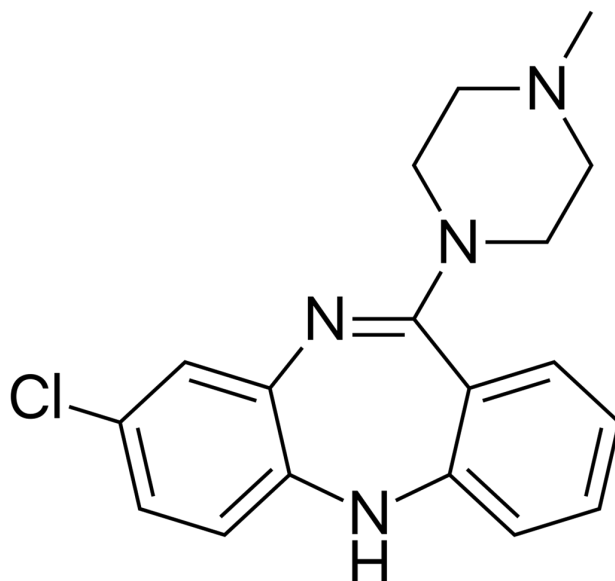




INSTAURATION DE LA CLOZAPINE EN AMBULATOIRE OUTIL D'AIDE A LA PRESCRIPTION

Réalisé par le Centre Expert Schizophrénie de Bordeaux en collaboration avec Dr Emmanuelle QUEUILLE, cheffe de service de la pharmacie et Pr Clélia QUILLES, psychiatre au sein de la filière Rétablissement en Psychiatrie Intersectorielle, du CH Charles Perrens

Ce document, élaboré à partir des dernières données scientifiques et recommandations internationales, s'adresse aux psychiatres libéraux et hospitaliers afin de faciliter l'initiation ambulatoire de la Clozapine. Il constitue un outil d'aide à la prescription.

Certaines informations pouvant nécessiter une adaptation contextuelle, le Centre Expert reste disponible pour tout complément ou soutien à l'instauration.

Secrétariat médical : 05.33.57.81.51
ce.schizophrenie@ch-perrens.fr

Date de mise-à-jour : 26/01/2026



Indications principales

- Jamais en urgence
- Schizophrénie résistante à 2 essais d'antipsychotiques à posologie efficace sur une durée suffisante (6 à 8 semaines chacun)
- Effets indésirables neurologiques sévères (symptômes extrapyramidaux : tremblements, raideur, dyskinésies...)
- Troubles psychotiques liés à la maladie de Parkinson



Prérequis suggérés, liés au patient et aux soignants

- Adhésion du patient au suivi clinique et paraclinique resserré en ambulatoire
- Disponibilités hebdomadaires des soignants impliqués (psychiatre, IDE) pour la prescription, le suivi clinique et paraclinique, durant la durée de la titration. Considérer le passage d'une IDEL pour la délivrance du traitement si nécessaire
- Education thérapeutique du patient et d'un aidant éventuel : informations données sur les indications, les bénéfices attendus et leurs délais d'apparition (possible jusqu'à 9 à 12 mois après atteinte de la fourchette thérapeutique), les effets secondaires possibles et leurs surveillances (compréhension de la conduite à tenir devant certains effets secondaires, ex. : fièvre, signes infectieux, douleurs thoraciques, dyspnée, malaise, constipation)
 - Remise documentation écrite (exemple : fiche réseau PIC <https://reseau-pic.info/>)
 - **Soutien du Centre Expert Schizophrénie de Bordeaux pour la délivrance de la psychoéducation initiale et le programme ETP clozapine (IDE)**



Bilan pré-thérapeutique

- Réalisé par le psychiatre en collaboration avec le médecin généraliste :
 - NFS datant de moins de 10 jours, pour le taux de neutrophiles seulement (nouveau seuil d'initiation) : $PNN \geq 1500/mm^3$ ($1.5 \times 10^9/L$) ou chez les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée $PNN \geq 1000/mm^3$ ($\geq 1.0 \times 10^9/L$).
 - Bilan biologique datant de moins de 3 mois incluant : ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan lipidique et glycémie à jeun, CRP
 - Poids, tour de taille, calcul de l'IMC, Tension artérielle, Fréquence cardiaque
- Contacter le médecin traitant :
 - Vérifier les antécédents cardio-métaboliques personnels et familiaux et les prescriptions associées
 - ECG à réaliser
 - Remise d'un courrier explicatif sur la clozapine (indication, surveillance, principales interactions) (**Annexe 1**)
- Consultation cardiologique préalable si antécédents personnels, familiaux ou anomalies ECG
- EEG si un traitement associé abaisse le seuil épileptogène (ex. sels de lithium *Téralithe®*)
- Consultation neurologique si antécédents de convulsions ou épilepsie ou anomalie EEG, et avis sur traitement préventif
- Liste des traitements associés et vérifications des potentielles interactions
- Monitoring des consommations : particulièrement tabac, cannabis (via les goudrons) et caféine.



Préconisations de prescription

Titration prudente pour limiter le risque d'arrêt prématuré de la clozapine devant la survenue d'effets secondaires (immuno-allergiques, sédation...)

- Pendant l'introduction de la clozapine :
 - Diminuer le plus possible les traitements sédatifs et anxiolytiques (benzodiazépines ++)
pour limiter la sédation, l'hypotension et prévenir les troubles de la déglutition (risque de pneumopathie d'inhalation)
 - Diminuer le plus possible les traitements associés avec une forte charge anticholinergique pour prévenir les troubles du transit (occlusion) et de la déglutition.
Exemples : cyamémazine *Tercian*®, hydroxyzine *Atarax*®, les tricycliques (clomipramine *Anafranil*®, amitriptyline *Laroxyl*®), les correcteurs antiparkinsoniens (tropatépine *Lepticur*®, trihéxyphténidyle *Parkinane*®). (**Annexe 2 et 3**)
- La diminution du traitement antipsychotique de fond est à adapter à la clinique et ne doit pas être un préalable à l'instauration de la clozapine, la titration croisée est suggérée.
- **Titration lente : 12.5mg/jour les 2 premiers jours puis 25mg/jour pendant 5 jours puis, augmentation par palier de 25mg/semaine.** Cela peut être diminué à des **paliers de 12.5mg/semaine en cas de polypharmacie et/ou populations particulières** (personnes âgées, comorbidités somatiques, interactions particulières).

Dose/Jour (Prise le soir)		
Semaine 1	J1-J2	12,5 mg
	J3-J7	25 mg
Semaine 2		50 mg
Semaine 3		75 mg
Semaine 4		100 mg
Semaine 5		125 mg
Semaine 6		150 mg
Semaine 7		175 mg
Semaine 8		200 mg
...		+25mg/semaine
Semaine 12		300 mg
...		+25mg/semaine
Semaine 16		400 mg

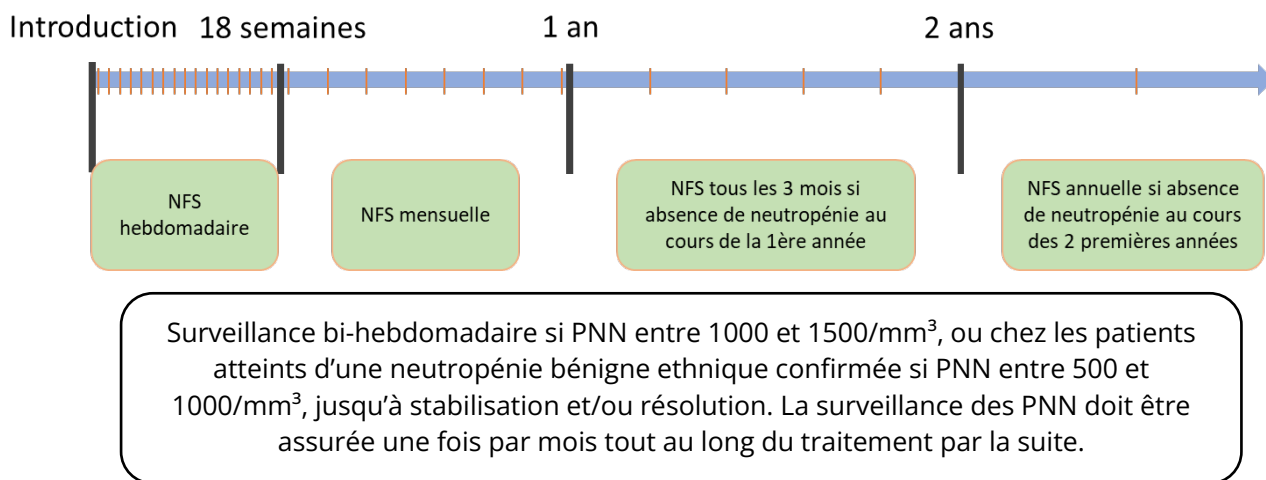
Titration lente

- Augmentation de 25mg par semaine
- Ajuster la prescription en fonction de tolérance et des profils particuliers
- Privilégier la prise (ou la dose la plus importante) le soir pour limiter la sédation diurne



Surveillance clinique et paraclinique

- Surveillance hématologique obligatoire des neutrophiles – nouvelles recommandations ANSM (<https://ansm.sante.fr/>)



Arrêt de la clozapine si PNN < 1000/mm³, ou chez les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée si PNN < 500/mm³

- Remarques :

- Dans certaines populations spécifiques, il peut exister une margination des globules blancs qui amènent à une baisse des taux des globules blancs ou neutrophiles : favoriser la démargination par l'activité physique et/ou par la prise d'un repas avant la prise de sang, faire les prises de sang en après-midi
- Une surveillance supplémentaire des PNN peut être envisagée chez les patients âgés, ou avec un traitement concomitant augmentant le risque de neutropénie, (ex. acide valproïque), en particulier à l'initiation du traitement.

- Surveillance cardio-métabolique :

	Avant instauration	Pendant la Titration	1 mois	3 mois	Tous les ans
Poids, tour de taille, IMC	X	Toutes les semaines		X	X
TA, Fréquence cardiaque	X	Toutes les semaines		X	X
Glycémie à jeun	X		X	X	X
Bilan lipidique	X			X	X

N.B : Surveillance à rapprocher selon la clinique

- Dosage de la clozapinémie

- À contrôler, le matin, 12h après la prise du soir, et avant celle du matin :
- **Efficacité thérapeutique pour un taux compris entre 350 et 600ug/L**

- Dès qu'on atteint une posologie autour de 200mg/jour initialement puis régulièrement tant que la titration se poursuit, ou lorsque des interactions sont suspectées, pour atteindre ou rester dans la fourchette thérapeutique
(Remarque : dosage initial vers 150mg/jour chez les personnes métaboliseurs lents connus, prenant des inhibiteurs du métabolisme de la clozapine, les personnes âgées ou originaires d'Asie du Sud Est)

- Infection intercurrente :

- Risque de surdosage en lien avec l'inhibition du métabolisme de la clozapine produit par l'inflammation : doser la clozapinémie et diminuer de 50% la dose par prudence le temps d'obtenir le résultat, posologie ensuite à adapter ensuite à la clozapinémie.



Principales interactions

En raison du métabolisme hépatique de la clozapine par le système enzymatique des cytochromes P450 (CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4) (Annexe 5)

- Les antiépileptiques :

- ✓ La lamotrigine (*Lamictal®*) est à privilégier : pas d'interaction sur le métabolisme de la clozapine ni sur le risque de neutropénie ou de prise de poids ; a par ailleurs un effet thymorégulateur et un effet potentialisateur sur la clozapine en cas de réponse partielle
- ⚠ L'acide valproïque (*Dépakote®, Divalcote®, Dépakine®*) (CYP1A2 et CYP3A4) est à éviter :
 - Mécanisme complexe en augmentant la clozapinémie à l'instauration puis en la diminuant lors du maintien
 - Augmente le risque de myocardite, de prise de poids, de sédation et de neutropénie
- ⚠ La carbamazépine (*Tégréto®*) (CYP1A2 et CYP3A4) est très fortement déconseillée : diminution de la clozapinémie et augmentation du risque de neutropénie (effet myélo-suppresseur)
- ⚠ Le topiramate (*Epitomax®*) (CYP3A4 et 2C19), le fosphénytoïne (*Prodilantin®*) (CYP3A4 et CYP1A2) et l'oxcarbazépine (*Trileptal®*) (CYP3A4 et CYP1A2) sont déconseillés : diminution de la clozapinémie

- Les antidépresseurs :

- ✓ La sertraline (*Zoloft®*), le citalopram (*Seropram®*), la venlafaxine (*Effexor®*), la duloxétine (*Cymbalta®*) n'ont à priori pas d'effets sur la clozapinémie.
- ⚠ La fluvoxamine (*Floxyfral®*) (CYP1A2), de manière très importante, et la fluoxétine (*Prozac®*) (CYP2D6) et la paroxétine (*Deroxat®*) (CYP2D6), de façon moindre, augmentent la clozapinémie. Leur utilisation n'est pas à privilégier en 1^{ère} intention et la surveillance de la clozapinémie avec ajustement posologique est nécessaire.
- ⚠ La Mirtazapine (*Norset®*) n'a à priori pas d'interaction avec la clozapine mais augmente le risque de prise de poids et est à risque d'agranulocytose.

- Les IPP :

- ✓ Le pantoprazole (*Inipomp®*, *Eupantol®*) est à privilégier car n'a pas d'interaction avec la clozapine.
- ⚠ L'oméprazole (*Mopral®*, *Zoltum®*) et l'ésoméprazole (*Inexium®*) sont déconseillés : l'oméprazole diminue la clozapinémie (inducteur du CYP1A2), l'ésoméprazole augmente la clozapinémie (inhibiteur du CYP2C19).
- ⚠ Tout changement dans la prescription d'un IPP doit amener à une surveillance de la clozapinémie.

- Les contraceptifs :

- ⚠ La contraception orale contenant des œstrogènes augmentent la clozapinémie (inhibiteur du CYP1A2 et CYP2C19) donc à prendre en compte et adapter la posologie à la clozapinémie.

- Les antibiotiques :

- ⚠ La ciprofloxacine (*Ciflox®*, *Uniflox®*) et l'ofloxacine (*Oflocet®*, *Monoflocet®*) sont de puissants inhibiteurs du CYP1A2
 - ⚠ L'érythromycine (*Erythrocline®*, *Erythrogel®*) et la clarithromycine (*Zeclar®*) inhibent le cytochrome CYP3A4
- Risque de surdosage en clozapine. Taux sérique à contrôler et posologie de la clozapine à adapter.

- Les habitudes de consommation :

- ⚠ La caféine (café, coca, boisson énergisante) augmente la clozapinémie (inhibition du CYP1A2).
 - ⚠ La consommation de tabac ou de cannabis par la combustion des goudrons (fumée) diminuent la clozapinémie (induction du CYP1A2).
 - ✓ Il n'y a pas d'interaction avec les traitements substitutifs en nicotine ou avec la vapoteuse.
- Leurs consommations sont à surveiller régulièrement pour repérer toute modification qui influencerait l'efficacité ou le risque de sur-/sous-dosage



De nombreux médicaments ou substances consommées peuvent agir sur le métabolisme de la clozapine

(liste ci-dessus non exhaustive)



Surveillance régulière de la clozapinémie si modifications des traitements associés, des habitudes de consommation ou ajustement posologique de la clozapine (après un délai de 5 à 7 jours)



Effets secondaires graves et/ou fréquents

Le risque immuno-allergique (et donc de myocardite ou d'agranulocytose) est augmenté en cas de titration rapide

- **Agranulocytose (0,38% à 2%) :**

- Le risque est surveillé par la réalisation des NFS et la recherche d'une fièvre ou d'un syndrome grippal.

- **Myocardite (~0,1% mais jusqu'à 3% en cas de titration rapide) :**

- Surveiller la survenue de douleurs thoracique, dyspnée, tachycardie, syndrome grippal, palpitations, malaise, hypotension ou fièvre isolée.
- Les signes peuvent être aspécifiques.
- **En urgence : NFS, CRP et Troponine** (l'ECG peut être normal ou aspécifique), le diagnostic repose ensuite sur une échographie, une IRM cardiaque et une biopsie myocardique : **consultation médicale en urgence.**
- Arrêt de la clozapine et pas de réintroduction si diagnostic confirmé.

- **Prise de poids (75%, +4,5kg durant la 1ère année) :**

- Ajout de Metformine hors AMM, dès l'initiation selon certaines recommandations internationales, ou si IMC>30, ou si IMC>27 et au moins un critère du syndrome métabolique, ou si prise de poids >5% dans les 3 premiers mois.
- Surveillance de la fonction rénale en amont et régulièrement (risque d'acidose lactique) et dosage de la B12 avant et pendant.
- Posologie : 500mg en une prise pendant 15 jours puis augmentation par palier de 500mg en 2 prises par jour, toutes les 2 semaines, jusqu'à une posologie usuelle comprise entre 1g et 2g par jour, répartie en 2 prises, selon la tolérance et l'efficacité (tolérance digestive).
- Avis préalable auprès du médecin traitant recommandé, ou d'un spécialiste le cas échéant (endocrinologue, cardiologue) si association avec des traitements altérant la fonction rénale.

- **Constipation (32% à 60%) :**

- **Surveiller le transit : risque d'occlusion.**
- En lien avec la charge anticholinergique et la diminution de la motilité digestive.
- Favoriser les règles hygiéno-diététiques (hydratation, fibres, activation).
- Traitement symptomatique de la constipation par laxatifs osmotiques en 1^{ère} intention, stimulants en 2^{ème} intention (pas de laxatifs de lest, inefficaces).
- Éviter les prescriptions associées augmentant la charge anticholinergique.

- **Sédation (44%) :**
 - Essentiellement lors des premières semaines de traitement.
 - Probablement dose-dépendant.
 - Augmentation de l'effet sédatif si âge plus élevé, si associations à d'autres traitements.
 - Possibilité de fractionner la dose, privilégier la dose la plus élevée le soir.

- **Hypersialorrhée (30% à 90%) :**
 - Dose-dépendant.
 - En lien avec une diminution du réflexe de déglutition.
 - Éviter les traitements anticholinergiques par voie orale ou patch qui augmentent la charge anticholinergique et donc diminuent le réflexe de déglutition.
 - Privilégier un traitement symptomatique par Atropine solution ophtalmique 1%, 2 gouttes 3 par jour, par voie sublinguale ou diluées dans 5mL d'eau en bain de bouche.
 - Éventuellement l'Amisulpride (*Solian®*) à faible dose entre 50 et 100mg/jour peut être utilisé.

- **Fièvre isolée, sans cause identifiée (de 14% à 20%) :**
 - Fièvre induite par la clozapine, uniquement si cela survient le 1er mois, légère, pendant 3 à 5 jours. Tous les examens doivent être normaux à part possible éosinophilie et augmentation de la CRP. Affection bénigne, pas d'indication à arrêter la clozapine mais la poursuite de la titration doit être suspendue le temps d'un retour à une CRP négative.

- **Pneumonie d'inhalation (2,1% de pneumonie dont 30% pneumonie d'inhalation) :**
 - En lien avec les troubles de la déglutition secondaires à la charge anticholinergique, l'hypersialorrhée, la sédation et un éventuel RGO.
 - Risque majoré en cas de co-prescription : limiter la charge anticholinergique ++.
 - Risque de surdosage de la clozapine (par inhibition du métabolisme de la clozapine): doser la clozapinémie et diminuer de 50% la dose par prudence le temps d'obtenir le résultat, posologie ensuite à adapter à la clozapinémie.

- **Convulsion (1-2% si posologie < 300mg et 5% si posologie > 600mg):**
 - Dose-dépendant, le plus souvent en lien avec un surdosage.
 - Risque augmenté en cas de co-prescription par lithium, consommation d'alcool ou sevrage en benzodiazépine. Prévention et/ou traitement par Lamictal à privilégier (cf interactions).



Références Bibliographiques

Correll CU, Agid O et al. A Guideline and Checklist for Initiating and Managing Clozapine Treatment in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *CNS Drugs* 2022;36:659–79. <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00932-2>.

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. Guide d'utilisation de la clozapine. Québec, Québec; 2019. <https://www.ciuuss-capitalenationale.gouv.qc.ca/>

Hiemke C, Bergemann N et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9–62. <https://doi.org/10.1055/s-0043-116492>.

Manu P, Sarvaiya N, Rogozia 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:e909-916. <https://doi.org/10.4088/JCP.15r10085>.

Meyer JM, Stahl SM. The Clozapine Handbook: Stahl's Handbooks. Cambridge: Cambridge University Press; 2019. (Stahl's Essential Psychopharmacology Handbooks). <https://doi.org/10.1017/9781108553575>

McCutcheon RA, Pillinger T et al. INTEGRATE: international guidelines for the algorithmic treatment of schizophrenia. *The Lancet Psychiatry* 2025:S2215036625000318. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(25\)00031-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(25)00031-8)

Quilès C, Verdoux H. Clozapine. *EMC - Psychiatrie* 2020;36:1–12. [https://doi.org/10.1016/s0246-1072\(20\)43589-8](https://doi.org/10.1016/s0246-1072(20)43589-8)

Schoetsanitis G, de Leon J. Best Practices for Starting Clozapine in Patients With Schizophrenia: How to Switch From the Prior Antipsychotic(s). *J Clin Psychiatry* 2022;83:22ac14500. <https://doi.org/10.4088/JCP.22ac14500>

Tralongo F, Konecki C, Feliu C, Kaladjian A, Djerada Z. Association Between Clozapine Plasma Concentrations and Treatment Response: A Systematic Review, Meta-analysis and Individual Participant Data Meta-analysis. *Clin Pharmacokinet* 2023;62:807–18. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01247-1>

Tsuda Y, Saruwatari J, Yasui-Furukori N. Meta-analysis: the effects of smoking on the disposition of two commonly used antipsychotic agents, olanzapine and clozapine. *BMJ Open* 2014;4:e004216. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-004216>

Verdoux H, Quiles C, De Leon J. Risks and benefits of clozapine and lithium co-prescribing: A systematic review and expert recommendations. *Schizophrenia Research* 2024;268:233–42. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.03.032>

Verdoux H, Quiles C, De Leon J. Optimizing antidepressant and clozapine co-prescription in clinical practice: A systematic review and expert recommendations. *Schizophrenia Research* 2024;268:243–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2023.10.003>

Verdoux H, Quiles C, De Leon J. Optimizing co-prescription of clozapine and antiseizure medications: a systematic review and expert recommendations for clinical practice. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology* 2024;20:347–58. <https://doi.org/10.1080/17425255.2024.2343020>

Yartsev A, Peisah C. Caffeine-clozapine interaction associated with severe toxicity and multiorgan system failure: a case report. *BMC Psychiatry* 2021;21:192. <https://doi.org/10.1186/s12888-021-03199-x>



Annexes

Annexe 1 : Courrier d'information sur la clozapine à destination des médecins généralistes et spécialistes

Annexe 2 : Effets anticholinergiques des psychotropes (fiche mémo Pr. Hélène Verdoux)

Annexe 3 : Charge anticholinergique des traitements

https://www.omedit-paysdelaloire.fr/wp-content/uploads/2021/09/20250306_Fiche-medicaments-anticholinergiques_V2.pdf

Annexe 4 : Profil des effets secondaires des antipsychotiques

<https://igorthiriez.com/>

Annexe 5 : Facteurs impactant le métabolisme de la clozapine (fiche mémo Pr. Hélène Verdoux)

https://www.youtube.com/watch?v=t_nOHs87Oaw (Optimiser la prescription de clozapine en 10 points)

<https://www.youtube.com/watch?v=R0PcyqFYNeI> (Résistance et contre-indications à la clozapine)

INFORMATIONS SUR LA CLOZAPINE**A DESTINATION DES MEDECINS GENERALISTES ET SPECIALISTES****Le contexte**

La clozapine est le traitement de référence dans la schizophrénie résistante avec une efficacité supérieure aux autres antipsychotiques et une diminution de la morbidité toutes causes confondues. Elle a également montré son efficacité sur la diminution du risque suicidaire, de l'agressivité, de l'impulsivité et des conduites addictives. Elle est aussi indiquée dans les réactions extra-pyramidales tardives sévères et le trouble psychotique dans la maladie de Parkinson.

Elle reste sous-prescrite en France, par rapport aux indications potentielles ce qui est une perte de chance considérable pour les patients.

Une des raisons avancées est la surélévation de certains risques associés à ce traitement. **Une meilleure connaissance des effets secondaires et des stratégies de prévention ou de prise en charge, peut aider le prescripteur à initier et maintenir le traitement.**

La prescription initiale et le renouvellement est réservé aux médecins psychiatre, neurologue ou gériatre, qu'ils exercent en ville ou à l'hôpital.

L'implication du médecin traitant, et des spécialistes s'il y a lieu, est nécessaire à la réussite de l'instauration et du maintien du traitement.

Informations à connaître

1. **Le bilan pré-thérapeutique réalisé par le prescripteur en collaboration avec le médecin généraliste et le spécialiste le cas échéant**

**Bilan
Biologique****Recueil des ATCD cardio-métaboliques personnels
et familiaux et prescriptions associées****ECG**

- +/- Consultation cardiologique si antécédents personnels, familiaux ou anomalies ECG
- +/- EEG si traitement associé abaisse le seuil épileptogène (ex. sels de lithium Téralithe®)
- +/- Consultation neurologique si antécédents de convulsions ou épilepsie ou anomalie EEG, et avis sur traitement préventif

2. Nombreuses interactions

De nombreux médicaments
ou substances consommées
peuvent agir sur le
métabolisme de la clozapine



Risque de sous-dosage en clozapine (manque d'efficacité), ou de surdosage (plus d'effets secondaires : convulsion, pneumopathie d'inhalation, constipation, sédation, avec risque d'arrêt du traitement)

Catégorie	↑ clozapinémie	↓ clozapinémie	Recommandation(s)
Antiépileptiques	Acide valproïque (initiation)	Acide valproïque (entretien) Carbamazépine Topiramate Oxcarbazépine Fosphénytoïne	Lamotrigine : pas d'interaction métabolique, pas de risque hémato, effet thymorégulateur et potentialisateur
IPP	Ésoméprazole	Oméprazole	Pantoprazole
Contraceptifs oraux	Contraceptifs combinés		Posologie à adapter selon la clozapinémie
Antibiotiques	Ciprofloxacine Ofloxacine Érythromycine Clarithromycine		Éviter si possible ou surveiller la clozapinémie
Habitudes de vie	Caféine	Tabac Cannabis fumé	Clozapinémie et posologie à adapter si changement des consommations

3. Le suivi des effets secondaires

Risque	Incidence	Signes d'alerte	Surveillance
Agranulocytose	0.38% - 2%	Fièvre >38°C, infection, angine, syndrome grippal	PNN : hebdomadaire pendant 18 sem. puis mensuel pendant 34 sem. Après 1 an sans neutropénie : surveillance trimestrielle Après 2 ans sans neutropénie : surveillance annuelle. A rapprocher si signes d'alerte Si neutropénie légère (1000-1500/mm ³ , ou 500-1000/mm ³ en cas de neutropénie bénigne ethnique) : surveillance bi-hebdomadaire puis si stabilisée ou résolue : surveillance mensuelle tout le long du ttt
Myocardite	0,1% - 3%	Douleurs thoracique, dyspnée, tachycardie, syndrome grippal, palpitations, malaise, hypotension ou fièvre isolée ⚠ symptômes aspécifiques	NFS + CRP + troponine en urgence Arrêt de la clozapine, pas de réintroduction si diagnostic confirmé par spécialiste

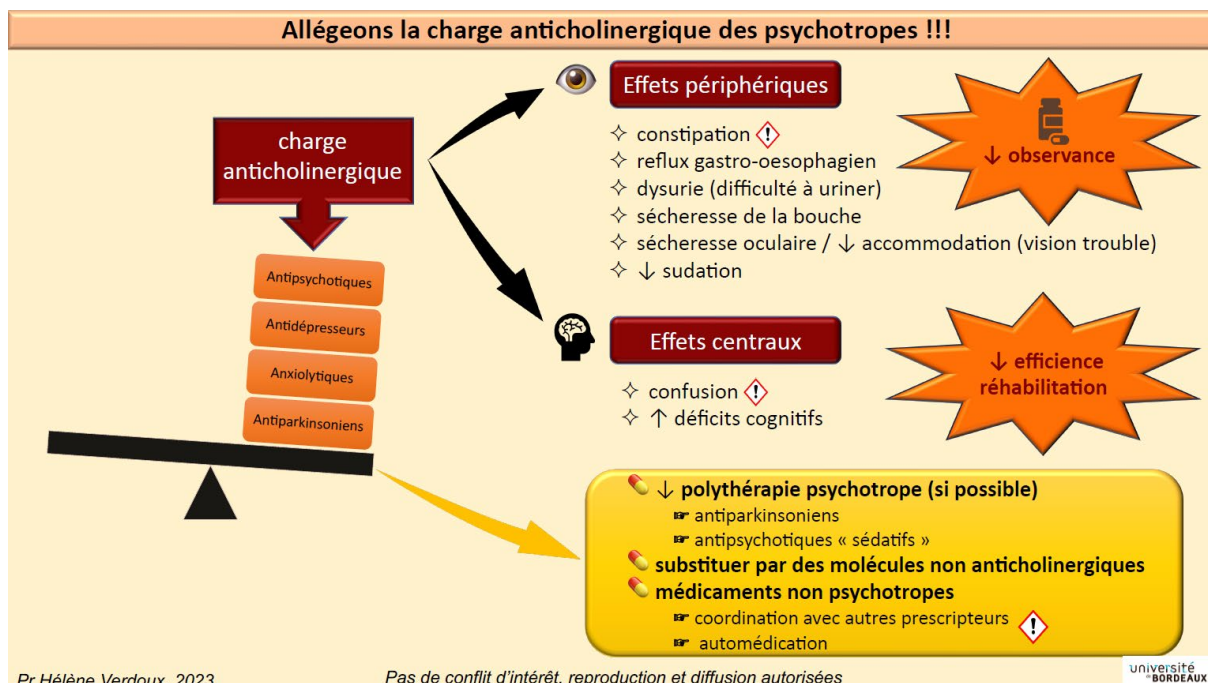
Seuils d'arrêt hématologique :

- PNN < 1000/mm³ (<500/mm³ en cas de neutropénie ethnique bénigne)

Autres effets secondaires : Convulsions (2–5 % selon la dose), Sédation (44%), Prise de poids (75%), Constipation (32-60%), Hypersialorrhée (30-90%), Pneumonie d'inhalation (2-30%), Fièvre (14-20%).

En cas de problème somatique intercurrent ou de modification du traitement associé communiquer avec le psychiatre traitant.

Effets anticholinergiques des psychotropes



Annexe 3 Médicaments anticholinergiques

Tableau 1 : Echelle du risque cognitif lié aux anticholinergiques (ACB) – Echelle de Boustani et al.

➔ Effets indésirables centraux

Score 1 (faible)		Score 2 (modéré)	Score 3 (fort)	
Alimemazine	Furosemide	Amantadine	Amitriptyline	Scopolamine
Alprazolam	Haloperidol	Carbamazepine	Atropine	Tolterodine
Alverine	Hydrocortisone	Cyproheptadine	Chlorpheniramine	Trihexyphenidyle
Atenolol	Isosorbide	Levomepromazine	Chlorpromazine	Trimipramine
Bupropion	Loperamide	Loxapine	Clomipramine	
Captopril	Metoprolol	Oxcarbapazine	Clozapine	
Chlorthalidone	Morphine	Pimozide	Dimenhydrinate	
Cimetidine	Nifedipine		Diphenhydramine	
Clorazepate	Prednisone		Doxepine	
Codeine	Quinidine		Hydroxyzine	
Colchicine	Risperidone		Imipramine	
Diazepam	Theophylline		Medlozine	
Digoxine	Trazodone		Olanzapine	
Dipyridamole	Triamterene		Oxybutynine	
Disopyramide	Warfarine		Paroxetine	
Fentanyl			Prométhazine	
Fluvoxamine			Quetiapine	

Impact cognitif considéré
significatif si score ≥ 4

Tableau 2 : Echelle de Coefficient d'imprégnation anticholinergique (CIA) – Echelle de Briet et al.

➔ Effets indésirables périphériques

Score 1 (faible)				Score 2 (modéré)	Score 3 (fort)
Alimemazine	Dexamethasone	Lorazepam	Selegiline	Amantadine	Amitriptyline
Alprazolam	Dextrometorphane	Metformine	Sertraline	Baclofene	Atropine collyre
Alverine	Diazepam	Methocarbamol	Sulpiride	Carbamazepine	Atropine injectable
Aminophylline	Digoxine	Methotrexate	Sumatriptan	Cimetidine	Biperidene
Amisulpride	Diltiazem	intrathécale ou intraventriculaire	Theophylline	Disopyramide	Chlorphenamine
Ampicilline	Dipyridamole		Tramadol	Dosulepine	Chlorpromazine
Aripiprazole	Domperidone	Methotrexate IV ou IM	Trandolapril	Doxylamine	Clomipramine
Atenolol	Duloxetine	Methylprednisolone	Tranlycypromine	Fexofenadine	Clozapine
Azathioprine	Entacapone	Metoclopramide	Trazodone	Levomepromazine	Cyamemazine
Benazepril	Ephedrine	Metopimazine	Triamcinolone	Loperamide	Cyproheptadine
Betaxolol	Escitalopram	Metoprolol	Triamterene	Loratadine	Dexchlorpheniramine
Bisacodyl	Esketamine	Midazolam	Valproate	Loxapine	Dimenhydrinate
Bromazepam	Estazolam	Milnacipran	Valpromide	Methadone	Diphenhydramine
Bromocriptine	Famotidine	Mirtazapine	Vancomycine	Olanzapine	Doxepine
Bupropion	Fentanyl	Morphine	Venlafaxine	Oxcarbapazine	Fesoterodine
Captopril	Fluoxetine	Nalbuphine	Warfarine	Paroxetine	Hydroxyzine
Carbidopa	Flupentixol	Naratriptan	Ziprasidone	Penfluridol	Imipramine
Cefoxitine	Fluvoxamine	Nefopam	Zolmitriptan	Pimozide	Ipratropium
Celecoxib	Gentamicine intrathécale et intraventriculaire	Neomycine oculaire, auriculaire et vaginale	Zuclopenthixol	Pipotiazine	Maprotiline
Cetirizine	Gentamicine intraveineuse et intramusculaire	Nifedipine		Pseudoephedrine	Medlozine
Chlordiazepoxide	Guaifenesine	Oxazepam		Quetiapine	Mequitazine
Chloroquine	Haloperidol	Oxycodone		Tripolidine	Oxybutynine
Chlorthalidone	Hydrocortisone collyres et pommades	Paliperidone			Pheniramine
Citalopram	Hydrocortisone injectable	Phenelzine			Propericiazine
Clidinium	Iproniastide	Phenobarbital			Promethazine
Clindamycine	Isosorbide	Pipamperone			Scopolamine
Clonazepam	Ketamine	Piperacilline			Solifenacine
Clorazepate	Levocetirizine	Pramipexole			Tizanidine
Codeine	Levodopa	Prednisolone			Tolterodine
Colchicine	Lithium	Prednisone			Trihexyphenidyle
Cycloserine		Risperidone			Trimipramine
Cyclosporine					Tropatepine
Desloratadine					Trosipium

Imprégnation
anticholinergique considérée
élevée si score > 5

● Passe la BHE*

● Ne passe pas la BHE*

La mise à jour de Javelot et al. en 2022 intègre des informations sur le passage de la BHE (*Barrière Hémato-Encéphalique) et une pondération différenciée en cas d'évaluation des effets centraux.

Attention aux anticholinergiques dits « cachés » (ex : furosémide...)

Leur réel effet atropinique clinique n'est pas certain (études in vitro), mais il ne faut pas les oublier.

Annexe 4

Effets secondaires des antipsychotiques

PROFIL		MOLÉCULES		FORMES			EFFETS SECONDAIRES						
		DCI	Spécialité	BUV	INJ	LP	↗poids	sédation	extrapyram	↗prolact	antichol	HypoTA	↗QTc
ANTIPSYCHOTIQUES NEUROLEPTIQUES ATYPIQUES DE SECONDE GÉNÉRATION		Aripiprazole	ABILIFY®	+	+	+	↗/↗	↗/↗	↗	↗	↗/↗	↗	↗/↗
		Clozapine	LEPONEX®	-	-	-	++++	++++	↗	↗	++++	++++	↗
		Olanzapine	ZYPREXA®	-	+	+	++++	+++	↗	↗	+++	↗	↗
		Quétiapine	XEROQUEL®	-	-	-	+++	++++	↗/↗	↗	+++	+++	+++
	Profil classique à doses élevées	Risperidone	RISPERDAL®	+	-	+	↗	↗	+++	++++	↗	↗	↗
		Amisulpride	SOLIAN®	+	+	-	↗/↗	↗/↗	↗	++++	↗	↗/↗	+++
		Sulpiride	DOGMATIL®	+	-	-	+++	↗	↗	+++	↗/↗	↗/↗	↗
		Tiapride	TIAPRIDAL®	+	+	-	↗	↗	↗	+++	↗	↗/↗	+++
Profil atypique à faibles doses	Loxapine	LOXAPAC®	+	+	-	↗	+++	+++	+++	+++	+++	↗/↗	
	Cyamémazine	TERCIAN®	+	+	-	+++	+++	↗	↗	++++	+++	↗	
NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION	Chlorpromazine	LARGACTIL®	+	+	-	+++	+++	+++	↗	++++	++++	+++	
	Lévomépromazine	NOZINAN®	+	+	-	↗	++++	↗	↗	+++	+++	+++	
	Flupentixol	FLUANXOL®	+	+	+	+++	↗	++++	+++	↗	↗	↗	
	Zuclopenthixol	CLOPIXOL®	+	+	+	+++	+++	+++	++++	↗	↗	↗	
	Halopéridol	HALDOL®	+	+	+	↗/↗	↗	++++	++++	↗	↗	+++	
	Pimozide	ORAP®	-	-	-	↗/↗	↗	++++	↗	+++	↗	++++	
	Penfluridol	SEMAP®	-	-	+	↗	↗	+++	+++	+++	↗	+++	

Dr Igor THIRIEZ

Version 4.0

30/07/2024

Annexe 5

