

Prévention et prise en charge des convulsions induites par la clozapine

Mélanie Lachapelle¹, Pharm.D., M.Sc., Alexandra Noël², Pharm.D., M.Sc., Sébastien Gendron³, M.D., Wissam Barada⁴, M.D.

¹Pharmacienne, Santé Québec Abitibi-Témiscamingue, Hôtel-Dieu d'Amos, Amos (Québec) Canada;

²Pharmacienne, Santé Québec Abitibi-Témiscamingue, Hôpital de Val-d'Or, Val-d'Or (Québec) Canada;

³Psychiatre, Santé Québec Abitibi-Témiscamingue, Hôpital de Malartic, Malartic (Québec) Canada;

⁴Neurologue, Santé Québec Abitibi-Témiscamingue, Hôpital de Rouyn-Noranda, Rouyn-Noranda (Québec) Canada

Reçu le 29 mai 2025; accepté après révision par les pairs le 27 novembre 2025

Résumé

Objectif : Le présent article vise à décrire la physiopathologie des crises convulsives induites par la clozapine, les facteurs de risque associés, leur prévention ainsi que leur prise en charge.

Sources des données et sélection des études : La monographie de la clozapine ainsi que de nombreux articles concernant les convulsions reliées à la clozapine répertoriés dans Embase et PubMed ont été consultés aux fins de cet article.

Revue du sujet traité : La clozapine, un antipsychotique utilisé en schizophrénie réfractaire, est associée à un profil de toxicité particulier qui exige un suivi étroit par l'équipe médicale. Entre autres, la clozapine peut abaisser le seuil convulsif et provoquer des convulsions chez jusqu'à 10 % des patients après quatre ans de traitement. Les convulsions seraient une réaction dose-dépendante de la clozapine. Différents facteurs de risque de convulsions propres à la clozapine sont décrits, dont : une titration rapide des doses, une clozapinémie élevée, des interactions médicamenteuses et environnementales pouvant faire accroître la clozapinémie ainsi qu'un taux élevé de norclozapine, le métabolite actif de la clozapine. La prévention primaire des convulsions repose sur une gestion optimale de ces facteurs de risque. L'ajout d'un anticonvulsivant en prévention secondaire est indiqué s'il y a récurrence de convulsions malgré un contrôle des facteurs de risque. L'acide valproïque et son dérivé ainsi que la lamotrigine sont les anticonvulsivants les mieux étudiés dans ce contexte.

Conclusion : Le risque convulsif associé à la clozapine existe, mais ne devrait pas limiter son utilisation. Une gestion optimale des facteurs de risque de convulsions peut prévenir leur survenue et permettre aux patients de poursuivre leur thérapie.

Mots-clés : anticonvulsivant, clozapine, convulsions, psychiatrie, schizophrénie

Introduction

La clozapine est un antipsychotique de seconde génération indiqué chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent une résistance ou une intolérance importante aux autres antipsychotiques¹⁻⁵. Les bénéfices démontrés quant à la diminution du risque suicidaire, de l'agressivité, de l'impulsivité et de l'abus de substances font de cette molécule une alternative indispensable dans l'arsenal thérapeutique des troubles psychiatriques¹⁻⁸. La clozapine présente toutefois un profil de toxicité particulier qui exige un suivi étroit par l'équipe médicale, incluant le pharmacien^{1,3,5}.

Cet antipsychotique atypique se lie faiblement aux récepteurs dopaminergiques D2 et s'en dissocie rapidement, alors qu'il inhiberait de façon plus puissante les récepteurs D4. Ce mécanisme d'action lui confère un risque de réaction

extrapyramidale moindre que les autres antipsychotiques et constitue un avantage non négligeable^{1,5,6}. En plus de son activité antidopaminergique, la clozapine exerce également une action antisérotoninergique (via les récepteurs 5-HT₂), antihistaminique, anticholinergique et alpha-adrénergique^{1,5}. La clozapine est métabolisée par plusieurs isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), principalement les CYP1A2 et CYP3A4, et dans une moindre mesure par les CYP2C19, CYP2C9 et CYP2D6 et par la glycoprotéine-P¹. La norclozapine est le seul métabolite actif de la clozapine et est essentiellement métabolisée par le CYP1A2. La pharmacocinétique de la clozapine est linéaire et dose-dépendante^{1,5}.

Le risque de convulsions associé à la clozapine demeure un sujet peu documenté dans la littérature, bien qu'un épisode convulsif ait été décrit pour la première fois en 1978 par Simpson et Cooper^{9,10}. L'incidence des convulsions est de

Pour toute correspondance : Mélanie Lachapelle, Santé Québec Abitibi-Témiscamingue, Hôtel-Dieu d'Amos, 622, 4e Rue Ouest, Amos (Québec) J9T 2S2, CANADA; Téléphone : 819 732-3341 poste 2452; courriel : melanie.lachapelle@ssss.gouv.qc.ca

5 % après un an de traitement selon la monographie, alors que Devisky et coll. ont démontré un risque cumulatif de 10 % à 3,8 ans^{1,11,12}. Bien que les autres antipsychotiques de seconde génération soient également associés à un risque de convulsions, celui-ci est moindre que la clozapine et était inférieur à 1 % dans les études de mise en marché¹¹. Cet article vise à décrire la physiopathologie des crises convulsives induites par la clozapine ainsi que les facteurs de risque associés. Il présente des stratégies pour prévenir une première crise convulsive, gérer une convulsion et éviter les récurrences chez un patient sous clozapine. Des algorithmes pour la prophylaxie anticonvulsivante chez les patients sous clozapine, dont la prévention primaire et secondaire, ainsi que pour la prise en charge d'une crise en aigu ont été élaborés pour résumer ces stratégies recommandées. Enfin, cet article vise également à aider les professionnels de la santé à mieux comprendre cet effet indésirable, à savoir quels anticonvulsivants sont recommandés et à quel moment les introduire.

Source des données et sélection des études

Une revue de la littérature scientifique sur le sujet des convulsions induites par la clozapine a été réalisée. La monographie de la clozapine, des revues de littérature ainsi que de nombreux rapports de cas concernant les convulsions reliés à la clozapine ont été consultés aux fins de cet article. Une recherche approfondie d'articles dans des bases de données telles qu'Embase et PubMed a été réalisée à l'aide, principalement, des mots clés suivants : « anticonvulsant », « case report », « clozapine », « seizure », et « risk factor ».

Revue du sujet traité

Physiopathologie des convulsions

Une convulsion est un phénomène complexe qui résulte d'une manifestation transitoire d'une activité électrique cérébrale anormale, excessive ou synchrone¹³. Certains médicaments, dont la clozapine, peuvent diminuer le seuil de convulsion par différents mécanismes, augmentant ainsi la probabilité de déclenchement d'une crise convulsive même en l'absence de facteurs de risque majeurs^{11,14}. Le mécanisme exact derrière ce phénomène demeure inconnu, mais quelques hypothèses sont décrites dans la littérature scientifique^{11,14}. La clozapine inhiberait le récepteur dopaminergique D4 dans le cortex et la structure mésolimbique, se soldant par un caractère épileptogène élevé. D'autres récepteurs touchés par la clozapine seraient impliqués dans les convulsions tels que les récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique, nicotiniques, du glutamate N-méthyl-D-aspartate et 5-HT2A^{12,14,15}. Une toxicité anticholinergique secondaire à une concentration élevée de clozapine peut également générer une modification de l'électroencéphalogramme (EEG)^{5,14}. Par ailleurs, la clozapine est susceptible d'induire un ralentissement, une dysrythmie et des pointes-ondes sur l'EEG, qui ne sont pas des valeurs prédictives de convulsions^{5,16}. Ainsi, une consultation en neurologie est nécessaire pour l'interprétation judicieuse de l'EEG¹⁷. La survenue d'une crise convulsive

chez un patient sous clozapine constitue un effet indésirable grave à risque de causer ou de prolonger une hospitalisation.

Le délai médian d'apparition des convulsions est de 34 à 75 jours, mais elles peuvent survenir jusqu'à 15 ans après que le patient a débuté la clozapine selon une étude rétrospective menée par Grover et coll.¹⁸. Les crises généralisées tonico-cloniques sont la forme la plus commune de convulsions induites par la clozapine, représentant jusqu'à 70 % des cas, suivies des crises myocloniques. Les patients présentant ce type de crise sont plus susceptibles de faire une crise tonico-clonique par la suite. Les myoclonies surviennent principalement en début de traitement et leur incidence serait de 0,9 à 12,5 % selon Osborne et coll.^{11,16,19,20}. Enfin, bien qu'elles soient moins fréquentes, des crises atoniques, des absences et des crises partielles sont également rapportées dans la littérature^{11,16}.

Facteurs de risque convulsif

Facteurs de risque liés à la clozapine

Doses, titration rapide et concentrations sériques

Les convulsions sont un effet indésirable dose-dépendant de la clozapine^{5,12,14}. Le risque de convulsions est de 1 à 2 % lorsque la dose de clozapine est inférieure à 300 mg, ce qui est comparable aux autres antipsychotiques, mais augmente à 5 % lorsque la dose journalière se situe entre 600 et 900 mg^{5,12,14,15,21}. Il est à noter que de rares patients peuvent avoir des convulsions en l'absence de tout facteur de risque ou encore à des doses aussi faibles que 12,5 mg par jour^{9,15}.

Néanmoins, c'est davantage une clozapinémie élevée qui serait impliquée dans le risque convulsif plutôt qu'une haute dose journalière de clozapine^{21,22}. En effet, la dose ne prédit pas toujours la concentration sérique, puisque de nombreux facteurs influencent les clozapinémies d'un individu à l'autre tels que le genre, des variations génétiques, dont un polymorphisme des CYP responsables de son métabolisme, ou encore des interactions^{5,11,18,22,23}. Une titration rapide des doses de clozapine ainsi qu'une clozapinémie supérieure à 2248 nmol/L (seuil critique de 3058 nmol/L) sont associées à un risque accru de convulsions^{5,22,24}. Les femmes auraient des concentrations moyennes plus élevées que les hommes pour une même dose allant du tiers jusqu'à 43 % en raison de l'inhibition du CYP1A2 par les oestrogènes^{5,11,25}.

Interactions avec la clozapine

Il est d'autant plus important de connaître les facteurs pouvant modifier les concentrations de clozapine tels que les interactions médicamenteuses et environnementales, notamment avec les hydrocarbures polycycliques aromatiques (HPA) contenus dans la fumée de cigarette, le cannabis inhalé et la fumée de cuisson au charbon de bois régulière^{1,5,22,26}.

Plusieurs médicaments peuvent interagir avec la clozapine de façon significative et augmenter le risque convulsif. Au niveau pharmacocinétique, les inhibiteurs puissants ou modérés du CYP1A2, entre autres la ciprofloxacine, la fluvoxamine et la fluoxétine, peuvent entraîner une augmentation significative des concentrations sériques de la clozapine et augmenter ainsi sa toxicité. Une utilisation

concomitante de médicaments épiléptogènes devrait être évitée ou faite avec prudence en raison d'une interaction pharmacodynamique^{5,11}. Le bupropion, par exemple, peut accroître le risque de convulsions en abaissant le seuil convulsif^{27,28}. D'autres substances comme des antibiotiques (ciprofloxacine, érythromycine, pénicilline, carbapénème), le lithium, certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (fluvoxamine, fluoxétine), les antidépresseurs tricycliques, l'halopéridol et certains antihistaminiques en vente libre dont la diphénhydramine sont aussi associés à une augmentation de ce risque^{5,11,16,28}.

Seulement sept cigarettes quotidiennes suffisent pour induire le métabolisme de la clozapine au CYP1A2 de façon significative. Un arrêt tabagique peut faire augmenter la clozapinémie de 25 à 70 % et donc le risque de convulsions. L'induction enzymatique diminue graduellement jusqu'à deux à quatre semaines après l'arrêt tabagique^{5,29}. Contrairement à la cigarette conventionnelle, la vapoteuse ne produit pas d'hydrocarbures polycycliques aromatiques et n'entraîne donc pas d'interaction avec la clozapine⁵.

De plus, la caféine, un faible inhibiteur du CYP1A2, pourrait faire varier significativement les clozapinémies selon la monographie¹. Une étude de pharmacocinétique menée auprès de douze patients volontaires suggère qu'une quantité de caféine supérieure à 400 mg par jour serait suffisante pour augmenter les clozapinémies de façon significative chez certains individus³⁰. À l'inverse, un sevrage de cinq jours entraînerait une diminution de jusqu'à 50 % des concentrations sanguines^{1,5,30}. Toutefois, une étude récente parue en 2024, qui a analysé les clozapinémies de 12 266 patients entre 1993 et 2017, remet en question cette interaction. En effet, Flanagan et coll. arrivent à la conclusion que l'inhibition du métabolisme de la clozapine découlant de la consommation de caféine à des doses habituelles dans cette population est peu probable. En revanche, les auteurs mentionnent qu'ils ne peuvent exclure la possibilité qu'une sous-catégorie de patients pourrait y être particulièrement susceptible. Enfin, on soulève dans cette étude l'hypothèse d'une interaction pharmacodynamique entre la clozapine et la caféine²⁵.

Norclozapine

Par ailleurs, la norclozapine semblerait associée à un risque accru de convulsions via son action antagoniste 5-HT_{2C}^{5,31}. Lëgaré et coll. soulèvent l'hypothèse que, bien que le ratio optimal clozapine/norclozapine demeure inconnu, une valeur supérieure à deux serait associée à une toxicité moindre, incluant les convulsions. Toutefois, cette supposition demeure théorique et n'a pas été démontrée cliniquement^{5,32}.

Facteurs de risque généraux de convulsions

Utilisation de substances épiléptogènes concomitantes

Hormis les médicaments ayant un potentiel d'abaissement du seuil convulsif mentionnés plus haut, des antécédents d'abus d'alcool, de benzodiazépines ou de substances illicites (amphétamines, cocaïne, 3,4-méthylènedioxy-N-méthylamphétamine – communément appelé MDMA, héroïne) et leur sevrage, qui sont des comorbidités fréquentes

en schizophrénie, constituent aussi des facteurs de risque de convulsions^{5,6,11,33}.

Facteurs métaboliques

Certains facteurs métaboliques tels que des désordres électrolytiques (hypo/hypercalcémie, hypo/hypernatrémie), une hypo/hyperglycémie, une hypothyroïdie, une privation importante de sommeil et la fièvre peuvent provoquer des convulsions³³. Certains médicaments couramment utilisés en psychiatrie ainsi que certaines comorbidités peuvent provoquer des désordres métaboliques, représentant ainsi une cause iatrogénique de convulsions à évaluer. Par exemple, l'hyponatrémie est fréquemment causée par une potomanie ou encore par des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline via le syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique³⁴. Aussi, le lithium peut causer une hypercalcémie et une hypothyroïdie qui peuvent contribuer également à augmenter le risque de convulsions^{33,35}. Par ailleurs, une insuffisance rénale ou hépatique aiguë peut modifier les concentrations plasmatiques de la clozapine de façon imprévisible, ce qui peut accroître le risque convulsif. Ce risque est d'autant plus important lorsque des médicaments avec un potentiel d'interaction ou pouvant abaisser le seuil convulsif sont utilisés en concomitance avec la clozapine^{5,28}.

Antécédents de convulsions

Les adultes ayant un antécédent de convulsions non provoquées sont plus à risque de récurrence, surtout dans les deux années suivant l'épisode. Les variables cliniques les plus associées à un risque de crise convulsive sont des antécédents de traumatisme crânien, un EEG avec des anomalies épileptiformes, une lésion cérébrale significative et des convulsions nocturnes^{5,20,33,36}. L'épilepsie non contrôlée est une contre-indication absolue à l'emploi de la clozapine^{1,5}. La sismothérapie concomitante avec la clozapine est toutefois possible⁵.

Prévention primaire des convulsions

Doses, titration rapide et concentrations sériques

L'augmentation graduelle des doses de clozapine et le fractionnement des moments de prise jusqu'à quatre fois par jour sont des précautions à privilégier pour réduire au minimum les risques de convulsions. Une fois la dose cible initiale atteinte, une augmentation maximale de 200 mg par semaine devrait être préconisée^{1,5}. Lorsque la titration est terminée, on peut envisager de regrouper la dose en un seul moment de prise, mais il est généralement recommandé de fractionner les doses quotidiennes supérieures à 200 mg pour favoriser la tolérance⁵. L'équipe médicale devrait faire preuve d'une vigilance accrue lorsque les doses dépassent 600 mg par jour^{5,14,15,20}. Une clozapinémie à l'équilibre est recommandée chez tous les patients ayant atteint une dose cible initiale de clozapine et lors de l'atteinte d'une nouvelle dose thérapeutique pour avoir une valeur de référence. Le suivi des concentrations sériques permet, entre autres, d'optimiser le traitement et de prévenir la survenue d'effets indésirables en visant idéalement une valeur en dessous de 2248 nmol/L⁵. Les concentrations sériques moyennes ont

tendance à augmenter chez les personnes âgées de plus de 65 ans³⁷. Les dosages de clozapine devraient donc être réévalués régulièrement chez ces patients et les doses ajustées au besoin pour réduire au minimum les effets indésirables³⁷. De plus, il est primordial de surveiller étroitement les interactions médicamenteuses, environnementales et alimentaires afin de limiter, dans la mesure du possible, les variations indésirables de la clozapinémie^{1,5,16,26}.

Utilisation de substances épileptogènes concomitantes

Comme mentionné précédemment, tout médicament ou toute substance ayant le potentiel d'abaisser le seuil convulsif devrait être évité le plus possible^{5,11}. Une évaluation régulière de tout symptôme pouvant évoquer des myoclonies permet également une meilleure prise en charge du patient et la prévention des convulsions tonico-cloniques, dans une certaine mesure^{5,11,16,19}.

Modification du ratio clozapine/norclozapine

Certains auteurs se sont penchés sur l'emploi de la fluvoxamine, un inhibiteur fort du CYP1A2, en concomitance avec la clozapine dans le but de diminuer la concentration de norclozapine associée à davantage de toxicité, et donc aux convulsions. La diminution du risque de convulsions demeure toutefois hypothétique et n'a pas été démontrée^{5,31}. Cette combinaison permettrait également de limiter les effets métaboliques de la clozapine³⁸. L'impact de l'ajout de fluvoxamine est toutefois imprévisible et peut causer une augmentation des taux de clozapine jusqu'à cinq fois, et augmenter sa demi-vie jusqu'à 370 %^{5,31}. Cette stratégie devrait être réservée aux patients à risque ou ayant présenté des convulsions chez qui une optimisation du ratio clozapine/norclozapine est souhaitée et dont l'observance à la médication n'est pas problématique^{5,31}. L'utilisation de la cimétidine pour modifier le ratio clozapine/norclozapine chez des patients ayant une contre-indication aux antidépresseurs a aussi été décrite dans la littérature³⁹. La cimétidine étant un inhibiteur faible du CYP1A2, l'impact attendu sur la modification des concentrations de clozapine et de norclozapine serait moindre que celui de la fluvoxamine, qui entraîne une forte inhibition. Watras et Taylor ont décrit un cas où la cimétidine à 800 mg par jour a été ajoutée à une dose journalière de 900 mg de clozapine et a permis une amélioration clinique de la maladie, une augmentation des clozapinémies de moins de 900 jusqu'à 1865 nmol/L ainsi qu'une augmentation du ratio clozapine/norclozapine de 1,25 à 1,65 après un mois de traitement³⁹. Une consultation en pharmacie est fortement recommandée avant d'entreprendre ces stratégies et des suivis étroits de l'hypotension orthostatique et de la sédation sont nécessaires^{5,38}.

Électroencéphalogramme

Les patients ayant des antécédents de convulsions ou de trauma crânien devraient se voir recommander un EEG avant de débiter la clozapine. En cours de traitement, un EEG devrait être réalisé seulement lorsqu'il y a présence ou suspicion de convulsions ou de myoclonies⁵. Par ailleurs, cet examen n'est pas recommandé systématiquement chez tous les patients sous clozapine, car des études ont démontré que la clozapine peut modifier l'EEG, mais que ces effets sont

difficiles à interpréter et ne sont pas corrélés avec un taux plus élevé de convulsions^{5,11,16,22}. Entre autres, Varma et coll. ont démontré qu'il existait une corrélation entre des doses élevées de clozapine ou une clozapinémie élevée et le taux d'EEG anormaux, mais n'ont pas réussi à établir de corrélation entre un EEG anormal et une occurrence augmentée de convulsions²².

Anticonvulsivants

Enfin, la prévention d'un premier épisode convulsif avec une pharmacothérapie anticonvulsivante n'est pas clairement supportée par la littérature et devrait reposer principalement sur une gestion optimale des facteurs de risque mentionnés ci-haut, incluant une surveillance des clozapinémies^{5,11,21}. Certains auteurs recommandent d'ajouter un anticonvulsivant en prévention primaire en présence de hautes doses journalières de clozapine (600 mg et plus) ou d'une clozapinémie supérieure à 1530 nmol/L^{9,17,18,22,40}. En pratique, certains cliniciens sont plus à l'aise d'ajouter une prophylaxie primaire, bien que cette stratégie ne soit pas recommandée chez tous les patients pour différentes raisons. En fait, les désavantages liés aux effets indésirables additionnels ainsi que les interactions médicamenteuses associées aux anticonvulsivants dépassent les bénéfices qui seraient présents uniquement chez une minorité de patients (5 % de risque convulsif à plus de 600 mg)^{5,11,21}. Cependant, les patients ayant un risque de base élevé de convulsions, dont ceux ayant des antécédents de convulsions ou nécessitant des médicaments épileptogènes au moment d'introduire la clozapine, pourraient être candidats à une prophylaxie primaire des convulsions. L'acide valproïque et la lamotrigine sont les molécules les plus étudiées dans ce contexte^{16,17,21,22}.

Prévention secondaire des convulsions

Comme la clozapine est réservée pour le traitement de la schizophrénie réfractaire, la plupart des cliniciens voudront poursuivre le traitement à la suite d'un épisode convulsif. D'ailleurs, des chercheurs ont démontré que chez la majorité des patients ayant présenté un épisode convulsif sous clozapine, la poursuite du médicament sans récides de convulsions a été possible grâce à une diminution de dose, une titration plus lente ou l'ajout d'un anticonvulsivant^{11,12,18}. La prophylaxie secondaire des convulsions avec une pharmacothérapie anticonvulsivante est indiquée s'il y a une récide de convulsions malgré la mise en place des recommandations mentionnées précédemment^{15,16,21}. Elle pourrait aussi être envisagée chez les patients ayant eu un premier épisode de convulsions sous clozapine et chez qui la mise en place des mesures préventives n'est pas possible ou sous-optimale. Ce serait le cas, par exemple, des patients pour lesquels la réduction de la dose de clozapine a entraîné un contrôle insuffisant de la maladie et qui souhaitent augmenter à nouveau leurs doses^{11,18}.

Anticonvulsivants dont l'utilisation est supportée par la littérature

Acide valproïque et son dérivé

L'acide valproïque et son dérivé, le divalproex sodique, sont les anticonvulsivants les mieux étudiés dans ce contexte et

les plus utilisés étant donné leur large spectre thérapeutique et leur efficacité à l'égard de plusieurs types de convulsions^{9,11,15,22,41-43}. Un dosage sérique de l'acide valproïque cible entre 350 et 700 µmol/L est nécessaire^{11,44}. Son efficacité comme stabilisateur de l'humeur peut être intéressante chez certains patients⁹. Cette combinaison apporte toutefois certains inconvénients qui nécessitent un suivi particulier. L'acide valproïque est tératogène et est contre-indiqué chez les adultes en âge de procréer qui désirent avoir un enfant ou qui n'utilisent pas de contraception efficace⁴⁴. Un risque augmenté de dyscrasies sanguines, dont la neutropénie et la thrombocytopénie, est possible lors de son association avec la clozapine et une attention particulière devrait être portée lors des suivis hématologiques. Ces effets semblent dépendants des doses d'acide valproïque et peuvent survenir à tout moment^{5,11,45}. Aussi, l'utilisation concomitante d'acide valproïque avec la clozapine augmenterait de façon significative le risque de toxicités cardiaques dont les myocardites, et ce, indépendamment de la dose^{5,11,46,47}. Un suivi plus étroit des troponines, de la protéine C réactive, de la créatinine kinase, des éosinophiles ainsi que de tout symptôme clinique évocateur de myocardite, dont l'essoufflement par exemple, est recommandé^{1,5}. De plus, l'acide valproïque pourrait entraîner soit une augmentation, soit une diminution des concentrations de clozapine via un mécanisme inconnu. Cette interaction est peu documentée et semble peu significative^{1,5,22,46}. Un suivi de la clozapinémie pourrait toutefois être fait par prudence pour certains patients, selon le jugement clinique du professionnel. La monographie de la clozapine mentionne que de rares cas, quoique graves, de convulsions chez des patients ne souffrant pas d'épilepsie ont été signalés lors de l'utilisation de cette association médicamenteuse^{1,5}.

Lamotrigine

La lamotrigine est un premier choix de traitement pour les crises tonico-cloniques^{16,22,43}. D'ailleurs, Verdoux et coll. recommandent la lamotrigine en première intention comparativement à l'acide valproïque en raison de son profil d'innocuité avantageux⁴⁶. La lamotrigine serait cependant moins efficace dans le traitement des crises myocloniques et pourrait même les exacerber, ce qui fait de l'acide valproïque un premier choix en présence de ces symptômes^{16,19,43}. La lamotrigine devrait être privilégiée chez la femme en âge de procréer. Son efficacité comme stabilisateur de l'humeur ou ses propriétés comme antidépresseur peuvent être intéressantes chez certains patients. Une titration progressive des doses de lamotrigine est nécessaire en raison du risque de réactions cutanées graves et peut constituer un désavantage en traitement aigu. En effet, l'augmentation de la posologie jusqu'à l'atteinte de son efficacité thérapeutique peut prendre jusqu'à six semaines²². Une dose de 200 mg s'est montrée efficace dans un rapport de cas⁴⁸. Il existerait une interaction entre la clozapine et la lamotrigine via une compétition au niveau des UGT^{5,46}. Les études de pharmacocinétique n'ont toutefois pas démontré d'impact sur les clozapinémies lors de cette association et très peu de données indiquent une augmentation des clozapinémies après l'introduction de la lamotrigine⁴⁶.

Gabapentine

La gabapentine est un autre traitement possible de deuxième ligne en cas d'intolérance ou de contre-indication à l'acide valproïque ou à la lamotrigine^{11,22}. Ses propriétés anxiolytiques et sa place dans la pharmacothérapie du trouble lié à la consommation d'alcool peuvent être intéressantes chez les patients présentant ces comorbidités^{22,49}. Deux rapports de cas sont rapportés dans la littérature, dont un ayant démontré une efficacité de la gabapentine pour prévenir la récurrence d'une crise tonico-clonique à une dose de 1200 mg (mais un échec à 600 mg par jour), et l'autre ayant démontré une efficacité à 2100 mg par jour^{50,51}. Dans le second cas, la gabapentine a été ajoutée en prévention secondaire pour un patient qui avait eu une myoclonie suivie d'une crise tonico-clonique quelques années plus tôt et qui avait alors cessé la clozapine. La clozapine a été réintroduite avec la gabapentine en prophylaxie secondaire et il n'y a pas eu de récurrence. Le patient prenait également du clonazépam 2 mg par jour pour de l'anxiété, molécule qui n'était pas présente lors du premier épisode de convulsions⁵¹. Une aggravation de la psychose a été rapportée chez un patient à qui la gabapentine a été prescrite en plus de sa médication, pour traiter l'insomnie. Aucune autre cause identifiée ne pouvait expliquer les symptômes, qui se sont résolus quelques jours après l'arrêt de la gabapentine⁵². Bien que cet effet paradoxal soit rare, un suivi des symptômes psychotiques est suggéré au moment d'introduire la gabapentine. La prégabaline pourrait aussi être utilisée en prophylaxie des convulsions en raison de ses propriétés anticonvulsivantes selon Varma et coll., surtout chez les patients souffrant d'anxiété concomitante²². Toutefois, aucun rapport de cas de son utilisation en prévention des convulsions induites par la clozapine n'a été trouvé.

Topiramate

Le topiramate pourrait être considéré comme une solution alternative chez les patients qui présentent un surpoids important, en raison de son effet sur la diminution de l'appétit²². Verdoux et coll. recommandent son utilisation en première ligne avec la lamotrigine⁴⁶. Cette molécule est efficace dans le traitement des crises tonico-cloniques, des crises partielles et des myoclonies selon les cas rapportés, bien qu'il ne soit recommandé qu'en deuxième intention en cas d'échec des premières lignes de traitement^{11,22,43}. Des doses de 125 et 200 mg sont rapportées efficaces dans deux rapports de cas^{11,53}. Deux autres rapports ont toutefois noté une aggravation de la psychose nécessitant de prêter une attention particulière aux symptômes psychotiques²². De plus, le potentiel de détérioration de la fonction cognitive, risque lié à cette molécule, ne serait pas souhaité chez les patients atteints de schizophrénie réfractaire sous clozapine présentant déjà un trouble cognitif¹⁷.

Lévétiracétam et brivaracétam

À l'heure actuelle, il existe peu de littérature concernant l'utilisation du lévétiracétam dans le traitement des convulsions secondaires à la clozapine. Un rapport de cas décrit un patient de 62 ans ayant présenté des myoclonies sous clozapine et qui fut traité avec succès avec du lévétiracétam à une dose de 1000 mg par jour, et ce, après

un échec à l'acide valproïque⁵⁴. Un second rapport de cas décrit une patiente de 32 ans qui, après cinq mois de traitement sous clozapine à 400 mg par jour, a présenté une crise d'épilepsie généralisée idiopathique. La patiente a été traitée avec du lévétiracétam et sa dose de clozapine a été réduite à 275 mg par jour⁵⁵. Néanmoins, le lévétiracétam ne figure pas dans les recommandations en prévention secondaire des convulsions induites par la clozapine par manque de données¹¹. Cette molécule a un spectre thérapeutique large et est recommandée pour plusieurs types de crises, dont les focales, tonico-cloniques et myocloniques⁴³. Enfin, le lévétiracétam est associé à un potentiel d'effets indésirables neuropsychiatriques comme la dépression, l'agressivité ou la labilité émotionnelle, par exemple, qui pourraient restreindre son utilisation chez les patients sous clozapine. Le brivaracétam pourrait être envisagé, considérant que ses propriétés anticonvulsivantes sont similaires à celles du lévétiracétam et qu'il engendre moins d'effets neuropsychiatriques que ce dernier^{56,57}. Cependant, à l'heure actuelle, l'utilisation du brivaracétam en prévention secondaire des convulsions induites par la clozapine n'est pas supportée par la littérature, ce qui peut s'expliquer par sa mise sur le marché relativement récente, datant de moins de 10 ans⁵⁸.

Anticonvulsivants dont l'utilisation n'est pas supportée par la littérature

La place des benzodiazépines est peu étudiée et moins intéressante pour une prophylaxie secondaire à long terme en raison du profil d'effets indésirables et du risque de dépendance et d'abus qu'elles présentent¹¹. La phénytoïne devrait être évitée étant donné son profil d'interactions médicamenteuses important entraînant une diminution des clozapinémies et une augmentation du risque de toxicité hématologique^{5,11}. Il en va de même pour le phénobarbital, qui peut compromettre l'efficacité de la clozapine en réduisant ses concentrations sériques²¹. La carbamazépine associée à la clozapine est contre-indiquée étant donné le risque augmenté d'agranulocytose, de suppression de la fonction médullaire et d'une interaction majeure réduisant les clozapinémies jusqu'à 50 %^{1,5,11,22}.

Discussion

Bien que la clozapine soit commercialisée au Canada depuis 1991 et qu'elle occupe une place importante dans le quotidien d'un pharmacien en psychiatrie, il est difficile de trouver dans la littérature actuelle une marche à suivre précise en cas de convulsions secondaires⁵. En effet, aucune ligne directrice spécifique ni étude comparative n'a été identifiée. La clozapine est associée à un risque plus élevé de convulsions comparativement aux autres antipsychotiques. En pratique, un épisode convulsif ne devient pas une contre-indication à poursuivre la clozapine étant donné les avantages démontrés de cette molécule et de son utilisation fréquente chez les patients réfractaires ou intolérants aux autres traitements^{11,12,18}.

Comme mentionné précédemment, les convulsions surviennent surtout en début de traitement, mais elles peuvent survenir à tout moment. Une évaluation régulière des symptômes pouvant évoquer une crise tonico-clonique

ou des myoclonies est donc nécessaire tout au long du traitement. Le plus souvent, les myoclonies vont se manifester par une activité motrice excessive comme des contractions musculaires involontaires. L'équipe médicale doit être à l'affût des chutes, des troubles de l'équilibre, d'une faiblesse musculaire importante et des mouvements anormaux des muscles faciaux afin d'écarter les myoclonies, et ne pas confondre ces symptômes avec de l'hypotension orthostatique ou encore une dyskinésie tardive, par exemple^{5,11,16,19}.

Après avoir constaté les lacunes de la littérature sur ce sujet, nous avons élaboré une démarche de prise en charge des convulsions afin de permettre à l'équipe médicale de gérer adéquatement les crises convulsives induites par la clozapine chez les patients. Cette démarche repose à la fois sur les données disponibles et sur l'expérience clinique de l'hôpital psychiatrique de Santé Québec Abitibi-Témiscamingue. Le résumé de la démarche est présenté à la figure 1.

Tout d'abord, dès qu'un patient convulse ou que des convulsions sont suspectées, un médecin devrait être contacté pour traiter la crise en aigu. Il pourra exclure les autres causes médicales possibles de convulsions, dont l'abus de substances épileptogènes concomitantes, ainsi que les facteurs métaboliques et les corriger s'il y a lieu^{21,33}. Ensuite, une clozapinémie devrait être prescrite en urgence pour évaluer si les concentrations sériques étaient supratherapeutiques au moment de l'évènement^{5,11,21}. L'échantillon sanguin devrait ensuite être acheminé dans un laboratoire spécialisé à Québec. L'obtention du résultat peut prendre de deux à quatre semaines dans certains établissements éloignés au Québec, mais aussi peu que 12 heures dans un centre universitaire. Le fait de prescrire la clozapinémie et de contacter le laboratoire pour l'aviser de l'urgence permet habituellement de raccourcir le délai de quelques jours pour les centres éloignés. Les résultats seront donc disponibles et analysés une fois la crise aiguë prise en charge. Un EEG et des demandes de consultation en neurologie et en pharmacie devraient être prescrites⁵. L'observance à la clozapine est un élément important à vérifier lors de convulsions. Il faut exclure une erreur d'administration ou encore une surdose, volontaire ou non. Le cas échéant, le Centre antipoison du Québec devrait être contacté pour une prise en charge adéquate de la surdose⁵.

En présence d'une convulsion aiguë, la clozapine doit être suspendue pour au moins 24 heures jusqu'à réévaluation par l'équipe traitante^{5,9,11,17}. Le pharmacien joue un rôle clé dans l'interprétation judicieuse du résultat de clozapinémie. Il devra se poser les questions suivantes : Quels sont la dose et le moment de la dernière prise? S'agit-il d'un dosage au creux, c'est-à-dire 12 heures post-dose? L'équilibre était-il atteint (minimalement cinq jours depuis le dernier changement de dose)? Les concentrations sériques varient de plus ou moins 6 % par heure selon que le prélèvement est effectué avant ou après 12 heures post-dose⁵. Par la suite, il pourra identifier la présence de facteurs de risque et d'interactions potentielles avec la clozapine au moment de la convulsion, qu'ils soient modifiables ou non, afin de suggérer des solutions et d'ajuster la dose de clozapine en conséquence¹⁶. Si un facteur pouvant faire augmenter la clozapinémie est identifié et modifiable, la clozapine pourrait être reprise avec une titration progressive jusqu'à la même

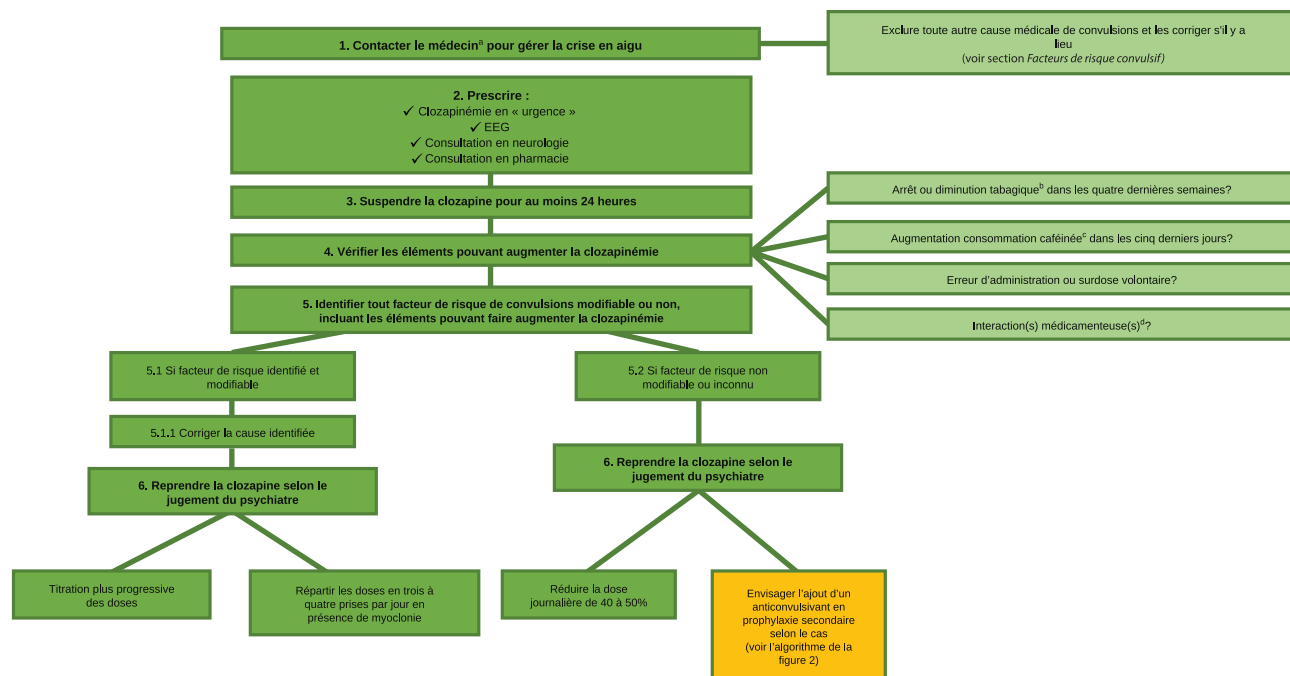


Figure 1. Algorithme de prise en charge des convulsions chez les patients sous clozapine

Abréviation : EEG : électroencéphalogramme

^a Omnipraticien, et le psychiatre lorsque possible selon les ressources du milieu

^b Incluant le tabac et les autres hydrocarbures dont le cannabis fumé et la cuisson régulière au charbon de bois, et excluant la cigarette électronique

^c Incluant le café, le thé, les boissons énergisantes, les boissons gazeuses caféinées, etc.

dose quotidienne. Si, au contraire, un facteur est identifié, mais non modifiable, la clozapine pourrait être reprise, mais à des doses journalières réduites de 40 à 50 % selon le jugement du psychiatre et l'avis du pharmacien^{5,16}. Si aucun facteur de risque de convulsion n'est identifié, la clozapine pourrait être reprise à plus faible dose avec une titration progressive des doses⁵. En présence d'une myoclonie, la dose pourrait être fractionnée temporairement en trois à quatre prises quotidiennes, ou diminuée jusqu'à la disparition des symptômes^{5,22}. Toutefois, avant la reprise de la clozapine, le prescripteur doit vérifier le délai d'interruption du traitement et redébuter de façon plus progressive à raison d'un maximum de 25 à 50 mg par jour si ce délai est supérieur à 48 heures et ajuster le suivi hématologique selon la durée de l'interruption^{1,5}.

La clé pour prévenir les convulsions réside dans l'identification et la prise en charge des facteurs de risque de convulsions^{5,11,21}. Tout d'abord, lors de l'introduction de la clozapine, une titration lente des doses est à privilégier. L'équipe médicale, le patient et ses proches devraient en tout temps rester à l'affût de tout symptôme pouvant s'apparenter à des convulsions, particulièrement lorsque les doses quotidiennes de clozapine dépassent 600 mg^{5,14,15,20}. Une fois la dose thérapeutique atteinte ou lorsque des doses élevées sont nécessaires, une clozapinémie à l'équilibre pourrait être faite pour qu'on puisse s'assurer qu'elle reste en deçà de 2248 nmol/L idéalement⁵. Le pharmacien devrait vérifier les interactions médicamenteuses, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques avant l'introduction de la clozapine et tout au long du traitement. L'ajout ou l'arrêt de tout médicament devrait être porté à l'attention du pharmacien

afin qu'il vérifie s'il existe une interaction potentielle ou réelle avec la clozapine et la résoudre le cas échéant. Lorsque cela est possible, le patient devrait éviter de prendre des substances ou médicaments concomitants qui pourraient abaisser le seuil convulsif^{5,11,16,19}. Avant d'administrer une dose de clozapine à un patient chez qui l'on suspecte une intoxication à l'alcool ou à des substances illicites, on doit contacter le médecin pour s'enquérir de la conduite à suivre en raison d'effets potentiels additifs sur la dépression respiratoire et le risque de convulsions^{5,33}. L'équipe médicale et le patient devraient connaître les interactions environnementales connues avec la clozapine, comme la fumée de cigarette ou de cannabis, afin d'en tenir compte dans le suivi et l'ajustement de la clozapine. En effet, certains changements d'habitudes pourraient nécessiter un ajustement des doses de clozapine, aussi bien à la hausse qu'à la baisse. Une attention particulière devrait être portée aux patients sous clozapine qui sont admis à l'hôpital, puisque leur consommation peut changer brusquement autant à leur admission que pendant leur séjour, ainsi qu'au congé^{11,5,22,26}.

La figure 2 résume les conduites suggérées dans la littérature pour prévenir un épisode convulsif. L'ajout d'un anticonvulsivant en prévention primaire devrait surtout être préconisé chez les patients présentant un risque de base élevé de convulsions au moment d'introduire la clozapine^{16,21,22}. La prévention secondaire est quant à elle indiquée si le patient convulse à nouveau malgré la mise en place de stratégies pour prévenir une récurrence^{15,16,21}. Il pourrait être prudent d'envisager la prophylaxie secondaire chez certains patients pour qui la mise en place de mesures préventives

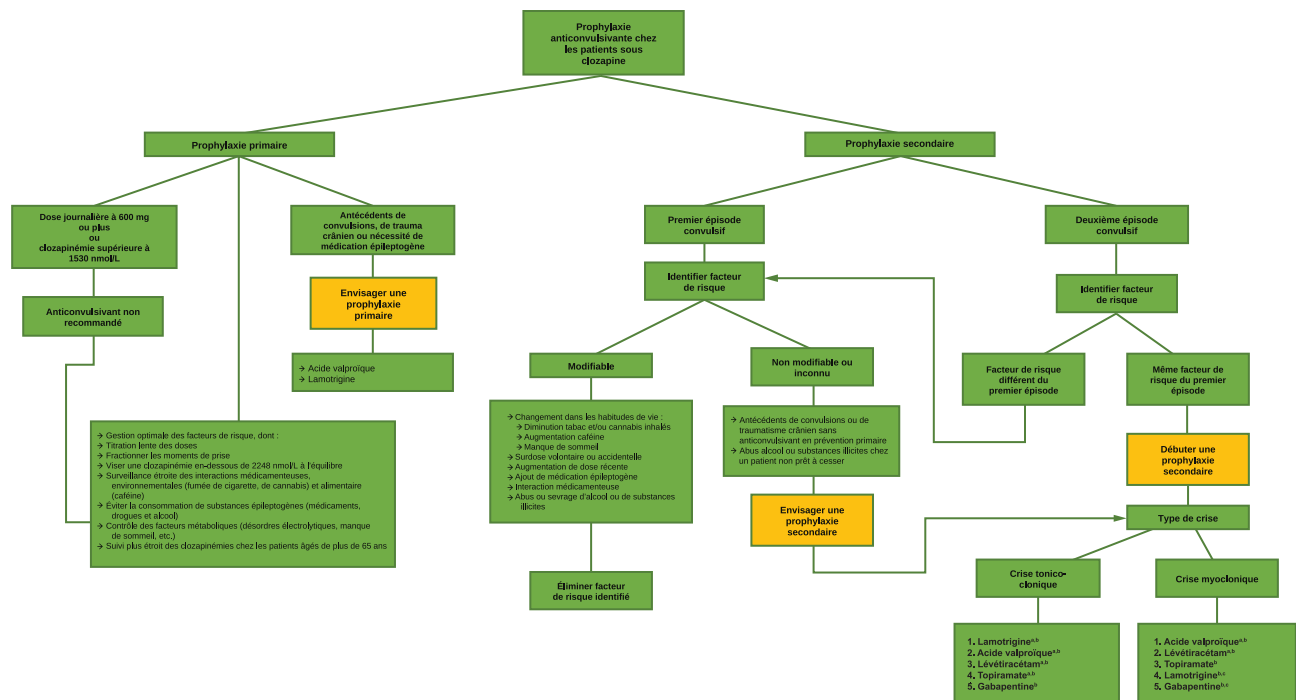


Figure 2. Prophylaxie anticonvulsivante chez les patients sous clozapine

^a Molécule recommandée pour ce type de crise convulsivante en première intention

^b Molécule ayant eu un ou des rapports de cas présumés efficaces pour ce type de crise chez les patients sous clozapine

^c Molécule pouvant aussi exacerber les myoclonies.

n'est pas une solution possible^{11,18}. Les anticonvulsifs proposés en prophylaxie secondaire sont divisés selon le type de crises, soit les crises tonico-cloniques et myocloniques, puisque ce sont celles qui sont les plus susceptibles de survenir, jusqu'à 70 % et 12,5 % respectivement^{11,16,19,20}. Cependant, le type de convulsions n'est généralement pas spécifié ou pris en considération pour le choix de l'anticonvulsif dans les revues de littérature et dans les rapports de cas trouvés sur le sujet alors qu'il s'agit d'un élément important dont il faut tenir compte. En effet, certains anticonvulsifs sont à risque d'aggraver un type de crise, comme la lamotrigine ou la gabapentine en myoclonies, alors que d'autres n'ont pas d'indication dans un type de crise, comme la gabapentine en crises tonico-cloniques⁴³. Ces molécules ont quand même été utilisées pour prévenir ces types de crises et ont semblé efficaces selon les cas rapportés^{11,16,19,48,50,51}. Néanmoins, les données scientifiques disponibles à ce jour demeurent insuffisantes pour qu'on puisse proposer un anticonvulsif en faisant fi du type de convulsions. Cette nuance a été intégrée dans la conception de l'algorithme. Selon les rapports de cas et la littérature, c'est l'acide valproïque et son dérivé qui sont les mieux supportés pour la prophylaxie secondaire des crises convulsives, ce qui s'explique possiblement par le fait qu'il s'agit de vieux anticonvulsifs et qu'ils possèdent un large spectre thérapeutique dans les convulsions. Toutefois, comme mentionné plus haut, leurs profils d'effets indésirables et leur tératogénicité limitent souvent leur utilisation^{9,11,15,22,41-47}. La lamotrigine devrait être considérée en premier lieu pour les crises tonico-cloniques^{16,22,43,46}. Bien que moins supporté par la littérature, le lévétracétam serait intéressant en deuxième ligne de traitement pour les crises tonico-cloniques et en première intention en présence de

myoclonies, en raison de son profil d'innocuité plus favorable que l'acide valproïque^{43,54,55}. Ainsi, le choix de la molécule doit dépendre non seulement du type de convulsions, mais aussi des comorbidités du patient, des effets indésirables et des interactions médicamenteuses^{11,16,21,22}. Le neurologue et le pharmacien jouent ainsi un rôle primordial pour élaborer la meilleure stratégie pour le patient.

Bien qu'un bon nombre de rapports de cas soient disponibles, ils n'ont pas autant de poids que des études randomisées contrôlées à double insu qui viendraient comparer divers anticonvulsifs. Il serait pertinent que des chercheurs se penchent sur la question et évaluent si une molécule serait supérieure à une autre sur le plan de la récurrence des épisodes convulsifs. Les embûches quant à la réalisation de telles études sont nombreuses considérant que cette indication de traitement est très restreinte et que le suivi des patients avec schizophrénie réfractaire sur plusieurs mois ou années est un défi en soi. En attendant qu'une plus vaste littérature soit disponible sur le sujet, la démarche proposée ici devrait permettre une meilleure prise en charge des convulsions par la synthèse et la diffusion des connaissances actuelles et possiblement éviter l'interruption d'un traitement efficace chez une patientèle vulnérable.

Conclusion

La clozapine est un antipsychotique intéressant et indispensable dans l'arsenal thérapeutique de la psychiatrie. Bien qu'il existe un risque de convulsions associé à cette molécule, certains facteurs de risque peuvent accroître la survenue de cette réaction indésirable, entre autres une titration rapide des doses, une clozapinémie élevée, des interactions médicamenteuses et

environnementales, une utilisation de substances épileptogènes concomitantes ou des antécédents de convulsions. La prévention primaire des convulsions repose principalement sur une gestion optimale de ces facteurs de risque. Un anticonvulsivant pourrait être envisagé chez certains patients présentant un facteur de risque de base élevé au moment d'introduire la clozapine. L'équipe traitante devrait rester à l'affût des symptômes de convulsions lors de la titration des doses, mais aussi lorsque les doses quotidiennes de clozapine dépassent 600 mg ou lorsque la clozapinémie excède 2248 nmol/L. La prise en charge des convulsions devrait nécessiter l'expertise du psychiatre, du pharmacien et du neurologue. Une gestion optimale des facteurs de risque de convulsions peut prévenir la survenue de celles-ci et permettre aux patients de poursuivre la clozapine. L'ajout d'un anticonvulsivant en prévention secondaire est indiqué s'il y a récurrence de convulsions malgré un contrôle des facteurs de risque. L'acide valproïque et la lamotrigine sont les anticonvulsivants les plus étudiés dans ce contexte. Toutefois, le choix de l'anticonvulsivant devrait dépendre de son profil d'innocuité, du type de crise convulsive en plus des comorbidités du patient et des interactions médicamenteuses. Cet article se veut un guide pour soutenir l'équipe traitante dans la prévention et la gestion des convulsions induites par la clozapine, en l'absence de lignes directrices dans la littérature.

Références

1. HLS Therapeutics Inc. Monographie de produit: Clozaril (29 avril 2022). [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00065817.PDF (site visité le 27 août 2025).
2. McEvoy JP, Lieberman JA, Stroup TS, Davis SM, Meltzer HY, Rosenheck RA et coll. Effectiveness of clozapine versus olanzapine, quetiapine, and risperidone in patients with chronic schizophrenia who did not respond to prior atypical antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2006;163:600-10.
3. Keepers GA, Fochtmann LJ, Anzia JM, Benjamin S, Lyness JM, Mojtabai R et coll. The American Psychiatric Association Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia: Third Edition. *Am J Psychiatry*. 2020;177:791-843.
4. Howes OD, McCutcheon R, Agid O, de Bartolomeis A, van Beveren NJ, Birnbaum ML et coll. Treatment-resistant schizophrenia: Treatment response and resistance in psychosis (TRIP) Working Group Consensus Guideline on Diagnosis and Terminology. *Am J Psychiatry*. 2017;174:195-298.
5. Bilodeau I, Breault A-S, Couillard N, Fortier L, Garant M, Lesueur C et coll. Guide d'utilisation de la clozapine (2019). [en ligne] <https://www.ciuss-capitalnationale.gouv.qc.ca/sites/d8/files/docs/ProfSante/Pharmacie/Guide-utilisation-clozapine.pdf> (site visité le 9 mars 2025).
6. Remington G, Addington D, Honer W, Ismail Z, Raedler T, Teehan M. Guidelines for the pharmacotherapy of schizophrenia in adults. *Can J Psychiatry* 2017;62:604-16.
7. Meltzer HY, Alphs L, Green AI, Altamura AC, Anand R, Bertoldi A et coll. Clozapine treatment for suicidality in schizophrenia: International suicide prevention trial (InterSePT). *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:82-91.
8. Delgado A, Velosa J, Zhang J, Dursun SM, Kapczinski F, de Azevedo Cardoso T. Clozapine in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res* 2020;125:21-7.
9. Foster R, Olajide D. A case of clozapine-induced tonic-clonic seizures managed with valproate: Implications for clinical care. *J Psychopharmacol* 2005;19:93-6.
10. Simpson GM, Cooper TA. Clozapine plasma levels and convulsions. *Am J Psychiatry* 1978;135:99-100.
11. Williams AM, Park SH. Seizure associated with clozapine: Incidence, etiology, and management. *CNS Drugs* 2015;29:101-11.
12. Devinsky O, Honigfeld G, Patin J. Clozapine-related seizures. *Neurology* 1991;41:369-71.
13. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *Lancet* 2019;393:689-701.
14. Borah AJ, Kalita A, Dutta SK. Clozapine-induced seizure. *Indian J Pharmacol* 2020;51:410-2.
15. Bolu A, Akarsu S, Pan E, Aydemir E, Ozgur T. Low-dose clozapine-induced seizure: A case report. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2017;15:190-3.
16. Wong J, Delva N. Clozapine-induced seizures: Recognition and treatment. *Can J Psychiatry* 2007;52:457-63.
17. Singh Yadav D. Clozapine and seizure risk: Primary or secondary prophylaxis? *Prog Neurol Psychiatry* 2022;26:28-31.
18. Grover S, Hazari N, Chakrabarti S, Avasthi A. Association of clozapine with seizures: A brief report involving 222 patients prescribed clozapine. *East Asian Arch Psychiatry* 2015;25:73-8.
19. Osborne LJ, McIvor RJ. Clozapine-induced myoclonus: A case report and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2015;5:351-6.
20. Smessaert S, Detraux J, Desplenter F, De Hert M. Evaluating monitoring guidelines of clozapine-induced adverse effects: A systematic review. *CNS Drugs* 2024;38:105-123.
21. Caetano D. Use of anticonvulsants as prophylaxis for seizures in patients on clozapine. *Australas Psychiatry* 2014;22:78-83.
22. Varma S, Bishara D, Besag FM, Taylor D. Clozapine-related EEG changes and seizures: Dose and plasma-level relationships. *Ther Adv Psychopharmacol* 2011;1:47-66.
23. Lee J, Bies R, Takeuchi H, Fervaha G, Bhaloo A, Powell V et coll. Quantifying intraindividual variations in plasma clozapine levels: A population pharmacokinetic approach. *J Clin Psychiatry* 2016;77:681-7.
24. Pacia SV, Devinsky O. Clozapine-related seizures: Experience with 5,629 patients. *Neurology* 1994;44:2247-9.
25. Flanagan RJ, Obee SJ, Kim AHM, Every-Palmer S. Effect of coffee and chocolate ingestion on clozapine dose and on plasma clozapine and norclozapine concentrations in clinical practice. *J Clin Psychopharmacol* 2024;44:161-7.
26. Anderson GD, Chan LN. Pharmacokinetic drug interactions with tobacco, cannabinoids and smoking cessation products. *Clin Pharmacokinet* 2016;55:1353-68.
27. Schmitz A, Botner B, Hund M. Bupropion with clozapine: Case reports of seizure after coadministration. *J Pharm Pract* 2021;34:497-502.
28. Welty T. Seizures. Dans: Tisdale JE, Miller DA. Drug-induced diseases prevention, detection and management. 3^e éd. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacy (ASHP); 2018. p. 217-28.
29. Lowe EJ, Ackman ML. Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *Ann Pharmacother* 2010;44:727-32.
30. Hägg S, Spigset O, Mjorndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:59-63.
31. Polcwiartek C, Nielsen J. The clinical potentials of adjunctive fluvoxamine to clozapine treatment: A systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 2016;233:741-50.
32. Légaré N, Grégoire CA, De Benedictis L, Dumais A. Increasing the clozapine: Norclozapine ratio with co-administration of fluvoxamine to enhance efficacy and minimize side effects of clozapine therapy. *Med Hypotheses* 2013;80:689-91.
33. Angus-Leppan H. First seizures in adults. *BMJ* 2014;348:g2470.
34. Spasovski G, Vanholder R, Alolli B, Annane D, Ball S, Bichet D et coll. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 2:i1-39.

Financement

Les auteurs n'ont reçu aucun financement lié au présent article.

Conflit d'intérêts

Tous les auteurs ont rempli et soumis le formulaire de l'ICMJE pour la divulgation de conflits d'intérêts potentiels. Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts lié au présent article.

Remerciements

Les auteurs désirent remercier Maude Dumas, pharmacienne à Santé Québec Abitibi-Témiscamingue, pour la révision du texte. Cette personne a donné son autorisation écrite.

Recours à l'intelligence artificielle

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir utilisé d'outil d'intelligence artificielle dans le travail soumis.

35. Apotex Inc. Monographie de produit: lithium carbonate (24 juillet 2024). [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00076636.PDF (site visité le 27 août 2025).
36. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA et coll. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2015;84:1705-13.
37. Bowskill S, Couchman L, Mac Cabe JH, Flanagan RJ. Plasma clozapine and norclozapine in relation to prescribed dose and other factors in patients aged 65 years and over: Data from a therapeutic drug monitoring service, 1996–2010. *Hum Psychopharmacol* 2012;27:277-83.
38. Lu ML, Chen TT, Kuo PH, Hsu CC, Chen CH. Effects of adjunctive fluvoxamine on metabolic parameters and psychopathology in clozapine-treated patients with schizophrenia: A 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2018;193:126-33.
39. Watras M, Taylor D. A therapeutic interaction between cimetidine and clozapine: Case study and review of the literature. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3:294-7.
40. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley Prescribing Guidelines. 10^e éd. London: Informa Healthcare; 2009. 542 p.
41. Ayaydin H, Bilgen Ulgar S. Control of seizures in a clozapine-treated schizophrenia patient, using valproate: A case report. *Psychiatry Clin Psychopharmacol* 2019;29:529-32.
42. Taner E, Coşar B, Işık E. Clozapine-induced myoclonic seizures and valproic acid. *Int J Psychiatry Clin Pract* 1998;2:53-5.
43. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Guideline on epilepsies in children, young people, and adults (30 janvier 2025). [en ligne] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng217/resources/epilepsies-in-children-young-people-and-adults-pdf-66143780239813> (site visité le 15 février 2026).
44. Apotex Inc. Monographie de produit: Valproic acid (7 février 2023). [en ligne] https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00069743.PDF (site visité le 25 septembre 2025).
45. Malik S, Lally J, Ajnakina O, Pritchard M, Krivoy A, Gaughran F, et coll. Sodium valproate and clozapine induced neutropenia: A case control study using register data. *Schizophr Res* 2018; 195:267-73.
46. Verdoux H, Quiles C, de Leon J. Optimizing co-prescription of clozapine and antiseizure medications: A systematic review and expert recommendations for clinical practice. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2024;20:347-58.
47. Ronaldson KJ, Fitzgerald PB, Taylor AJ, Topliss DJ, Wolfe R, McNeil JJ. Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine: A case-control study. *Schizophr Res* 2012;141:173-8.
48. Muzyk A, Gala G, Kahn DA. Use of lamotrigine in a patient with a clozapine-related seizure. *J Psychiatr Pract* 2010;16:125-8.
49. Reus VI, Fochtmann LJ, Bukstein O, Eyler AE, Hilty DM, Horvitz-Lennon M et coll. The american psychiatric association practice guideline for the pharmacological treatment of patients with alcohol use disorder. *Am J Psychiatry* 2018;175:86-90.
50. Landry P. Gabapentin for clozapine-related seizures. *Am J Psychiatry* 2001;158:1930-1.
51. Usiskin SI, Nicolson R, Lenane M, Rapoport JL. Gabapentin prophylaxis of clozapine-induced seizures. *Am J Psychiatry* 2000;157:482-3.
52. Jablonowski K, Margoese HC, Chouinard G. Gabapentin-induced paradoxical exacerbation of psychosis in a patient with schizophrenia. *Can J Psychiatry* 2002;47:975-6.
53. Navarro V, Pons A, Romero A, Bernardo M. Topiramate for clozapine-induced seizures. *Am J Psychiatry* 2001;158:968-9.
54. Le DS, Su H, Liao ZL, Yu EY. Low-dose clozapine-related seizure: A case report and literature review. *World J Clin Cases* 2021;9:5611-20.
55. Karnickas M, Bulotaite G, Rutkauskas V. The usage of clozapine in a patient with schizophrenia and epilepsy: A case report. *Eur Psychiatry* 2021;64:S808.
56. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Brivaracetam versus levetiracetam for epilepsy: A review of comparative clinical safety (1^{er} décembre 2020). [en ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567269/> (site visité le 9 mars 2025).
57. Steinhoff BJ, Klein P, Klitgaard H, Laloyaux C, Moseley BD, Ricchetti-Masterson K et coll. Behavioral adverse events with brivaracetam, levetiracetam, perampanel, and topiramate: A systematic review. *Epilepsy Behav* 2021; 118:107939.
58. UCB Canada Inc. Monographie de produit: Briviera (24 septembre 2024). [en ligne] https://www.ucbcanada.com/sites/default/files/2025-02/French_Product%20Monograph_24SEP2024_BRIVIERA_0.pdf (site visité le 17 mai 2025).

Abstract

Objective: This article aims to describe the pathophysiology of clozapine-induced seizures, the associated risk factors, as well as strategies for their prevention and management.

Data Sources and Study Selection: The clozapine product monograph and numerous articles on clozapine-related seizures identified through Embase and PubMed were reviewed for the purposes of this article.

Review of the Topic: Clozapine, an antipsychotic used in treatment-resistant schizophrenia, is associated with a unique toxicity profile that requires close monitoring by the healthcare team. Among its adverse effects, clozapine can lower the seizure threshold and induce seizures in up to 10% of patients after four years of treatment. Seizures are believed to be a dose-dependent adverse effect of clozapine. Several clozapine-specific risk factors for seizures have been described including: rapid dose titration, elevated clozapine plasma concentrations, drug-drug and environmental interactions that increase clozapine levels, and high norclozapine concentrations, the active metabolite of clozapine. Primary prevention of seizures relies on optimal management of these risk factors. The addition of an anticonvulsant for secondary prevention is indicated when seizures recur despite adequate control of risk factors. Valproic acid and its derivative, as well as lamotrigine, are the anticonvulsants that have been best studied in this context.

Conclusion: The risk of seizure associated with clozapine exists but should not limit its use. Optimal management of seizure risk factors can help prevent their occurrence and enable patients to continue their therapy.

Keywords: anticonvulsant, clozapine, psychiatry, seizures, schizophrenia

This abstract was translated using Microsoft 365 Copilot and subsequently reviewed by the editorial team.