



INFORMATION THÉRAPEUTIQUE SUR LA CLOZAPINE À OFFRIR AUX PATIENTS (OPTIC) ©

Les patients atteints de schizophrénie ont souvent une réponse clinique inadéquate et un fonctionnement sous-optimal. Il est important que les médecins utilisent le traitement le plus efficace possible. Malgré que la clozapine ait démontré ses bienfaits dans le traitement de la schizophrénie réfractaire au traitement (SRT), elle n'est prescrite que chez 20 à 50 % des patients admissibles¹. L'objectif d'OPTIC est de guider les médecins sur l'information à aborder avec les patients lorsqu'on leur offre la clozapine comme option thérapeutique. **La clozapine devrait être offerte de façon systématique aux patients ayant une schizophrénie réfractaire au traitement dès qu'ils y sont admissibles. Cet outil peut paver la voie à une offre positive et augmenter l'acceptabilité de la clozapine par votre patient.**

RECOMMANDATIONS CLINIQUES SUR L'UTILISATION DE LA CLOZAPINE

La clozapine est un antipsychotique de deuxième génération qui a démontré une efficacité supérieure aux autres antipsychotiques pour les patients atteints de SRT. La clozapine améliore les taux de rémission tout en réduisant les symptômes psychotiques, le risque de rechute, la durée des hospitalisations, le risque suicidaire et la mortalité. Malgré son efficacité incontestable, elle demeure sous-utilisée au Canada, et elle est souvent prescrite en dernier recours¹. Les médecins et les patients ont souvent une perception négative de ce médicament en raison des effets secondaires et des prélèvements sanguins requis. Cependant, selon les lignes directrices canadiennes, la clozapine devrait être offerte comme traitement de troisième intention chez les patients atteints de schizophrénie réfractaire (SRT), c.-à-d. après deux essais infructueux d'antipsychotiques différents, utilisés à une dose thérapeutique pour une durée appropriée². Il est important de discuter de l'efficacité de la clozapine dans le traitement de la SRT avec les patients pour leur permettre de prendre une décision éclairée quant à leur traitement. La clozapine devrait être offerte aux patients, hospitalisés ou non, qui n'ont pas une réponse clinique adéquate avec leur traitement actuel. Les patients qui ont un risque élevé de suicide, un trouble de l'usage d'une substance ou qui présentent une polydipsie peuvent également bénéficier de la clozapine.

APPROCHE RECOMMANDÉE POUR ABORDER LA CLOZAPINE

QUI

- Personnes atteintes de schizophrénie réfractaire au traitement (SRT); c.-à-d., une réponse insatisfaisante à 2 essais adéquats d'autres antipsychotiques;
- Personnes atteintes de schizophrénie avec un risque élevé de suicide;
- Personnes atteintes de schizophrénie avec un trouble d'utilisation de substances (possiblement);
- Personnes atteintes de schizophrénie avec polydipsie (possiblement)³;
- ***Contre-indications : syndrome myéloprolifératif préexistant, neutropénie, hypersensibilité connue à la clozapine⁴.***

QUAND

Le taux de réponse à un premier antipsychotique est généralement très élevé (environ 70 à 80 %). Cependant, après le premier essai, les taux de réponse diminuent significativement. Il est prouvé que des essais répétés d'antipsychotiques autres que la clozapine diminuent progressivement la probabilité de répondre au traitement. Ainsi, il est important d'examiner les bienfaits d'un changement d'antipsychotiques⁵. Par ailleurs, la résistance au traitement augmente avec des rechutes successives¹. Comme la clozapine est le seul antipsychotique ayant démontré une efficacité après 2 essais infructueux avec d'autres antipsychotiques et qu'elle est connue pour réduire le risque de rechute, elle devrait être considérée comme le traitement de troisième intention de choix de la schizophrénie et être envisagée dès que le patient reçoit un diagnostic de SRT⁶.

La SRT représente environ un tiers des patients atteints de schizophrénie. Les patients atteints de SRT ont souvent plus d'anomalies apparentes à l'imagerie médicale, et vivent avec un plus grand fardeau³. Ainsi, il est important d'instaurer un traitement efficace dès que possible. Une étude canadienne de 244 patients a démontré que la SRT peut être identifiée dès la 12 semaine de traitement. Dans la même étude, les patients catégorisés comme ayant une SRT ont obtenu un taux de réponse de 75 % à la clozapine². L'organisme NICE (National Institute for Health and Care Excellence) au Royaume-Uni recommande également l'instauration de la clozapine dès le diagnostic de SRT¹. Il a été démontré que les interventions efficaces ont le plus grand impact pendant la période critique du patient, c.-à-d. dans les 5 ans suivant les premiers symptômes². Par conséquent, l'instauration précoce de la clozapine chez les patients atteints de SRT peut augmenter son efficacité et ainsi la probabilité que le patient entre dans une phase de rétablissement personnel et fonctionnel². On pense que l'utilisation retardée de la clozapine réduit le taux de réponse global à environ 50-65%, comparativement à 75 % lorsqu'elle est instaurée immédiatement après deux essais infructueux avec d'autres antipsychotiques^{2,7}.

Malgré toutes les données appuyant son efficacité, la clozapine est encore généralement perçue comme le dernier recours et elle est donc seulement instaurée à un stade plus avancé

de la maladie. Souvent, elle est tentée après 5 essais ou plus d'autres antipsychotiques et quand les patients sont malades depuis au moins 5 ans¹. Renommer la SRT comme étant la « schizophrénie admissible à la clozapine » pourrait diminuer la perception que la clozapine est un traitement de dernier recours.

QUOI

Abordez la clozapine avec les patients en soulignant ses bienfaits en tant que traitement de référence de la SRT. On prend pour acquis que les personnes avec qui on aborde la clozapine ont déjà connu au moins deux échecs d'antipsychotiques⁸.

COMMENT

Suggestions pour amorcer la discussion :

- « Nous avons parlé de vos objectifs et de l'importance de la médication pour contrôler vos symptômes. Nous avons essayé différents antipsychotiques et nous n'avons pas réussi à traiter vos symptômes. Je veux maintenant vous parler de la clozapine, un antipsychotique efficace recommandé pour les personnes comme vous qui n'ont pas bien répondu aux autres médicaments; »
- « Nous avons déjà parlé de vos objectifs et des raisons pour lesquelles vous avez besoin de médicaments pour atteindre vos objectifs. Les médicaments que nous avons essayés jusqu'à maintenant ne nous ont pas permis d'atteindre vos objectifs. J'aimerais parler de l'option de la clozapine. Lorsque comparée aux autres antipsychotiques, elle a démontré la meilleure efficacité chez les patients atteints de schizophrénie qui ne répondent pas aux autres médicaments; »
- Si vous êtes à l'aise avec cette idée, vous pouvez ajouter que vous offririez ce même médicament à un membre de votre famille souffrant de schizophrénie réfractaire au traitement;
- « Maintenant que vous comprenez l'importance de trouver un médicament qui réduit réellement vos symptômes, je veux vous parler d'un médicament qui s'avère être le plus efficace, la clozapine. Elle est le traitement de référence pour les patients atteints de schizophrénie réfractaire au traitement comme dans votre cas⁸; »
- « La clozapine a une mauvaise réputation auprès de certains patients en raison de ses effets secondaires et de la nécessité de prélèvements sanguins réguliers. Cependant, les effets secondaires peuvent être maîtrisés par des changements de mode de vie et par des médicaments. Les prélèvements sanguins sont fréquents au début, mais après la première année de traitement, la fréquence des suivis tombe aux 4 semaines. Il est également important de réaliser que les bienfaits de la clozapine sur la maîtrise de vos symptômes dépassent largement ses effets secondaires et le besoin de prélèvements sanguins. »

Passez ensuite en revue l'Aide à la décision sur la clozapine et le Questionnaire OPTIC avec le patient. Assurez-vous que les réponses sont remplies avant de passer à la question suivante. Les questions 1 et 2 ci-dessous, tirées de l'Aide à la décision sur la clozapine, ont pour but d'amorcer

la discussion avant de passer au Questionnaire OPTIC. À la fin du questionnaire, demandez au patient de prendre une décision. Les questions 4 et 5 ont pour but de guider le processus de prise de décision.

Question 1 : Pourquoi vous a-t-on offert la clozapine pour vos symptômes?

Révisez et aidez le patient à comprendre les bienfaits de la clozapine après deux essais infructueux d'antipsychotiques (rémission).

Chaque nouvel essai après le deuxième antipsychotique a un taux de réponse d'environ 10 à 20 %, sauf la clozapine qui a un taux de réponse de 60 à 77 %.

Question 2 : Quelles sont vos options?

Les options sont l'essai d'un autre antipsychotique, la prise d'une association d'antipsychotiques ou de la clozapine. Révisez ces options.

Question 3 : Que pensez-vous des bienfaits et des risques associés à la clozapine? Utilisez le questionnaire et l'aide à la décision.

Passez en revue chaque point du questionnaire et demandez au patient de répondre **OUI** ou **NON** à la question sur l'importance de chaque bienfait de la clozapine. Procédez de la même manière pour les risques de la clozapine. Assurez-vous que les réponses du patient sont inscrites sur l'aide à la décision.

Question 4 : Quelle option préférez-vous?

Le patient doit indiquer sa préférence.

Question 5 : Qu'est-ce qui vous aiderait à prendre une décision?

Le patient doit répondre aux quatre questions de cette section. Si le patient n'est toujours pas certain de vouloir essayer la clozapine, demandez-lui ce qui l'empêche de prendre une décision, répondez aux questions et essayez d'apaiser toute incertitude.

Si le patient n'a toujours pas pris de décision, révisez à nouveau l'Aide à la décision sur la clozapine et les réponses du patient au Questionnaire OPTIC. Cela peut être refait aussi souvent que nécessaire. Quand les formulaires auront été révisés et remplis, déposez les originaux au dossier du patient.

PRINCIPAUX POINTS À RETENIR À PROPOS DE LA CLOZAPINE

1. EFFETS SECONDAIRES

Lorsque vous révisez les effets secondaires avec le patient, il est important de les décrire adéquatement afin qu'il ait un portrait juste du médicament. Il est également important de mentionner que malgré que les effets secondaires sont classés comme étant fréquents, ce ne sont pas tous les patients qui éprouveront ces symptômes. De plus, la plupart peuvent être contrôlés convenablement avec un mode de vie sain et/ou des médicaments. Pour ce qui est des effets secondaires graves, étant donné que la clozapine est un vieux médicament, une

grande quantité d'information est disponible sur les effets secondaires possibles et les risques associés. Aussi, plusieurs experts ont recommandé des stratégies pour réduire l'incidence des effets secondaires graves. Par conséquent, ils sont maintenant considérés comme des effets indésirables maîtrisables. Il est également important de souligner que malgré les effets secondaires potentiellement graves de la clozapine, le médicament est associé à une réduction de l'incidence de mortalité de toute cause lorsqu'on le compare à la schizophrénie réfractaire aux autres antipsychotiques ou à la schizophrénie non traitée. Cela démontre que les bienfaits de la clozapine l'emportent largement sur ses effets secondaires potentiels, particulièrement s'ils sont contrôlés adéquatement.

Lorsque vous offrez la clozapine aux patients, les effets secondaires devraient être comparés à ceux des autres antipsychotiques et l'emphase devrait être mise sur l'efficacité inégalée de la clozapine en SRT.

Rare mais grave

L'agranulocytose est l'effet secondaire le plus redouté de la clozapine, malgré que son incidence soit très faible¹⁰. Depuis l'instauration du suivi sanguin au début des années 90, l'incidence de l'agranulocytose, dans la première année de traitement, soit la période la plus à risque, est d'environ 1 %¹¹. Après la première année, l'incidence diminue de façon significative à environ 0,04 %^{1,12}. Le suivi sanguin permet une utilisation plus sécuritaire, puisque le médecin est averti au premier signe de neutropénie, réduisant ainsi le risque de développer toute complication grave. Par conséquent, l'agranulocytose et la neutropénie grave sont maintenant considérées comme des risques bien contrôlés³.

La pneumonie est l'effet secondaire le plus grave de la clozapine, avec un taux de mortalité de 30 %. La clozapine peut augmenter le risque de pneumonie chez les patients; par contre la mortalité élevée s'explique plutôt par l'élévation de la concentration de la clozapine induite par la pneumonie, augmentant ainsi son risque de toxicité³. Réduire la dose de la clozapine pendant la période où le patient est atteint d'une pneumonie peut diminuer ce risque.

La clozapine est associée à une incidence d'environ 0,3 % de myocardite avec un risque plus élevé dans les 6 premiers mois de traitement¹². La myocardite s'explique possiblement par une réaction d'hypersensibilité de type 1 en raison d'une augmentation rapide de la dose de clozapine ou de son blocage anticholinergique. Par conséquent, pour réduire le risque de myocardite, il est recommandé d'instaurer la clozapine de façon progressive et selon un schéma personnalisé. Certains cliniciens envisagent également le suivi des taux de protéine C-réactive (CRP) avant l'instauration et pendant les 8 semaines d'ajustement de dose³. Malgré la hausse du risque de myocardite, il n'a pas été démontré que la clozapine augmente la mortalité secondaire aux cardiopathies ischémiques lorsque comparée à d'autres médicaments. En fait, tout comme l'olanzapine, après 7 ans d'exposition, elle a une incidence de mortalité de toute cause et de mortalité cardiovasculaire plus basse que les autres antipsychotiques¹². Si les patients développent des symptômes grippaux (fièvre, céphalée, mal

de gorge, myalgie, détresse gastrointestinale ou fatigue), de la dyspnée, une douleur à la poitrine, de l'œdème périphérique, de l'hypotension ou de la tachycardie, il est important d'envisager un électrocardiogramme pour éliminer une possible myocardite^{12,13}.

Le risque de développer des convulsions sous clozapine est d'environ 10 % après 3,8 années de traitement. Les convulsions sont un effet secondaire dose-dépendant; diminuer la dose peut par conséquent réduire ce risque. Les convulsions ne sont pas une contre-indication à maintenir la clozapine car elles peuvent être contrôlées adéquatement par des anticonvulsivants¹⁴.

Fréquents

La constipation causée par l'hypomobilité gastrique demeure l'effet secondaire le plus fréquent de la clozapine. Pour prévenir son incidence et les complications qui s'en suivent, les médecins devraient recommander une alimentation riche en fibres ou des laxatifs selon les facteurs de risque du patient. Il est essentiel d'aviser un professionnel de la santé si la constipation survient, car elle doit être traitée rapidement¹⁵.

La tachycardie et/ou les palpitations peuvent être causées par la clozapine, particulièrement pendant l'instauration ou l'augmentation de dose. Cela est normalement un effet secondaire bénin qui s'atténue après quelques mois de traitement. Si elle est invalidante ou persistante, la tachycardie peut être contrôlée par une petite dose de bisoprolol ou par un autre bêtabloquant^{12,16}.

L'hypersalivation, ou sialorrhée, est un effet secondaire fréquent de la clozapine et il est souvent pire le soir. Mâcher de la gomme peut aider à avaler réduisant ainsi la quantité de salive dans la bouche du patient. L'utilisation d'un vaporisateur d'atropine ou d'un médicament anticholinergique, comme la benztrapine, peut également aider à soulager ces symptômes. Si nécessaire, une réduction de la dose de clozapine peut aider à diminuer l'hypersalivation^{15,17}.

Un gain de poids peut survenir chez les patients sous clozapine et il est plus significatif pendant la première année de traitement. Les patients atteints de schizophrénie ont souvent des problèmes de surpoids en raison de leur mode de vie sédentaire et de leur alimentation malsaine. Par conséquent, l'ajout d'un antipsychotique qui augmente le risque de gain de poids est une préoccupation courante. Malgré que la clozapine soit l'un des antipsychotiques associés au gain de poids (2,10-4,45 kg), les patients en rémission peuvent adopter un mode de vie sain qui leur permet de maintenir un indice de masse corporelle (IMC) normal. Par ailleurs, certains médicaments peuvent être donnés avec la clozapine pour stimuler la perte de poids comme l'aripiprazole, le topiramate ou la metformine^{18,19}. En plus du gain de poids, l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie peuvent également augmenter le risque cardiométabolique global. Toutefois, puisque les taux de mortalité de toute cause et causée par les cardiopathies ischémiques sont faibles, on pourrait croire que les effets bénéfiques de la clozapine surpassent son risque cardiométabolique^{3,12}. Malgré les effets indésirables

mentionnés, on n'observe pas d'augmentation du risque cardiovasculaire, ce qui peut être expliquée par l'amélioration clinique des symptômes psychiatriques.

La schizophrénie est souvent associée à un mode de vie sédentaire, à l'obésité et au tabagisme. Un meilleur contrôle des symptômes permet cependant au patient de maintenir un mode de vie plus sain et de consulter divers spécialistes pour ses comorbidités²⁰. La clozapine peut également aider les patients à réduire leur consommation de cigarettes, jouant un rôle important dans la réduction de leur risque cardiovasculaire²¹. Pour évaluer le risque métabolique des patients, on recommande de mesurer régulièrement leur tour de taille, leur poids, leur tension artérielle, leur glycémie sérique et leur profil lipidique¹².

La sédation est fréquente à l'instauration de la clozapine, mais elle s'estompe souvent après 6 à 12 semaines de traitement^{12,22}. Si la sédation persiste, l'ajout d'une petite dose d'aripiprazole ou d'un psychostimulant comme le méthylphénidate peut être envisagé²².

L'énurésie, bien que peu fréquente, est également un effet secondaire possible de la clozapine. Comme elle est souvent reliée à un apport excessif de liquide, les patients qui éprouvent cet effet secondaire devraient restreindre leur consommation de liquide plusieurs heures avant le coucher et vider complètement leur vessie avant de se coucher. Si nécessaire, une réduction de la dose de clozapine peut être envisagée¹².

La non-observance du suivi sanguin est souvent une inquiétude partagée par les médecins, et la nécessité de prélèvements sanguins réguliers est un inconvénient pour les patients qui envisagent la clozapine. Il est donc important de noter qu'après la première année de traitement, les personnes sous clozapine ont souvent une posologie stable et le suivi sanguin est réalisé moins souvent (aux 4 semaines)²³. Pour les patients qui sont réticents à subir des prélèvements sanguins veineux réguliers, un nouveau système d'analyse dans la communauté permettant un prélèvement sanguin par ponction capillaire au bout du doigt peut être une option. Cet appareil, RASC® PRONTO^{MD}, offre une option simple aux patients qui ne sont pas à l'aise avec les prélèvements sanguins, augmentant ainsi leur observance au suivi régulier des leucocytes. Avant de recommander son utilisation, vous devrez vérifier si cette option est offerte aux patients de votre région car la disponibilité de ces appareils varie à travers le pays.

2. BIENFAITS

On a démontré dans plusieurs études que la clozapine est plus efficace que les autres antipsychotiques. En fait, une étude en particulier a montré qu'après 3 mois sous clozapine, les patients montraient une amélioration significative de leurs symptômes, de leur qualité de vie et de leur santé mentale globale comparativement aux autres antipsychotiques²⁴.

Observance améliorée : On rapporte que la clozapine a la meilleure observance et le plus faible taux d'abandon comparativement aux autres antipsychotiques¹².

Faible incidence d'effets extrapyramidaux et de dyskinésie tardive : La clozapine, comme la quétiapine, est associée à une faible incidence d'effets secondaires extrapyramidaux comparativement aux autres antipsychotiques. De plus, la clozapine, comme les autres antipsychotiques de deuxième génération, a un faible risque de dyskinésie tardive. Par conséquent, la clozapine est une option sécuritaire pour les personnes atteintes de troubles du mouvement^{1,27}.

Risque réduit de mortalité : La clozapine a été associée au plus faible risque de mortalité de toute cause comparativement aux autres antipsychotiques. Cette mortalité réduite peut être expliquée en partie par son suivi intensif et son efficacité élevée^{1,12}.

Risque réduit de suicide : Le suicide est très fréquent chez les patients atteints de schizophrénie, où le risque à vie d'un suicide complété est de 9 à 13 %²⁵. La clozapine a un taux considérablement plus faible de suicide comparativement aux autres antipsychotiques¹². Dans l'étude InterSePT, lorsque comparée à l'olanzapine, la clozapine a montré une incidence significativement plus faible de tentatives de suicide ou d'hospitalisations pour prévenir un suicide chez les patients atteints de schizophrénie ayant un risque suicidaire élevé. En outre, Dal Pian et Agarwalla²⁶ ont montré une réduction des comportements suicidaires de 28 % à 3 % avec la clozapine, et après son arrêt, le risque de comportements suicidaires a augmenté de nouveau à 18 %. Jusqu'à maintenant, la clozapine est le seul antipsychotique avec une indication de la FDA pour la réduction du risque de comportements suicidaires récurrents chez les patients atteints de schizophrénie ou de trouble schizoaffectif²⁷.

Hospitalisation réduite : Une étude irlandaise menée en 2017 chez un petit groupe de patients a démontré qu'après l'instauration de la clozapine, il y a eu une réduction significative du nombre d'hospitalisations, de même que la durée des hospitalisations comparativement à la période avant la prise de clozapine, c.-à-d., lorsqu'ils prenaient d'autres antipsychotiques²⁸.

Réduction du besoin de polythérapie: L'association d'antipsychotiques est envisagée lorsque la monothérapie n'est plus suffisante pour entraîner la rémission. Cela augmente souvent le risque d'interactions et le nombre d'effets indésirables. Une étude de suivi sur 20 ans comparant différentes associations d'antipsychotiques, de même que certaines monothérapies, a évalué le risque de réhospitalisation en psychiatrie. Dans cette étude, la clozapine était la seule monothérapie parmi les 10 traitements les plus efficaces. Par conséquent, la meilleure chance d'éviter la polypharmacie chez les patients atteints de SRT est d'essayer la clozapine. De plus, l'étude a démontré que 7 des 8 meilleurs traitements incluaient la clozapine comme l'un des médicaments²⁹.

Bienfait possible pour le traitement de trouble d'utilisation de substances (données préliminaires):

Les patients atteints de schizophrénie ont une incidence accrue de troubles de l'usage d'une substance, comme le cannabis, l'alcool et la cocaïne. La clozapine pourrait aider à diminuer l'abus de substance dans cette population. Buckley et al.³⁰ ont montré que 70 % des patients sous clozapine pendant 12 semaines ont réussi à réduire ou à complètement cesser leur consommation. En outre, un rapport de suivi sur 10 ans a montré que les patients sous clozapine étaient moins susceptibles de subir une rechute dans l'année qui suit comparativement aux patients traités avec d'autres antipsychotiques^{33,34}.

Disponibilité de programmes de soutien canadiens pour les médecins :

- Réseau assistance et soutien Clozaril (RASC) (HLS Therapeutics) 1 800 267-2726
- AASPIRE (AA-pharma) 1 877 276-2569
- GENCan (Mylan Pharmaceuticals) 1 866 501-3338

3. COMMENT INSTAURER LA CLOZAPINE À L'EXTERNE

La dose initiale suggérée est 12,5 mg par jour au coucher et peut être augmentée de 12,5 mg par semaine. Lorsque la posologie atteint 150 à 200 mg par jour, la dose peut être ajustée par paliers de 25 mg par semaine (optionnel). Un sevrage très graduel de l'antipsychotique précédent peut être tenté lorsque le patient prend environ 150 mg de clozapine par jour, ou avant si le patient présente des effets secondaires associés à ce médicament ou s'il montre des signes d'amélioration clinique. L'instauration devrait être personnalisée, en tenant compte de facteurs comme le polymorphisme du CYP1A2 (p. ex., les Asiatiques) et les interactions médicamenteuses, car une dose initiale plus faible et une augmentation plus lente peuvent être nécessaires chez ces patients³.

On a montré que la clozapine favorise la cessation tabagique. Les cigarettes sont cependant un inducteur connu du CYP1A2. Par conséquent, il est important de surveiller le statut tabagique du patient et de réduire la dose de la clozapine en conséquence si un patient cesse de fumer.

Pour aider les cliniciens à instaurer la clozapine, veuillez consulter le formulaire d'ordonnances standardisées pour la clozapine téléchargeable sur le site Web du CCIPP (Consortium canadien d'intervention précoce pour la psychose) :

<https://ippcanada.org/wp-content/uploads/2019/10/Clozapine-Initiation-Order-Set-French.pdf>.

Il est important d'informer les patients que la clozapine ne devrait pas être cessée abruptement au risque de développer des symptômes de retrait. Un arrêt soudain peut causer un rebond cholinergique qui se manifeste par des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de la diaphorèse, des céphalées, de l'agitation et de la confusion. Le retrait peut également entraîner une aggravation de la psychose, des mouvements anormaux et de possibles symptômes catatoniques. Par conséquent, il est important que les patients qui souhaitent cesser la clozapine consultent leur médecin pour discuter de la façon appropriée de sevrer leur médicament. Il est également important d'informer les patients que l'amélioration considérable

de l'état clinique sous la clozapine peut être perdue et jamais retrouvée après l'arrêt de leur traitement³.

4. COMMENT INSTAURER LA CLOZAPINE À L'INTERNE

Lorsqu'on instaure la clozapine chez un patient hospitalisé, le schéma posologique peut être plus rapide en raison du suivi plus serré des patients. En général, la dose peut être augmentée de 25 à 50 mg tous les 2 à 3 jours pour permettre d'atteindre une dose thérapeutique d'environ 300 mg en 2 semaines de traitement.

Rédigé par : Margolese, H. C. (Professeur agrégé, Département de psychiatrie, Université McGill) et Said, L.

¹ Williams, Richard et al. What Is the Place of Clozapine in the Treatment of Early Psychosis in Canada?. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie* vol. 62,2 (2017) : 109-114. doi:10.1177/0706743716651049

² Association canadienne de psychiatrie. Lignes directrices sur le traitement de la schizophrénie. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2005;50(13):1s-57s. https://www1.cpaapc.org/Publications/Clinical_Guidelines/schizophrenia/november2005/index.asp.

³ Spears NM, Leadbetter RA, Shutt M\$ Jr. Clozapine treatment in polydipsia and intermittent hyponatremia. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 1996 Mar;57(3):123-128.

⁴ de Leon, Jose et al. A Rational Use of Clozapine Based on Adverse Drug Reactions, Pharmacokinetics, and Clinical Pharmacopsychology. *Psychotherapy and psychosomatics* vol. 89.4 (2020): 200-214. doi:10.1159/000507638

⁵ Remington, Gary et al. Clozapine's role in the treatment of first-episode schizophrenia. *The American journal of psychiatry* vol. 170.2 (2013): 146-51. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12060778

⁶ Howes, Oliver D et al. Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology. *The American journal of psychiatry* vol. 174.3 (2017): 216-229. doi:10.1176/appi.ajp.2016.16050503

⁷ Raguraman, Janakiraman et al. Effectiveness of clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Indian journal of psychiatry* vol. 47.2 (2005): 102-5. doi:10.4103/0019-5545.55955

⁸ Khokhar, Jibran Y et al. Unique Effects of Clozapine: A Pharmacological Perspective. *Advances in pharmacology (San Diego, Calif.)* vol. 82 (2018): 137-162. doi:10.1016/bs.apha.2017.09.009

⁹ Agid, Ofer et al. Early use of clozapine for poorly responding first-episode psychosis. *Journal of clinical psychopharmacology* vol. 27.4 (2007): 369-73. doi:10.1097/jcp.0b013e3180d0a6d4

¹⁰ Kelly, Deanna L et al. Addressing Barriers to Clozapine Underutilization: A National Effort. *Psychiatric services (Washington, D.C.)* vol. 69.2 (2018): 224-227. doi:10.1176/appi.ps.201700162

¹¹ Citrome, Leslie et al. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clinical schizophrenia & related psychoses* vol. 10.3 (2016): 163-177. doi:10.3371/1935-1232.10.3.163

¹² Tiihonen, Jari et al. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet (London, England)* vol. 374,9690 (2009) : 620-7. doi:10.1016/S0140-6736(09)60,742-X

¹³ Ashlee Rickard Riggs, PharmD. Clozapine-Induced Myocarditis. *U.S. Pharmacist – The Leading Journal in Pharmacy*, 20 Nov. 2018, www.uspharmacist.com/article/clozapineinduced-myocarditis.

¹⁴ Nucifora, Frederick C Jr et al. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* vol. 14.3 (2017): 750-761. doi:10.1007/s13311-017-0552-9

¹⁵ Monographie de produit de GEN-Clozapine. Mylan Pharmaceuticals ULC; Etobicoke (ON). 16 avril 2019. https://www.gencan.ca/PDFs/ProductMonograph_Fre.pdf.

¹⁶ Lally J, Docherty MJ, MacCabe JH. Pharmacological interventions for clozapine-induced sinus tachycardia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 6. Art. No.: CD011566. Juin 2016. DOI: 10.1002/14651858.CD011566.pub2.

¹⁷ Sharma, Ashish et al. Intraoral application of atropine sulfate ophthalmic solution for clozapine-induced sialorrhea. *The Annals of pharmacotherapy* vol. 38.9 (2004): 1538. doi:10.1345/aph.1E077

¹⁸ Dayabandara, Madhubhashinee et al. Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatric disease and treatment* vol. 13 2231-2241. 22 Aug. 2017, doi:10.2147/NDT.S113099

¹⁹ Siskind, Dan J et al. Metformin for Clozapine Associated Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one* vol. 11.6 e0156208. 15 Jun. 2016, doi:10.1371/journal.pone.0156208

²⁰ Taipale, Heidi et al. 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20). *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)* vol. 19.1 (2020): 61-68. doi:10.1002/wps.20699

-
- ²¹ Els, Charl. What is the role of pharmacotherapy in tobacco cessation in patients with schizophrenia?. *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN* vol. 29.3 (2004): 240.
- ²² David Sarfati, Jonathan Lai, and Howard C Margolese. Methylphenidate as Treatment for Clozapine-Induced Sedation in Patients with Treatment-Resistant Schizophrenia. *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses* (published online). (2018)
- ²³ Monographie de produit de Clozaril. HLS Therapeutics Inc; Etobicoke (ON). 23 janvier 2020. www.hlstherapeutics.com › monograph_pdf › HLS-Clozaril-PM-F
- ²⁴ Lewis, Shón W et al. Randomized controlled trial of effect of prescription of clozapine versus other second-generation antipsychotic drugs in resistant schizophrenia. *Schizophrenia bulletin* vol. 32.4 (2006): 715-23. doi:10.1093/schbul/sbj067
- ²⁵ Meltzer, Herbert Y et al. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International Suicide Prevention Trial (InterSePT). *Archives of general psychiatry* vol. 60.1 (2003): 82-91. doi:10.1001/archpsyc.60.1.82
- ²⁶ Modestin, Jiri et al. Clozapine diminishes suicidal behavior: a retrospective evaluation of clinical records. *The Journal of clinical psychiatry* vol. 66.4 (2005): 534-8. doi:10.4088/jcp.v66n0418
- ²⁷ Nucifora, Frederick C Jr et al. Clozapine as a Model for Antipsychotic Development. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* vol. 14.3 (2017): 750-761. doi:10.1007/s13311-017-0552-9
- ²⁸ Kirwan, P et al. The impact of switching to clozapine on psychiatric hospital admissions: a mirror-image study. *Irish journal of psychological medicine* vol. 36.4 (2019): 259-263. doi:10.1017/ijpm.2017.28
- ²⁹ Tiihonen J, Taipale H, Mehtälä J, Vattulainen P, Correll CU, Tanskanen A. Association of Antipsychotic Polypharmacy vs Monotherapy With Psychiatric Rehospitalization Among Adults With Schizophrenia. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(5):499-507. doi:10.1001/jamapsychiatry.2018.4320
- ³⁰ Buckley, P., et al. Clozapine treatment of comorbid substance abuse in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*. Vol. 36. No. 1-3. PO BOX 211, 1000 AE Amsterdam, Netherlands: Elsevier Science BV, 1999.
- ³⁴ Brunette MF, Drake RE, Xie H, McHugo GJ, Green Al. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull*. 2006;32(4):637-643.