A close up of a sign

Description automatically generated

A close up of a sign

Description automatically generated

**Tableau 1 : Traitement par clozapine –** **Prise en charge des patients sous clozapine pendant la pandémie de COVID-19**

*Veuillez noter que toutes les questions de chaque section sont liées les unes aux autres et doivent être lues conjointement. Sous chaque question se trouvent les liens Web vers les sources.*

Traduction et adaptation française de « How to manage patients on clozapine during the COVID-19 pandemic »

<https://oxfordhealthbrc.nihr.ac.uk/our-work/oxppl/covid-19-and-mental-health-guidance/>

Antoine Baldacci, Dr Astrid Chevance, Dr Marion Plaze

|  |  |
| --- | --- |
| **Question Clinique** | **Recommandations** |
|  |  |
| **Débuter le clozapine** | |
| **Peut-on introduire la clozapine en cette période de pandémie ?**  [lien1]  [[lien](https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15021_LEPONEX_PIS_RI_Avis2_CT15021.pdf)2]  [**Lien supplémentaire**](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication)**1**  [**Lien supplémentaire2**](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf) | **Il est possible d’introduire la** clozapine en respectant les recommandations de la HAS et en s’assurant que le suivi biologique et clinique est possible :   * **Numération Formule Sanguine (NFS) Initiale : Leucocyte ≥ 3500 et PNN ≥ 2000** * **Suivi de la Numération Formule Sanguine :**   + **1 par semaine pendant 18 semaines**   + **1 toutes les quatre semaines par la suite** |
| **Surveiller et interpréter la NFS en présence d’une potentielle infection COVID 19** | |
| **Que faire si un patient sous clozapine présente des symptômes évocateurs d'une infection au COVID-19?**  [[lien](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services-covid-19-guidance-for-clinicians)1]  [[lien4]](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)  [[lien supplémentaire3]](https://www.sps.nhs.uk/articles/clozapine-drug-monitoring-in-primary-care-during-covid-19-for-stable-patients/) | Pour les personnes sous clozapine présentant des symptômes d'infection à COVID 19, notamment de la fièvre, des maux de gorge, toux ou symptômes pseudo-grippaux, réaliser une numération formule sanguine (NFS) en urgence à la recherche d’une neutropénie. La poursuite de la clozapine sans cette analyse sanguine serait hors AMM. **Reportez-vous aux protocoles locaux de diagnostic du COVID 19.**  Assurez-vous que les patients sont pleinement informés et ont accès à des informations adaptées sur le coronavirus.  **Cependant, plusieurs infections pourvoyeuses d’un tableau clinique similaire du COVID-19 peuvent être associées à une neutropénie.** La recherche systématique de toutes ces infections possibles est nécessaire : examen clinique complet, NFS, CRP, BU+/- ECBU, PCR COVID 19 et/ou scanner thoracique si pas d’autres points d’appel infectieux et selon le protocole local de diagnostic du COVID.  En cas de suspicion d’effets indésirables/toxicité de la clozapine, il faut suspendre le traitement et réaliser les examens appropriées. Les symptômes de la COVID 19 et ceux de la toxicité de la clozapine sont proches : myocardite, leucopénie, sepsis. La myocardite liée à la clozapine survient plus fréquemment lors des 6 premières semaines d’instauration du traitement.  En cas d’apparition de signes de toxicité de la clozapine (dont fièvre et symptômes grippaux), la dose de clozapine doit être réduite de moitié jusqu’à 3 jours après la fin de la fièvre en surveillant la clozapinémie. La réaugmentation de la clozapine jusqu’à la posologie de base doit être faite avec précaution  Tout changement de posoligie ou de surveillance de la clozapine doit être signifiée au patient et à ses aidants et documenté dans le dossier. |
| **Comment évaluer les leucocytes lorsque le patient est malade du COVID-19?**  [[lien3](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine-and-blood-dyscrasias-in-patients-with-coronavirus-(covid-19).pdf?sfvrsn=1d28f4b_2)]  [**Lien supplémentaire**](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication)**1** | L'infection à coronavirus provoque souvent des lymphopénies mais n’est pas connue pour donner des neutropénies.  Si le patient a une leucopénie avec lymphopénie mais sans neutropénie il est possible de continuer la clozapine.  Si le patient a une leucopénie avec une neutropénie entre 1500 et 2000 il faut contrôler 2 fois par semaine la NFS jusqu’à obtenir PNN > 2000 (entre 1000 et 1500 en cas de neutropénie par margination excessive)  Si le patient a une leucopénie avec une neutropénie <1500 la clozapine doit être arrêtée immédiatement. (<100 en cas de neutropénie par margination excessive) |
| **Faut-il arrêter la clozapine si les globules blancs sont bas chez un patient COVID-19?**  **[**[**lien3**](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine-and-blood-dyscrasias-in-patients-with-coronavirus-(covid-19).pdf?sfvrsn=1d28f4b_2)**]**  [**Lien supplémentaire4**](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/covid-19-and-psychotropics-(4).pdf?sfvrsn=9dc3dd1e_4) | La COVID-19 peut causer une diminution des leucocytes, prédominant sur les lymphocytes, mais ne semble pas affecter les neutrophiles contrairement à la clozapine. Si les neutrophiles sont stables, la clozapine peut être continuée.  Les cas de COVID 19 confirmés doivent être rapporté à la cellule infectiologique dédiée pour bénéficier de conseils de prise en charge.  Il faut prendre en compte les risques liés à l'interruption d'un traitement antipsychotique efficace, à un moment où des symptômes psychotiques non contrôlés peuvent entrainer des difficultés de prise en charge infectieuse chez des patients pour lesquels d’autres antipsychotiques auraient une efficacité moindre. Par conséquent, la poursuite du traitement par la clozapine est impérative, sauf en cas de neutropénie où le protocole usuel doit être appliqué. Si le patient a une leucopénie avec une neutropénie entre 1500 et 2000 il faut contrôler 2 fois par semaine la NFS jusqu’à obtenir PNN > 2000 (entre 1000 et 1500 en cas de neutropénie par margination excessive) |
| **Maintenir la surveillance de la tolérance de la clozapine dans le contexte des mesures de confinement** | |
| **Puis-je changer la fréquence de la surveillance biologique de la tolérance ?**  [[lien1](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services)]  [[lien2](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine---emergency-protocol-for-patients-on-monthly-monitoring.pdf?sfvrsn=555b86d5_2)]  [[lien4]](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)  [**Lien supplémentaire**](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication)**1** | La surveillance du nombre de leucocytes et de neutrophiles pour les patients prenant de la clozapine est obligatoire.  Cependant **un consensus d’experts internationaux** a proposé un aménagement des conditions de surveillance de la tolérance biologique.  Cet aménagement concerne les patients qui :   * Sont sous clozapine de façon continue depuis plus d'un an, et * n'ont pas eu de PNN <2000 / µl (ou <1500 / µl s'ils ont des antécédents de neutropénie par margination excessive), et * n’ont pas la possibilité de réaliser une NFS pour des raisons pratiques ou sanitaires, et * ont un risque élevé de détérioration en cas d'interruption du traitement par la clozapine,   Dans ces cas, selon ce consensus international, la NFS peut être réalisée tous les trois mois avec une ordonnance valide pendant 3 mois (à ce jour non autorisé en France). Indépendamment de la possibilité de réaliser la NFS, ces patients doivent bénéficier d’une évaluation clinique de leur état de santé soit en face à face, soit par téléconsultation  **Veuillez noter que la distribution de clozapine en l’absence de NFS au cours du dernier mois est hors AMM.** |
| **Comment inciter les patients qui se replient chez eux et refusent de sortir à poursuivre la surveillance biologique ?**  [[link](https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/03/Managing-demand-and-capacity-across-MH-LDA-services_25-March-final.pdf)4]  [**Lien supplémentaire 4**](https://www.gov.uk/drug-safety-update/clozapine-and-other-antipsychotics-monitoring-blood-concentrations-for-toxicity) | Les équipes des centres médico-psychologiques ou les psychiatries traitant en lien avec les CMP de secteur sont en première ligne pour veiller à ce que la surveillance biologique de la tolérance de la clozapine soit assurée. Lorsque les patients refusent ou ne peuvent pas se rendre dans les laboratoires de biologie médicale, d'autres dispositions devront être prises pour garantir que les personnes puissent accéder à leurs médicaments et à leurs surveillances habituelles. Cela peut inclure des visites à domicile avec prélèvements biologiques sur place, ou des hospitalisations ponctuelles.  Au Royaume-Uni, il est désormais conseillé de surveiller la clozapinémie dans le sang dans les situations cliniques suivantes :  - patient arrêtent de fumer ou passant à la cigarette électronique ;  - médicaments pouvant augmenter les niveaux de clozapine dans le sang ;  - patient souffrant d'une pneumonie ou d'une autre infection grave ;  - mauvais métabolisme (réduit) de la clozapine est suspecté ;  - toxicité |
|  |  |
| **Y-a-t-il des risques particulier du fait d’être sous clozapine** | |
| **Une infection par COVID-19 peut-elle modifier la concentration sanguine de clozapine?**  [[link](https://www.rcpsych.ac.uk/docs/default-source/improving-care/better-mh-policy/policy/clozapine-and-blood-dyscrasias-in-patients-with-coronavirus-(covid-19).pdf?sfvrsn=1d28f4b_2)3]  [[lien4]](http://jpn.ca/wp-content/uploads/2020/04/45-4-200061.pdf)  [**Lien supplémentaire**](https://www.rcpsych.ac.uk/about-us/responding-to-covid-19/responding-to-covid-19-guidance-for-clinicians/community-and-inpatient-services/providing-medication)**1** | **Une infection grave est parfois associée à une augmentation des taux sanguins de clozapine,** soit en raison d'un effet direct sur le métabolisme, soit parce que l'arrêt du tabac stoppe l'induction des enzymes hépatiques (ou les deux).  **En cas de fièvre et de symptômes grippaux combinés à des signes de toxicité de la clozapine, il faut réduire la dose de moitié jusqu’à trois jours après la fin de la fièvre.** La posologie initiale pourra de nouveau être atteinte de manière graduée. |
| **Les patients traités par la clozapine sont-ils plus à risque de COVID-19?** | **Pas de recommandations claires à ce jour (22/04/2020).**  Voir [la publication](https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1071/rr) pour les points de discussion |