



25.Sep.2026

Communication importante relative à la sécurité des médicaments

Clozapine: recommandations mises à jour visant à contrôler systématiquement la numération formule sanguine afin d'évaluer le risque d'agranulocytose

À l'attention des professionnels de santé,

Les titulaires d'autorisation de mise sur le marché des médicaments contenant de la clozapine ont convenu avec Swissmedic de vous informer de ce qui suit:

Résumé

La clozapine augmente le risque de survenue d'une neutropénie et d'une agranulocytose. Pour minimiser ce risque, il est nécessaire d'effectuer régulièrement des contrôles de la numération formule sanguine (différentiel). Les nouvelles données disponibles ont entraîné une mise à jour des recommandations concernant les contrôles de la formule sanguine:

- Dans le futur, il faudra surveiller la numération formule sanguine à l'aide du nombre absolu de neutrophiles (absolute neutrophil count, ANC), car cette valeur est plus pertinente pour détecter une neutropénie ou une agranulocytose que la numération leucocytaire.
- Le seuil d'ANC pour commencer un traitement par la clozapine a été abaissé à $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$).
- Pour les patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique, des recommandations détaillées ont été définies. Chez ces patients, le traitement par la clozapine peut être instauré lorsque la numération leucocytaire (NLE) est $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).
- Les intervalles des contrôles sont adaptés conformément aux données disponibles.
- Dans certaines conditions, une réexposition à la clozapine est possible après une neutropénie légère.
- Comme auparavant, les patients doivent être informés des signes et symptômes de l'agranulocytose (notamment les infections et les symptômes de type grippal) et ils doivent consulter immédiatement leur médecin si nécessaire. En cas d'apparition de ces symptômes, il convient de déterminer immédiatement le taux d'ANC.

Contexte

La clozapine est un antipsychotique atypique indiqué dans le traitement de la schizophrénie réfractaire et, en cas d'échec du traitement conventionnel, dans le traitement des psychoses associées à la maladie de Parkinson. Ce médicament est aussi indiqué pour réduire à long terme les comportements suicidaires récurrents chez les patients atteints de schizophrénie et de trouble schizo-affectif.

L'agranulocytose est un risque connu, potentiellement mortel, associé à l'utilisation de la clozapine. La surveillance hématologique périodique permet de détecter les modifications de la numération formule sanguine à un stade précoce et ainsi de minimiser les risques.

Dans l'UE, les recommandations visant à contrôler systématiquement la numération formule sanguine ont été mises à jour. Swissmedic a aussi réévalué le risque et est arrivé à la même conclusion, notamment qu'il fallait adapter les recommandations relatives au contrôle de la numération formule sanguine.

De nouvelles données issues des publications scientifiques indiquent que, bien qu'une neutropénie/agranulocytose liée à la clozapine puisse survenir à tout moment du traitement, elle est principalement observée au cours de la première année, avec une incidence maximale lors des 18 premières semaines de traitement. Après ce délai, l'incidence diminue et continue de baisser régulièrement après deux ans de traitement chez les patients n'ayant pas connu d'épisode de neutropénie auparavant. Lors d'une méta-analyse exhaustive (Myles et al. 2018)¹, qui a porté sur les données de 108 études auprès de plus de 450 000 patients traités par la clozapine, il a été démontré que l'incidence la plus élevée de neutropénies sévères avait été enregistrée au cours du premier mois de traitement, 89% de l'ensemble des événements ayant été constatés dans les 24 premiers mois, avec seulement une légère augmentation jusqu'au 36^e mois et plus tard. L'incidence de la neutropénie liée 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 et en Nouvelle-Zélande (Northwood et al. 2024)² a analysé les données de 26 630 patients traités par la clozapine sur une période de 32 ans (1990-2022). Cette étude a prouvé que l'incidence cumulée des neutropénies sévères ayant entraîné l'arrêt du traitement était de 0,9% après 18 semaines et de 1,4% après 2 ans chez les patients n'ayant jamais été traités par la clozapine préalablement (n=15 973). Le taux d'incidence hebdomadaire des neutropénies graves entraînant l'arrêt du traitement a atteint son maximum après 9 semaines (0,128%) et a baissé pour atteindre une moyenne mobile hebdomadaire de 0,001% à la fin de la période de 2 ans.

Ces résultats sont aussi confirmés par des analyses issues de registres au Royaume-Uni et en Irlande (Atkin et al. 1996)³ qui ont été menées auprès de plus de 6 300 patients participant à un programme national de surveillance de la clozapine. Elles montrent que l'incidence de l'agranulocytose est la plus élevée au cours des 6 à 18 premières semaines de traitement; ce phénomène est aussi confirmé par des données provenant du Chili (Mena et al. 2019)⁴. Cette étude, qui s'appuie sur les données d'un registre national de pharmacovigilance portant sur plus de 5 000 personnes au Chili ayant commencé un traitement par la clozapine, a permis de montrer que 87,9% des cas de neutropénie sévère sont survenus au cours des 18 premières semaines.

Mesures et consignes destinées aux professionnels

À partir des données disponibles, il est désormais recommandé de contrôler la numération formule leucocytaire en mesurant le nombre absolu de neutrophiles (ANC) au lieu de déterminer le nombre total de leucocytes, méthode utilisée jusqu'à présent, car le ANC est plus pertinent pour évaluer le risque de neutropénie/agranulocytose.

De nouveaux valeurs seuils d'ANC s'appliquent: dans la population générale, l'utilisation de la clozapine doit être limitée aux patients présentant un ANC initial $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) et, chez les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne, aux patients présentant un ANC $> 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$). La réduction des valeurs seuils d'ANC pour les patients présentant une neutropénie

1 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. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Aug;138(2):101-109. doi: 10.1111/acps.12898. Epub 2018 May 21. PMID: 29786829.

2 Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2024

3 Atkin K, Kendall F, Gould D, Freeman H, Liberman J, O'Sullivan D. Neutropenia and agranulocytosis in patients receiving clozapine in the UK and Ireland. *Br J Psychiatry*. 1996 Oct;169(4):483-8. doi: 10.1192/bjp.169.4.483. PMID: 8894200.

4 Mena CI, Nachar RA, Crossley NA, González-Valderrama AA. Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019 Sep;34(5):257-263. doi: 10.1097/YIC.0000000000000270. PMID: 31094900.

bénigne d'origine ethnique ne compromet pas leur sécurité et contribue à éviter une interruption inutile du traitement.

Les intervalles des contrôles ont été adaptés conformément aux connaissances scientifiques actuelles.

Valeurs seuils d'ANC mises à jour:

- Le traitement par la clozapine n'est recommandé que chez les patients présentant un nombre absolu de neutrophiles (ANC) $\geq 1\,500/\text{mm}^3$ ($\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$) et chez les patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique confirmée avec un ANC $\geq 1\,000/\text{mm}^3$ ($\geq 1,0 \times 10^9/\text{l}$).
- Les valeurs seuils d'ANC pour l'instauration et la continuation du traitement ont été modifiées conformément aux définitions classiques de la neutropénie légère (ANC 1 000–1 500/ mm^3), modérée (ANC 500–999/ mm^3) et sévère (ANC <500/ mm^3).

Intervalles de contrôles mises à jour:

Tableau 1: Le taux d'ANC du patient doit être contrôlé comme suit:

Contrôles de l'ANC en fonction de la durée du traitement*	
Durée du traitement	Intervalle des contrôles
0–18 semaines	Hebdomadaire
>18 semaines – 52 semaines	Mensuel
>52 semaines – 24 mois	Toutes les 12 semaines
>24 mois	Annuel

* Ces recommandations s'appliquent seulement si aucun épisode de neutropénie n'est survenu au cours de l'intervalle concerné.

- Les patients sont informés, à chaque consultation, qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin dès l'apparition de premiers signes ou symptômes d'infection. En cas d'apparition de ces symptômes, il convient de déterminer immédiatement le taux d'ANC

Mesures à prendre en fonction des taux d'ANC:

- Si le nombre d'ANC est inférieur à 1 000/ mm^3 ($<1,0 \times 10^9/\text{l}$), le traitement doit être immédiatement interrompu et ne doit pas être repris. Chez les patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique confirmée, la valeur seuil d'ANC correspondante est de: <500/ mm^3 ($<0,5 \times 10^9/\text{l}$). La numération formule sanguine doit être contrôlée quotidiennement jusqu'à ce qu'elle revienne à la normale.
- Chez les patients atteints d'une neutropénie légère (1 000–1 500/ mm^3 [$1,0\text{--}1,5 \times 10^9/\text{l}$] ou 500–1 000/ mm^3 [$0,5\text{--}1,0 \times 10^9/\text{l}$] chez les patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique), la valeur d'ANC doit être contrôlée deux fois par semaine jusqu'à stabilisation, puis une fois par mois pendant toute la durée du traitement.

Tableau 2: Mesures à prendre en fonction des taux d'ANC:

Nombre de granulocytes neutrophiles ANC/mm^3 (/l)		Mesures nécessaires
Population générale	Patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique	
$\geq 1\,500$ ($\geq 1,5 \times 10^9$)	$\geq 1\,000$ ($\geq 1,0 \times 10^9$)	Continuation du traitement par la clozapine
1 000–1 500 ($1,0\text{--}1,5 \times 10^9$)	500–999 ($0,5\text{--}0,9 \times 10^9$)	Continuation du traitement par la clozapine avec un contrôle de la

		numération formule sanguine deux fois par semaine jusqu'à stabilisation ou jusqu'à augmentation du nombre de granulocytes neutrophiles, ensuite contrôle mensuel pendant toute la durée du traitement.
<1 000 ($<1,0 \times 10^9$)	<500 ($<0,5 \times 10^9$)	Arrêt immédiat du traitement par la clozapine, contrôle quotidien de la numération formule sanguine jusqu'à sa normalisation, surveillance des infections. Ne pas réexposer le patient.

Recommandations concernant la surveillance d'ANC lors de la reprise d'un traitement par la clozapine après une interruption pour des raisons non hématologiques:

- Les patients stables (≥ 2 ans de traitement) ne présentant pas de neutropénie peuvent reprendre leur schéma thérapeutique antérieur, indépendamment de la durée de l'interruption.
- Les patients ayant déjà présenté une neutropénie (légère) ou ayant suivi un traitement de courte durée (entre 18 semaines et 2 ans) doivent être surveillés attentivement après des interruptions de ≥ 3 jours, mais inférieures à 4 semaines.
- Chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant ≥ 4 semaines, une surveillance hebdomadaire et un nouveau titrage de la posologie sont nécessaires, indépendamment de la durée du traitement précédent et de la présence ou absence d'une neutropénie légère antérieure.
- Chez les patients ayant été traités par la clozapine pendant ≤ 18 semaines, la numération formule sanguine doit être contrôlée à nouveau chaque semaine pendant 18 semaines après l'interruption du traitement, ensuite chaque mois.

Les informations produites de tous les médicaments contenant de la clozapine sont en cours de révision afin de refléter les nouvelles recommandations relatives aux valeurs seuils d'ANC et la fréquence de contrôle adaptée en fonction du risque d'agranulocytose liée à la clozapine.

Les informations sur les médicaments mises à jour sont publiées sur www.swissmedicinfo-pro.ch.

Signalement des effets indésirables

Pour signaler des effets indésirables des médicaments (EIM), Swissmedic recommande d'utiliser le portail de signalement Electronic Vigilance System (EIViS) développé à cet effet. Toutes les informations nécessaires à ce sujet sont disponibles sur www.swissmedic.ch.

Coordonnées des titulaires d'autorisation de mise sur le marché

Si vous avez d'autres questions ou si vous avez besoin d'informations complémentaires, veuillez contacter les titulaires d'autorisation de mise sur le marché mentionnés ci-dessous.

Titulaires d'autorisation de mise sur le marché concernés

Médicament	Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.	Contact
• N° de référence 37491, Leponex 25 mg, comprimés • N° de référence 37491, Leponex 100 mg, comprimés • N° de référence 68560 Clozapin Viatris 25 mg, comprimés • N° de référence 68560 Clozapin Viatris 100 mg, comprimés	Viatris Pharma GmbH Turmstrasse 24 CH-6312 Steinhausen	Tél. +41 768 55 55 Pour toute information médicale, veuillez contacter: medinfo.ch@viatris.com Signalement des effets indésirables des médicaments: pv.switzerland@viatris.com
• N° de référence 66937 Clozapin Mepha 25 mg, comprimés • N° de référence 66937 Clozapin Mepha 100 mg, comprimés • N° de référence 66937 Clozapin Mepha 200 mg, comprimés	Teva Pharma SA Kirschgartenstrasse 14 CH-4051 Bâle	Pour toute information médicale, veuillez contacter: medizinschweiz@mepha.ch Tél.: 0800 00 55 88 Signalement des effets indésirables des médicaments: pharmacovigilance@tevapharma.ch
• N° de référence 55696 Clopin eco 25, Comprimés • N° de référence 55696 Clopin eco 100, comprimés	Sandoz Pharmaceuticals AG Suurstoffi 14 6343 Rotkreuz	Tél. +41 61 547 03 00 Pour toute information médicale, veuillez contacter: Medwiss.switzerland@sandoz.com Signalement des effets indésirables des médicaments: adverse.event.switzerland@sandoz.com