



**HAL**  
open science

# Risk of clozapine induced neutropenia between 2015 and 2017 in Brittany: an epidemiological study

Sylvain Creton

► **To cite this version:**

Sylvain Creton. Risk of clozapine induced neutropenia between 2015 and 2017 in Brittany: an epidemiological study. Sciences du Vivant [q-bio]. 2019. dumas-02563327

**HAL Id: dumas-02563327**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02563327>**

Submitted on 10 May 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



**THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1**

*sous le sceau de l'Université Bretagne Loire*

Thèse en vue du

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée par

**Sylvain CRETON**

Née le 20 janvier 1991 à Mont-Saint-Aignan (76)

---

**Risque de  
neutropénie  
secondaire à la  
prescription de  
clozapine entre 2015  
et 2017 en région  
Bretagne : étude  
épidémiologique.**

**Risk of clozapine induced  
neutropenia between 2015 and  
2017 in Brittany : an  
epidemiological study.**

**Thèse soutenue à Rennes  
Le 16 octobre 2019**

Devant le jury composé de :

**Dominique DRAPIER**

Professeur de psychiatrie adulte à l'Université  
Rennes 1 / *Président*

**Thierry LAMY DE LA CHAPELLE**

Professeur d'hématologie clinique à l'Université  
Rennes 1 / *Juge*

**Gabriel ROBERT**

Maître de conférences en psychiatrie adulte à  
l'Université Rennes 1 / *Juge*

**Clément LOZACHMEUR**

Praticien hospitalier en psychiatrie adulte au  
Centre hospitalier Guillaume Régnier / *Juge*

**Sophie BLEHER**

Praticien hospitalier en psychiatrie adulte au  
Centre hospitalier Guillaume Régnier / *Directrice  
de thèse*



## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

Nom Prénom	Sous-section CNU
ANNE-GALIBERT Marie-Dominique	Biochimie et biologie moléculaire
BARDOU-JACQUET Edouard	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BELAUD-ROTUREAU Marc-Antoine	Histologie, embryologie et cytogénétique
BELLISSANT Eric	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
BELOEIL Hélène	Anesthésiologie-réanimation; médecine d'urgence
BENDAVID Claude	Biochimie et biologie moléculaire
BENSALAH Karim	Urologie
BEUCHEE Alain	Pédiatrie
BONAN Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
BONNET Fabrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques, gynécologie médicale
BOUDJEMA Karim	Chirurgie générale
BOUGET Jacques (Professeur des Universités en surnombre)	Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
BOUGUEN Guillaume	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BOURGUET Patrick (Professeur des Universités Emérite)	Biophysique et médecine nucléaire
BRASSIER Gilles	Neurochirurgie
BRETAGNE Jean-François (Professeur des Universités Emérite)	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BRISSOT Pierre (Professeur des Universités Emérite)	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
CARRE François	Physiologie
CATROS Véronique	Biologie cellulaire
CATTOIR Vincent	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
CHALES Gérard (Professeur des Universités Emérite)	Rhumatologie
CORBINEAU Hervé	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
CUGGIA Marc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DARNAULT Pierre	Anatomie
DAUBERT Jean-Claude (Professeur des Universités Emérite)	Cardiologie
DAVID Véronique	Biochimie et biologie moléculaire
DAYAN Jacques (Professeur associé)	Pédopsychiatrie, addictologie

DE CREVOISIER Renaud	Cancérologie, radiothérapie
DECAUX Olivier	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie
DESRUES Benoît	Pneumologie, addictologie
DEUGNIER Yves (Professeur des Universités en surnombre, Consultanat)	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
DONAL Erwan	Cardiologie
DRAPIER Dominique	Psychiatrie d'adultes, addictologie
DUPUY Alain	Dermato-vénéréologie
ECOFFEY Claude	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
EDAN Gilles	Neurologie
FERRE Jean-Christophe	Radiologie et imagerie Médecine
FEST Thierry	Hématologie, transfusion
FLECHER Erwan	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
FREMOND Benjamin	Chirurgie infantile
GANDEMER Virginie	Pédiatrie
GANDON Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GANGNEUX Jean-Pierre	Parasitologie et mycologie
GARIN Etienne	Biophysique et médecine nucléaire
GAUVRIT Jean-Yves	Radiologie et imagerie Médecine
GODEY Benoît	Oto-rhino-laryngologie
GUGGENBUHL Pascal	Rhumatologie
GUIGUEN Claude (Professeur des Universités Emérite)	Parasitologie et mycologie
GUILLÉ François	Urologie
GUYADER Dominique	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
HAEGELEN Claire	Anatomie
HOUOT Roch	Hématologie, transfusion
HUSSON Jean-Louis (Professeur des Universités Emérite)	Chirurgie orthopédique et traumatologique
HUTEN Denis (Professeur des Universités Emérite)	Chirurgie orthopédique et traumatologique
JEGO Patrick	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie
JEGOUX Franck	Oto-rhino-laryngologie
JOUNEAU Stéphane	Pneumologie, addictologie
KAYAL Samer	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
KERBRAT Pierre, RETRAITE	Cancérologie, radiothérapie

LAMY DE LA CHAPELLE Thierry	Hématologie, transfusion
LAVIOLLE Bruno	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
LAVOUE Vincent	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
LE BRETON Hervé	Cardiologie
LE GUEUT Mariannick (Professeur des Universités en surnombre, Consultanat)	Médecine légale et droit de la santé
LE TULZO Yves	Réanimation, médecine d'urgence
LECLERCQ Christophe	Cardiologie
LEDERLIN Mathieu	Radiologie et imagerie Médecine
LEGUERRIER Alain (Professeur des Universités Emérite)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
LEJEUNE Florence	Biophysique et médecine nucléaire
LEVEQUE Jean	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
LIEVRE Astrid	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
MABO Philippe	Cardiologie
MAHE Guillaume	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
MALLEDANT Yannick (Professeur des Universités Emérite)	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
MENER Eric (Professeur associé)	Médecine générale
MEUNIER Bernard	Chirurgie digestive
MICHELET Christian (Professeur des Universités en surnombre)	Maladies infectieuses, maladies tropicales
MOIRAND Romain	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
MORANDI Xavier	Anatomie
MOREL Vincent (Professeur associé)	Epistémologie clinique
MOSSER Jean	Biochimie et biologie moléculaire
MOURIAUX Frédéric	Ophthalmologie
MYHIE Didier (Professeur associé)	Médecine générale
ODENT Sylvie	Génétique
OGER Emmanuel	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
PARIS Christophe	Médecine et santé au travail
PERDRIGER Aleth	Rhumatologie
PLADYS Patrick	Pédiatrie
RAVEL Célia	Histologie, embryologie et cytogénétique

REVEST Matthieu	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RICHARD de LATOUR Bertrand (Professeur associé)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIFFAUD Laurent	Neurochirurgie
RIOUX-LECLERCQ Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
ROBERT-GANGNEUX Florence	Parasitologie et mycologie
ROPARS Mickaël	Chirurgie orthopédique et traumatologique
SAINT-JAMES Hervé	Biophysique et médecine nucléaire
SAULEAU Paul	Physiologie
SEGUIN Philippe	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence
SEMANA Gilbert	Immunologie
SIPROUDHIS Laurent	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
SOMME Dominique	Médecine interne, gériatrie et biologie du vieillissement, addictologie
SOULAT Louis (Professeur associé)	Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
SULPICE Laurent	Chirurgie générale
TADIÉ Jean Marc	Réanimation, médecine d'urgence
TARTE Karin	Immunologie
TATTEVIN Pierre	Maladies infectieuses, maladies tropicales
TATTEVIN-FABLET Françoise (Professeur associé)	Médecine générale
THIBAUT Ronan	Nutrition
THIBAUT Vincent	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
THOMAZEAU Hervé	Chirurgie orthopédique et traumatologique
TORDJMAN Sylvie	Pédopsychiatrie, addictologie
VERHOYE Jean-Philippe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
VERIN Marc	Neurologie
VIEL Jean-François	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VIGNEAU Cécile	Néphrologie
VIOLAS Philippe	Chirurgie infantile
WATIER Eric	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
WODEY Eric	Anesthésiologie-réanimation, médecine d'urgence

## MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

Nom Prénom	Sous-section CNU
ALLORY Emmanuel (Maître de conférences associé des universités de MG)	Médecine générale
AME-THOMAS Patricia	Immunologie
AMIOT Laurence (Baruch)	Hématologie, transfusion
ANSELMi Amédéo	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BEGUE Jean-Marc	Physiologie
BERTHEUIL Nicolas	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie
BOUSSEMART Lise	Dermato-vénéréologie
CABILLIC Florian	Biologie cellulaire
CAUBET Alain	Médecine et santé au travail
CHHOR-QUENIART Sidonie (Maître de conférences associé des universités de MG)	Médecine générale
DAMERON Olivier	Informatique
DE TAYRAC Marie	Biochimie et biologie moléculaire
DEGEILH Brigitte	Parasitologie et mycologie
DROITCOURT Catherine	Dermato-vénéréologie
DUBOURG Christèle	Biochimie et biologie moléculaire
DUGAY Frédéric	Histologie, embryologie et cytogénétique
EDELIN Julien	Cancérologie, radiothérapie
FIQUET Laure (Maître de conférences associé des universités de MG)	Médecine générale
GARLANTEZEC Ronan	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GOUIN Isabelle épouse THIBAUT	Hématologie, transfusion
GUILLET Benoit	Hématologie, transfusion
JAILLARD Sylvie	Histologie, embryologie et cytogénétique
KALADJI Adrien	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
LAVENU Audrey	Sciences physico-chimiques et technologies pharmaceutiques
LE GALL François	Anatomie et cytologie pathologiques
LEMAITRE Florian	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MARTINS Pedro Raphaël	Cardiologie
MATHIEU-SANQUER Romain	Urologie
MENARD Cédric	Immunologie

MOREAU Caroline	Biochimie et biologie moléculaire
MOUSSOUNI Fouzia	Informatique
NAUDET Florian	Thérapeutique, médecine d'urgence, addictologie
PANGAULT Céline	Hématologie, transfusion
RENAUT Pierrick (Maître de conférences associé des universités de MG)	Médecine générale
ROBERT Gabriel	Psychiatrie d'adultes, addictologie
SCHNELL Frédéric	Physiologie
THEAUDIN Marie épouse SALIOU	Neurologie
TURLIN Bruno	Anatomie et cytologie pathologiques
VERDIER Marie-Clémence (Lorne)	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
ZIELINSKI Agata	

## REMERCIEMENTS

---

**Monsieur le Professeur DRAPIER**, pour avoir accepté de présider cette thèse, qu'il trouve en ces mots l'expression de ma gratitude pour l'ensemble des enseignements qui ont pu m'être prodigués au cours de ma formation.

**Monsieur le Professeur LAMY DE LA CHAPELLE**, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et me faire l'honneur de juger mon travail, qu'il soit assuré de mon respect et de ma reconnaissance.

**Monsieur le Docteur ROBERT**, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse et d'apprécier mon travail, ainsi que pour tout ce qu'il a pu m'apporter durant mon internat, qu'il soit assuré de mon respect.

**Monsieur le Docteur LOZACHMEUR**, pour avoir accepté de faire partie du jury de cette thèse, pour donner son avis éclairé sur mon travail, pour l'encadrement exemplaire que j'ai eu durant mon internat, et pour m'accueillir comme assistant dans son unité, qu'il trouve ici l'expression de mon admiration.

**Madame le Docteur BLEHER**, pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour avoir su m'apporter soutien et conseils avisés, pour l'encadrement exemplaire dont j'ai pu bénéficier au sein de son unité et pour la gentillesse dont elle a pu faire preuve à mon égard durant mon internat, qu'elle puisse reconnaître ici mon respect et mon admiration.

## REMERCIEMENTS

---

Merci Alice pour le soutien infaillible que tu as pu m'apporter. Ta patience, ta tolérance ainsi que tes précieuses remarques m'ont permis d'accomplir ce travail. Ton amour et ton soutien sont un pilier irremplaçable de ma vie.

Merci à ma famille proche, Maman, Arnaud, Stéphane. Les moments de rassemblement ont beau être rares, ils sont appréciés. Une pensée toute particulière à Papa qui aurait dû être présent à la soutenance ; j'espère que de là où tu regardes la vue est imprenable.

Merci à tous mes amis d'avoir su être présents à un moment ou à un autre. Nos souvenirs nous appartiennent et ils sont impérissables. Pierre, mon frère d'une mère différente, tu tiens une place toute particulière. Robin, David, Romain, Lorelei, Justine, Nicolas et tous les autres, c'est grâce à chacun de vous si j'en suis là aujourd'hui.

Merci aux médecins que j'ai pu croiser dans mon parcours et qui ont participé à l'amour que j'ai pour mon travail. Clément et Sophie, l'année que j'ai pu passer à Deniker restera la meilleure année de mon internat même si j'ai l'impression que vous le savez déjà. Jean-Marie, tu as su tout de suite m'accorder de la confiance à Kraepelin et je m'y suis rapidement senti comme chez moi. Sophie, avec une chef comme toi, j'aurais presque pu demander un droit au remord en neurologie. Une pensée également à Laure, Vincent ainsi qu'à toute l'équipe médicale de Saint-Malo qui ont su m'accueillir et tant m'apporter.

Merci aux équipes des différents services que j'ai traversés pour m'avoir permis d'être autonome et de me sentir en confiance. Une pensée pour l'équipe-type de Deniker, pour l'équipe de Kraepelin, pour l'équipe du SPAO, pour l'équipe de Pen Duick, j'espère vous revoir tous très vite.

Merci aux personnes qui ont su me soutenir à travers mon projet musical, qu'elles soient réelles (Baptiste, Nicolas, Matthias, Renat, Paul, Laurent...) ou invisibles.

Une pensée particulière à Franquin, Edel, Solo, Mitchie et Isoa.

## SOMMAIRE

---

<b>RÉSUMÉ</b> .....	<b>12</b>
<b>ABSTRACT</b> .....	<b>13</b>
<b>LISTE DES FIGURES, DES TABLEAUX ET DES ANNEXES</b> .....	<b>14</b>
<b>PRÉAMBULE</b> .....	<b>15</b>
<i>I – La découverte d’une molécule à part</i> .....	<i>15</i>
<i>II – Une molécule atypique</i> .....	<i>16</i>
<i>III – La neutropénie, un risque limitant l’utilisation de la clozapine</i> .....	<i>18</i>
<i>IV – Les règles de surveillance hématologique</i> .....	<i>20</i>
<i>V – Vers une évolution des règles de surveillance hématologique</i> .....	<i>22</i>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>25</b>
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	<b>26</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>28</b>
<i>I – Caractéristiques épidémiologiques de l’échantillon</i> .....	<i>28</i>
<i>II – Incidence de survenue des différents évènements hématologiques</i> .....	<i>28</i>
<i>III – Caractéristiques de la population ayant présenté un évènement hématologique</i> .....	<i>29</i>
<i>IV – Incidence et délai de survenue des leuconeutropénies au sein du groupe Introduction</i> .....	<i>29</i>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>31</b>
<i>I – Analyse et critique des résultats</i> .....	<i>31</i>
<i>II – Forces et limites de l’étude</i> .....	<i>33</i>
<i>III – Perspectives d’un changement des règles de surveillance</i> .....	<i>34</i>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>37</b>
<b>FIGURES ET TABLEAUX</b> .....	<b>38</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>43</b>
<b>DÉFINITIONS &amp; GLOSSAIRE</b> .....	<b>47</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>48</b>

## RÉSUMÉ

---

**Introduction :** La clozapine est la seule molécule à avoir démontré sa supériorité dans la prise en charge de la schizophrénie résistante. Elle induit un risque de neutropénie dont l'incidence avait été sous-estimée lors de sa commercialisation, entraînant la mise en place de règles de surveillance hématologique participant aujourd'hui à sa sous-utilisation. Cette étude a pour objectif d'évaluer ce risque en région Bretagne et d'amener une réflexion autour des règles de prescription.

**Matériel :** Les patients du centre hospitalier Guillaume Rénier traités par clozapine entre 2015 et 2017 ont été inclus. L'âge, le sexe, la posologie de clozapine et les résultats de NFS ont été recueillis. Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de la fréquence de surveillance hématologique : *Mensuel* et *Introduction*.

**Résultats :** 450 patients ont été inclus. L'incidence de la leucopénie était de 0,67%, celle de la neutropénie de 3,11%. Nous n'avons pas mis en évidence d'agranulocytose. 66% des leuconeutropénies sont survenues durant les 18 premières semaines de traitement et 78% durant la première année. 86% des patients ayant présenté une leuconeutropénie n'ont pas arrêté le traitement. 36 patients ont présenté un compte de neutrophiles « normal bas », aucun n'a évolué vers la neutropénie ultérieurement. Le risque de survenue d'une leuconeutropénie était similaire dans le groupe *Mensuel* et *Introduction* et n'était pas corrélé à l'âge, au sexe ou à la posologie de clozapine.

**Conclusion :** Le risque de leuconeutropénie est similaire en Bretagne et dans le reste du monde. La survenue d'une leuconeutropénie ou d'un compte de neutrophiles « normal bas » n'est pas prédictif d'une évolution vers l'agranulocytose, ce qui remet en question les règles de prescription de l'ANSM.

Mots-clés : clozapine, neutropénie, agranulocytose, épidémiologie

## ABSTRACT

---

**Introduction :** Clozapine has proven its superiority in the treatment of resistant schizophrenia. Its use has been limited by the haematologic monitoring and the prescription rules introduced when numerous unexpected neutropenias were noticed upon its commercialization. This study aims at evaluating clozapine induced neutropenia risk in Brittany and bringing a reflexion about these rules. **Methods :** Patients treated with clozapine in hospital Guillaume Rénier between 2015 and 2017 were included. Age, sex, dosage and white blood counts were collected. People were divided into two groups depending on the frequency of the white blood counts : *Monthly* and *Introduction*. **Results :** 450 patients were included. Incidence was 0,67% for leucopenia and 3,11% for neutropenia. No agranulocytosis was found. 66% of leuconeutropenias happened during the first 18 weeks and 78% during the first year. 86% of patients with leuconeutropenia did not stop treatment. 36 people were found to have “low neutrophils” count, none had neutropenia afterwards. Risk of leuconeutropenia was equivalent in *Monthly* and *Introduction* groups and was not associated with age, sexe or clozapine dosage. **Conclusion :** Risk of leuconeutropenia in Brittany is equivalent to the rest of the world. “Low white blood” count or leuconeutropenia do not predict an evolution towards agranulocytosis, questioning the current prescription rules.

Keywords : clozapine, neutropenia, agranulocytosis, epidemiology

## LISTE DES FIGURES, DES TABLEAUX ET DES ANNEXES

---

<b>Figure n°1</b> : Diagramme de flux de l'étude.....	38
<b>Tableau n°1</b> : Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon.....	39
<b>Tableau n°2</b> : Incidence de survenue des différents événements hématologiques .....	40
<b>Tableau n°3</b> : Caractéristiques de la population ayant présenté un événement hématologique .....	41
<b>Tableau n°4</b> : Incidence et délai de survenue d'une leuconéutropénie au sein du groupe <i>Introduction</i> .....	42
<b>Annexe n°1</b> : Récepteurs sensibles à l'action pharmacologique de la clozapine .....	43
<b>Annexe n°2</b> : Études épidémiologiques sur la neutropénie induite par la clozapine (1993 – 2012) .....	44
<b>Annexe n°3</b> : Études épidémiologiques sur la neutropénie induite par la clozapine (2012 - 2019).....	45
<b>Annexe n°4</b> : Règles de prescription de la clozapine selon l'ANSM.....	46
<b>Annexe n°5</b> : Règles de prescription de la clozapine selon la FDA.....	46

## PRÉAMBULE

---

### I – La découverte d’une molécule à part.

Au XX<sup>ème</sup> siècle, deux découvertes ont révolutionné la prise en charge pharmacologique de la schizophrénie. La première a eu lieu en 1952 avec la découverte de la chlorpromazine, le premier traitement à avoir une action antipsychotique. La seconde a eu lieu en 1958 avec la découverte de la clozapine.

C’est Wander AG©, une compagnie pharmaceutique suisse, qui a d’abord découvert un ensemble de composés chimiques dérivés de l’imipramine, un antidépresseur tricyclique<sup>1</sup>. La clozapine faisait partie de ces composés décrits alors comme des antidépresseurs à valence antipsychotique<sup>2</sup>. Plusieurs essais cliniques comprenant la clozapine ont été conduits sur l’animal puis sur l’homme dans la première moitié des années 1960. Bien que mitigés, les résultats indiquaient une efficacité antipsychotique ainsi qu’un profil de tolérance différent de la chlorpromazine, notamment par l’absence d’effets secondaires extra-pyramidaux<sup>2</sup>. Cette tolérance neurologique a conduit au scepticisme de la communauté scientifique. En effet, le paradigme de l’époque consistait à penser que pour avoir une action antipsychotique, un traitement devait avoir des effets secondaires extra-pyramidaux<sup>3</sup>.

En 1967, le groupe pharmaceutique Wander AG© a été racheté par Sandoz Ltd©, ce qui a permis l’expansion du nombre d’essais cliniques comportant de la clozapine en Europe. Ces essais ont pu confirmer l’activité antipsychotique de la clozapine<sup>1,2</sup>. La mise sur le marché a été approuvée sous le nom Leponex© en 1972 en Suisse et en Autriche puis en Allemagne de l’Ouest en 1974. En Finlande, la clozapine a été autorisée en 1975 et cinq mois après la mise sur le marché, seize cas d’agranulocytose ont été répertoriés parmi lesquels huit patients sont décédés des suites d’une infection<sup>4</sup>. Ce risque n’avait pas été anticipé. En effet lors des essais cliniques, il n’y eut que quatre cas d’agranulocytoses parmi les 2900 personnes exposées à la clozapine. De plus, le lien entre la survenue de cette agranulocytose et le traitement était considéré comme peu probable pour deux de ces patients. Le risque était donc estimé à 0,06% (2/2900)<sup>5</sup>. Dans le reste de l’Europe, jusqu’en 1975, 12 cas d’agranulocytoses induites par la clozapine ont été recensés<sup>5</sup>, ce qui a conduit à son retrait du marché dans la plupart des pays.

En dehors de la Finlande, le risque d’agranulocytose lors de la prescription de clozapine était évalué à 0,047%, un risque similaire à celui existant avec la chlorpromazine<sup>6</sup>. En Finlande, l’incidence était estimée à 0,71% soit un risque 20 fois supérieur, questionnant ainsi l’existence de facteurs environnementaux ou génétiques<sup>5,7</sup>. Il a été démontré que les cas d’agranulocytose survenaient dans les trois premiers mois de traitement et que les décès survenaient lorsque l’agranulocytose n’était pas dépistée à temps<sup>8</sup>, avec un taux de mortalité se situant entre 15 et 50%<sup>7,9</sup>. En prévention, il a été proposé de surveiller la numération formule sanguine (NFS) de façon hebdomadaire pendant les dix-huit premières semaines de traitement puis mensuellement au-delà.

Suite à son retrait du marché dans une grande partie de l'Europe, les études sur la clozapine se sont poursuivies aux États-Unis. En 1983, Sandoz a ainsi soumis une première demande de mise sur le marché à la FDA (Federation of Drug Agency) en préconisant l'usage des règles de surveillance hématologique évoquées. La proposition a été rejetée, néanmoins devant le profil atypique de la clozapine et ses résultats préliminaires en Europe, la FDA a encouragé le groupe pharmaceutique à poursuivre ses recherches. Elle précisa que l'autorisation de mise sur le marché ne serait délivrée que lorsqu'un essai clinique robuste aurait permis de démontrer la supériorité de la clozapine sur les autres thérapeutiques disponibles et lorsqu'une stratégie de contrôle du risque d'agranulocytose aurait été proposée.

Cet essai clinique a été mis en place à partir de 1984. John Kane, praticien hospitalier de l'hôpital juif de New York, ainsi que Gilbert Honigfeld, directeur de la recherche à Sandoz®, ont mis en place un essai clinique multicentrique de six semaines, randomisé en double aveugle, comparant l'efficacité de la clozapine et de la chlorpromazine dans la schizophrénie résistante, définie par la résistance antérieure à deux antipsychotiques. Au total, 268 patients ont été inclus dans l'étude. Non seulement l'efficacité de la clozapine par rapport à la chlorpromazine a été démontrée, le taux de réponse à six semaines étant de 30% contre 4%, mais c'était également la première fois qu'un traitement était efficace sur les symptômes négatifs<sup>10</sup>.

Pour contrôler la surveillance du risque d'agranulocytose, Sandoz a proposé un programme nommé « Clozaril® Patient Management System » (CPMS) afin de garantir aux autorités le monitoring hématologique des patients sous clozapine ; Clozaril® étant le nom commercial de la clozapine aux États-Unis. La surveillance hématologique proposée comprenait la surveillance hebdomadaire du compte de neutrophiles pendant dix-huit semaines puis la surveillance mensuelle par la suite. Le programme CPMS consistait en une délivrance exclusive de la clozapine sur l'ensemble du territoire des États-Unis par un seul laboratoire pharmaceutique couplé à un groupement de laboratoires d'analyses biologiques. Le traitement était délivré en hebdomadaire ou en mensuel après vérification du taux de neutrophiles, les prises de sang étant réalisées dans ces laboratoires d'analyses. Ainsi, Sandoz a pu garantir la sécurité d'utilisation de la clozapine auprès de la FDA qui a autorisé sa mise sur le marché dans le cadre de la schizophrénie résistante en 1990, faisant de la clozapine le premier antipsychotique atypique. Son utilisation s'est par la suite répandue au reste du monde avec des modalités de surveillance hématologique similaires.

## **II – Une molécule atypique.**

L'atypicité de la clozapine provient initialement du fait que son action pharmacologique n'entraîne pas d'effets secondaires neurologiques, à l'inverse des autres antipsychotiques de l'époque. Mais la clozapine est également atypique par ses mécanismes d'action pharmacologique. En effet, elle agit sur les récepteurs dopaminergiques, sérotoninergiques, histaminiques, adrénergiques et muscariniques<sup>11</sup> (schéma disponible en Annexe n°1). Contrairement à la plupart des autres antipsychotiques, la clozapine a une faible activité antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2, son affinité étant plus forte auprès des récepteurs D1 et D4. Cette action lui confère sa bonne tolérance neurologique et le faible nombre d'effets secondaires en lien avec la

sécrétion de prolactine. Sur le plan sérotoninergique, la clozapine est agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A, ce qui est associé à une amélioration des symptômes négatifs et des troubles cognitifs de la schizophrénie, ainsi qu'à une amélioration des troubles dépressifs et de l'anxiété en général<sup>12</sup>. La clozapine a également une forte affinité pour les récepteurs 5-HT2A, 5-HT2C et 5-HT3C, ce qui induit un effet antipsychotique<sup>12</sup>. Son affinité est forte pour les récepteurs histaminiques H1, expliquant son côté sédatif. Enfin, elle est antagoniste des récepteurs alpha-adrénergiques, ce qui peut induire de l'hypotension orthostatique, de la tachycardie réflexe ou de la sédation<sup>11</sup>.

La recherche a permis de confirmer l'intérêt de la clozapine dans le cadre de la schizophrénie résistante. Le taux de réponse parmi les patients résistants se situe aux alentours de 30%<sup>10,13-15</sup>. En comparaison des autres antipsychotiques, sur le plan de la réponse au traitement, la clozapine a démontré une efficacité supérieure sur les symptômes totaux<sup>14, 16-19</sup>, les symptômes positifs<sup>14,26</sup>, les symptômes négatifs<sup>14,20</sup>, et les troubles cognitifs<sup>21</sup>. Bien que le rapport bénéfices/risques de la clozapine ait restreint initialement son utilisation à la schizophrénie résistante, cette molécule pourrait se révéler utile en traitement de première ou de deuxième ligne<sup>22,23</sup>.

Au-delà de la réponse, la clozapine présente un intérêt d'une façon plus globale sur la prise en charge des patients atteints de schizophrénie. En effet, elle réduit le risque suicidaire<sup>24,25</sup>, le risque auto et hétéro-agressif<sup>25-27</sup>, le nombre et la durée des hospitalisations<sup>28-31</sup> et le risque de dépendance aux toxiques<sup>32,33</sup>. La clozapine est associée à un risque diminué de mortalité chez les patients atteints de schizophrénie<sup>24,26,34</sup> et ce indépendamment du risque diminué de suicide<sup>35</sup>. D'un point de vue économique, elle réduit le coût vie entière des patients atteints de schizophrénie<sup>36</sup>.

Elle est également associée à une bonne adhésion au traitement<sup>37</sup>. En effet, le taux d'arrêt lors de l'initiation d'un traitement par clozapine est élevé durant la première année, de façon comparable aux autres antipsychotiques, puis est significativement plus faible pour les années suivantes<sup>38</sup>. À 15 ans de suivi, le taux d'arrêt du traitement par clozapine est d'environ 50% contre 74% pour les autres traitements antipsychotiques<sup>39</sup>. Le risque de rechute à l'arrêt d'un traitement par clozapine est d'environ 80%<sup>40</sup>.

De par son profil de tolérance neurologique<sup>14,18</sup> et son action bénéfique sur les mouvements dyskinétiques<sup>41</sup>, la clozapine est également utilisée chez les patients atteints de schizophrénie ayant des dyskinésies tardives ou chez les patients atteints d'une maladie de Parkinson compliquée de troubles psychotiques<sup>42</sup>. La clozapine a également démontré un intérêt dans le cadre du trouble bipolaire résistant<sup>43-45</sup>, du trouble schizo-affectif<sup>43</sup>, des troubles de la personnalité (notamment le trouble de la personnalité émotionnellement labile)<sup>46</sup>, du retard intellectuel<sup>47</sup> et des troubles du spectre autistique<sup>48</sup>. En Chine, la clozapine est indiquée dans l'ensemble des troubles psychiatriques en cas de résistance aux autres thérapeutiques<sup>28</sup>.

### III – La neutropénie, un risque limitant l’utilisation de la clozapine.

Malgré son profil d’action pharmacologique et son utilité dans de nombreux troubles psychiatriques, la clozapine reste aujourd’hui sous-utilisée<sup>49-52</sup>. On estime que la schizophrénie résistante concerne entre 20 et 40% des patients atteints de schizophrénie<sup>53-55</sup>. Or, les taux de prescription de clozapine dans le cadre de la schizophrénie varient : entre 2 à 5,5% aux Etats-Unis<sup>56,57</sup>, 7% au Canada<sup>58</sup> ou encore 10,2% au Danemark<sup>59</sup>. Ainsi, on estime qu’entre 33 et 40% des patients atteints de schizophrénie résistante ne reçoivent pas de clozapine alors qu’ils pourraient en bénéficier<sup>38,51</sup>.

Plus la clozapine est utilisée précocement, plus son efficacité est grande<sup>22,60,61</sup>. En théorie, le délai minimum avant de pouvoir évoquer une schizophrénie résistante est de douze semaines, correspondant à deux essais d’antipsychotiques. Pourtant, le délai moyen avant l’initiation d’un traitement par clozapine se situe entre 1 et 9 ans<sup>51,62-64</sup>, avec dans deux tiers des cas plus de trois essais d’antipsychotiques antérieurs<sup>63,64</sup>. Cette sous-utilisation peut être expliquée en partie par le risque de neutropénie et les règles de surveillance hématologique qui en découlent, représentant un frein à la prescription aussi bien pour les psychiatres<sup>65-70</sup> que pour les patients<sup>68,70-73</sup>.

La clozapine peut induire la survenue d’une neutropénie :

- *légère* correspondant à un compte absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN) entre 1,5 et 1 G/L,
- *modérée* correspondant à un compte absolu de polynucléaires neutrophiles entre 0,5 et 1 G/L,
- *sévère* correspondant à compte absolu de polynucléaires neutrophiles en dessous de 0,5 G/L, autrement dénommée agranulocytose.

Les mécanismes entraînant la survenue de ces neutropénies ne sont pas encore parfaitement compris aujourd’hui. Ils associent vraisemblablement une réaction immuno-allergique et une réaction toxique<sup>74,75</sup>, sur un terrain de prédisposition génétique<sup>76,77</sup>.

La clozapine est métabolisée en différents composés : le N-desmethylozapine activé (NDMC), le N-oxyde clozapine inactivé (CNO) et l’ion nitronium. Ce dernier est également un produit de la métabolisation du NFMC et du CNO. L’ion nitronium se fixerait de façon covalente sur des protéines à la surface des neutrophiles et pourrait entraîner leur destruction, soit par d’autres cellules du système immunitaire, soit par activation d’un mécanisme apoptotique. De plus, l’ion nitronium aurait une toxicité directe envers les précurseurs médullaires de la lignée granulocytaire. Ainsi, même si la survenue d’une neutropénie ne semble pas dépendre de la posologie de clozapine<sup>78</sup> elle pourrait dépendre de la biodisponibilité de cet ion nitronium et donc de certains facteurs pharmacocinétiques notamment la métabolisation hépatique ou le stress oxydatif. Les polynucléaires neutrophiles peuvent également sécréter de l’acide chlorhydrique qui, par oxydation, pourrait transformer la clozapine en métabolites pouvant également se fixer de façon covalente aux neutrophiles et entraîner leur destruction par apoptose ou réaction immunitaire<sup>40</sup>.

Les études ont permis de mettre en évidence plusieurs variations génétiques qui seraient associées de façon significative au risque de neutropénie induite par la clozapine. Plusieurs gènes ont ainsi été identifiés comme pouvant être porteurs de ces variations : HLA-DBQ1, HLA-B et SLCO1B3/SLCO1B7<sup>79</sup>. Les gènes HLA ont une utilité dans le système immunitaire et pourraient expliquer la réaction immunitaire. Les gènes SLCO codent pour un transporteur hépatique et pourraient expliquer les variations de biodisponibilité de l'ion nitronium ou des différents métabolites de la clozapine. La neutropénie pourrait résulter d'une destruction des polynucléaires neutrophiles circulants, alors que l'agranulocytose serait la résultante d'une destruction simultanée des polynucléaires neutrophiles circulants et des précurseurs de la lignée granulocytaire. Cependant, il est difficile de savoir si ces deux mécanismes sont distincts sur le plan physiopathologique ou si l'un est la conséquence de l'autre, survenant lorsque certaines conditions sont réunies.

Depuis la réintroduction de la clozapine sur le marché, de nombreuses études à plus ou moins grande échelle ont tenté d'estimer le risque de neutropénie, de trouver des facteurs de risque et d'analyser les modalités de survenue, notamment le délai entre l'exposition à la clozapine et l'apparition de la neutropénie.

En 1993, Alvir a conduit une étude aux États-Unis sur les deux premières années de distribution de la clozapine incluant un total de 11 382 patients. L'incidence de l'agranulocytose induite par la clozapine était de 0,80% pendant la première année de traitement, 83% des cas survenant pendant les trois premiers mois<sup>80</sup>.

En 1999, Munro a conduit une étude similaire au Royaume-Uni et en Irlande en analysant une cohorte de 12 760 individus traités par clozapine entre 1990 et 1997, poursuivant un travail publié en 1996 par Atkin<sup>81</sup>. L'incidence cumulée de l'agranulocytose induite par la clozapine était de 0,73% avec une incidence de 0,7% dans entre la sixième et la dix-huitième semaine de traitement<sup>78</sup>. Il y eut deux décès dans cette cohorte soit un taux de mortalité de la clozapine de 0,016%. La neutropénie avait une incidence cumulée de 2,7% avec un pic d'incidence à 1,27% entre la sixième et la dix-huitième semaine.

Par la suite, des études similaires ont eu lieu dans de nombreux pays retrouvant une incidence cumulée de l'agranulocytose induite par la clozapine entre 0,3 et 1,15%, de la neutropénie entre 1,23 et 10,28%, et celle de la mortalité lorsqu'une agranulocytose survient entre 2,5 et 3,7%<sup>9,39,78,80-91</sup>. Les résultats de ces différentes études épidémiologiques sont disponibles en annexes n°2 et n°3.

En 2018, Myles a réalisé une méta-analyse compilant les résultats des différentes études épidémiologiques existantes, incluant plus de 450 000 individus. L'incidence de la neutropénie était de 3,8%, celle de l'agranulocytose de 0,9% et celle de la mortalité de l'agranulocytose induite par la clozapine d'environ 0,013%<sup>92</sup>.

La grande majorité des neutropénies survient durant les dix-huit premières semaines de traitement et de façon plus large durant la première année avec des taux de survenue estimés jusqu'à 95%<sup>9,80,81,85,89,90,92-94</sup>. Le risque n'est cependant jamais nul au-delà avec des cas de survenue

d'agranulocytose décrits jusqu'à plusieurs dizaines d'années après l'introduction du traitement<sup>39,85,92,95,96</sup>.

Le risque d'agranulocytose augmente avec l'âge du sujet, avec un risque augmenté à partir de 45 ans<sup>78,80,98-100</sup>. De plus, le risque de mortalité en lien avec la survenue d'une agranulocytose augmente également avec l'âge du sujet<sup>101</sup>. Le risque de neutropénie est a contrario plus élevé chez les sujets de moins de 21 ans<sup>78,80</sup>.

Le risque serait plus élevé chez les femmes<sup>80,89,94,102</sup>. Cependant, les résultats dans ce sens ne sont pas consistants, certaines études retrouvent un risque plus élevé chez les hommes<sup>99,103</sup>. Dans la méta-analyse de Myles, le sexe ne fait pas partie des facteurs de risque de survenue d'une neutropénie<sup>92</sup>.

Le risque de neutropénie ne dépend pas de la posologie de clozapine<sup>78</sup>.

Le risque de neutropénie est plus élevé en cas d'association médicamenteuse, en particulier avec le valproate de sodium<sup>40,85,88,89,97-99</sup>.

#### **IV – Les règles de surveillance hématologique.**

En France, la clozapine a reçu l'autorisation de mise sur le marché en 1991. Aujourd'hui, elle peut être prescrite dans deux indications<sup>104</sup> :

- chez les patients atteints de schizophrénie résistante aux traitements ou chez les patients atteints de schizophrénie qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères impossibles à corriger ;
- chez les patients atteints de troubles psychotiques au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, comprenant un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate et pendant une durée suffisante.

La clozapine est un médicament soumis à prescription restreinte. La prescription initiale est hospitalière et réservée aux médecins spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie. Celle-ci est valable une année et doit être renouvelée le cas échéant par un médecin spécialiste hospitalier en psychiatrie, neurologie ou gériatrie. Le renouvellement mensuel est réservé aux médecins spécialistes en psychiatrie, en neurologie et en gériatrie travaillant en libéral ou en hospitalier.

Le médecin doit mentionner sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée, sa date de réalisation, et préciser que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles. La clozapine ne doit pas être prescrite pour une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations formules sanguines. Un carnet de suivi des numérations formules sanguines doit être tenu à jour.

Il est également précisé qu'à chaque consultation le médecin doit rappeler aux patients qu'ils doivent immédiatement contacter leur médecin traitant si une infection commence à se

développer. Il est également précisé qu'il faut informer le patient et leur entourage qu'en cas d'apparition de signes d'infection, une numération formule sanguine doit être réalisée immédiatement.

Du fait du risque hématologique, la prescription de clozapine doit être limitée aux patients pour lesquels le traitement est indiqué et :

- qui ont initialement (dans les dix jours précédents l'instauration du traitement) une formule leucocytaire normale définie par un compte de leucocytes supérieur à 3,5 G/L et un compte absolu de polynucléaires neutrophiles supérieur à 2 G/L,
- chez lesquels les comptes de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles pourront être déterminés régulièrement, c'est-à-dire une fois par semaine pendant les dix-huit premières semaines, puis au moins toutes les quatre semaines au-delà. Cette surveillance doit pouvoir être poursuivie tout au long du traitement et pendant les quatre semaines qui suivent l'arrêt complet de la clozapine.

En cas de baisse des leucocytes entre 3 et 3,5 G/L au cours du traitement, ou en cas de baisse du compte absolu de polynucléaires neutrophiles entre 1,5 et 2 G/L, la surveillance hématologique doit être réalisée au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le compte de leucocytes se stabilise entre 3 et 3,5 G/L et le compte absolu de polynucléaires neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L, ou plus. Il n'est pas spécifié à partir de combien de numérations formules sanguines il est possible d'évoquer une « stabilisation ».

En cas de baisse du compte de leucocytes en dessous de 3 G/L ou du compte de polynucléaires neutrophiles en dessous de 1,5 G/L, la clozapine doit être immédiatement arrêtée et le patient ne doit pas par la suite être à nouveau exposé à la clozapine.

Le tableau récapitulatif de ces règles de prescription est disponible en annexe n°4.

Les recommandations de surveillance hématologique varient d'un pays à l'autre, aussi bien sur la fréquence nécessaire des contrôles de numération formule sanguine, que sur les taux de leucocytes ou de polynucléaires neutrophiles à partir desquels la clozapine doit être arrêtée. Dans certains pays, les valeurs qui permettent d'introduire la clozapine correspondent à des valeurs qui nécessiteraient d'interrompre le traitement dans d'autres pays<sup>40</sup>.

Au Danemark, aux Pays-Bas, en Roumanie et en Nouvelle-Zélande, la fréquence de la surveillance hématologique est la même qu'en France, hebdomadaire pendant les dix-huit premières semaines, puis mensuelle au-delà. Au Royaume-Uni et en Irlande, la surveillance doit être hebdomadaire pendant dix-huit semaines puis bimensuelle pendant deux ans, puis mensuelle. Au Japon, la surveillance est hebdomadaire pendant les vingt-six premières semaines, puis bimensuelle à vie. Dans ces pays, les comptes absolus de leucocytes et de polynucléaires neutrophiles à partir desquels la clozapine doit être arrêtée sont les mêmes qu'en France à l'exception de la Nouvelle-Zélande et du Royaume-Uni qui permettent en cas de traitement au long cours la poursuite du traitement avec un compte de leucocytes supérieur à 2,5 G/L et de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1 G/L.

La clozapine est soumise à plus de règles de prescription que tout autre médicament dans l'histoire des médicaments<sup>105</sup>. Ces règles de surveillance hématologique ont permis de faire baisser la mortalité en lien avec la survenue d'une agranulocytose<sup>9,55</sup>. Au vu de l'ampleur du scandale sanitaire en Finlande, la mise en place de telles règles de surveillance était nécessaire dans les années 1990 afin de pouvoir réintroduire la clozapine sur le marché. Cependant, plusieurs caractéristiques de ces règles semblent pouvoir être remises en cause aujourd'hui.

## **V – Vers une évolution des règles de surveillance hématologique.**

Le seuil du compte de polynucléaires neutrophiles à partir duquel la clozapine doit être arrêtée semble éloigné des données acquises de la science. Dans la plupart des cas, la survenue d'une neutropénie sévère n'est pas précédée par une neutropénie légère ou modérée<sup>39,84</sup>. Selon Myles, seuls 25% des neutropénies légères ou modérées évoluent vers l'agranulocytose<sup>92</sup>. De plus, il semble que les processus conduisant à une neutropénie légère ou à une agranulocytose soient deux mécanismes différents<sup>40,106</sup>.

En effet, la neutropénie est plus fréquente chez les sujets de moins de 21 ans<sup>78,80</sup> à l'inverse de l'agranulocytose qui est plus fréquente chez les sujets âgés<sup>78</sup>, ce qui traduit potentiellement des facteurs de risque et/ou des mécanismes différents. De même, il est parfois nécessaire de réintroduire la clozapine chez des patients ayant déjà fait une neutropénie. Le risque de survenue d'une nouvelle neutropénie est alors de 80% en cas d'agranulocytose au premier épisode contre 20% en cas de neutropénie minimale ou modérée au premier épisode, ce qui traduit là encore des facteurs de risque et/ou des mécanismes différents<sup>107</sup>. Gerson suggère également qu'il existe deux mécanismes différents en avançant l'argument que les neutropénies entre 0,5 et 1,5 G/L sont résolutive sous 2 à 10 jours à l'arrêt du traitement alors que les agranulocytoses perdurent même à l'arrêt du traitement et durent jusqu'à 21 jours<sup>75</sup>.

En population générale, la mortalité d'une neutropénie survient lors de taux de neutrophiles inférieurs à 0,5 G/L voire inférieurs à 0,1 G/L<sup>108</sup>.

Ainsi, la survenue d'une neutropénie légère ou modérée lors d'un traitement par clozapine ne présage pas nécessairement d'une évolution vers l'agranulocytose et n'augmente pas le risque de mortalité. On peut donc se questionner sur la pertinence de l'obligation d'interrompre la clozapine pour des seuils de polynucléaires neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L, voire entre 0,5 et 1 G/L et de contre-indiquer par la suite son utilisation.

Par ailleurs, la clozapine n'augmente pas le risque d'agranulocytose chez les individus atteints de neutropénie bénigne ethnique, c'est à dire ayant un compte absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1,5 G/L de façon chronique et idiopathique<sup>109</sup>. La réglementation actuelle en France ne leur permet pas de bénéficier d'un traitement par clozapine.

La seconde caractéristique des règles de prescription qui semble pouvoir être remise en cause actuellement est la durée pendant laquelle la surveillance doit être poursuivie. En effet, autant l'incidence de la neutropénie induite par la clozapine n'est pas négligeable pendant la première année du traitement, autant l'incidence au-delà de la première année est divisée par dix (0,07%)<sup>81</sup>, soit une incidence inférieure à celle de l'agranulocytose induite par la chlorpromazine

(0,13%)<sup>40</sup> ou par d'autres antipsychotiques<sup>49,92,108,110</sup>. D'autres psychotropes sont également à risque d'agranulocytose tels que par exemple la carbamazépine avec un risque évalué à 0,11%<sup>111</sup> ou la miansérine avec un risque évalué à 0,06%<sup>112</sup>. Or, ni les autres antipsychotiques ni les autres psychotropes ne relèvent de surveillance hématologique réglementée.

Le risque d'agranulocytose tardive, c'est-à-dire survenant après la première année de traitement, n'est jamais nul. Lahdelma a mis en évidence que dans 70% des cas, la survenue d'une agranulocytose tardive est associée à une infection concomitante<sup>85</sup>. Dans ces cas, le lien entre le traitement et l'agranulocytose peut être remis en question.

Dans la population générale, l'incidence de survenue d'une neutropénie inférieure à 1,5 G/L est estimée entre 0,38 et 4,5%<sup>113</sup>. Il est ainsi suggéré que la répétition des surveillances hématologiques démasque des neutropénies bénignes qui sont alors attribuées à la clozapine<sup>114</sup>.

En Islande, les règles de surveillance existent mais ne sont pas obligatoires. Ingimarsson a donc étudié rétrospectivement 611 patients sur une durée de 15 ans. Ces patients étaient traités soit par clozapine au moins une fois, soit par d'autres antipsychotiques. Le nombre de neutropénies légères était supérieur dans le groupe traité par clozapine, témoignant d'un sur-risque de neutropénie associé au traitement. Cependant le nombre de neutropénies modérées et d'agranulocytoses était comparable dans les deux groupes, ce qui a amené les auteurs à conclure qu'un traitement par clozapine ne constituait pas un facteur de risque d'agranulocytose<sup>39</sup>. De plus, ils ont mis en évidence que le risque de survenue d'une neutropénie était significativement associé au nombre de numérations formules sanguines réalisées<sup>39</sup>.

Enfin en 2019, Myles a réalisé une méta-analyse comparant le risque de neutropénie induit par les différents antipsychotiques. La méta-analyse a inclus vingt études et 1200 sujets. Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque de neutropénie lors de la prescription de clozapine en comparaison avec les autres antipsychotiques<sup>114</sup>.

Les règles de surveillance hématologique ont été modifiées aux États-Unis en Septembre 2015 et approuvées par la FDA sous la forme d'un programme national d'évaluation et d'atténuation du risque (Risk Evaluation and Mitigation Strategy ou REMS)<sup>115</sup>. Ce programme centralise la distribution nationale de clozapine. Tous les prescripteurs potentiels de clozapine ainsi que les pharmacies de dispensation doivent être inscrits à un registre afin de garantir que tous les patients recevant de la clozapine puissent être tracés et leurs données collectées, notamment les résultats de la numération formule sanguine. Les nouvelles règles de prescription ne modifient pas la fréquence et la durée de la surveillance hématologique mais assouplissent les seuils de compte absolu de polynucléaires neutrophiles pour lesquels la clozapine peut être prescrite. Ces règles sont disponibles en annexe n°5.

Le compte absolu de leucocytes n'est plus pris en compte pour pouvoir initier ou continuer le traitement, alors qu'un taux supérieur à 3 G/L était auparavant nécessaire. De plus, un compte de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1,5 G/L suffit à permettre l'initiation du traitement, alors qu'un taux supérieur à 2 G/L était auparavant nécessaire. Le seuil de polynucléaires neutrophiles permettant la poursuite du traitement lors des surveillances hématologiques ultérieures est abaissé à 1 G/L au lieu de 1,5 G/L. Pour un compte de neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L, aucune précaution n'est nécessaire et le traitement peut être poursuivi. Entre 0,5 et 1 G/L, le

traitement doit être arrêté mais peut être réintroduit dès que la numération formule sanguine se normalise, en l'absence de l'avis contraire d'un médecin hématologue. En cas de neutropénie sévère, la FDA préconise l'arrêt définitif du traitement. Sa réintroduction est déconseillée mais possible après avis hématologique, selon l'appréciation du clinicien.

La FDA a également défini des règles de surveillance à part pour les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique. L'initiation du traitement est possible après deux numérations formules sanguines retrouvant un compte de polynucléaires neutrophiles supérieur à 1 G/L. Par la suite, un compte de polynucléaires neutrophiles entre 0,5 et 1 G/L permet la poursuite du traitement. Les règles sont les mêmes qu'en population générale pour les cas de neutropénie sévère.

Avec ces règles, la FDA permet à la fois la prescription et le maintien d'un traitement par clozapine à un plus grand nombre de patients<sup>116</sup> ainsi que la surveillance des différents événements hématologiques qui pourraient survenir.

Aux Pays-Bas, il est possible d'arrêter la surveillance hématologique après les six premiers mois de traitement à plusieurs conditions : que le patient en exprime la demande, qu'il soit informé du risque de survenue d'une neutropénie et de la nécessité de réaliser une numération formule sanguine en cas d'infection, et qu'il consente par écrit à prendre le risque malgré en avoir été informé.

Cette décision a été prise à la lumière des différents arguments qui ont pu être évoqués précédemment : le risque de neutropénie décroît au-delà des 18 premières semaines de traitement et la survenue d'une agranulocytose survient trop rapidement pour être détectée par une surveillance hématologique mensuelle<sup>117</sup>.

## INTRODUCTION

---

La clozapine est le traitement de référence de la schizophrénie résistante<sup>104</sup> et son utilité est étendue à la prise en charge de nombreux autres troubles psychiatriques<sup>26,43-48</sup>. Pourtant, elle est sous-utilisée<sup>49-52</sup> en partie à cause du risque de neutropénie et des règles de surveillance hématologique qui en découlent<sup>65-73</sup>. Ces dernières sont la première cause de réticence à la prescription de clozapine<sup>69</sup>.

En France, la clozapine est également sous-utilisée<sup>118</sup> malgré le peu d'études épidémiologiques sur ce risque hématologique. En 1992, la première étude de Péré a inclus 970 patients et retrouvé une incidence de 0,6% pour l'agranulocytose et 1,8% pour la leuconeutropénie<sup>119</sup>. En 2004, dans une étude incluant 170 patients traités par clozapine, Levoyer a retrouvé une incidence de 0,6% pour l'agranulocytose et 4,1% pour la leuconeutropénie<sup>120</sup>.

Il semble que ses effets indésirables hématologiques ne soient pas recensés de manière exhaustive. En effet, en Bretagne, entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 31 Décembre 2017, seuls un cas d'agranulocytose et deux cas de neutropénie ont été déclarés au Centre Régional de Pharmacovigilance<sup>121</sup>. Ces chiffres ne sont pas en accord avec les données épidémiologiques et le nombre de patients exposés à la clozapine dans la région.

En pratique clinique, il est courant d'essayer de surseoir à l'arrêt de la clozapine lors de la découverte d'une neutropénie légère ou modérée. En effet, la réalisation d'un nouveau prélèvement sanguin en post-prandial ou après exercice physique permet de mobiliser le secteur marginal et de normaliser la NFS. De même, des facteurs de croissance de la lignée granulocytaire ou du lithium sont parfois utilisés afin d'augmenter le compte de neutrophiles et de poursuivre le traitement<sup>105,122</sup>. Parfois, sans user de ces stratégies, le traitement est poursuivi à l'encontre des règles établies par l'ANSM, devant l'argument d'un bénéfice à l'utilisation de la clozapine supérieur au risque encouru par le patient en cas de neutropénie légère ou modérée. Ces pratiques mettent en exergue une inadéquation entre les règles de prescription et l'utilisation actuelle de la clozapine.

Les modalités de prescription définies par l'ANSM nécessitent que les patients traités par clozapine bénéficient d'une consultation psychiatrique de façon mensuelle sur le long cours, sans distinguer les patients stables et les patients dont l'état de santé justifie un suivi rapproché. Alors qu'en Bretagne la densité de psychiatres est en diminution et le taux de recours aux soins psychiatriques en augmentation<sup>123</sup>, il est indéniable que les règles de prescription de la clozapine participent à l'allongement des délais de consultation des centres médico-psychologiques (CMP).

Cette thèse a pour objectif principal d'évaluer l'incidence de la leuconeutropénie et de l'agranulocytose induites par la clozapine en région Bretagne. Les objectifs secondaires sont d'analyser les facteurs de risque de survenue de ces effets indésirables, leur délai de survenue par rapport à l'initiation du traitement et d'observer dans quelle mesure les règles de prescription concernant le risque hématologique ont été appliquées.

## MATÉRIEL ET MÉTHODES

---

Cette étude a été conduite entre Août 2018 et Août 2019 au Centre Hospitalier Guillaume Rénier à Rennes au sein du Pôle Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adulte. Les résultats présentés ici concernent les patients domiciliés dans les secteurs psychiatriques de l'hôpital Guillaume Rénier à Rennes, mais l'étude sera par la suite étendue aux différents centres hospitaliers du Groupement de Recherche Universitaire en Psychiatrie de Bretagne (GRUPAB).

Il s'agissait d'une étude épidémiologique longitudinale de cohorte rétrospective. Les patients ont été inclus de deux façons. D'une part, la pharmacie de l'hôpital avait généré la liste des patients ayant reçu à l'hôpital au moins une fois de la clozapine entre le 1er Janvier 2015 et le 31 Décembre 2017, d'autre part les psychiatres de l'établissement ont été interrogés afin de recenser les patients suivis en ambulatoire et ayant reçu de la clozapine sur la période étudiée.

Les critères d'inclusion étaient :

- être majeur lors du recueil de données ;
- avoir reçu au moins une fois de la clozapine sur la période étudiée.

Les critères d'exclusion étaient :

- être mineur lors du recueil de données ;
- avoir déjà présenté une agranulocytose sous clozapine de façon antérieure à l'étude.

Les données recueillies étaient :

- la date de naissance ;
- le sexe ;
- la date des différentes NFS sur la période étudiée ;
- le compte absolu de leucocytes et de neutrophiles sur chaque NFS ;
- la posologie de clozapine en date des NFS.

Le recueil de données a été effectué de manière informatisée pour les périodes d'hospitalisation et de manière manuelle au sein des CMP du Centre Hospitalier Guillaume Rénier pour les périodes de suivi ambulatoire. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été vérifiés à partir des dossiers médicaux. Les patients ont été répartis en deux groupes : le groupe *Mensuel* correspondant aux patients déjà en surveillance mensuelle lors de l'inclusion dans l'étude ; et le groupe *Introduction* correspondant aux patients débutant le traitement à l'inclusion. Le groupe *Introduction* a été analysé en deux parties : d'abord les dix-huit premières semaines de traitement, correspondant aux dix-huit semaines de surveillance hématologique hebdomadaire, puis au-delà des 18 premières semaines.

Les différents évènements hématologiques étudiés étaient :

- la leucopénie correspondant à une valeur de compte absolu de leucocytes  $< 3$  G/L ;
- la neutropénie correspondant à une valeur de compte absolu de neutrophiles  $< 1,5$  G/L ;
- la neutropénie minime correspondant à une valeur de compte absolu de neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L ;
- la neutropénie modérée correspondant à une valeur de compte absolu de neutrophiles entre 0,5 et 1 G/L ;
- l'agranulocytose correspondant à une valeur de compte absolu de neutrophiles  $< 0,5$  G/L ;
- le compte de neutrophiles « normal bas » correspondant à une valeur de compte absolu de neutrophiles entre 1,5 et 2 G/L.

L'analyse statistique a été réalisée par le Centre d'Investigation Clinique du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes. Les données ont été exprimées en moyenne avec écart-type. Afin de comparer les groupes, un test de Student a été utilisé pour les variables distribuées normalement, un test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables non distribuées normalement, et un test du  $\chi^2$  pour les variables qualitatives. Une valeur de  $p$  inférieure à 0,05 était considérée comme significative. Les analyses statistiques ont été réalisées en utilisant SAS V9.4 (SAS Institute, USA).

Les patients avaient reçu un courrier comprenant une lettre d'information, un descriptif du protocole de recherche ainsi qu'un coupon de réponse permettant de s'opposer au recueil de données. Un courrier similaire avait également été envoyé aux mandataires judiciaires exerçant les mesures de curatelle ou de tutelle dont bénéficiaient certains patients.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Rennes.

# RÉSULTATS

---

## I – Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon.

Un échantillon de 474 patients a été recueilli. 22 patients ont été exclus après avoir refusé de participer à l'étude et 2 patients ont été exclus car ils étaient mineurs lors du recueil de données.

La figure n°1 représente le schéma d'inclusion des patients dans l'étude.

Au total, 450 patients ont été inclus, 269 dans le groupe *Introduction* et 181 dans le groupe *Mensuel*. 10 961 NFS ont été recueillies.

Les données sont détaillées dans le Tableau n°1.

Il n'y avait statistiquement pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne l'âge et le sexe.

La posologie de clozapine, le compte absolu de leucocytes et de neutrophiles, la durée de suivi et le nombre de NFS étaient statistiquement plus élevés dans le groupe *Mensuel* comparé au groupe *Introduction*.

## II – Incidence de survenue des différents évènements hématologiques.

Les données concernant la répartition des patients ayant présenté au moins un des différents évènements hématologiques sont détaillées dans le Tableau n°2.

14 sujets ont présenté une NFS comportant une valeur de compte absolu de leucocytes ou de neutrophiles nécessitant l'arrêt de la clozapine (leucocytes < 3 G/L ou PNN < 1,5 G/L). L'incidence de la leuconutropénie était ainsi de 3,11%.

L'incidence de la neutropénie de l'échantillon était de 3,11%, celle de la leucopénie de 0,67%. Aucun patient n'a présenté de leucopénie sans neutropénie associée dans notre échantillon, ce qui explique les incidences équivalentes de la neutropénie et de la leuconutropénie.

Il n'y a eu aucune agranulocytose dans l'échantillon.

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de répartition entre les deux groupes concernant la survenue d'une leucopénie ( $p = 1$ ), d'une neutropénie ( $p = 0,723$ ), d'une neutropénie minimale ( $p = 0,9$ ) ou d'une neutropénie modérée ( $p = 1$ ).

Parmi les 14 patients ayant présenté un évènement hématologique nécessitant l'arrêt de la clozapine, 12 ont poursuivi le traitement (85%).

L'incidence du compte de neutrophiles « normal bas » est de 10,67%. La survenue de cet évènement hématologique était statistiquement plus fréquente dans le groupe *Introduction* ( $p < 0,01$ ).

Parmi les 48 sujets ayant présenté un compte de neutrophiles « normal bas », 12 avaient déjà eu une NFS antérieure comportant un compte de neutrophiles  $< 1,5$  G/L ou un compte de leucocytes  $< 3$  G/L, ce qui aurait dû faire interrompre le traitement. Parmi les 36 autres, aucun n'a eu de NFS ultérieure comportant une neutropénie ou une leucopénie.

### **III – Caractéristiques de la population ayant présenté un évènement hématologique.**

Les caractéristiques épidémiologiques des patients ayant présenté un évènement hématologique sont détaillées dans la Tableau n°3.

Le groupe de sujets ayant présenté une leucopénie et le groupe de sujets ayant présenté une neutropénie ont été comparés avec l'ensemble des sujets n'ayant présenté ni neutropénie ni leucopénie.

Le groupe de sujets ayant présenté un compte de neutrophiles « normal bas » a été comparé avec l'ensemble des sujets n'ayant présenté ni neutropénie, ni leucopénie, ni compte de neutrophiles « normal bas ».

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la survenue d'une leucopénie et le sexe ( $p = 0,0505$ ), l'âge ( $p = 0,2$ ) ou la posologie de clozapine ( $p = 0,65$ ).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la survenue d'une neutropénie et le sexe ( $p = 0,12$ ), l'âge ( $p = 0,55$ ) ou la posologie de clozapine ( $p = 0,97$ ).

Aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la survenue d'un compte de neutrophiles « normal bas » et le sexe ( $p = 0,15$ ), l'âge ( $p = 0,71$ ) ou la posologie de clozapine ( $p = 0,07$ ).

### **IV – Incidence et délai de survenue des leuconéutropénies au sein du groupe *Introduction*.**

Les résultats concernant l'incidence et le délai de survenue des leuconéutropénies au sein du groupe *Introduction* sont détaillés dans la Tableau n°4.

Les données au-delà des 18 premières semaines ont été recueillies pour 135 patients, 9 patients ont eu une valeur de NFS nécessitant l'arrêt de la clozapine. L'incidence de la leuconéutropénie est ainsi de 3,35% avec un délai moyen de survenue de 34,14 semaines après l'introduction du traitement.

6 sujets (66%) ont présenté une leuconéutropénie durant les 18 premières semaines avec un délai moyen de 7,92 semaines, un délai minimum inférieur à 1 semaine et un délai maximum de 16 semaines.

3 patients (33%) ont présenté une leuconéutropénie au-delà des 18 premières semaines : un au 7<sup>ème</sup> mois, un au 18<sup>ème</sup> mois, et un après 39 mois de traitement.

Il n'y avait statistiquement pas plus de risque de survenue d'une leuconéutropénie durant les 18 premières semaines et au-delà des 18 premières semaines ( $p=0,17$ ).

Au total, la leuconéutropénie est survenue durant la première année de traitement dans 7 cas sur 9 soit 78% des cas.

## DISCUSSION

---

### I – Analyse et critique des résultats.

Cette étude à l'échelle du bassin rennais a permis de recenser 450 patients qui ont été traités par clozapine entre le 1<sup>er</sup> Janvier 2015 et le 31 Décembre 2017. Parmi eux, 269 patients ont débuté le traitement pendant cette période, permettant ainsi d'analyser les 18 premières semaines de traitement, période où le risque de leuconéutropénie est le plus élevé.

La durée moyenne de suivi était significativement plus faible dans le groupe *Mensuel*, ce qui est expliqué par le nombre important de perdus de vue dans le groupe *Introduction*. En effet, la durée moyenne de suivi dans le groupe *Introduction* était d'environ 9 mois (39,14 semaines), cependant la médiane se situait plutôt aux alentours de 4,5 mois (18,30 semaines) avec une durée maximum de suivi de 3 ans (161 semaines). Pour la moitié des sujets de ce groupe, la durée de suivi était donc inférieure aux 18 premières semaines de traitement, correspondant à environ 4,5 mois.

Dans ce groupe certains n'avaient qu'une, deux, trois, quatre (etc.) NFS disponibles après l'introduction du traitement et ce pour de multiples raisons : interruption du traitement pour une raison autre (inefficacité ou autre effet indésirable) ou données indisponibles au recueil (patient perdu de vue ou changeant de sectorisation psychiatrique, inobservance du traitement). La durée de suivi de ces patients était insuffisante pour déceler une leuconéutropénie. Leur inclusion dans le calcul de l'incidence permettait d'avoir un reflet « vie réelle » de l'incidence de la leuconéutropénie dans le groupe *Introduction*, mais cette valeur pourrait être sous-estimée.

La posologie moyenne de clozapine était plus faible dans le groupe *Introduction* par rapport au groupe *Mensuel* (225 mg contre 368 mg), ce qui est expliqué par l'augmentation progressive des posologies à l'introduction du traitement.

En revanche, il est difficile d'expliquer la différence significative en termes de compte absolu de neutrophiles et de leucocytes. En effet, le groupe *Introduction* a une moyenne de leucocytes et de neutrophiles significativement plus faible que dans le groupe *Mensuel* (respectivement 7,71 vs 8,20 G/L et 4,68 vs 5,13 G/L). L'inclusion dans chacun des deux groupes ne dépendant que du délai par rapport à l'introduction, on pourrait s'attendre à ce qu'il n'y ait pas de différence. Au contraire, la clozapine peut induire à l'introduction du traitement une neutrophilie transitoire (définie par un compte de PNN > 7,5 G/L) chez près de 46% des patients avec un délai de survenu médian de 6,5 semaines<sup>124</sup>.

Dans notre étude, nous retrouvons un risque significativement plus élevé de survenue d'un compte de neutrophiles « normal bas » dans le groupe *Introduction*. Il est donc possible que le traitement par clozapine induise également à l'initiation du traitement un risque de baisse transitoire des neutrophiles qui explique les différences de moyenne de leucocytes et de neutrophiles entre les deux groupes.

Dans notre échantillon, nous n'avons pas décelé d'agranulocytose. Le nombre de patients inclus était insuffisant pour nous permettre de déceler cet évènement dont l'incidence présumée est d'environ 0,9%<sup>92</sup>. En effet, nous avons calculé à environ 800 le nombre de patients à inclure pour estimer l'incidence de l'agranulocytose avec une précision de 0,006. Nos résultats sont cependant similaires à ceux retrouvés par Pons en 2012, dont le protocole et la taille d'échantillon sont comparables aux nôtres<sup>86</sup>.

Au total, nous avons retrouvé une incidence de la neutropénie de 3,11%, ce qui est similaire à la fois aux données internationales<sup>9,36,78,80-92</sup> et aux données françaises<sup>119,120</sup>. Cependant, nous avons retrouvé une incidence de la leucopénie de 0,67%, ce qui est inférieur aux données de la science retrouvant une incidence d'environ 3%<sup>82,91</sup>.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre l'âge, le sexe, la posologie moyenne de clozapine et la survenue d'une leuconeutropénie. En ce qui concerne l'âge, ces résultats ne sont pas en accord avec la littérature qui retrouve un risque de neutropénie plus élevé chez les sujets plus jeunes<sup>78</sup>. Il est possible que notre méthode de recueil et d'analyse statistique ne permette pas de mettre en évidence une telle différence.

En effet, dans l'étude de Munro de 1993<sup>78</sup>, les patients étaient stratifiés en fonction de leur âge dans des sous-groupes (16-19 ans, 19-25 ans, etc.), et les groupes avaient été comparés entre eux en fonction de la survenue d'un évènement hématologique. Dans notre échantillon, il est possible que les moyennes d'âge soient comparables entre le groupe ayant présenté un évènement hématologique et le reste des sujets alors qu'en stratifiant les groupes selon différentes tranches d'âge, une différence pourrait apparaître. Il est également possible que l'étude manque de puissance pour mettre en évidence une telle différence.

S'agissant du sexe et de la posologie de clozapine, les résultats de cette thèse sont en accord avec les données de la littérature. Il ne semble pas exister de lien entre le sexe, la posologie de clozapine et la survenue d'une leuconeutropénie<sup>78,114</sup>.

Dans notre échantillon, le risque de survenue d'une leuconeutropénie était similaire dans le groupe *Introduction* et dans le groupe *Mensuel* avec des incidences respectives de 2,76% et 3,35%. Ces résultats diffèrent des données de la science retrouvant une incidence de la leuconeutropénie dans la majeure partie des cas durant la première année du traitement.<sup>9,80,81,85,89,90,92-94</sup>

Cette différence peut s'expliquer de plusieurs façons. D'une part, notre méthode de recueil différenciait le groupe *Mensuel* et le groupe *Introduction* selon la date de début du traitement (connue uniquement pour le groupe *Introduction*) et la fréquence de la surveillance hématologique (mensuelle dans le groupe *Mensuel*). Or certains patients du groupe *Mensuel* venaient de terminer les 18 premières semaines mais étaient encore dans leur première année de traitement. Ils sont donc à risque de développer une leuconeutropénie malgré leur suivi mensuel. Il est impossible d'estimer leur proportion par rapport à l'échantillon avec notre méthode de recueil, il est possible qu'ils augmentent l'incidence de leuconeutropénie du groupe *Mensuel*.

De plus, le nombre moyen de NFS par patient était plus élevé dans le groupe *Mensuel*. Or, comme a pu le démontrer Ingimarsson en 2016, la survenue d'une leuconeutropénie est

statistiquement associée au nombre de surveillances hématologiques effectuées<sup>36</sup>, ce qui peut surévaluer l'incidence de la leuconéutropénie dans le groupe *Mensuel*.

Ceci explique l'intérêt de l'analyse en détail du groupe *Introduction*. Ainsi, parmi les 269 patients suivis pendant une durée moyenne de 39 semaines, 9 patients ont présenté un épisode de leuconéutropénie. Parmi eux, 6 patients ont présenté un épisode durant les 18 premières semaines contre 3 au-delà. Cette différence n'étant pas significative sur le plan statistique, elle s'explique cependant de nouveau par les perdus de vue. En effet, près de la moitié des patients (n = 134) ont été perdus de vue durant les 18 premières semaines de traitement sans qu'on ne puisse en connaître la cause. Leur nombre important peut ainsi conduire à une sous-évaluation de l'incidence de la leuconéutropénie durant les 18 premières semaines.

Il est également possible que notre étude manque de puissance car même si ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs, ils vont dans le sens des données actuelles de la science<sup>9,80,81,85,89,90,92-94</sup>. En effet, 66% des leuconéutropénies sont survenues durant les 18 premières semaines, et 78% durant la première année.

## II – Forces et limites de l'étude.

Le recueil des données sur une période de 3 ans avait l'avantage de permettre l'inclusion de nombreux patients et une durée suffisante pour évaluer de manière satisfaisante l'incidence locale de la leuconéutropénie. La durée moyenne de suivi de l'échantillon était d'environ 18 mois, correspondant à une durée suffisante pour déceler une leuconéutropénie, cet événement survenant jusqu'à 95% du temps durant la première année de traitement<sup>9,80,81,85,89,90,92-94</sup>. Nous avons pu mettre en évidence 14 cas de leuconéutropénie sur les trois ans, alors que le Centre Régional de Pharmacovigilance de Rennes n'avait recensé qu'un cas d'agranulocytose et deux cas de neutropénie sur cette même période<sup>121</sup>.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer cette différence. D'une part, les règles de surveillance hématologiques impliquent une surveillance telle que les effets indésirables (néutropénie ou leucopénie) ne sont pas nécessairement déclarés à la pharmacovigilance. D'autre part, la déclaration à la pharmacovigilance implique un traçage des informations qui pourrait mettre le médecin prescripteur en porte-à-faux. Dans cette étude, 86% des patients ayant présenté une leucopénie ou une neutropénie n'ont pas interrompu leur traitement contrairement aux règles établies par l'ANSM. Cette décision est indubitablement imputable au psychiatre traitant qui, en cas de survenue d'une complication ultérieure, pourrait en être tenu responsable.

Cette étude a comme principale limite son recueil de données. Autant le recueil informatisé de données à partir de la pharmacie de l'hôpital a permis d'être exhaustif, autant l'inclusion des patients suivis en ambulatoire à partir des différents psychiatres de l'hôpital et le recueil manuel de données au sein des différentes CMP se sont révélés particulièrement difficiles. Il dépend de la volonté et de la possibilité des différents psychiatres de l'hôpital de donner une liste des patients qui ont été traités par clozapine en sachant que certains patients de l'échantillon ont été suivis par plusieurs psychiatres de secteurs différents durant la période étudiée. Le recueil manuel des données au sein des différents CMP a été compliqué à mettre en place, dépendant des

accords des différents psychiatres responsables et nécessitant souvent de parcourir plusieurs CMP pour un même patient en plus de devoir faire face à des données manquantes et à de nombreux perdus de vue.

Il serait intéressant d'implémenter de façon départementale, régionale, voire nationale, un système de recueil automatisé des données, à l'instar du programme REMS de la FDA, afin d'avoir des données épidémiologiques plus précises.

### **III – Perspectives d'un changement des règles de surveillance.**

Nos résultats confirment cependant l'impression clinique actuelle que les règles de surveillance hématologique de l'ANSM ne sont pas appliquées.

Dans notre échantillon, seuls deux patients ont arrêté le traitement suite à la survenue d'une leuconéutropénie : un suite à la survenue d'un compte absolu de neutrophiles de 0,9 G/L et un suite à la survenue d'un compte de neutrophiles de 1,46 G/L. Parmi les 12 patients ayant poursuivi le traitement malgré la survenue d'une leuconéutropénie, aucun n'a vu son compte de neutrophiles baisser en dessous de 0,5 G/L. La NFS s'est normalisée chez ces 12 patients, soit immédiatement après le premier événement hématologique, soit après récurrence de plusieurs neutropénies minimales ou modérées. Il est important de relever que parmi ces 12 patients, un a expérimenté en tout 81 NFS qui auraient dû engendrer un arrêt du traitement. Malgré la poursuite du traitement pour ce patient, la NFS s'est normalisée.

Bien que non concordants avec les règles actuelles de l'ANSM, ces résultats sont en accord avec les données actuelles de la science. Dans la plupart des cas, l'agranulocytose n'est pas précédée par une neutropénie minimale ou modérée<sup>39,84,92</sup>. De plus, la décision des psychiatres d'avoir poursuivi la clozapine en dépit des règles de prescription a été évaluée en fonction du bénéfice que pouvait avoir le patient à être traité par clozapine et le risque encouru par une neutropénie entre 0,5 et 1,5 G/L. Or, comme nous l'avons vu, le mortalité des neutropénies apparaît lors de taux de PNN inférieurs à 0,5 G/L voire inférieurs à 0,1 G/L<sup>108</sup>.

Dans notre étude, 48 patients ont présenté au moins une NFS comportant un compte de neutrophiles entre 1,5 et 2 G/L. Ces résultats nécessitent la réalisation d'un contrôle bihebdomadaire de la NFS jusqu'à sa normalisation pour que le traitement puisse être poursuivi. Cette règle a été basée sur l'hypothèse que la neutropénie induite par la clozapine est un processus évolutif qui entraînerait une baisse progressive des neutrophiles de la normalité vers des valeurs de plus en plus faibles.

Dans notre échantillon, aucun épisode de neutropénie n'a été précédé par une baisse des neutrophiles entre 1,5 et 2 G/L. En effet, parmi les 48 patients ayant présenté une NFS comportant un compte de neutrophiles « normal bas », 12 avaient déjà présenté une NFS antérieure avec une neutropénie, ce qui aurait dû faire arrêter le traitement, les 36 autres n'ont pas présenté de neutropénie ultérieure. Il semble donc que la détection d'un compte de neutrophiles « normal bas » ne permette pas de présager de l'évolution vers une neutropénie ni vers une agranulocytose.

Comme nous l'avons vu, il semble que la neutropénie et l'agranulocytose induites par la clozapine résultent de deux processus distincts. L'agranulocytose est un phénomène survenant en moins d'une semaine dont les surveillances hématologiques hebdomadaires ou mensuelles ne suffisent pas à permettre sa détection. La neutropénie est un phénomène transitoire et bénin qui ne présage pas nécessairement d'une évolution vers l'agranulocytose. Il est possible d'évoquer l'hypothèse que dans les 25% des cas où l'agranulocytose est précédée par une neutropénie<sup>92</sup>, celle-ci soit due à une coïncidence liée à la temporalité des événements, la biologie sanguine pouvant avoir lieu alors que les processus conduisant à l'agranulocytose sont seulement débutants.

Sur le plan physiopathologique, il est possible que les mécanismes toxiques et immunologiques soient associés en cas d'agranulocytose alors que seuls les mécanismes toxiques seraient actifs en cas de neutropénie légère, modérée ou de compte de neutrophiles « normal bas ». Ainsi, la destruction toxique d'un certain nombre de neutrophiles conduirait à des neutropénies dont le degré de sévérité dépendrait du compte absolu de neutrophiles lors de la survenue de la toxicité. Ce phénomène se normaliserait rapidement et n'entraînerait pas de complication alors que l'agranulocytose serait un phénomène brutal et imprévisible associant d'une part la destruction toxiques des neutrophiles circulants mais également la destruction des précurseurs par mécanismes auto-immuns. Ce processus expliquerait la durée plus longue avant normalisation d'une agranulocytose ainsi que la survenue d'une agranulocytose plus longue et plus sévère lors d'une réexposition à la clozapine<sup>75,107</sup>. La rapidité de ce processus rendrait impossible la détection précoce d'une agranulocytose en se basant uniquement sur le profil évolutif du compte de neutrophiles.

Alors que les règles de prescription avaient initialement été établies pour permettre aux patients qui le nécessitaient de pouvoir bénéficier d'un traitement par clozapine avec un risque hématologique contrôlé, elles semblent aujourd'hui caduques dans la fonction qui leur a été conférée et peuvent même se révéler délétères pour le patient. La répétition des surveillances hématologiques ne permet pas de détecter un phénomène aussi rapide qu'une agranulocytose mais augmente le risque de détecter une neutropénie qui devra faire interrompre le traitement indépendamment de son risque intrinsèque et de son évolutivité.

En appliquant les règles de prescription de la FDA à notre échantillon, seuls les 3 patients ayant présenté une neutropénie modérée auraient dû arrêter le traitement, et ce de façon temporaire. De façon plus importante, le patient qui a interrompu le traitement par clozapine suite à la survenue d'une neutropénie à 1,46 G/L aurait pu poursuivre le traitement.

Aucun patient de notre échantillon n'a présenté un épisode de leucopénie isolée, c'est-à-dire sans neutropénie associée. Cette constatation va également dans le sens de la nouvelle réglementation de la FDA dans laquelle la surveillance du compte de leucocytes n'est plus nécessaire<sup>115</sup>.

Sur le plan médico-économique il semble également que les stratégies de surveillance hématologique de la clozapine ne soient pas coût-efficaces<sup>124</sup>. Bien que cet argument ne puisse pas à lui seul guider les décisions thérapeutiques, il est important de l'évoquer ici après l'ensemble des arguments permettant de questionner la pertinence scientifique de ces règles.

Afin d'avoir un ordre d'idée, la réalisation d'une numération formule sanguine coûte environ 6,75€ à l'hôpital, ce qui fait un budget d'environ 74 000€ pour les 10 961 NFS de notre étude. Parmi tous ces prélèvements biologiques, seules 101 NFS comportaient un résultat devant faire interrompre la clozapine, soit 681€. Parmi elles, seules 2 NFS ont conduit à l'arrêt du traitement, soit 13,5€.

Girardin a réalisé une étude médico-économique évaluant le coût et les conséquences qu'auraient différents schémas de surveillance hématologique de la clozapine sur une simulation de cohorte de 100 000 patients. Les différents modèles de surveillance comparés étaient l'ancien modèle de la FDA, le modèle actuel du Royaume-Uni, le modèle européen, un modèle avec une surveillance hématologique toutes les huit semaines, et un modèle sans aucune surveillance hématologique. Ces stratégies ont été comparées à 3 ans et à 10 ans, en comptabilisant le coût de la clozapine, de la surveillance hématologique et des complications de la clozapine. Un score de qualité de vie par patient était calculé pour chacun des modèles de surveillance, basé sur le bénéfice de la poursuite du traitement, et le temps passé sans la survenue d'une complication de la clozapine (agranulocytose, sepsis, décès, etc.). Le nombre de patients à monitorer pour éviter un décès était supérieur à 5000 dans chacune des stratégies de surveillance comparées à l'absence de surveillance. De plus, le score composite évaluant la qualité de vie était similaire à 3 ans dans chacun des schémas proposés. Il conclut donc que les stratégies de surveillance du risque hématologique de la clozapine ne sont pas coût-efficaces à 3 ans, les résultats étant également significatifs à 10 ans<sup>124</sup>.

Il ne s'agit pas ici de minimiser les conséquences qu'une agranulocytose peut avoir sur un individu. Il ne fait d'ailleurs aucun doute que la réalisation d'une NFS en cas d'apparition de fièvre chez un patient traité par clozapine relève d'une urgence. Il s'agit cependant d'adapter les stratégies de surveillance des effets secondaires de la clozapine en fonction du risque établi par les données scientifiques et encouru par le patient.

La clozapine induit un risque d'acidocétose diabétique avec une incidence entre 0,12 et 0,31% dont la mortalité est évaluée entre 20 et 31% et un risque d'hypomotilité gastro-intestinale avec une incidence de 0,04 à 0,08% dont la mortalité est évaluée entre 15 et 27,5%<sup>125</sup>. La clozapine augmente également le risque de myocardite dont l'incidence varie entre 0,007% dans le monde et 1,3 à 3,4% en Australie et en Nouvelle-Zélande<sup>125</sup>. Pourtant, en pratique clinique, ces risques ne relèvent pas d'une surveillance protocolisée ni ne sont nécessairement discutés avec le patient.

Il est d'ailleurs intéressant de faire un parallèle entre le risque de myocardite et le risque d'agranulocytose. En effet, le risque de myocardite a été découvert en Australie, ce qui a conduit à la mise en place de règles de surveillance clinico-biologiques cardiaques régulières. Depuis la mise en place de ces règles, l'incidence de la myocardite est systématiquement plus élevée en Australie et en Nouvelle-Zélande par rapport au reste du monde sans qu'il soit possible de savoir si le risque y est réellement plus élevé ou si les règles de surveillance mettent en évidence des événements qui existent dans les autres pays sans avoir de conséquences cliniques pour le patient.

## CONCLUSION

---

Les règles de surveillance hématologique de la clozapine ont été implémentées à la suite d'un scandale sanitaire. Par conséquent elles sont strictes et ont longtemps été inflexibles. Elles ont permis de faire baisser drastiquement la mortalité de la clozapine et donc de préserver son utilisation clinique. Ces règles ont été établies à partir des données scientifiques des années 1990, avec l'espoir que la découverte future d'autres antipsychotiques permettent d'identifier une molécule ayant une efficacité similaire à la clozapine sans risque hématologique.

Aujourd'hui, après 30 ans de recul, aucune molécule n'a démontré une efficacité similaire à celle de la clozapine dans le cadre de la schizophrénie. Son utilité s'est par ailleurs étendue à de nombreuses autres pathologies neuropsychiatriques. Malgré tout, l'utilisation de cette molécule est largement limitée par les règles de prescription, constituant aussi bien un frein à la prescription pour le psychiatre qu'un frein à l'acceptation du traitement pour le patient.

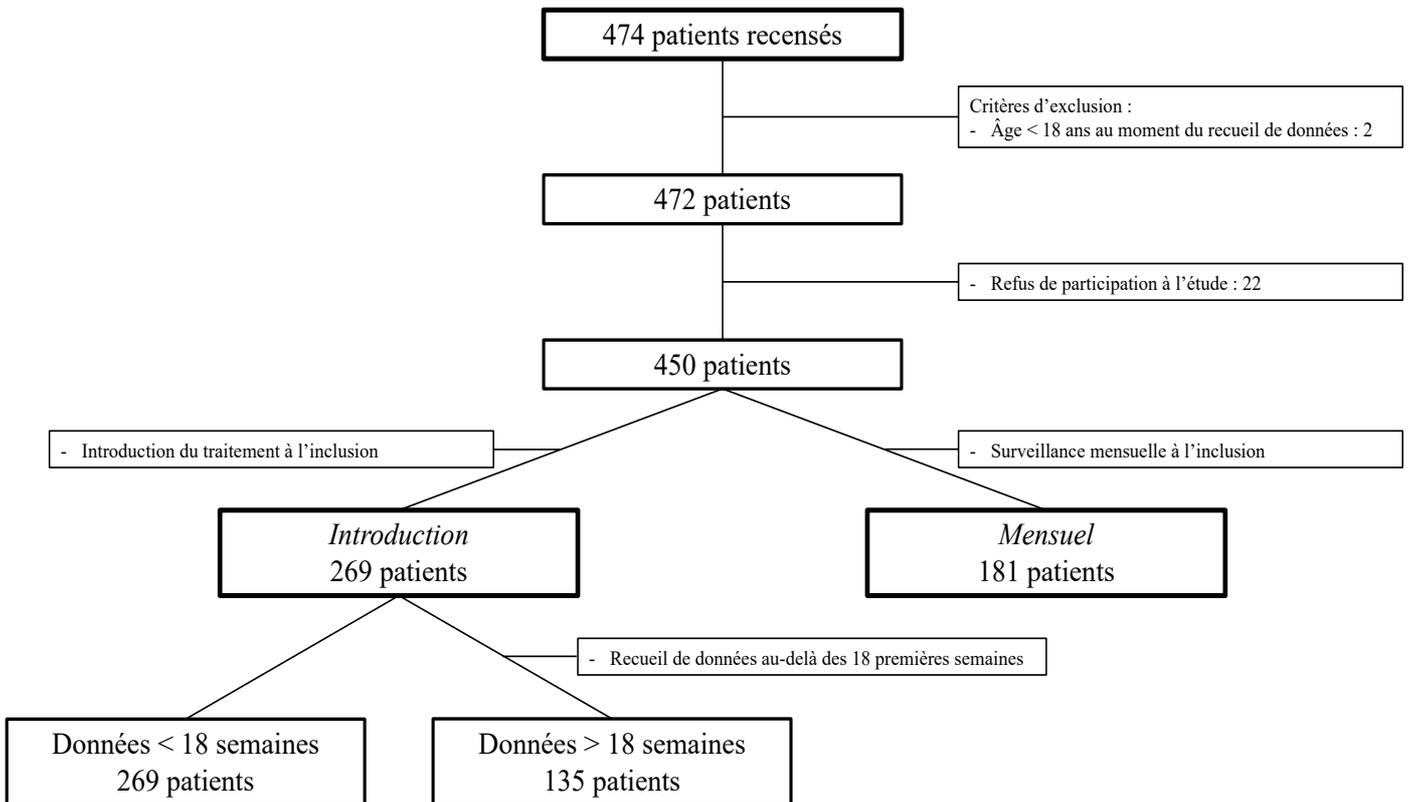
Les différentes études épidémiologiques à grande échelle ont démontré que les règles de surveillance hématologique de la clozapine ne sont pas en adéquation avec le risque de neutropénie, aussi bien sur le plan de la durée et la fréquence de la surveillance de la NFS que sur les seuils de neutrophiles ou de leucocytes à partir desquels la clozapine doit être arrêtée.

Notre étude portant sur 450 patients suivis pendant 3 ans en région Bretagne retrouve une incidence de la leuconéutropénie induite par la clozapine de 3,11%, avec 78% des cas survenant durant la première année de traitement. Les règles définies par l'ANSM ne sont pas appliquées, en effet parmi les 14 patients qui ont été exposés à une leucopénie ou à une neutropénie, 12 patients ont poursuivi le traitement sans évoluer vers une agranulocytose. De plus, parmi les 36 patients qui ont eu comme premier événement hématologique un compte de neutrophiles « normal bas », aucun n'a évolué vers une neutropénie. La survenue d'une baisse du compte absolu de neutrophiles ne permet pas de présager de l'évolution hématologique défavorable des numérations formules sanguines suivantes, ce qui rend caduque la répétition des surveillances hématologiques et la nécessité d'interrompre et de contre-indiquer le traitement en cas de neutropénie minime.

A la faveur de ces résultats, il semble intéressant de questionner la pertinence de la poursuite des règles de surveillance de la clozapine telles qu'établies actuellement.

## FIGURES ET TABLEAUX

---



**Figure n°1 :** Diagramme de flux de l'étude

	<b>TOTAL (n = 450)</b>	<b>MENSUEL (n = 181)</b>	<b>INTRODUCTION (n = 269)</b>	
<b>ÂGE</b>	46,14 (+/- 17,54)	45,73 (+/- 16,31)	45,75 (+/- 18,33)	p = 0,56
<b>SEXE RATIO F/H</b>	0,6 (167 / 283)	0,53 (63/118)	0,63 (104/165)	p = 0,4
<b>POSOLOGIE</b>	283,05 (+/- 185,24)	368,13 (+/- 209,92)	225,8 (+/- 143,37)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>COMPTE DE LEUCOCYTES</b>	7,91 (+/- 1,98)	8,20 (+/- 1,93)	7,71 (+/- 2)	<b>p &lt; 0,001</b>
<b>COMPTE DE PNN</b>	4,86 (+/- 1,48)	5,13 (+/- 1,49)	4,68 (+/- 1,44)	<b>p &lt; 0,01</b>
<b>DUREE DE SUIVI</b>	71,16 (+/-61,28)	118,74 (+/- 40,65)	39,14 (+/- 44,6)	<b>p &lt; 0,0001</b>
<b>NOMBRE DE NFS</b>	24,3 (+/- 18,05)	31,76 (+/- 18,28)	19,28 (+/- 16,09)	<b>p &lt; 0,0001</b>

**Tableau n°1 : Caractéristiques épidémiologiques de l'échantillon**

Âge (en année) : moyenne de l'âge des différents sujets.

Sexe ratio F/H : rapport des sexes femmes / hommes

Posologie (en milligramme) : moyenne de la moyenne des posologies de clozapine de chaque sujet.

Compte de leucocytes (en G/L) : moyenne de la moyenne du compte de leucocytes de chaque sujet.

Compte de PNN (en G/L) : moyenne de la moyenne du compte de PNN de chaque sujet.

Durée de suivi (en semaine) : moyenne de la moyenne du temps de suivi de chaque sujet correspondant au délai entre la première et la dernière NFS.

Nombre de NFS : moyenne du nombre moyen de NFS pour chaque individu sur la période.

p = valeur-p de chaque test statistique utilisé pour comparer le groupe *Mensuel* et le groupe *Introduction*.

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables « Âge », « Durée de suivi » et « Nombre de NFS » qui ne suivent pas une loi normale.

Un test de Student a été utilisé pour les variables « Compte de leucocytes » et « Compte de PNN » qui suivent une loi normale.

Un test du  $\chi^2$  a été utilisé pour la variable qualitative « Sexe ratio F/H ».

	<b>TOTAL (n = 450)</b>	<b>MENSUEL (n = 181)</b>	<b>INTRODUCTION (n = 269)</b>	
<b>LEUCOCYTES &lt; 3*</b>	3 (0,67%)	1 (0,55%)	2 (0,74%)	p = 1
<b>PNN [1,5 – 2]</b>	48 (10,67%)	10 (5,52%)	38 (14,13%)	<b>p &lt; 0,01</b>
<b>PNN &lt; 1,5</b>	14 (3,11%)	5 (2,76%)	9 (3,35%)	p = 0,723
<b>PNN [1 – 1,5]</b>	13 (2,89%)	5 (2,76%)	8 (2,97%)	p = 0,9
<b>PNN [0,5 – 1]</b>	3 (0,67%)	1 (0,55%)	2 (0,74%)	p = 1
<b>PNN [0 – 0,5]</b>	0	0	0	

**Tableau n°2 : Incidence de survenue des différents évènements hématologiques**

Les pourcentages sont calculés par rapport à leur colonne.

\* Les valeurs de la colonne sont en G/L.

p = valeur-p des différents tests statistiques utilisés pour comparer le risque de survenue d'un évènement hématologique dans chacun des deux groupes.

Un test du  $\chi^2$  a été utilisé.

	<b>LEUCO &lt; 0,3*</b> (n = 3)	<b>PNN &lt; 1,5</b> (n = 14)	<b>PNN</b> <b>[1,5 – 2]</b> (n = 36)
<b>ÂGE</b>	58,68 (+/- 21,27)	43,40 (+/- 18,10)	44,47 (+/- 19,12)
<b>SEXE</b>	3 F (100%) / 0 H	8 F (57%) / 6 H (42,8%)	14 F (36,89%) / 22 H 61,11%
<b>POSOLOGIE</b>	234,77 (+/- 242,81)	284,45 (+/- 168,5)	229,33 (+/- 159,43)

**Tableau n°3 :** Caractéristiques de la population ayant présenté un évènement hémato­logique

Âge (en année) : moyenne de l'âge des individus.

Posologie (en milligramme) : moyenne des posologies moyennes de clozapine sur la période.

F : Femmes.

H : Hommes.

\* Les valeurs de la ligne sont en G/L.

Les pourcentages sont calculés par rapport à leur colonne.

Les différences ne sont pas statistiquement significatives, les valeurs-p sont disponibles dans le texte.

Un test du  $\chi^2$  a été utilisé pour la variable qualitative « Sexe ».

Un test de Wilcoxon a été utilisé pour les variables « Âge » et « Posologie » qui ne suivent pas une loi normale.

	<b>&lt; 18 SEMAINES (n = 269)</b>	<b>&gt; 18 SEMAINES (n = 135)</b>
<b>DUREE DE SUIVI</b>	11,1 (+/- 6,5)	47,7 (+/- 42,8)
<b>NOMBRE DE NFS</b>	11,68 (+/- 6,62)	7,6 (+/- 12)
<b>LEUCONEUTROPENIE</b>	6 (2,23%)	3 (1,12%)
<b>DELAI D'APPARITION</b>	7,92 (+/- 6,04)	86,6 (+/- 64,35)

**Tableau n°4** : Incidence et délai de survenue des leuconéutropénies au sein du groupe  
*Introduction*

Durée de suivi (en semaine) : moyenne du temps de suivi de chaque individu correspondant au délai entre la première et la dernière NFS.

Nombre de NFS : moyenne du nombre moyen de NFS pour chaque individu sur la période.

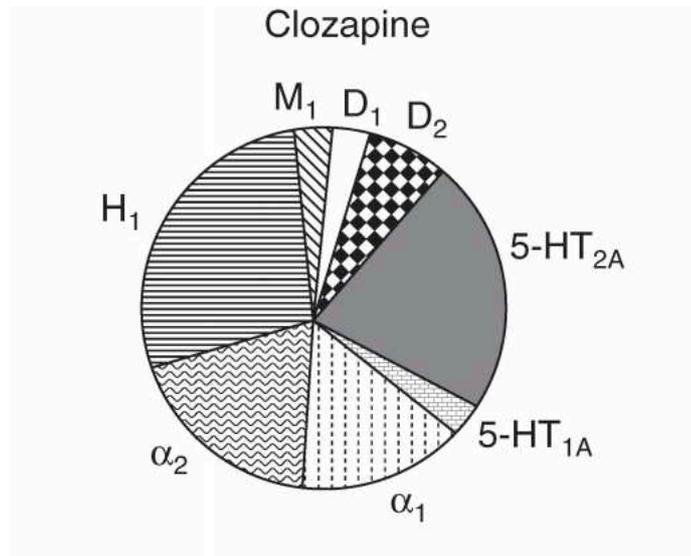
Délai d'apparition (en semaines) : moyenne du délai entre le début du traitement et la survenue d'une leuconéutropénie.

Le risque de survenue d'une leuconéutropénie était équivalent dans le groupe « < 18 semaines » et « > 18 semaines » avec une valeur-p de 0,17.

Un test du  $\chi^2$  a été utilisé.

## ANNEXES

---



**Annexe n°1** : Récepteurs sensibles à l'action pharmacologique de la clozapine<sup>12</sup>

	<b>Alvir (1993)</b>	<b>Atkin (1996)</b>	<b>Honigfeld (1996)</b>	<b>Miller (1997)</b>	<b>Copolov (1998)</b>	<b>Munro (1999)</b>	<b>Kang (2006)</b>	<b>Lahdelma (2012)</b>
<b>ECHANTILLON</b>	11 555	6 316	693	99 502	4 061	12 760	6 782	
<b>PAYS</b>	États-Unis	Royaume-Uni & Irlande	Nouvelle-Zélande	États-Unis	États-Unis	Royaume-Uni & Irlande	Corée du Sud	Finlande
<b>ANNEE</b>	1990 - 1991	1990 - 1994	1988 - 1995	1990 - 1994	1995 - 1996	1990 - 1994	1993 - 2004	1982 - 2007
<b>INCIDENCE LEUCOPENIE</b>		2,9% 2,3%* 1,2%***	2,02%	2,95%				
<b>INCIDENCE NEUTROPENIE</b>					1,5%	2,7% 1,27%***	10,28% 7,4%* 5,38%***	
<b>INCIDENCE AGRANULOCYTOSE</b>	0,91% 0,8%*	0,8% 0,7%*	1,15%	0,38% 0,08%****	0,9% 0,71%*	0,73% 0,7%*** 0,1%****	0,8% 0,58%* 0,42%***	0,02-0,2% 0,11%*
<b>FACTEURS DE RISQUE AGRANULOCYTOSE</b>	- Sexe féminin - Âge élevé - Nombre de leucocytes initial bas	- Âge élevé			- Âge élevé	- Âge élevé - Ethnie asiatique - Ethnie afro-caribéenne - Posologie faible		
<b>FACTEURS DE RISQUE NEUTROPENIE</b>		- Ethnie africaine - Ethnie afro-caribéenne				- Ethnie afro-caribéenne - Posologie faible - Nombre initial faible de Leucocytes		

\* Pendant la première année  
\*\* Pendant la période des 18 premières semaines  
\*\*\* Incidence par an

**Annexe n°2 : Études épidémiologiques sur la neutropénie induite par la clozapine (1993 – 2012)**<sup>9,78,80-85</sup>

	<b>Pons (2012)</b>	<b>Drew (2013)</b>	<b>Lau (2015)</b>	<b>Balda (2015)</b>	<b>Ingimarsson (2016)</b>	<b>Inada (2018)</b>	<b>Mena (2019)</b>	<b>Tunstrimas (2019)</b>
<b>POPULATION</b>	271	11 000	980	12 305	201	3 780	5 380	641
<b>PAYS</b> <b>ANNEE</b>	Espagne	Australie 2006 - 2010	Hong-Kong 1997 - 2012	Argentine 2007 - 2012	Islande 1986 - 2014	Japon 2009 - 2016	Chili 2003 - 2015	Thaïlande 2008 - 2013
<b>INCIDENCE LEUCOPENIE</b>	1,3% <sup>**</sup>			0,191% <sup>****</sup>		5,4% <sup>*****</sup>		3,1% 0,5% <sup>*</sup>
<b>INCIDENCE NEUTROPENIE</b>	3% <sup>***</sup>	1,9% 1,03% <sup>**</sup>	1,3%	0,385% <sup>****</sup>	4,97%	5,4% <sup>*****</sup>	5% 0,73% <sup>****</sup>	
<b>INCIDENCE AGRANULOCYTOSE</b>		0,3% 0,06% <sup>****</sup>	0,3%	0,051% <sup>****</sup>	0,49%		0,61% 0,086% <sup>****</sup>	
<b>FACTEURS DE RISQUE AGRANULOCYTOSE</b>				- Sexe féminin - Âge élevé - Utilisation d'autres psychotropes			- Âge élevé	
<b>FACTEURS DE RISQUE NEUTROPENIE</b>						- Sexe féminin		

\* Pendant la première année  
\*\* Pendant la période des 18 premières semaines  
\*\*\* Incidence par an  
\*\*\*\* Leuconeutropénie

**Annexe n°3 :** Études épidémiologiques sur la neutropénie induite par la clozapine (2012 - 2019)<sup>86-91,94</sup>

Numération - formule leucocytaire		Conduite à tenir
GB/ mm <sup>3</sup> (l)	PNN/ mm <sup>3</sup> (l)	
≥ 3500 (≥ 3,5 x 10 <sup>9</sup> )	≥ 2000 (≥ 2 x 10 <sup>9</sup> )	Continuer le traitement par la clozapine
3000 à 3500 (3 x 10 <sup>9</sup> à 3,5 x 10 <sup>9</sup> )	1500 à 2000 (1,5 x 10 <sup>9</sup> à 2 x 10 <sup>9</sup> )	Continuer le traitement par la clozapine et contrôler la NFS deux fois par semaine jusqu'à ce que les numérations se stabilisent ou augmentent
< 3000 (< 3 x 10 <sup>9</sup> )	< 1500 (< 1,5 x 10 <sup>9</sup> )	Arrêter immédiatement le traitement par la clozapine, contrôler la NFS tous les jours jusqu'à normalisation hématologique et surveiller les signes d'infection. Ne pas réexposer le patient à la clozapine.

**Annexe n°4** : Règles de prescription de la clozapine selon l'ANSM<sup>104</sup>

ANC Level	Treatment Recommendation	ANC Monitoring
<b>Normal Range for a New Patient GENERAL POPULATION</b> • ANC ≥ 1500/μL  <b>BEN POPULATION</b> • ANC ≥ 1000/μL • Obtain at least two baseline ANC levels before initiating treatment	<ul style="list-style-type: none"> <li>Initiate treatment</li> <li>If treatment interrupted:               <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 30 days, continue monitoring as before</li> <li>≥ 30 days, monitor as if new patient</li> </ul> </li> <li>Discontinuation for reasons other than neutropenia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Weekly from initiation to six months</li> <li>Every two weeks from 6 to 12 months</li> <li>Monthly after 12 months</li> <li>See Section 2.4 of the full Prescribing Information</li> </ul>
<b>Mild Neutropenia (1000 - 1499/μL)*</b>	<b>GENERAL POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Continue treatment</li> </ul> <b>BEN POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Mild neutropenia is normal range for BEN population, continue treatment</li> <li>Obtain at least two baseline ANC levels before initiating treatment</li> <li>If treatment interrupted:               <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 30 days, continue monitoring as before</li> <li>≥ 30 days, monitor as if new patient</li> </ul> </li> <li>Discontinuation for reasons other than neutropenia</li> </ul>	<b>GENERAL POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Three times weekly until ANC ≥ 1500/μL</li> <li>Once ANC ≥ 1500/μL return to patient's last "Normal Range" ANC monitoring interval**</li> </ul> <b>BEN POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Weekly from initiation to six months</li> <li>Every two weeks from 6 to 12 months</li> <li>Monthly after 12 months</li> <li>See Section 2.4 of the full Prescribing Information</li> </ul>
<b>Moderate Neutropenia (500 - 999/μL)*</b>	<b>GENERAL POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommend hematology consultation</li> <li>Interrupt treatment for suspected clozapine-induced neutropenia</li> <li>Resume treatment once ANC normalizes to ≥ 1000/μL</li> </ul> <b>BEN POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommend hematology consultation</li> <li>Continue treatment</li> </ul>	<b>GENERAL POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daily until ANC ≥ 1000/μL, then</li> <li>Three times weekly until ANC ≥ 1500/μL</li> <li>Once ANC ≥ 1500/μL check ANC weekly for 4 weeks, then return to patient's last "Normal Range" ANC monitoring interval**</li> </ul> <b>BEN POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Three times weekly until ANC ≥ 1000/μL or ≥ patient's known baseline,</li> <li>Once ANC ≥ 1000/μL or patient's known baseline, check ANC weekly for 4 weeks, then return to patient's last "Normal BEN Range" ANC monitoring interval**</li> </ul>
<b>Severe Neutropenia (&lt; 500/μL)*</b>	<b>GENERAL POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommend hematology consultation</li> <li>Interrupt treatment for suspected clozapine-induced neutropenia</li> <li>Do not rechallenge unless prescriber determines benefits outweigh risks</li> </ul> <b>BEN POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Recommend hematology consultation</li> <li>Interrupt treatment for suspected clozapine-induced neutropenia</li> <li>Do not rechallenge unless prescriber determines benefits outweigh risks</li> </ul>	<b>GENERAL POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daily until ANC ≥ 1000/μL</li> <li>Three times weekly until ANC ≥ 1500/μL</li> <li>If patient rechallenged, resume treatment as a new patient under "Normal Range" monitoring once ANC ≥ 1500/μL</li> </ul> <b>BEN POPULATION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Daily until ANC ≥ 500/μL</li> <li>Three times weekly until ANC ≥ patient's established baseline</li> <li>If patient rechallenged, resume treatment as a new patient under "Normal BEN Range" monitoring once ANC ≥ 1000/μL or at patient's baseline</li> </ul>

\* Confirm all initial reports of ANC less than 1500/μL (ANC < 1000/μL for BEN patients) with a repeat ANC measurement within 24 hours

\*\* If clinically appropriate

**Annexe n°5** : Règles de prescription de la clozapine selon la FDA<sup>115</sup>

## DÉFINITIONS & GLOSSAIRE

---

ANSM : Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé.

CMP : Centre Médico-Psychologique.

CNO : N-oxyde clozapine.

CPMS : Clozaril© Patient Monitoring Service.

FDA : Federation of Drug Agency.

G/L : Giga par litres.

GRUPAB : Groupement de Recherche Universitaire en Psychiatrie de Bretagne.

NDMC : N-desmethylozapine activé.

Neutropénie minime : Compte absolu de polynucléaires neutrophiles entre 1 et 1,5 G/L.

Neutropénie modérée : Compte absolu de polynucléaires neutrophiles entre 0,5 et 1 G/L.

Neutropénie sévère (= agranulocytose) : Compte absolu de polynucléaires neutrophiles inférieur à 0,5 G/L.

NFS : Numération Formule Sanguine.

p : valeur-p du test statistique utilisé.

Récepteurs 5-HT : Récepteurs sérotoninergiques (de 5-HT1 à 5-HT7).

REMS : Risk Evaluation and Mitigation Strategy.

Schizophrénie résistante : Schizophrénie résistante à deux lignes d'antipsychotiques dont au moins un antipsychotique atypique, à posologie efficace pendant une durée suffisante.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. CRILLY J. The history of clozapine and its emergence in the US market: a review and analysis. *Hist Psychiatry*; 2007 Mar;18(1):39-60.
2. HIPPIUS H. A historical perspective of clozapine. *J Clin Psychiatry*. 1989;60 Suppl 12:22-3.
3. BOST A. Pharmacologie des antipsychotiques : vers une adaptation individuelle du traitement de la schizophrénie [Thèse] Français. Université Toulouse III, 2016.
4. IDANPAAN-HEIKKILIA J, ALHAVA E, OLKINUORA M, PALVA I. Agranulocytosis during treatment with clozapine. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;11:193–198.
5. GRIFFITH RW, SAAMELI K. Clozapine and agranulocytosis, *Lancet* 1975; 2 (7936, 4 Oct.), 657.
6. ANDERMAN B, GRIFFITH RW. Clozapine-induced agranulocytosis: a situation report up to August 1976. *Eur J of Clin Pharmacol*, 1977; 11, 199–201.
7. DE LA CHAPELLE A, KARI C, NURMINEN M, HERNBERG S. Clozapine-induced agranulocytosis: an epidemiological and genetic study. *Hum Gene* 1977; 37, 183–94.
8. AMSLER HA, TEERENHOVIL, BARTHE, HARJULA K, VUOPIO P. Agranulocytosis in patients treated with Clozaril: a study of the Finnish epidemic. *Acta Psychiatr Scand*, 1977; 56, 241–8.
9. HONIGFELD G. Effects of the Clozapine National Registry System on Incidence of Deaths Related to Agranulocytosis. *Psychiatr Serv*. 1996; Jan;47(1):52-6.
10. KANE JM, HONIGFELD G, SINGER J, MELTZER H. Clozapine in treatment-resistant schizophrenics. *Psychopharmacol Bull*. 1988;24(1):62-7.
11. BISHARA D, TAYLOR D. Adverse effects of clozapine in older patients: epidemiology, prevention and management. *Drugs Aging*. 2014; Jan;31(&):11-20.
12. GARERI P, DE FAZIO P, RUSSO E, MARIGLIANO N, DE FAZIO S, DE SARRO G. The safety of clozapine in the elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2008; Sep;7(5):525-38.
13. TAYLOR D, SHAPLAND L, LAVERICK G, BOND J, MUNRO J. Clozapine—A survey of patient perceptions. *The Psychiatrist*, 2000; 24(12), 450–452.
14. ESSALI A, AL-HAJ HAASAN N, LI C, RATHBONE J. Clozapine versus typical neuroleptic medication for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; Jan 21;(1):CD000059.
15. LEUCHT S, CIPRIANI A, SPINELI L, MAVRIDIS D, OREY D, RICHTER F, ET AL. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*. 2013; 382(9896):951-962.
16. CHEINE MV, WAHLBECK K, RIMON M. Pharmacological treatment of schizophrenia resistant to first-line treatment: a critical systematic review and meta-analysis. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 1999;3(3):159-69.
17. SISKIND D, MCCARTNEY L, GOLDSCHLAGER R, KISELY S. Clozapine v. first- and second-generation antipsychotics in treatment-refractory schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2016;209(5):385-392.

18. SMITH R, LEUCHT S, DAVIS J. Maximizing response to first-line antipsychotics in schizophrenia: a review focused on finding from meta-analysis. *Psychopharmacol (Berl)* 2019; Feb;236(2):545-559.
19. HUH N M, NIKOLAKOPOULOU A, SCHNEIDER-THOMA J, KRAUSE M, SAMARA M, PETER N. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2019 Jul 11 pii: S0140-6736(19)31135-3.
20. SISKIND D, SISKIND V, KISELY S. Clozapine response rates among people with treatment-resistant schizophrenia: data from a systematic review and meta-analysis. *Can J Psychiatry*. 2017; 62(11):772-777.
21. MASUDA T, MISAWA F, TAKASE M, KANE J, CORRELL C. Association With Hospitalization and All-Cause Discontinuation Among Patients With Schizophrenia on Clozapine vs Other Oral Second-Generation Antipsychotics A Systematic Review and Meta-analysis of Cohort Studies. *JAMA Psychiatry*. 2019; Jul 31.
22. OKHUIJSEN-PFEIFER C, HUIJSMAN EA, HASAN IS, LEUCHT S, KAHNR, LUYKX J. Clozapine as a first or second-line treatment in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2018;138:281–288.
23. KHAN AY, PRESKORN SH. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract*. 2005; Sep;11(5):289-301.
24. WALKER AM, LANZA LL, ARELLANO F, ROTHMAN KJ. Mortality in current and former users of clozapine. *Epidemiol* 1997; 8(6):671-7.
25. SAJATOVIC M, BINGHAM CR, GARVER D, RAMIREZ LF, RIPPER G, BLOW F ET AL. An assessment of clinical practice of clozapine therapy for veterans. *Psychiatr Serv*. 2000;51:669–71.
26. WIMBERLEY T, MACCABE JH, LAURSEN TM, SORENSEN HJ, ASTRUP A, HORSDAL HT, ET AL. Mortality and self-harm in association with clozapine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2017;174:990–998.
27. BHAVSAR V, KOSIDOU K, WIDMAN L, ORSINI N, HODSOLL J, DALMAN C, ET AL. Clozapine treatment and offending: a within-subject study of patients with psychotic disorders in Sweden. *Schizophr Bull*. 2009; May 31. pii: sbz055.
28. NIELSEN J, YOUNG C, ILFENI P, KISHIMOTO T, XIANG YT, SCHULTE PF ET AL. Worldwide Differences in Regulations of Clozapine Use. *CNS Drugs*. 2016; Feb;30(2):149-61.
29. LAND R, SISKIND D, MCARDLE P, KISELY S, WINCKEL K, HOLLINGWORTH SA. The impact of clozapine on hospital use: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135(4): 296-309.
30. TIIHONEN J, MITTENDORFER-RUTZ E, MAJAK M, MEHTALA J, HOTI F, JEDENIUS E ET AL. Real-world effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of 29823 patients with schizophrenia. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:686–693.
31. SISKIND D, REDDEL T, MACCABE JH, KISELY S. The impact of clozapine initiation and cessation on psychiatric hospital admissions and bed days: a mirror image cohort study. *Psychopharmacol (Berl)* 2019; Jun;236(6):1931-1935.

32. BRUNETTE MF, DRAKE RE, XIE H, MCHUGO GJ, GREEN AL. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders. *Schizophr Bull.* 2006;32:637–643.
33. BRUNETTE MF, DAWSON R, O’KEEFE CD, NARASIMHAN M, NOORDSY DL, WOJCIK J ET AL. A randomized trial of clozapine vs. other antipsychotics for cannabis use disorder in patients with schizophrenia. *J Dual Diagn.* 2011;7:50–63.
34. TIIHONEN J, LÖNNQVIST J, WAHLBECK K, KLAUKKA T, NISKANEN L, TANSKANEN A, ET AL. 11-year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet* 2009; 374:620–627.
35. HAYES RD, DOWNS J, CHANG CK, JACKSON RG, SHETTY H, BROADBENT M, ET AL. The effect of clozapine on premature mortality: An assessment of clinical monitoring and other potential confounders. *Schizophr Bull* 2015; 41(3):644-55.
36. MELTZER HY, COLA P, WAY L, THOMPSON PA, BASTANI B, DAVIES MA ET AL. Cost effectiveness of clozapine in neuroleptic-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1630–1638.
37. SAMARA MT, DOLD M, GIANATSI M, NIKOLAKOPOULOU A, HELFER B, SALANTI G ET AL. Efficacy, acceptability, and tolerability of antipsychotics in treatment-resistant schizophrenia: a network meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2016;73(3):199-210.
38. FORRESTER T, SISKIND D, WINCKEL K, WHEELER A, HOLLINGWORTH S. Increasing clozapine dispensing trends in Queensland, Australia 2004-2013. *Pharmacopsychiatry.* 2015; Jul;48(4-5):164-9.
39. INGIMARSSON O, MACCAB JH, HARALDSSON M, JONSDOTTIR H, SIGURDSSON E. Clozapine treatment and discontinuation in Iceland: A national longitudinal study using electronic patient records. *Nord J Psychiatry.* 2016; Aug;70(6):450-5.
40. WICINSKI M, WECLEWICZ MM. Clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia: mechanisms and monitoring. *Curr Opin Hematol.* 2018; Jan, 25(1):22-28.
41. BASSITT DP, LOUZA NETO MR. Clozapine efficacy in tardive dyskinesia in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatr Clin Neurosci* 1998; 248(4): 209-11.
42. SCHNEIDER RB, IOURINETS J, RICHARD IH. Parkinson’s disease psychosis: presentation, diagnosis and management. *Neurodegener Dis Manag.* 2017 Dec;7(6):365-376.
43. CIAPPARELLI A, DELL’OSSO L, BANDETTINI DI POGGIO A, CARMASSI C, CECCONI D, FENZI M ET AL. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: a naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(4): 451-8.
44. FEHR BS, OZCAN ME, SUPPES T. Low doses of clozapine may stabilize treatment-resistant bipolar patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2005; 255(1): 10-4.
45. CHANG JS, HA KS, YOUNG LEE K, SIK KIM Y, MIN AHN Y. The effects of long-term clozapine add-on therapy on the rehospitalization rate and the mood polarity patterns in bipolar disorders. *J Clin Psychiatry* 2006; 67(3): 461-7.

46. ROHDE C, POLCWIARTEK C, CORRELL CU, NIELSEN J. Real-World effectiveness of clozapine for borderline personality disorder: results from a 2-year mirror-image study. *J Pers Disord*. 2018 Dec;32(6):823-837.
47. ROHDE C, HILKER R, SISKIND D, NIELSEN J. Real-world effectiveness of clozapine for intellectual disability: Results from a mirror-image and a reverse-mirror-image study. *J Psychopharmacol*. 2018 Nov;32(11):1197-1203.
48. ROTHARMEL M, SZYMONIAK F, POLLET C, BEHEREC L, QUESADA P, LECLERC S, ET AL. Eleven years of clozapine experience in autism spectrum disorder: efficacy and tolerance. *J Clin Psychopharmacol* 2018, Dec;38(6):577-581.
49. AGID O, FOUSSIAS G, SINGH S, REMINGTON G. Where to position clozapine: Re-examining the evidence. *Can J Psychiatry* 2010;55(10):677-84.
50. JOOBER R, BOKSA P. Clozapine: A distinct, poorly understood and under-used molecule. *J Psychiatry Neurosci* 2010;35(3):147-9.
51. PATEL MX. Clinician hesitation prior to clozapine initiation: Is it justifiable? *Br J Psychiatry* 2012;201:425-7.
52. GOREN, JL, METERKO, M, WILLIAMS, S, YOUNG GJ, BAKER, E, CHOU CH, ET AL. Antipsychotic prescribing pathways, polypharmacy, and clozapine use in treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2013; 64(6), 527–533.
53. BARRY SJ, GAUGHAN TM, HUNTER R. Schizophrenia. *BMJ Clinical Evidence* 2012;28:2012.
54. ELKIS H, BUCKLEY PF. Treatment-Resistant Schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016 Jun;39(2):239-65.
55. REMINGTON G, LEE J, AGID O, TAKEUCHI H, FOUSSIAS G, HAHN M ET AL. Clozapine's critical role in treatment resistant schizophrenia: ensuring both safety and use. *Expert Opin Drug Saf*. 2016; Sep;15(9):1193-203.
56. SERNYAK MJ, ROSENHECK RA. Antipsychotic use in the treatment of outpatients with schizophrenia in the VA from fiscal years 1999 to 2006. *Psychiatr Serv* 2008; 59(5), 567–569.
57. STROUP TS, GERHARD T, CRYSTAL S, HUANG C, OLFSON M. Geographic and clinical variation in clozapine use in the United States. *Psychiatr Serv* 2014; 65(2):186-92.
58. LATIMER E, WYNANT W, CLARK R, MALLA A, MOODIE E, TAMBLYN R, ET AL. Underprescribing of clozapine and unexplained variation in use across hospitals and regions in the Canadian province of Quebec. *Clin Schizophr Relat Psychoses*, 2013; 7(1), 33–41.
59. NIELSEN J, ROGE R, SCHJERNING O, SORENSEN HJ, TAYLOR D. Geographical and temporal variations in clozapine prescription for schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2012;22(11):818–24.
60. LIEBERMAN JA, PHILLIPS M, GU H, STROUP S, ZHANG P, KONG L, ET AL. Atypical and conventional antipsychotic drugs in treatment-naive first-episode schizophrenia: a 52-week randomized trial of clozapine vs chlorpromazine. *Neuropsychopharmacol* 2003; May;28(5):995-1003.
61. YADA Y, YOSHIMURA B, KISHI Y. Correlation between delay in initiating clozapine and symptomatic improvement. *Schizophr Res* 2015;168(1-2):585- 6.

62. HOWES OD, VERGUNST F, GEE S, MCGUIRE P, KAPUR S, TAYLOR D. Adherence to treatment guidelines in clinical practice: Study of antipsychotic treatment prior to clozapine initiation. *Br J Psychiatry* 2012;201(6):481-5.
63. ALESSI-SEVERINI S, LE DORZE JA, NGUYEN D, HONCHARIK P, ELEFF M. Clozapine prescribing in a canadian outpatient population. *PLoS One* 2013;8(12):e83539.
64. THIEN K, O'DONOGHUE B. Delays and barriers to the commencement of clozapine in eligible people with a psychotic disorder: a literature review. *Early Interv Psychiatr.* 2019; Feb;13(1):18-23.
65. CIRULLI G. Clozapine prescribing in adolescent psychiatry: survey of prescribing practice in in-patient units. *Psychiatr. Bull.* 2005; 29, 377–380.
66. PARANTHAMAN R, BALDWIN RC. Survey of clozapine use by consultant old age psychiatrists. *Psychiatr. Bull.* 2006; 30, 410–412.
67. NIELSEN J, DAHM M, LUBLIN H, TAYLOR D. Psychiatrists' attitude towards and knowledge of clozapine treatment. *J. Psychopharmacol.* 2010; 24, 965–971.
68. GROVER S, BALACHANDER S, CHAKARABARTI S, AVASTHI A. Prescription practices and attitude of psychiatrists towards clozapine: a survey of psychiatrists from India. *Asian J. Psychiatr.* 2015; 18, 57–65.
69. VERDOUX H, QUILES C, BACHMANN CJ, SISKIND D. Prescriber and institutional barriers and facilitators of clozapine use: a systematic review. *Schizophr Res.* 2018; Nov;201:10-19.
70. KELLY DL, FREUDENREICH O, SAYER MA, LOVE RC. Addressing barriers to clozapine underutilization: a national effort. *Psychiatr Serv* 2018; 69:224 – 227.
71. GEE S, VERGUNST F, HOWES O, TAYLOR D. Practitioner attitudes to clozapine initiation. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130(1):16-24.
72. SILVEIRA ASD, ROCHA D, ATTUX CRD, DALTIO CS, DA SILVA LA, ELKIS, H ET AL. Patterns of clozapine and other antipsychotics prescriptions in patients with treatment-resistant schizophrenia in community mental health centers in Sao Paulo, Brazil. *Arch. Clin. Psychiatry* 2015; 42, 165–170.
73. TUNGARAZA T, FAROOQ S. Clozapine prescribing in the UK: views and experience of consultant psychiatrists. *Therap Adv in Psychopharmacol.* 2015; 5, pp. 88–96.
74. PIRMOHAMED M, PARK B. Mechanism of clozapine induced agranulocytosis. *CNS Drugs* 1997; 7: 139-58.
75. GERSON SL. Clozapine - deciphering the risks. *N Engl J Med* 1993; 329(3): 204-5.
76. HORACEK J, LIBIGER C, HOSCHL K, BORZOVA I, HENDRYCHOVA J. Clozapine-induced concordant agranulocytosis in monozygotic twins. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2001;5(1):71-3.
77. GOLDSTEIN JI, JARKSOG LF, HILLIARD C, ALFIREVIC A, DUNCAN L, FOURCHES D ET AL. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DBQ1 and HLA-B alleles. *Nat Commun.* 2014; Sep 4;5:4757.

78. MUNRO J, O'SULLIVAN D, ANDREWS C, ARANA A, MORTIMER A, KERWIN R. Active monitoring of 12,760 clozapine recipients in the UK and Ireland. Beyond pharmacovigilance. *Br J Psychiatry* 1999; Dec;175:576-80.
79. LEGGE SE, WALTERS JT. Genetics of clozapine-associated neutropenia: recent advances, challenges and future perspective. *Pharmacogenomics*. 2019 Mar;20(4):279-290.
80. ALVIR J, LIEBERMAN J, SAFFERMAN A, SCHWIMMER J, SCHAAF J. Clozapine-induced agranulocytosis, incidence and risk factors in the United-States. *N Engl J Med*. 1993; Jul 15;329(3):162-7.
81. 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.
82. MILLER PR, CUTTEN AE. Haematological side effects of clozapine: patient characteristics [Abstract]. *N Z Med J*. 1997 Apr 11;110(1041):125-7.
83. COPOLOV DL, BELL WR, BENSON WJ, KEKS NA, STRAZZERI DC, JOHNSON GF. Clozapine treatment in Australia: a review of haematological monitoring. *Med J Aust*. 1998 May 18 ;168(10) :495-7.
84. KANG BJ, CHO MJ, OH JT, LEE Y, CHAE BJ, KO J. Long-term patient monitoring for clozapine-induced agranulocytosis and neutropenia in Korea: when is it safe to discontinue CPMS? *Hum Psychopharmacol* 2006 Aug;21(6):387-91.
85. LAHDELMA L, APPELBERG B. Clozapine-induced agranulocytosis in Finland, 1982-2007: Long-term monitoring of patients is still warranted. *J Clin Psychiatry* 2012;73(6):837-42.
86. PONS A, UNDURRAGA J, BATALLA A, BERNARDO M. [Clozapine and agranulocytosis in Spain: do we have a safer population? A 5-year hematologic follow-up] *Espagnol. Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2012; Jan-Mar;5(1):37-42.
87. DREW L. Clozapine and agranulocytosis: re-assessing the risks. *Australas Psychiatry*. 2013 Aug;21(4):335-7.
88. LAU KL, YIM PHW. Neutropenia and Agranulocytosis in Chinese Patients Prescribed Clozapine. *East Asian Arch Psychiatry*. 2015;25(4):164-7.
89. BALDA MV, GARAY OU, PAPALE RM, BIGNONE I, BOLOGNA VG, BRANDOLINI A, ET AL. Clozapine-associated neutropenia and agranulocytosis in Argentina (2007-2012). *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30(2):109-14.
90. MENA C, NACHAR R, CROSSLEY N, GONZALEZ-VALDERRAMA A. Clozapine-associated neutropenia in Latin America: incidence report of 5380 Chilean users. *Int Clin Psychopharmacol*. 2019 Sep; 34(5):257-263.
91. TUNSIRIMAS N, PARIWATCHARAKUL P, CHOOVANICHVONG S, RATTALPHA W. Clozapine-induced agranulocytosis and leukopenia: Incidence, associated factors, and rate of hematologic adverse-effects monitoring in psychiatric out-patient services in Thailand. *Asian J Psychiatr* 2019 Mar;41:13-16.
92. MYLES N, MYLES H, XIA S, LARGE M, KISELY S, GALLETLY C, ET AL. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand*. 2018; Aug;138(2):101-109.

93. DEV VJ, ROSENBERG T, KRUPP P. Agranulocytosis and clozapine. *Br Med J* 1994; 309(6946): 54.
94. INADA K, OSHIBUCHI H, ISHIGOOKA J, NISHIMURA K. Analysis of clozapine use and safety by using comprehensive national data from the Japanese clozapine patient monitoring service. *J Clin Psychopharmacol*. 2018 Aug;38(4):302-306.
95. SMALL JG, WEBER MC, KLAPPER MH, KELLAMS JJ. Rechallenge of late-onset neutropenia with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25(2): 185-6.
96. NONGPIUR A, PRAHARAJ SK, SARKAR S, DAS B. Delayed Onset of Clozapine-Induced Leucopenia. *Am J Ther*. 2012; May; 19(3):e118-9.
97. MADEB R, HIRSCHMANN S, KURS R, TURKIE A, MODAI I. Combined and valproic acid treatment-induced agranulocytosis. *Eur Psychiatry* 2002 Jul;17(4):238-9.
98. RATANAJAMIT C, MUSAKOPAS C, VASIKNANONTE S, REANMONGKOL W. Incidence and risk for neutropenia/agranulocytosis among clozapine users: a retrospective cohort study. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2010;14:109–115.
99. DEMLER TL, TRIGOBOFF E. Are clozapine blood dyscrasias associated with concomitant medications ? *Innov Clin Neurosci*. 2011 Apr;8(4):35-41.
100. HERST L, POWELL G. Is clozapine safe in the elderly? *Aust N Z J Psychiatry*. 1997;31:411–7.
101. SWEET RA, POLLOCK BG. New atypical antipsychotics: experience and utility in the elderly. *Drugs Aging*. 1998;12:115–27.
102. HOLLINGWORTH SA, WINCKEL K, SAIEPOUR N, WHEELER AJ, MYLES N, SISKIND D. Clozapine-related neutropenia, myocarditis and cardiomyopathy adverse event reports in Australia 1993-2014. *Psychopharmacol (Berl)* 2018; Jul;235(7):1915-1921.
103. MAHER KN, TAN M, TOSSELL JW, WEISINGER B, GOCHMAN P, MILLER R, ET AL. Risk factors for neutropenia in clozapine-treated children and adolescents with childhood-onset schizophrenia. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2013;23(2):110-6.
104. ANSM : Résumé des caractéristiques du produit de la clozapine. Français. Mis à jour le 21/09/2012.  
[<http://agenceprd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=67045967&typedoc=R&ref=R0213722.html>].
105. DAVIS MC, FULLER MA, STRAUSS ME, KONICKI PE, JASKIW GE. Discontinuation of clozapine: a 15-year naturalistic retrospective study of 320 patients. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; Jul;130(1):30-9.
106. FLANAGAN RJ, DUNK L. Haematological toxicity of drugs used in psychiatry. *Hum Psychopharmacol* 2008 Jan;23 Suppl 1:27–41.
107. MANU P, SARPAL D, MUIR O, KANE JM, CORRELL CU. When can patients with potentially life-threatening adverse effects be rechallenged with clozapine? a systematic review of the published literature. *Schizophr Res*. 2012;134(2–3):180–186.
108. ANDERSOHN F, KONZEN C, GARBE E. Systematic review: agranulocytosis induced by nonchemotherapy drugs. *Ann Intern Med* 2007;146: 657–665.

- 109.** MANU P, SARVAIYA N, ROGOZEA LM, KANE JM, CORRELL CU. Benign Ethnic Neutropenia and clozapine use: a systematic review of the evidence and treatment recommendations. *J Clin Psychiatry* 2016; Jul;77(7):e909-16.
- 110.** GROHMANN R, SCHMIDT LG, SPIESS-KIEFER C, RÜTHER E. Agranulocytosis and significant leucopenia with neuroleptic drugs: results from the AMÜP program. *Psychopharmacol* 1989;99:109-12.
- 111.** STÜBNER S, GROHMANN R, ENGEL R, BANDELOW B, LUDWIG WD, WAGNER G ET AL. Blood dyscrasias induced by psychotropic drugs. *Pharmacopsychiatry*. 2004 Mar;37 Suppl 1:S70-8.
- 112.** COULTER DM, EDWARDS CR. Mianserin and agranulocytosis in New Zealand. *Lancet* 1990;336:785-7.
- 113.** HSIEH MH, EVERHART JE, BYRD-HOLT DD. Prevalence of neutropenia in the US population: Age, sex, smoking and ethnic differences. *Ann Int Med* 2007;146: 486–492.
- 114.** MYLES N, MYLES H, XIA S, LARGE M, BIRD R, GALLETLY C ET AL. A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry*. 2019 May;53(5):403-412.
- 115.** FOOD AND DRUG ADMINISTRATION : Risk Evaluation and Mitigation Strategy (REMS). Mis à jour le 16/01/2019. [<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/clozapine-risk-evaluation-and-mitigation-strategy-rems-program-modification-will-go-live-february-28>].
- 116.** SULTAN RS, OFFSON M, CORRELL CU, DUNCAN EJ. Evaluating the Effect of the Changes in FDA Guidelines for Clozapine Monitoring. *J Clin Psychiatry*. 2017 Sep/Oct;78(8):e933-e939.
- 117.** SCHULTE P. Risk of clozapine-associated agranulocytosis and mandatory white blood cell monitoring. *Ann Pharmacother*. 2006 Apr;40(4):683-8. Epub 2006 Mar 7.
- 118.** BACHMANN CJ, AAGAARD L, BERNARDO M, BRANDT L, CARTABIA M, CLAVENNA A, ET AL. International trends in clozapine use: a study in 17 countries. *Acta Psychiatr Scand* 2017; 136:37–51.
- 119.** MONVILLE M. Clozapine : de la théorie à la pratique. [Thèse] Français. Université Paris 12, 2010.
- 120.** LEVOYER D. Schizophrénies résistantes et clozapine: étude de dix années de prescription portant sur 170 cas. [Thèse] Français. Université de Rennes 1, 1999.
- 121.** Communication directe avec le Centre Régional de Pharmacovigilance, de Pharmacopépidémiologie et d'Information sur le médicament du CHU de Rennes.
- 122.** LALLY J, MALIK S, KRIVOY A, WHISKEY E, TAYLOR DM, GAUGHRAN FP, FLANAGAN RJ, ET AL. The use of granulocyte colony-stimulating factor in clozapine rechallenge: a systematic review. *J Clin Psychopharmacol*. 2017; Oct;37(5):600-604.
- 123.** ARS BRETAGNE : Bilan Psychiatrie – 2016. Français. [<https://www.bretagne.ars.sante.fr/bilan-2016-psychiatrie>].

- 124.** LEE J, TAKEUCHI H, FERVAHA G, POWELL V, BHALOO A, BIES R, ET AL. The Effect of Clozapine on Hematological Indices: A 1-Year Follow-Up Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Oct;35(5):510-6.
- 125.** GIRARDIN FR, PONCET A, BLONDON M, ROLLASON V, VERNAZ N, CHALANDON Y ET AL. Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014 Jun;1(1):55-62.
- 126.** COHEN D, BOGERS JP, VAN DIJK D, BAKKER B, SCHULTE PF. Beyond white blood cell monitoring: screening in the initial phase of clozapine therapy. *J Clin Psychiatry.* 2012 Oct;73(10):1307-12.

---

**CRETON, Sylvain – Risque de neutropénie secondaire à la prescription de clozapine entre 2015 et 2017 en région Bretagne : étude épidémiologique.**

58 feuilles, 30 cm - Thèse : Médecine ; Rennes 1 ; 2019 ; N°

---

**Résumé français :**

**Introduction :** La clozapine est la seule molécule à avoir démontré sa supériorité dans la prise en charge de la schizophrénie résistante. Elle induit un risque de neutropénie dont l'incidence avait été sous-estimée lors de sa commercialisation, entraînant la mise en place de règles de surveillance hématologique participant aujourd'hui à sa sous-utilisation. Cette étude a pour objectif d'évaluer ce risque en région Bretagne et d'amener une réflexion autour des règles de prescription. **Matériel :** Les patients du centre hospitalier Guillaume Rognier traités par clozapine entre 2015 et 2017 ont été inclus. L'âge, le sexe, la posologie de clozapine et les résultats de NFS ont été recueillis. Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de la fréquence de surveillance hématologique : Mensuel et Introduction. **Résultats :** 450 patients ont été inclus. L'incidence de la leucopénie était de 0,67%, celle de la neutropénie de 3,11%. Nous n'avons pas mis en évidence d'agranulocytose. 66% des leuconeutropénies sont survenues durant les 18 premières semaines de traitement et 78% durant la première année. 86% des patients ayant présenté une leuconeutropénie n'ont pas arrêté le traitement. 36 patients ont présenté un compte de neutrophiles « normal bas », aucun n'a évolué vers la neutropénie ultérieurement. Le risque de survenue d'une leuconeutropénie était similaire dans le groupe Mensuel et Introduction et n'était pas corrélé à l'âge, au sexe ou à la posologie de clozapine. **Conclusion :** Le risque de leuconeutropénie est similaire en Bretagne et dans le reste du monde. La survenue d'une leuconeutropénie ou d'un compte de neutrophiles « normal bas » n'est pas prédictif d'une évolution vers l'agranulocytose, ce qui remet en question les règles de prescription de l'ANSM.

---

Rubrique de classement : PSYCHIATRIE

---

Mots-clés : clozapine, neutropénie, agranulocytose, épidémiologie

---

Mots-clés anglais MeSH : clozapine, neutropenia, agranulocytosis, epidemiology

---

JURY : Président : Monsieur Dominique DRAPIER, PU-PH

Assesseurs : Monsieur Thierry LAMY DE LA CHAPELLE, PU-PH [juge]

Monsieur Gabriel ROBERT, MCU-PH [juge]

Monsieur Clément LOZACHMEUR, PH [juge]

Madame Sophie BLEHER, PH [directrice de thèse]

---