Folia Pharmacotherapeutica septembre 2022

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Clozapine : danger d'une réintroduction brusque

La clozapine est un antipsychotique atypique qui, en raison du risque d'agranulocytose et d'effets indésirables cardiaques (myocardite et cardiomyopathie), ne doit être utilisé que chez les patients atteints de schizophrénie chez qui les autres traitements antipsychotiques ont échoué, ou en cas de confusion aiguë associée à la maladie de Parkinson (seules indications dans le RCP). Le RCP des médicaments contenant de la clozapine recommande d'instaurer le traitement de manière progressive, à faible dose, ainsi que - lorsque c'est possible – d'interrompre le traitement de manière progressive.

- **Schéma d'instauration du traitement (RCP, indication 'schizophrénie')**: « *12,5 mg une ou deux fois le premier jour, suivis de 25 mg une ou deux fois le deuxième jour. Si le médicament est bien toléré, la dose quotidienne peut être lentement augmentée par paliers de 25 à 50 mg, jusqu'à 300 mg par jour en 2 à 3 semaines. Si nécessaire, la dose quotidienne peut être augmentée par la suite, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois par semaine, ou mieux encore, une fois par semaine.* »
- En cas d'effets indésirables graves, p. ex. en cas de leucopénie grave, le traitement devra être interrompu immédiatement sans diminution progressive de la dose et ne pourra pas être réinstauré par la suite (RCP).

Un article récent de *La Revue Prescrire*[1] attire l'attention sur le danger d'une réintroduction brusque de la clozapine après une période d'interruption. L'article décrit le cas d'une femme de 40 ans souffrant de troubles psychotiques qui était traitée depuis au moins 10 ans par la clozapine à la dose de 500 mg par jour et chez qui le traitement a été interrompu pendant 10 jours. Le traitement a été réintroduit en milieu hospitalier à la dose de 400 mg par jour. Une heure après la première dose, la patiente a été retrouvée inconsciente, en arrêt cardiaque. Elle a pu être réanimée mais a gardé des séquelles en raison d'une hypoxie cérébrale. On n'a pas pu identifier d'autre cause que la reprise de la clozapine.
Des cas similaires ont aussi été rapportés dans la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (Vigibase) [2]. Une recherche dans la base de données Vigibase (période 2015-2019) a montré que 45 cas de troubles cardiaques ou neurologiques ont été rapportés chez des patients qui ont repris la clozapine de manière brusque après une interruption d'au moins 2 jours. Ces patients avaient été traités auparavant pendant plusieurs années par la clozapine.

La prudence s'impose donc en cas de réintroduction, avec, après bilan général et cardiaque, à nouveau une augmentation progressive de la dose en commençant par la dose la plus faible, comme lors d'une première prise. Ceci est conforme à ce qui est mentionné dans le RCP : «*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.* »

Sources spécifiques

1 Clozapine : danger d'une réintroduction brusque.*La Revue Prescrire* 2022;42:345

2 Clozapine - drug dose titration not performed.WHO Pharmaceutical Newsletter. 2020; 3: 11-13

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.