

## Sialorrhée sous clozapine

Papachristou Christos<sup>a</sup>, Premand Parisien Natacha<sup>a</sup>, Besson Marie<sup>b</sup>, Bartolomei Javier<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service de Psychiatrie Adulte, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

<sup>b</sup> Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse

Monsieur S. est âgé de 42 ans, célibataire, sans enfants, au bénéfice d'une curatelle, résidant dans un foyer depuis plusieurs années. Il est connu pour une schizophrénie paranoïde de longue date et a été hospitalisé à de multiples reprises pour des décompensations psychotiques. Après de nombreux essais médicamenteux, depuis quatre ans, il est stabilisé sous 250 mg de clozapine par jour dont le dernier taux plasmatique était à 1732 nmol/l (1100-1830 nmol/l). Il présente une symptomatologie psychotique positive résiduelle sous forme de rares hallucinations acoustico-verbales sans répercussion sur son fonctionnement. Sur le plan physique, il souffre d'obésité, de diabète de type 2, d'hypercholestérolémie ainsi que d'un syndrome d'apnées obstructives du sommeil de degré très sévère appareillé par CPAP. Par ailleurs il est très souvent constipé malgré un traitement laxatif quotidien. A noter, finalement, dans ses antécédents, un épisode de globe vésical, ayant nécessité un passage aux urgences en 2018.

Pendant la consultation, vous constatez que Monsieur S. présente une sialorrhée. Sa chemise est mouillée, il doit régulièrement s'essuyer avec des mouchoirs et la salive coule même par terre dans votre bureau. Il se dit gêné par cette problématique présente depuis longtemps. Le matin il doit systématiquement changer la housse de son oreiller et au foyer il reçoit des commentaires négatifs de la part des autres résidents.

### Question 1

Qu'est-ce que vous proposez face à cette sialorrhée ?

- A. Consultation chez son généraliste
- B. Diminution de la dose quotidienne de clozapine
- C. Introduction d'un agent anticholinergique p.os
- D. Introduction de clonidine p.os
- E. Introduction d'un agent anticholinergique local

### Commentaire

Bien que la clozapine soit le plus souvent associée à des effets anticholinergiques, la sialorrhée est un des effets secondaires (ES) les plus fréquents avec une prévalence d'au moins 30%. Cet ES apparaît assez rapidement après l'introduction du traitement et est parfois dose-dépendant. La sialorrhée peut être à l'origine d'une perturbation du sommeil et de mauvaise adhérence à l'appareillage nocturne (p.ex. CPAP), elle affecte négativement l'estime de soi et

peut être une source de stigmatisation. En outre, sur le plan physique, elle peut occasionner de la toux et une dysphonie, une aérophagie symptomatique, des irritations locales de la peau, un gonflement des glandes salivaires, une sensation d'étouffement. Elle augmente également le risque de pneumonie d'aspiration.

Plusieurs hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la sialorrhée sous clozapine ont été formulées. Une des hypothèses serait l'effet agoniste de la clozapine sur les récepteurs muscariniques M4 des glandes salivaires et une autre serait son effet antagoniste sur les récepteurs adrénergiques alpha1 et alpha2 aussi au niveau des glandes salivaires. Une éventuelle diminution du péristaltisme laryngé ou une inhibition du réflexe de la déglutition ont aussi été évoquées.

Avant d'attribuer la sialorrhée à la clozapine, il est important de s'assurer qu'elle n'est pas liée à une lésion buccale, à des troubles de la déglutition ou à une prothèse dentaire.

A l'heure actuelle, il n'y a pas de consensus quant à la stratégie à adopter face à cet ES fréquent.

Des techniques simples comme mâcher un chewing-gum sans sucre pour augmenter la fréquence de la déglutition, dormir sur le côté ou avec plusieurs oreillers pour prévenir le risque d'aspiration pourraient avoir une utilité.

La diminution de la dose quotidienne de clozapine a été décrite dans la littérature comme une éventuelle stratégie et ceci malgré le faible nombre de données suggérant un lien entre la sialorrhée et la dose ou la concentration plasmatique de clozapine. Néanmoins, étant donné la présence persistante des symptômes psychotiques résiduels, cette option ne semble pas à favoriser en première intention.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs muscariniques systémiques (appelés aussi «agents anticholinergiques») peut diminuer le volume de sécrétion salivaire. Différentes molécules comme le bipéridène (p.ex. Akineton®), la procyclidine (p.ex. Kemadrin®), la butylscopolamine (p.ex. Buscopan®) et d'autres sont commercialisées en Suisse. Par leur manque de sélectivité, elles peuvent provoquer des effets secondaires anticholinergiques ou aggraver ce type d'ES dus à la clozapine (p.ex. constipation, rétention urinaire, vision floue, confusion, arythmies cardiaques etc.). En ce qui concerne Monsieur S., qui a déjà manifesté des ES anticholinergiques (antécédents de globe, constipation), l'ajout d'un agent anticholinergique p.os risquerait d'aggraver davantage ces problématiques.

### Correspondence:

Christos Papachristou, Département de sante mentale et de psychiatrie, Hopitaux Universitaires de Geneve, Chemin du Petit-Bel-Air 2, CH-1226 Thonex, christos.papachristou[at]hcuge.ch

Des agonistes des récepteurs adrénergiques alpha2 comme la clonidine ont également été essayés pour cette indication. Cependant il existe un risque d'hypotension artérielle, de bradycardie et en cas d'arrêt brusque de crise hypertensive mais aussi d'exacerbation des symptômes psychotiques et de développement d'une tolérance à son effet. Pour toutes ces raisons, la clonidine n'est pas une option de première ligne. La guanfacine, un autre agoniste adrénergique a été commercialisée depuis peu en Suisse mais son effet sur la sialorrhée n'a pas été étudié.

Les traitements topiques à effet anticholinergique comme des préparations d'atropine ou d'ipratropium, couramment utilisées en ophtalmologie et en ORL, sont également une option à utiliser par voie sublinguale. Parmi les deux molécules qui ont une demi-vie similaire d'environ 2 heures, l'ipratropium est à privilégier. Lorsque il est administré en sublingual il a une absorption systémique minimale et une pénétrance limitée dans le système nerveux central. Il est recommandé de garder la solution d'ipratropium le plus longtemps possible dans la bouche et de ne pas l'avaler immédiatement afin de bénéficier de l'effet local. En Suisse l'ipratropium est disponible, entre-autres, comme préparation de spray nasal (p.ex. Rhinovent® 0.03%), forme qui diminue le risque de mésusage par rapport par exemple à des gouttes oculaires contenant de l'atropine.

En ce qui concerne Monsieur S. la mise en place d'un traitement anticholinergique administré en sublingual paraît une option raisonnable.

*Bonne réponse: E*

## Question 2

Malgré l'introduction d'un traitement anticholinergique topique, la sialorrhée persiste chez Monsieur S. Qu'est-ce que vous proposez?

- A. Changement de traitement antipsychotique
- B. Adjonction d'un traitement par amisulpride
- C. Adjonction d'un traitement par métoclopramide
- D. Injection de toxine botulinique sous guidance échographique
- E. Irradiation des glandes salivaires

## Commentaire

La perturbation liée à la sialorrhée peut parfois occasionner une discontinuation du traitement par clozapine. Dans le cadre de la schizophrénie, la clozapine est par définition utilisée dans les cas résistants au traitement c'est-à-dire, après échec de contrôle des symptômes par deux antipsychotiques différents à une dose et durée suffisantes. Au vu de ses antécédents (plusieurs décompensations et essais médicamenteux) remplacer la clozapine par une autre molécule dans un contexte ambulatoire ne serait pas une tâche simple.

L'amisulpride est un dérivé des benzamides dont l'adjonction à des doses variables chez les patients présentant une sialorrhée induite par la clozapine s'est avérée efficace dans certaines études. Un effet antipsychotique supplémentaire a été par ailleurs décrit dans la littérature sans pouvoir pour le moment généraliser cette approche, par manque de puissance de l'étude qui s'y est intéressée.

Le métoclopramide (p.ex. Primpéran®), une molécule largement utilisée en médecine somatique comme antiémétique, est aussi un dérivé des benzamides dont l'effet antipsychotique serait minime ou nul. Selon une étude randomisée contrôlée de 2016, son adjonction au traitement de clozapine permettrait une amélioration significative de la sialorrhée induite par cette dernière, à des doses de 10 mg (et jusqu'à 30 mg) par jour.

L'utilisation prolongée de l'amisulpride mais aussi du métoclopramide expose le patient à un risque de développer des dyskinesies tardives et des symptômes extrapyramidaux. Cependant, ces derniers devraient être fortement limités par l'effet anticholinergique de la clozapine. Sous amisulpride il existe aussi un risque élevé de développement d'hyperprolactinémie et un risque de syndrome métabolique. En termes de coût, le métoclopramide (0,19 CHF/comprimé de 10 mg) est beaucoup moins cher par rapport à l'amisulpride (1,30-2,90 CHF/comprimé de 100-400 mg).

Chez notre patient, Monsieur S., l'adjonction du métoclopramide serait la première option à privilégier du point de vue de la sialorrhée mais aussi en termes d'effets secondaires et de coût.

L'adjonction de l'amisulpride reste une option intéressante mais avec les limitations susmentionnées. Dans ce cas, au vu de l'éventuel effet antipsychotique supplémentaire une possible diminution de la dose de clozapine pourrait être évaluée.

L'injection de toxine botulinique sous guidance échographique dans les glandes parotidiennes et sousmandibulaires est utilisée depuis longtemps pour traiter la sialorrhée chez les enfants ou dans le contexte de troubles neurologiques divers (p.ex. maladie de Parkinson). Son utilisation a été également décrite pour la sialorrhée induite par la clozapine (six cas décrits dans la littérature) avec des résultats prometteurs. L'injection est bien tolérée et son effet dure souvent pendant plusieurs mois. Cette stratégie coûteuse nécessiterait l'accord préalable de l'assureur (en précisant qu'il s'agit d'une indication médicale et pas esthétique) et pourrait être envisagée en cas d'échecs multiples par d'autres molécules.

L'irradiation des glandes salivaires ou une intervention chirurgicale ont été décrites dans la littérature pour des cas extrêmes de sialorrhée d'origine neurologique comme stratégie de dernier recours.

*Bonne réponse: C*

## Funding / potential competing interests

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## Références

- Bird AM, Smith TL, Walton AE. Current treatment strategies for clozapine-induced sialorrhoea. *Ann Pharmacother*. 2011;45(5):667–75. doi: <http://dx.doi.org/10.1345/aph.1P761>. PubMed.
- Praharaj SK, Arora M, Gandotra S. Clozapine-induced sialorrhoea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;185(3):265–73. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-005-0248-4>. PubMed.
- Kreinin A, Novitski D, Weizman A. Amisulpride treatment of clozapine-induced hypersalivation in schizophrenia patients: a randomized, double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006;21(2):99–103. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/01.yic.0000188216.92408.69>. PubMed.

Barnes TRE, Leeson V, Paton C, Marston L, Osborn DP, Kumar R, et al. Amisulpride augmentation of clozapine for treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled trial. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2018;8(7):185–97. doi: <http://dx.doi.org/10.1177/2045125318762365>. PubMed.

Kreinin A, Miodownik C, Mirkin V, Gaiduk Y, Yankovsky Y, Bersudsky Y, et al. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial of Metoclopramide for Hypersalivation Associated With Clozapine. *J Clin Psychopharmacol*. 2016;36(3):200–5. doi: <http://dx.doi.org/10.1097/JCP.0000000000000493>. PubMed.

Verma R, Anand KS. Botulinum toxin: a novel therapy for clozapine-induced sialorrhoea. *Psychopharmacology (Berl)*. 2018;235(1):369–71. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-017-4795-2>. PubMed.

Kahl KG, Hagenah J, Zapf S, Trillenber P, Klein C, Lencer R. Botulinum toxin as an effective treatment of clozapine-induced hypersalivation. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;173(1-2):229–30. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-004-1803-0>. PubMed.