



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

8 septembre 2025

Clozapine (Leponex et ses génériques) : mise à jour des recommandations de surveillance de la numération formule leucocytaire (NFL) pour le risque d'agranulocytose.

Information destinée aux neurologues, psychiatres, gériatres (ville et hôpital), hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers, médecins et pharmaciens biologistes exerçant en laboratoire de biologie médicale (ville et hôpital).

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires commercialisant des spécialités à base de clozapine souhaitent vous informer d'une mise à jour des recommandations de surveillance de la numération formule leucocytaire pour le risque de neutropénie et d'agranulocytose de ces médicaments.

Résumé

La clozapine augmente le risque de neutropénie et d'agranulocytose. Une surveillance régulière de la numération formule leucocytaire (NFL) est en place pour réduire ce risque. De nouvelles données ont permis une actualisation des recommandations.

Mise à jour des seuils du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) :

- La nécessité d'une surveillance de la numération des leucocytes a été supprimée car la surveillance des PNN est suffisante.
- Les seuils pour l'initiation et la poursuite du traitement ont été modifiés conformément aux définitions standard de la neutropénie légère (PNN : 1000-1500/mm³), modérée (PNN : 500-999/mm³) et sévère (PNN < 500/mm³).
- L'instauration de la clozapine n'est recommandée que chez les patients présentant des PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($1.5 \times 10^9/\text{L}$) et chez les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée avec des PNN $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1.0 \times 10^9/\text{L}$).

Mise à jour des modalités de surveillance des PNN :

- Les PNN du patient doivent être surveillés comme suit :
 - Une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement ;
 - Puis mensuellement pendant les 34 semaines suivantes (c'est-à-dire jusqu'à la fin de la première année de traitement) ;
 - S'il n'y a pas eu d'antécédents de neutropénie au cours de la première année de traitement, la surveillance des PNN peut être réduite à une fois toutes les 12 semaines ;
 - S'il n'y a pas eu d'antécédents de neutropénie au cours des deux premières années de traitement, les PNN doivent être surveillés une fois par an.
- A chaque consultation, il faut rappeler au patient de contacter immédiatement son médecin si des signes ou des symptômes d'infection se manifestent. Le cas échéant, une mesure des PNN doit être réalisée immédiatement.
- Une surveillance supplémentaire des PNN peut être envisagée chez les patients âgés, ou avec un traitement concomitant avec de l'acide valproïque, en particulier à l'initiation du traitement.

Actions à mettre en place en fonction de la valeur des PNN :

- Les PNN des patients présentant une neutropénie légère ($1000-1500/\text{mm}^3$) pendant le traitement qui se stabilise et/ou disparaît par la suite doivent être surveillés mensuellement tout au long du traitement. Pour les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée, le seuil de PNN est : $500-1000/\text{mm}^3$ ($0.5-1.0 \times 10^9/\text{L}$).
- Les patients présentant des PNN $<1000/\text{mm}^3$ ($1.0 \times 10^9/\text{L}$) doivent immédiatement arrêter le traitement et ne pas être réexposés. Pour les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée, le seuil est $<500/\text{mm}^3$ ($0.5 \times 10^9/\text{L}$). Les patients doivent être surveillés chaque semaine pendant 4 semaines en cas d'arrêt complet du traitement.

Recommandations pour la surveillance des PNN lors de la reprise de la clozapine après une interruption de traitement pour des raisons non hématologiques :

- Les patients stables (≥ 2 ans de traitement) n'ayant pas présenté une neutropénie peuvent reprendre leur schéma de surveillance antérieur, quelle que soit la durée de l'interruption.
- Les patients ayant déjà présenté une neutropénie ou ayant eu un traitement de durée plus courte (de 18 semaines à 2 ans) nécessitent une surveillance plus étroite après des interruptions ≥ 3 jours mais inférieur à 4 semaines.
- Les patients ayant déjà présenté une neutropénie ou ayant eu un traitement de durée plus courte (de 18 semaines à 2 ans) et qui ont interrompu le traitement pendant 4 semaines ou plus nécessitent une surveillance hebdomadaire et une nouvelle titration.

Informations complémentaires

La clozapine est un antipsychotique atypique indiqué chez les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent, avec les autres antipsychotiques, des effets indésirables neurologiques sévères et impossibles à traiter. Elle est également indiquée dans les troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

L'agranulocytose, un risque bien connu associé à l'utilisation de la clozapine, est réduite grâce à une surveillance hématologique de routine comme indiqué dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

À la suite d'un examen à l'échelle de l'Union européenne par l'EMA du risque de neutropénie et d'agranulocytose avec la clozapine, les recommandations concernant la surveillance systématique de la numération formule leucocytaire ont été révisées.

Bien que la neutropénie induite par la clozapine puisse survenir à tout moment au cours du traitement, de nouvelles preuves issues de la littérature scientifique suggèrent qu'elle est majoritairement observée durant la première année, avec une incidence maximale au cours des 18 premières semaines. Après ce délai, l'incidence diminue, devenant progressivement plus faible après deux ans de traitement chez les patients n'ayant présenté aucun épisode antérieur de neutropénie. Une méta-analyse de grande envergure menée par Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018 ; 138 : 101-109),¹ incluant des données provenant de 108 études et portant sur plus de 450 000 patients exposés à la clozapine, a rapporté que le pic d'incidence de neutropénie sévère survenait au cours du premier mois de traitement. Au total, 89 % des événements étaient enregistrés dans les 24 mois, avec seulement une légère augmentation au-delà de 36 mois. L'incidence de la neutropénie associée à la clozapine était de 3,8 % (IC à 95 % : 2,7-5,2 %) et celle de la neutropénie sévère de 0,9 % (IC à 95 % : 0,7-1,1 %). De même, une vaste étude de cohorte rétrospective menée en Australie/Nouvelle-Zélande (*Lancet* Vol 11 janvier 2024)² a analysé les données de plus de 26 630 patients traités par la clozapine sur une période de 32 ans (1990-2022). Cette étude a révélé que, chez les personnes n'ayant jamais été exposées à la clozapine ($n = 15\,973$), l'incidence cumulative de neutropénie grave entraînant l'arrêt du traitement était de 0,9 % à 18 semaines et de 1,4 % à 2 ans. Le taux d'incidence hebdomadaire de neutropénie grave entraînant un arrêt était maximal à 9 semaines (0,128 %) et est tombé à une incidence hebdomadaire moyenne mobile de 0,001 % à 2 ans.

Ces résultats sont également corroborés par des analyses basées sur des registres du Royaume-Uni et de l'Irlande (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³ qui ont examiné plus de 6 300 patients au sein d'un service national de surveillance de la

¹ Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Méta-analyse examinant l'épidémiologie de la neutropénie associée à la clozapine. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 août ; 138(2):101-109. DOI : 10.1111/acps.12898. Epub 21 mai 2018. PMID : 29786829.

² Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Évaluation de l'épidémiologie de la neutropénie associée à la clozapine chez les personnes sous clozapine en Australie et en Aotearoa Nouvelle-Zélande : une étude de cohorte rétrospective. *Lancet Psychiatry*. 2024 Jan ; 11(1):27-35. doi : 10.1016/S2215-0366(23)00343-7. Epub 28 novembre 2023. PMID : 38040009.

³ Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropénie et agranulocytose chez les patients recevant de la clozapine au Royaume-Uni et en Irlande. *F. J. Psychiatrie*. octobre 1996 ; 169(4):483-8. DOI : 10.1192/BJP.169.4.483. Réf. : 8894200.

clozapine montrant que l'incidence maximale de l'agranulocytose se situait au cours des 6 à 18 premières semaines de traitement, et à partir d'un registre au Chili (Mena et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2019).⁴ Cette étude, basée sur les données d'un registre national de pharmacovigilance regroupant plus de 5000 personnes ayant initié un traitement par la clozapine a montré que 87,9 % des cas de neutropénie sévère étaient survenus au cours des 18 premières semaines.

De plus, il est maintenant recommandé que la surveillance soit basée uniquement sur le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, ce qui est aligné aux preuves actuelles montrant que les PNN sont un marqueur plus spécifique et cliniquement pertinent pour évaluer le risque de neutropénie. Par conséquent, la nécessité d'une surveillance du nombre de leucocytes a été supprimée.

De nouveaux seuils de PNN doivent être envisagés pour les patients en général, ainsi que pour les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne. L'utilisation de la clozapine doit être limitée dans la population générale aux patients présentant une valeur de PNN initiale de $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$), et chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne à ceux présentant des PNN $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$). L'abaissement des seuils des PNN pour les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne ne compromet pas la sécurité des patients et permet d'éviter l'arrêt inutile du traitement.

Par conséquent, les informations sur le produit pour tous les médicaments contenant de la clozapine et les carnets de suivi clozapine seront mis à jour pour refléter ces nouveaux seuils de PNN et nouvelle fréquence de surveillance du risque d'agranulocytose liée à la clozapine. Une nouvelle version du carnet de suivi sera envoyée aux médecins prescripteurs et aux pharmaciens à partir du mois d'octobre.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre centre régional de pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr>.

Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.



Les informations complémentaires sont accessibles [sur le site de l'ANSM](https://ansm.sante.fr).

Information médicale

Pour toute question ou information complémentaire concernant l'utilisation des spécialités à base de clozapine, vous pouvez vous adresser aux laboratoires concernés (voir tableau ci-dessous) :

Laboratoire	Dénomination des spécialités	Information médicale et pharmacovigilance
ACCORD HEALTHCARE	CLOZAPINE ACCORD 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE ACCORD 100 mg, comprimé sécable	Tel : 03 20 40 17 70 Pharma-France@accord-healthcare.com
BIOGARAN	CLOZAPINE BIOGARAN 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE BIOGARAN 100 mg, comprimé sécable	Tel (N° vert) : 0800.970.109 contact@biogaran.fr
EG LABO	CLOZAPINE EG LABO 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE EG LABO 100 mg, comprimé sécable	Tel : 01 46 94 86 86 pharmacovigilance@eglabo.com
LABORATOIRE ARROW	CLOZAPINE ARROW 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE ARROW 100 mg, comprimé sécable	Tel : 04 72 71 63 97 Infomed@laboratoire-arrow.com
TEVA SANTE	CLOZAPINE TEVA 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE TEVA 100 mg, comprimé sécable	Tel (N° gratuit) : 0800 513411
VIATRIS	LEPONEX 25 mg, comprimé sécable LEPONEX 100 mg, comprimé sécable CLOZAPINE VIATRIS 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE VIATRIS 100 mg, comprimé sécable	Tel (N° vert) : 0800 123 550
ZENTIVA	CLOZAPINE ZENTIVA 25 mg, comprimé sécable CLOZAPINE ZENTIVA 100 mg, comprimé sécable	Tel : 0800 089 219 PV-France@zentiva.com

⁴ Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Neutropénie associée à la clozapine en Amérique latine : rapport d'incidence de 5380 utilisateurs chiliens. *Int Clin Psychopharmacol*. Septembre 2019 ; 34(5):257-263. doi : 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID : 31094900.