

**Information transmise sous l'autorité de la Direction de la santé,
Division de la Pharmacie et des Médicaments, au Luxembourg**

1^{er} Septembre 2025

COMMUNICATION DIRECTE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

Leponex® (clozapine) : Recommandations révisées pour la surveillance régulière de la numération sanguine en raison du risque d'agranulocytose.

Cher professionnel de la santé,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments (EMA : European medicines Agency) et la Division de la pharmacie et des médicaments (DPM), Viatris Healthcare nv/sa souhaite vous informer de ce qui suit :

Résumé

La clozapine augmente le risque de neutropénie et d'agranulocytose. Une surveillance régulière de la numération sanguine est mise en place pour minimiser ce risque. De nouveaux éléments de preuve ont conduit à des recommandations révisées pour cette surveillance.

Seuils révisés du nombre absolu de PNN :

- La nécessité de surveiller la numération des globules blancs (GB) a été supprimée, car le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) est suffisant.
- Les seuils du nombre absolu de PNN pour l'instauration et la poursuite du traitement ont été ajustés conformément aux définitions standard de la neutropénie légère (nombre absolu de PNN : 1000-1500/mm³), modérée (nombre absolu de PNN : 500-999/mm³) et sévère (nombre absolu de PNN <500/mm³).
- L'instauration de la clozapine n'est recommandée que chez les patients présentant un nombre absolu de PNN $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{L}$) et chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne (BEN : *Benign Ethnic Neutropenia*) confirmée avec un nombre absolu de PNN $\geq 1000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{L}$).

Exigences révisées pour la surveillance du nombre absolu de PNN :

- Le nombre absolu de PNN du patient doit être surveillé comme suit :
 - Une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement,

- Ensuite une fois par mois 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 du nombre absolu de 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, le nombre absolu de PNN doit être déterminé une fois par an.
- **Lors de chaque consultation, il y a lieu de rappeler aux patients l'importance** de contacter immédiatement leur médecin si des signes ou des symptômes d'infection apparaissent. En cas de survenue de tels symptômes se manifestent, le nombre absolu de PNN doit être déterminé immédiatement.
 - Une surveillance supplémentaire du nombre absolu de PNN peut être envisagée chez les patients plus âgés ou recevant avec un traitement concomitant par l'acide valproïque, en particulier pendant la phase d'instauration du traitement.

Actions à entreprendre en fonction des valeurs du nombre absolu de PNN :

- Le nombre absolu de PNN des patients qui présentent une neutropénie légère (1000-1500/mm³) pendant le traitement qui se stabilise et/ou disparaît par la suite doit être surveillé mensuellement tout au long du traitement. Pour les patients atteints de BEN confirmé, la valeur seuil du nombre absolu de PNN est : 500-1000/mm³ (0,5-1,0 x10⁹/L).
- Les patients présentant un nombre absolu de PNN <1000/mm³ (<1,0x10⁹/L) doivent arrêter immédiatement le traitement et ne peuvent pas être exposés à nouveau. Pour les patients atteints de BEN confirmé, le seuil est nombre absolu de PNN < 500/mm³ (<0,5 x 10⁹/L). En cas d'interruption définitive du traitement, les patients doivent être surveillés de manière hebdomadaire pendant 4 semaines.

Recommandations pour la surveillance du nombre absolu de 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) sans neutropénie peuvent reprendre leur schéma antérieur quelle que soit la durée de l'interruption,
- Les patients ayant déjà eu une neutropénie ou dont la durée du traitement est plus courte (de 18 semaines à 2 ans) nécessitent une surveillance plus étroite après des interruptions de ≥3 jours mais de moins de 4 semaines,
- Les patients qui ont interrompu le traitement pendant 4 semaines ou plus nécessiteront une surveillance hebdomadaire et un retitrage, quelle que soit la durée antérieure du traitement et la présence d'une neutropénie légère préalable.

Informations générales sur la problématique de sécurité

La clozapine est un antipsychotique atypique indiqué chez les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent des effets indésirables neurologiques sévères et incurables avec les autres agents antipsychotiques. Il est également indiqué dans les troubles psychotiques qui surviennent au cours de la maladie de Parkinson, dans les cas où le traitement standard a échoué.

L'agranulocytose, un risque bien connu associé à l'utilisation de la clozapine, est minimisée par une surveillance hématologique de routine, comme décrit dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP).

À la suite d'une réévaluation à l'échelle de l'Union Européenne par l'Agence européenne des médicaments (EMA) du risque de neutropénie et d'agranulocytose associé à la clozapine, les recommandations pour la surveillance régulière de la numération sanguine ont été révisées.

De nouveaux éléments de preuve issus de la littérature scientifique suggèrent que, bien que la neutropénie induite par la clozapine puisse survenir à tout moment pendant le traitement, elle est principalement observée au cours de la première année, avec un pic d'incidence au cours des 18 premières semaines de traitement. Après ce délai, l'incidence diminue et devient progressivement plus faible après deux ans de traitement chez les patients sans épisode antérieur de neutropénie. Une vaste méta-analyse réalisée par Myles et al. (*Acta Psychiatr Scand* 2018;138:101-109),¹ qui comprenait des données provenant de 108 études portant sur plus de 450 000 patients exposés à la clozapine, a révélé que l'incidence maximale de la neutropénie sévère s'est produite au cours du premier mois de traitement, avec 89 % de la totalité des événements enregistrés dans les 24 mois et seulement une légère augmentation observée après 36 mois et plus tard. L'incidence de la neutropénie associée à la clozapine était de 3,8 % (IC à 95 % : 2,7 à 5,2 %) et celle de la neutropénie sévère de 0,9 % (IC à 95 % : 0,7 à 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 précédemment exposées à la clozapine (n = 15 973), l'incidence cumulée de neutropénie sévère 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 sévère entraînant l'arrêt du traitement a atteint un pic à 9 semaines (0,128 %) et a diminué jusqu'à une incidence moyenne hebdomadaire mobile de 0,001 % au bout de 2 ans.

Ces résultats sont également confirmés par des analyses basées sur des registres du Royaume-Uni et de l'Irlande (*Atkin et al. Br J Psychiatry*)³ dans lesquelles plus de 6 300 patients d'un service national de surveillance de la clozapine ont été examinés. Ces analyses ont montré que l'incidence maximale de l'agranulocytose survenait au cours des 6 à 18 premières semaines de traitement. En outre, dans une étude menée au Chili (*Mena et al. Int Clin Psychopharmacol* 2019)⁴, sur la base des données d'un registre national de pharmacovigilance portant sur plus de 5 000 personnes qui ont commencé à prendre de la clozapine, il a été constaté que 87,9 % des cas de neutropénie sévère sont survenus au cours des 18 premières semaines.

De plus, il est à présent recommandé que la surveillance soit basée uniquement sur le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN), conformément aux éléments de preuve actuels selon lesquelles le nombre absolu de PNN est un marqueur plus spécifique et cliniquement pertinent pour évaluer le risque de neutropénie. Par conséquent, l'exigence de surveillance de la numération des globules blancs (GB) a été supprimée.

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

Par conséquent, le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice de tous les médicaments contenant de la clozapine seront mis à jour pour refléter les seuils de nombre absolu de PNN révisés et la fréquence de surveillance du risque d'agranulocytose liée à la clozapine.

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.

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.000000000000270. PMID : 31094900.

Notification des effets indésirables

Les professionnels de santé sont invités à notifier les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liés à l'utilisation de Leponex® via :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

Les effets indésirables ainsi que les éventuelles erreurs médicamenteuses liées à l'utilisation de Leponex® peuvent également être signalés au service de pharmacovigilance du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concerné, dont les coordonnées sont indiquées dans le tableau ci-dessous.

Demandes d'informations complémentaires

Si vous avez des questions ou si vous souhaitez obtenir plus d'informations, veuillez contacter le service d'information médicale du titulaire d'autorisation de mise sur le marché concerné (voir tableau ci-dessous).

Spécialité		Service de pharmacovigilance	Informations médicales service
Leponex 25 mg comprimés Leponex 100 mg comprimés (Clozapine)	Viatriis Healthcare nv/sa	Messagerie électronique : phv.belgium@viatriis.com Téléphone : +32 2 658 61 00	FR: https://www.viatriismiwebform.com/fr-BE/medical-information-enquiry

Cordialement,

VIATRIS HEALTHCARE NV/SA

Vincent.Fusshoeller
Affiliate Safety Representative Belux

