

## Déclaration de consensus sur l'usage de la clozapine pendant la pandémie COVID-19

Dan Siskind<sup>1,2</sup>, William G. Honer<sup>3</sup>, Scott Clark<sup>4</sup>, Christoph U. Correll<sup>5,6,7</sup>, Jose de Leon<sup>8</sup>, Alkomiet Hasan<sup>9</sup>, Oliver Howes<sup>10,11,12</sup>, John M. Kane<sup>4,5</sup>, Deanna L. Kelly<sup>13</sup>, Robert Laitman<sup>14</sup>, Jimmy Lee<sup>15,16</sup>, James H. MacCabe<sup>10</sup>, Nick Myles<sup>2</sup>, Jimmi Nielsen<sup>17</sup>, Peter F. Schulte<sup>18</sup>, David Taylor<sup>19</sup>, Helene Verdoux<sup>20</sup>, Amanda Wheeler<sup>21</sup>, Oliver Freudenreich<sup>22,23</sup>

1. Metro South Addiction and Mental Health Service, Brisbane, Australia ; 2. University of Queensland, School of Clinical Medicine, Brisbane, Australia ; 3. Department of Psychiatry, University of British Columbia, Vancouver, Canada  
4. University of Adelaide, School of Medicine, Adelaide, Australia ; 5. The Zucker Hillside Hospital, Department of Psychiatry, Northwell Health, Glen Oaks, NY, USA ; 6. Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, Department of Psychiatry and Molecular Medicine, Hempstead, NY, USA ; 7. Charité Universitätsmedizin Berlin, Department of Child and Adolescent Psychiatry, Berlin, Germany ; 8. University of Kentucky Mental Health Research Center, Eastern State Hospital, Lexington, KY, USA ; 9. Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics of the University Augsburg, Augsburg, Germany ; 10. Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK ; 11. MRC London Institute of Medical Sciences, Hammersmith Hospital, London, UK ; 12. Institute of Clinical Sciences (ICS), Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK ; 13. Maryland Psychiatric Research Center, University of Maryland School of Medicine, Baltimore, MD, USA ; 14. Bronx Westchester Medical Group, New York, USA ; 15. North Region & Department of Psychosis, Institute of Mental Health, Singapore ; 16. Lee Kong Chian School of Medicine, Nanyang Technological University, Singapore ; 17. Mental Health Centre Copenhagen, Copenhagen University Hospital, Copenhagen ; 18. Mental Health Service Noord-Holland-Noord, Alkmaar, The Netherlands ; 19. South London and Maudsley NHS Foundation Trust, Pharmacy Department, Maudsley Hospital, London, UK ; 20. University of Bordeaux, Inserm, Bordeaux Population Health Research Center, Bordeaux, France ; 21. Menzies Health Institute Queensland, Griffith University, Brisbane, Australia ; 22. MGH Schizophrenia Clinical and Research Program, Massachusetts General Hospital, Boston, Massachusetts ; 23. Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

Dans le contexte de la pandémie COVID-19, les psychiatres sont sollicités par les patients, leurs proches et les associations d'utilisateurs pour que l'accès à la clozapine soit garanti, car la poursuite de ce traitement est indispensable. Un sous-groupe d'experts du groupe de travail "*Treatment Response and Resistance in Psychosis*" (réponse au traitement et résistance dans les troubles psychotiques) a développé dans la déclaration de consensus suivante les arguments, recommandations et justifications visant à guider la prescription et à faciliter les décisions de modification des règles de surveillance et/ou de délivrance de la clozapine par les agences nationales de régulation du médicament.

La clozapine est l'antipsychotique le plus efficace pour réduire les symptômes psychotiques positifs, les hospitalisations, et la mortalité toutes causes confondues chez les patients présentant une schizophrénie résistante au traitement<sup>1-3</sup> Du fait du risque de neutropénie sévère induit par la clozapine, une surveillance du taux de neutrophiles est un pré-requis réglementaire à la délivrance de clozapine dans la plupart des pays<sup>4,5</sup> Les mesures de confinement et la réduction des ressources cliniques pendant la pandémie de COVID-19 peuvent complexifier l'accès aux soins habituels pour les patients traités par clozapine, y compris les contrôles sanguins nécessaires à sa délivrance. L'interruption de la clozapine, surtout si elle est brutale, entraîne des risques importants de rechute ou d'aggravation de la maladie et doit absolument être évitée. Du fait de la nécessité de maintenir l'accès à la clozapine pendant toute la durée de la crise sanitaire :

**Recommandation 1.** La fréquence des contrôles sanguins peut être réduite à une fréquence de 3 mois, avec une délivrance unique de traitement pouvant aller jusqu'à 90 jours (si le stockage est possible) pour les personnes remplissant tous ces critères :

- a) traitement continu par clozapine depuis plus d'un an ;
- b) le taux de neutrophiles n'a jamais été  $<2000/\mu\text{l}$  (ou  $<1500/\mu\text{l}$  pour les neutropénies ethniques bénignes) ;
- c) absence d'accès sécurisé ou pratique aux prises de sang.

Les décisions concernant les contrôles sanguins pour les patients traités de manière continue par clozapine depuis 6-12 mois doivent être faites sur une base individualisée. Indépendamment des contrôles sanguins, les patients traités par clozapine doivent continuer à bénéficier d'évaluations cliniques régulières de leur état psychique, que ce soit en face à face ou par téléconsultation. Pour les patients initiant la clozapine, le respect des protocoles de surveillance des neutrophiles est préconisé pour les 6 premiers mois de traitement.

**Justification** : Le maintien de l'accès à des contrôles sanguins usuels est l'option préférée pour tous les patients traités par clozapine. Cependant, les neutropénies sévères ( $<500/\mu\text{l}$ ) sont rares (9/1000 personnes initiant la clozapine), avec un taux de mortalité de 2,1% en cas de neutropénie sévère.<sup>4</sup> Il est important de noter que le pic de neutropénie sévère survient dans les premiers mois après le début du traitement par clozapine et diminue ensuite pour atteindre un niveau négligeable après un an de traitement.<sup>4</sup>

**Recommandation 2.** Pour les patients traités par clozapine présentant des symptômes d'infection, tels que toux, fièvre et frisson, mal de gorge ou autres symptômes d'allure grippale, il est indispensable de demander en urgence un avis médical et de faire un contrôle sanguin (taux de neutrophiles). L'évaluation clinique peut se dérouler dans le cadre d'une consultation habituelle ou par téléconsultation selon les protocoles mis en place localement.

**Justification** : la clozapine est associée à un risque augmenté de pneumonie, probablement causée par l'hypersialorrhée (hypersalivation) et par inhalation et sans lien avec la neutropénie.<sup>6</sup> La neutropénie associée à la clozapine pourrait être due à une toxicité sélective des métabolites N-oxide de la clozapine sur les neutrophiles,<sup>7</sup> ou à une réponse immunitaire médiée par un mécanisme « haptène-carrier »,<sup>8</sup> ces deux phénomènes survenant en début de traitement. On dispose d'informations limitées concernant l'impact des coronavirus sur les neutrophiles chez les personnes traitées par clozapine, cependant les infections virales sont en général associées à une neutropénie,<sup>9</sup> et donc l'infection à SARS-CoV-2 pourrait être chez certains patients une cause de neutropénie sans lien étiologique avec l'exposition à la clozapine.

**Recommandation 3.** Si les patients traités par clozapine deviennent symptomatiques avec de la fièvre et des symptômes d'allure grippale, la survenue de signes et symptômes d'intoxication à la clozapine nécessite que les médecins réduisent la dose de clozapine de moitié. Il faut continuer le traitement à dose réduite pendant trois jours après la disparition de la fièvre, et ensuite réaugmenter la dose de clozapine de manière progressive jusqu'à la dose initiale. S'il est possible de doser la clozapinémie, cela peut aider à la prise de décision clinique, en particulier en cas de modification importante des doses, de réponse inadéquate ou de survenue d'effets secondaires inattendus.

**Justification :** les taux de clozapine peuvent augmenter en cas d'infection aiguë systémique,<sup>10</sup> entraînant des symptômes d'intoxication aiguë à la clozapine avec sédation, myoclonies et crises convulsives. Les patients hospitalisés ou ambulatoires avec des infections respiratoires peuvent réduire ou arrêter leur consommation de tabac, ce qui entraîne aussi une augmentation des taux de clozapine.<sup>11</sup>

**Toute décision de changement de la dose de clozapine ou de surveillance de ce traitement doit être réalisée dans le cadre d'une consultation où les patients et leurs proches/aidants reçoivent une information éclairée et documentée sur ces points.**

## References

1. Siskind D, et al. Clozapine v. first-and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2016;209:385-92.
2. Land R, et al. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:296-309.
3. Vermeulen JM, et al. Clozapine and long-term mortality risk in patients with schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of studies lasting 1.1–12.5 years. *Schizophr Bull* 2019;45:315-29.
4. Myles N, et al. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:101-9.
5. Nielsen J, et al. Worldwide differences in regulations of clozapine use. *CNS Drugs* 2016;30:149-61.
6. de Leon J, et al. Pneumonia may be more frequent and have more fatal outcomes with clozapine than with other second-generation antipsychotics. *World Psychiatry* 2020;19:120.
7. Husain Z, et al. Increased FasL expression correlates with apoptotic changes in granulocytes cultured with oxidized clozapine. *Toxicol Applied Pharmacol* 2006;214:326-34.
8. Regen F, et al. Clozapine-induced agranulocytosis: evidence for an immune-mediated mechanism from a patient-specific in-vitro approach. *Toxicol Applied Pharmacol* 2017;316:10-6.
9. Baranski B, et al. Hematologic consequences of viral infections. *Hematol Oncol Clin North America* 1987;1:167-83.
10. Clark SR, et al. Elevated clozapine levels associated with infection: a systematic review. *Schizophr Res* 2018;192:50-6.
11. Meyer JM. Individual changes in clozapine levels after smoking cessation: results and a predictive model. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:569-74.