et clozapine

13.4.1 Mécanisme

En général, lors d'une infection chez des personnes utilisant ou non la clozapine, il se produit une augmentation des leucocytes. Dans de rares cas, une diminution des globules blancs, plus spécifiquement des neutrophiles, peut être expliquée par d'autres raisons que la prise de clozapine. En effet, une neutropénie peut se présenter lors d'une infection virale, bactérienne ou fongique, ce qui peut compliquer l'interprétation des résultats de la formule sanguine des personnes prenant de la clozapine.

Lors d'une infection virale, les différents mécanismes de neutropénie possiblement en cause sont la diminution de la production des neutrophiles au niveau de la moelle osseuse ou leur destruction en périphérie par l'atteinte directe des cellules par les virus, par apoptose, par l'action de cytokines pro-inflammatoires ou par des changements induits dans l'environnement de la moelle osseuse. Bien que la présence d'un virus puisse initialement augmenter le nombre de leucocytes pour faire face à l'infection, lorsque la situation persiste, la production des leucocytes à la moelle osseuse pourrait être altérée. La capacité de l'organisme à faire face à l'infection serait alors diminuée.

13.4.2 Antibiotiques

Certains antibiotiques peuvent influencer le risque de neutropénie. Lors d'une infection, l'indication, le risque d'interactions médicamenteuses, le risque d'allongement du QTc ainsi que le profil neutropénique de la personne doivent être pris en considération.

En pratique, pour ces raisons, l'utilisation des pénicillines, des céphalosporines et de la doxycycline est préconisée lorsque possible.

13.4.3 Prise en charge des personnes avec une infection

La prise de clozapine prédispose aux infections par différents mécanismes tels que l'effet cytotoxique direct sur les neutrophiles, l'état d'hyperglycémie qu'elle peut induire et les effets indésirables de sialorrhée et d'hypomotilité gastro-intestinale qui augmentent le risque de

développer une infection respiratoire. L'infection la plus fréquente rapportée est de type respiratoire, soit dans environ 57 % des cas. Lors de la prise en charge, il faut noter que bien que la fièvre puisse indiquer la présence d'une infection, elle constitue également un effet indésirable intrinsèque de la clozapine, survenant principalement en début de traitement (voir la section 10).

13.4.4 Augmentation des concentrations sériques lors d'infections

Lors de symptômes infectieux, il est possible que les clozapinémies augmentent. Lors de processus infectieux ou inflammatoires, la libération de médiateurs inflammatoires (IL-6, TNF-alpha, interferon) peut provoquer une inhibition jusqu'à 90 % du CYP1A2, principale enzyme responsable de l'élimination de la clozapine. Il peut survenir alors une augmentation des clozapinémies et des norclozapinémies. En contrepartie, il peut y avoir une augmentation des protéines sériques (alpha-1 glycoprotéines) chez certaines personnes, ce qui augmente la fraction liée du médicament. Ainsi, une augmentation de la clozapinémie peut être observée sans augmentation de la fraction libre, cette dernière étant responsable de son effet clinique. La résultante clinique réelle de cette augmentation de la clozapinémie est imprévisible. En effet, certaines personnes développeront une toxicité à la clozapine et d'autres non. Il est donc essentiel d'accroître la surveillance clinique en pareille situation et d'évaluer régulièrement la nécessité de moduler la dose de clozapine. Par ailleurs, il faut aussi s'assurer qu'il n'y ait pas d'interaction médicamenteuse pouvant expliquer une diminution du métabolisme de la clozapine, donc une augmentation de sa concentration sérique.

Selon une étude de rapports de cas, 11 personnes sur 40 ont présenté des symptômes de toxicité en lien avec l'augmentation de la clozapinémie lors d'un processus infectieux, mais aucun décès n'a été rapporté. Dans tous les cas, la réduction des doses ou la suspension de la clozapine a permis une résolution de la toxicité en quelques jours ou semaines. Il est intéressant de noter que, dans 25 % à 30 % des cas rapportés, les personnes n'ont subi ni fièvre ni diminution des leucocytes.

En clinique, les augmentations de clozapinémies lors d'une infection sont fréquentes. Un suivi plus étroit est effectué et des ajustements de dose peuvent être nécessaires. L'état clinique de la personne prévaut dans tous les cas.

13.4.5 Clozapine et fluvoxamine

La clozapine est métabolisée par les CYP1A2, CYP3A4 et CYP2D6, principalement via le CYP1A2. Ceux-ci peuvent être inductibles ou inhibés par des médicaments ou autres substances. La fluvoxamine étant un puissant inhibiteur du CYP1A2, des cliniciens se sont intéressés à l'interaction fluvoxamine/clozapine afin de vérifier si l'impact sur la clozapinémie ou la modification du ratio clozapine/norclozapine pourrait augmenter la réponse clinique ou modifier le profil des effets indésirables de la clozapine. En effet, la fluvoxamine à 50 mg/jour peut augmenter jusqu'à 5 à 6 fois la concentration sérique de clozapine; certains cas rapportés vont jusqu'à 10 fois. À une dose de fluvoxamine supérieure à 50 mg/jour, sa pharmacocinétique est non linéaire et peut inhiber d'autres CYP. La demi-vie de la clozapine pourrait ainsi être augmentée jusqu'à 370 % lorsque les deux médicaments sont utilisés en concomitance.

À l'heure actuelle, la littérature ne permet pas de statuer sur la balance des risques versus les bénéfices de cette interaction en clinique, l'évidence étant limitée par les études disponibles et la grande imprévisibilité de l'interaction. Cela est corroboré par notre expérience clinique. Ainsi, si cette association est envisagée, la prudence est suggérée, l'effet net de l'inhibition étant très variable selon les individus.

Voici les hypothèses et les motifs qui pourraient justifier l'utilisation de cette association :

- Chez certaines personnes, malgré une augmentation des doses de clozapine, la clozapinémie n'augmente pas de façon proportionnelle à la dose. L'utilisation de la fluvoxamine pourrait être envisagée afin d'augmenter l'efficacité sans avoir à dépasser la dose maximale de clozapine autorisée par les monographies.
- Chez certaines personnes, la présence d'effets indésirables possiblement imputables à la norclozapine limite l'augmentation de la dose de clozapine. La modification du ratio clozapine/norclozapine par la fluvoxamine pourrait permettre une augmentation de la clozapinémie.
- Le ratio clozapine/norclozapine est à peu près égal ou même inversé chez certaines personnes. Dans l'hypothèse où la norclozapine pourrait être responsable des convulsions et du gain de poids par son action antagoniste 5-HT_{2C}, il pourrait être intéressant d'utiliser la fluvoxamine pour modifier le ratio en faveur de la clozapinémie. De plus, la modification du ratio clozapine/norclozapine

pourrait diminuer la fréquence des effets indésirables métaboliques.

- Une plus longue demi-vie de la clozapine pourrait avoir un effet protecteur lors d'une non-adhésion au traitement ou de perte d'effet en fin de dose, particulièrement chez les personnes qui prennent une dose unique quotidienne.

Cette pratique n'est utilisée que très rarement à l'installation IUSMQ, les motifs étant le manque de contrôle que nous avons sur l'adhésion au traitement médicamenteux, la variation du statut tabagique et la consommation de substances illicites. En effet, ces variables compliquent suffisamment le traitement à la clozapine sans exposer la personne à un risque supplémentaire de variation importante de sa clozapinémie.

Lorsque la fluvoxamine a été utilisée, différents facteurs ont été pris en considération selon la littérature et notre expérience clinique :

- Cette option a été envisagée uniquement chez les non-répondeurs et chez les personnes dont l'utilisation de la clozapine est remise en question en raison des effets indésirables.
- La hausse du ratio clozapine/norclozapine augmenterait la sédation et l'hypotension orthostatique. Une attention particulière doit être portée aux signes vitaux.
- Certains effets indésirables ont été associés à la coadministration fluvoxamine/clozapine : apparition de réactions extrapyramidales, étourdissements, détérioration de l'état psychotique, hypotension, ataxie, etc.
- L'adhésion médicamenteuse est importante.
- Les habitudes de vie (tabac, café) doivent être validées régulièrement.
- Il est suggéré de débiter la fluvoxamine à 25 mg/jour, voire à 12,5 mg/jour et d'augmenter de 25 mg aux 2 semaines seulement après avoir reçu un résultat de clozapinémie faite 10 jours après le début ou la hausse de la fluvoxamine.
- Si la fluvoxamine est utilisée uniquement pour modifier le ratio clozapine/norclozapine, il est suggéré de ne pas dépasser une dose de 50 mg/jour à 100 mg/jour.
- Des clozapinémies fréquentes doivent être effectuées.

13.5 Références

- Bjornson BH, McIntyre AP, Harvey JM, Tauber AI. *Studies of the Effects of Trimethoprim and Sulfamethoxazole on Human Granulopoiesis*. Am J Hematol. 1986;23(1):1-7.
- Bogers JP, Bui H, Herruer M, Cohen D. *Capillary Compared to Venous Blood Sampling in Clozapine Treatment: Patients' and Healthcare Practitioners' Experiences with a Point-of-care Device*. Eur Neuropsychopharmacol. 2015;25(3):319-24.
- Bourgeon RD-G, P. *Description de l'utilisation et de la pertinence de la clozapinémie pour une patientèle adulte et pédiatrique de deux centres hospitaliers universitaires de Québec*. Pharmactuel. 2017;volume 50, numéro 3.
- Clark SR, Warren NS, Kim G, Jankowiak D, Schubert KO, Kisely S, et al. *Elevated Clozapine Levels Associated with Infection: A Systematic Review*. Schizophr Res. 2018;192:50-6.
- Couchman L, Bowskill SV, Handley S, Patel MX, Flanagan RJ. *Plasma Clozapine and Norclozapine in Relation to Prescribed Dose and Other Factors in Patients Aged <18 years: Data from a Therapeutic Drug Monitoring Service, 1994-2010*. Early Interv Psychiatry. 2013;7(2):122-30.
- Darling P, Huthwaite MA. *Infection-associated Clozapine Toxicity*. Clin Schizophr Relat Psychoses. 2011;5(3):159-60.
- Espnes KA, Heimdal KO, Spigset O. *A Puzzling Case of Increased Serum Clozapine Levels in a Patient with Inflammation and Infection*. Ther Drug Monit. 2012;34(5):489-92.
- Goossen RB, Freeman DJ, Satchell AM, Urquhart BL. *Monitoring Clozapine: Are Fingerprick Blood and Plasma Clozapine Levels Equivalent to Arm Venipuncture Blood and Plasma Levels?* Ther Drug Monit. 2003;25(4):469-72.
- Hefner G, Shams ME, Unterecker S, Falter T, Hiemke C. *Inflammation and Psychotropic Drugs: The Relationship Between C-reactive Protein and Antipsychotic Drug Levels*. Psychopharmacology (Berl). 2016;233(9):1695-705.
- Légaré N, Grégoire CA, De Benedictis L, Dumais A. *Increasing the Clozapine: Norclozapine Ratio with Co-administration of Fluvoxamine to Enhance Efficacy and Minimize Side Effects of Clozapine Therapy*. Med Hypotheses. 2013;80(6):689-91.
- Lu ML, Chen TT, Kuo PH, Hsu CC, Chen CH. *Effects of Adjunctive Fluvoxamine on Metabolic Parameters and Psychopathology in Clozapine-treated Patients with Schizophrenia: A 12-week, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study*. Schizophr Res. 2018;193:126-33.
- Papetti F, Morel-Pingault V, Buisse V, Maziere L, Banayan M, Thaubly S, et al. *[Clozapine-resistant Schizophrenia Related to an Increased Metabolism and Benefit of Fluvoxamine: Four Case Reports]*. Encephale. 2007;33(5):811-8.
- Polcwiartek C, Nielsen J. *The Clinical Potentials of Adjunctive Fluvoxamine to Clozapine Treatment: a Systematic Review*. Psychopharmacology (Berl). 2016;233(5):741-50.
- Rajji TK, Mulsant BH, Davies S, Kalache SM, Tsoutsoulas C, Pollock BG, et al. *Prediction of Working Memory Performance in Schizophrenia by Plasma Ratio of Clozapine to N-desmethylclozapine*. Am J Psychiatry. 2015;172(6):579-85.
- Rajji TK, Uchida H, Ismail Z, Ng W, Mamo DC, Remington G, et al. *Clozapine and Global Cognition in Schizophrenia*. J Clin Psychopharmacol. 2010;30(4):431-6.
- Rajkumar AP, Poonkuzhali B, Kuruvilla A, Jacob M, Jacob KS. *Clinical Predictors of Serum Clozapine Levels in Patients with Treatment-resistant Schizophrenia*. 2013;28(1):50-6.
- Remington G, Agid O, Foussias G, Ferguson L, McDonald K, Powell V. *Clozapine and Therapeutic Drug Monitoring: Is there Sufficient Evidence for an Upper Threshold?* Psychopharmacology (Berl). 2013;225(3):505-18.
- Shuman M, Lee Demler T, Trigoboff E, Opler LA. *Hematologic Impact of Antibiotic Administration on Patients Taking Clozapine*. Innov Clin Neurosci. 2012;9(11-12):18-30.
- Stark A, Scott J. *A Review of the Use of Clozapine Levels to Guide Treatment and Determine Cause of Death*. Aust N Z J Psychiatry. 2012;46(9):816-25.
- Thornton AE, Procyshyn RM, Barr AM, MacEwan GW, Honer WG. *Cognition and Plasma Ratio of Clozapine to N-desmethylclozapine in Patients With Clozapine-Resistant Schizophrenia*. Am J Psychiatry. 2015;172(12):1259.

SISMOTHÉRAPIE (ECT)

L'utilisation des ECT a été envisagée lors d'une réponse partielle à la clozapine. Dans les études, principalement de cas anecdotiques, les ECT sont ajoutés une fois la résistance à la clozapine confirmée, c'est-à-dire lors d'un traitement d'au moins 12 semaines à concentration stable d'au moins 1070 nmol/L. Les ECT agiraient, entre autres, en augmentant la perméabilité de la barrière hématoencéphalique, ce qui faciliterait le passage au SNC de molécules plus grosses, dont la clozapine. Dans les études récentes, le nombre de traitements d'ECT moyen requis est de 10 à 13 au total, la majorité à fréquence de trois fois par semaine. Il ne serait pas nécessaire d'apporter des modifications aux heures d'administration de la clozapine. La combinaison des ECT et de la clozapine permettrait un gain d'efficacité significatif, et ce, dans toutes les études. Un des avantages de la combinaison est un début d'action rapide, observable après une à deux semaines.

La diminution du seuil de convulsion associée à la clozapine et le risque de prolongation de la période de convulsions durant les ECT ne sont pas des contre-indications à cette combinaison. Il est à noter qu'il n'y aurait pas de différence en ce qui concerne les effets indésirables généralement attribuables à la clozapine, notamment l'hypersalivation et les troubles gastro-intestinaux. On observe toutefois une augmentation significative des céphalées, de la tachycardie et des pertes de mémoire temporaires dans le groupe ECT en combinaison avec la clozapine. Les ECT n'auraient pas non plus d'effets sur la clozapinémie. La plupart des études ne font pas mention de la persistance de l'efficacité et ne mentionnent pas de suivi à long terme. Aucune information sur l'utilisation des ECT d'entretien n'est rapportée dans la littérature.

14.1 Références

- Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. *Augmentation of Clozapine With ECT: Observations from India*. *Am J Psychiatry*. 2015;172(5):487.
- Grover S, Hazari N, Kate N. *Combined Use of Clozapine and ECT: A Review*. *Acta Neuropsychiatr*. 2015;27(3):131-42.
- Kim HS, Kim SH, Lee NY, Youn T, Lee JH, Chung S, et al. *Effectiveness of Electroconvulsive Therapy Augmentation on Clozapine-resistant Schizophrenia*. *Psychiatry Investig*. 2017;14(1):58-62.
- Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. *Augmentation of Clozapine with Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Schizophr Res*. 2016;171(1-3):215-24.
- Wang G, Zheng W, Li XB, Wang SB, Cai DB, Yang XH, et al. *ECT Augmentation of Clozapine for Clozapine-resistant Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. *J Psychiatr Res*. 2018;105:23-32.

15.1 Clozapine et trouble obsessionnel-compulsif (TOC)

Les personnes atteintes de schizophrénie présentent une prévalence de symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC) de 10 % à 64 % et de TOC de 7,8 % à 29,8 %. L'utilisation de la clozapine peut modifier ce risque. Selon les études, il s'agit de l'antipsychotique le plus à risque d'induire cet effet indésirable. Par contre, chez les personnes atteintes de schizophrénie et de SOC/TOC traitées avec la clozapine, les symptômes obsessionnels-compulsifs peuvent se détériorer, s'améliorer ou demeurer stables. Les symptômes peuvent se résorber spontanément ou s'atténuer lors d'une diminution de dose ou lors de l'ajout d'un traitement usuel. Les propriétés antisérotoninergiques de la clozapine, notamment l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{1C}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, pourraient être mises en cause dans l'étiologie des SOC. La sévérité de la schizophrénie, l'utilisation de doses plus élevées de clozapine et la durée d'utilisation sont des facteurs qui pourraient faire varier le risque. Par exemple, la durée d'apparition du TOC varie entre deux semaines et huit ans. Une étude rapporte que les symptômes de SOC/TOC induits par la clozapine sont apparus au cours ou à la suite de la résolution des symptômes psychotiques. Les études suggèrent aussi que le risque de suicide est augmenté chez les personnes atteintes de schizophrénie qui présentent des SOC. La clozapine a un effet bénéfique sur la prévention du suicide, mais cet effet positif serait diminué chez les personnes présentant des SOC.

15.2 Clozapine et traitements de chimiothérapie

L'utilisation de la clozapine lors de traitements de chimiothérapie n'est pas contre-indiquée. Il est important de considérer le risque beaucoup plus élevé de myélosuppression en lien avec la chimiothérapie que celui possible avec la clozapine. De plus, la clozapine

n'est pas un agent immunosuppresseur. Le risque de myélotoxicité doit être pris en considération conjointement par la personne traitée avec la clozapine (famille ou mandataire) et les équipes d'oncologie et de psychiatrie. Le ratio risques/bénéfices doit donc être évalué, car pour plusieurs personnes, l'arrêt de la clozapine serait dommageable.

Notre expérience montre que la clozapine est poursuivie avec un suivi des formules sanguines adapté aux risques encourus. Lors de cette situation, les équipes traitantes doivent s'assurer qu'un suivi sécuritaire (fièvre, signes d'infection, etc.) soit mis en place.

En pratique, le réseau de surveillance concerné doit être informé du début des traitements de chimiothérapie. Si celle-ci est connue comme pouvant être myélosuppressive, une demande de statut particulier devra être effectuée (pour informations supplémentaires, voir la section 6.7.2). Dans certains cas, des valeurs de seuil de zéro (0,0) pour les globules blancs et les neutrophiles pourraient s'appliquer. La fréquence des formules sanguines et l'utilisation du filgrastim doivent être discutées par les équipes traitantes en tenant compte des valeurs sanguines et de la toxicité hématologique de la chimiothérapie offerte. Lorsque les traitements de chimiothérapie prennent fin, le réseau doit en être informé. La poursuite du suivi hématologique est faite selon les recommandations des hématologues.

15.3 Clozapine et grande chaleur

Hormis les risques de déshydratation associés à une période de grande chaleur, tous les antipsychotiques nuisent à la régulation de la température corporelle par le blocage de la dopamine au niveau de l'hypothalamus et par leurs propriétés antimuscariniques. De plus, en raison de ses propriétés anticholinergiques, la clozapine diminue la transpiration, empêchant ainsi le corps d'éliminer la chaleur par les pores de peau. En période de grande chaleur ou même lors d'une activité physique de grande intensité, les personnes traitées avec la

clozapine pourraient voir leur température corporelle s'élever davantage. La prévention de la déshydratation est d'autant plus importante afin de limiter les effets indésirables de la clozapine pouvant être accentués tels que la constipation ou la baisse de la tension artérielle. Par ailleurs, les personnes traitées avec des antipsychotiques doivent être sensibilisées au fait que leur médication pourrait nuire à la régulation de leur température corporelle. En période de grande chaleur, il devrait leur être rappelé de limiter les périodes passées à l'extérieur, de fréquenter des lieux climatisés (si possible), de ne pas sortir dehors durant les moments les plus chauds de la journée, de diminuer l'activité physique, d'augmenter leur apport en eau et de consommer des aliments riches en sel pour compenser les déséquilibres ioniques.

Signes/symptômes laissant soupçonner un coup de chaleur

Signes précurseurs courants :

- Vertiges, étourdissements, faiblesse, maladresse et mauvaise coordination;
- Fatigue, céphalée, vision brouillée;
- Douleur musculaire;
- Nausées et vomissements;
- Augmentation de la température corporelle (non ressentie par la personne).

Signes d'un coup de chaleur :

- Peau chaude, rouge et parfois sèche;
- Absence possible de transpiration;
- Confusion, désorientation;
- Comportements inappropriés, impatience, jugement altéré;
- Pouls et fréquence respiratoire élevés;
- Variation de la tension artérielle;
- Température corporelle pouvant atteindre plus de 40°C;
- Convulsion et coma.

Prise en charge d'une personne prenant de la clozapine et souffrant d'un coup de chaleur

- Appeler les services d'urgence;
- En attendant le transport à l'urgence :
 - Appliquer de l'eau froide ou de la glace sur la peau de la personne;
 - Recourir à l'utilisation d'un ventilateur;
 - **Éviter** de masser vigoureusement la peau ou de vaporiser de l'eau sur celle-ci, car cela empêche la vasoconstriction, ce qui pourrait nuire à la thermorégulation.

Il est à noter que la prise en charge rapide de la personne est cruciale pour améliorer ses chances de survie, le taux de mortalité pouvant atteindre plus de 50 %.

Poursuite du traitement de la clozapine

Il n'est pas établi clairement si la clozapine devrait être cessée ou poursuivie lorsqu'un coup de chaleur est suspecté. Par contre, une fois la personne prise en charge par les soins d'urgence, la clozapine pourrait être poursuivie ou reprise. Cependant, la situation doit être individualisée selon l'état clinique.

15.4 Références

Hoffmann MS, Oliveira LM, Rodrigues Lobato MI et coll. *Heat Stroke during Long-term Clozapine Treatment: Should We Be Concerned about Hot Weather ?* Trends Psychiatry Psychother. 2016;38(1)-56-59.

Kerwin RW, Osborne S, Sainz-Fuertes R. *Heat Stroke in Schizophrenia during Clozapine Treatment: Rapid Recognition and Management.* Psychopharm. Journal of Psychopharmacology. 2004; 18(1). 121-123.

Deodhar JK, Prabhash K, Agarwal JP, Chaturvedi P. *Clozapine and cancer treatment: Adding to the Experience and Evidence.* Indian J Psychiatry. 2014;56(2):191-3.

Grillault Laroche D, Gaillard A. *Induced Obsessive Compulsive Symptoms (OCS) in Schizophrenia Patients under Atypical 2 Antipsychotics (AAPs): Review and Hypotheses.* Psychiatry Res. 2016;246:119-28.

Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. *Relationship of Obsessive Compulsive Symptoms/ Disorder with Clozapine: A Retrospective Study from a Multispeciality Tertiary Care Centre.* Asian J Psychiatr. 2015;15:56-61.

Lally J, Tully J, Robertson D, Stubbs B, Gaughran F, MacCabe JH. *Augmentation of Clozapine with Electroconvulsive Therapy in Treatment Resistant Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis*. Schizophr Res. 2016;171(1-3):215-24.

Pakhre A, Krishnan A, Pattanayak RD, Khandelwal SK. *Use of Clozapine alongside Chemotherapy in a Treatment-resistant Bipolar Disorder Patient with Ovarian Carcinoma: A case Report and Brief Review*. Indian J Psychiatry. 2016;58(4):462-6.

Sankaranarayanan A, Mulchandani M, Tirupati S. *Clozapine, Cancer Chemotherapy and Neutropenia - Dilemmas in Management*. Psychiatr Danub. 2013;25(4):419-22.

Szmulewicz AG, Smith JM, Valerio MP. *Suicidality in Clozapine-treated Patients with Schizophrenia: Role of Obsessive-compulsive Symptoms*. Psychiatry Res. 2015;230(1):50-5.

Szmulewicz AG, Valerio MP, Smith JM. *Obsessive-compulsive Symptoms in Adjunctive Therapy with Lamotrigine in Clozapine-medicated Patients*. Schizophr Res. 2015;166(1-3):364-5.

Wimberley T, MacCabe JH, Laursen TM, Sørensen HJ, Astrup A, Horsdal HT, et al. *Mortality and Self-Harm in Association With Clozapine in Treatment-Resistant Schizophrenia*. Am J Psychiatry. 2017;174(10):990-8.

Yoshimura B, Yada Y, So R, Takaki M, Yamada N. *The Critical Treatment Window of Clozapine in Treatment-resistant Schizophrenia: Secondary Analysis of an Observational Study*. Psychiatry Res. 2017;250:65-70.

Zheng W, Xiang YT, Yang XH, Xiang YQ, de Leon J. *Clozapine Augmentation With Antiepileptic Drugs for Treatment-resistant Schizophrenia: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials*. J Clin Psychiatry. 2017;78(5):e498-e505.

16

SECTION À L'INTENTION DU PERSONNEL INFIRMIER

16.1 Prélèvement sanguin

16.1.1 Prélèvement pour la formule sanguine complète (FSC)

Le patient n'a pas besoin d'être à jeun pour une FSC.

Le prélèvement sanguin peut s'effectuer à tout moment de la journée. Habituellement, le prélèvement est effectué le matin. Toutefois, il y a une variation circadienne (durant la journée) du nombre de globules blancs; ils tendent à augmenter légèrement en après-midi ou en soirée. Pour certaines personnes, afin d'éviter des codes jaunes fréquents, le prélèvement sanguin sera effectué de routine en après-midi.

Le prélèvement capillaire (microméthode) peut s'avérer une alternative intéressante dans certains cas. Le prélèvement d'une petite quantité de sang s'effectue sur le bout d'un doigt.

16.1.2 Prélèvement sanguin pour une clozapinémie (dosage sérique de la clozapine)

Pour la clozapinémie, on doit respecter un intervalle de 12 heures entre la dernière prise de clozapine et le prélèvement sanguin. Il faut toujours ajuster le moment du prélèvement sanguin selon la dernière dose de clozapine reçue, et non pas devancer la dose du coucher. Pour plus d'informations sur la clozapinémie, voir la section 13.

La clozapinémie ne peut pas être faite par microméthode dans les laboratoires québécois actuellement.

L'heure de la prise de la dernière dose et l'heure du prélèvement doivent être inscrites sur la feuille de réquisition.

16.1.3 Feuilles de réquisition

Il faut inscrire sur la feuille de réquisition l'information servant à identifier le réseau de surveillance, soit «Gen-clozapine», «RASC» ou «AA-clozapine» selon la marque de commerce utilisée ainsi que l'heure du prélèvement. La pharmacie et le réseau de surveillance hématologique recevront une copie du résultat de la FSC.

16.2 Suivi clinique infirmier

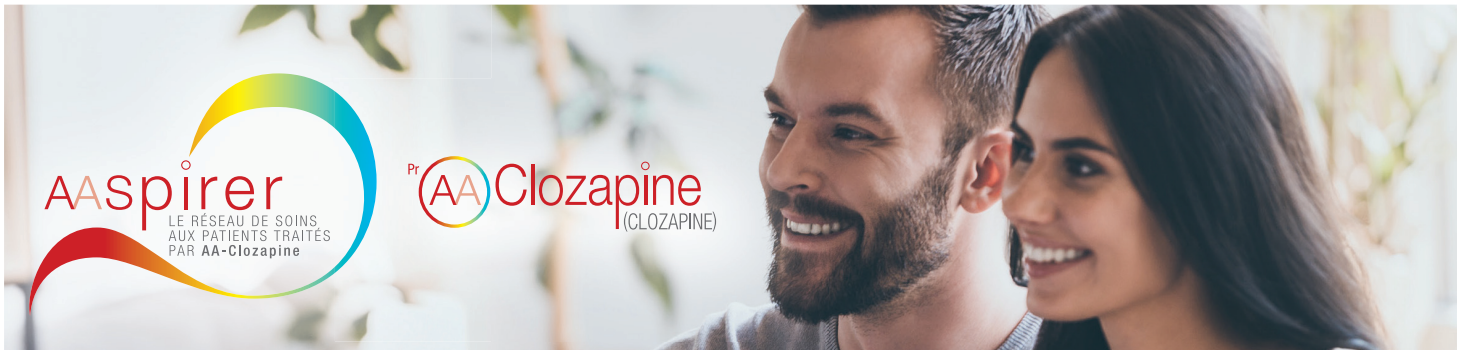
Le suivi clinique infirmier d'une personne qui reçoit de la clozapine consiste, entre autres, à :

- Appliquer le protocole de surveillance suggéré dans le guide au tableau 1. Toutefois, nous suggérons un suivi plus fréquent des signes vitaux que celui inclus dans le protocole (voir le tableau 5 à la page suivante);
- Reconnaître les effets indésirables de la médication. Cet aspect est particulièrement important pour la clozapine dont les nombreux effets indésirables surviennent surtout en début de traitement, période durant laquelle la collaboration de la personne peut être précaire et le soutien de l'équipe traitante essentiel à la poursuite du traitement pour un essai valable. Voir la section 10;
- Porter une attention particulière à toute modification de l'état clinique général (essoufflement, tachycardie, hypotension, constipation, etc.) et aviser le médecin;
- Porter une attention particulière à l'apparition de fièvre, de symptômes pseudogrippaux ou de signes d'infection. La présence d'un de ces symptômes signifie que la personne est en «code jaune» et une FSC deux fois par semaine sera requise. Dans le cas d'une personne hospitalisée, aviser le médecin et le pharmacien à la distribution;
- Vérifier l'adhésion.

TABLEAU 5 — FRÉQUENCE SUGGÉRÉE DE SURVEILLANCE DES SIGNES VITAUX

	Début de clozapine	Période d'ajustement de la dose ou ajout d'un médicament interactif	Après atteinte d'une dose stable
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tension artérielle en position couchée/debout ▪ Pouls ▪ Température ▪ Présence de signes et symptômes d'infection 	<p>1 h avant la 1^{re} dose et à toutes les heures, pendant les 3 h qui suivent</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 2 fois/jour (de préférence à la même heure) ▪ ou plus, si nécessaire 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon jugement clinique (suggestion : 1 fois/semaine)

ANNEXES



RÉFÉRENCE RAPIDE EN HÉMATOLOGIE

VERT	JAUNE CLIGNOTANT	JAUNE	ROUGE
<p>Leucocytes $> 3,5 \times 10^9/L$ et neutrophiles $> 2,0 \times 10^9/L$</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Poursuivre le traitement par AA-Clozapine. ■ Effectuer un suivi du patient à une fréquence déterminée. 	<p>Une ou plusieurs chutes du nombre de leucocytes totalisant $3,0 \times 10^9/L$ au cours des 4 semaines précédentes pour tomber au-dessous de $< 4,0 \times 10^9/L$ et/ou une ou plusieurs chutes du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles totalisant $1,5 \times 10^9/L$ au cours des 4 semaines précédentes pour tomber au-dessous de $< 2,5 \times 10^9/L$.</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Poursuivre le traitement par AA-Clozapine. ■ Vérifier la formule sanguine au moins deux fois par semaine jusqu'au retour dans la zone verte. ■ Évaluer la présence de symptômes ou de signes d'infection jusqu'au retour dans la zone verte. 	<p>Leucocytes $< 3,5 \times 10^9/L$ et/ou neutrophiles $< 2,0 \times 10^9/L$</p>	<p>Leucocytes $< 2,0 \times 10^9/L$ et/ou neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ Confirmer les résultats à l'aide d'un autre hémogramme. ■ Interrompre le traitement par AA-Clozapine si les résultats dans la zone rouge sont confirmés. ■ Faire un suivi au moins deux fois par semaine jusqu'au retour dans la zone verte. ■ Déterminer la présence de symptômes ou de signes d'infection. ■ Si le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles est inférieur à $0,5 \times 10^9/L$, nous recommandons un isolement préventif et une surveillance étroite. ■ Un statut d'interdiction de reprise du traitement sera assigné à ce patient. Le traitement ne peut pas être réinstauré à moins que le patient n'ait fait l'objet d'une évaluation du Programme de gestion des risques d'AA-Clozapine. Les patients traités par clozapine depuis > 6 mois ayant fait récemment l'objet d'alertes rouges pourraient être des candidats à des paramètres de surveillance moins élevés. Veuillez consulter le Programme de gestion des risques d'AA-Clozapine.

REMARQUES :

- Si le patient présente des symptômes pseudogrippaux, nous recommandons de vérifier sa formule sanguine au moins deux fois par semaine jusqu'à la résolution des symptômes, quels que soient ses antécédents thérapeutiques par la clozapine.
- En raison du rythme diurne normal des neutrophiles, les concentrations de neutrophiles pourraient être plus élevées l'après-midi et le soir, que le matin. Nous recommandons que les prises de sang pour analyses hématologiques soient faites au moins 4 à 5 heures après le réveil.
- Au départ, le traitement par la clozapine doit être administré à faible dose (12,5 à 25 mg/jour). Lorsque le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à raison de hausses quotidiennes de 25 à 50 mg, jusqu'à ce que la dose cible de 300 à 450 mg/jour

- soit atteinte au bout d'une période de deux semaines. Certains patients très vulnérables, comme les patients âgés, peuvent avoir besoin d'une dose moins élevée.
- Lorsque l'on prévoit mettre fin au traitement, la dose doit être réduite graduellement sur une période de 1 semaine à 2 semaines. Lorsque le traitement doit être interrompu subitement, il faut surveiller de près tout signe de psychose de rebond ou de décompensation rapide chez le patient.
 - Les patients qui doivent interrompre le traitement par clozapine pendant 48 heures doivent redémarrer leur traitement avec une dose de 12,5 mg une fois ou deux fois par jour. Lorsque le traitement est bien toléré, il peut être augmenté graduellement avec prudence jusqu'à ce que la dose thérapeutique antérieure soit atteinte.



www.aaspirer.ca
aaspirer@aapharma.ca

Téléphone: 1.877.276.2569
Télécopieur: 1.866.836.6778

Tél. : 1 866 501-3338
Télé. : 1 800 497-9592



GenCAR
Gen-Clozapine Accès-Réseau
Pour un suivi en confiance

DIRECTIVES HÉMATOLOGIQUES*

Statut d'alerte de sécurité clinique

Mesures à prendre

<p>STATUT VERT</p> <p>GB $\geq 3,5 \times 10^9/L$ Neutros $\geq 2,0 \times 10^9/L$</p>	<p>Poursuivre la thérapie avec clozapine.</p> <p>Effectuer une FSC et un différentiel en laboratoire toutes les semaines, aux 2 semaines ou aux 4 semaines.</p> <p>La pharmacie continue à livrer la clozapine toutes les semaines, aux 2 semaines ou aux 4 semaines.</p>
<p>STATUT JAUNE</p> <p>Valeurs basses : GB $3,5 \times 10^9/L - 2,0 \times 10^9/L$ Neutros $2,0 \times 10^9/L - 1,5 \times 10^9/L$</p> <p>Valeurs à la baisse : Baisse de GB $\geq 3,0 \times 10^9/L$ Mesurés au cours des 4 dernières semaines, atteignant une valeur de $< 4,0 \times 10^9/L$</p> <p>Baisse de neutros $\geq 1,5 \times 10^9/L$ Mesurés au cours des 4 dernières semaines, atteignant une valeur de $< 2,5 \times 10^9/L$</p> <p>Symptômes physiques : Symptômes semblables à ceux de la grippe ou tout autre symptôme pouvant suggérer une infection.</p>	<p>Poursuivre la thérapie avec clozapine.</p> <p>Continuer à effectuer une FSC et un différentiel en laboratoire deux fois par semaine.</p> <p>Évaluer pour déceler des symptômes semblables à ceux de la grippe, de la fièvre et tout autre signe ou symptôme d'infection.</p>
<p>STATUT ROUGE</p> <p>GB $< 2,0 \times 10^9/L$ Neutros $< 1,5 \times 10^9/L$</p> <p>Note : GB $< 1,0 \times 10^9/L$ Neutros $< 0,5 \times 10^9/L$</p>	<p>Le traitement par GEN-CLOZAPINE doit être interrompu sur-le-champ et le patient doit être sous étroite surveillance.</p> <p>La pharmacie consulte le médecin.</p> <p>Les résultats sont confirmés dans les 24 heures.</p> <p>Résultats confirmés = CESSER le traitement par la clozapine.</p> <p>Évaluer pour symptômes pseudogrippaux, fièvre et signes ou symptômes d'infection.</p> <p>FSC et différentiel hebdomadaires se poursuivent pendant 4 semaines.</p> <p>LA THÉRAPIE PAR LA CLOZAPINE NE DOIT PAS ÊTRE POURSUIVIE : PATIENT NON ADMISSIBLE À LA REPRISE.</p> <p>L'isolement de protection est recommandé; si une infection se développe, il faut effectuer les cultures appropriées et instaurer une antibiothérapie adéquate.</p>

CLZ-2016-0008F - OC 2016

* Veuillez consulter la monographie de produit pour les directives complètes en matière de suivi hématologique.

GEN-CLOZAPINE (clozapine) est indiqué dans le traitement symptomatique de la schizophrénie réfractaire. Au cours d'essais cliniques contrôlés, on a constaté que la clozapine améliore à la fois les symptômes positifs et les symptômes négatifs. En raison du risque important d'agranulocytose et de crises lié à son utilisation, la clozapine doit être réservée aux patients schizophréniques qui manifestent une résistance ou une intolérance aux médicaments antipsychotiques traditionnels. La clozapine ne peut être utilisée qu'avec une garantie d'analyses hématologiques régulières, comme l'expliquent les rubriques MISES EN GARDE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION. Les médecins ne doivent pas prescrire de GEN-CLOZAPINE tant qu'ils n'ont pas vérifié les données relatives à l'état de non-admissibilité à la reprise et au statut hématologique du patient. Il faut d'ordinaire éviter le traitement prolongé de patients ne manifestant pas de réponse clinique acceptable à la GEN-CLOZAPINE (clozapine). De plus, il faut périodiquement réévaluer le besoin de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent une réponse clinique favorable.

Les patients âgés, atteints de démence et traités aux antipsychotiques atypiques courent un plus grand risque de décès par rapport au placebo. Gen-Clozapine est contre-indiquée chez les patients âgés atteints de démence. L'utilisation de la clozapine est associée à une augmentation du risque de myocardite (se produisant surtout, mais pas uniquement, durant le premier mois de traitement), de péricardite, d'épanchement péricardique, de cardiomyopathie, d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance mitrale. L'apparition de signes et symptômes de ces troubles nécessite une évaluation diagnostique urgente par un cardiologue. Si on soupçonne une myocardite, le traitement à la clozapine doit être promptement discontinué. Les patients dont la myocardite est provoquée par la clozapine ne doivent pas être de nouveau exposés à la clozapine. La clozapine est contre-indiquée chez les patients atteints de maladie cardiaque grave.

GEN-CLOZAPINE est réservé aux patients dont la numération et la formule leucocytaires sont normales avant d'amorcer le traitement par clozapine. Ensuite, une numération leucocytaire (globules blancs) et une formule leucocytaire (différentiel) doivent être réalisés au moins une fois par semaine pendant les 26 premières semaines de traitement avec clozapine. Par la suite, si des valeurs acceptables de globules blancs (GB) et de neutrophiles (neutro) (GB $\geq 3500/mm^3$ et neutro $\geq 2000/mm^3$) ont été maintenues pendant les 26 premières semaines de thérapie continue, le nombre de GB et le différentiel peuvent être effectués au moins à deux semaines d'intervalle pour les 26 prochaines semaines. Par la suite, si des valeurs acceptables de globules blancs (GB) et de neutrophiles (neutro) (GB $\geq 3500/mm^3$ et neutro $\geq 2000/mm^3$) ont été maintenues pendant les deuxièmes 26 semaines de thérapie continue, le nombre de GB et le différentiel peuvent être effectués au moins à quatre semaines d'intervalle tout au long du traitement. Veuillez consulter la monographie de produit pour tous les renseignements concernant les mises en garde, les précautions, les réactions indésirables et les critères de sélection des patients.

GEN-CLOZAPINE

Comprimés de 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg

 Mylan

Vert (valeurs normales pour un traitement par la clozapine)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de leucocytes $\geq 3,5 \times 10^9/L$ • NAN $\geq 2,0 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Poursuivre le traitement par CLOZARIL^{MD} • Surveiller les patients admissibles⁵ : <ul style="list-style-type: none"> – chaque semaine pendant les 26 premières semaines, – toutes les 2 semaines pour les 26 semaines suivantes, – toutes les 4 semaines après 52 semaines.
Jaune – alerte(s)	
<p>Nombre de leucocytes ou NAN dans la plage de :</p> <ul style="list-style-type: none"> • $2,0 \times 10^9/L \leq$ nombre de leucocytes $< 3,5 \times 10^9/L$ • $1,5 \times 10^9/L \leq$ NAN $< 2,0 \times 10^9/L$ <p>Jaune clignotant</p> <p>Les manifestations suivantes indiquent une chute importante du nombre de leucocytes ou du NAN :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baisse unique ou cumulative du nombre de leucocytes ou du NAN au cours des 4 dernières semaines <ul style="list-style-type: none"> – Baisse des leucocytes $\geq 3,0 \times 10^9/L$ et valeur chutant à $< 4,0 \times 10^9/L$ – Baisse du NAN $\geq 1,5 \times 10^9/L$ et valeur chutant à $< 2,5 \times 10^9/L$ <p>Il convient d'être particulièrement vigilant si le patient présente les symptômes suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Toute manifestation de symptômes pseudogrippaux ou autres symptômes infectieux (fièvre, mal de gorge ou tout autre signe d'infection) 	<ul style="list-style-type: none"> • Assurer la surveillance hématologique 2 fois par semaine • Poursuivre le traitement par CLOZARIL^{MD}
Rouge – alerte(s)	
<ul style="list-style-type: none"> • Nombre de leucocytes $< 2,0 \times 10^9/L$ • NAN $< 1,5 \times 10^9/L$ <p>Il convient d'envisager des mesures d'isolement protectrices si :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nombre de leucocytes $< 1,0 \times 10^9/L$ • NAN $< 0,5 \times 10^9/L$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Informer le RASC^{MD} au 1-800-267-2726 • Confirmer les résultats de laboratoire en prélevant un autre échantillon en moins de 24 heures • INTERROMPRE IMMÉDIATEMENT LE TRAITEMENT PAR CLOZARIL^{MD} SI LES RÉSULTATS SONT CONFIRMÉS. Effectuer la surveillance hématologique durant 4 semaines <ul style="list-style-type: none"> – Surveiller attentivement toute manifestation de symptômes pseudogrippaux ou autres symptômes infectieux (fièvre, mal de gorge ou tout autre signe d'infection) • NE PAS REPRENDRE LE TRAITEMENT PAR CLOZARIL^{MD} • Un statut d'interdiction de reprise du traitement est immédiatement indiqué dans le profil du patient • Consulter un hématologue du RASC^{MD}

ANNEXE 4 — PROTOCOLE DE SUIVI LORS DU TRAITEMENT À LA CLOZAPINE - 12 PREMIERS MOIS (RG0076)

INSTITUT UNIVERSITAIRE
EN SANTÉ MENTALE
DE QUÉBEC

**PROTOCOLE DE SUIVI
LORS DU TRAITEMENT À LA CLOZAPINE
- 12 PREMIERS MOIS DE TRAITEMENT -
FEUILLE N° :**

CLOZAPINE Clozaril ^{MD} , Gen-clozapine ^{MD} , Apo-clozapine ^{MD}			Date de début du traitement :				
TESTS PRÉTRAITEMENTS		DATE	SIGNATURE	SEMAINE	EXAMEN	DATE	SIGNATURE
• ECG				1	• FSC		
• Taille : _____ m				2	• FSC		
• Poids : _____ kg					• Poids : _____ kg		
• Tour de taille : _____ cm				3	• TA : _____ mmHG		
• TA : _____ mmHG					• Pouls : _____ batt/min		
• Pouls : _____ batt / min				4	• FSC		
• FSC (si > 28 jours)					• FSC		
• Sédimentation					• Poids : _____ kg		
• Bilan hépatique ¹ (si > 3 mois)					• Tour de taille : _____ cm		
• Bilan lipidique ² (si > 3 mois)					• TA : _____ mmHG		
• Créatinine-kinase (CPK) (si > 3 mois)					• Pouls : _____ batt/min		
• Créatinine sérique (si > 3 mois)					• Bilan hépatique ¹		
• Glycémie à jeun (si > 3 mois)					• Bilan lipidique ²		
• HbA1c (si Dx de diabète) (si > 3 mois)					• CPK		
• Ions (Na / K / Cl) (si > 3 mois)					• Glycémie à jeun		
• Prolactine (si > 3 mois)				5	• FSC		
• EEG (si ATCD convulsions, trauma crânien)				6	• FSC		
SURVEILLANCE DES SIGNES VITAUX		HEURE	SIGNATURE	7	• FSC		
1 heure avant 1 ^{re} dose	• TA couchée / debout : _____ / _____ mmHg			8	• FSC		
	• Pouls : _____ batt / min				• Poids : _____ kg		
	• Température : _____ °C			9	• FSC		
	• Signes d'infection :			10	• FSC		
1 heure après 1 ^{re} dose	• TA couchée / debout : _____ / _____ mmHg			12	• FSC		
	• Pouls : _____ batt / min				• Poids : _____ kg		
	• Température : _____ °C				• Tour de taille : _____ cm		
	• Signes d'infection :				• TA : _____ mmHG		
2 heures après 1 ^{re} dose	• TA couchée / debout : _____ / _____ mmHg				• Pouls : _____ batt/min		
	• Pouls : _____ batt / min				• Bilan hépatique ¹		
	• Température : _____ °C				• Bilan lipidique ²		
	• Signes d'infection :				• CPK		
3 heures après 1 ^{re} dose	• TA couchée / debout : _____ / _____ mmHg				• Glycémie à jeun		
	• Pouls : _____ batt / min				• HbA1c (si Dx de diabète)		
	• Température : _____ °C			• ECG			
	• Signes d'infection :			13	• FSC		
				14	• FSC		

ANNEXE 5 — PROTOCOLE DE SUIVI LORS DU TRAITEMENT À LA CLOZAPINE - APRÈS UN AN (RG0077)

INSTITUT UNIVERSITAIRE
EN SANTÉ MENTALE
DE QUÉBEC

**PROTOCOLE DE SUIVI
LORS DU TRAITEMENT À LA CLOZAPINE
- APRÈS UN AN DE TRAITEMENT -**

FEUILLE N° :

CLOZAPINE : Clozaril ^{MD} , Gen-clozapine ^{MD} , Apo-clozapine ^{MD}								
FRÉQUENCE	EXAMEN	DATE	SIGNATURE	FRÉQUENCE	EXAMEN	DATE	SIGNATURE	
<input type="checkbox"/> 2 sem. <input checked="" type="checkbox"/> 4 sem.	• FSC			AUX 6 MOIS	• FSC			
	• FSC				• Poids : _____ kg			
	• FSC				• Tour de taille : _____ cm			
	• FSC				• TA : _____ mmHG			
	• FSC				• Pouls : _____ batt/min			
	• FSC				• Bilan hépatique ¹			
	• FSC				• CPK			
	• FSC				• Glycémie à jeun			
	• FSC				• HbA1c (si Dx de diabète)			
	• FSC				• Bilan lipidique ²			
AUX 6 MOIS	• FSC			<input type="checkbox"/> 2 sem. <input checked="" type="checkbox"/> 4 sem.	• FSC			
	• Poids : _____ kg				• FSC			
	• Tour de taille : _____ cm				• FSC			
	• TA : _____ mmHG				• FSC			
	• Pouls : _____ batt/min				• FSC			
	• Bilan hépatique ¹				• FSC			
	• Créatinine-kinase (CPK)				• FSC			
	• Glycémie à jeun				• FSC			
	• HbA1c (si Dx de diabète)				• FSC			
	• Bilan lipidique ²				• FSC			
<input type="checkbox"/> 2 sem. <input checked="" type="checkbox"/> 4 sem.	• FSC			AUX 6 MOIS	• FSC			
	• FSC				• Poids : _____ kg			
	• FSC				• Tour de taille : _____ cm			
	• FSC				• TA : _____ mmHG			
	• FSC				• Pouls : _____ batt/min			
	• FSC				• Bilan hépatique ¹			
	• FSC				• CPK			
	• FSC				• Glycémie à jeun			
	• FSC				• HbA1c (si Dx de diabète)			
	• FSC				• Bilan lipidique ²			
EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	DATE	SIGNATURE	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	DATE	SIGNATURE	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	DATE	SIGNATURE

NOM :

DOSSIER :

FRÉQUENCE	EXAMEN	DATE	SIGNATURE	FRÉQUENCE	EXAMEN	DATE	SIGNATURE
<input type="checkbox"/> 2 sem. <input checked="" type="checkbox"/> 4 sem.	• FSC			AUX 6 MOIS	• FSC		
	• FSC				• Poids : _____ kg		
	• FSC				• Tour de taille : _____ cm		
	• FSC				• TA : _____ mmHG		
	• FSC				• Pouls : _____ batt/min		
	• FSC				• Bilan hépatique ¹		
	• FSC				• CPK		
	• FSC				• Glycémie à jeun		
	• FSC				• HbA1c (si Dx de diabète)		
	• FSC				• Bilan lipidique ²		
AUX 6 MOIS	• FSC			<input type="checkbox"/> 2 sem. <input checked="" type="checkbox"/> 4 sem.	• FSC		
	• Poids : _____ kg				• FSC		
	• Tour de taille : _____ cm				• FSC		
	• TA : _____ mmHG				• FSC		
	• Pouls : _____ batt/min				• FSC		
	• Bilan hépatique ¹				• FSC		
	• CPK				• FSC		
	• Glycémie à jeun				• FSC		
	• HbA1c (si Dx de diabète)				• FSC		
	• Bilan lipidique ²				• FSC		
<input type="checkbox"/> 2 sem. <input checked="" type="checkbox"/> 4 sem.	• FSC			AUX 6 MOIS	• FSC		
	• FSC				• Poids : _____ kg		
	• FSC				• Tour de taille : _____ cm		
	• FSC				• TA : _____ mmHG		
	• FSC				• Pouls : _____ batt/min		
	• FSC				• Bilan hépatique ¹		
	• FSC				• CPK		
	• FSC				• Glycémie à jeun		
	• FSC				• HbA1c (si Dx de diabète)		
	• FSC				• Bilan lipidique ²		

EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	DATE	SIGNATURE	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	DATE	SIGNATURE	EXAMENS COMPLÉMENTAIRES	DATE	SIGNATURE

¹: Bilan hépatique : AST/ALT, phosphatase alcaline, bilirubine totale, GGT.
²: Bilan lipidique : cholestérol total, triglycérides, C-HDL, C-LDL, indice athérogénique.

- ◆ Ce protocole n'exclut pas les précautions et contre-indications requises par la monographie.
- ◆ Si d'autres examens sont nécessaires (ex. : code, FSC aux semaines), les inscrire dans les examens complémentaires.
- ◆ Lors d'un code JAUNE, la FSC doit être faite 2 fois par semaine jusqu'au retour dans la zone verte. Lors d'un code ROUGE, effectuer une 2^e FSC dans les 24 heures.
- ◆ Dans la mesure du possible, la surveillance des signes vitaux doit être faite 2 fois par jour en période d'ajustement thérapeutique.
- ◆ Le suivi hématologique doit être poursuivi 4 semaines suite à l'arrêt de la clozapine.

**PROTOCOLE DE SUIVI LORS DU TRAITEMENT
 À LA CLOZAPINE - APRÈS 1 AN DE TRAITEMENT**

6661798 Rév. 2012 - 6CC

ANNEXE 6 — DÉROGATION NEUTROPÉNIE BÉNIGNE

Ville, Date

Dr _____

Hématologue consultant pour le réseau X

Sujet : Demande d'introduction de la clozapine chez un patient présentant une neutropénie bénigne ethnique

Dr _____

Le patient, (numéro d'inscription au réseau), souffre de (diagnostic psychiatrique principal) et présente une neutropénie bénigne ethnique, étant originaire de (pays d'origine).

(fournir des photocopies d'au moins deux formules sanguines complètes du patient.)

Nous désirons obtenir l'autorisation de débiter un traitement à la clozapine chez ce patient et aimerions lui voir accorder un statut particulier de suivi hématologique pour le code rouge avec des valeurs abaissées de leucocytes et de neutrophiles.

N'hésitez pas à nous contacter pour plus d'informations et merci de votre habituelle collaboration.

(Nom du psychiatre traitant)

Psychiatre

Adresse de l'hôpital

(Nom du pharmacien)

Pharmacienne

Ville, Date

Dr _____
Hématologue consultant pour le réseau X

Sujet : Reprise de clozapine chez un patient ayant fait un code rouge

Dr _____

Le patient, (numéro d'inscription au réseau), reçoit de la clozapine depuis le (date). Il souffre de (diagnostic psychiatrique principal) et nous avons pu observer une amélioration de ses symptômes depuis l'introduction de la clozapine.

Actuellement, nous souhaitons reprendre la clozapine avec un statut particulier de suivi hématologique après que celui-ci ait présenté des valeurs de code rouge.

Nous désirons obtenir l'autorisation de reprendre le traitement à la clozapine chez ce patient et aimerions lui voir accorder un statut particulier de suivi hématologique pour le code rouge avec des valeurs abaissées de leucocytes et de neutrophiles.

N'hésitez pas à nous contacter pour plus d'informations et merci de votre habituelle collaboration.

(Nom du psychiatre traitant)

Psychiatre

Adresse de l'hôpital

(Nom du pharmacien)

Pharmacienne

Ville, Date

Dr _____

Hématologue consultant pour le réseau X

Sujet :

- Demande d'un statut hématologique particulier pour un patient présentant des codes jaunes fréquents.**
- Demande d'un statut hématologique particulier pour un patient présentant des codes jaunes chute fréquents.**

Dr _____

Le patient, (numéro d'inscription au réseau), reçoit de la clozapine depuis le (date). Il souffre de (diagnostic psychiatrique principal) et nous avons pu observer une amélioration de ses symptômes depuis l'introduction de la clozapine. Cependant, il présente :

- Codes jaunes fréquents
- Codes jaunes chute fréquents

Pour ce patient, nous aimerions lui voir accorder un statut particulier de suivi hématologique avec des valeurs abaissées de leucocytes et de neutrophiles.

N'hésitez pas à nous contacter pour plus d'informations et merci de votre habituelle collaboration.

(Nom du psychiatre traitant)

Psychiatre

Adresse de l'hôpital

(Nom du pharmacien)

Pharmacienne

ANNEXE 9 — FORMULAIRE D'INSCRIPTION DU PATIENT AU PROGRAMME AASPIRER



Le réseau de soins aux patients traités par AA-Clozapine - INSCRIPTION DU PATIENT

Tél. : 1-877-276-2569 / Téléc. : 1-866-836-6778 / Site Web : www.aaspirer.ca
1165 Creditstone Rd., Unit 1, Vaughan, ON L4K 4N7

17-AA004_AAC0350F1

NIP DU PATIENT ASSIGNÉ PAR AA-CLOZAPINE :

POUR USAGE INTERNE SEULEMENT

Le médecin est responsable d'enregistrer le patient au Le réseau de soins aux patients traités par AA-Clozapine. Veuillez cocher une des cases suivantes :

Nouveau patient à AA-Clozapine
 Reprise d'un traitement
 Modification d'un patient déjà inscrit
 Arrêt

1 INSCRIPTION DU PATIENT

Initiales : Pré. 2^{ème} Pré Nom de f. Date de naissance : JJ / MMM / AAAA
 Sexe : M F Autres : _____
 Appartenance ethnique : Blanc Asiatique
 Noir Autres (préciser) : _____
 Statut : Hospitalisé Ambulatoire Pas d'interruption au traitement
 N° d'assurance maladie : _____
 Fréquence de la surveillance : Hebdomadaire Bimensuel Aux quatre semaines
Cessation (si le patient cesse AA-Clozapine) :
 Date de cessation AA-Clozapine : JJ / MMM / AAAA
 Raison de cessation (S.V.P. IMPRIMER) : _____
 Nom : _____
 S.V.P. IMPRIMER
 Titre : _____ Signature : _____
 S.V.P. IMPRIMER

2 ÉQUIPE DES RESSOURCES THÉRAPEUTIQUES DU PATIENT INSCRIPTION DU PHARMACIEN

Si le pharmacien a déjà été inscrit, veuillez indiquer seulement le NIP du pharmacien et signer :

Nom du Pharmacien : _____
 N° du permis d'exercice :

Nom de la pharmacie : _____
 Adresse : _____
 Prov : _____ Code Postale : _____
 Ville : _____
 Tél : - - Poste : _____
 Téléc : - -

Courriel : _____
 Si vous désirez l'accès Nouvel utilisateur Visualisation Visualisation + écriture
 au site AA-Clozapine : _____ seulement

Je confirme que tous les pharmaciens autorisés à servir des médicaments dans cette pharmacie, serviront AA-Clozapine seulement à la fréquence prescrite sur réception et confirmation que le patient a subi un prélèvement sanguin en vue d'une numération et d'une formule leucocytaire. Si applicable, je confirme aussi la responsabilité pour toutes les actions faites par l'accès au site AA-Clozapine.

Date : _____ / _____ / _____ Signature du pharmacien : _____
 JJ MMM AAAA

3 ÉQUIPE DES RESSOURCES THÉRAPEUTIQUES DU PATIENT-INSCRIPTION DU MÉDECIN

Si le médecin a déjà été inscrit, veuillez indiquer seulement le NIP du médecin et signer :

Nom du médecin : _____
 N° du permis d'exercice provincial :

Nom de l'établissement : _____
 Adresse : _____
 Prov. : _____ Code Postale : _____
 Ville : _____
 Tél : - - Poste : _____
 Téléc : - -

Courriel : _____

DÉCLARATION DU MÉDECIN TRAITANT
 En ma qualité de médecin traitant, je veille à ce qu'on effectue des analyses sanguines (numération des leucocytes et formule sanguine complète) à la fréquence prescrite pour le patient identifié ci-dessus conformément aux exigences mentionnées dans les monographies de produit relatives à la clozapine. Je reconnais qu'aucune pharmacie ne dispensera une marque quelconque de clozapine à mon patient sans que j'en aie d'abord connaissance ni sans que j'aie d'abord donné ma permission quant à la marque à dispenser. Ce faisant, je serai capable d'indiquer au laboratoire de transmettre les résultats des analyses effectuées pour mon patient dans la base de données du bon fabricant de clozapine. Je ne prescrirai pas de clozapine jusqu'à ce que le statut du patient quant à la non-réadmissibilité au traitement ait été vérifié. J'ai informé le patient et il ne s'est pas opposé à la transmission des renseignements d'innocuité pertinents conservés dans une base de données sur la clozapine dans toute autre base de données sur la clozapine d'un fabricant agréé de clozapine au Canada, en cas de nécessité pour l'utilisation sécuritaire du médicament ou pour la surveillance continue du patient. L'information qui peut être transmise comprend le statut hématoLOGIQUE du patient et le statut de celui-ci quant à la non-réadmissibilité au traitement, la numération leucocytaire et la numération absolue des neutrophiles, les dates et d'autres renseignements susceptibles d'être pertinents pour assurer l'innocuité du traitement avec la clozapine chez le patient. Je consens à adhérer aux lignes directrices relatives à la surveillance hématoLOGIQUE pour l'usage d'AA-CLOZAPINE telles qu'elles sont énoncées dans la notice d'accompagnement du produit.

Date : _____ / _____ / _____ ← En cochant cette boîte, j'autorise le laboratoire à copier les résultats hématoLOGIQUES à AA Pharma 1-866-836-6778 pour tous les tests sanguins.

JJ MMM AAAA
 Signature du médecin : _____

4 ÉQUIPE DES RESSOURCES THÉRAPEUTIQUES DU PATIENT-INSCRIPTION DE L'ÉTABLISSEMENT ET DU LABORATOIRE

Si le laboratoire a déjà été inscrit, veuillez indiquer le NIP du laboratoire :

Nom du laboratoire : _____
 Tél : - - Poste : _____
 Téléc : - -

Si le coordonnateur(trice) a déjà été inscrit, veuillez indiquer le NIP du site du coordonnateur(trice) :

Nom du coordonnateur (Trice) : _____
 Établissement ou salle affiliée : _____
 Tél : - - Poste : _____
 Téléc : - -

Si vous désirez l'accès Nouvel utilisateur Visualisation Visualisation + écriture
 au site AA-Clozapine : _____ seulement

Signature du coordonnateur (Trice) : _____

VEUILLEZ NOTER : Veuillez assurer qu'AA Pharma est ajouté sur la requête du laboratoire pour qu'on puisse recevoir les résultats sanguins.

NOTEZ QUE POUR ENREGISTRER UN NOUVEAU PATIENT OU REPRENDRE UN TRAITEMENT, DES TESTS SANGUINS FAITS DANS LES 30 DERNIERS JOURS SONT EXIGÉS.

DIVULGATION D'INFORMATION

- a) J'ai pris connaissance de la monographie du produit AA-CLOZAPINE d'AA Pharma et je la comprends.
- b) Je reconnais que l'utilisation d'AA-CLOZAPINE peut entraîner une agranulocytose mortelle et qu'il faut admettre tous les patients sous AA-CLOZAPINE dans le réseau de soins aux patients traités par AA-CLOZAPINE afin d'aider à réduire le risque qu'un patient non admissible à la reprise du traitement réutilise la clozapine. Je reconnais que les patients inscrits sur la liste des patients non réadmissibles au traitement ont présenté antérieurement une numération des leucocytes ou une numération absolue des neutrophiles inacceptable ou encore une myocardite consécutive à la prise de clozapine, telle qu'elle est définie dans la monographie du produit AA-CLOZAPINE.
- c) Je reconnais que l'admissibilité du patient à la reprise du traitement sera vérifiée avant le début de celui-ci pour tous les patients qu'il ont reçu une première fois ou pour les patients dont l'histoire thérapeutique par rapport à la clozapine est inconnue ou interrompue.
- d) Je prescrirai AA-CLOZAPINE, en tant que médecin, seulement après avoir reçu un NIP du Le réseau de soins aux patients traités par AA-CLOZAPINE.
- e) Je consens à notifier Le réseau de soins aux patients traités par AA-CLOZAPINE de toute interruption ou de tout abandon du traitement avec AA-CLOZAPINE chez un patient.
- f) Je m'assurerai, en tant que médecin, si la patiente est une femme, qu'elle n'est pas enceinte et qu'elle n'allaita pas au sein.
- g) Je délivrerai AA-CLOZAPINE, en tant que pharmacien, seulement après avoir reçu un NIP du Le réseau de soins aux patients traités par AA-CLOZAPINE.
- h) Je consens à m'assurer que les tests hématoLOGIQUES seront effectués à la fréquence exigée (conformément à la monographie de produit) et à présenter à AA Pharma des exemplaires de tous les rapports de laboratoire relatifs à la numération des leucocytes et à la numération absolue des neutrophiles, dans un délai de 7 jours.
- i) Je consens à présenter les quatre rapports de laboratoire hebdomadaires exigés contenant la numération des leucocytes et la numération absolue des neutrophiles après qu'un patient aura abandonné le traitement avec AA-CLOZAPINE.
- j) Je reconnais que Le réseau de soins aux patients traités par AA-CLOZAPINE surveillera la conformité aux exigences de déclaration et notifiera le médecin ou le pharmacien du patient, ou les deux, de toute disparité ou de tout non-respect des échéances pour les rapports de laboratoire.
- k) En cas d'agranulocytose, de myocardite induite par la clozapine ou de tout autre événement grave, y compris un manque d'efficacité du médicament et toute hospitalisation associée à la clozapine, je consens à remplir le ou les formulaires d'événement indésirable grave et à envoyer ces formulaires directement au Le réseau de soins aux patients traités par AA-CLOZAPINE dans les 24 heures suivantes, par télécopieur au 1-866-836-6778 ou à signaler cet événement par téléphone en composant le 1-877-276-2569.

ANNEXE 11 — FORMULAIRE D'INSCRIPTION DU PATIENT AU PROGRAMME RASC



FORMULAIRE RASC^{MD}
(Veuillez cocher la case appropriée)

- Inscription (Veuillez remplir les sections 1-4)
 Modification (Veuillez remplir et signer les sections pertinentes)
 Arrêt du traitement (Veuillez remplir les sections 1 et 5)

Tél. RASC^{MD} : 1 800 267-2726
 Téléc. RASC^{MD} : 1 800 465-1312
Pour la C.-B. seulement,
 télécopier à : 1 604-689-1262

SECTION 1. Renseignements sur le patient		Traité avec clozapine depuis : _____										
Nouveau <input type="checkbox"/> Reprise <input type="checkbox"/> Numéro RASC ^{MD} antérieur, si connu : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>												Fréquence : 7 <input type="checkbox"/> 14 <input type="checkbox"/> 28 <input type="checkbox"/>
Initiales du patient : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 150px; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table>												
Date de naissance : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> an mois jour Prénom ou initiale : _____ Nom ou initiale : _____												Sexe : <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F État : <input type="checkbox"/> Hospitalisé <input type="checkbox"/> Externe
Race : <input type="checkbox"/> Noire <input type="checkbox"/> Blanche <input type="checkbox"/> Asiatique <input type="checkbox"/> Autre (préciser) : _____		# Copaiement _____										
SECTION 2. Établissement												
Établissement : _____		Établissement affilié : _____										
Adresse : _____ Ville : _____		Prov. : _____ Code postal : _____										
Tél. : _____ Poste : _____		Télec. : _____										
Laboratoire : _____ Tél. : _____		Télec. : _____										
Coordonnateur local												
Nom : _____ Tél. : _____		Poste : _____ Téléc. : _____										
Courriel : _____												
SECTION 3. Doit être complétée et signée par le pharmacien en chef ou son délégué												
Nom du pharmacien : _____		N°. de permis : _____										
Nom de la pharmacie : _____		Adresse : _____										
Ville : _____		Prov. : _____ Code postal : _____										
Tél. : _____		Poste : _____ Téléc. : _____										
Courriel : _____												
J'accepte de remettre CLOZARIL ^{MD} chaque semaine, toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines après avoir reçu confirmation du prélèvement sanguin pour la période prévue.												
Signature du pharmacien _____		Date : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> an mois jour										
SECTION 4. Doit être remplie et signée par le médecin traitant ou l'infirmier(ère) praticien(ne)[†]												
<small>Je m'assurerai, à titre de médecin traitant ou d'infirmier(ère) praticien(ne), que les analyses sanguines (décompte des leucocytes et différentielle) de ce patient/patiente (identifié(e) ci-dessus), telles que requises par la monographie de CLOZARIL^{MD}, seront effectuées à la fréquence recommandée. Je comprends qu'aucune pharmacie ne distribuera aucune autre marque de clozapine à mon patient/ma patiente sans ma connaissance et ma permission préalable de la marque à distribuer. De cette façon, je serai en mesure d'informer le laboratoire d'envoyer les résultats des analyses sanguines de mon patient/ma patiente à la base de données de clozapine du fabricant approprié (RASC^{MD}). Je ne prescrirai pas de CLOZARIL^{MD} jusqu'à ce que l'état de non-reprise du traitement de ce patient soit vérifié.</small>												
<small>J'ai informé le patient ou la patiente et cette personne ne s'est pas objectée à la publication de toute information pertinente à la sécurité, au RASC^{MD}, détenue dans une autre base de données d'un fabricant autorisé de clozapine au Canada, si cette information est nécessaire pour l'utilisation sécuritaire de ce médicament et/ou pour la surveillance continue du patient ou de la patiente par le RASC^{MD}. L'information qui pourra être transmise comprend l'état de non-reprise du traitement/l'état hématoLOGIQUE du patient ou de la patiente, les résultats des décomptes des neutrophiles et des globules blancs totaux, les dates et d'autres renseignements qui pourraient être pertinents pour la continuité des soins du patient prenant le CLOZARIL^{MD}. Je confirme que j'ai informé de façon appropriée le patient ou la patiente sur l'objectif et le contenu du service de surveillance de RASC^{MD}.</small>												
Nom du médecin ou de l'infirmier(ère) praticien(ne) : _____		No. de permis prov. : _____										
Adresse : _____ Ville : _____		Prov. : _____ Code postal : _____										
Tél. (bureau) : _____ Poste : _____		Télec. : _____										
Tél. (autre) : _____ Poste : _____		Courriel : _____										
Signature du médecin ou de l'infirmier(ère) praticien(ne) _____		Date : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> an mois jour										
SECTION 5. Arrêt du traitement : Le traitement de CLOZARIL^{MD} a été cessé en raison de :												
<input type="checkbox"/> Inobservance thérapeutique		Date de l'arrêt du traitement : <table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse; width: 100px; height: 15px;"><tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr></table> an mois jour										
<input type="checkbox"/> Troubles hématologiques (préciser) _____												
<input type="checkbox"/> Autre (préciser) _____												
<input type="checkbox"/> Effets secondaires <input type="checkbox"/> Bénins <input type="checkbox"/> Sérieux Préciser : _____		Poste : _____										
Rempli par : _____ Tél. : _____												
<small>Pour toute information concernant notre Politique de Confidentialité - Patients, veuillez consulter notre Politique de Confidentialité au www.hstherapeutics.com/fr/</small>												

[†] Selon certaines provinces. Selon les directives et règlements de l'Ordre des infirmières et infirmiers pour les provinces pertinentes.

CLOZARIL et RASC sont des marques déposées
MLR20180405

Téléchargez un exemplaire modifiable de ce formulaire à l'adresse www.csan.ca
Merci!



Health Santé
Canada Canada

Direction générale des produits de santé et des aliments
Health Products and Food Branch

La Direction des produits de santé commercialisés (DPSC), Direction des produits thérapeutiques (DPT) et la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) affichent des alertes d'innocuité, des avis de santé publique, des communiqués et d'autres avis provenant de l'industrie pour informer les professionnels de la santé, les consommateurs et les autres parties intéressées. Bien que la DPSC, DPT et la DPBTG approuvent les produits thérapeutiques, elles n'appuient ni le produit ni l'entreprise. Il est recommandé de poser toute question relative à l'information sur le produit à votre professionnel de la santé.

La présente est une copie d'une lettre de **Novartis**.
Communiquer avec la compagnie pour obtenir de toute référence, pièce jointe ou annexe.



**RENSEIGNEMENTS IMPORTANTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS SUR
L'INNOCUITÉ D'UN MÉDICAMENT**

Le 18 janvier 2002

**L'emploi de la clozapine, médicament contre la schizophrénie, est associé à un
risque de toxicité cardiovasculaire**

Novartis recommande aux médecins et aux patients de se tenir à l'affût des symptômes

DORVAL (Québec) – Le 18 janvier 2002 – Au terme de discussions avec Santé Canada, Novartis Pharma Canada désire informer les patients atteints de schizophrénie, leurs tuteurs ainsi que les médecins de nouvelles données concernant les effets cardiaques de la clozapine, médicament vendu au Canada sous le nom de Clozaril®. Clozaril est un antipsychotique atypique prescrit aux patients souffrant de schizophrénie réfractaire au traitement. Ce médicament est offert au Canada depuis 1991.

L'analyse des bases de données de pharmacovigilance porte à penser que l'emploi de la clozapine serait associé à un risque accru de myocardite, une inflammation des parois musculaires du cœur. La clozapine est associée à ce risque accru surtout, mais sans s'y limiter, au cours du premier mois de traitement. Une myocardite a été signalée chez des patients âgés de 19 ans ou plus qui prenaient de la clozapine tant à des doses se situant dans l'éventail posologique approuvé qu'au cours de la période d'adaptation de la dose. Au Canada, 9 cas de myocardite ont été signalés, dont 3 se sont soldés par la mort. Compte tenu qu'on estimait en août 2001 à 15 600 le nombre de Canadiens traités par la clozapine, la fréquence fondée sur l'ensemble des cas de myocardite signalés se chiffrerait à 0,06 % (ou 1 patient sur 1 667) et la mortalité par suite d'une myocardite, à 0,02 % (ou 1 patient sur 5 200).

D'autres manifestations cardiovasculaires, dont des cas de péricardite, d'épanchement péricardique et de myocardiopathie ont également été signalés en association avec l'utilisation de la clozapine ainsi que des cas d'insuffisance cardiaque, d'infarctus du myocarde et d'insuffisance mitrale. Certains de ces cas se sont soldés par la mort.

On doit aviser les patients de consulter leur médecin sans tarder s'ils développent une tachycardie (accélération du rythme cardiaque) persistante au repos, accompagnée d'autres signes et symptômes d'insuffisance cardiaque (p. ex., douleur dans la poitrine, essoufflement, enflure des chevilles et des pieds ou arythmies [irrégularités du rythme cardiaque]). Au nombre des autres symptômes pouvant également se manifester, mentionnons la fatigue, les symptômes rappelant ceux de la grippe, une fièvre sans autre cause apparente, l'hypotension (faible tension artérielle) et (ou) une élévation de la pression veineuse au niveau de la jugulaire (gonflement des veines du cou lorsque le patient est assis ou debout). On demande aux patients de consulter leur médecin avant d'interrompre leur traitement.

La survenue de ces signes et symptômes commande une évaluation diagnostique de toute urgence par un cardiologue en vue de déceler une éventuelle myocardite, une myocardiopathie et (ou) un autre trouble cardiovasculaire (REMARQUE : le médecin traitant devra diriger son patient vers un cardiologue). Les patients ayant des antécédents familiaux d'insuffisance cardiaque doivent faire l'objet d'une évaluation cardiaque avant d'entreprendre le traitement. L'emploi de la clozapine est contre-indiqué chez les patients présentant une maladie cardiaque grave.

La survenue de myocardite et d'autres effets indésirables de nature cardiovasculaire associés à l'emploi de Clozaril ont été répertoriés dans la monographie de ce produit depuis son lancement au Canada en 1991. Cette monographie a été mise à jour plusieurs fois depuis lors pour faire état de nouvelles données d'innocuité concernant la myocardite, la plus récente mise à jour remontant à juin 2000. La sécurité des patients étant cruciale pour Novartis, elle prévient maintenant les patients et leurs aidants de demeurer à l'affût d'éventuels symptômes de ces maladies pouvant s'avérer mortelles, y compris la myocardiopathie, et d'en discuter avec leur médecin.

Novartis a fait parvenir une lettre aux médecins et aux pharmaciens du Canada pour les informer de ces importants effets indésirables associés à l'emploi de Clozaril et ainsi leur permettre de conseiller au mieux leurs patients. La monographie de Clozaril sera révisée pour fournir de plus amples données sur l'association entre la toxicité cardiovasculaire et l'emploi de Clozaril de même que des renseignements destinés aux prescripteurs sur la prise en charge de la myocardite et d'autres manifestations cardiovasculaires. Les renseignements posologiques complets sur Clozaril, mis à jour, et destinés aux professionnels de la santé ainsi que ceux à l'intention du patient / tuteur seront bientôt incorporés sur le site : <http://www.novartis.ca>

À propos de Novartis

Novartis Pharma Canada inc., chef de file dans le domaine des soins de santé, s'emploie à investir dans la découverte, la mise au point et la commercialisation de produits novateurs destinés à améliorer le bien-être des Canadiens. La société mène des essais cliniques dans des centaines de centres d'un océan à l'autre en vue de mettre au point de nouveaux traitements pour les maladies cardiovasculaires, le diabète, le cancer, le glaucome et de nouvelles approches en matière de transplantation d'organes. En 2000, Novartis a investi près de 34 millions de dollars en recherche et développement. Novartis Pharma

Canada inc., dont le siège social est situé à Dorval, au Québec, compte plus de 700 employés au Canada. Le Groupe Novartis (NYSE : NVS) est également représenté au Canada par Novartis Santé animale Canada Inc., Novartis Santé Familiale Canada Inc. (incluant Novartis Nutrition et Gerber [Canada] Inc.) et CIBA Vision Canada Inc.

Pour obtenir de plus amples renseignements, communiquez avec :

Jason Jacobs
Directeur – Communications
Novartis Pharma Canada inc.
Tél. : (514) 633-7872

Tout effet indésirable présumé des médicaments peut aussi être signalé au :

Programme canadien de surveillance des effets indésirables des médicaments (PCSEIM)
Direction des produits de santé commercialisés
SANTÉ CANADA
Indice de l'adresse 0201C2
OTTAWA (Ontario) K1A 1B9
Tél : (613) 957-0337 ou télécopieur : (613) 957-0335
Lignes sans frais pour les consommateurs et les professionnels de la santé:
Tél: 866 234-2345, Téléc: 866 678-6789
cadtmp@hc-sc.gc.ca

On peut trouver le formulaire de notification des EIM dans le Compendium des produits et des spécialités pharmaceutiques ou sur le site internet de la Direction des produits thérapeutiques. Vous trouverez aussi les Lignes directrices concernant la notification des effets indésirables des médicaments commercialisés à :

http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/forms/adverse_f.pdf
http://www.hc-sc.gc.ca/hpb-dgps/therapeut/zfiles/french/guides/adr/adr-guideline_f.pdf

**Centre intégré
universitaire de santé
et de services sociaux
de la Capitale-Nationale**

Québec

