

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2023

2023 TOU3 1529

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Mickael SCAGLIONE

Le 21 avril 2023

**Myocardite induite par la Clozapine : analyse clinique et
des bases de données de pharmacovigilance**

Directeurs de thèse : Dr Clément DELMAS & Dr François MONTASTRUC

JURY

Monsieur le Professeur Antoine YRONDI	Président
Monsieur le Docteur François MONTASTRUC	Assesseur
Monsieur le Docteur Clément DELMAS	Assesseur
Madame le Docteur Anne ROLLIN	Suppléant

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux
Tableau des personnels HU de médecine
Mars 2022

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GUIRAUD CHAUMEIL Bernard
Doyen Honoraire	<u>M. VINEL Jean-Pierre</u>	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Yves
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALECAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAP Huques	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. REGIS Henri
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles		

Professeurs Emérites

Professeur ARLET Philippe
 Professeur BOUTAULT Franck
 Professeur CARON Philippe
 Professeur CHAMONTIN Bernard
 Professeur CHAP Huques
 Professeur GRAND Alain
 Professeur LAGARRIGUE Jacques
 Professeur LAURENT Guy
 Professeur LAZORTHES Yves
 Professeur MAGNAVAL Jean-François
 Professeur MARCHOU Bruno
 Professeur PERRET Bertrand
 Professeur RISCHMANN Pascal
 Professeur RIVIERE Daniel
 Professeur ROUGE Daniel

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique
M. ACCADBLE Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. LARRUE Vincent	Neurologie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. BERRY Antoine	Parasitologie	M. MALAVAUD Bernard	Urologie
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre (C.E)	Chirurgie Vasculaire	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BRASSAT David	Neurologie	Mme MAZEREEUW Juliette	Dermatologie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation
M. BUJAN Louis (C.E)	Urologie-Andrologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie
M. BUREAU Christophe	Hépto-Gastro-Entérologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CALVAS Patrick (C.E)	Génétique	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
Mme CHARPENTIER Sandrine	Médecine d'urgence	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHAUVEAU Dominique	Néphrologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chir. Orthopédique et Traumatologie	Mme RAUZY Odile	Médecine Interne
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. COURBON Frédéric	Biophysique	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SIZUN Jacques (C.E)	Pédiatrie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. GAME Xavier	Urologie	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TREMOLLIERS Florence	Biologie du développement
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. HUYGHE Eric	Urologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale

M. OUSTRIC Stéphane (C.E)

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

P.U. - P.H. 2ème classe		Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile	Professeur Associé de Médecine Générale
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. ABITTEBOUL Yves
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique	Mme BOURGEOIS Odile
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. BOYER Pierre
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence	M. CHICOULAA Bruno
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie	M. PIPONNIER David
M. CAVIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie	M. POUTRAIN Jean-Christophe
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. STILLMUNKES André
M. COGNARD Christophe	Radiologie	
Mme CORRE Jill	Hématologie	
Mme DALENC Florence	Cancérologie	Professeur Associé de Bactériologie-Hygiène
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie	Mme MALAUAUD Sandra
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie	
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie	
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie	
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale	
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie	
M. GARRIDO-STÓWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique	
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie	
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie	
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail	
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire	
M. LAROCHE Michel	Rhumatologie	
Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique	
M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique	
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction	
M. LOPEZ Raphael	Anatomie	
M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	
M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies infectieuses, maladies tropicales	
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie	
M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie	
M. MEYER Nicolas	Dermatologie	
M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire	
Mme PASQUET Marlène	Pédiatrie	
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive	
M. PUGNET Grégory	Médecine interne	
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie	
Mme RUYSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie	
Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire	
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale	
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation	
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie	
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie	
M. TACK Ivan	Physiologie	
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie	
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie	
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie	
M. YSEBAERT Loic	Hématologie	
P.U. Médecine générale		
M. MESTHÉ Pierre		
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve		

FACULTE DE SANTE
Département Médecine Maieutique et Paramédicaux

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
M. APOIL Pol Andre	Immunologie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme AUSSEIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDJ Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biophysique
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. BUSCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie	M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. CONGY Nicolas	Immunologie	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme NASR Nathalie	Neurologie
M. CUROT Jonathan	Neurologie	Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PERROT Aurore	Hématologie
Mme DE GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme QUELVEN Isabelle	Biophysique et médecine nucléaire
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	M. TAFANI Jean-André	Biophysique
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme GALLINI Adeline	Epidémiologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
M. GANTET Pierre	Biophysique	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GASQ David	Physiologie	Mme VIJA Lavinia	Biophysique et médecine nucléaire
M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction		

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel
M. BRILLAC Thierry
Mme DUPOUY Julie
M. ESCOURROU Emile

Maitres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

M. BIREBENT Jordan
Mme BOUSSIER Nathalie
Mme FREYENS Anne
Mme LATROUS Leila
Mme PUECH Marielle

Serment d'Hippocrate

“Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.

Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque.”

Remerciements

Remerciement aux membres du jury

A Monsieur le Professeur Antoine YRONDI. Je vous remercie d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon respect.

A Madame le Docteur Anne ROLLIN, spécialiste Française de la myocardite sous Clozapine. Je te remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci pour ton implication dans notre formation et ta bonne humeur, et d'avoir su faire de moi un acteur essentiel dans la lutte pour l'écologie à l'hôpital. Sois assurée de ma reconnaissance et de mon respect.

A Monsieur le Docteur Clément DELMAS. Je te remercie d'avoir accepté de juger cette thèse et merci pour ton implication dans notre formation au sein de la fédération Toulousaine de Cardiologie. Ta motivation sans faille pour la recherche, les patients, notre enseignement sont un exemple pour nous tous. Sois assuré de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur François MONTASTRUC. Je te remercie d'avoir accepté de juger ma thèse. Merci également pour ton implication au sein de ce projet et de m'avoir permis d'associer la cardiologie avec la pharmacovigilance. J'espère que nous serons amenés à retravailler ensemble. Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect.

Remerciements à mes proches

A ma famille :

A Richard et Corinne Scaglione qui m'ont toujours soutenu quels que soient mes projets et qui m'ont permis de réaliser mon rêve. Sans vous je n'en aurais jamais été là aujourd'hui ; j'espère que vous êtes aussi fiers de moi que ce que je suis fier d'être votre fils.

A Thomas Scaglione mon frère, je suis très fier de la personne que tu es. Plus on vieillit plus on se rapproche, être ton modèle dans les jeux vidéo est pour moi une grande satisfaction. Encore merci d'avoir pu être père avant moi, ça m'enlève une sacré pression de la part des parents !

A Mathilde également, je suis très heureux que vous ayez pu vous trouver tous les 2, tu es une personne en or. Je vous souhaite beaucoup de bonheur pour la suite, vous allez être des parents supers.

A Mamie Josette, la doyenne de la famille que j’embrasse, probablement la seule grand-mère au monde à avoir une cuvée d’alcool à son nom fabriquée par elle-même dans son alambic.

A Mamie Mimie, Papi Victor et Papi François avec qui j’aurais aimé partager ce moment. Vous me manquez beaucoup.

A Mamie Thierry, ma 3^{ème} grand-mère et probablement la moins stylée des 3. Merci à **Emilie** de la ramener en soirée avec nous chaque fois qu’elle s’échappe de l’EHPAD.

A Monique, Guillaume, Henri, Vero, Félix et Quentin. Merci pour votre soutien depuis le début, vous êtes ma famille. C’est toujours un plaisir de discuter avec vous et de faire des repas tous ensemble, j’ai hâte qu’on organise le prochain.

A Julie, je suis tellement content d’avoir eu le cran de te rattraper dans les escaliers d’internat. Je t’aime, merci de faire mon bonheur tous les jours. Merci de ton soutien, de ta bienveillance et de ta gentillesse, tu m’inspires à devenir chaque jour une meilleure personne. Vivre avec toi au quotidien est une chance, prépare toi à une maxi dose de calinothérapie.

A mes amis de Marseille & St Raphaël :

A Clothilde ma meilleure amie, on a vécu tellement de bons moments. Il m’arrive souvent de penser avec nostalgie à nos années marseillaises, c’était quand même sacrément cool ! Même si on se voit peu souvent notre lien existe pour la vie, la preuve tu es dans les remerciements de mes 2 thèses. Tu es une mère formidable et je suis très fier de toi.

A Yoann Bamak, mon parrain. Etre ton témoin fut pour moi un honneur et nos aprem / soirées / afters restent gravés dans ma mémoire. Tu es la personne idéale pour Clo et un papa génial !

A Matthié, ça fait maintenant un moment qu’on se connaît ! On en aura passé des bons moments ensemble, et on en passera plein d’autres ; merci pour ton support. Va falloir que tu level up par contre temeh !

A Jojo, mon Jobro. Ta bonne humeur permanente me manque et même si on est éloigné je sais qu’on sera toujours de supers potes. Je suis sûr que tout va bien pour toi.

A Titounou, le génie incompris. Merci pour ta gentillesse, tu restes un modèle de vertu pour nous pauvres mortels.

A Marie ma binome pharma raphaëloise, grâce à toi je n’oublierai jamais que « le foie gras, ça s’étale pas ! » Merci pour tous ces supers moments et ces fous rires.

A Antho mon bro depuis le lycée, on a grandi ensemble et chaque moment passé avec toi ont été un vrai plaisir ; et je suis sûr qu’on en a encore plein d’autres à vivre. Big up à ta grand-mère, j’espère qu’elle me prend plus pour un alcoolique !

A Jeff, la personne de cette liste qui me connaît depuis le plus longtemps. Merci d'avoir été présent à cette thèse et pour les autres moments. Tu es la preuve vivante que malgré la poisse on peut être un mec exceptionnel.

A Laura, la vieiiiiille. On se rappellera de cette plage de la tortue (antho m'en parle encore !). Content de voir qu'en 15 ans notre amitié n'a pas changé, même sans se voir énormément. Trop content que tu fasses parti de la team Toulouse !

A mes amis de Nice :

Aux 3 mousquetons :

A GG, le best, mon gars sûr, mon meilleur pote. En finalement pas tant de temps on a vécu tellement de trucs incroyables que te dédier l'ensemble de ces remerciements suffiraient pas à les énoncer. Merci à toi de faire partie de mon Crew, avoir rencontré un mec avec qui on est autant sur la même longueur d'onde ça arrive qu'une fois dans une vie. A notre virée en trottinette, notre colloc, nos soirées films, nos soirées étudiantes, nos festoches, le petit nounours qui fait un bisou à nos tympan, à nos revanches interminables avec la nuit blanche pour pas que tu gagnes ton pari à la BU, à nos fous rires, le guide du chasseur ... Trop hâte que tu viennes à Toulouse ptn. **Célia** je compte sur toi !

A FF la force tranquille. C'est un privilège que d'être le seul au monde à connaître ta vraie date de naissance. Pareil que GG, c'est pas possible d'être dans des villes différentes ; prépare toi mentalement à habiter Toulouse. Petite pensée pour la forteresse, les parties de poker avec le croupi, les créations de cocktails et le fucking challenge hot sauce.

A Alex, mon bro philosophe. A ces heures passées sur le balcon de Rome à discuter de tout et de rien, je sais que tu seras toujours là pour moi et la réciproque est vraie. Trop content de t'avoir entraîné avec moi dans cette belle ville de l'internat, on a un contrat pour la vie !

Merci à tous les 3 d'être toujours là et merci de me donner l'intime conviction que ça ne changera jamais.

A Marie, Nathan et Shel mes co-tuts de l'externat. Vous avez fait partie d'une des plus belles périodes de ma vie, les apéros plages, les weekend tuts, le tutorat P2 c'était incroyable. Merci pour tous ces moments. Et merci Quiche pour la colloc !

A François Papa ours, mon colloc, co-fal ; co-llègue. T'es probablement la personne la plus droite et la plus honnête que je connaisse. A ce premier sandwich incroyable qu'on a dégusté avec GG, et au petit cadeau que j'avais laissé directement dans ta chambre.

A Lucas, el famoso Pandotarie. Merci pour ta gentillesse, ton amitié, tous les covois avant d'aller en stage, les positions improbables dans lesquelles je t'ai retrouvé en fin de soirée. Pensée spéciale au shooting photo sur le balcon de Rome (rassure toi j'ai perdu mon tel entre temps !).

A Oliv, le bon Saurel qui a toujours + de 30 cheveux (je les ai comptés) !

A Ari, le numéro 1. Merci pour ta gentillesse et ton calme à toute épreuve, même dans mes heures sombres de l'externat. T'es une personne en or et je suis sûr que tu seras un médecin exceptionnel.

A Cyrine, ma partenaire d'ECN. Je suis vraiment heureux qu'on ait pu avoir ce pour quoi on s'est donné tant de mal. Ce fut un plaisir =)

A Pauline, la dernière des collocs. Merci pour ta blondeur et ta folie, c'était un plaisir de péter des câbles en D4 en ta compagnie. Tu manques toujours pas d'air pour une pneumo !

A Lola, ma fillotte adorée. Connaître Olga a été pour moi une vraie révélation et quand je l'ai vue j'ai su que tu serais LA fillotte. Malgré ton jeune âge t'es sûrement la plus mature d'entre nous ; merci d'avoir été là dans les bons moments comme dans les mauvais. T'es réellement une personne sur qui on peut compter. **A Max** qui a su te permettre de t'épanouir, je suis très fier de la personne que tu es.

A Lucie & Romane mon binôme de choc, les aventurières de Tintin. Merci pour le road trip chez la grand-mère de Lucie en mode Pokemon Go, les soirées à Camps-la-source, les craquages à Rome... On a beaucoup trop de bons souvenirs, c'était incroyable.

A Melicha ma marraine d'amour. Merci pour ta folie, ta bonne humeur. Merci pour mon pseudo de fal (best one ever).

A Andréa, Giu, Louise, Nico, Paul, Seb, Tess, Marie-Lou la délégation Toulousaine, merci d'avoir apporté la philosophie niçoise avec vous.

A l'internat de Toulouse, à **Sebio** ma future besta de radio, **Vico** et notre danse DEL CORAZON, **Coco** (j'oublierai jamais les cadeaux pour mon anniv), **Lubin** le passage éclair à l'hibernation, **Anaëlle** et ton papiii, **Chloé, Claire, Clémence, Etienne, Germain, Maxence** (Austin Powers), merci pour cette année incroyable. Merci pour les piscines barbeuc, les pool party, le casino underground du Covid, les soirées internats, les appartatons. Merci pour cette année et ces moments incroyables, ça reste très largement une des meilleurs périodes de ma vie et c'est grâce à vous tous.

A ma promo :

A François, Fradingo 1^{er}. Le Dr Jekyll et Mr Hyde du gars bourré. A notre première rencontre et au tapis du London Town qui a annoncé la couleur pour la suite. Une des grandes révélations Toulousaines, capable de créer un demi-calendrier d'exception et de pas se réveiller pour ta 1^{ère} astreinte à la 61. Merci pour ton amitié, ta débilité et tous nos délires. C'est un grand plaisir de te connaître, tu vas me manquer pdt ces 6 mois ! Et merci à **Romane** de te supporter même quand t'es à 3 grammes.

A Antho, la force tranquille, Antho les gros pecs comme dirait Laurie. Merci pour notre relation soudée et de compléter ce quatuor de légende.

A Paul, le briseur de cagette. A ton style inimitable, ton humour décalé et ton amitié. On aura survécu aux 7 mois de la 62 (record du monde encore inégalé à ce jour). Promis, on va s'en jeter un derrière la cravate ce soir ! Merci à Mathilde de te rendre heureux chaque jour.

A Laurine, ma Blasouuu ! Trop content qu'on ait tous les 2 réussi à avoir notre premier choix, et qu'on soit dans la même promo. Merci pour ta gentillesse, ta chillitude et d'être toujours la dernière présente avec moi aux afters.

A Marine, max et JB qui complètent cette promo de légende. Merci pour votre amitié, pour nos délires et d'avoir fait en sorte d'avoir une promo entière que j'adore.

A Kevin et Emma, mes co-internes de la 63. J'ai adoré cet été passé avec vous, vous êtes des personnes en or. Kevin j'espère que t'as pris du level au Ping-pong ! Emma trop cool qu'on soit à nouveau ensemble au prochain semestre, ça va être énorme.

A Franck et Valérie, mes partenaires de Padel. On aura fini par avoir cet enfoiré de Martin !

A Déborah la pref, ma viiiiiie. Merci pour ta folie, ta bonne humeur permanente.

Au Pr Elbaz qui m'aura permis d'être toujours solide sur mes appuis.

A Miloud le sang, mon statisticien de dernière minute. Merci d'avoir toujours un bon potin en stock, et heureux d'avoir pu t'en fournir quelques-uns, ça m'a fait une belle jambe.

A Théo et Thibault les best, les bogoss (sauf au padel évidemment) ; on aura bien représenté la cardio à Rodez, petite pensée pour cette explosion de bide au bowling ; et l'explosion de Théo au bowling (t'as trop parlé gros !)

A Guillaume et Joaquim mes 2 padawans,

A Jérôme qui a eu la patience de m'enseigner les rudiments de l'ETT à Tarbes,

A Flav, héléna, le Gab, Kim, Lison, Marie, Matthieu, Mika, Nathan, Paolo, Paul, Quentin, Robin, Sonia, et tous les autres internes de l'armée de Dumbledore Toulousaine. Merci de composer la meilleur des spés (large), et d'être si bonne ambiance avec autant de cohésion au sein de notre groupe. Grace à vous tous je n'aurais pas pu espérer une meilleur ville pour l'internat de cardiologie.

A Lucas, Charles, Raph, Madame BR, FX, Thomas J, Thomas F et Jeanne merci pour ce semestre de médecine vasculaire incroyable.

A Antoine le Cif et Celine mes Med vasc pref. Vous pesez autant à 2 qu'une promo de 10 personnes.

A tous mes chefs **Steph, Fred, Guillaume, Caro, Pierre, Philippe, Clément, Clémence** pour leur enseignement toujours dans la bonne ambiance.

A Yann, Yoann, Andréa, Enzo, Théo, Hamama, Marion, Anais, Mathilde et toute l'équipe de l'USIC c'était je pense mon meilleur stage et c'est en partie grâce à vous.

A **Manon, Flora, Hélène, Méline** et Camille pour ce semestre à la 63 et les supers soirées qui ont suivies. Hâte d'être là cet été pour reprendre le rythme avec vous !

Aux cagoles :

A **Celine**, je ne savais pas trop dent quelle catégorie te mettre, j'hésitais pour la catégorie famille, ou dentiste mais je me suis dit que t'allais avoir une dent contre moi. T'es une MEGA révélation Toulousaine, depuis que je te connais on fait clairement pas dans la dentelle. Merci pour ces soirées dentsantes, ces joutes verbales dentesques. Je sais que notre amitié est une denrée rare et clairement ne sera jamais en dent-de scie <3

A **Adri**, Monsieur Burns, danseur incompris et dragueur invétéré de Tinder grâce à son fameux AWAWAWARGGHHH du lama. Merci pour notre complicité, notre débilité et le fait que nos discussions n'aient aucun sens. T'en fais pas pour cet été ça va être grandiose.

A **AD**, imitateur officiel du titan bestial. Peu à peu tu es devenu un vrai ami, et même si t'es roux de la barbe (c'est ma thèse gros j'écris ce que je veux) je suis méga content que tu fasses parti de notre groupe.

A **Cédric** mon poulet, le plus fou des marseillais. Merci pour ces moments de fous rires, et de m'avoir montré comment fendre un plateau en 2 et s'en sortir avec seulement 4 points de suture.

A **Quent**, le philosophe. Merci de me soutenir au quotidien dans cette team 30naire ; alors paraît que toi aussi t'as 30 ans ?! Merci pour ta bonne humeur et notre complicité, super révélation toulousaine et futur avocat particulier !

A **Mathou**, merci pour ton amitié et tes conseils. C'est toujours un plaisir de discuter avec toi, enfin une qui comprend ma passion pour le vin (Un verre de blanc svp !)

A **Caaaam** les plus cagole des cagoles. Merci pour nos délires et pour nos amitiés, on reste à Toulouse hein !

A **Adama, Aude, Guillaume, Kiki, Guilhem, Laeti, Marie-Lu, Martinez, Oz, Momo, Nastou, Romain, Pika, Titi la vieille folle, Ysé**. Merci les amis de former ce groupe si hétérogène mais avec le point commun du QI négatif.

A **Antoine** la pire personne contre qui t'as envie de jouer au ping-pong, parce que non seulement il te bat mais en plus il te chambre.

A **Thomas** mon modèle de mannequinat pour les calendriers hots. Te voir en photos tous les matins m'effraie autant que cela me met de bonne humeur.

A Julien et Cam, mon couple préféré (à part le mien évidemment). Merci Julien pour cette révélation d'amitié, merci pour ces déclarations de 5H du mat. T'es une personne géniale et je suis vraiment content de te connaître, à nos (nombreuses) futurs soirées ! Et à Cam, merci pour ta gentillesse et la qualité de tes sets, pensée spéciale pour la scène de l'igloo qui était incroyable.

A Guilhem mon arracheur de dent personnel. Je sais reconnaître un gros potentiel quand j'en vois un, et je nous prédis un avenir de folie.

A l'internat de Tarbes :

A Matthieu et nos parties de ping-pong enflammées. C'est la première fois que je sors d'une salle de sport plus trempé que si j'avais pris une douche. Merci pour ta bonne humeur, merci d'être le mec toujours motivé quoi qu'on propose.

A Thibault mon DJ private. Merci pour tes sets, merci d'avoir toujours mis French Fuze à 4H du mat après mes demandes répétées sans avoir appelé la sécurité pour me foutre dehors.

A Ariane, ma biiiiche. OK tu tiens pas trop mal aux jeux à boire, mais tu sais au fond de toi qui est le vrai patron.

A Basou, Chapouz, Lisa et Radou le reste des collocs de la maison dans laquelle j'ai passé le moins de temps au monde.

A Guilhem et Jo les boss de la radio. Merci pour l'ambiance, la bonne humeur et les sorties de stages à 15H. On oubliera pas le moletti !

A Coco, Cyrielle, Leonie, Lola, Marie, Mélina, Perrine, Sophie la prez, Susu, Claire, Valentin, le bon PH d'ophtalmo, Fabien et Pastel pour ce semestre d'anthologie. Tarbes resteras ma meilleur périph, big up aux internes sans interdits du Covid, aux soirées jusqu'à 5H30, aux thèmes toujours respectés, aux parties d'Ultimates, aux Secrets Hitlers, aux olympiades, aux soirées dégustations, aux mines de 12H30. Vous m'avez donné des souvenirs incroyables, et j'y repense souvent avec nostalgie. Les photos sont mémorables et j'ai vraiment eu une chance énorme de partager ces 6 mois avec vous. Vous êtes des gens en or, bien fous comme on les aime, merci pour tout.

A l'internat de Rodez :

A mes co-internes **Paul** le correcteur de thèse, petit mais puissant. **A Pierre** Alias le Pr BLAIN de m'avoir fait l'honneur de me former en stage. **A Margale** la maman du groupe, merci pour tes « oh-oh ». Et à **Ouassim** alias LA OUASS, merci pour ces fous rires et pour cette ligue anti-ML et tous les rapports qui vont avec sur les internes-mi-temps du spectacle.

A Alice, pouvoir passer cette thèse pour moi est la preuve vivante qu'on peut arriver à réaliser son rêve, quelles que soient les difficultés ; j'ai hâte de pouvoir assister à la réalisation du tien.

A Tina, la personne la plus motivée du monde. Merci d'avoir permis de faire vivre cet internat, ne perds jamais ton grain de folie.

A PL, Inès, PA, Cécile², Célia, Momo, Alexandre, Lucile, Audrey, Chacha, Clara, Julien, Loélia, Maelys, Soukaina, Yamine pour ces 6 mois (enfin moins avec toutes les semaines off) incroyables, merci pour ces after involontaires au Loft, pour cette bataille mémorable dans la neige.

Merci à toutes les personnes que j'ai cité, et à toutes celles que j'ai oublié. J'ai conscience de la chance que j'ai d'être aussi bien entouré, et de tous les moments incroyables que j'ai pu passer grâce à vous. Merci d'être présent pour ce jour si spécial pour moi ; j'ai hâte de voir quels nouveaux souvenirs on aura ensemble, en commençant par ce soir !

Et à olivier ce FDP

Table des matières

I) Généralité et contexte	18
A) Définition et épidémiologie de la myocardite	18
B) Diagnostic Paraclinique de la myocardite	18
1) Apport de l'ECG	18
2) Apport de la biologie.....	19
3) Apport de l'imagerie et de l'histologie	19
4) Etiologies	20
C) Définition de la Schizophrénie	21
D) Clozapine et risque de myocardite	21
1) Contexte	21
2) Physiopathologie.....	22
3) Pharmacocinétique de la Clozapine	24
E) Co-médication par Acide valproïque et impact sur le risque de myocardite.....	25
II) Partie expérimentale.....	27
A) Résumé des objectifs.....	27
B) Case report.....	28
C) Database nationale et internationale.....	30
1) Matériel et méthodes	30
2) Résultats	32
C) Conclusions et perspectives.....	35
1) Discussion	35
2) Protocole	39
3) Conclusion	41

Liste des Abréviations

ADN : Acide Desoxyribo Nucléique

ANCA : Anticorps anti cytoplasme des polynucléaires

ANSM : Agence nationale de sécurité du Médicament

BAV : bloc atrio-ventriculaire

BNP : Brain Natriurétique peptide

BNPV : Banque nationale de pharmacovigilance

CMV : Cytomégalovirus

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CRP : Protéine C réactive

EBV : Epstein-barr Virus

ECG : Electrocardiogramme

EIM : Effet indésirable médicamenteux

ENA : Anticorps anti-noyaux

ETT : Echographie Trans thoracique

FEVG : Fraction d'éjection ventriculaire gauche

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MEDRA : Dictionnaire Médical des Activités Réglementaires

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

VHB : Virus de l'hépatite B

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

I) Généralité et contexte

A) Définition et épidémiologie de la myocardite

La myocardite est définie comme une inflammation du muscle cardiaque, avec historiquement à l'examen histologique du myocarde un œdème associé à un infiltrat cellulaire inflammatoire et des signes de nécrose cardiomyocytaire. (1,2)

C'est par ailleurs une cardiopathie inflammatoire relativement courante puisqu'elle touche 22 patients sur 100 000 par an toutes causes confondues, de manière prédominante les hommes. (3)

Le diagnostic de myocardite aigu est difficile en raison de l'hétérogénéité des présentations cliniques. En effet, les symptômes classiquement rapportés sont peu spécifiques, généralement des douleurs thoraciques, de la dyspnée, une asthénie, des palpitations, des lipothymies voire de véritables syncopes. D'après les plus grands registres, la douleur thoracique est le symptôme le plus fréquent (85 % à 95 % des cas) suivie de la dyspnée (19 % à 49 % des cas), alors que la syncope ne survient que dans 6 % des cas (3). L'hyperthermie est fréquente (environ 65 %), tandis que d'autres manifestations prodromiques telles qu'un syndrome grippal, des troubles gastro-intestinaux, des maux de gorge ou une infection des voies respiratoires peuvent avoir précédé la phase aiguë de quelques jours ou semaines, avec une prévalence allant de 18 % à 80 %. (4)

La myocardite peut par ailleurs se manifester par des arythmies ventriculaires ou une insuffisance cardiaque aiguë pouvant aller jusqu'à un tableau de choc cardiogénique, et est associée à une morbidité et une mortalité importantes. (5) On parle alors de forme « fulminante » qui se caractérise par une présentation soudaine et sévère. Celle-ci est rare mais est l'une des principales causes de choc cardiogénique chez les jeunes adultes, allant jusqu'à 12% selon les études. (6,7)

B) Diagnostic Paraclinique de la myocardite

1) Apport de l'ECG

Sur le plan de la paraclinique l'ECG est un examen très utile au diagnostic et doit être examiné scrupuleusement.

L'anomalie ECG la plus fréquemment retrouvée mais non spécifique est la tachycardie sinusale associée à des modifications non spécifiques du segment ST, ainsi que de l'onde T. (8) La présence associée d'un sous-décalage du segment PQ dans les dérivations précordiales et d'une anomalie du segment ST associée est en faveur d'un diagnostic de myopéricardite plutôt que de syndrome coronarien aigu. Il est parfois observé des anomalies du complexe QRS avec un microvoltage, l'apparition d'ondes Q ainsi que des troubles conductifs de type BAV de tout degrés qui sont de mauvais pronostic. (9) D'autres anomalies moins fréquentes comme l'allongement du segment QT et des troubles du rythme sont tout aussi graves et doivent être recherchées. (10)

2) Apport de la biologie

Les dosages biologiques comprennent une numération globulaire complète avec étude des sous-populations leucocytaires et principalement les éosinophiles, dosages de troponine cardiaque à haute sensibilité, créatine kinase-MB (dans le cas d'une inflammation associée à une myosite) ; dosage des biomarqueurs inflammatoires spécifiques tels que la protéine C réactive ou la vitesse de sédimentation (VS) , et des tests sérologiques/virologiques dans le cas où une certaine étiologie est suspectée (bien que non spécifique). (11) D'autres marqueurs comme le NT-pro-BNP sont fréquemment réalisés bien que non spécifiques et peu sensible d'insuffisance cardiaque dans ce contexte.

Dans le cas d'une myocardite on retrouve classiquement un syndrome inflammatoire avec une élévation de la CRP et de la VS associés à une hyperleucocytose prédominante sur les lymphocytes, les Polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles en fonction des étiologies. La troponinémie est classiquement élevée avec une évolution classique parallèlement aux poussées inflammatoires.

3) Apport de l'imagerie et de l'histologie

L'ETT est l'examen paraclinique de première intention de par sa performance et sa facilité d'accès. Les signes échocardiographiques pouvant être présents dans la myocardite sont la dysfonction ventriculaire systolique ou diastolique, un trouble de cinétique global ou localisé, la présence d'un épanchement péricardique, ou encore une dilatation des cavités. (12) Cet examen permet un diagnostic positif et différentiel rapide, la recherche de complications éventuelles (épanchement péricardique, bas débit notamment) mais également le suivi de l'évolution de la FEVG et des troubles de cinétique segmentaire et contribue à l'évaluation pronostique.

De manière historique, le diagnostic de certitude était posé par la biopsie myocardique se basant sur les critères de Dallas de 1987 associant œdème myocardique, infiltrat cellulaire et nécrose cardyomyocytaire. (13) Néanmoins la réalisation de biopsies myocardiques est un acte invasif associé à de possibles complications parfois sévères de type épanchement péricardique voir de tamponnade, de troubles du rythme ou encore de valvulopathie aigue. La réalisation par des équipes entraînées permet de réduire ces risques sans les supprimer totalement, justifiant une réalisation en cas de forme sévère ou fulminante, de troubles du rythme ventriculaire associés ou de formes récidivantes. (14) L'existence d'une inflammation « patchi » et l'expertise nécessaire pour la lecture des lames obtenues explique une faible sensibilité et une utilisation très limitée dans la majorité des centres et notamment en France. (15) Il est cependant important de noter que la biopsie myocardique peut être nécessaire dans certains cas et notamment dans les myocardites fulminantes mettant en jeu le pronostic vital car le diagnostic étiologique est primordial afin de traiter le patient le plus rapidement et le plus efficacement possible. C'est donc naturellement qu'un examen moins invasif comme l'IRM cardiaque est progressivement devenu l'examen de référence dans le bilan de myocardite aigu.

Concernant l'IRM nous utilisons les critères d'imagerie connus sous le nom de « critères de Lake Louise » révisés en 2018 qui sont les suivants :

- Une augmentation de l'intensité du signal myocardique global ou régional en imagerie pondérée T2, caractérisant l'œdème myocardique, positive si le ratio de l'intensité du signal myocardique par rapport au signal du muscle squelettique est ≥ 2 ;

- Une rehaussement précoce en pondération T1 après injection de gadolinium caractérisant l'hyperhémie myocardique, positive si le ratio de l'intensité du signal myocardique par rapport au signal du muscle squelettique est ≥ 4 ;
- La présence d'au moins une lésion focale de topographie non ischémique (sous-épicaire) en rehaussement tardif, caractérisant la nécrose et la fibrose, positive si l'intensité du signal est > 5 déviations standards par rapport à l'intensité du signal du myocarde non pathologique. (16)

A noter que l'IRM a une sensibilité de 76% et une spécificité de 96% si au moins deux de ces critères sont positifs. (17) Il est important de noter cependant qu'une IRM normale n'élimine pas le diagnostic de myocardite. Pour exclure le diagnostic différentiel principal de la myocardite c'est-à-dire la cardiopathie ischémique, il est recommandé de pratiquer une imagerie endocoronaire à l'ensemble des patients. (18) En pratique pour les patients jeunes sans facteurs de risque qui ont une probabilité pré-test faible de présenter un syndrome coronarien aigu et chez qui la question de la biopsie myocardique ne se pose pas (absence de troubles du rythme ventriculaire, de troubles conductifs de novo et de suspicion de myocardite fulminante), il est préférable d'utiliser le coroscaner moins invasif et présentant une très bonne valeur prédictive négative. Cependant, si le risque de coronaropathie est significatif, une coronarographie diagnostique doit être effectuée pour une prise en charge rapide.

4) Etiologies

Les étiologies de myocardites sont nombreuses avec principalement les infections virales (Adenovirus, echovirus, enterovirus); mais aussi par des infections non virales (Corynebacterium diphtheriae ou Trypanosoma cruzi), des maladies systémiques comme le syndrome de Churg-Strauss, la sarcoïdose cardiaque, et ce qui nous intéresse ici : les myocardites toxiques médicamenteuses. (19)

Il existe plusieurs thérapeutiques connues pour être pourvoyeuses de myocardite, et parmi elle nous citerons :

- Récemment la vaccination SARS-COV-2 avec 12,6 cas par million de doses de vaccin à ARNm de deuxième dose chez les personnes âgées de 12 à 39 ans. (20)

- En 2019, les deux classes les plus signalées étaient :

1) les antipsychotiques (54,7 %) et tout particulièrement la Clozapine qui est la molécule la plus pourvoyeuse de myocardite iatrogène. (21)

2) les immunothérapies (29,5 %) ; avec récemment les inhibiteurs de check-point immunitaire tels que les CTLA-4 (Ipilimumab) , anti PD-1 (Pembrolizumab) et anti PD-L1 (Avélumumab).

Parmi les médicaments les plus à risque de myocardites médicamenteuses la Clozapine est en tête avec les immunothérapies. Si l'attention actuelle sur ce sujet est portée sur les médicaments anti-cancéreux, il en ressort que la Clozapine qui est un médicament utilisé depuis de nombreuses années est peut-être le médicament le plus à risque. Nous allons donc nous intéresser au cours de cette étude à cette molécule, son utilisation dans la schizophrénie résistante, la physiopathologie et la prévalence du risque de myocardite, les caractéristiques des patients ainsi que son pronostic.

C) Définition de la Schizophrénie

Dans la littérature de nombreux cas de myocardites ont été décrits chez des patients souffrant de psychose chronique traités par antipsychotiques; et parmi eux la Clozapine.

La schizophrénie est une pathologie mentale fréquente et grave, actuellement classée par l’OMS parmi les 10 maladies entraînant le plus d’invalidité chez le sujet jeune (22). Sa prévalence est estimée entre 0,6 et 0,8% en France, et à 1% à l’échelle mondiale. Elle survient principalement chez des patients jeunes entre 15 et 25 ans (23). Le traitement médicamenteux de la schizophrénie est en grande partie basé sur l’usage de neuroleptiques qui agissent majoritairement comme antagoniste des récepteurs dopaminergiques de type D2, bloquant les récepteurs post-synaptiques des quatre principales voies dopaminergiques.

D) Clozapine et risque de myocardite

1) Contexte

La Clozapine est un anti-psychotique atypique de la classe des dibenzo-diazépines, considéré comme un des médicaments les plus efficaces de la schizophrénie résistante. (24)

Ce médicament est recommandé par la HAS chez les patients souffrant de schizophrénie résistante aux traitements antipsychotiques de première ligne bien conduits, ainsi que chez les patients présentant des effets indésirables neurologiques sévères et réfractaires. La résistance au traitement est définie comme l’absence d’amélioration clinique malgré l’utilisation d’au moins 2 antipsychotiques différents à posologie adéquate pendant une durée suffisante. Il est communément acquis par la communauté médicale qu’un de ses effets indésirables grave fréquent de l’ordre de 0.8 %, est l’agranulocytose médicamenteuse pour lequel une NFS est réalisée de manière hebdomadaire pendant 18 semaines, puis mensuellement pendant toute la durée du traitement (25).

Cependant il existe un effet indésirable grave et méconnu par la communauté médicale que sont les myocardites induites par la Clozapine.

En effet, selon une étude effectuée en 2019 sur la base de données de pharmacovigilance de l’OMS (Vigibase) incluant plus de 140 000 effets indésirables associés à la Clozapine. Le nombre de décès signalés chez les patients traités par la Clozapine était de 550 pour l’agranulocytose et 539 pour la myocardite (26). Cette étude suggère que le risque de myocardite avec la Clozapine n’est pas négligeable. Pour autant il n’existe aucune recommandation Française concernant la prévention et le dépistage des myocardites secondaires à la Clozapine contrairement à la recherche systématique de l’agranulocytose médicamenteuse.

La Clozapine est pourtant associée à sur risque de myocardite avec une prévalence estimée de 0,01 à 0,19%, mais pouvant aller jusqu’à 3% selon les séries publiées (27).

Les praticiens Australiens sont particulièrement attentifs à cet effet indésirable. En effet dans les suites d’une étude parue en 1999 dans le Lancet (28) portant sur 23 cas de myocardites développées à la suite de l’introduction de Clozapine et rapportant 6 décès, des protocoles de dépistages systématiques ont été mis en place afin de ne pas méconnaître cet effet indésirable grave (29). Ils sont maintenant auteurs de plus de 50% des rapports de myocardite sous

Clozapine qui est le médicament le plus associé à cet effet indésirable (30), démontrant probablement un sous-diagnostic dans les autres pays.

2) Physiopathologie

L'atteinte cardiaque induite par la Clozapine peut être expliquée par différents mécanismes (31), avec :

- Une hypersensibilité de type 1 se traduisant par une modulation immunitaire avec une inflammation médiée par les IgE, puis un syndrome de relargage des cytokines responsable à proprement parler de la myocardite (Figure 1).

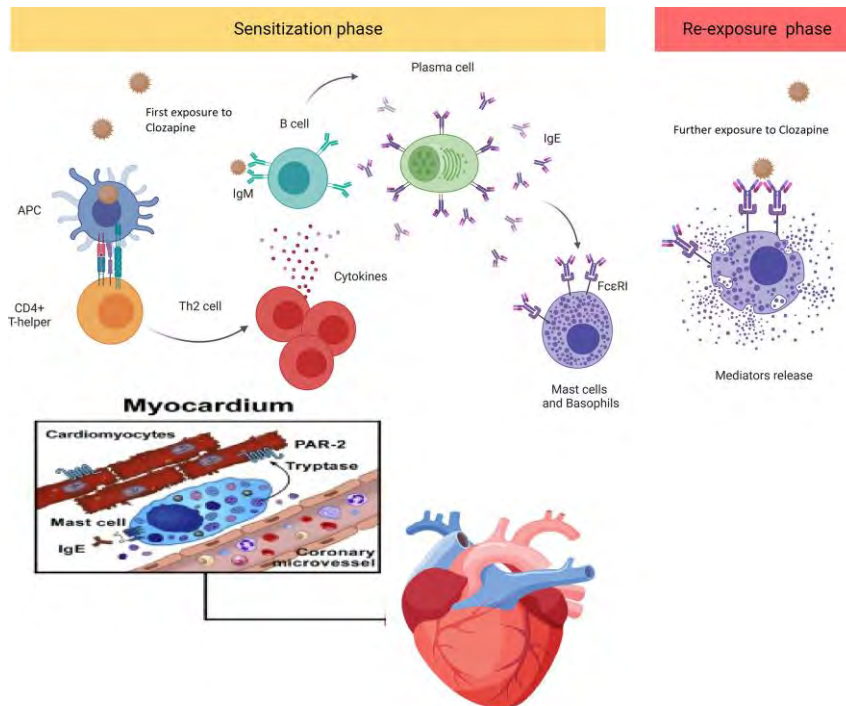


Figure 1 : Mécanisme de l'inflammation médiée par les IgE.

(Modifiée après Huether SE McCance K.L. *Understanding Pathophysiology, 5th Ed, 2012*)

- Une hyper-activité de la voie cathécolaminergique engendrant une vasoconstriction réactionnelle majorant la souffrance myocardique, c'est-à-dire un mécanisme ischémique type IDM de type 2.
- La production de radicaux libres liée au stress oxydatif secondaire à l'apoptose des cardiomyocytes entretenant la réponse inflammatoire et l'apoptose (Figure 2).

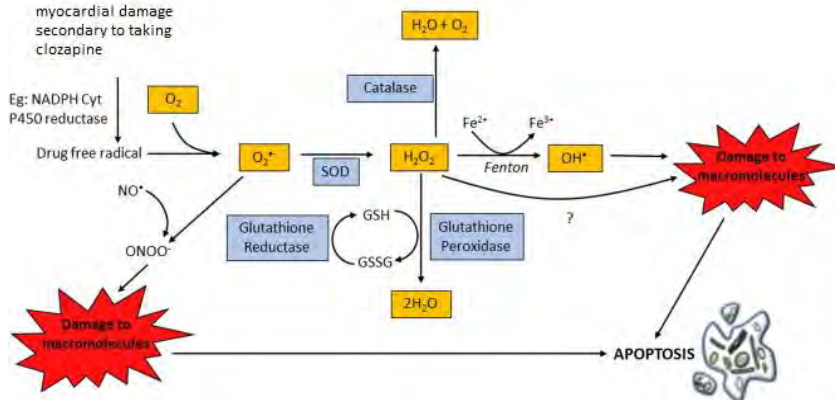


Figure 2 : Réponse inflammatoire médiée par les radicaux libres. (Modifiée d'après Querfurth and LaFerla 2010).

- L'ischémie par altération du flux sanguin coronaire via des modifications de la production endothéliale de Monoxyde d'Azote ainsi que d'autres facteurs médiés par les mastocytes cardiaques (Figure 3).

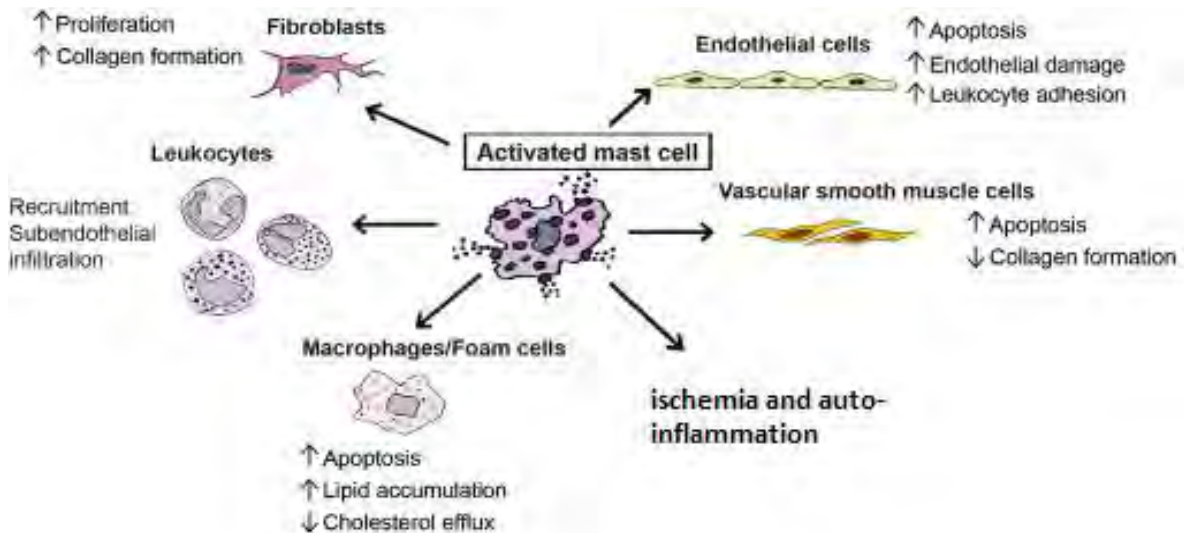


Figure 3 : Rôle des mastocytes dans la réponse inflammatoire. (Modifiée d'après Laurent Frenzel, Olivier Hermine, Mastocytes et inflammation, 2013).

- Une altération du métabolisme des acides gras insaturés qui sont une des principales sources énergétiques du muscle cardiaque. En effet comme suggéré dans la littérature par les mêmes auteurs (31) la Clozapine peut inhiber la synthèse des enzymes comme la Pyruvate-Kinase responsable de la production de ces acides gras. Cela engendre un déficit énergétique cardiomyocytaire jouant un rôle dans la cardiotoxicité.

3) Pharmacocinétique de la Clozapine

La Clozapine est un médicament avec un métabolisme hépatique médiée par la superfamille des Cytochromes P450 (CYP450), et principalement par un de ses isoformes le Cytochrome P 1A2 (CYP1A2). L'activité de ce dernier est donc un déterminant essentiel de la Clozapinémie. Les autres isoformes impliqués dans le métabolisme de la Clozapine sont le CYP2D6, CYP3A4 et CYP2C9. (32)

Il est documenté dans la littérature que la myocardite induite par la Clozapine soit secondaire à une hypersensibilité réactionnelle, généralement associé à une titration trop rapide. (33) Cette réaction est souvent comparée au syndrome de Steven-Johnson après une titration rapide de la lamotrigine, et dont l'effet indésirable peut être prévenu par une escalade plus lente et personnalisée des posologies. (34)

Ainsi, les patients métaboliseurs lents de la Clozapine, notamment dans les populations asiatiques (35), ou encore ceux qui prennent de manière concomitante des inhibiteurs enzymatiques comme le Valproate de sodium seraient plus à risque de développer une myocardite.

Afin d'appuyer cette théorie selon laquelle une titration trop rapide entraînerait une réaction immunitaire excessive, Jose de Leon et al. ont étudié 5 cas répertoriés de myocardite induite par la Clozapine dans l'hôpital New-Yorkais Bellevue. (36) Dans cette étude, la clozapinémie dosée de manière hebdomadaire lors de l'introduction du traitement (C) a pu être comparée à la posologie administrée (D) pour donner un rapport C/D. Un Rapport C/D faible suppose que l'individu est métaboliseur rapide, à l'inverse un rapport élevé suppose que l'individu est métaboliseur lent. Parmi les 5 cas de cette étude et grâce au dosage de la clozapinémie il a été conclu que 4 patients ont eu des titrations jugées comme trop rapides et un des 5 patients avait un rapport C/D élevé, suspectant un métabolisme lent pouvant engendrer cette réaction d'hypersensibilité. Ces données suggèrent l'importance d'une majoration très progressive des posologies ainsi que la notion de patient à risque à savoir les métaboliseurs lents.

En se basant sur les données de la littérature de la pharmacocinétique de la Clozapine, un protocole de titration international a été proposé (37) en fonction de plusieurs caractéristiques dont le statut métaboliseur lent pour des patients Européens et la clozapinémie résiduelle (Table 1 ci-dessous).

Ce protocole a été proposé suite au constat que les effets indésirables et la létalité de la Clozapine ne peuvent plus se résumer à l'agranulocytose qui est largement connue, mais que le risque de myocardite induite doit être considéré ; l'objectif est de réaliser une titration plus lente et personnalisé comme suggéré ci-dessous.

Semaines	Posologie métaboliseur lent	Clozapinémie critique métaboliseur lent	Posologie métaboliseur normal	Clozapinémie critique métaboliseur normal
1	12,5 mg/j sans dépasser 50 mg	< 175 ng/mL	25 mg/j sans dépasser 100 mg	< 140 ng/mL
2	12,5 mg/j sans dépasser 75 mg	< 263 ng/mL	25 mg/j sans dépasser 200 mg	< 280 ng/mL
3	25 mg/j sans dépasser 125 mg	< 350 ng/mL	25-50 mg/j sans dépasser 300 mg	< 350 ng/mL
4	25-50 mg/j sans dépasser 200 mg	/	25-50 mg/j sans dépasser 400 mg	/

Dans ce protocole les auteurs soulèvent de plus que les autres facteurs ayant un impact sur le métabolisme de la Clozapine par le CYP 1A2 sont le Sexe, le Tabac, l'obésité, l'inflammation chronique ou encore d'autres facteurs transitoires comme la prise concomitante de Valproate de sodium.

Si ce protocole propose donc une titration plus adaptée en fonction des caractéristiques des patients, une avancée intéressante serait un phénotypage de chacun afin de déterminer sur des critères standardisés le caractère métaboliseur lent qui est corrélé à la clozapinémie (38) ; et ainsi adapter la posologie lors de l'introduction de Clozapine de manière personnalisée pour une meilleure sécurité.

E) Co-médication par Acide valproïque et impact sur le risque de myocardite

Un autre facteur semblant avoir un impact sur le métabolisme de la Clozapine est la prise concomitante d'Acide valproïque. Ce médicament, à l'origine utilisé comme anti-convulsif agit en tant qu'inhibiteur de la GABA-transaminase et inhibiteur des canaux sodiques voltage dépendants. En résulte une diminution de l'excitation neuronale par inhibition de la voie GABA-ergique.

Il a modifié la prise en charge du trouble bipolaire ces deux dernières décennies, et est parfois utilisé en association avec la Clozapine comme thymorégulateur. Il est par ailleurs également utilisé en prophylaxie des crises psychotiques, principalement dans le troubles schizo-affectifs. (39)

L'Acide valproïque est métabolisé par le foie. C'est un inhibiteur de l'uridine-diphosphate-glucoronyl-transférase et c'est surtout un inhibiteur enzymatique de la superfamille des CYP450, et plus principalement du CYP2C9. (40) En théorie, ce dernier pourrait donc interagir avec le métabolisme de la Clozapine en inhibant son élimination.

Il a été évoqué dans la littérature que la co-médication entre l'Acide valproïque et la Clozapine pourrait augmenter le risque d'induire une myocardite (41) ; avec comme facteur de risque sa titration rapide. (42) Les auteurs de cette étude préconisaient de suspendre l'administration d'acide valproïque durant la titration afin de limiter les risques d'interactions médicamenteuse à l'origine d'une augmentation de la clozapinémie et donc l'apparition d'effets indésirables. Cependant d'autres études montrent que la co-prescription d'Acide valproïque ne modifiait pas

la clozapinémie mais uniquement les concentrations de son métabolite la Norclozapine (43) ; et ne concluent à aucun impact. Si les données de la littérature sont contradictoires, un des objectifs de la thèse est de déterminer s'il existe une association significative entre la co-administration de ces deux médicaments et le risque de développer une myocardite.

II) Partie expérimentale

A) Résumé des objectifs

Les objectifs de ce travail de thèse sont de :

- Décrire la prévalence de la myocardite secondaire à la Clozapine en utilisant dans un premier temps la banque nationale de pharmacovigilance Française (BNPV) ; puis la banque mondiale de pharmacovigilance (Vigibase).
- Recenser les cas et décrire les caractéristiques des patients ayant présenté une myocardite sous Clozapine.
- Décrire le pronostic de la myocardite sous Clozapine et le comparer au pronostic de l'agranulocytose médicamenteuse.
- Comparer les caractéristiques de ces patients avec une population non sélectionnée monocentrique Toulousaine de myocardites aiguës non médicamenteuses.
- Etudier l'interaction entre la prise de Clozapine et d'Acide valproïque sur le risque relatif de développer une myocardite médicamenteuse.

B) Case report

Nous allons maintenant parler du cas de Mr. S, 37 ans admis à l'unité de soins intensifs de cardiologie de l'hôpital d'Albi fin 2022 et qui m'a donné l'idée de débiter cette thèse.

C'est un patient aux antécédents de schizophrénie avec troubles de la personnalité et du comportement suivi à la clinique Bon Sauveur à Albi depuis 2010. Après 2 échecs de traitement antipsychotique associé à de l'Acide valproïque, il a été décidé l'introduction d'un traitement par CLOZAPINE initiée à la dose de 12,5 mg deux fois par jour, avec une titration jusqu'à 100 mg deux fois par jours en l'espace d'un mois.

Bien que le patient soit asymptomatique, un des médecins de l'unité qui avait connaissances des recommandations canadiennes concernant l'initiation de Clozapine a décidé de réaliser une troponinémie à 1 mois de l'introduction qui s'est révélée élevée à 272 ng/L (Valeur normale < 14 ng/L).

Il est alors transféré à l'USIC d'Albi dans ce contexte de suspicion de myocardite sous Clozapine.

A l'admission le patient est tachycarde à 104 BPM avec une hyperthermie à 38,4°C sans douleur thoracique ni dyspnée. Il n'existait par ailleurs aucun signe de décompensation cardiaque. L'ECG retrouve un rythme sinusal et régulier légèrement tachycarde, sans trouble de rythme ni de repolarisation. L'axe est le PR sont physiologiques (Figure 4).

La troponinémie d'entrée est dosée à 280 ng/L et le reste du bilan était sans anomalie, avec notamment une fonction rénale, une CRP et des NT-pro-BNP normaux. L'Echographie Trans-thoracique retrouvait une FEVG préservée sans dilatation des cavités droites et gauches, une cinétique segmentaire homogène et l'absence de valvulopathies. Le bilan étiologique de myocardite réalisé (cf Table 1) était strictement normal, notamment la coronarographie.

Table 1		
Etiologies	Examen	Résultat
Infectieuses virales :	<ul style="list-style-type: none"> - VIH - VHB - VHC - CMV - EBV - Grippe - SARS-COV-2 - CMV - HSV - VZV 	Négatif
Infectieuses bactériennes :	<ul style="list-style-type: none"> - Coxiella Burnetti - Sérologie Lyme - Mycoplasma - Chlamydia Pneumoniae - Leptospirose 	Négatif
Immunologique	<ul style="list-style-type: none"> - C3, C4, CH50 - ANCA - ACAN - Anti-ENA 	Négatif
Ischémique	- Coronarographie	Normale

Table 1 : Bilan étiologique de myocardite

L'IRM cardiaque réalisée à 1 mois et demi ne retrouvait pas d'image en faveur d'une myocardite mais devant un doute persistant, le traitement par Clozapine a été suspendu et un traitement cardioprotecteur par BISOPROLOL et RAMIPRIL a été initié.

A 3 mois le patient était asymptomatique avec un ECG normal et une ETT normale. Le traitement cardioprotecteur a été poursuivi jusqu'à son prochain suivi prévu à 6 mois.

Ce cas clinique soulève plusieurs problématiques justifiant ce travail de thèse :

- 1) la myocardite induite par la Clozapine est un effet indésirable peu connu et potentiellement grave justifiant de poursuivre la recherche à son sujet pour tenter de définir sa prévalence, sa physiopathologie et sa prise en charge.
- 2) Un traitement concomitant par Acide valproïque était présent chez ce patient soulevant la question d'un possible effet synergique tel que suggéré par certaines données de la littérature à implémenter pour tenter de les confirmer ou au contraire de les infirmer.

C) Database nationale et internationale

1) Matériel et méthodes

Descriptif de la BNPV

Pour la première partie de l'analyse, nous avons utilisé la base de données nationale de pharmacovigilance (BNPV) afin de rechercher les cas déclarés comme myocardite attribuée à l'introduction de Clozapine, entre les années 2000 et 2022.

La BNPV a été créée en 1985 et est constituée d'un réseau de 31 centres régionaux situés dans des structures hospitalières (44). Les événements indésirables déclarés par les professionnels de santé sont rentrés dans une base de données puis transmis à l'Agence nationale de Sécurité du médicament (ANSM) qui coordonne l'ensemble du système. Depuis 2011, les patients peuvent également déclarer des effets indésirables. Les informations enregistrées concernent le patient (âge, sexe, antécédents, centre, co-médications), le médicament en cause (Classe, posologie) l'effet indésirable (type, date de survenue, symptômes et gravité), les examens complémentaires ayant conduits au diagnostic. Le signalement est facilement accessible et peut se faire par formulaire spécialisé sur le site de santé gouvernemental (45). En 2016 plus de 623 000 notifications d'effet indésirable médicamenteux (EIM) ont été enregistrées dans cette base de données.

Chaque médicament rapporté est évalué pour sa causalité en utilisant la méthode française de pharmacovigilance, qui classe les médicaments comme étant soit "suspects" ou "non suspects" qui repose à la fois sur l'imputabilité intrinsèque (critères chronologiques et sémiologiques) et extrinsèques (en se basant sur les données de la littérature). La gravité est de plus analysée en classant l'EIM en grave ou non grave. A noter que seules les déclarations concernant les EIM graves sont obligatoires de la part des professionnels de santé. L'évaluation de la causalité est effectuée en utilisant un score pour déterminer le lien entre un médicament et un effet indésirable. Le score de causalité intrinsèque est classé en cinq niveaux allant de "improbable" à "très vraisemblable". (46)

Selon la législation Française, l'approbation par un comité d'investigation n'est pas requise pour ce type d'étude observationnelle. Par ailleurs depuis le Règlement général sur la protection des données (RGPD) de 2018 le consentement des patients n'est pas nécessaire pour l'utilisation des données, mais il nécessite une obligation d'information.

Descriptif de Vigibase :

Pour la deuxième partie nous avons utilisé la Banque Mondiale de Pharmacovigilance (Vigibase) créée et utilisée par l'OMS en 1978. Il s'agit du plus grand référentiel au monde qui regroupe un total de 33 200 915 d'effets indésirables médicamenteux rapportés ; signalés dans 145 agences nationales du médicament différentes (47). Les effets indésirables sont notifiés après la commercialisation du médicament par tout professionnel de santé, mais aussi des patients et des entreprises pharmaceutiques. VigiBase utilise le Dictionnaire Médical des Activités Réglementaires (MedDRA) pour coder les effets indésirables (48). La base de données enregistre également les données démographiques du patient, la qualification du déclarant, la gravité de l'effet indésirable, les co-médications, une évaluation de la causalité pour chaque médicament et des informations supplémentaires pertinentes pour le cas. Les

rapports en double sont détectés par examen individuel des cas ou par des algorithmes de détection de doublons informatisés et sont retirés.

Les données utilisées pour cette étude ont été générées à l'aide de la mesure logarithmique standard VigiBase de la disproportionnalité appelée composante d'information (IC). L'IC mesure la disproportion entre les taux attendus et les taux rapportés. Nous avons affiné les critères pour ne sélectionner que les patients adultes qui ont développé un effet indésirable de type myocardite non infectieuse associé à la prise concomitante de Clozapine (Dr S.Belaid et E.Cariou).

Pour étudier la relation de l'impact de la co-médication entre la Clozapine et l'Acide valproïque sur la myocardite, nous allons utiliser l'Odds-ratio (OR) qui est une mesure statistique calculant le risque de survenue d'un évènement entre deux populations. Par exemple, si l'on compare un évènement survenant dans un groupe A et B, un OR de 2 signifie que l'évènement a 2 fois plus de chance de se produire. En calculant le risque de survenue de myocardite chez la population sous Clozapine seule, et en le comparant à l'OR de la population bénéficiant d'une co-médication par Clozapine et Acide valproïque nous pourrions déterminer s'il existe un sur-risque induit par l'association de ces deux traitements. Cet outil est facilement reproductible et peut être ajusté pour les cofondateurs potentiels dans les modèles de régression logistique.

Descriptif de la base de données Toulousaine :

Nous avons par la suite cherché à comparer les caractéristiques des patients de la BNPV avec une population Toulousaine ; avec pour objectif de mettre en évidence les différences avec les myocardites non médicamenteuses.

Cette dernière base de données a été réalisée en recensant les myocardites diagnostiquées au CHU de Rangueil de 2008 à 2019 ; comprend 253 patients et aucun d'entre eux ne bénéficiait d'un traitement par Clozapine.

Nous avons sélectionné pour cette thèse les mêmes paramètres que ceux obtenus dans la BNPV afin d'obtenir un comparatif entre ces deux populations. Tous les patients ont été inclus rétrospectivement, et ont été informés par un courrier reçu à l'admission ou par contact téléphonique conformément à l'autorité française de protection des données (MR004, Commission nationale de l'informatique et des libertés, CNIL).

Analyse comparative de la BNPV avec la base de données Toulousaine :

Les variables continues sont rapportées sous forme de moyennes et d'écart-type (SD) ou de médianes avec ses interquartiles (IQR). Les variables catégorielles sont décrites sous forme de fréquences et de pourcentages. Les comparaisons ont été effectuées à l'aide du test non paramétrique de Mann-Whitney pour les variables continues et du test du chi-2 ou du test de Fisher pour les variables catégorielles.

2) Résultats

a) Myocardite et banque nationale de pharmacovigilance (BNPV)

Caractéristiques de la population

22 cas ont été signalés. Les patients sont majoritairement des hommes (68% n=15/22) jeunes avec un âge médian de 33 ans (19-84 ans). La myocardite est diagnostiquée en médiane à 22 jours (13 à 900 jours) du début de l'introduction de Clozapine (Figure 5). 92% présentent une hyperthermie au moment du diagnostic. La dose médiane de Clozapine au diagnostic est de 270 mg (12,5 à 500 mg).

La troponine maximale est de 284 ng/L (57-12300 ng/L) et la CRP maximale de 126 mg/L (28-249 mg/L). La FEVG médiane est de 53% (35%-65%). L'ECG initial montre principalement des anomalies de l'onde T dans 28,5% des cas (6/22) suivies d'une tachycardie dans 19% des cas (4/22).

Un examen visant à exclure une cause ischémique tel qu'un scanner ou une coronarographie est réalisé dans 22% des cas (5/22) et une IRM de confirmation dans 41% des cas (9/22). On notera que 27% des patients (6/22) ont reçu de l'Acide valproïque en concomitance avec leur traitement.

Pronostic :

Un patient a présenté une complication grave à type de tachycardie ventriculaire non soutenue (4,5%) sans aucun décès déclaré.

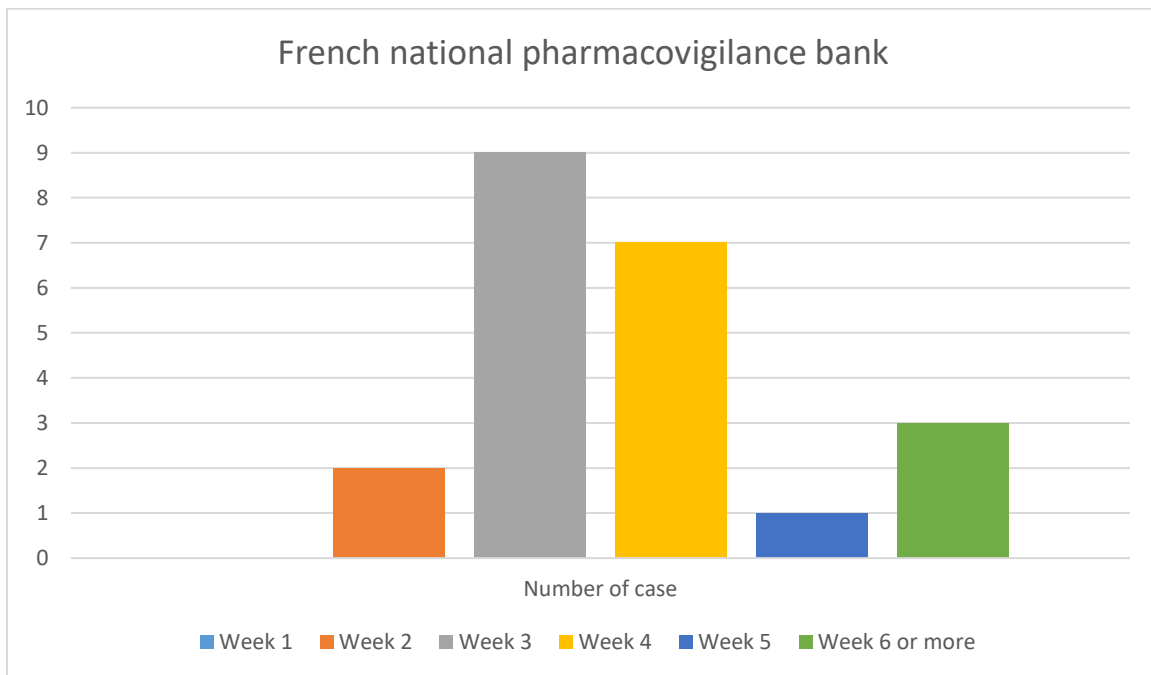


Figure 5 : Répartition temporelle du diagnostic de Myocardite associé à la Clozapine chez les 22 cas rapportés dans la BNPV.

b) Myocardite et banque mondiale de Pharmacovigilance (Vigibase)

Caractéristiques de la population

3181 cas de myocardite associée à la Clozapine ont été rapportés (a). Les patients sont majoritairement masculins (74,9% ; 2383/3181) et jeunes avec un âge moyen de 38,2 ans et médian de 36 ans (18-89 ans). Le délai médian d'apparition de la myocardite est de 17 jours (1 jour à 5110 jour, figure 6), et la dose moyenne de Clozapine lors de la présentation est de 259 mg/jour. La présentation clinique associe une tachycardie (15 %), de la fièvre (14,5 %) et une douleur thoracique (9,4 %).

L'âge moyen est de 38,2 ans et la médiane est de 36 ans (18 – 89 ans). 51,7% (1644 cas) ont été rapportés en Australie.

10,2% (324 patients) des patients avaient pris de l'Acide valproïque de manière concomitante à leur traitement.

Cela représente 1,6% des effets indésirables totaux déclarés secondaires à la Clozapine (3181 / 194372).

Pronostic

56,5% (1797 cas) ont présenté un effet indésirable considéré comme grave, et 3,4% (108 cas) des myocardites recensées ont entraîné le décès chez des patients dont l'âge moyen était de 44,1 ans.

(a) : Nous avons sélectionné la Clozapine et réalisé un Crossmatch avec les myocardites non infectieuses toutes causes.

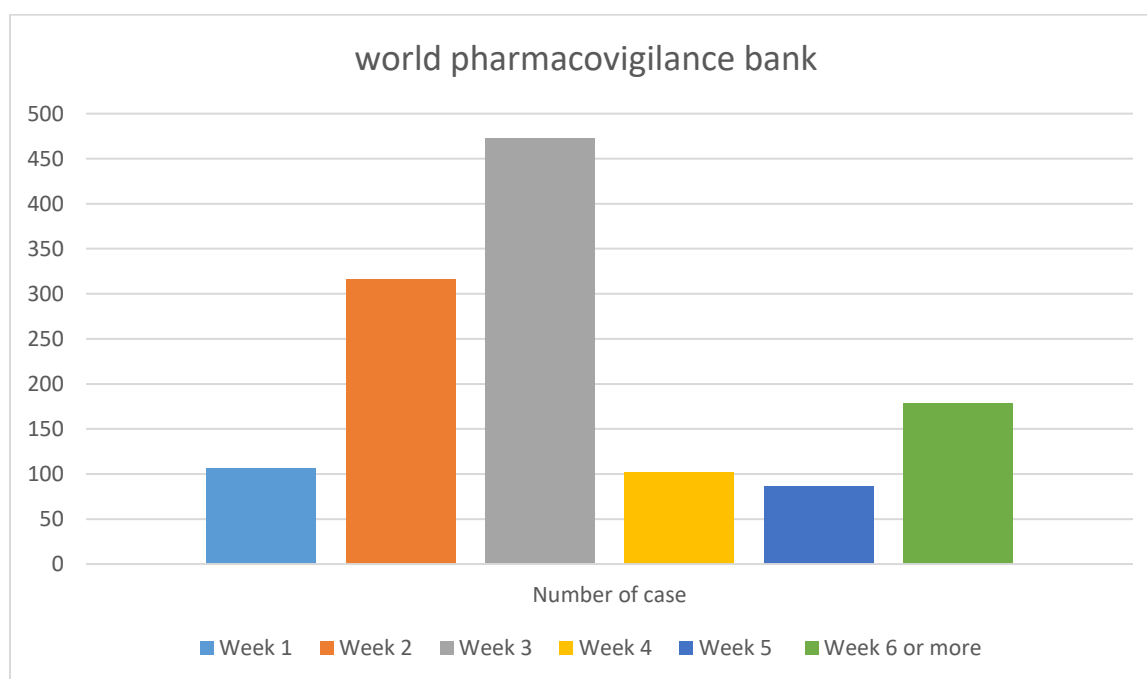


Figure 6 : Répartition temporelle du diagnostic de Myocardite associés à la Clozapine chez les 3181 cas rapportés dans Vigibase.

c) Myocardites Toulousaines non sélectionnées

Caractéristiques de la population :

Il y a 253 cas inclus. Les patients sont majoritairement de sexe masculin (79% ; 200/253), et jeunes avec un âge médian de 28 ans (22-37 ans).

La valeur médiane du pic de troponinémie est de 927 ng/L (IQR 370 – 1,598.5).

La FEVG médiane est de 54% (10-75%).

Pronostic :

Six patients ont présenté un trouble du rythme ventriculaire de type tachycardie ventriculaire ou fibrillation ventriculaire soit 2,4% de la population.

d) comparaisons des populations de myocardite sous Clozapine Française et myocardite non sélectionnées Toulousaine

Nous avons comparé les populations de la BNPV de myocardite sous Clozapine et la population Toulousaine de myocardite non sélectionnée afin de mettre en évidence des différences de caractéristiques.

Les résultats montrent une absence de différence significative sur les critères de l'âge, du sexe, de FEVG et du pourcentage d'effets indésirables graves. Il existe cependant une différence significative concernant le pic médian de troponinémie objectivé.

	Population totale (n = 276)	Toulouse (n = 254)	BNPV (n = 22)	p value
Sexe masculin, n (%)	220 (79.7) (n = 275)	205 (81) (n = 253)	15 (16.6)	0.24
Age, médiane \pm SD, %	29 (22 – 37) (n = 274)	28 (22 – 37) (n = 253)	32 (26 – 46) (n = 21)	0.1
Pic de troponine, médiane (IQR), ng/mL	851 (341.5 – 1,593.5) (n = 187)	927 (370 – 1,598.5) (n = 171)	510 (181.5 – 843.3) (n = 16)	0.04
FEVG, moyenne \pm SD, %	54.1 \pm 12.1 (n = 267)	54.2 \pm 12.4 (n = 247)	53.5 \pm 7.8 (n = 20)	0.26
EI grave, n (%)	7 (2.5)	6 (2.4)	1 (4.5)	0.44

Table 2 : Comparaison des populations de myocardite sous Clozapine Françaises et myocardites non sélectionnées Toulousaines

e) Etude de l'association entre myocardite et traitement concomitant par Acide valproïque et Clozapine dans Vigibase.

324 patients ont développé une myocardite sous Clozapine avec prise concomitante d'Acide valproïque (b).

Il s'agissait majoritairement d'homme à 64,2 % (208/324), dont l'âge moyen était de 37,7 ans. Le délai médian de survenue de l'effet indésirable est de 15 jours (5 à 90 jours) et 3,7 % (12/324) des patients ont eu une issue fatale.

L'OR entre la Clozapine seule et l'apparition d'une myocardite est de 21,74 [20,94 – 22,57] ; OR de la myocardite et de l'Acide valproïque seul est de 0,97 [0,75 – 1,26] ; et OR avec la combinaison des deux thérapies est de 32,79 [24,72 – 43,5]. Cela donne l'impression d'un risque accru chez les patients traités simultanément par la Clozapine et l'Acide valproïque.

(b) : Sélection de Clozapine et Acide valproïque et Crossmatch avec myocardites non infectieuses toutes causes.

d) Agranulocytose et banque mondiale de pharmacovigilance (Vigibase)

Caractéristiques de la population :

31704 cas d'agranulocytose médicamenteuses secondaire à la Clozapine ont été rapportés soit 16,3 % (31704 / 194372) des EIG à la Clozapine rapportés (c).

Les patients sont majoritairement masculins à 52,9 % (16771 cas) et dans la tranche d'âge des 18-44 ans à 47,4 % (14557 cas).

La majorité des EI ont été déclarés aux USA soit 15577 cas (48,3 %).

Pronostic

Le nombre de cas fatals rapportés est de 494, soit 1,6 %.

(c) : Nous avons sélectionné la Clozapine et réalisé un Crossmatch avec l'agranulocytose, la neutropénie, la diminution du nombre de neutrophiles et la granulocytopenie.

C) Conclusions et perspectives

1) Discussion

Grâce à l'utilisation de la base de pharmacovigilance française et de la base internationale Vigibase nous avons pu montrer que (1) la myocardite associée à la Clozapine a une incidence faible (1,6 % des événements déclarés pour la Clozapine vs 16,3 % pour l'agranulocytose), et potentiellement grave, (2) touche principalement les hommes jeunes (33 à 36 ans) et de sexe masculins (68 à 75%) avec un délai médian de 17 à 22 jours ; (3) se présente avec une FEVG conservée en moyenne de 53% ; et (4) est potentiellement grave associée à 3,4% de décès chez des patients jeunes (âge moyen de décès de 44 ans).

Par ailleurs il existe une forte association entre la prise concomitante d'Acide valproïque et l'apparition d'une myocardite sous Clozapine : OR de 32,79 [24,72 – 43,50] pour association Clozapine + Acide valproïque VS 21,74 [20,94 – 22,57] pour la Clozapine seule.

Incidence de la Myocardite associée à la Clozapine

Si la myocardite sous Clozapine semble rare, son incidence est cependant difficile à estimer avec précision.

La base de données de la BNPV comporte 22 cas, ce qui est bien loin des 1644 cas soit 51,7 % des cas mondiaux qui ont été rapportés en Australie. Cela fait probablement suite à une étude publiée dans le LANCET en 1999 par JG Kilian et al. à l'origine la création de nombreux protocoles de dépistage et une meilleure information des professionnels de santé Australiens.

Population concernée

D'après les résultats de cette étude les hommes jeunes sont plus à risques de développer une myocardite médicamenteuse ce qui semble correspondre aux caractéristiques habituelles d'une population de myocardites aiguës non sélectionnées comme le montre la comparaison aux myocardites Toulousaines. En effet, il n'existe pas de différence significative entre les deux populations sur les critères de l'âge, du sexe, de la FEVG et des effets indésirables graves. En revanche le pic de troponinémie est plus élevé pour les myocardites non sélectionnées signant possiblement un mécanisme inflammatoire plus intense et/ou plus diffus.

Pronostic

Si le pronostic est la plupart du temps favorable avec une mesure de FEVG conservée et une absence de différence significative en terme de survenue d'effets indésirables graves entre les myocardites sous Clozapine de la BNPV et les myocardites toulousaines non sélectionnées, il reste difficile à évaluer.

Il semble moins bon que l'agranulocytose associée à la Clozapine (3,4 % de décès pour la myocardite VS 1,57 % de décès estimés pour l'agranulocytose), cependant les cas rapportés sont eux-mêmes sous évalués car souvent asymptomatiques et non recherchés de manière systématique pour la plupart des pays. La définition de la myocardite n'est pas consensuelle à l'échelle mondiale et il existe peu de recommandations claires qui divergent selon les sociétés savantes (49,50). Les critères diagnostiques plus ou moins stricts en fonction des pays rendent ces populations très hétérogènes.

La gravité est de plus potentiellement surestimée, les cas rapportés étant plus graves car au stade symptomatique.

Il est en effet probable que le pourcentage de ces complications soit bien moindre quand elles sont recherchées selon un protocole du fait de la mise en évidence de « myocardites biologiques suspectées » sans retentissement clinique associé.

Un dépistage systématique à l'échelle mondiale ferait probablement baisser le pourcentage de population dans l'échelle totale de myocardite à la Clozapine. Cette théorie est appuyée par le fait qu'en Australie le pourcentage de décès est moindre qu'à l'échelle mondiale (2,60 % VS 3,40 %).

Effet de la co-prescription d'Acide valproïque

L'association Clozapine et Acide valproïque entraîne de manière significative dans notre étude un sur-risque de développer une myocardite.

L'arrêt temporaire de l'Acide valproïque pendant la période à risque, c'est-à-dire pendant le premier mois semble de plus une option intéressante.

Mais il existe à l'heure actuelle peu de données à ce sujet et des recherches complémentaires sont nécessaires afin d'en comprendre précisément le mécanisme et établir des conduites à tenir.

Implications pratiques et perspectives

Un patient schizophrène en 3^{ème} ligne de thérapie n'a pas la même capacité de verbalisation qu'un patient psychologiquement sain, et en se fiant uniquement à la clinique, une myocardite peut passer inaperçue.

Cette pathologie peut aussi se révéler des années plus tard au stade d'insuffisance cardiaque avancée souvent irréversible.

Cela justifie probablement un dépistage systématique pour étayer les mécanismes physiopathologiques impliqués ainsi que le pronostic réel de ces atteintes.

La période la plus à risque de la myocardite secondaire à l'introduction de Clozapine se situe manière très significative durant le premier mois de titration et particulièrement la 3^{ème} semaine. La mise en place d'un protocole durant cette période semble donc pertinente et pourrait permettre un meilleur dépistage, ainsi qu'une meilleure compréhension de cette pathologie.

Comme nous l'avons vu précédemment il existe dans la littérature des données mettant en évidence l'impact d'une titration trop rapide en Clozapine sur le sur-risque de développer une myocardite. Si des protocoles ont été développés en prenant en compte les caractéristiques intrinsèques du patient comme le statut métaboliseur lent, et on peut imaginer dans le futur un phénotypage enzymatique des patients afin qu'ils puissent bénéficier d'une médication adaptée à chacun.

Risque de l'étude :

S'il est important de diagnostiquer un effet indésirable grave comme une myocardite iatrogène, il ne faut pas tomber dans l'excès inverse. Un dépistage systématique peut entraîner un sûr diagnostic d'effet indésirable ; une troponinémie élevée n'équivaut pas forcément à une myocardite. Cela pourrait avoir comme conséquences un arrêt précoce de la titration de Clozapine chez un patient schizophrène décompensé qui en aurait besoin. Par ailleurs, ces résultats pourraient avoir un impact sur la co-prescription d'acide Valproïque. Des études prospectives de fortes puissances sont nécessaire afin de mieux comprendre ces phénomènes, et d'en tirer des recommandations claires.

Limites :

La principale réside dans la qualité du signalement et report des effets indésirables dans les bases de données de pharmacovigilance.

Ainsi en ce qui concerne la base de données de la banque nationale de pharmacovigilance le faible nombre de cas entraîne une perte majeure de puissance.

Par ailleurs malgré l'importance du travail des différents centres de pharmacovigilance en termes de collecte, d'analyse et de vérification des déclarations, l'exhaustivité des informations collectées dans Vigibase n'est pas toujours garantie. De nombreuses informations potentiellement utiles pour le diagnostic de myocardite sont parfois manquantes ou insuffisamment documentées sur une étude qui reste rétrospective.

Le biais de déclaration est par ailleurs une limite intrinsèque systématique à ce type d'étude de pharmacovigilance. En effet, le taux de déclaration peut varier selon le type de médicament, la gravité de l'effet indésirable, le pays et le professionnel qui le déclare.

Cette étude a de plus porté sur une période de 44 ans (1978 – 2022) ce qui implique de nombreux changements dans les pratiques cliniques, les recommandations et le diagnostic de myocardite. Le diagnostic dit de myocardite est par ailleurs très discutable au vu de la physiopathologie discutée dans les généralités, et il est probable que l'augmentation de la troponinémie soit due à des mécanismes physiopathologiques bien différents pouvant aller de l'immuno-allergie à l'orage catécholergique, voire à l'ischémie de type 2. Les données disponibles dans ces databases ne permettant pas de faire la différence. Des études prospectives avec des critères diagnostiques stricts doivent être entreprises.

2) Protocole

Contrairement à la France de nombreux protocoles systématiques de monitoring mis en place grâce à une collaboration entre des équipes de pharmacovigilance, psychiatres et cardiologues locaux existent dans de nombreux pays. (51,52,53)

Chez nos confrères Australiens, un protocole est proposé en se basant sur une étude cas-témoins de 75 cas de myocardite post introduction de Clozapine suspectés survenus entre janvier 1994 et 2009 (54). Celui-ci consistait en la réalisation le jour de l'introduction thérapeutique d'une ETT, dosage de Troponine I, Troponine T et CRP ; et par la suite un dosage de Troponine et CRP et prise de constantes aux jours 7,14,21 et 28. Un arrêt de la Clozapine avec prise de contact cardiologique est proposé pour une Troponinémie augmentée supérieure à 2 fois sa valeur initiale, ou une CRP dosée à plus de 100 mg/L.

Au vu de la gravité potentielle de cet effet indésirable médicamenteux grave et de la temporalité très forte d'apparition dans le premier mois d'introduction de la Clozapine, nous avons pris le parti d'un commun accord avec le Dr DELMAS, Cardiologue sur le CHU de Toulouse et le Dr MONTASTRUC, praticien de Pharmacologie et Pharmacovigilance du CHU de Toulouse de proposer un protocole de monitoring systématique (Table 3) :

Temporalité de l'Examen	Type d'examen
Semaine 1	Dosage biologique : Troponine, NT-pro-BNP, CRP, NFS. Examen paraclinique : ECG, prise de constantes, température.
Semaine 2	Dosage biologique : Troponine, NT-pro-BNP, CRP, NFS. Examen paraclinique : ECG, prise de constantes, température.
Semaine 3	Dosage biologique : Troponine, NT-pro-BNP, CRP, NFS. Examen paraclinique : ECG, prise de constantes, température.
Semaine 4	Dosage biologique : Troponine, NT-pro-BNP, CRP, NFS. Examen paraclinique : ECG, prise de constantes, température.

Table 3 : Protocole de dépistage systématique de myocardite sous Clozapine

A noter que les patients sous Clozapine doivent bénéficier d'un prélèvement hebdomadaire avec une NFS durant les 18 premières semaines afin de ne pas méconnaître une agranulocytose, ce protocole ne fera que compléter la prise de sang déjà recommandée. Les ECG seront interprétés par les Cliniciens Psychiatres et un contact cardiologique sera nécessaire en cas d'aspect anormal.

Nous avons de plus volontairement décidé de ne pas réaliser d'échographie de référence à l'initiation du traitement ce qui poserait un problème d'accessibilité et retarder l'utilisation de Clozapine. Par ailleurs les données de la littérature sont contradictoires concernant l'intérêt de

la surveillance échographique lors de situations connues de cardiotoxicité notamment la prise d'anthracyclines. (55)

Concernant les valeurs seuils, nous considérons selon les recommandations ESC 2020 sur le NSTEMI qu'une troponinémie mesurée à 3 fois sa valeur seuil ou une cinétique croissante significative entre deux prélèvements ainsi qu'une anomalie de repolarisation constatée sur l'ECG doit mener à un arrêt de la Clozapine et un contact sans délai avec une équipe de Cardiologie.

Nous avons pris contact avec la clinique Bon Sauveur d'Albi à l'origine de la suspicion iatrogène de monsieur S. qui a accepté d'appliquer ce protocole.

L'objectif serait par la suite d'élargir ce monitoring au CHU puis à la France entière afin que tous les patients mis sous Clozapine puissent en bénéficier dans le premier mois.

3) Conclusion

D'après les données de la BNPV et de Vigibase, nous avons pu montrer que la myocardite secondaire à la Clozapine est rare, mais potentiellement grave, et touche des patients jeunes.

Il est possible que plusieurs phénomènes associés expliquent la méconnaissance de cet effet indésirable par la communauté médicale. D'abord une possible sous-estimation car elle est souvent asymptomatique, et du fait de son mode de découverte clinique les patients schizophrènes sont plus à risque de ne pas bénéficier de ce diagnostic. Ensuite une possible surestimation de sa gravité car les cas rapportés sont probablement plus graves, car déjà au stade symptomatique. Seul un dépistage systématique permettra de faire la part des choses.

Cette étude montre qu'il semble y avoir une corrélation significative entre l'apparition d'un effet indésirable grave de type myocardite et l'introduction de la Clozapine de manière significative pendant le premier mois, en particulier la 3^e semaine.

Compte tenu de la temporalité, nous avons donc proposé un protocole Français de dosage biologique, d'examen clinique et paraclinique permettant un meilleur dépistage et une meilleure prévention de l'apparition de myocardite secondaire à l'introduction de Clozapine.

Par ailleurs il semble exister une association entre la prise concomitante d'Acide valproïque et la survenue de myocardite sous Clozapine justifiant probablement des précautions et une surveillance accrue. D'autres études sont nécessaires sur ce sujet afin de discuter de l'interruption de l'Acide valproïque pendant le premier mois de titration de la Clozapine.



Professeur Antoine YRONI
Professeur des Universités - Chef de Service
Service universitaire de Psychiatrie et Psychologie Médicale
CHU TOULOUSE - 330, av de Grande Bretagne
TSA 76034 - 31059 TOULOUSE Cedex 9
N° FINESS : 31 002 507 7 / N° RPPS 10100604148

Vu et permis d'imprimer
Le Président de l'Université Toulouse III - Paul Sabatier
Faculté de Santé
Par délégation,
La Doyenne-Directrice
Du Département de Médecine, Maïeutique, Paramédical
Professeure Odile RAUZY

le 29/03/2023



BIBLIOGRAPHIE

- 1) Feldman, A. M., & McNamara, D. M. (2000). Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*, 343(19), 1388-1398.
<https://doi.org/10.1056/nejm200011093431908>
- 2) Leone O, et al. (2019). The spectrum of myocarditis : from pathology to the clinics. *Virchows Archiv*, 475(3), 279-301. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02615-8>
- 3) Tschope C, et al. (2021). Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy : current evidence and future directions. *Nature Reviews Cardiology*, 18(3), 169-193.
<https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
- 4) Kirkpatrick, C. J. (2003). Myocarditis : from bench to bedside. LT Cooper Jr (Ed.). Humana Press, Totowa, NJ, 2002. ISBN : 1 58829 112 X/03. The Journal of Pathology. <https://doi.org/10.1002/path.1304>
- 5) Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment. *Circulation*. 2006 Feb;113(6):876-890. DOI: 10.1161/circulationaha.105.584532.
- 6) Doolan, A., et al. (2004). Causes of sudden cardiac death in young Australians. *The Medical Journal of Australia*, 180(3), 110-112.
<https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2004.tb05830.x>
- 7) Kociol, R. D., et al. (2020). Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis. *Circulation*, 141(6). <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000745>
- 8) Buttà, C., Zappia, L., Laterra, G., & Roberto, M. (2020). Diagnostic and prognostic role of electrocardiogram in acute myocarditis : A comprehensive review. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, 25(3). <https://doi.org/10.1111/anec.12726>
- 9) Caforio, et al. (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: A position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636–2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh210>
- 10) Demangone, D. (2006). ECG manifestations: Noncoronary heart disease. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 24(1), 113–131.
<https://doi.org/10.1016/j.emc.2005.08.003>
- 11) Suresh, A., Martens, P., & Tang, W. W. (2022). Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Current Heart Failure Reports*, 19(5), 346-355.
<https://doi.org/10.1007/s11897-022-00569-8>

- 12) Pinamonti, B. et al (1988). Echocardiographic findings in myocarditis. *American Journal of Cardiology*, 62(4), 285-291. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(88\)90226-3](https://doi.org/10.1016/0002-9149(88)90226-3)
- 13) Aretz HT, et al. Myocarditis. A histopathologic definition and classification. (1987, 1 janvier). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3455232/>
- 14) Ponikowski, P et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*, 18(8), 891-975. <https://doi.org/10.1002/ejhf.592>
- 15) Ammirati, E., et al (2022). State-of-the-Art of Endomyocardial Biopsy on Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. *Current Cardiology Reports*, 24(5), 597-609. <https://doi.org/10.1007/s11886-022-01680-x>
- 16) Ferreira VM, et al. (2018) Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol* 72(24):3158–3176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.072>
- 17) Busse, A., Rajagopal, R., Yücel, S., Beller, E., Öner, A., Streckenbach, F., Cantré, D., Ince, H., Weber, M., & Meinel, F. G. (2020). Cardiac MRI—Update 2020. *Radiologe*, 60(S1), 33-40. <https://doi.org/10.1007/s00117-020-00687-1>
- 18) Caforio, A. L., et al (2013). Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis : a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European Heart Journal*, 34(33), 2636-2648. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht210>
- 19) Ammirati, E., Veronese, G., Bottiroli, M., Wang, D. W., Cipriani, M., Garascia, A., Pedrotti, P., Adler, E., & Frigerio, M. (2021). Update on acute myocarditis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 31(6), 370-379. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.05.008>
- 20) Bozkurt, B., Kamat, I., & Hotez, P. J. (2021). Myocarditis With COVID-19 mRNA Vaccines. *Circulation*, 144(6),471-484. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.121.056135>
- 21) Lee, S . et Al. (2022). Systematic analysis of drug-associated myocarditis reported in the World Health Organization pharmacovigilance database <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8748719/>
- 22) <https://www.who.int/fr>
- 23) Häfner, H., & Heiden, W. A. D. (1997). Epidemiology of Schizophrenia. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 42(2), 139-151. <https://doi.org/10.1177/070674379704200204>
- 24) Siskind, D., et al (2016). Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia : systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 209(5), 385-392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.115.177261>

- 25) Mijovic, A., & MacCabe, J. H. (2020). Clozapine-induced agranulocytosis. *Annals of Hematology*, 99(11), 2477-2482. <https://doi.org/10.1007/s00277-020-04215-y>
- 26) De Leon, J., et al (2022). An international guideline with six personalised titration schedules for preventing myocarditis and pneumonia associated with clozapine. *General psychiatry*, 35(3), e100773. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2022-100773>
- 27) Ronaldson, K. J., Fitzgerald, P. B., & McNeil, J. J. (2015). Clozapine-induced myocarditis, a widely overlooked adverse reaction. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 132(4), 231-240. <https://doi.org/10.1111/acps.12416>
- 28) Kilian, J. G., Kerr, K., Lawrence, C. B., & Celermajer, D. S. (1999). Myocarditis and cardiomyopathy associated with clozapine. *The Lancet*, 354(9193), 1841-1845. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)10385-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)10385-4)
- 29) Ronaldson, K. J., et al (2011). A New Monitoring Protocol for Clozapine-Induced Myocarditis Based on an Analysis of 75 Cases and 94 Controls. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(6), 458-465. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.572852>
- 30) <https://vigilyze.who-umc.org/>
- 31) Rabkin, S. W., & Tang, J. K. K. (2022). Clozapine-induced Myocarditis : Pathophysiologic Mechanisms and Implications for Therapeutic Approaches. *Current Molecular Pharmacology*, 16(1), 60-70. <https://doi.org/10.2174/1874467215666220211094910>
- 32) Clozapine Therapy and CYP Genotype. (2012). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28520368>
- 33) De Leon, J., et al (2021). An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*, 55(02), 73-86. <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
- 34) Fowler, T., Bansal, A. S., & Lozsádi, D. A. (2019). Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting. *Seizure-european Journal of Epilepsy*, 72, 61-70. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.07.003>
- 35) Schoretsanitis, G., et al (2019). Clozapine Metabolism in East Asians and Caucasians. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 39(2), 135-144. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001018>

- 36) De Leon, J., et al (2020). Rapid Titration and Decreased Clozapine Clearance May Help Explain Five Cases of Clozapine-Induced Myocarditis in a New York Hospital. *Psychosomatics*, 61(1), 102-103. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2019.08.008>
- 37) De Leon, J., et al (2021). An International Adult Guideline for Making Clozapine Titration Safer by Using Six Ancestry-Based Personalized Dosing Titrations, CRP, and Clozapine Levels. *Pharmacopsychiatry*, 55(02), 73-86. <https://doi.org/10.1055/a-1625-6388>
- 38) Jaquenoud Sirot , E., et al (2009) ABCB1 and cytochrome P450 polymorphisms: clinical pharmacogenetics of clozapine. DOI: 10.1097/jcp.0b013e3181acc372
- 39) Smith, R., et al. (2021). Effect of Valproic Acid on the Metabolic Spectrum of Clozapine in Patients With Schizophrenia. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 42(1), 43-50. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001507>
- 40) Wen, X., et al. (2001). In vitro evaluation of valproic acid as an inhibitor of human cytochrome P450 isoforms : preferential inhibition of cytochrome P450 2C9 (CYP2C9). *British Journal of Clinical Pharmacology*, 52(5), 547-553. <https://doi.org/10.1046/j.0306-5251.2001.01474.x>
- 41) Vickers, M. H., et al. (2022). Risk factors for clozapine-induced myocarditis and cardiomyopathy : A systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 145(5), 442-455. <https://doi.org/10.1111/acps.13398>
- 42) Ronaldson, K. J., et al. (2012). Rapid clozapine dose titration and concomitant sodium valproate increase the risk of myocarditis with clozapine : A case–control study. *Schizophrenia Research*, 141(2-3), 173-178. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.08.018>
- 43) Sangüesa, E., et al. (2022). Pharmacokinetic interactions between clozapine and valproic acid in patients with treatment-resistant schizophrenia : Does UGT polymorphism affect these drug interactions ? *Chemico-Biological Interactions*, 364, 110042. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2022.110042>
- 44) Vial T (2016) French pharmacovigilance: missions, organization and perspectives. *Therapie* 71:143–150. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.029>
- 45) https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/choixSignalementPS
- 46) Miremont-Salamé G, Théophile H, Haramburu F, Bégaud B (2016) Causality assessment in pharmacovigilance: the French method and its successive updates. *Therapie* 71:179–186. <https://doi.org/10.1016/j.therap.2016.02.010>

- 47) Bate, A., et al. (2008). The application of knowledge discovery in databases to post-marketing drug safety : example of the WHO database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 22(2), 127-140. <https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2007.00552.x>
- 48) Brown, E. C., et al. (1999). The Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA). *Drug Safety*, 20(2), 109-117. <https://doi.org/10.2165/00002018-199920020-00002>
- 49) Yehuda Adler et al, 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*, Volume 36, Issue 42, 7 November 2015, Pages 2921–2964, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv318>
- 50) Enrico Ammirati et al, 2020 Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy. An Expert Consensus Document <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
- 51) Griffin, J. M., Woznica, E., Gilotra, N. A., & Nucifora, F. C. (2021). Clozapine-Associated Myocarditis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(2), 180-185. <https://doi.org/10.1097/jcp.0000000000001358>
- 52) Surya, S., et al. (2021). Monitoring for myocarditis during treatment initiation with clozapine. <https://doi.org/10.1111/acps.13328>
- 53) Knoph, K. N., et al. (2018). Clozapine-induced cardiomyopathy and myocarditis monitoring : A systematic review. *Schizophrenia Research*, 199, 17-30. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.03.006>
- 54) Ronaldson, K. J., et al. (2011). A New Monitoring Protocol for Clozapine-Induced Myocarditis Based on an Analysis of 75 Cases and 94 Controls. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 45(6), 458-465. <https://doi.org/10.3109/00048674.2011.572852>
- 55) Abigail Jannazzo, et al. (2008). Monitoring of anthracycline-induced cardiotoxicity
DOI: [10.1345/aph.1K359](https://doi.org/10.1345/aph.1K359)

Myocardite induite par la Clozapine : analyse clinique et des bases de données de pharmacovigilance

La myocardite secondaire à l'introduction de Clozapine est une pathologie rare méconnue des professionnels de santé mais au pronostic potentiellement grave. Contrairement à la France, de nombreux pays ont mis en place des protocoles de dépistage systématique.

En utilisant les bases de données de la banque nationale de Pharmacovigilance (BNPV) et la banque mondiale de Pharmacovigilance (Vigibase) nous avons décrit la prévalence de cet effet indésirable médicamenteux grave, recensé les cas et décrits les principales caractéristiques des patients.

Son mode de découverte est majoritairement clinique et peut passer inaperçu chez un patient schizophrène, pouvant entraîner un décès ou encore se révéler des années plus tard sous forme d'insuffisance cardiaque terminale.

Cette étude montre qu'il semble y avoir une corrélation entre l'apparition d'un effet indésirable grave de type myocardite et l'introduction de la Clozapine de manière significative pendant le premier mois, en particulier la 3^e semaine.

Nous avons donc proposé un protocole Français de dépistage systématique de la myocardite durant l'introduction de Clozapine qui pourrait permettre une meilleure prévention et compréhension de ce phénomène.

Par ailleurs il existe une association significative entre la prise concomitante d'Acide valproïque et la survenue de myocardite sous Clozapine justifiant des précautions et une surveillance accrue.

Clozapine-induced myocarditis: clinical analysis and pharmacovigilance databases

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine Cardio-vasculaire clinique

MOTS-CLÉS : Clozapine, Myocardite, Vigibase, BNPV, Acide valproïque, protocole.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier

Faculté de Santé de Toulouse

37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Dr Clément DELMAS & Dr François MONTASTRUC