

Hélène VERDOUX

Risque hématologique de la clozapine : les temps sont venus d'assouplir les règles de surveillance

Clozapine : un traitement sous-utilisé

→ En moyenne avant le 1^{er} essai de clozapine

- › 5 ans de résistance
- › 5 traitements antipsychotiques

→ Un patient résistant sur 4 bénéficie d'un essai

- › La France est un des pays ayant les plus faibles taux d'utilisation

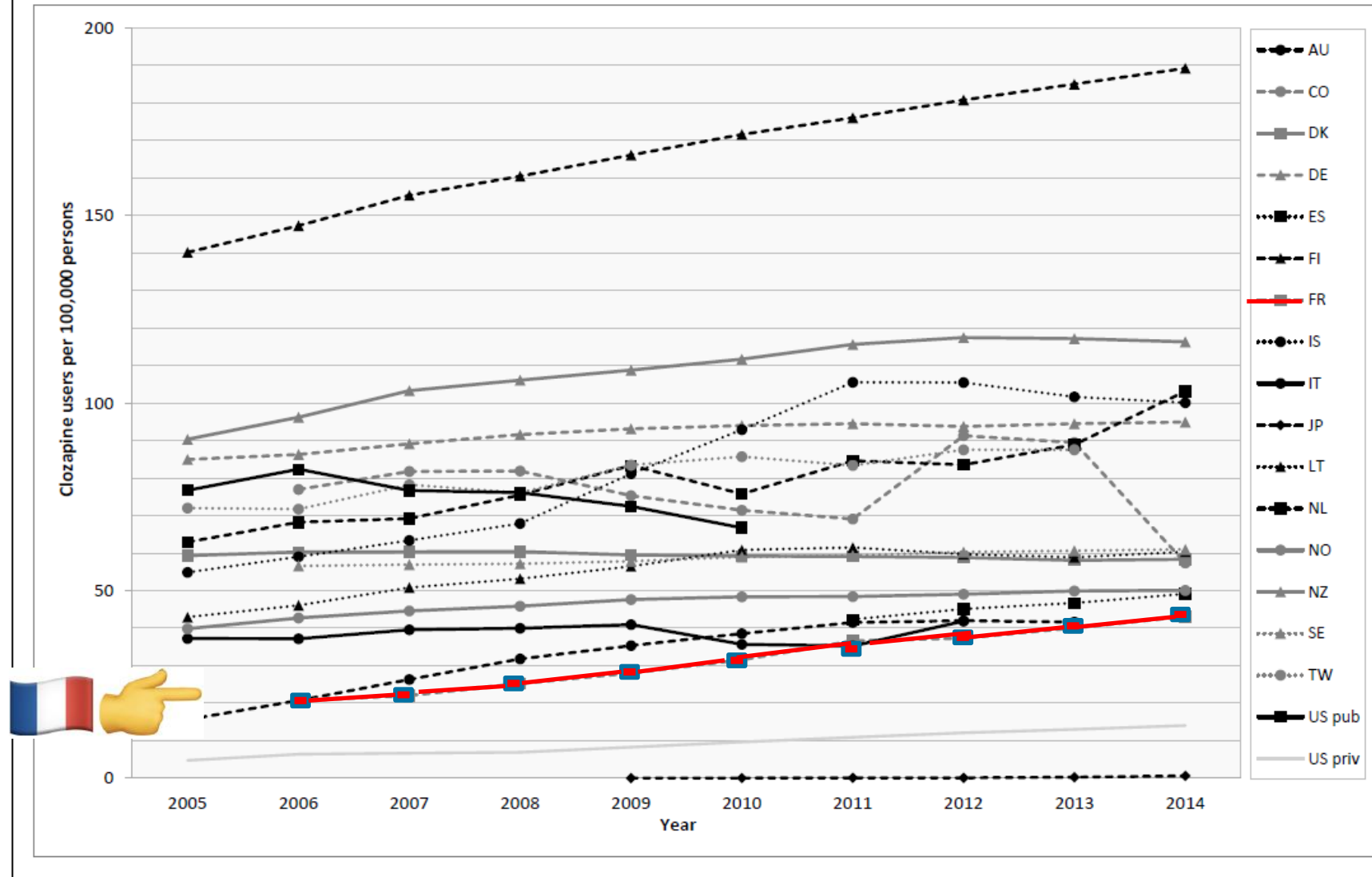
International trends in clozapine use: a study in 17 countries

Acta Psychiatrica Scandinavica

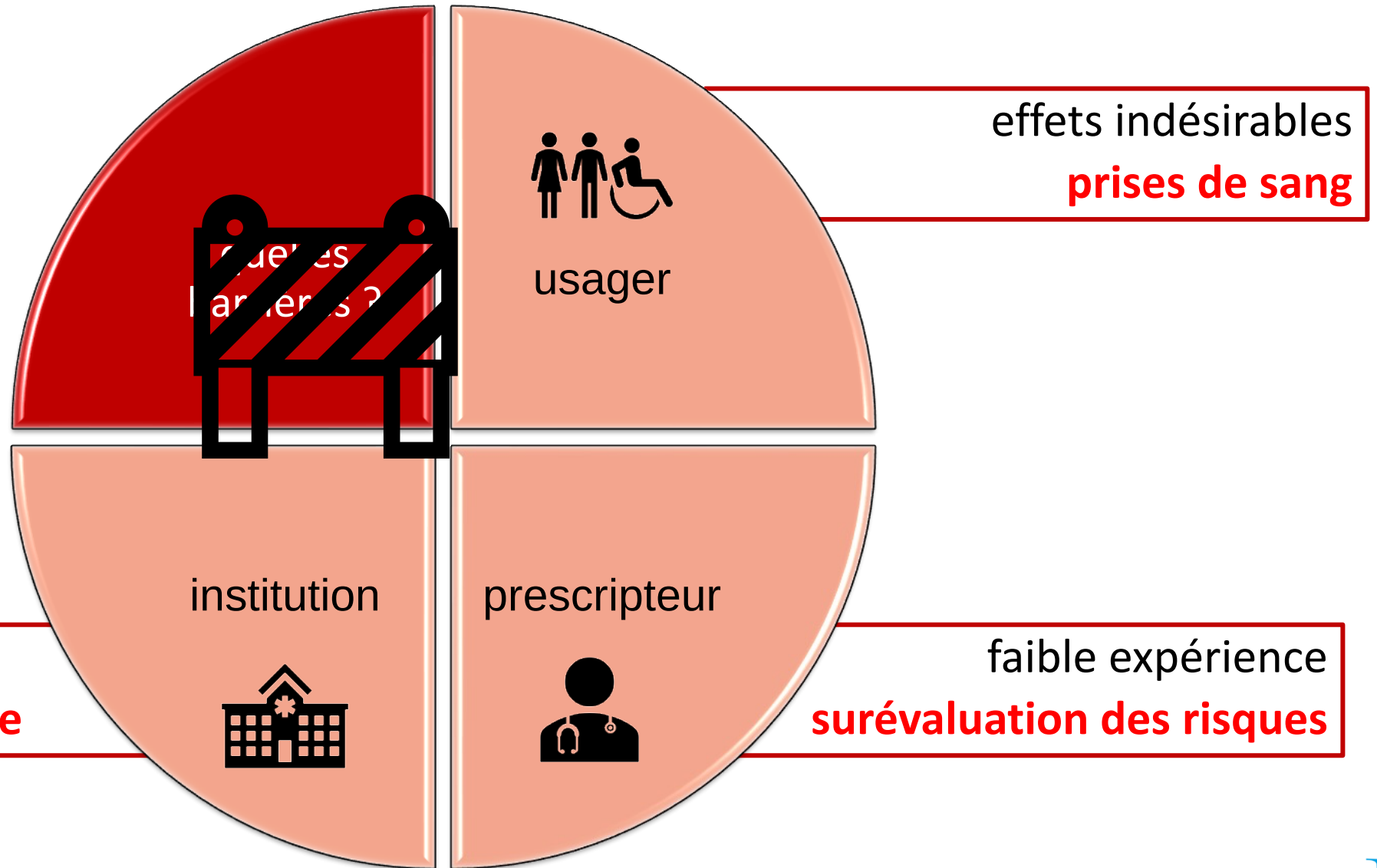
Acta Psychiatr Scand 2017; 136: 37–51
All rights reserved
DOI: 10.1111/ajps.12742

© 2017 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA

Figure 1. Overall prevalence of clozapine use in cohorts from 17 countries, 2005–2014.



Barrières limitant l'accès à la clozapine



Une surévaluation du risque de neutropénie sévère

Acta Psychiatrica Scandinavica

Acta Psychiatr Scand 2018; 1-9
All rights reserved
DOI: 10.1111/acps.12898

© 2018 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd
ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA

Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia.

synthèse de 108 études
n = 450 000 participants

👉 agranulocytose 0,9%
👉 taux décès 2,1%

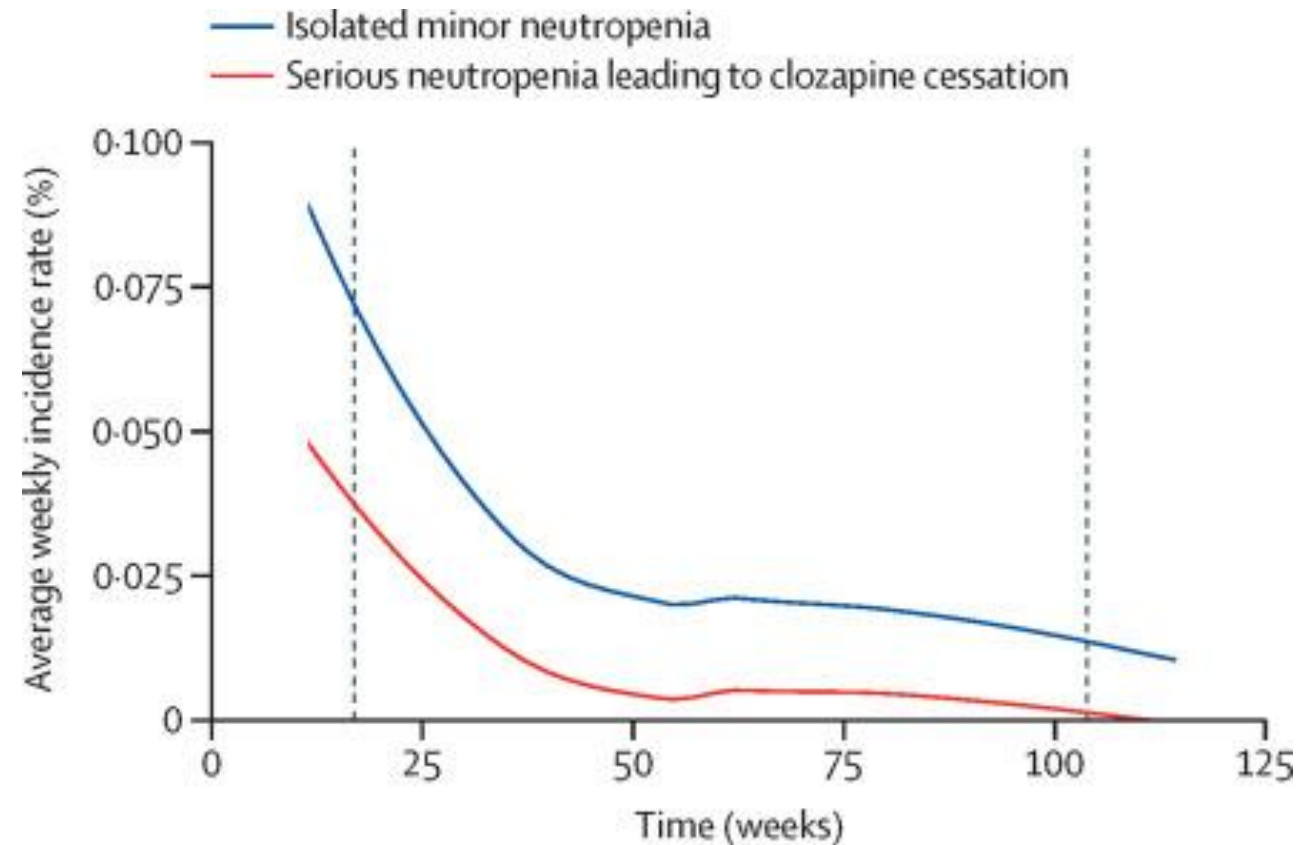
agranulocytose : délai d'apparition

👉 un mois	38%
👉 deux mois	56%
👉 18 semaines	84%
👉 un an	89%



Une surévaluation du risque de neutropénie sévère

26 000 personnes
traitées par clozapine



✧ neutropénie « sévère »

- 👉 1,2% des usagers
- 👉 aucune issue fatale

✧ risque de neutropénie

- 👉 négligeable après deux ans

Des règles de surveillance hématologique variables

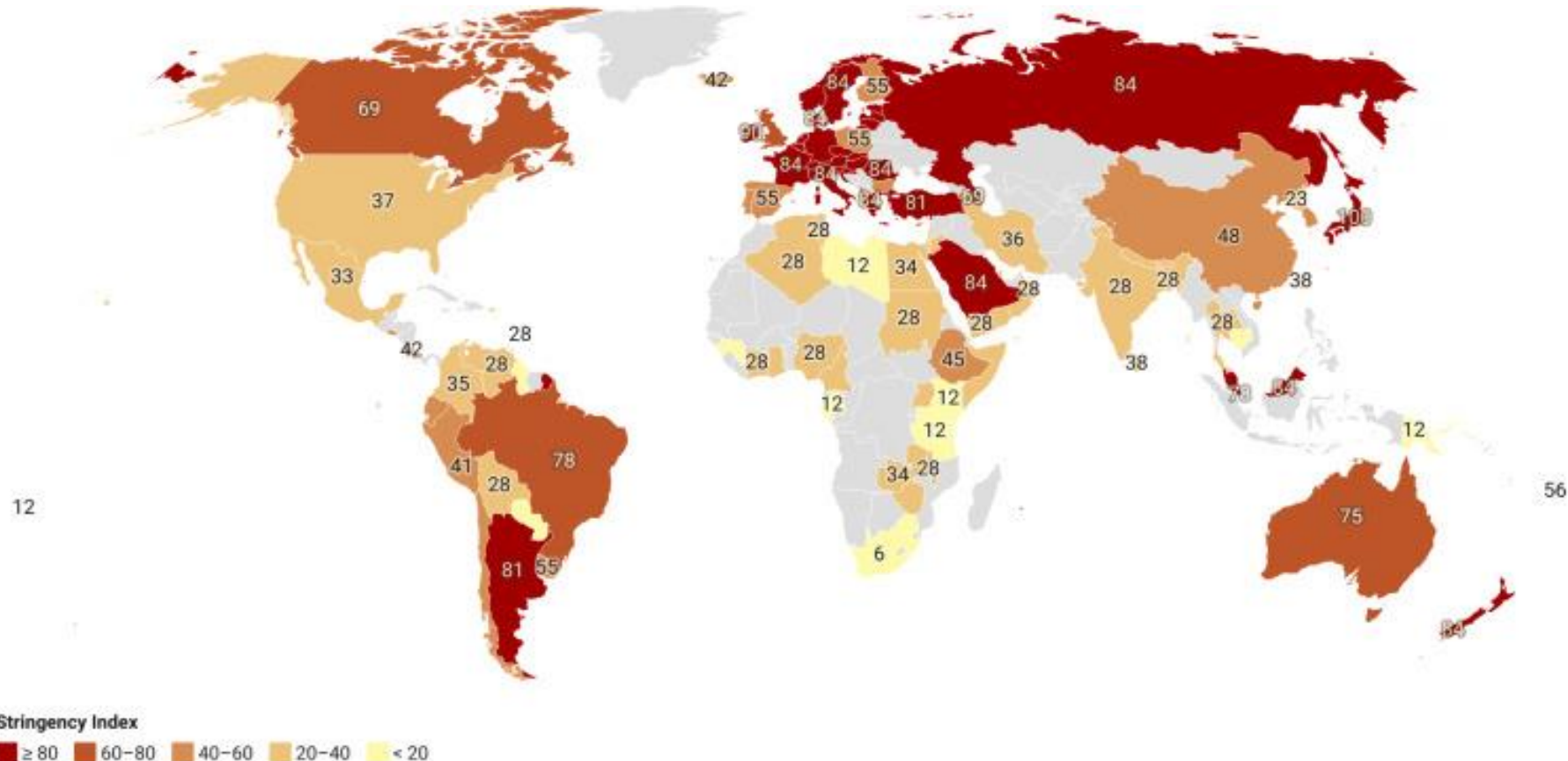
Enquête menée dans 102 pays (35 européens)

pas de règle « no blood, no drug » :

Albanie, Bulgarie, Espagne, Finlande, Islande, Pays-Bas, Pologne, Portugal

Netherlands Clozapine Collaboration group (2006)

- après 6 mois de traitement, possible de stopper les NFS / les espacer à 3 mois
- décision conjointe prescripteur-usager



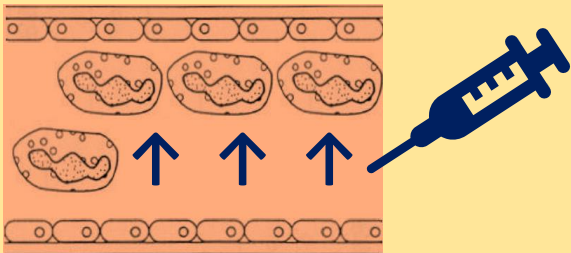
Neutropénie ethnique bénigne : discrimination d'accès à la clozapine

taux de neutrophiles < à la norme



caractéristique génétique

- ✧ plus fréquente si ascendance africaine ou moyen-orientale
- ✧ phénotype Duffy-null gène ACKR1 (Atypical Chemokine Receptor 1)



au repos et à jeun

- ✧ neutrophiles « marginés » (collés) aux parois des vaisseaux sanguins
- ✧ non détectés par la prise de sang

Des normes variables

Food Drug Administration (2015)

- ✧ arrêt si neutrophiles < $0,5 \times 10^9/L$

European Medicines Agency

- ✧ arrêt si neutrophiles < $1,5 \times 10^9/L$

Pandémie de COVID-19 : une prise de conscience internationale

Psychopharmacology for the Clinician

The information in this column is not intended as a definitive treatment strategy but as a suggested approach for clinicians treating patients with similar histories. Individual cases may vary and should be evaluated carefully before treatment is provided.

Published online Apr. 3, 2020

Consensus statement on the use of clozapine during the COVID-19 pandemic

Dan Siskind, MBBS, PhD; William G. Honer, MD; Scott Clark, MBBS, PhD; Christoph U. Correll, MD; Alkomiet Hasan, MD; Oliver Howes, MD, PhD; John M. Kane, MD; Deanna L. Kelly, PharmD; Robert Laitman, MD; Jimmy Lee, MBBS, MMed; James H. MacCabe, MD, PhD; Nick Myles, MD; Jimmi Nielsen, MD, PhD; Peter F. Schulte, MD, PhD; David Taylor, PhD; Helene Verdoux, MD, PhD; Amanda Wheeler, PhD; Oliver Freudenreich, MD

With the ongoing coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic, psychiatrists find themselves in the clinical situation of being asked by patients, family members and patient advocacy societies to help ensure access to clozapine as a medication critical for ongoing patient care. To provide clozapine prescribing guidance and facilitate regulatory agencies modifying laboratory monitoring and/or dispensing requirements, an expert advisory subgroup of the Treatment Response and Resistance in Psychosis working group developed the following background, recommendations and rationale as a consensus statement.

relapse or exacerbation of severity of illness and needs to be avoided. Given the importance of continued access to clozapine, for the duration of the public health emergency we recommend the following.

Recommendation 1

The frequency of ANC may be reduced to every 3 months, with dispensation of up to a 90-day supply (if it can be safely stored) for people fulfilling all of the following criteria:

- continuous clozapine treatment for > 1 year
- have never had an ANC < 2000/ μ L (or < 1500/ μ L if history of benign ethnic neutropenia)
- no safe or practical access to ANC testing

Decisions about ANC monitoring for patients on continuous clozapine treatment for 6–12 months may be made on a case-by-case basis. Irrespective of ANC monitoring, patients on clozapine should continue to receive regular clinical assessments of mental state and review of potential adverse drug reactions, either face-to-face or through telehealth consultations. For patients being initiated on clozapine, adherence

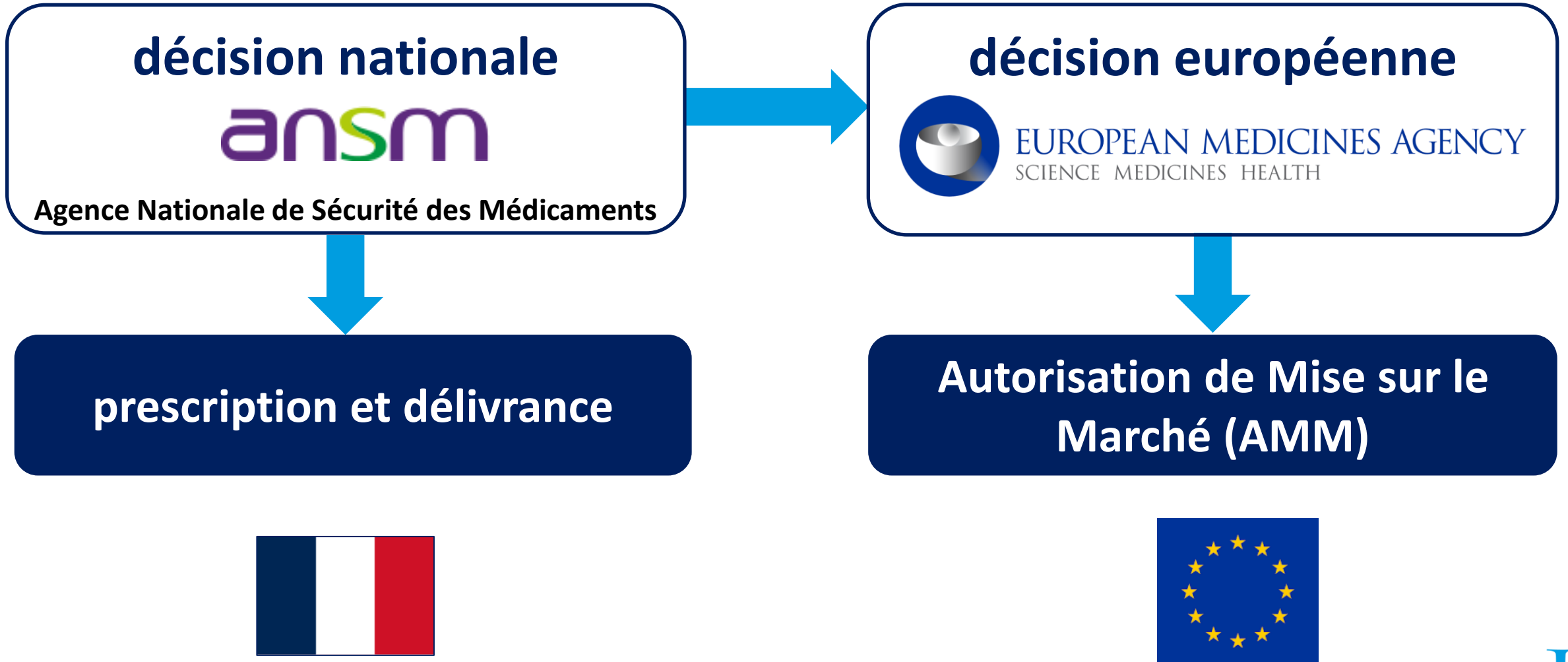
those reported for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 [SARS-CoV-2], such as cough, fever and chills, sore throat or other flu-like symptoms), an urgent physician assessment including a complete blood count (with ANC) should be obtained. The clinical assessment could take place either in person or by telehealth based on local protocols.

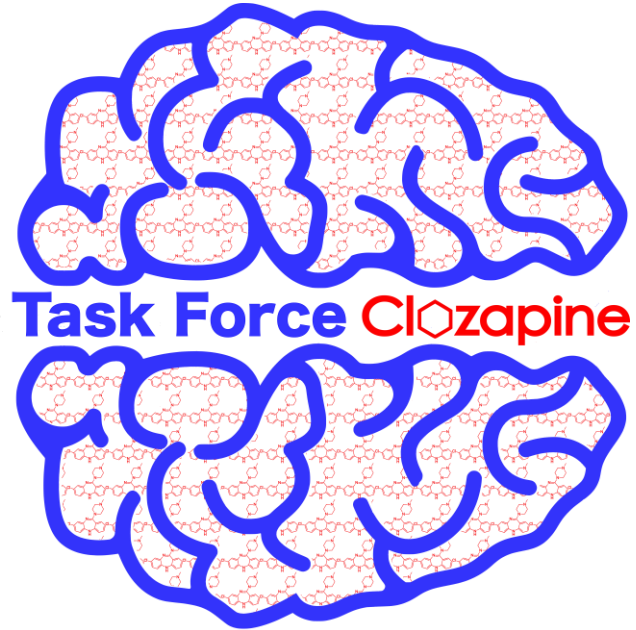
Rationale: Clozapine may be associated with a higher risk of pneumonia, likely due to sialorrhea and aspiration rather than neutropenia.⁶ Clozapine-associated neutropenia is thought to occur as a result of selective neutrophil toxicity mediated by clozapine N-oxide metabolites,⁷ or an immune response mediated by a hapten-based mechanism,⁸ both of which occur early in exposure. There is limited information on the impact of coronaviruses on neutrophils among people taking clozapine; however, viral illnesses are generally associated with neutropenia,⁹ and as such SARS-CoV-2 infection in some patients may be a cause of neutropenia not etiologically related to clozapine exposure.

assouplissement de la surveillance hématologique

- ✧ autorisée dans plusieurs pays
- ✧ bloquée en France à la dernière étape décisionnelle

Assouplir les règles de surveillance : qui décide quoi ?





France

co-coordonnateurs

Hélène VERDOUX & Alexis LEPETIT

Fédérer les professionnels de santé pour promouvoir l'accès à la clozapine

- gériatres, médecins généralistes, neurologues, pharmaciens, pharmacologues, psychiatres
- interlocuteur unique
 - ANSM
 - Délégation Ministérielle Santé Mentale et Psychiatrie

Task Force Clozapine française – nos soutiens

Conseils Nationaux Professionnels



FÉDÉRATION
FRANÇAISE de
NEUROLOGIE



Sociétés Savantes



Associations d'usagers



Task Force Clozapine française – nos soutiens

Conseils Nationaux Professionnels



FÉDÉRATION
FRANÇAISE de
NEUROLOGIE



Sociétés Savantes

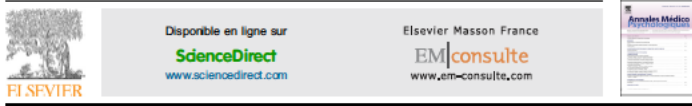


Associations d'usagers



Task Force Clozapine française – juillet 2024

Annales Médico-Psychologiques xxx (2024) xxx–xxx



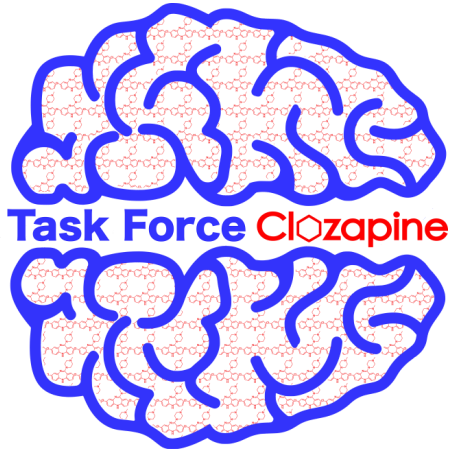
Article original

Surveillance hématologique de la clozapine : les temps sont-ils venus d'assouplir les règles ?

Clozapine monitoring: Have the times come for changing the rules?

Hélène Verdoux^{a,*}, Alexis Lepetit^{b,c,d} pour la

Task Force Clozapine



Communiqué inter-CNP et inter-sociétés savantes et associations de personnes concernées Propositions de modification des règles de prescription et de surveillance de la Clozapine

1. Assouplir les règles de prescription

- Possibilité d'initiation par les gériatres, neurologues et psychiatres non hospitaliers
- Possibilité de renouvellement intercurrent du traitement au bout de 6 mois par les médecins généralistes et autres spécialistes
 - o Avec un renouvellement annuel par un gériatre, neurologue ou psychiatre
 - o Pour les patients atteints de troubles psychiatriques résistants, passées les 2 premières années de traitement ininterrompu, une consultation psychiatrique semestrielle au minimum est nécessaire, ainsi que si l'état clinique le justifie, le maintien d'un suivi par des professionnels de santé mentale



Task Force Clozapine française– 1^{er} avril 2025

Annales Médico-Psychologiques xxx (2024) xxx–xxx



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



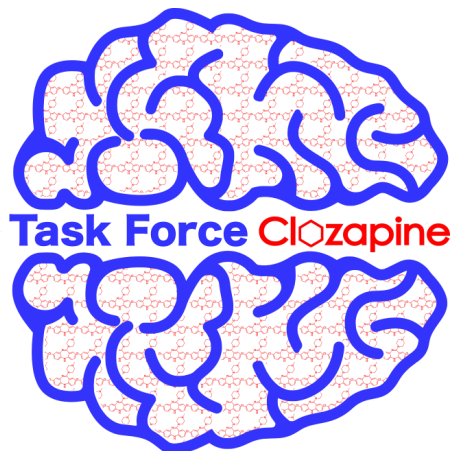
Article original

Surveillance hématologique de la clozapine : les temps sont-ils venus d'assouplir les règles ?

Clozapine monitoring: Have the times come for changing the rules?

Hélène Verdoux^{a,*}, Alexis Lepetit^{b,c,d} pour la

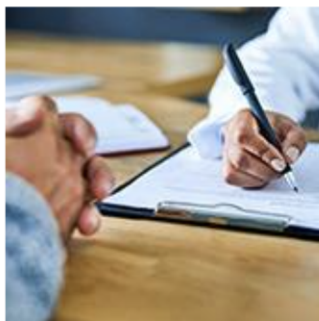
Task Force Clozapine



ansm

< Retour

ACTUALITÉS > SURVEILLANCE > PHARMACOVIGILANCE > CLOZAPINE : UNE PRESCRIPTION INITIALE DÉSORMAIS POSSIBLE EN VILLE



PUBLIÉ LE 28/03/2025

Clozapine : une prescription initiale désormais possible en ville

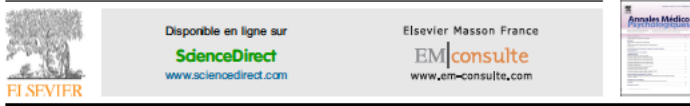


À compter du 1^{er} avril 2025, la prescription de la clozapine (Leponex et génériques), un antipsychotique, pourra être initiée par les spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie exerçant en ville comme à l'hôpital.

Nous modifions les conditions de prescription et délivrance de ce médicament et supprimons l'obligation de la prescription initiale annuelle hospitalière, dans le but d'améliorer l'accès des patients à ce traitement.

Task Force Clozapine française – juillet 2024

Annales Médico-Psychologiques xxx (2024) xxx–xxx



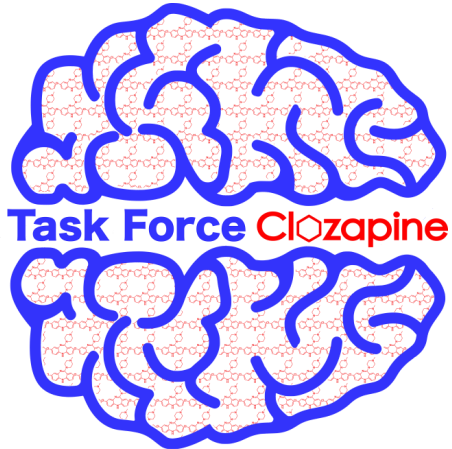
Article original

Surveillance hématologique de la clozapine : les temps sont-ils venus d'assouplir les règles ?

Clozapine monitoring: Have the times come for changing the rules?

Hélène Verdoux^{a,*}, Alexis Lepetit^{b,c,d} pour la

Task Force Clozapine



Communiqué inter-CNP et inter-sociétés savantes et associations de personnes concernées

Propositions de modification des règles de prescription et de surveillance de la Clozapine

2. Assouplir la surveillance hématologique

- *1^{ère} année de traitement*
 - o Maintien de la surveillance hématologique hebdomadaire les 18 premières semaines
 - o Maintien de la surveillance hématologique mensuelle
- *2^{ème} année de traitement*
 - o Surveillance hématologique trimestrielle si pas de neutropénie sévère au cours de la 1^{ère} année
- *Après la 2^{ème} année de traitement*
 - o Surveillance hématologique annuelle chez les patients n'ayant pas eu d'épisode de neutropénie sévère au cours des deux 1^{ère} années



3. Adapter les normes pour la neutropénie bénigne ethnique

- Sur le modèle de l'adaptation déjà effective dans d'autres pays, arrêt de la clozapine si neutrophiles < 1000/mm³ au lieu de < 1500/mm³



Système européen de réglementation des médicaments

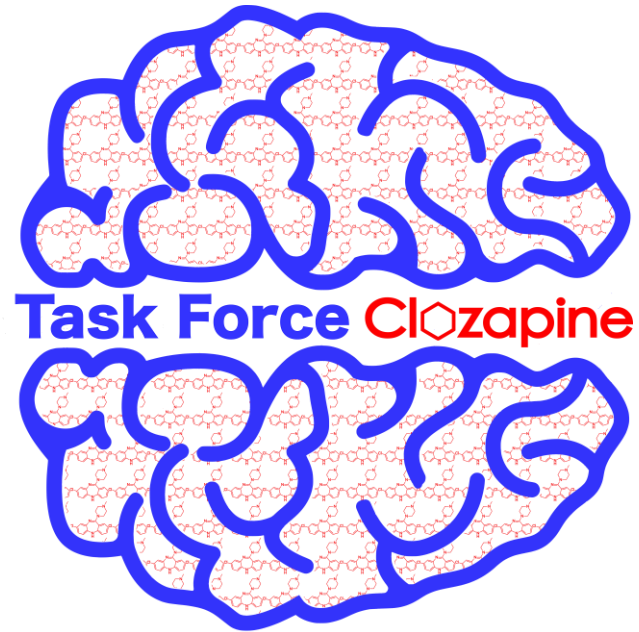
→ European Medicines Agency

- › 27 pays de l'UE
- › Islande, Lichtenstein, Norvège

→ 456 millions d'habitants



European Clozapine Task Force – Septembre 2025



France

co-coordonnateurs

Hélène VERDOUX & Alexis LEPETIT



Europe

co-coordonnateurs

Hélène VERDOUX & Raphael SCHULTE

European Clozapine Task Force - janvier 2025

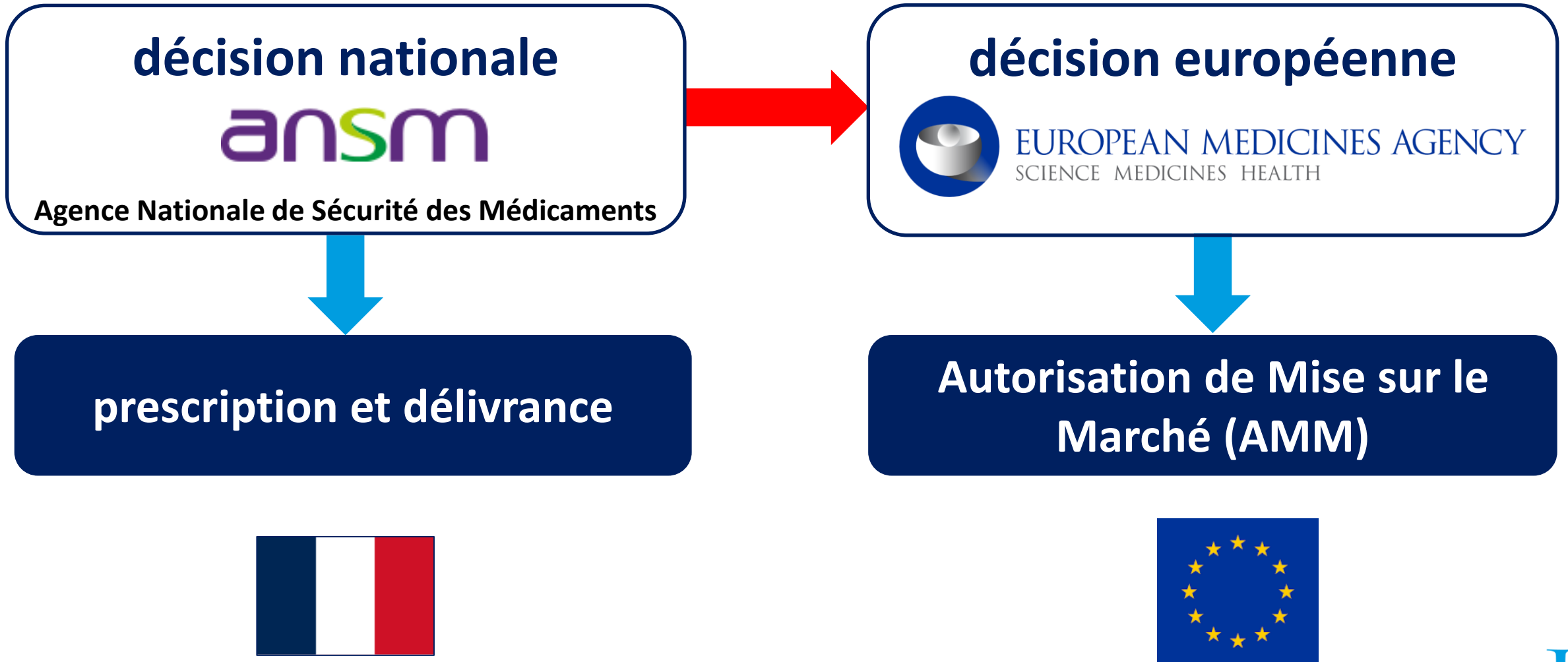
The time has come for revising the rules of clozapine blood monitoring in Europe. A joint expert statement from the European Clozapine Task Force

Hélène Verdoux¹, Robert A. Bittner², Alkomiet Hasan^{3,4}, Mishal Qubad², Elias Wagner^{3,5}, Alexis Lepetit^{6,7,8}, Manuel Arrojo-Romero⁹, Christian Bachmann¹⁰, Marieke Beex-Oosterhuis¹¹, Jan Bogers¹², Andreja Celofiga¹³, Dan Cohen^{14,15}, Domenico de Berardis¹⁶, Marc de Hert^{17,18,19,20}, Carlos de Las Cuevas²¹, Bjørn H. Ebdrup^{22,23}, Konstantinos N. Fountoulakis²⁴, Daniel Guinart^{25,26,27}, Dolores Keating²⁸, Miloslav Kopeček^{29,30}, John Lally^{31,32,33}, Judit Lazáry³⁴, Jurjen J. Luykx^{35,36,37,38}, Olalla Maronas Amigo^{39,40,41,42}, Espen Molden^{43,44}, Jimmi Nielsen⁴⁵, Brian O'Donoghue^{46,47}, Pierre Oswald⁴⁸, Flavian S. Radulescu⁴⁹, Christopher Rohde^{50,51}, Marina Sagud^{52,53}, Emilio J. Sanz^{54,55}, Ivona Šimunović Filipčić^{56,57}, Iris E. Sommer⁵⁸, Heidi Taipale^{59,60,61}, Jari Tiihonen^{59,60,62}, Heli Tuppurainen⁵⁹, Selene Veerman^{63,64}, Alina Wilkowska⁶⁵, Edoardo Spina⁶⁶ and Peter Schulte^{64,67}

Table 1. European Clozapine Task Force proposals for new clozapine blood monitoring rules in countries under European Medicines Agency regulation

	Current SPC ¹	Proposals ²
Mandatory routine blood monitoring schedule	WBC ³ and ANC ⁴ ◦ baseline before initiation ◦ weekly for 18 weeks after initiation ◦ then monthly irrespective of treatment duration	First 12 months ANC ◦ baseline before initiation ◦ weekly for 18 weeks after initiation ◦ then monthly for 34 weeks After 12 months ⁵ ◦ ANC every 12 weeks if no history of leukopenia or neutropenia during the first year After 24 months ⁵ ◦ yearly ANC if no history of leukopenia or neutropenia during two years
Standard thresholds for Initiation/continuation	◦ ANC $\geq 2.0 \times 10^9/L$ ◦ WBC $\geq 3.5 \times 10^9/L$	◦ ANC $\geq 1.5 \times 10^9$ per L⁶
Monitoring twice a week	◦ ANC $1.5\text{--}2 \times 10^9/L$ ◦ WBC $3.0\text{--}3.5 \times 10^9/L$	◦ ANC $1.0\text{--}1.5 \times 10^9/L$⁶
Discontinuation (red)	◦ ANC $< 1.5 \times 10^9/L$ ◦ WBC $< 3.0 \times 10^9/L$	◦ ANC $< 1.0 \times 10^9$ per L⁶
BEN ⁷ adjusted thresholds for Initiation/continuation		◦ ANC $\geq 1.0 \times 10^9$ per L⁶
Monitoring twice a week		◦ ANC $0.5\text{--}1.0 \times 10^9$ per L⁶
Discontinuation		◦ ANC $< 0.5 \times 10^9$ per L⁶
Monitoring schedule after clozapine interruption	interruption > 3 days and < 4 weeks ◦ weekly for 6 weeks then monthly interruption > 4 weeks ◦ weekly for 18 weeks then monthly	irrespective of the duration of interruption ◦ no need to resume weekly schedule if no history of neutropenia during two cumulative years of monitoring

Assouplir les règles de surveillance : qui décide quoi ?



Processus de réévaluation de l'AMM européen de la clozapine



ansm

04/12/24

**signal sur le risque
d'agranulocytose/neutropénie**

- données de la littérature
- avis Clozapine Task Force
- autres autorités de santé (FDA)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/12/24

confirmation du signal



Titulaires de l'AMM

1^{er} semestre 2025

Periodic Safety Update Report (PSUR)

Processus de réévaluation de l'AMM européen de la clozapine



ansm

04/12/24

**signal sur le risque
d'agranulocytose/neutropénie**

- données de la littérature
- avis Clozapine Task Force
- autres autorités de santé (FDA)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

19/12/24

confirmation du signal



Titulaires de l'AMM

1^{er} semestre 2025

Periodic Safety Update Report (PSUR)



EMA PRAC

Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

10/07/25



**révision des recommandations
de surveillance hématologique**



Nouvel AMM européen de la clozapine : 8 septembre 2025



- Les médicaments et moi
- Qui sommes-nous ? About us
- Actualités
- Bulletin officiel des actes, décisions et avis
- Disponibilité des produits de santé
- Vos démarches
- Documents de référence
- Informations de sécurité
- Dossiers thématiques
- Espace presse



[< Retour](#) [INFORMATIONS DE SÉCURITÉ](#) > [CLOZAPINE \(LEPONEX ET SES GÉNÉRIQUES\) : MISE À JOU...](#)

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

RISQUES MÉDICAMENTEUX - MÉDICAMENTS - PUBLIÉ LE 08/09/2025



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)

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)	+
Mise à jour des modalités de surveillance des PNN	+
Actions à mettre en place en fonction de la valeur des PNN	+
Recommandations pour la surveillance des PNN lors de la reprise de la clozapine après une interruption de traitement pour des raisons non hématologiques	+



Nouvelles règles de surveillance hématologique de la clozapine

	AMM antérieure	AMM révisée
Surveillance hématologique obligatoire	Leucocytes et neutrophiles ○ avant initiation ○ Hebdomadaire 18 semaines ○ Mensuelle tout le traitement	Neutrophiles exclusivement <i>1^{ère} année de traitement</i> ○ avant initiation ○ Hebdomadaire pendant 18 semaines ○ Mensuelle pendant 34 semaines Après 12 mois ○ Toutes les 12 semaines si pas de neutropénie au cours de la 1^{ère} année Après 24 mois ○ Annuelle si pas de neutropénie au cours des deux ans

Nouvelles règles de surveillance hématologique de la clozapine

Seuils standards	AMM antérieure	AMM révisée
Initiation/maintien	○ Neutrophiles $\geq 2.0 \times 10^9/L$ ○ Leucocytes $\geq 3.5 \times 10^9/L$	○ Neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$
Surveillance bi-hebdomadaire	○ Neutrophiles $1.5-2 \times 10^9/L$ ○ Leucocytes $3.0-3.5 \times 10^9/L$	○ Neutrophiles $1.0-1.5 \times 10^9/L$
Arrêt	○ Neutrophiles $< 1.5 \times 10^9/L$ ○ Leucocytes $< 3.0 \times 10^9/L$	○ Neutrophiles $< 1.0 \times 10^9/L$

Nouvelles règles de surveillance hématologique de la clozapine

Seuils ajustés NEB	AMM antérieure	AMM révisée
Initiation/maintien	○ Neutrophiles $\geq 2.0 \times 10^9/L$ ○ Leucocytes $\geq 3.5 \times 10^9/L$	○ Neutrophiles $\geq 1.0 \times 10^9/L$
Surveillance bi-hebdomadaire	○ Neutrophiles $1.5-2 \times 10^9/L$ ○ Leucocytes $3.0-3.5 \times 10^9/L$	○ Neutrophiles $0.5-1.0 \times 10^9/L$
Arrêt	○ Neutrophiles $< 1.5 \times 10^9/L$ ○ Leucocytes $< 3.0 \times 10^9/L$	○ Neutrophiles $< 0.5 \times 10^9/L$

Nouvelles règles de surveillance hématologique de la clozapine

	AMM antérieure	AMM révisée
interruption	interruption > 3 jours et < 4 semaines ○ Hebdomadaire 6 semaines puis mensuelle interruption > 4 semaines ○ Hebdomadaire 18 semaines puis mensuelle	Si traitement > 2 ans sans neutropénie et si arrêt non lié à un épisode de neutropénie, quelle que soit la durée de l'interruption ○ reprise du rythme antérieur, pas de nécessité de revenir à un rythme hebdomadaire Si traitement > 18 semaines et < 2 ans, ou si épisode de neutropénie interruption > 3 jours et < 4 semaines ○ Hebdomadaire 6 semaines puis mensuelle interruption > 4 semaines ○ Hebdomadaire 18 semaines puis mensuelle

Nouvelles règles de surveillance hématologique de la clozapine

	AMM antérieure	AMM révisée
Facteurs de risque		Une surveillance supplémentaire des neutrophiles peut être envisagée chez les patients âgés, ou avec un traitement concomitant avec de l'acide valproïque , en particulier à l'initiation du traitement

clozapine en Europe : un nouvel espoir !

→ European Medicines Agency

- › 27 pays de l'UE
- › Islande, Lichtenstein, Norvège

→ 456 millions d'habitants

- › 1 à 1,5 millions potentiellement concernés par les règles de surveillance de la clozapine

