Centre intégré
de santé
et de services sociaux
de Laval
Québec

GUIDE DE SUIVI DES USAGERS EN EXTERNE SOUS CLOZAPINE

DÉVELOPPÉ PAR :
NYDIA GAILLARD
EMMANUELLE GROS
SYLVAIN LALONDE
FRANÇOISE MARCOTTE
CHRISTIAN NADEAU
ÉTUDIANTS AU DOCTORAT EN PHARMACIE
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

MAI 2015

RÉVISÉ PAR :
NATHALIE GADBOIS, PHARMACIENNE
NATALIE MÉNARD, INFIRMIÈRE CLINICIENNE
JOSÉE VEILLEUX, PHARMACIENNE
JOËLLE CARPENTIER, CONSEILLÈRE
CLINIQUE DSI

AOÛT 2016

TABLE DES MATIÈRES

1. Paramètres de suivi de l'innocuité
2. Complications du traitement
3. Contre-indications au traitement
4. Suivi de la clozapinémie
5. Interactions médicamenteuses
6. Situations particulières et oubli de dose

1. PARAMÈTRES DE SUIVI DE L'INNOCUITÉ

Alcool : Bien qu'il n'y ait pas d'interaction officielle avec la Clozapine, la consommation d'alcool peut présenter un effet cumulatif dépressif du système nerveux central et causer de la sédation. (2)

Bilan hépatique : voir Hépatotoxicité

Bilan lipidique : voir Syndrome métabolique

Caféine : La consommation de caféine augmente la concentration de Clozapine dans le sang. Un effet clinique important peut se produire lors de la modification dans la consommation de **plus d'une tasse de café par jour** chez les non-fumeurs ou de **plus de trois tasses de café par jour** chez les fumeurs. Il est recommandé de maintenir une consommation stable de caféine et de mesurer la clozapinémie lors d'un changement. (1)

CK (créatinine kinase) : voir Syndrome neuroleptique malin

Constipation : La Clozapine peut mener à une diminution de la motilité gastrique et provoquer de la constipation chez les usagers. Cette constipation peut devenir sévère, causer un iléus paralytique, et peut même entraîner la mort. Selon la littérature récente, le taux de mortalité pour l'iléus est environ 3 fois plus élevé que celui pour l'agranulocytose. Questionner l'usager à chaque visite. (3,4)

Douleurs rétrosternales : voir Myocardite

Dyspnée : voir Myocardite et Embolie pulmonaire

ECG : voir Allongement du segment QT

EEG : voir Trouble convulsif

Électrolytes (Mg, K, Ca) : voir Allongement du segment QT

Éosinophiles absolus: voir Myocardite

Étourdissements : voir Myocardite

Globules blancs : voir Agranulocytose
Glycémie / HbA1c : voir Diabète et résistance à l'insuline, Acidocétose diabétique et Syndrome métabolique

Grossesse / Allaitement : Les données d'innocuité en grossesse sont limitées. Certains cliniciens suggèrent la prise d'acide folique 5 mg au sein d'une multivitamine à débuter 3 mois avant la conception et au cours du 1er trimestre. Un suivi particulier doit être entrepris

durant la grossesse si la médication ne peut être cessée. De plus, étant donné l'expérience limitée durant l'allaitement, la Clozapine ne devrait pas être utilisée par la femme qui allaite, à moins de mettre en place un suivi rigoureux des effets secondaires chez l'enfant. (3,5)

Médication : voir Section Interactions

Neutrophiles absolus : voir Agranulocytose

Palpitations : Cet effet indésirable commun de la Clozapine peut affecter 25% des usagers et est surtout présent au début ou lors d'augmentation des doses de Clozapine, mais il peut persister chez des usagers.

Poids / IMC / Tour de taille : voir Prise de poids et Syndrome métabolique

Prolactine : voir Hyperprolactinémie

Protéine C réactive : voir Myocardite

Salivation excessive (sialorrhée) : Cet effet indésirable commun de la Clozapine peut affecter 31% des usagers et limiter l'adhésion au traitement, car plusieurs usagers le considèrent intolérable et stigmatisant. L'utilisation de gomme à mâcher sans sucre pourrait aider en augmentant la fréquence de déglutition. Si cet effet indésirable compromet l'adhésion, consultez le médecin traitant pour d'autres options pharmacologiques. Questionner l'usager à chaque visite. (3,6)

Sédation : La sédation/somnolence est l'un des effets indésirables les plus fréquents de la Clozapine (39% des cas) pouvant mener à l'abandon du traitement par les usagers. Cet effet indésirable est plus prononcé à l'initiation du traitement et diminue ou disparaît habituellement au cours du traitement ou à la réduction de dose. La totalité (lorsque la dose ne dépasse pas 200 mg/jour) ou la majorité de la dose journalière peut être donnée au coucher pour améliorer la tolérance à ce niveau. La somnolence et la léthargie peuvent aussi être des symptômes de surdosage. Questionner l'usager à chaque visite. (3,6)

Signes vitaux : voir Agranulocytose, Myocardite, Syndrome métabolique, Syndrome neuroleptique malin

Symptômes moteurs : voir Désordres du mouvement et Syndrome neuroleptique malin

Tabagisme : La **fumée** du tabac ou du cannabis (et non la nicotine ou le tetrahydrocannabinol eux-mêmes) peut augmenter le métabolisme de la Clozapine. Ainsi, un fumeur pourra nécessiter une dose plus élevée de Clozapine pour atteindre le même niveau sérique vs un non-fumeur. L'induction du métabolisme apparaîtrait avec un minimum de 7 cigarettes par jour. Dans les 4 premiers jours suivant un arrêt tabagique, la dose de Clozapine devrait être revue à la baisse jusqu'à 40% pour éviter une surdose, et

une clozapinémie serait nécessaire. Les thérapies de remplacement de la nicotine (timbre, gomme, etc.) n'induisent pas le métabolisme de la Clozapine et ne doivent pas être considérées comme équivalentes au tabagisme actif. **Assurez-vous de contacter le médecin immédiatement si l'usager arrête de fumer ou diminue de façon significative sa consommation.** (1,3)

Troponines : voir Myocardite

Troubles urinaires : La Clozapine est associée à de l'incontinence urinaire dans 1% des cas selon la monographie, mais serait plus fréquent selon certaines études. Cet effet secondaire se produit surtout en début de traitement, mais peut persister. Est plus fréquent la nuit (énurésie). Des mesures non-pharmacologiques (ex. éviter de boire le soir, uriner avant le coucher, etc.) et pharmacologiques existent pour aider l'usager si l'effet est trop incommodant. (2,3)

2. COMPLICATIONS DU TRAITEMENT

Acidocétose diabétique : Condition clinique au cours de laquelle on observe une hyperglycémie (de 19.4 à 27.8 mmol/L en général), car le glucose sanguin ne peut plus être utilisé comme source d'énergie. L'utilisation des lipides comme source d'énergie entraîne une accumulation importante de corps cétoniques et d'acides organiques pouvant mener au coma ou au décès. Selon la littérature récente, le taux de mortalité pour l'acidocétose diabétique est similaire à celui pour l'agranulocytose. (4,7,8)

Agranulocytose / Neutropénie : L'agranulocytose et la neutropénie sont des effets secondaires rares mais graves pouvant conduire à la mort de l'usager. L'usager doit donc rapporter la survenue de fièvre, de symptômes pseudogrippaux ou de léthargie. Les taux d'agranulocytose et de neutropénie seraient d'environ 0,7% et 3% respectivement, selon une étude post-commercialisation sur plus de 60 000 usagers. Le plus haut risque d'apparition des deux effets se situe entre les 6e et 18e semaines après l'initiation de la Clozapine, mais d'autres cas sont survenus après plusieurs années. Le risque ne semble pas être lié à la dose. (3,6)

Allongement du segment QT : La Clozapine peut causer un allongement du segment QTc à l'électrocardiogramme pouvant être associé à des torsades de pointe. Il faut user de prudence lors de désordres électrolytiques pouvant également être associés à un risque de torsade de pointe (hypokaliémie, hypomagnésémie, hypocalcémie) ou lors de l'ajout de médicaments. (6)

Désordres du mouvement : La Clozapine est l'un des antipsychotiques les moins à risque de causer des mouvements extrapyramidaux (incluant l'akathisie) ; toutefois,

l'apparition de ces symptômes n'est pas impossible. Il est suggéré de faire le suivi à l'aide de l'outil standardisé Abnormal Involuntary Movement Scale [AIMS] tous les 6 mois. (3,9)

Diabète et résistance à l'insuline : La résistance à l'insuline chez les usagers sous Clozapine est partiellement causée par la prise de poids secondaire au traitement. Les causes du développement du diabète chez ces usagers ne sont pas encore clairement élucidées. (4)

Embolie pulmonaire : Un risque plus élevé d'événements thromboemboliques veineux, incluant les embolies pulmonaires, a été associé à la prise de Clozapine. Les cas publiés indiquent un taux de mortalité de 44% relié aux complications thromboemboliques chez les usagers sous Clozapine. Les patients doivent être encouragés à demeurer actifs physiquement et à éviter l'immobilisation. (3,6)

Hépatotoxicité : La Clozapine peut causer une toxicité hépatique par un mécanisme encore incertain. Cette toxicité est détectée par des niveaux élevés d'enzymes hépatiques (principalement AST/ALT). Environ 60% des cas d'élévation des enzymes hépatiques surviennent et se résolvent au cours des 13 premières semaines de traitement. (2,11,12)

Hyperprolactinémie : Contrairement aux antipsychotiques traditionnels, la Clozapine a peu de chances d'élever les taux de prolactine (< 5%). Elle n'a pas d'effet prolongé sur la prolactine : l'augmentation est transitoire après la prise, revient à la normale avant la prise suivante et il n'y a pas d'effet cumulatif. Une mesure en pré-traitement est suffisante. (6, 13,14,15)

Myocardite : Inflammation du myocarde. La Clozapine est le seul antipsychotique connu pour causer des myocardites. Le risque est estimé à environ 1/500 et survient principalement en début de traitement (90% des cas au cours des 8 premières semaines). Symptômes principaux: douleur rétrosternale, dyspnée, palpitations, étourdissements. (3,16,17,18)

Prise de poids : On peut observer une prise de poids significative avec la Clozapine qui se chiffre en moyenne à 30 lbs en 10 ans. Cette prise de poids survient majoritairement en début de traitement dans les premiers 6 à 12 mois. (3)

Syndrome métabolique : Les antipsychotiques atypiques, incluant la Clozapine, sont associés à un risque plus élevé de développer un syndrome métabolique, ce qui augmente le risque d'événements cardiovasculaires de façon significative. Les principales manifestations métaboliques sont l'hyperglycémie (pouvant évoluer jusqu'au diabète de type 2), la dyslipidémie et le gain de poids. (2,3,6,10,18)

Syndrome neuroleptique malin : Condition pouvant être causée par différents médicaments, dont la Clozapine, par un mécanisme mal compris à ce jour. On peut observer de la confusion et un delirium avec agitation, une rigidité musculaire importante, une fièvre et de la tachycardie. Ce syndrome peut mener à la mort de l'usager dans 5 à

20% des cas. La créatine kinase sérique (CK) peut être augmentée lors de cet épisode. (19)

Trouble convulsif : La Clozapine pourrait réduire le seuil de convulsion des usagers traités. Il est estimé que l'incidence cumulative des convulsions liées au traitement est d'environ 5% à des doses de 600 à 900 mg/jour après une période d'un an. Cette incidence est d'environ 1-2% à des doses de moins de 300 mg/jour. (3,6,16)

3. CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT

L'utilisation de la Clozapine est contre-indiquée chez les usagers pour lesquels l'une ou plusieurs des situations suivantes s'appliquent (2,6) :

- Troubles myéloprolifératifs
- Antécédents d'agranulocytose toxique ou idiosyncrasique ou granulocytopénie grave (sauf si ces dernières ont été provoquées par une chimiothérapie antérieure)
- Utilisation concomitante avec d'autres substances connues pour supprimer la fonction médullaire. Si un usager sous Clozapine doit recevoir un traitement de chimiothérapie, il faut avoir l'avis de l'hématologue afin d'évaluer la poursuite ou non de la Clozapine.
- Insuffisance hépatique
- Maladie hépatique active associée à des nausées, de l'anorexie ou à un ictère
- Maladie du foie évolutive
- Épilepsie mal contrôlée
- Néphropathie ou cardiomyopathie grave (ex. myocardite)
- Dépression grave du système nerveux central ou état comateux
- Iléus paralytique
- Réaction d'hypersensibilité antérieure à la Clozapine ou à un autre ingrédient entrant dans la composition du comprimé
- Incapacité de l'usager à se soumettre aux analyses sanguines

4. SUIVI DE LA CLOZAPINÉMIE

Le dosage de la Clozapine est toujours jumelé avec celui de son métabolite principal, la norclozapine. Il est suggéré d'attendre 5 à 7 jours après une augmentation de dose pour effectuer la clozapinémie afin d'avoir atteint l'état d'équilibre des concentrations sériques de Clozapine.

Le dosage de la Clozapine est indiqué :

- à la sortie d'un établissement ;
- lorsque des doses de 200-300 mg par jour sont atteintes ;
- pour évaluer l'effet d'une interaction avec un médicament ou une autre substance (tabac, caféine) ;
- en présence de nouveaux effets secondaires ou de changement de l'état clinique ;

- pour optimiser le traitement ;
- pour vérifier l'adhésion au traitement si présence de signes de décompensation ;
- lors d'un changement de fabricant de Clozapine ;
- lors de l'atteinte de la dose thérapeutique (valeur de référence).

Valeurs de référence:

- Le taux de réponse à des clozapinémies de 1071 nmol/L se situe entre 52% et 64%. (1,2)
- L'effet thérapeutique pourrait se manifester à des clozapinémies d'environ 1834 nmol/L. (2)
- Il n'existe pas de valeur maximale de clozapinémie ; toutefois, la toxicité et les effets secondaires semblent augmenter lorsque la clozapinémie est supérieure à 2248 nmol/L. (2)

Prélèvement:

- Le prélèvement doit être fait 12 heures après la dernière dose (par exemple, le matin avant la première dose de la journée). (2)

5. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES (1,2,6,20,21)

La Clozapine est principalement métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome CYP1A2. Le CYP3A4 est le 2e en importance, puis viennent les autres voies métaboliques impliquées de façon moindre, soit les CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et les glucuronyl transférases (UGT).
Ainsi, il faut garder en tête que tout médicament ou toute substance empruntant l'une de ces voies métaboliques est susceptible de faire varier à la hausse ou à la baisse la concentration sérique de Clozapine. Certaines interactions sont plutôt théoriques, alors que d'autres sont mieux documentées et l'impact clinique qu'elles ont sur les usagers est variable d'un individu à un autre selon leurs caractéristiques propres (ex. âge, sexe, maladie concomitante, polymorphisme génétique, etc.)

Dans le but de conserver la visée pratique du présent guide, seules les interactions qui semblent être les plus importantes à retenir et les mieux documentées dans la littérature actuelle sont mentionnées dans les tableaux ci-dessous.
Le professionnel de la santé est invité à consulter les références plus exhaustives suggérées, le pharmacien communautaire pour vérifier les interactions médicamenteuses (dispose du profil pharmaceutique complet de l'usager) ou le centre d'information pharmaceutique du CISSS (450-668-1010 poste 23219) pour des précisions cliniques.

Inhibiteurs enzymatiques : peuvent **augmenter** la concentration plasmatique de Clozapine

Médicaments	Effets	Commentaires
Caféine	CYP1A2	Voir caféine section Paramètres de suivi
Cimétidine	CYP3A4, CYP2D6	Utiliser une alternative qui n'est pas métabolisée par les cytochromes : famotidine (Pepcid[MD]), nizatidine (Axid[MD]), ranitidine (Zantac[MD])
Ciprofloxacine	CYP1A2	Puissant inhibiteur : ↑C_p Clozapine de 30 à 500% Effet peut aussi être présent avec norfloxacine et ofloxacine Utiliser une autre quinolone : levofloxacine (Levaquin[MD]), moxifloxacine (Avelox[MD])
Érythromycine	CYP3A4	Azithromycine (Zithromax [MD]) est une alternative à privilégier car peu métabolisée par le CYP3A4.
Fluoxétine	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4	↑C_p Clozapine de 40 à 70% Un ajustement à la baisse de la dose de Clozapine pourrait être nécessaire. Surveiller la concentration sérique de la Clozapine et l'état clinique de l'usager.
Fluvoxamine	CYP1A2	Puissant inhibiteur : ↑C_p Clozapine de 5-10 fois par rapport au niveau de base. **Utiliser de préférence un autre antidépresseur.** Parmi les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), la sertraline (Zoloft[MD]) semble être plus sécuritaire à utiliser en concomitance avec la Clozapine. Sinon, surveiller la concentration sérique de la Clozapine, l'état clinique et les signes de toxicité.
Paroxétine	CYP2D6	↑C_p Clozapine de 20 à 40% Effets anticholinergiques additifs possibles

Légende :↑: augmentation ; C_p : concentration plasmatique

Inducteurs enzymatiques : peuvent **diminuer** la concentration plasmatique de Clozapine

Médicaments	Effets	Commentaires
Carbamazépine	CYP1A2, CYP3A4	**CONTRE-INDIQUÉE** Augmentation de la suppression de la fonction médullaire et du risque d'agranulocytose Non documentée pour l'oxcarbazépine (Trileptal[MD])
Oméprazole	CYP1A2	↓C_p Clozapine de 50% Choisir un autre inhibiteur de la pompe à protons : esoméprazole (Nexium[MD]), lansoprazole (Prevacid[MD]), pantoprazole (Pantoloc[MD]), rabéprazole (Pariet[MD]), dexlansoprazole (Dexilant[MD]). Éviter chez les non-fumeurs.
Phénobarbital	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT	↓C_p Clozapine de 30 à 40% Ajustement à la hausse de la dose de Clozapine pourrait être nécessaire. Surveiller la concentration sérique de la Clozapine à l'ajout et à l'arrêt du phénobarbital.
Phénytoïne	CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, UGT	↓C_p Clozapine de 65 à 85% Ajustement à la hausse de la dose de Clozapine pourrait être nécessaire. Surveiller la concentration sérique de la Clozapine à l'ajout et à l'arrêt de la phénytoïne.
Rifampicine	CYP1A2, CYP3A4, UGT	↓C_p Clozapine de 80% Ajustement à la hausse de la dose de Clozapine pourrait être nécessaire. Surveiller la concentration sérique de la Clozapine à l'ajout et à l'arrêt de la rifampicine.
Tabac (fumée de tabac/cannabis)	CYP1A2, UGT	↓C_p Clozapine de 33 à75% ↑C_p Clozapine 57 à 72% lors de la cessation tabagique Diminuer la dose de Clozapine de 25 à 40% dès les 4 premiers jours de cessation tabagique ou d'usage abusif de cannabis.

Légende : ↑: augmentation ; ↓: diminution ; C_p : concentration plasmatique

Autres types d'interactions

Médicaments	Effets	Commentaires
Acide valproïque	↑ou ↓ C_p Clozapine possible	Mécanisme indéterminé Données contradictoires quant à l'effet sur la C_p de la Clozapine De rares cas graves de convulsions chez des usagers non épileptiques et des cas de delirium ont été signalés lors d'un usage concomitant de Clozapine et d'acide valproïque.
Anticholinergiques	Effet additif	Prudence lors de l'utilisation de plusieurs de ces médicaments en combinaison, surtout si pathologie concomitante (ex. glaucome à angle fermé, hypertrophie bénigne de la prostate, etc.) Surveiller les effets indésirables (ex. sécheresse des muqueuses, constipation, confusion, vision brouillée, etc.)
Antihypertenseurs	Effet additif sur la diminution de la tension artérielle	Hypotension orthostatique par bloc des récepteurs alpha-adrénergiques
Dépresseurs du système nerveux central (ex. alcool, opiacés, antihistaminiques, hypnotiques, benzodiazépines)	Effet additif sur la sédation Diminution de la vigilance Cas de collapsus accompagnés d'arrêt respiratoire et/ou d'arrêt cardiaque ont été observés.	Prudence lors de l'utilisation de plusieurs de ces médicaments en combinaison. Surveiller les signes vitaux et l'état clinique général. Éviter l'administration de benzodiazépine par voie parentérale et sublinguale.
Épinéphrine	Renversement de l'effet hypertenseur de l'épinéphrine par la Clozapine	Utiliser un autre agent pour traiter l'hypotension sévère.
Inhibiteurs de la cholinestérase donépézil (Aricept[MD]), galantamine (Reminyl[MD]), rivastigmine (Exelon[MD])	Diminution de l'effet de la Clozapine	Ces médicaments antagonisent une partie de l'efficacité de la Clozapine reposant sur les mécanismes anticholinergiques. Éviter cette association si possible.

Légende:↑: augmentation ; ↓ : diminution ; C_p: concentration plasmatique

6. SITUATIONS PARTICULIÈRES ET OUBLI DE DOSE

Les usagers devraient vous appeler dans les situations suivantes. Voici la conduite à tenir (CAT) dans chacune des situations:

- S'ils font de la fièvre (température buccale > 38°C ou > 100.4°F) ou présentent des symptômes de grippe (maux de tête, courbatures, malaise).

  CAT : Leur demander de venir à la clinique pour évaluer leur état. Cela pourrait indiquer un syndrome neuroleptique malin, une myocardite ou une infection reliée à un épisode de dyscrasie sanguine.

- S'ils ont réduit ou augmenté de manière importante leur consommation de cigarettes (devient significative à partir de 7 cigarettes par jour), cigares, cannabis, narguilé ("shisha") ou tout autre produit qui se fume.

  CAT : Aviser le médecin pour réévaluation de la dose. Voir section Tabagisme ci-haut.

- S'ils ont réduit ou augmenté de manière importante leur consommation régulière de café (devient significative à partir de une à trois tasses par jour), ou tout autre produit qui contient de la caféine (thé, boissons énergisantes).

  CAT : Aviser le médecin pour réévaluation de la dose. Voir section Caféine ci-haut.

- S'ils ont oublié de prendre leur dose de Clozapine pendant 2 jours consécutifs ou plus.

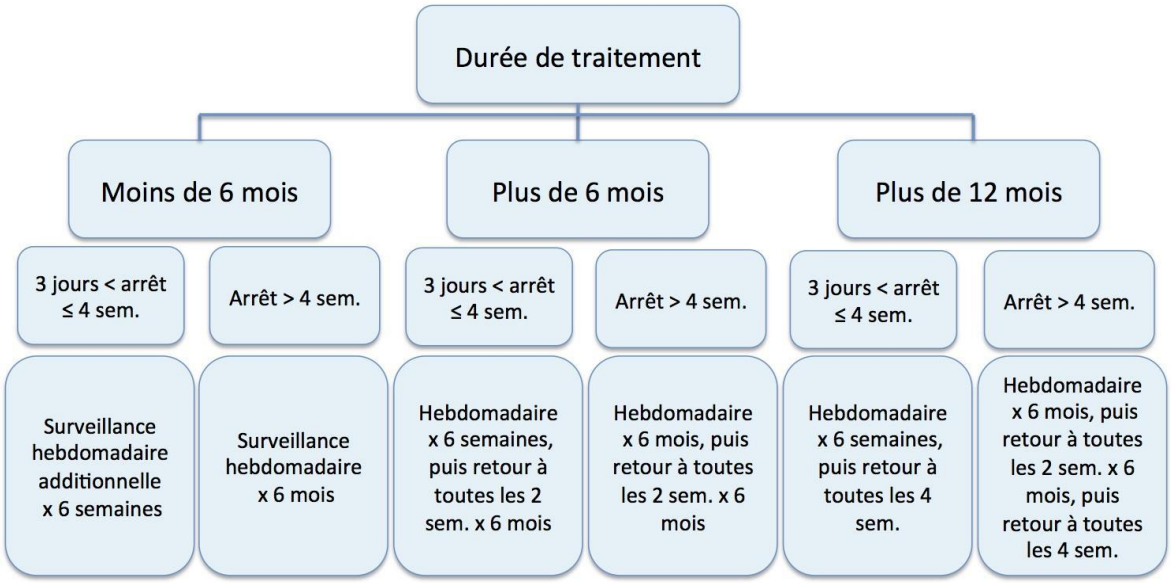
  CAT : Si l'usager n'a pas pris sa Clozapine **depuis 2 jours ou plus**, il devra recommencer sa Clozapine à faible dose et augmenter rapidement jusqu'à sa dose habituelle. Contacter le psychiatre de l'usager pour l'en aviser et lui demander le schéma posologique à suivre. Idéalement, pendant cette période de réajustement de la dose, les signes vitaux devraient être mesurés deux fois par jour jusqu'à 5 jours après avoir atteint une dose stable de Clozapine. (2,6)

  Si l'usager n'a pas pris sa Clozapine **depuis plus de 3 jours**, la surveillance hématologique (globules blancs et neutrophiles) devra être modifiée selon l'algorithme de la figure A. (2,6)

  En cas d'oubli de moins de 2 jours consécutifs : si l'usager a oublié sa dose habituelle et moins de 2 heures se sont écoulées, il peut prendre sa dose immédiatement. Si plus de 2 heures se sont écoulées, il ne doit pas prendre la dose oubliée et prendre la prochaine dose à l'heure habituelle prévue. (6)

- S'ils n'ont pas eu de selle depuis plus de 3 jours.
  CAT: Aviser le médecin pour prévoir un traitement de la constipation. Voir section Constipation ci-haut. (6)

FIGURE A : FRÉQUENCE DE LA SURVEILLANCE APRÈS UN ARRÊT DE TRAITEMENT
adapté de la monographie Clozaril[MD] (6)



NB : Il n'est pas nécessaire de modifier la fréquence de la surveillance hématologique si le traitement est interrompu pendant 3 jours ou moins.

RÉFÉRENCES :

1) Rouleau B, Vincent P, Martel J. Le monitorage thérapeutique de la clozapine : une nécessité clinique. Pharmactuel [En ligne]. 2008 [cité le 28 avril 2015] ; 41(2):87-93. Disponible : http://www.pharmactuel.com/article.asp?article=308http://www.pharmactuel.com/article.asp?article=308http://www.pharmactuel.com/article.asp?article=308

2) Fortier L, Caron R, rédacteurs. La clozapine: guide d'utilisation. Québec: Institut universitaire en santé mentale de Québec; 2012.

3) Freudenreich O, McEvoy J. Guidelines for prescribing clozapine in schizophrenia. UpToDate. [Mise à jour 29 octobre 2014 ; cité le 12 mai 2015]. Disponible : http://www.uptodate.com/contents/guidelines-for-prescribing-clozapine-in-schizophrenia?source=search_result&search=guidelines+for+prescribing+clozapine&selectedTitle=1%7E150

4) Cohen D, Bogers JP, van Dijk D, Bakker B, Schulte PF. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. J Clin Psychiatry. 2012 Oct;73(10):1307-12. doi: 10.4088/JCP.11r06977. Review. PubMed PMID: 23140648.

5) Ferreira E, Martin B, Morin C. Grossesse et allaitement guide thérapeutique, 2e édition, Éditions du CHU Ste-Justine, Québec, Canada, 2013, 1183p.

6) Novartis Pharma Canada Inc. PrClozarilMD comprimés de clozapine 25 mg et 100 mg Antipsychotique: Monographie de produit. Dorval, Qc: Novartis Pharma Canada Inc; 2014.

7) Kitabchi AE, Hirsch IB, Emmett M. Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar hyperglycemic state in adults: Clinical features, evaluation, and diagnosis. UpToDate. [Mise à jour 2 juillet 2014 ; cité le 12 mai 2015]. Disponible : http://www.uptodate.com/contents/diabetic-ketoacidosis-and-hyperosmolar-hyperglycemic-state-in-adults-clinical-features-evaluation-and-diagnosis?source=search_result&search=acidocetose&selectedTitle=2%7E150

8) Ordre des pharmaciens du Québec. Distribution et Monitorage de la Clozapine : Norme 92 :02. [En ligne]. 2008 juin [cité le 12 mai 2015]; 12. Disponible: http://www.opq.org/cms/Media/798_38_fr-CA_0_norme_92_02_clozapine__vf_.pdf

9) Hobbs S. Abnormal involuntary movement scale. Encyclopedia of mental disorders. Advameg c2007-2015. [En ligne]. Consulté le 12 mai 2015. Disponible : http://www.minddisorders.com/A-Br/Abnormal-Involuntary-Movement-

Scale.htmlhttp://www.minddisorders.com/A-Br/Abnormal-Involuntary-Movement-Scale.html
http://www.minddisorders.com/A-Br/Abnormal-Involuntary-Movement-Scale.html

10) Lexicomp Complet [programme informatique]. Version 2.3.2 Hudson (OH): Lexi-Comp, Inc; 2015.

11) Keane S, Lane A, Larkin T, Clarke M. Management of clozapine-related hepatotoxicity. J Clin Psychopharmacol. 2009 Dec;29(6):606-7.

12) Taylor D, Paton C, Kerwin R. The Maudsley Prescribing Guidelines. 9th ed. London, UK: Informa Healthcare; 2007;87.

13) Ajmal A, Joffe H, Nachtigall L. Psychotropic-Induced Hyperprolactinemia: A Clinical Review. Psychosomatics. Jan/Feb 2014;55:29-36.

14) Besnard I, Auclair V, Callery G, Gabriel-Bordenave C, Roberge C. Hyperprolactinémies induites par les antipsychotiques: physiopathologie, clinique et surveillance. L'Encéphale 2014;40:86-94.

15) Inder W, Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia. Australian and New-Zealand Journal of Psychiatry 2011;45:830-37.

16) Essali A, Al-Haj Haasan N, Li C, Rathbone J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. Cochrane Database Syst Rev. 2009 Jan 21;(1)

17) Haas SJ, Hill R, Krum H, Liew D, Tonkin A, Demos L, Stephan K, McNeil J. Clozapine-associated myocarditis: a review of 116 cases of suspected myocarditis associated with the use of clozapine in Australia during 1993-2003. Drug Saf. 2007;30(1):47-57. Review. PubMed PMID: 17194170.

18) Clozapine monitoring parameters. Dans: Drugdex. Micromedex Solutions, [En ligne]. Sacramento (Californie): Truven Health Analytics; 2015 [cité le 12 mai 2015]. Disponible: http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/8D020A/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1D5953/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/pf.Logouthttp://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/8D020A/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1D5953/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/pf.Logout
http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/ND_T/evidencexpert/ND_PR/evidencexpert/CS/8D020A/ND_AppProduct/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/1D5953/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/PFActionId/pf.Logout

19) Wijdicks EFM. Neuroleptic malignant syndrome. UpToDate. [Mise à jour 30 mai 2014 ; cité le 12 mai 2015]. Disponible : http://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome?source=search_result&search=neuroleptic+malignant+syndrome&selectedTitle=1%7E150

20) Mylan Pharmaceutical UlC. PrGEN-clozapineMD Guide posologique: Guide sur les intéractions médicamenteuses. Etobicoke, Ontario:; Mylan Pharmaceutical UlC [En ligne]; août 2014 [cité le 13 mai 2015]. Disponible: https://www.gencan.ca/ebinder_French/index.html#/172/zoomedhttps://www.gencan.ca/ebinder_French/index.html - /172/zoomed https://www.gencan.ca/ebinder_French/index.html - /172/zoomed

21) Micromedex® Healthcare Series [En ligne]. Greenwood Village, Colo: Truven Health Analytics Inc. 2015 [cité le 13 mai 2015]. Disponible. http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResultshttp://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/PFDefaultActionId/evidencexpert.ShowDrugInteractionsResults

22) Berk M, Fitzsimons J, Lambert T, Pantelis C, Kulkarni J, Castle D, Ryan EW, Jespersen S, McGorry P, Berger G, Kuluris B, Callaly T, Dodd S. Monitoring the safe use of clozapine: a consensus view from Victoria, Australia. CNS Drugs. 2007;21(2):117-27.