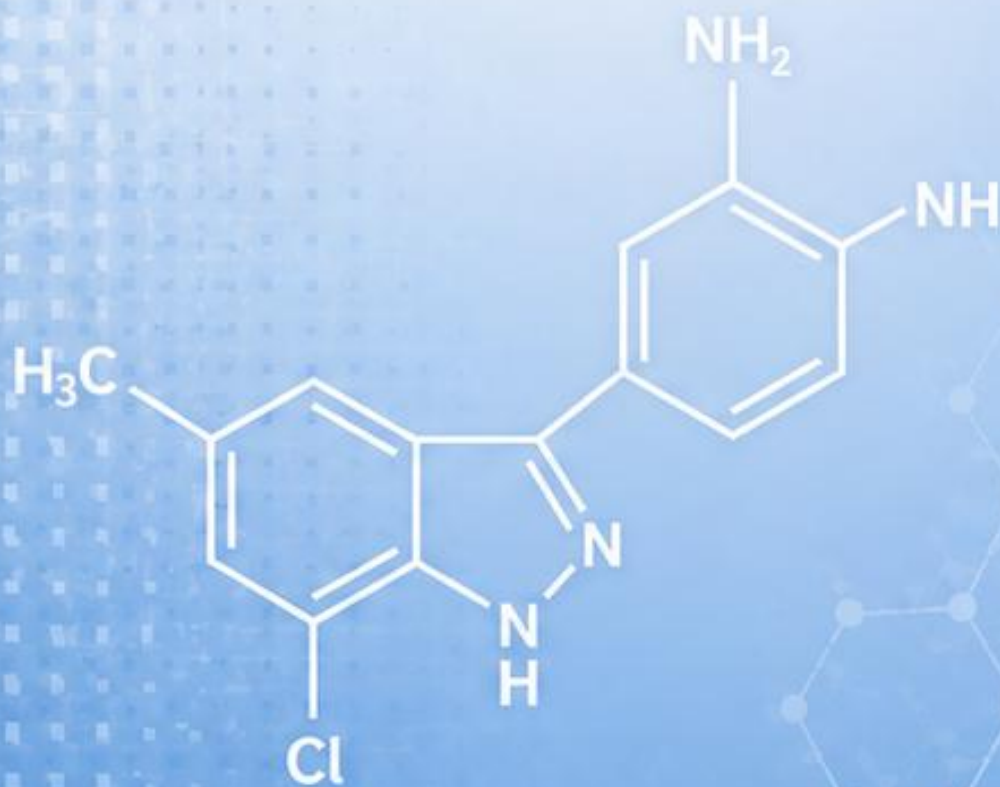


Guide Clozapine

Instauration et suivi



Centre Hospitalier
CHARLES PERRENS
Psychiatrie Universitaire • Bordeaux Métropole • Bassin d'Arcachon • Médoc



VERSION NUMERIQUE

fondation
fondamental

Avant-propos

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

Certaines informations pouvant nécessiter une adaptation contextuelle, le Centre Expert reste disponible pour toutes questions supplémentaires.

Contribution

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

Contact :

Centre Expert Schizophrénie de Bordeaux

Secrétariat médical : 05.33.57.81.51

ce.schizophrenie@ch-perrens.fr

Ce document est disponible en version numérique sur :

<https://www.ch-perrens.fr/centre-expert-schizophrenie>



VERSION NUMERIQUE

SOMMAIRE

Contexte et indications principales	p 5
Instauration : prérequis suggérés	p 6
Bilan pré-thérapeutique	p 7
Préconisations de titration	p 8
Surveillance clinique et paraclinique	p 10
Principales interactions	p 12
Effets secondaires graves et/ou fréquents	p 15
Situations d'arrêt de la clozapine	p 18
Références bibliographiques	p 22
Annexes	p 24



Contexte et indications principales

La clozapine est le **traitement de référence** dans les troubles du spectre de la **schizophrénie résistante** avec une **efficacité supérieure** aux autres antipsychotiques et une **diminution de la morbi-mortalité** 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 en cas d'effets indésirables neurologiques sévères (symptômes extra-pyramidaux) avec les autres antipsychotiques et en cas de trouble psychotique secondaire à la maladie de Parkinson.

Elle reste sous-prescrite en France, par rapport aux indications potentielles ce qui constitue une perte de chance considérable pour les patients. Une des raisons avancée est la surévaluation 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 sont réservés aux médecins psychiatres, neurologues ou gériatres, qu'ils exercent en ville ou à l'hôpital.

L'instauration peut se faire en ambulatoire ou en milieu hospitalier.

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.



Instauration : prérequis suggérés

- Adhésion du patient au suivi clinique et paraclinique resserré (particulièrement pour une introduction en ambulatoire)
- Si instauration en ambulatoire : disponibilité hebdomadaire des soignants (psychiatre, IDE) pour la prescription, le suivi clinique et paraclinique, durant la titration. Considérer le passage d'une IDEL pour la délivrance si nécessaire
- Education thérapeutique du patient et d'un aidant éventuel : informations 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, douleur thoracique, 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



BILAN CLINIQUE ET BIOLOGIQUE



✓ NFS < 10 jours

- PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) ou $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$) si neutropénie bénigne ethnique confirmée



✓ Bilan biologique < 3 mois

- Ionogramme, fonction rénale, bilan hépatique, bilan lipidique, glycémie à jeun, CRP



✓ Mesures cliniques

- Poids, tour de taille, 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, interactions)



TRAITEMENTS ASSOCIÉS ET INTERACTIONS

Établir la liste des traitements associés et vérifier les potentielles interactions médicamenteuses



SURVEILLANCE DES CONSOMMATIONS



Tabac



Cannabis
(via les goudrons)



Caféine



CONSULTATIONS SI NÉCESSAIRE

- ✓ **Cardiologique** : si antécédents ou anomalies ECG
- ✓ **Neurologique** : si antécédents de convulsions/épilepsie ou anomalie EEG
- ✓ **EEG** : si traitement associé abaissant le seuil épileptogène (ex. lithium)



OBJECTIF

Assurer la sécurité du patient et optimiser la prise en charge avant l'instauration de la clozapine.



Titration prudente pour limiter la survenue d'effets secondaires (myocardite, agranulocytose, sédation...) et donc le risque d'arrêt prématuré de la clozapine

- 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
 - Diminuer le plus possible les traitements associés avec une forte charge anticholinergique pour prévenir les troubles du transit (occlusion) et de la déglutition.
Exemples : antipsychotiques de première génération, les tricycliques, les correcteurs antiparkinsoniens. (**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

- 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



En ambulatoire

- **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).



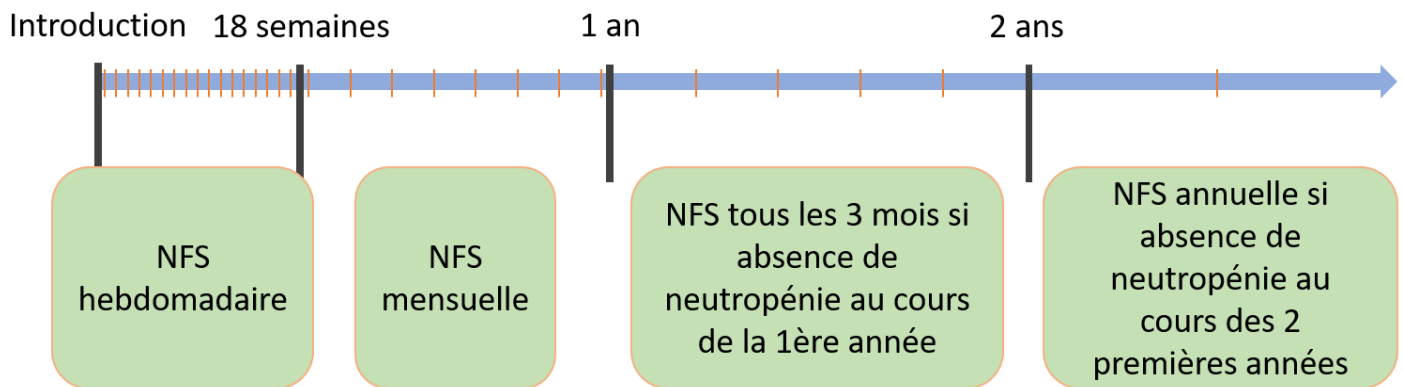
En milieu hospitalier

- **12.5mg le 1^{er} jour**
- **25mg le 2^{ème} jour**
- **Puis augmentation par palier au maximum de 25mg tous les 3 jours.**

Cela peut être diminué à des paliers de 25mg/semaine, voire 12.5mg/semaine dans certaines situations (personnes âgées, comorbidités somatiques, interactions...).



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



- Arrêt de la clozapine si $PNN < 1000/mm^3$, ou chez les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée si $PNN < 500/mm^3$
- Surveillance bi-hebdomadaire si PNN entre 1000 et $1500/mm^3$, ou si PNN entre 500 et $1000/mm^3$ chez les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée jusqu'à stabilisation et/ou résolution. La surveillance des PNN doit être assurée une fois par mois tout au long du traitement par la suite.

Remarques :

- Dans certaines populations spécifiques, il peut exister une margination des globules blancs qui amène 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

- **Efficacité thérapeutique pour un taux compris entre 350 et 600µg/L**
- Le matin, 12h après la prise du soir, et avant celle du matin
- Dès qu'on atteint une posologie autour de 200mg/jour puis régulièrement tant que la titration se poursuit (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...)
- Surveillance régulière de la clozapinémie si modifications des traitements associés, des habitudes de consommation ou ajustement posologique de la clozapine (après un délai à de 5 à 7 jours)

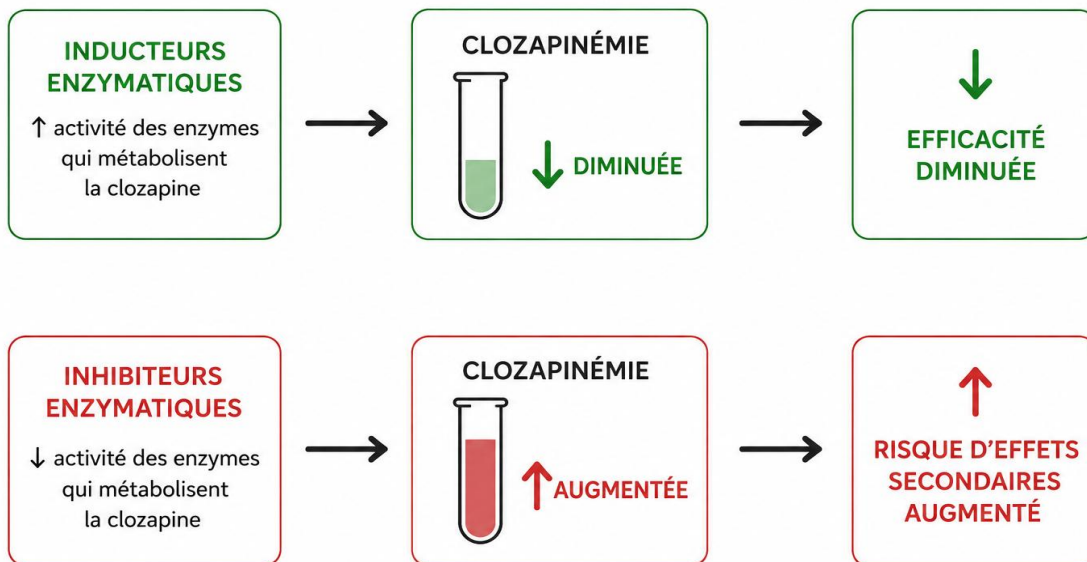
Infection intercurrente

- 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 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 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, la fluoxétine (*Prozac*®) (CYP2D6) et la paroxétine (*Derogat*®) (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 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 (*Tégréol*®) (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 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).
- Leurs consommations sont à surveiller régulièrement pour repérer toute modification qui influencerait l'efficacité ou le risque de sur-/sous-dosage
- ✓ **Il n'y a pas d'interaction avec les traitements substitutifs en nicotine ou avec la vapoteuse.**



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 à 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 puis 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, toutes les 2 semaines, en 2 prises par jour, jusqu'à une posologie usuelle comprise entre 1g et 2g par jour, 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 **ou par Ipratopium (Atrovent®)** 1 à 2 vaporisations sous la langue, 2 à 3 fois/jour.
- 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 1^{er} 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 : importance de limiter la charge anticholinergique.
- En cas de pneumonie, risque de surdosage en 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)

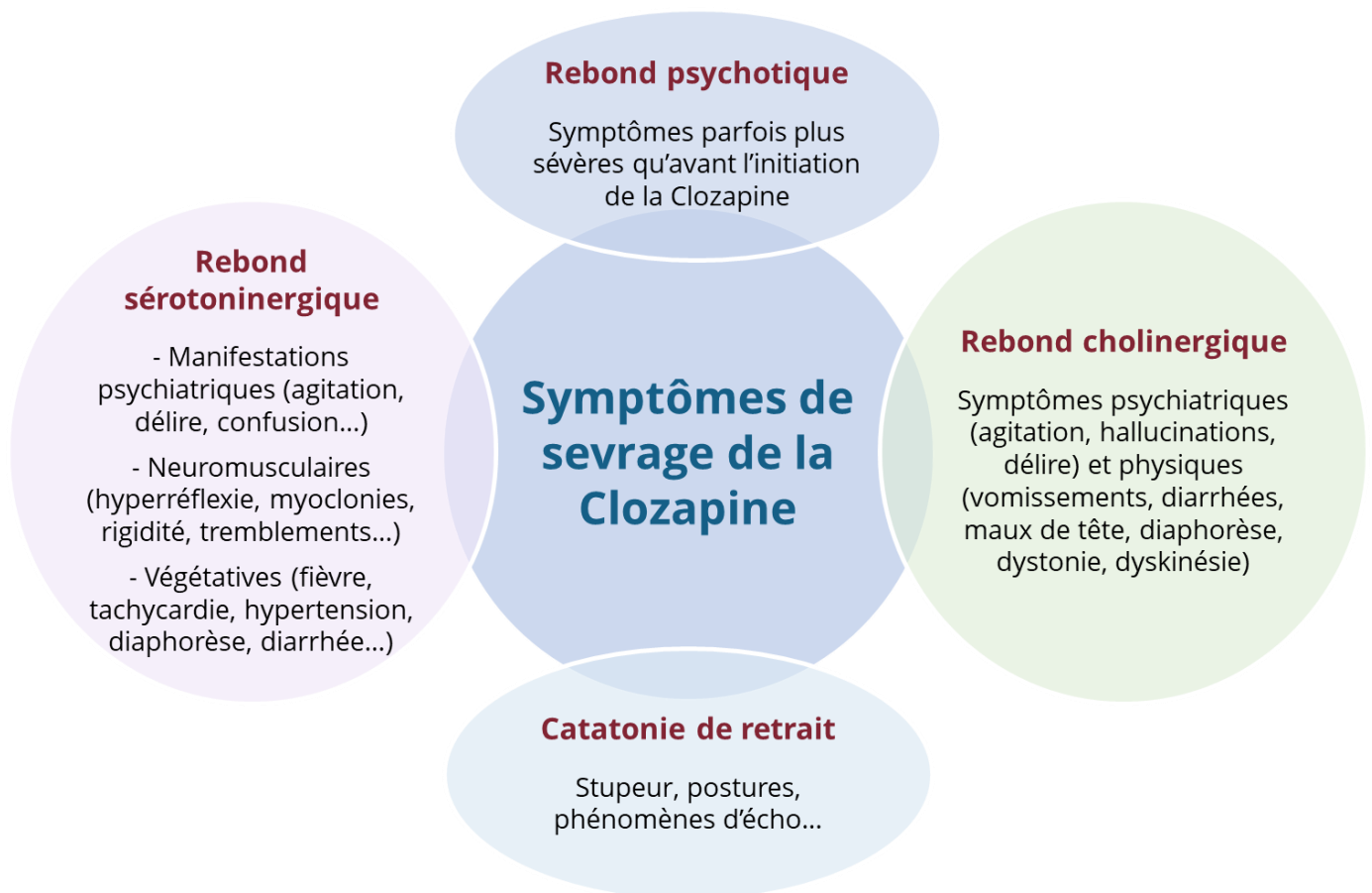
- **Dose-dépendant, le plus souvent en lien avec un surdosage.**
- Prévention et/ou traitement par Lamictal à privilégier (cf interactions).
- **Risque augmenté en cas de co-prescription par lithium, consommation d'alcool ou sevrage en benzodiazépine.**



Plusieurs situations possibles

- **Oubli de dose**
- **Arrêt urgent** : effets secondaires graves (agranulocytose, myocardite, syndrome malin des neuroleptiques, occlusion...)
- **Arrêt électif** : choix du patient, effets secondaires non tolérés par le patient, mauvaise observance...

Risques liés à un arrêt complet : sevrage en clozapine



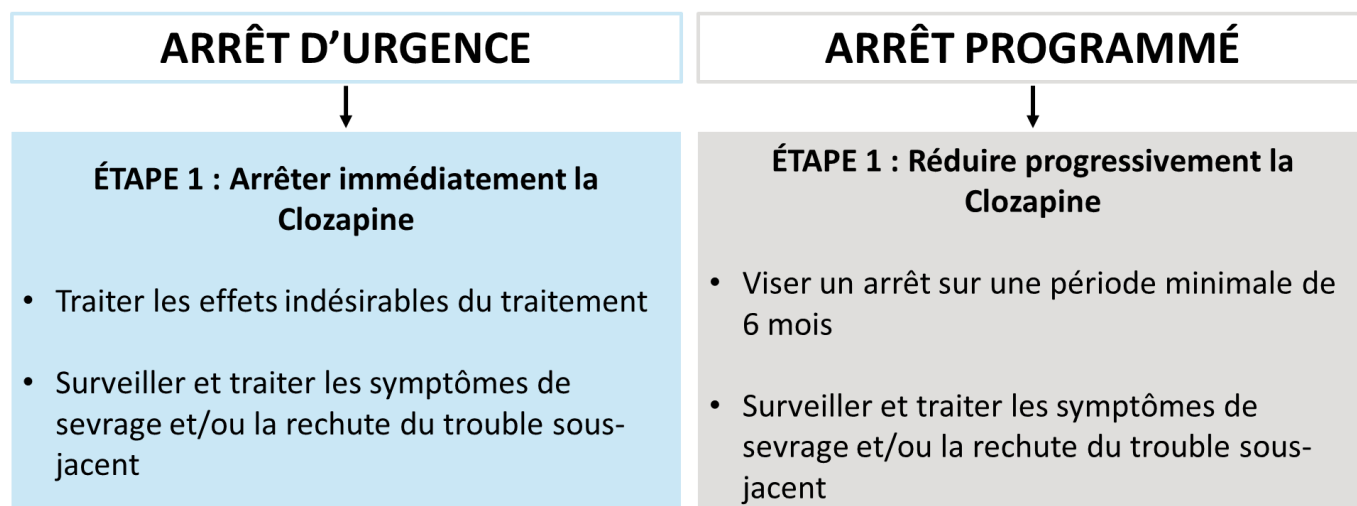
Prévention des risques

- **Eviter l'arrêt électif :**
 - Prise en charge des effets secondaires et des interactions
 - En cas de réponse partielle : vérifier l'atteinte d'une clozapinémie efficace puis considérer les options de potentialisation de la clozapine (ajout d'un 2^{ème} antipsychotique en cas de symptômes positifs résiduels ou ECT ou rTMS ; ajout d'un antidépresseur en cas de symptômes négatifs et/ou dépressifs persistants ; ajout d'un thymorégulateur en cas de fluctuation thymique). [Le CES peut vous apporter du soutien \(télé-expertise ou bilan\).](#)
- **Si arrêt électif, proposer une diminution hyperbolique sur plusieurs mois** (environ 6 mois) et switch croisé avec un autre traitement antipsychotique (selon histoire du patient et antécédent de réponse aux précédents traitements)
- Dans le cadre d'une réduction hyperbolique, la littérature suggère, une diminution de la clozapine d'environ 10% de la dernière dose tous les mois, à adapter à la tolérance clinique, et au switch croisé débuté.

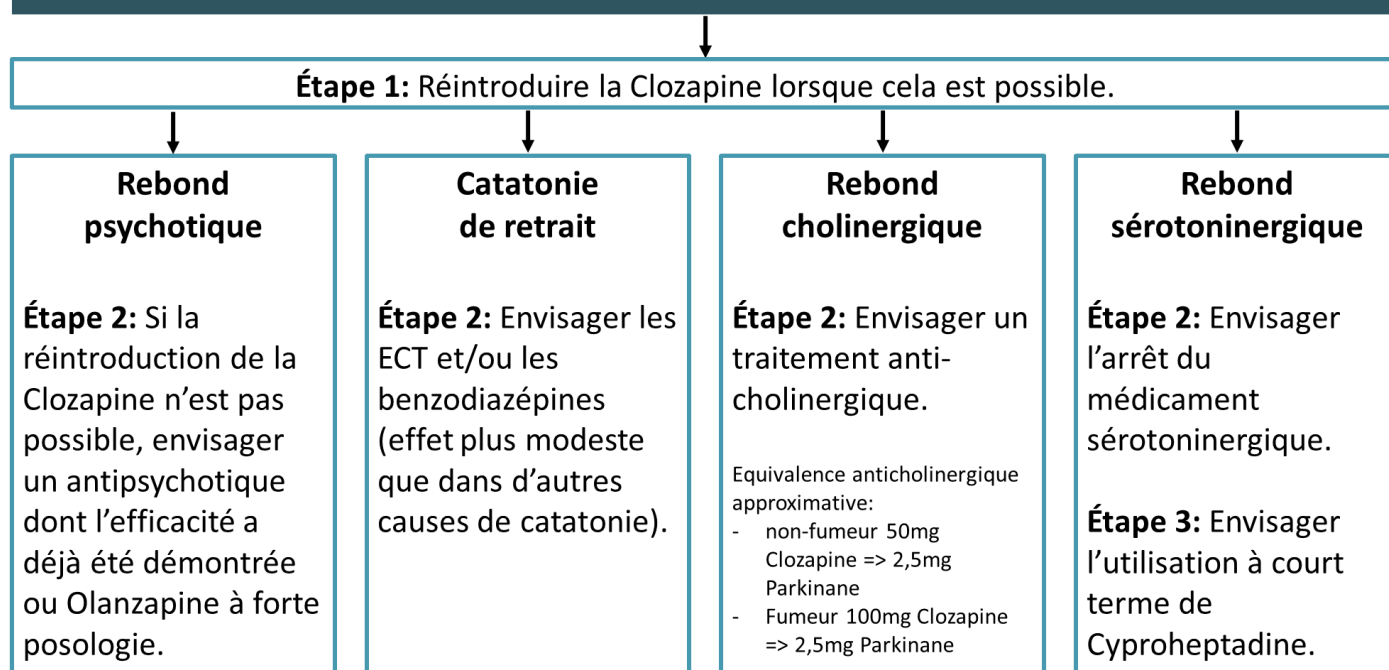
Conduite à tenir devant un oubli de dose

- Aucun si < 2 jours consécutifs : maintien de la même posologie sans adaptation
- Entre 2 et 3 jours consécutifs : reprise avec titration rapide, possibilité de reprendre à 50% de la dose habituelle le 1^{er} jour, puis à 75% le 2^{ème} jour puis retour à la dernière dose prescrite au 3^{ème} jour
- Oubli >3 jours consécutifs : risque de collapsus, augmentation du risque immuno-allergique (myocardite, agranulocytose), sédation ; schéma de réinstauration initial avec titration lente.

Conduite à tenir devant un arrêt



OPTIONS DE TRAITEMENT





Références Bibliographiques

Blackman, G., Oloyede, E., Horowitz, M., Harland, R., Taylor, D., MacCabe, J., & McGuire, P. (2022). Reducing the Risk of Withdrawal Symptoms and Relapse Following Clozapine Discontinuation-Is It Feasible to Develop Evidence-Based Guidelines?. *Schizophrenia bulletin*, 48(1), 176–189. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab103>

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.ciuss-s-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>.

Horowitz, M. A., Jauhar, S., Natesan, S., Murray, R. M., & Taylor, D. (2021). A Method for Tapering Antipsychotic Treatment That May Minimize the Risk of Relapse. *Schizophrenia bulletin*, 47(4), 1116–1129. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbab017>

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: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)

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



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 surévaluation 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 épiléptogène (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 grippale	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

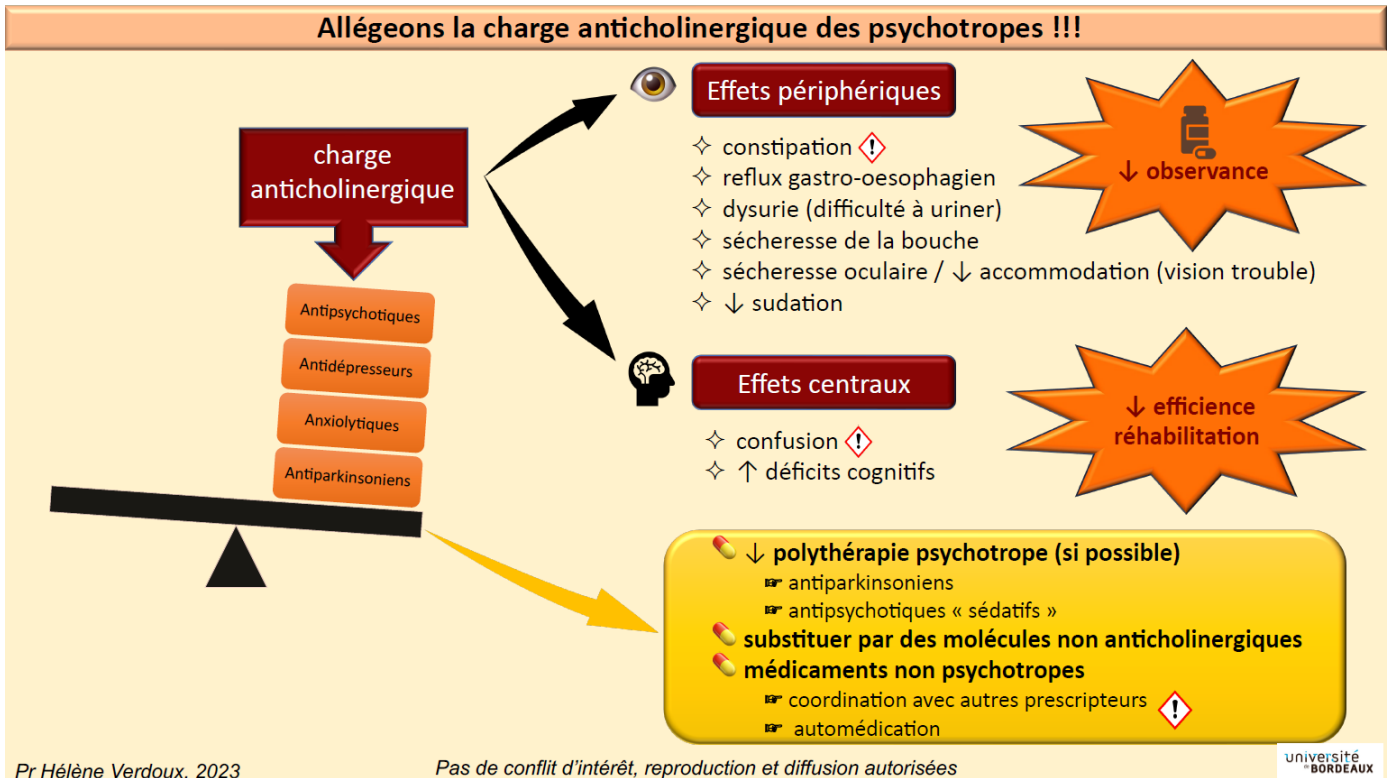
Seuils d'arrêt hématologique :

- 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



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	Oxcarbazepine	Clozapine	
Chlorthalidone	Morphine	Pimozide	Dimenhhydrinate	
Cimetidine	Nifedipine		Diphenhydramine	
Clorazepate	Prednisone		Doxepine	
Codeine	Quinidine		Hydroxyzine	
Colchicine	Risperidone		Imipramine	Impact cognitif considéré significatif si score ≥ 4
Diazepam	Theophylline		Meclozine	
Digoxine	Trazodone		Olanzapine	
Dipyridamole	Triamterene		Oxybutynine	
Disopyramide	Warfarine		Paroxetine	
Fentanyl			Prométhazine	
Fluvoxamine			Quetiapine	

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	● Dexaméthasone	● Lorazepam	● Selegiline	● Amitriptyline
● Alprazolam	● Dextrométhorphan	● Metformine	● Sertraline	● Atropine collyre
● Alverine	● Diazepam	● Methocarbamol	● Sulpiride	● Atropine injectable
● Aminophylline	● Digoxine	● Methotrexate intrathecalle ou intraventriculaire	● Sumatriptan	● Biperidene
● Amisulpride	● Diltiazem	● Methotrexate IV ou IM	● Theophylline	● Chlorphenamine
● Ampicilline	● Dipyridamole	● Metopimazine	● Tramadol	● Chlorpromazine
● Aripiprazole	● Domperidone	● Metoprolol	● Trandolapril	● Clomipramine
● Atenolol	● Duloxetine	● Midazolam	● Tranylcypromine	● Clozapine
● Azathioprine	● Entacapone	● Mirtazapine	● Trazodone	● Cyamemazine
● Benazepril	● Ephedrine	● Naratriptan	● Triamcinolone	● Cyproheptadine
● Betaxolol	● Escitalopram	● Nalbuphine	● Triamterene	● Dexchlorpheniramine
● Bisacodyl	● Esketamine	● Nefopam	● Valproate	● Dimenhhydrinate
● Bromazepam	● Estazolam	● Neomygine oculaire, auriculaire et vaginale	● Valpromide	● Doxepine
● Bromocriptine	● Famotidine	● Nifedipine	● Vancorycine	● Diphenhydramine
● Bupropion	● Fentanyl	● Oxazepam	● Venlafaxine	● Fesoterodine
● Captopril	● Fluoxetine	● Oxycodone	● Warfarine	● Hydroxyzine
● Carbidopa	● Flupentixol	● Paliperidone	● Zolmitriptan	● Imipramine
● Cefoxitine	● Fluvoxamine	● Phenelzine	● Zudopenthixol	● Cyproheptadine
● Celecoxib	● Gentamicine intrathecalle et intraventriculaire	● Phenobarbital		● Ipratropium
● Cetirizine	● Gentamicine intraveineuse et intramusculaire	● Pipamperone		● Maprotiline
● Chlordiazepoxide	● Guaifenesine	● Piperacilline		● Medozine
● Chloroquine	● Haloperidol	● Pramipexole		● Quetiapine
● Chlorthalidone	● Hydrocortisone collyres et pommades	● Prednisolone		● Triprolidine
● Citalopram	● Hydrocortisone injectable	● Prednisone		● Amitriptyline
● Clidinium	● Iproniazide	● Quinidine		● Atropine collyre
● Clindamycine	● Isosorbide	● Risperidone		● Atropine injectable
● Clonazepam	● Ketamine			● Biperidene
● Clorazepate	● Levocetirizine			● Chlorphenamine
● Codeine	● Levodopa			● Chlorpromazine
● Colchicine	● Lithium			● Clomipramine
● Cydoserine				● Clozapine
● Cydosporine				● Cyamemazine
● Desloratadine				● Cyproheptadine
				● Dexchlorpheniramine
				● Doxepine
				● Diphenhydramine
				● Fesoterodine
				● Hydroxyzine
				● Imipramine
				● Ipratropium
				● Maprotiline
				● Medozine
				● Quetiapine
				● Triprolidine
				● Amitriptyline
				● Atropine collyre
				● Atropine injectable
				● Biperidene
				● Chlorphenamine
				● Chlorpromazine
				● Clomipramine
				● Clozapine
				● Cyamemazine
				● Cyproheptadine
				● Dexchlorpheniramine
				● Doxepine
				● Diphenhydramine
				● Fesoterodine
				● Hydroxyzine
				● Imipramine
				● Ipratropium
				● Maprotiline
				● Medozine
				● Quetiapine
				● Triprolidine

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.

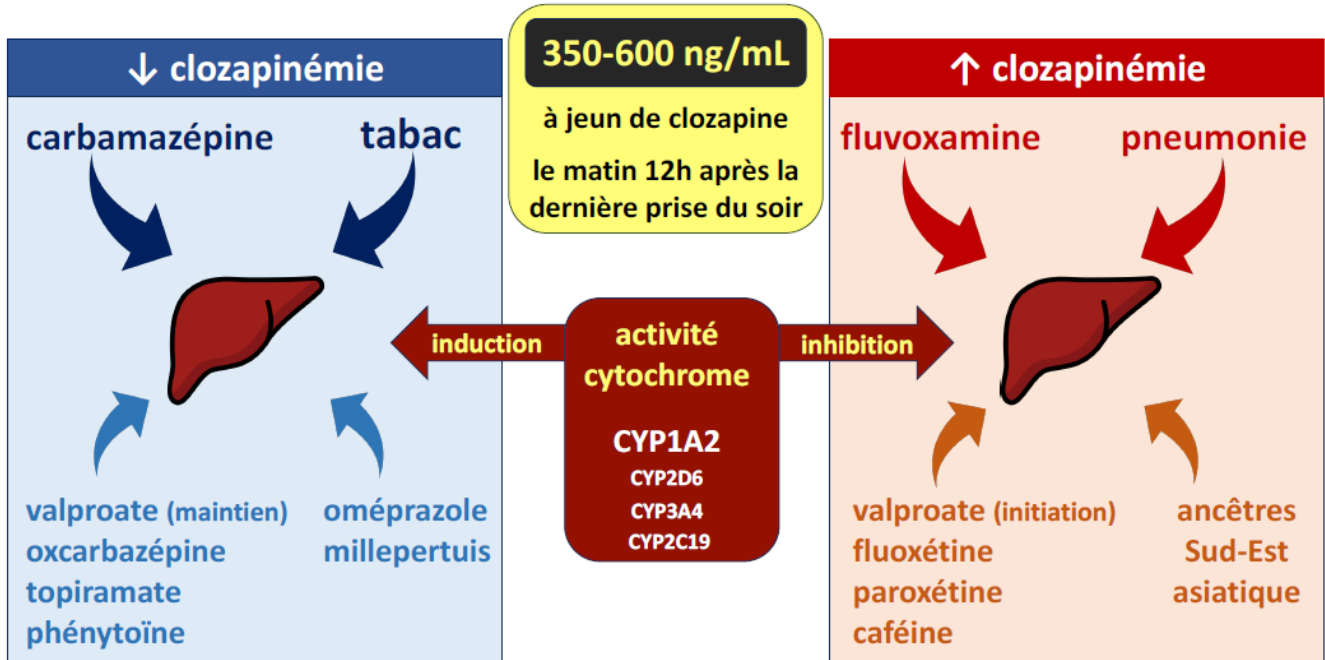
Annexe 4

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®	-	-	-	+++	++++	+ / ++	+	+++	+++	+++
	Risperidone	RISPERDAL®	+	-	+	++	++	+++	++++	++	++	++
	Amisulpride	SOLIAN®	+	+	-	+ / ++	+ / ++	++	++++	++	+ / ++	+++
	Sulpiride	DOGMATIL®	+	-	-	+++	++	++	+++	+ / ++	+ / ++	++
	Tiapride	TIAPRIDAL®	+	+	-	++	++	++	+++	++	+ / ++	+++
	Loxapine	LOXAPAC®	+	+	-	++	+++	+++	+++	+++	+++	+ / ++
	Cyamémazine	TERCIAN®	+	+	-	+++	+++	++	++	++++	+++	++
NEUROLEPTIQUES CLASSIQUES DE PREMIÈRE GÉNÉRATION	Chlorpromazine	LARGACTIL®	+	+	-	+++	+++	+++	++	++++	++++	+++
	Lévomépromazine	NOZINAN®	+	+	-	++	++++	++	++	+++	+++	+++
	Flupentixol	FLUANXOL®	+	+	+	+++	++	++++	+++	++	++	++
	Zuclopenthixol	CLOPIXOL®	+	+	+	+++	+++	+++	++++	++	++	++
	Halopéridol	HALDOL®	+	+	+	+ / ++	++	++++	++++	++	++	+++
	Pimozide	ORAP®	-	-	-	+ / ++	++	++++	++	+++	++	++++
	Penfluridol	SEMAP®	-	-	+	++	++	+++	+++	+++	++	+++

Annexe 5

Facteurs impactant le métabolisme de la clozapine



Hélène Verdoux, 2024

Pas de conflit d'intérêt, reproduction et diffusion autorisées

université BORDEAUX

Réalisé par le **Centre Expert Schizophrénie de Bordeaux**

Coordination et rédaction : **Dr Émilie SALVAT**,
Psychiatre au Centre Expert Schizophrénie de Bordeaux

Ont participé à la rédaction de ce livret :

Arnaud TESSIER, *ingénieur de recherche*

Pr Clélia QUILES, *psychiatre au sein de la filière Rétablissement
en Psychiatrie Intersectorielle*

Dr Emmanuelle QUEUILLE, *cheffe de service de la pharmacie*

Dr David MISDRAHI, *psychiatre au Centre Expert
Schizophrénie de Bordeaux*

Mise en page et conception graphique : **Dr Émilie SALVAT**,
Arnaud TESSIER

Date de mise-à-jour : Juin 2026

