

CLOZAPINE

DEFINITION

La clozapine est un neuroleptique de la classe des diazépines. Commercialisée sous forme de comprimés sécables à 25 et 100 mg, elle est indiquée dans le traitement des schizophrénies chroniques sévères (évoluant depuis au moins deux ans) en cas de résistance ou d'intolérance majeure aux neuroleptiques classiques, et dans le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. La posologie doit être adaptée individuellement en utilisant pour chaque patient la plus petite dose efficace.

La clozapine agit en bloquant modérément les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D5 et fortement le récepteur D4. Elle inhibe également les récepteurs alpha-1 et 2 adrénergiques, histaminiques H1, cholinergiques muscariniques et sérotoninergiques. Son action anti-psychotique est puissante, à la fois sur les symptômes productifs et déficitaires. Parmi les neuroleptiques, elle est caractérisée par son action sédatrice rapide et intense, la rareté de ses effets secondaires extrapyramidaux et l'absence d'élévation importante de la prolactinémie.

L'intoxication à la clozapine peut être secondaire à un surdosage chronique ou à une intoxication aiguë volontaire à visée suicidaire.

Synonyme : nom de spécialité : Léponex®.

PHARMACOCINETIQUE

Biodisponibilité absolue moyenne	Environ 55 % (après un premier passage hépatique).
Pic plasmatique (Tmax)	1 à 6 heures.
Fixation protéique	95 %.
Métabolisme	Hépatique, par N-oxydation et N-déméthylation ; seul le dérivé N-méthylé a une activité pharmacologique (d'intensité plus faible et de durée plus courte).
Demi-vie d'élimination plasmatique	Très variable : 12 heures en moyenne après une administration unique.
Élimination	50 % par voie urinaire, 40 % par voie biliaire.

INDICATIONS DU DOSAGE

Le dosage de la clozapine dans le sang est indiqué en cas d'inefficacité thérapeutique ou de suspicion d'intoxication chronique, devant l'apparition d'effets secondaires ou de signes de toxicité. En effet, il existe une grande variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique du produit : ainsi, pour une même dose administrée, certains patients ont des concentrations sériques qui restent très basses, d'autres atteignent la zone de toxicité ; en outre, il peut exister des modifications du métabolisme du produit, secondaires à une influence environnementale (le tabagisme diminue les concentrations sériques de clozapine d'environ 20 %) ou à une interaction médicamenteuse. L'association à la rifampicine (Rifadine®, Rimactan®, Rifater®, Rifinah®), la phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), la carbamazépine (Tégrétol®) ou le phénobarbital (Gardéнал®) entraîne un risque d'inefficacité du traitement antipsychotique par augmentation du métabolisme hépatique de la clozapine (avec diminution des concentrations plasmatiques de clozapine) ; l'association à la fluvoxamine (Floxyfral®), la fluoxétine (Prozac®), la cimétidine (Stomédine®), les fluoroquinolones (Peflacin®, Noroxine®, Ciflox®) ou l'érythromycine (Ery®, Abbotticine, Erythrocin®...) entraîne un risque de surdosage (avec augmentation des concentrations plasmatiques de clozapine).

Les principaux effets secondaires en cas d'intoxication chronique (habituellement réversibles à l'arrêt du traitement) sont une somnolence, une léthargie, des troubles neurologiques (syndrome extra-pyramidal ou pseudo-parkinsonien), une hypotension orthostatique. En outre, la clozapine peut être responsable d'une neutropénie sévère avec un risque d'évolution vers l'agranulocytose (non lié aux concentrations sériques ; fréquence estimée : 0,46 %). Il existe également un risque d'effets secondaires à long terme (après plusieurs mois ou années de traitement) de type dyskinésies tardives ou « *rabbit syndrome* » (mouvements involontaires et rythmiques de la face, de la langue et des lèvres).

Les symptômes cliniques en d'intoxication aiguë sont les suivants : troubles neurologiques (somnolence, confusion, hallucination, délire, syndrome extrapyramidal, hyper-réflexie, convulsions, hypersalivation), cardio-vasculaires (hypotension artérielle, salivation), cardio-vasculaires (hypotension artérielle, collapsus, tachycardie, arythmie), respiratoires (dépression voire arrêt respiratoire, dyspnée). Enfin, comme avec tout neuroleptique, il existe un risque de survenue de syndrome malin des neuroleptiques, complication rare mais grevée d'une mortalité importante (15 à 20 %). Ce syndrome associe une fièvre $\geq 38^{\circ}\text{C}$, une hypertonie extrapyramidale généralisée ou une simple rigidité des muscles du cou et des troubles neuro-végétatifs et de la conscience.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION – TRANSPORT

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Dans quel contexte est demandé ce dosage (suspicion de surdosage chronique, intoxication aiguë involontaire ou à visée suicidaire...) ? Si possible, quantité ingérée, date et heure de(s) (la) prise(s) ?

Prenez-vous un autre traitement médicamenteux ? la rifampicine (Rifadine®, Rimactan®, Rifater®, Rifinah®), la phénytoïne (Di-Hydan®, Dilantin®), la carbamazépine (Tégréto®) ou le phénobarbital (Gardéna®) entraînent un risque d'inefficacité du traitement antipsychotique ; la fluvoxamine (Floxyfral®), la fluoxétine (Prozac®), la cimetidine (Stomédine®), les fluoroquinolones (Peflaxine®, Noroxine®, Ciflox®) ou l'érythromycine (Ery®, Abbotticine, Erythrocin®...) entraînent un risque de surdosage en clozapine.

METHODES DE DOSAGE

Chromatographie liquide haute performance avec détection UV, barrettes de diode ou spectromètre de masse ; chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

VALEURS DE REFERENCE

Concentration résiduelle cible à l'état d'équilibre : 50 à 700 ng/ml. Mais il existe une grande variabilité inter-individuelle des concentrations obtenues pour une même dose. Dans la littérature, il a été proposé pour le suivi thérapeutique, de maintenir la concentration résiduelle au-delà de la valeur seuil de 350 ng/ml ; toutefois certains patients répondent cliniquement pour des valeurs inférieures ; d'autres, pour des concentrations bien plus élevées (> 1 000 ng/ml).

Les signes de toxicité apparaissent habituellement au-delà de 1000 ng/ml. Dans la littérature, il a été rapporté des concentrations sériques de clozapine comprises entre 1200 et 13 000 ng/l au cours d'intoxications mortelles.

En cas d'intoxication aiguë, il n'existe pas d'antidote. Le traitement associe une décontamination intestinale par du charbon activé et une prise en charge symptomatique (assistance ventilatoire, remplissage vasculaire, anti-convulsivants...).

POUR EN SAVOIR PLUS

- Dictionnaire Vidal®.
- Le Guellec C., Delhotal B., *Suivi thérapeutique de la*

clozapine. In: Suivi thérapeutique pharmacologique pour l'adaptation de posologie des médicaments, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 2004: 511-516.

■ Tracqui A., Ludes B., *Médicaments psychotropes*. In: Kintz P., Toxicologie et pharmacologie médico-légales, Collection Option/Bio, Ed Elsevier, Paris, 1998: 233-274.

Bartoli M., Berny C., Danel V., et al, *Recommandations pour la prescription, la réalisation et l'interprétation des examens de biologie médicale dans le cadre des intoxications graves*, Ann Biol Clin 2012 ;70(4) :431-450.