

# Clozapine (Leponex®) : un traitement efficace mais pas sans risque !

*Clozapine (Leponex®): an effective treatment but not without risk!*

LEEMANS C., RAMDANI Y. et HEIN M.

Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil, Hôpital Erasme, Université libre de Bruxelles (ULB)

## RÉSUMÉ

En Belgique, la Clozapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie résistante au traitement et celui des troubles psychotiques survenant dans le décours de la maladie de Parkinson. Bien que la Clozapine présente un réel intérêt clinique, il est nécessaire de respecter strictement le schéma recommandé d'introduction en doses fractionnées pour limiter au maximum le risque d'effets secondaires potentiellement sévères. Même en cas de respect strict de ce schéma, il est important de souligner que l'utilisation de la Clozapine peut être associée à la survenue d'effets secondaires potentiellement mortels (crises d'épilepsie, myocardite/cardiomyopathie, agranulocytose, syndrome malin des neuroleptiques). Comme rapporté dans le *Folia Pharmacotherapeutica* de septembre 2022, un consensus clair en défaveur d'une réintroduction brutale de la Clozapine après un arrêt de traitement de plus de 2 jours semble émerger des données de pharmacovigilance vu le risque d'effets secondaires cardiovasculaires et neurologiques potentiellement mortels. Au vu cette potentielle toxicité grave de la Clozapine, il semble indispensable que sa prescription soit supervisée dans une étroite collaboration entre le médecin traitant et le psychiatre référent afin de permettre une meilleure prévention des effets secondaires sévères grâce à un respect strict des recommandations d'introduction/réintroduction en doses fractionnées et un monitoring thérapeutique.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 50-54

Doi : 10.30637/2023.22-100

## ABSTRACT

In Belgium, Clozapine is indicated for the treatment of schizophrenia resistant to treatment and for psychotic disorders occurring in the course of Parkinson's disease. Although Clozapine presents a real clinical interest, it is necessary to strictly follow the recommended scheme of introduction in divided doses to minimize the risk of potentially severe side effects. Even in the case of strict adherence to this recommended scheme, it is important to emphasize that the use of Clozapine may be associated with the occurrence of life-threatening side effects (epileptic seizures, myocarditis/cardiomyopathy, agranulocytosis, neuroleptic malignant syndrome). As reported in the September 2022 *Folia Pharmacotherapeutica*, a clear consensus against abrupt reintroduction of clozapine after treatment discontinuation for more than 2 days seems to emerge from pharmacovigilance data given the risk of life-threatening cardiovascular and neurological side effects. Given this potential serious toxicity of Clozapine, it is essential that its prescription is supervised by close collaboration between the family physician and the referring psychiatrist in order to allow better prevention of the severe side effects through strict adherence to recommendations of introduction/reintroduction in divided doses and a therapeutic monitoring.

Rev Med Brux 2023 ; 44 : 50-54

Doi : 10.30637/2023.22-100

**Key words :** Clozapine, side effects, pharmacological properties, public health

## INTRODUCTION

En Belgique, la Clozapine est indiquée dans le traitement de la schizophrénie résistante au traitement et celui des troubles psychotiques survenant dans le décours de la maladie de Parkinson<sup>1</sup>.

La Clozapine est un neuroleptique atypique dérivé de la dibenzodiazépine qui se caractérise par un effet antagoniste à large spectre avec une action sur les récepteurs dopaminergiques (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>), sérotonergiques (5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, 5-HT<sub>7</sub>),

histaminergique (H<sub>1</sub>), muscarinique (M<sub>1</sub>) et adrénergiques (α<sub>1</sub>, α<sub>2A</sub>, α<sub>2B</sub>, α<sub>2C</sub>)<sup>2</sup>. La métabolisation de la Clozapine est principalement assurée par le CYP1A2 et le CYP3A4 avec une élimination de ses métabolites (Norclozapine) par les urines (50 %) et les selles (30 %)<sup>3</sup>.

Lors de l'initiation de la Clozapine, il est important de respecter le schéma d'introduction en doses fractionnées recommandé par le *Résumé des Caractéristiques du Produit* pour limiter au maximum le risque d'effets secondaires<sup>4</sup>.

Cependant, même en cas de respect strict de ce schéma, l'utilisation de la Clozapine peut être associée à la survenue d'effets secondaires potentiellement graves pouvant engager le pronostic vital du patient<sup>4</sup>. De plus, comme rapporté dans le *Folia Pharmacotherapeutica* de septembre 2022, un consensus clair en défaveur d'une réintroduction brutale de la Clozapine après un arrêt de traitement de plus de 2 jours semble émerger des données de pharmacovigilance vu le risque de survenue d'effets secondaires cardiovasculaires et neurologiques potentiellement mortels<sup>5</sup>.

Dans ce contexte, il est important de réaliser une mise à jour des connaissances actuellement disponibles sur la toxicité potentielle de la Clozapine tant lors des phases d'introduction/maintien du traitement que lors de la phase de réintroduction après un arrêt de traitement de plus de 2 jours afin de permettre une meilleure sensibilisation des professionnels de la santé sur l'importance du respect strict des recommandations des schémas d'introduction/réintroduction en doses fractionnées et du monitoring thérapeutique.

## EFFETS SECONDAIRES POTENTIELS ET PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES LORS DU SCHÉMA D'INTRODUCTION ET DU TRAITEMENT DE MAINTIEN PAR CLOZAPINE

Vu sa balance risque bénéfique/risque, l'utilisation de la Clozapine doit absolument être limitée aux indications validées dans le *Résumé des Caractéristiques du Produit*<sup>4</sup>. Même en respectant strictement son schéma d'introduction en doses fractionnées, la Clozapine peut induire de nombreux effets secondaires (tableau)<sup>6</sup>. Parmi ces effets secondaires, certains nécessitent la mise en place de précautions particulières car potentiellement mortels en l'absence de prise en charge adéquate.

- 1. Crises d'épilepsie** : Selon la revue de Williams et Park (2015), l'incidence des crises d'épilepsie peut atteindre 5 % chez les patients traités par Clozapine. Néanmoins, ce risque de crises d'épilepsie semble être dose-dépendant et plus fréquent chez les patients jeunes. Les doses de Clozapine  $\geq 600$  mg/jour sont associées au risque le plus élevé de crises d'épilepsie. Même si les crises d'épilepsie peuvent survenir à n'importe quel moment du traitement, il semble exister un risque accru lors de la période d'introduction de la Clozapine (surtout en cas de non respect du schéma recommandé d'introduction). Afin de limiter le risque, il est recommandé de réaliser un électroencéphalogramme avant l'introduction de la Clozapine et de contrôler régulièrement les taux plasmatiques de Clozapine pendant toute la durée du traitement. Enfin, après prise en compte de la balance risque/bénéfice, le maintien de la Clozapine en cas de survenue de crises d'épilepsie peut être envisagé en réduisant les doses ou en instaurant un traitement antiépileptique adapté<sup>1,6,7</sup> ;
- 2. Myocardite/cardiomyopathie** : Selon la méta-analyse de Siskind et al. (2020), l'incidence des myocardites/cardiomyopathies est de 0,7 %/0,6 %, les taux absolus de décès par myocardite/cardiomyopathie sont de 0,04 % / 0,03 % et le risque

de décès en cas de myocardite/cardiomyopathie est de 12,7 %/7,8 %. Dans ce contexte, la mise en place d'une surveillance accrue est indispensable lors des deux premiers mois suivant l'introduction de la Clozapine, période durant laquelle le risque de myocardite/cardiomyopathie induite par la Clozapine est le plus élevé. Par ailleurs, un électrocardiogramme doit être réalisé avant toute introduction de la Clozapine et répété au moindre symptôme potentiellement évocateur d'une myocardite/cardiomyopathie pendant toute la durée du traitement. En cas de survenue de myocardite/cardiomyopathie, la Clozapine doit être interrompue sans délai et ne doit plus être réintroduite par la suite<sup>1,8,9</sup> ;

- 3. Agranulocytose** : Selon la méta-analyse de Li et al. (2019), la prévalence de l'agranulocytose et des décès causés par l'agranulocytose est respectivement de 0,4 % et de 0,05 %. Il est indispensable de vérifier avant l'introduction de la Clozapine que le bilan leucocytaire est normal (nombre de leucocytes  $\geq 3500/\text{mm}^3$ ) et que le nombre absolu de polynucléaire neutrophile est  $\geq 2000/\text{mm}^3$ . Par la suite, le bilan leucocytaire et le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles doivent être vérifiés toutes les semaines durant les 18 premières semaines de traitement et toutes les 4 semaines pendant la durée du traitement. Cette surveillance se poursuivra jusqu'à 4 semaines après l'arrêt complet de la Clozapine. En cas de survenue d'agranulocytose, la Clozapine doit être interrompue sans délai et ne doit plus être réintroduite par la suite<sup>1,10,11</sup> ;
- 4. Syndrome malin des neuroleptiques** : Selon la revue de Pileggi et Cook (2016), l'incidence du syndrome malin des neuroleptiques est de 0,02-0,03 % et le taux de mortalité en cas de syndrome malin des neuroleptiques est de 5,6 %. Comme tous les autres neuroleptiques, la clozapine peut induire la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques et il doit être systématiquement recherché en cas de symptômes évocateurs (coma, confusion, agitation, rigidité musculaire, hyperthermie, tachycardie, tachypnée, tension artérielle labile). Les principaux facteurs associés à la mortalité sont l'absence d'arrêt du traitement neuroleptique, la sévérité des difficultés respiratoires et de l'hyperthermie et l'âge. La première étape du traitement est l'identification du syndrome malin des neuroleptiques et l'arrêt immédiat de la médication antipsychotique tandis que la deuxième étape est la mise en place de traitements symptomatiques de support et d'un traitement pharmacologique adapté. Après prise en compte de la balance risque/bénéfice, la réintroduction de la Clozapine après la survenue d'un syndrome malin des neuroleptiques peut être envisagée à condition de respecter strictement le schéma recommandé de réintroduction et de surveiller étroitement les patients<sup>12-14</sup>.

	Effets fréquents ( $\geq 1/100$ )	Effets peu fréquents ( $\geq 1/1000$ )	Effets rares ( $\geq 1/10000$ )
<b>Neurologiques</b>	Sédation Crises d'épilepsie Dysarthrie Troubles de la vision Vertiges	Délirium Bégaiement Dysphonie	/
<b>Cardiovasculaires</b>	Hypertension Hypotension Tachycardie	/	Myocardite/péricardite Cardiomyopathie Allongement du QT Mort subite
<b>Respiratoires</b>	/	/	Pneumonie d'inhalation Insuffisance respiratoire
<b>Métaboliques</b>	Prise de poids	Syndrome métabolique Diabète/hyperglycémie/ acidocétose diabétique	/
<b>Hématologiques</b>	Altérations de la formule sanguine (leucopénie/ Diminution des globules blancs/ neutropénie/ éosinophilie/leucocytose)	Agranulocytose Thrombocytopenie	/
<b>Digestifs</b>	Nausée Constipation Reflux gastro-œsophagien	Altération des enzymes hépatiques	Insuffisance hépatique Colite Obstruction intestinale/iléus paralytique Pancréatite
<b>Urologiques</b>	Enurésie nocturne	Néphrite interstitielle	
<b>Autres</b>	Hypersalivation ou sialorrhée Fièvre bénigne	Syndrome malin des neuroleptiques	Hyperthermie Vascularite Rash cutané Pigmentation oculaire Priapisme Gonflement de la glande parotide Rhabdomyolyse

Adapté de De Berardis et al. (2018)<sup>6</sup>.

### Cas particulier de la grossesse et de l'allaitement<sup>1,15</sup>

Vu les données limitées, l'utilisation de la Clozapine doit être évitée chez les femmes enceintes sauf nécessité absolue. En cas de prescription chez la femme enceinte, les nouveau-nés devront être surveillés de manière étroite après l'accouchement vu les effets secondaires néonataux induits par l'exposition aux neuroleptiques lors de la grossesse. La Clozapine passant dans le lait maternel et pouvant affecter le nourrisson, l'allaitement est absolument interdit.

### Cas particulier des réactions de sevrage<sup>1,16</sup>

Généralement, il est recommandé d'arrêter la Clozapine progressivement. En cas d'arrêt brutal, les patients doivent être surveillés étroitement vu les risques de réapparition de symptômes psychotiques et de survenue de symptômes liés au phénomène de rebond cholinergique (sudation profuse, céphalées, nausées, vomissements et diarrhées).

### Cas particulier du surdosage<sup>1,17</sup>

Le surdosage aigu accidentel ou intentionnel de Clozapine est une urgence médicale. Le taux de

mortalité est estimé à 12 % avec comme principales causes de décès, l'insuffisance cardiaque et les pneumonies d'inhalation. En cas de surdosage, les principaux signes et symptômes sont la somnolence, la léthargie, l'aréflexie, le coma, la confusion, les hallucinations, l'agitation, les délires, les symptômes extrapyramidaux, l'hyperréflexie, les convulsions, l'hypersalivation, la mydriase, la vision trouble, la thermolabilité, l'hypotension, les collapsus cardiovasculaires, la tachycardie, les arythmies, les pneumonies par aspiration, la dyspnée et la détresse ou l'insuffisance respiratoire. Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les surdosages de Clozapine et les traitements sont essentiellement symptomatiques. Un contrôle médical étroit est nécessaire pendant au moins 5 jours étant donné la possibilité de réactions différées.

### DANGER DE LA RÉINTRODUCTION BRUTALE DE LA CLOZAPINE APRÈS UNE PÉRIODE D'INTERRUPTION

Suite à la publication récente d'un article dans La Revue *Prescrire*, le Centre de Pharmacovigilance a

émis en septembre 2022, une alerte sur le danger d'une réintroduction brutale de la Clozapine après une période d'interruption<sup>5</sup>. Cet article décrivait le cas clinique d'une patiente ayant eu une interruption de son traitement chronique (>10 ans) pendant 10 jours et la Clozapine a été réintroduite de manière brutale (400 mg par jour) sans respecter le schéma recommandé. Bien que la patiente soit en milieu hospitalier, elle a été retrouvée en arrêt cardiaque une heure après la 1<sup>ère</sup> dose. Après investigation complémentaire, aucune autre cause que la réintroduction brutale de la Clozapine n'a pu être identifiée pour expliquer cet arrêt cardiaque<sup>18</sup>.

Ce cas clinique ne semble pas être un cas isolé. Dans la base de données de pharmacovigilance de l'Organisation mondiale de la Santé (Vigibase), 45 cas de troubles cardiaques ou neurologiques ont été rapportés entre 2015 et 2019 chez des patients qui ont repris la Clozapine de manière brutale après une interruption d'au moins 2 jours. Par ailleurs, la prise antérieure chronique de Clozapine ne semble pas être un facteur protecteur contre les risques liés à la réintroduction brutale de la Clozapine car tous les patients concernés par ces effets secondaires graves avaient été traités précédemment par Clozapine pendant plusieurs années<sup>19</sup>.

### Recommandation de réintroduction

Sur base des données actuellement disponibles<sup>19</sup>, la prudence s'impose en cas de réintroduction de la Clozapine après une interruption de traitement d'au moins 2 jours avec la réalisation d'un nouveau bilan pré-introduction et l'utilisation d'un schéma progressif débutant par la dose la plus faible (comme lors d'une 1<sup>ère</sup> introduction) afin de réduire au maximum le risque d'effets secondaires potentiellement mortels<sup>20</sup>. Dans le *Résumé des Caractéristiques du Produit*, le schéma recommandé est le suivant : « Chez les patients dont la dernière prise de clozapine remonte à plus de 2 jours, le traitement doit être réinstauré avec une dose de 12,5 mg une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, il peut être réalisable d'augmenter la dose de manière à atteindre le niveau efficace plus rapidement qu'il n'est recommandé pour un premier traitement. Cependant, si le patient a précédemment présenté un arrêt respiratoire ou cardiaque avec le titrage initial, mais que la dose a ensuite pu être augmentée avec succès jusqu'à un niveau efficace, la nouvelle augmentation doit se faire avec une extrême prudence »<sup>1,5</sup>.

## CONCLUSION

Bien que la Clozapine présente un réel intérêt clinique, il est nécessaire d'être très prudent lors de sa prescription. Il est important de respecter strictement le schéma d'introduction en doses fractionnées vu le risque d'effets secondaires potentiellement sévères. Même en cas de respect strict de ce schéma, l'utilisation de la Clozapine peut induire le développement d'effets secondaires pouvant engager le pronostic vital (crises d'épilepsie, myocardite/cardiomyopathie, agranulocytose, syndrome malin des neuroleptiques).

De plus, il est fortement déconseillé de réintroduire la Clozapine de manière brutale après un arrêt de traitement de plus de 2 jours. La prescription de cette molécule doit être supervisée en étroite collaboration entre le médecin traitant et le psychiatre référent afin de permettre une meilleure prévention des potentiels effets secondaires sévères.

**Conflits d'intérêt : néant.**

## BIBLIOGRAPHIE

1. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. (Consulté le 23/10/2022) Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7930&view=pvt&vmp\\_group=7468](https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7930&view=pvt&vmp_group=7468)
2. Nucifora FC Jr, Mihaljevic M, Lee BJ, Sawa A. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):750-61.
3. de Leon J, Ruan CJ, Schoretsanitis G, De Las Cuevas C. A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and Clinical Pharmacopsychology. *Psych other Psychosom*. 2020;89(4):200-14.
4. Mustafa FA. Use of Clozapine in the General Hospital. *Psychopharmacol Bull*. 2020;50(3):119-24.
5. Communiqué du Centre de Pharmacovigilance. Clozapine : danger d'une réintroduction brusque. *Folia Pharmacotherapeutica*;septembre 2022.
6. 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.
7. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: incidence, etiology, and management. *CNS Drugs*. 2015;29(2):101-11.
8. Siskind D, Sidhu A, Cross J, Chua YT, Myles N, Cohen D *et al*. Systematic review and meta-analysis of rates of clozapine-associated myocarditis and cardiomyopathy. *Aust N Z J Psychiatry*. 2020;54(5):467-81.
9. Kanniah G, Kumar S. Clozapine associated cardiotoxicity: Issues, challenges and way forward. *Asian J Psychiatr*. 2020;50:101950.
10. Li XH, Zhong XM, Lu L, Zheng W, Wang SB, Rao WW *et al*. The prevalence of agranulocytosis and related death in clozapine-treated patients: a comprehensive meta-analysis of observational studies. *Psychol Med*. 2020;50(4):583-94.
11. Mijovic A, MacCabe JH. Clozapine-induced agranulocytosis. *Ann Hematol*. 2020;99(11):2477-82.
12. Pileggi DJ, Cook AM. Neuroleptic Malignant Syndrome. *Ann Pharmacother*. 2016;50(11):973-81.
13. Guinart D, Misawa F, Rubio JM, Pereira J, de Filippis R, Gastaldon C *et al*. A systematic review and pooled, patient-level analysis of predictors of mortality in neuroleptic malignant syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;144(4):329-41.
14. Manu P, Lapitskaya Y, Shaikh A, Nielsen J. Clozapine Rechallenge After Major Adverse Effects: Clinical Guidelines Based on 259 Cases. *Am J Ther*. 2018;25(2):e218-23.
15. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health*. 2017;20(1):1-9.
16. Blackman G, Oloyede E. Clozapine discontinuation withdrawal symptoms in schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2021;11:20451253211032053.
17. Minns AB, Clark RF. Toxicology and overdose of atypical antipsychotics. *J Emerg Med*. 2012;43(5):906-13.
18. Clozapine : danger d'une réintroduction brusque. *Rev Prescrire*. 2022;42(463):345.
19. Clozapine - drug dose titration not performed. *WHO Pharmaceutical Newsletter*. 2020;3:11-13.
20. Flanagan RJ, Lally J, Gee S, Lyon R, Every-Palmer S. Clozapine in the treatment of refractory schizophrenia: a practical guide for healthcare professionals. *Br Med Bull*. 2020;135(1):73-89.

Travail reçu le 23 novembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 16 décembre 2022.

### CORRESPONDANCE :

C. LEEMANS  
Hôpital Erasme  
Service de Psychiatrie et Laboratoire du Sommeil  
Route de Lennik, 808 - 1070 Anderlecht  
E-mail : [chloe.leemans@erasme.ulb.ac.be](mailto:chloe.leemans@erasme.ulb.ac.be)