



**HAL**  
open science

# **Agranulocytose sous clozapine : mécanisme d'action toxique et réduction du risque en pharmacovigilance**

Sirine Benzaidi

► **To cite this version:**

Sirine Benzaidi. Agranulocytose sous clozapine : mécanisme d'action toxique et réduction du risque en pharmacovigilance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2026. <dumas-05512426>

**HAL Id: dumas-05512426**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-05512426v1>**

Submitted on 16 Feb 2026

**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.



Copyright - All rights reserved

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2026

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**BENZAIDI Sirine**

présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2026

**AGRANULOCYTOSE SOUS CLOZAPINE : MECANISME D'ACTION TOXIQUE ET  
REDUCTION DU RISQUE EN PHARMACOVIGILANCE**

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. LAPREVOTE Olivier  
Assesseur(s) : Mme FOULEY Aurélie

**UNIVERSITE DE REIMS CHAMPAGNE-ARDENNE**

UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE EN PHARMACIE

ANNEE 2026

N°

**THESE**

pour le

**DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**BENZAIDI Sirine**

présentée et soutenue publiquement le 30 janvier 2026

**AGRANULOCYTOSE SOUS CLOZAPINE : MECANISME D'ACTION TOXIQUE ET  
REDUCTION DU RISQUE EN PHARMACOVIGILANCE**

**JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. LAPREVOTE Olivier  
Assesseur(s) : Mme FOULEY Aurélie

## 2025-2026

M. R. LE NAOUR.....	DOYEN
MME F. REFFUVEILLE .....	VICE-DOYEN
M. S. DUKIC.....	VICE-DOYEN
M. B. FULBERT .....	VICE-DOYEN ÉTUDIANT

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. A. BELJEBBAR.....	CHIMIE ANALYTIQUE
MME E. BOURGUET.....	CHIMIE ORGANIQUE
M. O. DEBARGE .....	DROIT PHARMACEUTIQUE
M. J. DEPAQUIT .....	PARASITOLOGIE
M. S. DUKIC.....	PHARMACOLOGIE - TOXICOLOGIE
MME S. GANGLOFF .....	BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
M. S. GERARD.....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. D. GUILLAUME .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. D. JOUET .....	BIOCHIMIE
M. M. KALTENBACH.....	PHARMACOLOGIE
M. R. LE NAOUR.....	IMMUNOLOGIE – BIOTECHNOLOGIE
MME F. LEVY.....	PHARMACOTECHNIE
M. J-M. MILLOT.....	CHIMIE ANALYTIQUE
M. H. MORJANI.....	BIOCHIMIE
M. I. NABIEV .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. O. PIOT .....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. J-H. RENAULT .....	PHARMACOGNOSIE
MME L. VOUTQUENNE-NAZABADIOKO	BOTANIQUE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES ÉMÉRITES

MME M-C. ANDRY .....	PHARMACIE GALENIQUE
----------------------	---------------------

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES

M. A. ALABDULMAGID.....	BOTANIQUE
M. Z. BAKA.....	PHARMACIE GALENIQUE
MME H. BERBER.....	CHIMIE ORGANIQUE
MME E. BUACHE.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
MME M. CALLEWAERT .....	PHARMACIE GALENIQUE
MME M. COCHARD .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. M. COLIN.....	MICROBIOLOGIE
M. G. COLLIN.....	BIOLOGIE MOLECULAIRE
M. J. CORDONNIER .....	PHARMACOGNOSIE
M. C. DENHEZ .....	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MME A. FOULEY .....	TOXICOLOGIE
M. C. GOBINET.....	BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES
M. P. LAMEIRAS.....	CHIMIE ORGANIQUE - CHIMIE ANALYTIQUE
M. B. LAMKHIOUED.....	IMMUNOLOGIE – BIOTECHNOLOGIE
M. J-P. MARTINET .....	PARASITOLOGIE
MME H. MARTY.....	PHARMACOLOGIE
MME C. MILLOT.....	PHYSIOLOGIE HUMAINE
MME F. REFFUVEILLE .....	MICROBIOLOGIE
M. S. REMY .....	PHARMACOGNOSIE
M. C. SABY.....	BIOCHIMIE

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES (suite)

MME E. SERRUROT-MILLEROT ..... TOXICOLOGIE  
MME A. TRUSSARDI-REGNIER ..... BIOLOGIE CELLULAIRE

## MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER

MME C. KONECKI..... PHARMACOLOGIE  
M. F. SLIMANO..... PHARMACIE HOSPITALIERE  
MME C. TOURNOIS-HIRZEL ..... HEMATOLOGIE

## ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MME J. CLARENNE ..... PHARMACIE CLINIQUE  
M. B. FULBERT ..... PHARMACOTECHNIE  
MME M-C. RENAUX-TORRES ..... PHARMACIE HOSPITALIERE

## ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

M. F. RANDRIANAMBININTSOA..... PHYSIOLOGIE  
M. N. MATHOT... .....PHARMACIE OFFICINALE

## ENSEIGNANTS DU SECOND DEGRÉ

MME S. UMARJIKAR ..... ANGLAIS

## ATTACHÉ TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

MME L. AUGENDRE ..... PHARASITOLOGIE  
MME P. GUILLERM BOUZY ..... BIOPHYSIQUE-MATHEMATIQUES  
MME N. KOTAICH ..... IMMUNOLOGIE/BIOCHIMIE

## ADMINISTRATION

MME V. BRULE PINTAUX ..... CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS  
MME A. DE OLIVEIRA..... ACCUEIL SCOLARITE  
MME V. GRZESKOWIAK ..... SECRETARIAT DOYEN PHARMACIE  
MME E. KREMER..... CONSERVATEUR DE BIBLIOTHEQUE  
MME A. FRIMIN ..... CHEF DE LA SCOLARITE  
MME C. BERTHIER..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
M. E. DELARBRE-MATHE..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME V. DUFRAINE ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
M. A. FRIHA ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME K. HACHIN ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE  
MME S. VAYEUR ..... GESTIONNAIRE DE SCOLARITE

A Monsieur DUKIC Sylvain,

Président du Jury,

Professeur de pharmacologie et toxicologie à l'UFR de Pharmacie de Reims,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse.

Je vous remercie également pour vos enseignements durant mon cursus universitaire. Cela fut un honneur d'avoir suivi vos cours de pharmacologie, de pharmacocinétique et de toxicologie.

A Monsieur LAPREVOTE Olivier,

Directeur de Thèse,

Professeur Universitaire et Praticien Hospitalier – Professeur de toxicologie à la faculté de Paris Cité.

Merci de me faire l'honneur de diriger cette thèse.

Je vous remercie pour votre encadrement, votre soutien et votre accompagnement tout le long de la rédaction de mon manuscrit. Vos remarques et votre rigueur ont été bénéfiques à la rédaction de cette thèse.

A Madame Aurélie FOULEY,

Assesseur,

Professeur de toxicologie et de santé publique à l'UFR Pharmacie de Reims,

Merci de me faire l'honneur de faire partie ce jury de thèse.

Merci pour vos enseignements et votre implication auprès des étudiants.

Ce fut un réel plaisir d'assister à vos enseignements !

A ma famille et mes amis,

Je vous remercie pour votre soutien durant toute la durée de mes études.

Je tiens à remercier pour mes parents, qui m'ont toujours encouragé et soutenu durant toutes ces années.

Merci également à mes sœurs, Inès et Asma, pour leur soutien et également leur aide concernant la relecture de ce mémoire.

Merci également à ma grand-mère, mon oncle et ma tante pour leur soutien.

Merci également à mes amis de longue date, du lycée, et parfois même du collège, qui ont su être là dans les moments importants.

Je tiens également à remercier toutes ces belles personnes que j'ai pu rencontrer depuis le début de ma carrière en industrie, et tout particulièrement Salomé qui m'a apporté son aide lors de mon premier stage. Une belle amitié est née suite à cette expérience.

Les opinions exprimées dans cette thèse n'engagent que son auteur et en aucun cas

l' UFR de Pharmacie de Reims.

# 1 Introduction

La clozapine, un antipsychotique atypique, a révolutionné le traitement des troubles psychotiques sévères, en particulier la schizophrénie résistante au traitement. Depuis son introduction dans les années 1970, elle a suscité un intérêt croissant en raison de son efficacité clinique notable et de son profil d'effets indésirables unique.

Malgré son potentiel thérapeutique indéniable, son utilisation demeure souvent réservée en raison de ses effets indésirables graves, notamment la neutropénie et l'agranulocytose. Cette dualité entre les bénéfices cliniques et les risques associés soulève des questions importantes concernant son utilisation, son contrôle et sa gestion dans la pratique clinique.

L'agranulocytose est un effet indésirable grave mettant en jeu le pronostic vital du patient. Le principal risque est un risque infectieux. Des infections opportunistes peuvent entraîner une hospitalisation voire un décès suite à cette agranulocytose.

Cet effet indésirable impacte considérablement la balance bénéfice-risque du médicament. Ainsi, des mesures additionnelles de réduction de risque ont été mises en place afin de minimiser ce risque d'agranulocytose et de maintenir une balance bénéfice-risque favorable.

Aujourd'hui, le mécanisme d'action toxique induisant une agranulocytose sous clozapine reste inconnu. L'objectif de cette thèse est de faire un état des lieux des différentes hypothèses qui ont pu être émises sur ce mécanisme d'action et d'essayer de comprendre en partie comment la clozapine induit cet effet indésirable grave. La minimisation du risque et la pharmacovigilance se repose également sur des travaux en toxicologie afin de comprendre les mécanismes impliqués dans la survenue des effets indésirables.

## 2 La schizophrénie

### 2.1 Prévalence

Environ 24 millions de personnes, soit une sur 300 (0,32 %) sont touchées par la schizophrénie à travers le monde. Ce pourcentage représente 1 adulte sur 222 (0,45 %). La schizophrénie possède une prévalence plus faible que de nombreux autres troubles mentaux.

Chez les hommes, la schizophrénie commence généralement à la fin de l'adolescence et entre 20 et 30 ans, et plus tôt que chez les femmes. On la trouve fréquemment liée à un niveau élevé de stress et de déficience dans les domaines personnel, familial, social, éducatif, professionnel et d'autres aspects essentiels de la vie.

Chez les schizophrènes, le risque de décès prématuré est deux à trois fois plus élevé que dans la population générale. Souvent, les morts sont causées par des affections somatiques, cardiovasculaires et métaboliques mais aussi infectieuses.

Les individus souffrant de schizophrénie sont fréquemment exposés à des atteintes aux droits humains, que ce soit dans les établissements psychiatriques ou en dehors. La stigmatisation des schizophrènes est très fréquente, ce qui entraîne une exclusion sociale et affecte leurs relations avec l'entourage, y compris la famille et les amis.

Cela favorise la discrimination, ce qui peut ensuite restreindre l'accès aux soins de santé généraux, à l'éducation, au logement et à l'emploi. Le stress et la peur extrêmes peuvent être causés par les situations d'urgence humanitaire et de santé publique, la perte de soutien social, l'isolement, ainsi que la perturbation des services de santé et de l'approvisionnement en médicaments. Ces modifications peuvent influencer la vie des individus souffrant de schizophrénie, pouvant ainsi aggraver les symptômes.

## **2.2 Causes de la schizophrénie**

La cause précise de la schizophrénie est inconnue. Cependant, des études en cours suggèrent une association de facteurs héréditaires et environnementaux.

Il s'agit d'un problème fondamentalement biologique, impliquant des changements moléculaires et fonctionnels dans le cerveau. De plus, certains facteurs externes, comme des stress importants dans la vie de la personne ou l'utilisation de certaines substances, peuvent faire office de déclencheurs.

Les facteurs susceptibles de rendre des personnes sensibles à la schizophrénie sont les suivants :

- Une prédisposition génétique,
- Des problèmes survenus avant, pendant ou après la naissance, tels qu'une grippe chez la mère au cours du deuxième trimestre de la grossesse, un manque d'oxygène au

moment de la naissance, un faible poids de naissance ou une incompatibilité entre les groupes sanguins de la mère et de l'enfant,

- Des infections du cerveau,
- La consommation de cannabis au début de l'adolescence.

Les personnes dont un parent ou un membre de leur fratrie souffre de schizophrénie présentent un risque d'environ 10 % de développer la maladie, contre 1 % dans la population générale. Chez les vrais jumeaux, quand l'un des deux est atteint, l'autre présente un risque d'environ 50 % de développer une schizophrénie. Ces statistiques suggèrent donc que l'hérédité joue un rôle.

### 2.2.1 Symptômes de la schizophrénie

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, la schizophrénie se caractérise par des troubles importants de la perception de la réalité et par des altérations du comportement liées :

- à un délire persistant : la personne croit fermement que quelque chose est vrai, malgré l'existence de preuves du contraire ;
- à des hallucinations persistantes : parfois, la personne entend, sent, voit, touche ou ressent des choses qui n'existent pas ;
- à une sensation d'influence, de contrôle ou de passivité : la personne est convaincue que ses sentiments, ses impulsions, ses actions ou ses pensées viennent de l'extérieur, lui sont imposés ou retirés par autrui, ou que ses pensées sont transmises à autrui ;
- à une désorganisation de la pensée, qui se manifeste souvent par un discours confus ou non pertinent ;
- à une désorganisation extrême du comportement, par exemple la personne semble se comporter bizarrement ou de façon absurde, ou a des réactions émotionnelles imprévisibles ou inadaptées qui l'empêchent d'avoir un comportement adéquat ;
- aux « symptômes négatifs » (appauvrissement marqué de l'expression orale, émoussement affectif, incapacité à éprouver de l'intérêt ou du plaisir et retrait social) ; et/ou agitation extrême ou ralentissement psychomoteur, adoption de postures inhabituelles.

On classe l'ensemble des symptômes de la schizophrénie en quatre principales catégories :

- Symptômes positifs
- Symptômes négatifs
- Désorganisation
- Trouble cognitif

Les personnes peuvent présenter des symptômes appartenant à une ou toutes les catégories. (1)

#### *2.2.1.1 Symptômes positifs*

Les symptômes positifs consistent en une distorsion des fonctions normales.

Les délires consistent en des convictions erronées impliquant généralement une fausse interprétation des perceptions ou des expériences.

En outre, les personnes entretiennent ces convictions malgré des preuves évidentes qu'elles sont fausses. Il existe de nombreux types de délires.

Les schizophrènes peuvent, par exemple, présenter des délires de persécution, pensant être tourmentés, suivis, piégés ou espionnés. Ils peuvent présenter des délires de référence, croyant que des passages d'ouvrages, de journaux ou des textes de chansons s'adressent ouvertement à eux. Ils peuvent présenter des délires de retraits ou d'introductions de pensées, croyant que les autres peuvent savoir ce qu'elles pensent, que leurs pensées sont transmises à autrui ou que leurs pensées et impulsions leur sont imposées par des forces extérieures.

Les délires de la schizophrénie peuvent être étranges ou ne pas l'être. Les délires étranges sont clairement invraisemblables et ne proviennent pas d'expériences de la vie ordinaire. Par exemple, une personne peut croire que quelqu'un lui a enlevé ses organes internes sans laisser de cicatrice.

Les délires qui ne sont pas étranges impliquent des situations qui pourraient se produire dans la vie réelle, comme être suivi ou avoir un époux (ou une épouse) ou un partenaire infidèle.

Les hallucinations consistent à entendre, voir, goûter, ou sentir physiquement des choses que personne d'autre ne perçoit. Les hallucinations auditives sont de loin les plus fréquentes.

Une personne peut entendre des voix dans sa tête, commentant son comportement, parlant entre elles ou formulant des commentaires critiques ou abusifs. (1)

#### *2.2.1.2 Symptômes négatifs*

Les symptômes négatifs consistent en une diminution ou une perte des fonctions normales émotionnelles et sociales.

Les individus peuvent présenter une capacité réduite à exprimer leurs émotions, appelée affect émoussé, qui implique que la personne montre peu ou pas d'émotion. Le visage peut sembler immobile. L'individu a peu ou pas de contact visuel avec les autres. L'individu n'utilise pas ses mains ou sa tête pour ajouter un côté émotionnel lorsqu'elle parle. Des événements qui normalement les pousseraient à rire ou à pleurer n'entraînent aucune réponse.

La pauvreté du vocabulaire renvoie à une diminution de la quantité de paroles. Les réponses aux questions peuvent être laconiques, parfois un mot ou deux, donnant l'impression d'un vide intérieur.

L'anhédonie renvoie à une moindre capacité à éprouver du plaisir. L'individu peut porter un moindre intérêt à ses activités précédentes et consacrer plus de temps à d'autres, inutiles.

L'asocialité consiste en un manque d'intérêt pour les relations avec les autres.

Ces symptômes négatifs sont souvent associés à une perte générale de motivation et des objectifs. (1)

#### *2.2.1.3 Désorganisation*

La désorganisation implique un trouble de la pensée ainsi qu'un comportement bizarre.

Le trouble de la pensée consiste en une désorganisation de la pensée, qui devient évidente lorsque le discours est décousu ou passe d'un sujet à l'autre. Le discours peut n'être que légèrement désorganisé ou totalement incohérent et incompréhensible.

Un comportement bizarre peut prendre la forme d'un infantilisme, d'une agitation ou d'une apparence, d'une hygiène ou d'une conduite inappropriée.

La catatonie est une forme extrême de comportement bizarre, où la personne conserve une posture rigide et résiste au déplacement forcé ou, au contraire, se déplace au hasard. (1)

#### 2.2.1.4 Trouble cognitif

Le trouble cognitif consiste en une difficulté de concentration, de mémorisation, d'organisation, de prévision et de résolution des problèmes. Certaines personnes sont incapables de se concentrer suffisamment pour lire, suivre le fil d'un récit, d'un film ou d'une émission de télévision ou pour suivre des indications. D'autres ne parviennent pas à ignorer les distractions ou à rester concentrées sur une tâche. Tout travail qui implique une attention pour les détails, un investissement dans des procédures compliquées, une capacité de décision et une compréhension des interactions sociales peut donc devenir impossible.

Les personnes atteintes de schizophrénie éprouvent souvent des difficultés cognitives persistantes (au niveau de la mémoire, de l'attention et de la résolution de problèmes). (1)

#### 2.2.2 Critères diagnostiques

Au moins un tiers des personnes atteintes de schizophrénie connaissent une rémission complète des symptômes. Chez certaines autres, on observe une aggravation et une rémission périodiques des symptômes tout au long de la vie tandis que chez d'autres encore, les symptômes s'aggravent progressivement au fil du temps.

Pour une évaluation psychiatrique complète, il est recommandé de mener des investigations paracliniques spécifiques afin d'exclure d'autres diagnostics différentiels ou des causes traitables de ces symptômes.

Les critères diagnostiques de la schizophrénie restent les mêmes quel que soit l'âge du patient, mais un début précoce de la maladie est souvent associé à un pronostic plus défavorable.

Deux ensembles de critères sont couramment utilisés : le DSM-5 (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux) de l'*American Psychiatric Association* (2013) et la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies, 10ème version) de l'Organisation mondiale de la santé (1992). (2)

### 2.2.2.1 *Prise en charge thérapeutique*

La prise en charge va différer en fonction du contexte aigu ou chronique. Pour les patients avec épisodes aigus, il s'agit de traiter les épisodes de décompensation pendant lesquels le fonctionnement est le plus altéré et les symptômes les plus marqués (en particulier les symptômes positifs (tels que les hallucinations, délires, troubles de la pensée et du langage) et la désorganisation).

Cette étape passe par la prescription de psychotropes, en particulier des antipsychotiques de seconde génération, traitement pharmacologique de première intention des schizophrénies à début précoce.

En fonction de l'état du patient, il pourra être proposé d'autres traitements à visée symptomatique comme de la mélatonine pour des difficultés d'endormissement ou des correcteurs des antipsychotiques, médicaments utilisés pour corriger les effets indésirables des antipsychotiques, comme améliorer le tremblement, la sécheresse de la bouche, l'hypotension orthostatique bénigne, les dyskinésies. (2)

À long terme, dans la plupart des cas, les symptômes de la maladie psychotique tendent à réapparaître lorsqu'on réduit la médication, ou lorsque la stabilité du patient ne permet pas d'envisager une diminution du traitement.

Dans cette perspective, maintenir un suivi régulier avec une thérapie d'entretien à une dose minimale efficace s'avère crucial pour prévenir les rechutes.

Cela implique généralement la prescription à long terme d'un antipsychotique à la dose minimale efficace et tolérée, généralement en monothérapie. Il est essentiel de prendre des mesures pour éviter les interruptions de traitement, en aidant le patient à mettre en place des rappels ou des stratégies pour éviter les oublis.

En cas de non-observance du traitement entraînant des rechutes, des formulations injectables à action prolongée peuvent être envisagées, notamment chez les jeunes. La participation de la famille dans les soins, particulièrement avant l'âge de 15 ans, peut favoriser une meilleure observance thérapeutique.

### 2.2.3 Antipsychotiques

Dès qu'un diagnostic de schizophrénie précoce est posé, il est recommandé d'initier une prise en charge pharmacologique, en complément des autres interventions thérapeutiques telles que les psychothérapies et les interventions psychosociales (2).

Il existe deux grandes catégories d'antipsychotiques : les antipsychotiques « conventionnels » ou de « première génération » et les « atypiques » ou de « seconde génération ».

Les données actuelles de la science ne permettent pas de privilégier une classe d'antipsychotique plutôt qu'une autre. Le choix d'un traitement repose notamment sur la nature et la sévérité des symptômes, les bénéfices attendus, les éventuelles résistances (inefficacité) ou intolérances (effets indésirables), les éventuels traitements déjà utilisés dans le passé, les facteurs de risques inhérents à la santé du patient ainsi que de ses préférences.

Les antipsychotiques « conventionnels » sont la chlorpromazine (Largactil), cyamémazine (Tercian et génériques), dropéridol (Droleptan et génériques), flupentixol (Fluanxol), halopéridol (Haldol), lévomépromazine (Nozinan), loxapine (Loxapac), pimozide (Orap), pipampérone (Dipiperon), pipotiazine (Piportil), propériciazine (Neuleptil), sulpiride (Dogmatil et génériques), tiapride (Tiapridal et génériques), zuclopendixol (Clopixol).

Ils sont efficaces sur les symptômes dits « positifs » (hallucinations, délires) mais présentent un risque plus élevé d'effets indésirables neurologiques (syndrome parkinsonien, dyskinésies).

Les antipsychotiques « atypiques » sont l'amisulpride (Solian et génériques), aripiprazole (Abilify et générique), clozapine (Leponex et génériques), olanzapine (Zyprexa et génériques et Zypadhera), palipéridone (Xeplion, et génériques ; Trevicta), quétiapine (Xéroquel et génériques) et la rispéridone (Risperdal et génériques).

Ils sont souvent mieux tolérés sur le plan moteur et peuvent également avoir une efficacité sur les symptômes dits « négatifs » (retrait social, émoussement affectif).

En France, jusqu'en 2007, seuls les antipsychotiques de première génération bénéficiaient d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour une utilisation chez les enfants et les adolescents atteints de schizophrénie.

Depuis lors, l'aripiprazole est le seul antipsychotique de deuxième génération disposant d'une AMM pour le traitement de la schizophrénie précoce chez les adolescents dès l'âge de 15 ans. Cependant, dans la pratique clinique, la rispéridone et la quétiapine, bien que n'ayant une AMM qu'à partir de 18 ans, sont largement prescrites. (2)

En cas de forme résistante au traitement pharmacologique, qui est définie chez l'adulte par l'échec d'au moins 2 antipsychotiques différents chacun à posologie conventionnelle et sur une durée suffisante d'au moins 6-8 semaines, l'utilisation de la clozapine est recommandée avec une surveillance étroite de sa tolérance. Malgré son AMM qui permet son usage à partir de 16 ans, son utilisation devrait être discutée chez l'enfant et adolescent plus jeune qui présente une forme résistante de schizophrénie précoce. De plus, la clozapine présente une meilleure réponse et a un meilleur bénéfice-risque dans la schizophrénie à début précoce que l'halopéridol (AMM à partir de l'âge de 13 ans pour les schizophrénies précoces et résistantes) et l'olanzapine (AMM à partir de l'âge de 18 ans) (2).

Enfin, la clozapine possède également une meilleure réponse dans les schizophrénies précoces que son utilisation dans celles de l'adulte. La limitation de clozapine aux formes résistantes aux antipsychotiques standards est due au risque élevé d'agranulocytose (0.5-1%) pendant le traitement avec clozapine. (2)

## **3 La clozapine**

### **3.1 Classe thérapeutique**

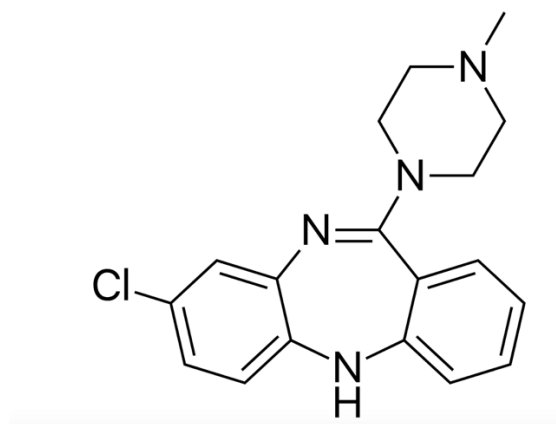
Selon la classification ATC (Anatomical Therapeutic Chemical) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la clozapine est enregistrée sous le code N05AH02.

Elle appartient donc :

- Au groupe anatomique du système nerveux (N),
- Au groupe pharmacologique des psycholeptiques (05)
- Au sous-groupe chimique thérapeutique des antipsychotiques (A)
- Au sous-groupe substance chimique des diazépines, oxazépines, thiazépines et oxépines (H).

Dans ce sous-groupe la clozapine est identifiée comme la molécule 02.

Elle appartient au même groupe que la loxapine, l'olanzapine, la quétiapine, l'asenapine, la clotiapine et l'olanzapine et le samidorphan. (3)



**Figure 1 : Structure chimique de la clozapine (4)**

### 3.2 Indications thérapeutiques

Sur le marché pharmaceutique français, la clozapine est commercialisée sous deux dosages différents : clozapine 100mg, comprimé sécable et clozapine 25 mg, comprimé sécable. Pour les deux dosages, les indications thérapeutiques sont communes.

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la clozapine est indiquée dans la Schizophrénie résistante au traitement. Elle est indiquée chez les patients schizophrènes résistants au traitement et chez les patients schizophrènes qui présentent avec les autres agents antipsychotiques, y compris les antipsychotiques atypiques, des effets indésirables neurologiques sévères, impossibles à corriger.

La résistance au traitement est définie comme l'absence d'amélioration clinique satisfaisante malgré l'utilisation d'au moins deux antipsychotiques différents, y compris un agent antipsychotique atypique, prescrits à posologie adéquate pendant une durée suffisante. (5)

La clozapine est également indiquée pour le traitement des troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. (5)

### 3.3 Mécanisme d'action

Selon le RCP, la clozapine est un médicament antipsychotique différent des antipsychotiques classiques.

Lors d'expérimentations pharmacologiques chez l'animal, cette molécule n'induit pas de catalepsie et n'inhibe pas le comportement stéréotypé induit par l'apomorphine ou l'amphétamine.

Elle ne possède qu'une faible affinité inhibitrice pour les récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D5, mais exerce une forte activité bloquante du récepteur D4. (5)

La clozapine a des puissants effets anti- $\alpha$ -adrénergique, anticholinergique, antihistaminique et inhibiteur de la réaction d'éveil. Elle possède également des propriétés antisérotoninergiques. (5)

### 3.4 Posologie

Selon le RCP, la posologie doit être adaptée individuellement. Pour chaque patient, la dose efficace minimale sera utilisée. Pour des posologies non réalisables/adaptées à ce dosage, d'autres dosages de ce médicament sont disponibles. Une titration prudente et un schéma posologique à doses fractionnées sont nécessaires pour minimiser les risques d'hypotension, de convulsions et de sédation.

L'instauration d'un traitement par clozapine doit être réservée aux patients ayant une numération leucocytaire  $\geq 3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) et un nombre absolu de PNN  $\geq 2000/\text{mm}^3$  ( $2 \times 10^9/\text{l}$ ), situés dans les limites normales standardisées.

Un ajustement de la posologie est indiqué en cas de traitement associé avec des médicaments ayant des interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques avec la clozapine, comme les benzodiazépines ou les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (voir rubrique 4.5).

Concernant le passage à la clozapine chez les patients qui étaient traités par un autre antipsychotique, en règle générale, il est recommandé de ne pas administrer de clozapine en association avec d'autres antipsychotiques. Si le traitement par clozapine doit être instauré chez

un sujet recevant déjà un traitement antipsychotique par voie orale, il est recommandé d'interrompre d'abord celui-ci en réduisant progressivement sa posologie.

### 3.4.1 Patients schizophrènes résistants au traitement

Les posologies recommandées sont les suivantes :

#### **Instauration du traitement**

12,5 mg une ou deux fois le premier jour, puis 25 mg une ou deux fois le deuxième jour. Si la tolérance est bonne, la dose journalière peut ensuite être augmentée lentement, par paliers de 25 à 50 mg, de façon à atteindre au maximum 300 mg/jour en l'espace de 2 à 3 semaines. Par la suite, si nécessaire, la posologie journalière peut être encore augmentée, par paliers de 50 à 100 mg, à raison de deux fois ou, de préférence, une fois par semaine.

#### **Posologie moyenne efficace**

Chez la plupart des patients, la dose antipsychotique efficace se situe entre 200 et 450 mg/jour en prises fractionnées. La posologie journalière totale peut être répartie de manière inégale, la dose la plus importante devant être administrée au coucher.

#### **Posologie maximale**

Un petit nombre de patients peut nécessiter de plus fortes doses pour obtenir un plein effet thérapeutique. Dans ce cas, des augmentations judicieuses (n'excédant pas 100 mg) sont autorisées jusqu'à un maximum de 900 mg/jour. Cependant, il faut prendre en considération la possibilité d'une augmentation des effets indésirables (en particulier de crises comitiales) qui surviennent à des doses dépassant 450 mg/jour.

#### **Posologie d'entretien**

Après avoir obtenu le bénéfice thérapeutique maximum, de nombreux patients peuvent être maintenus efficacement avec des doses plus faibles. Il est donc recommandé de réduire prudemment la posologie. Le traitement doit être poursuivi pendant au moins 6 mois. Si la dose journalière n'excède pas 200 mg, une seule prise quotidienne le soir peut convenir.

### **Arrêt du traitement**

Si l'on envisage d'arrêter le traitement par clozapine, une réduction progressive de la dose sur une période d'une à deux semaines est recommandée. Si un arrêt brutal du traitement s'impose, le patient devra être étroitement surveillé quant à l'apparition de réactions de sevrage (voir rubrique 4.4).

### **Reprise du traitement après une interruption**

Chez les patients dont l'intervalle de temps depuis la dernière prise de clozapine est supérieur à 2 jours, le traitement doit être réinstauré à la posologie de 12,5 mg une ou deux fois le premier jour. Si cette dose est bien tolérée, la posologie pourra être augmentée jusqu'au niveau thérapeutique à un rythme plus rapide que celui recommandé pour un traitement initial. Néanmoins, cela doit être réalisé avec une extrême prudence chez les patients qui avaient eu précédemment un arrêt respiratoire ou cardiaque lors de l'ajustement posologique initial (voir rubrique 4.4) mais qui avaient tout de même pu recevoir avec succès la dose thérapeutique.

#### 3.4.2 Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle

### **Instauration du traitement**

La posologie initiale ne doit pas excéder 12,5 mg/jour, administrés le soir. Par la suite, la posologie journalière doit être augmentée par paliers de 12,5 mg, avec un maximum de deux augmentations par semaine, pour atteindre un maximum de 50 mg par jour, dose à laquelle il ne faut pas parvenir avant la fin de la deuxième semaine. La dose journalière totale doit être administrée de préférence en une seule prise vespérale.

### **Posologie moyenne efficace**

La dose efficace moyenne se situe habituellement entre 25 et 37,5 mg/jour. Si le traitement pendant au moins une semaine à la dose de 50 mg/jour ne procure pas une réponse thérapeutique satisfaisante, la posologie peut être augmentée prudemment par paliers de 12,5 mg par semaine.

### **Posologie maximale**

La posologie de 50 mg/jour ne doit être dépassée que dans des cas exceptionnels et la dose maximale de 100 mg/jour ne doit jamais être dépassée.

Les augmentations posologiques doivent être limitées ou différées en cas de survenue d'hypotension orthostatique, de sédation excessive ou de confusion. La pression artérielle doit être surveillée pendant les premières semaines de traitement.

### **Posologie d'entretien**

Après l'obtention d'une rémission complète des symptômes psychotiques pendant au moins deux semaines, une augmentation de la posologie du traitement antiparkinsonien peut être tentée si l'état moteur du sujet le nécessite. Si cette tentative provoque la réapparition des symptômes psychotiques, la posologie de clozapine peut être augmentée par paliers de 12,5 mg par semaine, jusqu'à atteindre un maximum de 100 mg/jour, administrés en une ou deux prises (voir plus haut).

### **Arrêt du traitement**

Une réduction progressive de la posologie par paliers de 12,5 mg, sur une période d'au moins une semaine (de préférence deux) est recommandée.

Le traitement doit être arrêté immédiatement si une neutropénie ou une agranulocytose survient (voir rubrique 4.4). Dans cette situation, une étroite surveillance psychiatrique du patient est indispensable car les symptômes peuvent réapparaître rapidement.

## **3.5 Effets indésirables**

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, les effets indésirables de la clozapine sont, pour la plupart, déductibles de ses propriétés pharmacologiques (5), une exception importante étant sa propension à induire une agranulocytose. Du fait de ce risque, son emploi est réservé aux schizophrénies résistantes au traitement et aux troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle. Même si la surveillance hématologique est une part essentielle de la prise en charge des patients traités par la clozapine, le médecin doit être conscient des autres effets indésirables rares mais

graves, qui ne peuvent être diagnostiqués à un stade précoce que par une observation soigneuse et un interrogatoire du patient en vue de prévenir la morbidité et la mortalité. (5)

Les effets indésirables graves les plus rencontrés avec la clozapine sont l'agranulocytose, les convulsions, les effets cardiovasculaires et la fièvre. Les effets indésirables les plus fréquents sont la somnolence/sédation, les étourdissements, la tachycardie, la constipation et l'hypersalivation. (5)

Les données issues des essais cliniques ont montré qu'une proportion variable de patients traités par la clozapine (de 7,1% à 15,6%) avait interrompu le traitement en raison d'un événement indésirable, en prenant en compte uniquement les événements indésirables pouvant être raisonnablement liés à la clozapine. Les événements les plus fréquents considérés comme étant à l'origine d'une interruption de traitement sont la leucopénie, la somnolence, les étourdissements excluant le vertige et les troubles psychotiques. (5)

### **3.6 Mise en garde et précaution d'emploi**

Selon le RCP, le traitement par clozapine peut entraîner une agranulocytose. L'incidence de l'agranulocytose et le taux de mortalité chez les sujets développant une agranulocytose ont fortement diminué depuis l'institution d'une surveillance régulière de la numération des globules blancs (GB) et du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN). Les mesures de précaution décrites ci-après sont par conséquent obligatoires et doivent être réalisées conformément aux recommandations officielles.

En raison des risques associés à la clozapine, l'emploi de ce médicament est limité aux patients pour lesquels le traitement est indiqué :

- qui ont initialement une numération formule leucocytaire normale (nombre de GB  $\geq 3500/\text{mm}^3$  [ $3,5 \times 10^9/l$ ] et nombre absolu de PNN  $\geq 2000/\text{mm}^3$  [ $2 \times 10^9/l$ ]) et,
- chez lesquels les nombres de GB et de PNN pourront être déterminés régulièrement, c'est à dire : une fois par semaine pendant les 18 premières semaines, puis au moins toutes les 4 semaines au-delà. Cette surveillance doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines qui suivent l'arrêt complet de la clozapine.

Avant d'instaurer le traitement par la clozapine, il convient d'effectuer une numération formule sanguine, un examen clinique et un recueil des antécédents du patient.

Les patients ayant des antécédents de maladie cardiaque ou d'anomalies cardiaques découvertes lors de l'examen clinique doivent être adressés à un spécialiste pour d'autres examens qui peuvent inclure un ECG.

Le patient ne doit être traité que si les bénéfices escomptés l'emportent clairement sur les risques. Le médecin traitant doit envisager de réaliser un ECG avant traitement.

Les médecins prescripteurs doivent respecter strictement les mesures de sécurité requises.

Avant l'instauration du traitement, les médecins doivent s'assurer, dans la mesure du possible, que le patient n'a pas présenté sous clozapine d'effet indésirable hématologique dans le passé ayant imposé l'arrêt du traitement. La clozapine ne doit pas être prescrite pour une durée supérieure à l'intervalle séparant deux numérations formules sanguines.

L'arrêt immédiat de la clozapine est impératif si le nombre de GB baisse à moins de  $3000/\text{mm}^3$  ( $3 \times 10^9/l$ ) ou le nombre absolu de PNN à moins de  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/l$ ) à quelque moment que ce soit durant un traitement par la clozapine. Les patients chez lesquels la clozapine a été arrêtée suite à une baisse soit en GB soit en PNN ne devront jamais être réexposés à la clozapine.

A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients traités par clozapine qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant si une infection, quelle qu'elle soit, commence à se développer. Une attention particulière doit être accordée aux symptômes pseudo-grippaux, comme une fièvre ou une angine, et aux autres signes d'infection, qui peuvent être révélateurs d'une neutropénie. Il faut aussi informer les patients et leur entourage qu'en cas de survenue de l'un de ces symptômes, une numération formule sanguine (NFS) doit être réalisée immédiatement. Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats des NFS de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir le sujet ne soit accidentellement réexposé à la clozapine.

Les patients ayant des antécédents d'atteinte primitive de la moelle osseuse ne doivent être traités que si les bénéfices attendus du traitement l'emportent sur les risques. Avant le début du traitement par clozapine, ils doivent être soigneusement évalués par un hématologue.

Les patients présentant une neutropénie bénigne d'origine ethnique doivent faire l'objet d'une attention particulière et ne pourront être mis sous traitement par clozapine qu'avec l'accord d'un hématologue.

### 3.6.1 Surveillance du nombre de globules blancs (GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN)

Une numération formule leucocytaire doit être effectuée dans les 10 jours précédant l'instauration du traitement par clozapine pour s'assurer que seuls des patients ayant un nombre normal de GB et de PNN (nombre de GB  $\geq 3500/\text{mm}^3$  [ $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ] et nombre absolu de PNN  $\geq 2000/\text{mm}^3$  [ $2 \times 10^9/\text{l}$ ]) recevront la clozapine. Après le début du traitement par clozapine, la numération de GB et de PNN doit être régulièrement effectuée et contrôlée une fois par semaine pendant les 18 premières semaines et au moins toutes les quatre semaines par la suite.

Cette surveillance hématologique doit être poursuivie tout au long du traitement et pendant les 4 semaines suivant l'arrêt complet de la clozapine ou jusqu'à une normalisation hématologique. A chaque consultation, il convient de rappeler aux patients qu'ils doivent contacter immédiatement leur médecin traitant dès l'apparition d'une infection, quelle qu'elle soit, de fièvre, d'angine ou d'autres symptômes pseudo-grippaux. Une numération formule leucocytaire doit être réalisée immédiatement en cas de survenue de tout signe ou symptôme d'infection.

### 3.6.2 Baisse des nombres de GB et de PNN

Si, au cours du traitement par clozapine, le nombre de GB baisse jusqu'à une valeur comprise entre  $3500/\text{mm}^3$  ( $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) et  $3000/\text{mm}^3$  ( $3 \times 10^9/\text{l}$ ) ou le nombre absolu de PNN entre  $2000/\text{mm}^3$  ( $2 \times 10^9/\text{l}$ ) et  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ), les analyses de sang doivent être effectuées au moins deux fois par semaine jusqu'à ce que le nombre de GB se stabilise entre 3000 et  $3500/\text{mm}^3$  ( $3$  et  $3,5 \times 10^9/\text{l}$ ) et le nombre absolu de PNN entre 1500 et  $2000/\text{mm}^3$  ( $1,5$  et  $2 \times 10^9/\text{l}$ ), ou plus.

L'arrêt immédiat du traitement par clozapine est impératif si le nombre de GB baisse à moins de  $3000/\text{mm}^3$  ( $3 \times 10^9/\text{l}$ ) ou si le nombre absolu de PNN baisse à moins de  $1500/\text{mm}^3$  ( $1,5 \times 10^9/\text{l}$ ) à quelque moment que ce soit durant un traitement par clozapine.

Il convient alors d'effectuer des numérations formules leucocytaires quotidiennes et de surveiller étroitement le patient à la recherche de symptômes pseudo-grippaux ou d'autres symptômes évocateurs d'infection. Il est conseillé de confirmer les valeurs hématologiques en réalisant deux numérations formules sanguines deux jours consécutifs ; cependant, le traitement par clozapine doit être arrêté après la première numération.

Après l'arrêt du traitement par clozapine, les analyses de sang doivent être poursuivies jusqu'à la normalisation hématologique.

**Tableau I : Conduite à tenir en fonction de la numération formule leucocytaire extraite du RCP de la clozapine.**

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 clozapine
Entre ≥3000 et <3500 (≥3 x 10 <sup>9</sup> et <3,5 x 10 <sup>9</sup> )	Entre ≥1500 et <2000 (≥1,5 x 10 <sup>9</sup> et <2 x 10 <sup>9</sup> )	Continuer le traitement par 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 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.

Si, malgré l'arrêt du traitement par clozapine, le nombre de GB continue à baisser et atteint moins de 2000/mm<sup>3</sup> (2 x 10<sup>9</sup>/l) ou le nombre absolu de PNN moins de 1000/mm<sup>3</sup> (1 x 10<sup>9</sup>/l), la prise en charge doit être assurée par un hématologue expérimenté.

#### Arrêt du traitement pour des raisons hématologiques

Les patients chez lesquels la clozapine a été arrêtée à cause d'une baisse en GB ou en PNN ne doivent pas être réexposés à la clozapine.

Les médecins prescripteurs sont encouragés à conserver tous les résultats de NFS de leurs patients et à prendre toutes les mesures nécessaires pour éviter qu'à l'avenir ils reçoivent accidentellement à nouveau un traitement par clozapine.

### **3.7 Conditions de prescription et délivrance**

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit, la clozapine fait partie des médicaments soumis à prescription restreinte. La clozapine est également inscrite sur Liste I. (5)

Il s'agit d'un médicament soumis à prescription réservée aux spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie. (5)

La clozapine est un médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Le médecin note sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée, ainsi que la date de réalisation, et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles et tient à jour un carnet de suivi fourni au pharmacien d'hôpital par le titulaire d'AMM. (5)

### **3.8 Antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie**

L'alliance thérapeutique avec le patient et sa famille est indispensable dès le début pour une meilleure compliance aux soins. Une approche psycho-éducative bien conduite améliore l'adaptation sociale, la qualité de vie, et diminue le risque de rechutes, d'hospitalisation et la morbi-mortalité.

Un traitement par antipsychotique atypique (hors clozapine) est à débiter le plus tôt possible avec relais éventuel par un antipsychotique injectable d'action prolongée. La monothérapie est à privilégier. (2)

Les antipsychotiques dits atypiques, également dits de seconde génération, présentent une meilleure tolérance que celle des neuroleptiques classiques. Ainsi, ils sont utilisés en première intention dans le traitement de la schizophrénie.

Les antipsychotiques dits atypiques constituent une classe hétérogène en termes d'efficacité et de tolérance. Selon la Haute Autorité de Santé, se basant sur plusieurs méta-analyses comparant neuroleptiques de seconde génération et neuroleptiques classiques, les données ne permettent pas de privilégier un antipsychotique dit atypique plutôt qu'un autre, en dehors de la clozapine qui a un statut à part.

Leurs effets extrapyramidaux et atropiniques sont moins marqués qu'avec les neuroleptiques classiques, en particulier qu'avec l'halopéridol.

La clozapine est réservée aux patients schizophrènes ayant eu un échec (absence de réponse ou mauvaise tolérance) à au moins 2 traitements antipsychotiques bien conduits, dont au moins un antipsychotique atypique (6).

Une surveillance hématologique stricte est nécessaire et un carnet de surveillance de la numération formule sanguine est obligatoire pour la délivrance en pharmacie. La clozapine est, de plus, associée à un risque accru de myocardite qui, dans de rares cas, a été fatale. Ce risque est plus important lors des 2 premiers mois de traitement. (7)

Parmi ces neuroleptiques atypiques, la clozapine est la seule qui présente un risque d'agranulocytose.

Après vérification des Résumés des Caractéristiques des Produits de différents antipsychotiques atypiques, l'agranulocytose n'est pas listée pour l'aripiprazole et l'olanzapine. Seul l'effet indésirable « neutropénie » est listé pour ces médicaments.

Pour l'amisulpride, l'olanzapine et la rispéridone, l'effet indésirable « agranulocytose » est listé avec une fréquence « rare ».

La clozapine est le seul antipsychotique pour lequel l'effet indésirable « agranulocytose » est listé avec la fréquence « peu fréquent » et pour lequel il est exigé une surveillance hématologique particulière. La clozapine est également le seul antipsychotique qui est prescrit dans le cadre de schizophrénie résistante au traitement.

## **4 L'agranulocytose médicamenteuse**

### **4.1 Les polynucléaires neutrophiles**

Les polynucléaires neutrophiles (ou PNN) représentent une variété de leucocytes responsable des réactions de défense de l'organisme. Le noyau des polynucléaires neutrophiles est polylobé. Sur un frottis sanguin, après coloration au May Grünwald Giemsa (MGG), leur noyau polylobé apparaît violet foncé, avec des granulations fines de couleur marron-violet.

Les PNN sont des cellules issues de précurseurs de la moelle osseuse. Après leur passage dans le sang, ils sont dotés d'une propriété leur permettant d'attirer certaines particules étrangères, appelée chimiotactisme. Ils attirent notamment les particules bactériennes. Ils sont en outre capables d'ingérer (phagocytose) et de détruire ces particules étrangères grâce à leur

nombreuses granulations (lysosomes) riches en diverses enzymes. Le nombre de PNN est donc augmenté au cours des infections bactériennes. (8)

Les PNN sont capables de destruction bactérienne et fongique, grâce à la NADPH oxydase qui produit des dérivés réactifs de l'oxygène mortels pour les pathogènes. La dégénérescence sur le lieu de recrutement entraîne la constitution de pus par les PNN altérés qui meurent par apoptose après la phagocytose.

Leur nombre peut également baisser en cas de chimiothérapie ou de cancer. Leur rôle consiste principalement à lutter contre les bactéries. Ainsi, leur diminution expose à des infections. (9)

## 4.2 La neutropénie

La neutropénie est définie biologiquement par une diminution du nombre de PNN dans le sang sous le seuil de 1700 par  $\text{mm}^3$ . (10)

Plusieurs mécanismes peuvent être en cause. Tout d'abord, il existe l'excès de margination. Il s'agit en réalité d'une fausse neutropénie car les PNN sont collés à la surface des vaisseaux. Cependant, leurs fonctionnalités ne sont pas altérées. Le risque infectieux n'est donc pas augmenté.

D'autre part, il existe l'excès de destruction des PNN. Ce phénomène est relativement rare. Cela correspond à la présence d'un auto-anticorps dirigé contre les PNN. Cela se présente notamment dans le cadre de certaines maladies auto-immunes.

Enfin, il existe des neutropénies par manque de production de PNN. Cette situation est la plus fréquente. Les causes sont multiples : carences en vitamine B12 ou acide folique, envahissement de la moelle osseuse par un cancer, pathologie primitive de la moelle, destruction des précurseurs médullaires des PNN par des médicaments ou des toxiques.

La conséquence d'une neutropénie est une augmentation du risque d'infection bactérienne. Ce risque s'accroît, d'autant plus que la neutropénie est prolongée et profonde. Une neutropénie entre 500 et 1500 PNN/ $\text{mm}^3$  expose à un risque modéré tandis qu'un taux de PNN inférieur à 500/ $\text{mm}^3$  expose à un risque infectieux bactérien majeur. Les infections des patients neutropéniques ont pour caractéristiques de ne souvent se manifester que par de la fièvre.

#### 4.2.1 L'agranulocytose

L'agranulocytose aiguë se manifeste par la disparition brutale, en une à quelques heures, des polynucléaires du sang. Un myélogramme fait dans les 24 heures montre la disparition des précurseurs granuleux, permet de vérifier l'absence de blastes et la normalité des autres lignées rouge et plaquettaire. Le mécanisme est souvent immuno-allergique. L'origine de l'agranulocytose aiguë est exceptionnellement virale (hépatite par exemple). A ces agranulocytoses s'opposent les neutropénies toxiques dues aux chimiothérapies et à d'autres médicaments, d'installation progressive, dose-dépendantes, descendant souvent moins bas, et mettant plusieurs semaines ou mois à se résoudre. La neutropénie favorise les infections bactériennes et, lorsqu'elle est profonde et durable (> 1 semaine), mycosiques. (10)

#### 4.2.2 Agranulocytose médicamenteuse : définition

Selon l'ouvrage *Hématologie* de la Société Française d'Hématologie, les agranulocytoses médicamenteuses représentent un accident hématologique iatrogénique fréquent (2,4 % des accidents iatrogéniques), dont le pronostic reste mauvais, avec 5 % de décès même si la prise en charge est précoce et adaptée. (11)

La fréquence des agranulocytoses médicamenteuses est faible, sûrement inférieure à 1/10 000, mais leur gravité et l'efficacité de la prise en charge exigée en donnent l'importance.

L'agranulocytose correspond théoriquement à l'absence totale des granulocytes (ou polynucléaires) neutrophiles du sang circulant, mais elle correspond en pratique aux neutropénies profondes (< 0,5 G/L).

Les neutropénies ou les agranulocytoses d'origine médicamenteuse sont fréquentes. Elles augmentent avec l'âge du patient, ce phénomène s'explique par une plus grande exposition de ces derniers aux médicaments. La fréquence estimée au-dessus de 65 ans est d'environ 20/106 individus par an.

Certaines neutropénies isolées atteignent rarement le stade d'agranulocytose : les neutropénies auto-immunes et la neutropénie bénigne des sujets noirs (due à une répartition particulière des polynucléaires neutrophiles : ralentissement de sortie de la moelle).

Le risque majeur d'une agranulocytose est infectieux, quel qu'en soit le mécanisme.

Les agranulocytoses d'origine médicamenteuse ont été traditionnellement séparées en deux groupes, celles d'origine toxique et celles de mécanisme immunologique.

#### 4.2.3 Agranulocytose médicamenteuse d'origine toxique

D'une part, il existe les agranulocytoses secondaires à une altération de la production médullaire de granulocytes par un mécanisme toxique. Il s'agit d'une toxicité directe du médicament.

Elle est dose-dépendante, il s'agit d'une toxicité cumulative et ne nécessite pas de sensibilisation antérieure à la molécule.

Son apparition est souvent progressive. Le médicament induit une hypoplasie puis une aplasie de chacune des lignées myéloïdes (ralentissement et arrêt de croissance des progéniteurs, disparition des précurseurs), qui débute parfois plus sélectivement par la lignée granulocytaire, et aboutit finalement à une pancytopenie. Il s'agit du mécanisme le plus fréquent, et en général attendu, apparaissant dans les jours suivant l'administration d'une chimiothérapie antimétabolique. Plus rarement, certaines aplasies médullaires médicamenteuses ont une survenue non prévisible. En effet, elles obéissent à un mécanisme idiosyncrasique et ne manifestent aucune tendance à la régression spontanée. Parmi les molécules plus souvent en cause on retrouve les chimiothérapies, les phénothiazines, la carbamazépine et les antithyroïdiens.

#### 4.2.4 Agranulocytose médicamenteuse d'origine immunologique

D'autre part, il existe les agranulocytoses aiguës médicamenteuses d'origine périphérique immunoallergique qui s'intéressent uniquement la lignée granulocytaire.

La toxicité est indépendante de la dose administrée, mais nécessite un contact sensibilisant avec le médicament. Ainsi, il faut que le traitement soit pris sur une période de plusieurs jours ou qu'il y ait eu un contact préalable avec le médicament intéressé.

Le médicament, qui a un rôle d'haptène, se couple à une protéine plasmatique ou se fixe à une protéine de la membrane du granulocyte, induisant l'apparition d'anticorps anti- « médicament + protéine ». Ces anticorps se fixent sur le complexe médicament + protéine, soit directement sur la membrane ou indirectement, d'abord dans le plasma, puis le complexe Antigène-Anticorps se fixe sur la membrane du neutrophile.

Ensuite, ils activent le complément, produisant une disparition rapide, en quelques heures, des neutrophiles du sang périphérique. Ce type d'agranulocytose est aigu, brutal, mais est devenu minoritaire aujourd'hui, depuis l'éviction des dérivés du pyramidon et de la phénylbutazone.

Cette classification en deux catégories est plus nuancée de nos jours car les mécanismes peuvent être intriqués.

En effet, la myéloperoxydase des polynucléaires neutrophiles peut générer des réactifs oxydants favorisant la production d'acide hypochlorique. Cet acide est susceptible de transformer le médicament en un métabolite réactif jouant alors le rôle d'haptène et provoquant l'apparition d'anticorps.

Ces anticorps peuvent être dirigés à la fois contre les polynucléaires neutrophiles et contre leurs progéniteurs. Il n'est donc pas toujours évident de faire la part des choses entre un mécanisme purement immunologique médié par le métabolite actif et une toxicité cumulative du médicament.

## 5 Mécanisme d'action toxique de la clozapine

### 5.1 Matériel et méthode

L'objectif principal de cette partie est de tenter d'élucider dans les grandes lignes le mécanisme d'action toxique de la clozapine. A ce jour, le mécanisme d'action précis est encore inconnu. Ainsi, une revue de la littérature a été effectuée afin de tenter de comprendre au mieux ce mécanisme d'action.

La revue de littérature a donc été effectuée à l'aide de PubMed. Les principales recherches portaient sur : *(Clozapine) AND (agranulocytosis)*, *(Clozapine) AND (neutropenia)*, *(Clozapine) AND (CIAG)*, *(Clozapine) AND (nitrenium ion)*.

Des recherches ont également été effectuées sur la prédisposition génétique à développer une agranulocytose sous clozapine.

La neutropénie bénigne ethnique, qui relève également du domaine de la toxicologie a été abordée et permettait également de traiter de l'agranulocytose sous clozapine et notamment de la manière dont les patients présentant une neutropénie bénigne ethnique sont pris en charge sous clozapine.

### 5.1.1 Métabolisation de la clozapine

Avant de tenter d'élucider ou de comprendre en partie le mécanisme de toxicité, il est important d'observer la métabolisation de la clozapine.

Selon le RCP, la clozapine est presque complètement métabolisée avant l'excrétion par les CYP 1A2 et CYP 3A4, et dans une certaine mesure par les CYP 2C19 et CYP 2D6. Parmi les principaux métabolites, seul le métabolite déméthyl est actif. Son activité pharmacologique ressemble à celle de la clozapine, mais est considérablement plus faible et de plus courte durée.

L'élimination de la clozapine est biphasique, sa demi-vie d'élimination est de 12 heures (entre 6 et 26 heures). Après une prise unique de 75 mg, la demi-vie d'élimination moyenne est de 7,9 heures ; elle passe à 14,2 heures lorsque l'état d'équilibre est atteint par administration quotidienne de 75 mg pendant au moins 7 jours. On ne trouve que des traces de médicament inchangé dans les urines et les fèces, environ 50 % de la dose administrée étant excrétée sous la forme de métabolites dans les urines et 30 % dans les fèces.

Les principaux métabolites de la clozapine sont la déméthyl-clozapine et le N-oxyde de clozapine. Comme mentionné dans le RCP du médicament, seul la déméthyl-clozapine est un métabolite actif.

## 5.2 Résultats et discussion

### 5.2.1 Historique des recherches sur le mécanisme d'action

Bien que les protocoles de sécurité et la surveillance hématologique obligatoire aient considérablement réduit l'incidence et la mortalité de l'agranulocytose induite par la clozapine, le mécanisme d'induction reste encore inconnu.

Dès 1997, certains chercheurs ont tenté d'élucider le mécanisme d'action induisant l'agranulocytose sous clozapine.

Selon Pirmohamed M. *et al.* (12) (1997), les cellules cibles affectées sont les précurseurs myéloïdes, bien que les neutrophiles matures puissent également être ciblés simultanément.

Il n'existe aucune preuve convaincante de la toxicité directe de la molécule mère ou de ses métabolites stables (soit la déméthyl-clozapine et le N-oxyde de clozapine).

La clozapine est également métabolisée par les microsomes hépatiques, les neutrophiles du sang périphérique et leurs précurseurs de la moelle osseuse en un intermédiaire chimiquement réactif qui a été supposé être l'ion nitrenium. Il a été démontré que ce métabolite toxique se lie de manière covalente aux protéines des neutrophiles, ce qui suggère qu'il pourrait être impliqué dans la pathogenèse de la toxicité.

Cependant, la manière dont la toxicité est médiée n'est pas claire. L'ion nitrenium peut se lier à des protéines cellulaires essentielles et perturber la fonction des neutrophiles ou, au contraire, agir comme un haptène et déclencher une réaction immunitaire entraînant la destruction des neutrophiles à médiation immunitaire. Il existe des preuves indirectes à l'appui de ces deux mécanismes, bien qu'il n'y ait pas encore de preuves directes claires.

Le rôle des cytokines et de l'apoptose dans la pathogenèse de l'agranulocytose n'est pas clair. La raison pour laquelle seulement 1% environ des personnes traitées par la clozapine sont affectées par l'agranulocytose n'a pas été élucidée. Il existe des preuves de l'implication des antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité et des variantes de la protéine de choc thermique dans la détermination de la susceptibilité individuelle, bien qu'un plus grand nombre de patients d'origines ethniques différentes ne soient pas affectés par l'agranulocytose.

La revue de littérature portera donc principalement sur la recherche d'éléments permettant de documenter les mécanismes par lesquels l'ion nitrenium induirait une destruction des neutrophiles induisant une agranulocytose.

### 5.2.2 Ion nitrenium : définition et métabolisation

D'après Shimizu D *et al.* (13) (2022), les ions nitrenium, homologues azotés isoélectroniques des carbènes, sont des intermédiaires importants dans divers processus biologiques et chimiques.

D'après Josephy P.D *et al.* (14) (2013), les amines aromatiques et hétérocycliques constituent une classe importante de mutagènes et de cancérogènes chimiques. La toxicité de ces composés est la conséquence de leur activation métabolique. Les voies enzymatiques les mieux caractérisées pour l'activation des amines aromatiques conduisent à la formation d'esters réactifs tels que les N-acétoxyarylamines, qui sont considérés comme des précurseurs des ions nitrenium à courte durée de vie. Dans les années 1960, les ions nitrenium ont été considérés comme des intermédiaires probables dans la formation d'adduits d'ADN dérivés d'arylamines.

Plus récemment, la chimie des ions nitrenium a été étudiée par des méthodes telles que le piégeage avec l'ion azide, la photolyse flash au laser et la préparation d'exemples hautement stabilisés (par exemple, l'ion dianisylnitrenium).

Un article de Guengerich F Peter *et al.* (15) (2002) montre que les dérivés N-hydroxy sont formés par oxydation. La réaction avec l'ADN est la plus fréquente au niveau de l'atome N2 et particulièrement au niveau de l'atome C8 de la guanine. Un mécanisme impliquant la formation initiale d'un adduit N7-guanyl peut être utilisé pour expliquer les adduits C 8-guanyl ainsi que plusieurs autres réactions secondaires.

Un second article de Streeter A J *et al.* (16) (1988) montre que la réduction anaérobie de la nitrofurazone catalysée par la xanthine oxydase en présence d'ADN ajouté conduit à la formation d'adduits liés de manière covalente. De plus, en diminuant systématiquement le pH du mélange réactionnel, les chercheurs ont démontré que la génération des espèces réactives est facilitée dans des conditions légèrement acides. Ces observations leur permettent donc de conclure que c'est l'ion nitrenium formé à partir de la nitrofurazone qui se lie à l'ADN.

D'après Fitri Fareez R *et al.* (17) (2021), les principaux métabolites de la clozapine sont la diméthyl-clozapine et le N-oxyde de clozapine. Comme mentionné dans le RCP du médicament, seul la diméthyl-clozapine est un métabolite actif.

Cependant, la clozapine subit parfois une bioactivation en un ion nitrenium chimiquement réactif, dont il a été démontré qu'il provoquait la cytotoxicité des neutrophiles.

Fitri Fareez R *et al.* (2021) (17) affirment que l'ion nitrenium est un métabolite réactif et toxique de la clozapine produit par l'interaction de la clozapine avec l'acide hypochloreux (HOCl), un oxydant primaire présent dans les neutrophiles activés.

La formation de l'ion nitrenium peut également être catalysée par une combinaison de peroxydase de raifort et de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ainsi que par une combinaison de myéloperoxydase, de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et d'ion chlorure.

La formation d'ions nitrenium est spécifique à la clozapine. En effet, dans ce même article de Fitri Fareez R *et al.* (17) (2021), il est décrit que l'utilisation du même système de métabolisation (peroxydase de raifort et peroxyde d'hydrogène) pour d'autres antipsychotiques tels que l'olanzapine et la rispéridone n'a pas produit de métabolites toxiques.

### 5.2.3 Implication de la myéloperoxydase dans la formation d'ion nitrenium

D'après Charpentier A *et al.* (18) (2016), la myéloperoxydase est une enzyme spécifique des granulations primaires des cellules de la lignée granulomonocytaire. L'enzyme hémique myéloperoxydase (MPO) est présente à des concentrations élevées dans les granules primaires des cellules neutrophiles polynucléaires.

D. Serteyn *et al.* (19) (2002) décrivent qu'en plus de son activité de peroxydase, elle possède une activité de chloration, en utilisant le peroxyde d'hydrogène et les ions chlorures pour créer l'acide hypochloreux, un oxydant puissant capable de chlorer les molécules. Lors d'une activation normale, la MPO exerce son activité dans les vacuoles intracellulaires et peu de MPO est libérée dans le milieu extracellulaire (environ 10 à 15 %). Toutefois, lorsque la réaction inflammatoire devient incontrôlée, la dégranulation massive et la mort des neutrophiles entraînent la libération de la MPO et des enzymes protéolytiques dans le milieu extracellulaire ou au contact d'autres cellules, ce qui peut entraîner une destruction locale. La MPO a des effets toxiques sur les hématies, stimule la production de plaquettes et peut oxyder les neutrophiles.

Un article de Sernoskie SC *et al.* (20) (2023) définit l'importance de la myéloperoxydase dans la formation de néoantigènes de clozapine. La myéloperoxydase est une enzyme contenant de l'hème, présente dans les neutrophiles matures et de nombreuses cellules progénitrices myéloïdes, qui est bien connue pour son rôle dans l'inflammation et les défenses de l'hôte contre un large éventail d'agents pathogènes. Grâce à des cycles de peroxydase et d'halogénéation, la myéloperoxydase catalyse la formation d'espèces réactives impliquées dans la mort des agents pathogènes, à savoir des radicaux libres et des acides hypohaloïdes, respectivement. Cependant, la myéloperoxydase ou les oxydants générés par la myéloperoxydase ont également la capacité d'oxyder un certain nombre de xénobiotiques avec un large éventail de groupes fonctionnels, en particulier ceux contenant du soufre ou de l'azote.

Les systèmes enzymatiques contenant de la myéloperoxydase génèrent des métabolites réactifs de la clozapine qui modifient les protéines de manière covalente. Cet article montre également que les neutrophiles traités à la clozapine de souris *knock-out* pour la myéloperoxydase présentent une diminution deux fois plus importante de la liaison covalente par rapport aux neutrophiles de type sauvage.

Dans cette même étude, des protéines modifiées à la clozapine ont été détectées *in vitro* (dans les neutrophiles humains, les cellules THP-1, les cellules HL-60, *in vivo*) chez le rat, et même dans les neutrophiles de patients traités de manière chronique avec de la clozapine.

Cependant, un lien entre la bioactivation de la clozapine médiée par la myéloperoxydase et la réponse immunitaire précoce à la clozapine reste à définir.

#### 5.2.4 Destruction des neutrophiles par l'ion nitrénium

Nous savons maintenant que le métabolite toxique impliqué dans l'agranulocytose sous clozapine est l'ion nitrénium. Cet ion nitrénium est produit par la bioactivation de clozapine et se lie de manière covalente aux protéines contenant des groupements thiols.

##### 5.2.4.1 Destruction directe par induction de l'apoptose

L'objectif est donc désormais de comprendre comment cet ion entraîne une destruction des neutrophiles.

Pour mieux définir le mécanisme de la mort cellulaire, des chercheurs ont étudié la toxicité de la clozapine, de ses métabolites stables et de son ion nitrénium chimiquement réactif pour les neutrophiles.

Williams D.P *et al.* (21) (2000) affirment que la clozapine n'a pu induire l'apoptose des neutrophiles à des concentrations thérapeutiques (1-3  $\mu\text{M}$ ) que lorsqu'elle était bioactivée en ion nitrénium.

La molécule mère n'a provoqué l'apoptose qu'à des concentrations suprathérapeutiques (100-300  $\mu\text{M}$ ). L'apoptose des neutrophiles induite par l'ion nitrénium, mais pas par la molécule mère elle-même, a été inhibée par les antioxydants et la génistéine et s'est accompagnée d'une hapténisation de la surface cellulaire et d'une déplétion en glutathion.

Un article de Karin Fehsel *et al.* (22) (2005), a pour objectif d'examiner les effets cellulaires de la clozapine sur les cellules sanguines de patients traités, atteints ou non d'agranulocytose induite par la clozapine.

Le sang d'un patient ayant commencé un traitement à la clozapine a été examiné à intervalles hebdomadaires pendant 128 jours. Des patients schizophrènes traités à l'olanzapine (n = 5) et

polymédicamentés (n = 14), ainsi que des sujets sains (n = 19) et des patients en choc septique (n = 8), ont été étudiés à titre de comparaison.

Les chercheurs ont observé une augmentation spectaculaire du nombre de neutrophiles natifs colorés pour la production d'anions superoxydes ( $p \leq 0,005$ , n = 10) et des niveaux d'expression significativement élevés des gènes proapoptotiques *p53* ( $P \leq 0,020$ ), *bax alpha* ( $P \leq 0,001$ ) et *bik* ( $P \leq 0,002$ ) chez tous les patients ne présentant pas d'agranulocytose sous clozapine testés (n = 19) et chez les patients présentant une agranulocytose sous clozapine (n = 4).

Chez les patients ne présentant pas d'agranulocytose sous clozapine, l'expression de ces gènes n'est pas corrélée au pourcentage de neutrophiles apoptotiques (2,0 % +/- 1,3 %). Cependant, chez les patients présentant une agranulocytose sous clozapine, environ 37 % des neutrophiles présentent des signes morphologiques d'apoptose ( $P \leq 0,001$ ).

Sous traitement de l'agranulocytose sous clozapine par le G-CSF, le nombre de neutrophiles apoptotiques et l'expression des gènes pro-apoptotiques ont diminué de manière significative.

En conclusion, la production élevée d'espèces réactives de l'oxygène dans les neutrophiles des patients traités à la clozapine, ainsi que l'expression accrue des gènes pro-apoptotiques, suggèrent que les neutrophiles sont prédisposés à l'apoptose chez les patients schizophrènes traités à la clozapine.

La corrélation entre le médicament et les marqueurs pro-apoptotiques était la plus élevée pour la clozapine et *bax alpha* ainsi que pour les radicaux anions superoxydes. Cela indique un stress oxydatif mitochondrial dans les neutrophiles des patients traités à la clozapine qui contribue probablement à l'induction de l'apoptose et à la perte soudaine de neutrophiles et de leurs précurseurs chez les patients présentant une agranulocytose sous clozapine.

Suzanne Iverson *et al.* (23) (2010), ont tenté d'observer la cinétique des neutrophiles sous clozapine dans un modèle de lapin. En effet, il a été démontré *in vitro* que l'ion nitrénium induit l'apoptose des neutrophiles et des cellules de la moelle osseuse. Alors que des études *in vitro* ont démontré le potentiel toxique de la clozapine en cas d'oxydation, il n'est pas certain que des conditions similaires se produisent *in vivo*. En réponse aux difficultés rencontrées pour détecter les neutrophiles apoptotiques *in vivo*, les chercheurs ont donc mené une série d'études chez le lapin.

Deux techniques de marquage cellulaire fluorescent ont été utilisées pour étudier l'effet du traitement par la clozapine sur la cinétique des neutrophiles, c'est-à-dire leur taux de production et d'élimination de la circulation.

Le colorant fluorescéine, 5-(et-6)-carboxyfluorescéine diacétate succinimidyl ester (CFSE), a été utilisé comme marqueur cellulaire général pour mesurer la demi-vie des neutrophiles dans le sang. L'analogue de la thymidine, le 5-bromo-2-désoxyuridine (BrdU), a été utilisé pour marquer les cellules en division, permettant ainsi de mesurer l'efflux de neutrophiles de la moelle osseuse.

Selon les auteurs, d'autres études ont tenté d'observer ce phénomène *in vivo*, mais elles sont entravées par le fait que les neutrophiles ont normalement une durée de vie courte (demi-vie d'environ 12 heures dans la circulation) et subissent une apoptose suivie d'une élimination très rapide de la circulation. Les grandes réserves de neutrophiles prêtes à être libérées de la moelle osseuse ou du pool marginal en réponse à des stimuli apparemment bénins tels qu'une augmentation soudaine du rythme cardiaque ajoute à la complexité de la situation.

Dans l'ensemble, les neutrophiles apoptotiques seront souvent soit éliminés efficacement par phagocytose, soit dilués dans un pool de neutrophiles sains avant d'être « marqués » pour les marqueurs d'apoptose. Cela rend leur détection *in vivo* par les méthodes conventionnelles, c'est-à-dire la morphologie et/ou l'exposition à la phosphatidyl-sérine, presque impossible. De plus, le traitement de la plupart des patients et des animaux par la clozapine n'entraîne pas d'agranulocytose ni même de diminution du nombre absolu de neutrophiles.

En résumé, Suzanne Iverson *et al.* (23) (2010) ont démontré que la clozapine diminue la demi-vie des neutrophiles *in vivo*, probablement par le biais d'une augmentation du taux d'apoptose. Il est possible que la capacité à diminuer la demi-vie des neutrophiles soit une caractéristique commune à d'autres médicaments pouvant provoquer une agranulocytose idiosyncrasique, mais cela reste à déterminer.

Chez la plupart des animaux et des humains, la moelle osseuse est capable de compenser en augmentant le taux de production et de libération des neutrophiles. Si, pour une raison quelconque, la moelle osseuse n'est pas en mesure de compenser l'augmentation du taux de destruction des neutrophiles, il en résultera une agranulocytose. Par ailleurs, chez certains

patients, la destruction des neutrophiles peut entraîner une réponse immunitaire conduisant à l'agranulocytose.

Une recherche de littérature portant sur l'impact de la clozapine sur la moelle osseuse a ensuite été effectuée suite à ces résultats.

Avril Pereira *et al.* (24) (2006) ont démontré que l'ion nitrénium était capable de cibler les cellules stromales, composants centraux du microenvironnement de la moelle osseuse impliqués dans le développement des neutrophiles. Afin d'identifier les mécanismes possibles qui sous-tendent la perturbation du stroma en tant que site de bioactivation des médicaments, la toxicité a été induite *in vitro*. Par conséquent, les procédures de génération de métabolites utilisant le HOCl ou le HRP-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> comme composants primaires impliqués dans le métabolisme de la clozapine ont été adaptées à la culture stromale et associées à des déterminations de viabilité.

L'oxydation du médicament par l'acide hypochloreux était moins toxique pour les cellules stromales que les méthodes basées sur HRP-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Plus précisément, la bioactivation de la clozapine par HRP-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> a entraîné une inhibition dose-dépendante de la viabilité stromale à des concentrations thérapeutiques pertinentes.

Des différences de sensibilité des cellules stromales de cultures (HAS303 et LP101) à l'ion nitrénium de la clozapine ont également été mises en évidence. La mort des cellules stromales a été attribuée à la clozapine en présence d'un système de métabolisation complet comprenant la peroxydase de raifort (HRP) et le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). En l'absence d'un système de métabolisation complet, la clozapine n'était pas cytotoxique.

Avril Pereira *et al.* (24) (2006) ont également mentionné qu'il était important de noter que d'autres médicaments antipsychotiques, notamment la rispéridone, l'olanzapine et l'halopéridol, lorsqu'ils sont bioactivés, ne sont pas cytotoxiques, ce qui indique une spécificité du système pour la clozapine.

F.F.Ramli *et al.* (21) (2021) affirme que l'apoptose des neutrophiles ne peut être causée seulement par l'ion nitrénium à des concentrations thérapeutiques. La formation d'adduits protéiques de la clozapine entraîne une augmentation dose-dépendante du taux d'apoptose spontanée des neutrophiles, qui a été impliquée dans la pathogenèse de l'agranulocytose. L'ion

nitrenium peut entraîner une destruction des neutrophiles en se liant de manière covalente à ces derniers, induisant ainsi une apoptose.

Ainsi, l'ion nitrenium induit donc une apoptose des neutrophiles circulant et une diminution de leur demi-vie. Il induit également une diminution du nombre de cellules stromales dans la moelle osseuse, composants centraux du microenvironnement de la moelle osseuse impliqués dans le développement des neutrophiles.

Le phénomène d'apoptose de neutrophiles ne peut pas être compensé par la moelle osseuse et la génération de nouveaux neutrophiles, ce qui résulte en une agranulocytose.

#### *5.2.4.2 Détoxification de l'ion nitrenium par le glutathion*

Les antioxydants jouent un rôle essentiel dans la détoxification des métabolites toxiques.

Des précurseurs du glutathion sont même utilisés en tant qu'antidote dans le cadre de certaines intoxications. Par exemple, la N-acétylcystéine est un précurseur du glutathion utilisé pour neutraliser les métabolites toxiques du paracétamol lors d'une intoxication aiguë par cette molécule, il favorise ainsi la voie de détoxification. (25)

Sernoskie SC *et al.* (20) (2023) présentent le glutathion (GSH) comme un antioxydant qui détoxifie les ions nitrenium par conjugaison. D'autres antioxydants exogènes tels que l'acide ascorbique, la catalase et la N-acétylcystéine peuvent également réduire la cytotoxicité induite par la clozapine dans les cellules stromales et les neutrophiles, ce qui est corroboré par le mécanisme de neutropénie du médicament par le biais du stress oxydatif.

Le glutathion est également susceptible de réagir avec un ou plusieurs azotes. Cependant, ces produits seraient instables, réagissant rapidement avec une autre molécule de glutathion pour régénérer la clozapine et former du glutathion oxydé. En l'absence de glutathion, le métabolite réactif covalent se lie à d'autres peptides et protéines.



Figure 2 : Bioactivation de la clozapine médiée par la myéloperoxydase : MPO, myéloperoxydase ; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, peroxyde d'hydrogène ; HOCl, acide hypochloreux ; GSH, glutathion réduit ; et GSSG, glutathion oxydé. Sernoskie SC *et al.* (2023) (20)

Dans le cadre de la survenue d'agranulocytose sous clozapine, la conduite à tenir est un arrêt immédiat du traitement. (5)

#### 5.2.5 Mécanisme de l'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique : mécanisme potentiellement immunitaire

Un article de B.R Curtis (26) (2017) porte sur la neutropénie idiosyncrasique induite par les médicaments.

Dans cet article, il est décrit que l'imprévisibilité de la neutropénie idiosyncrasique, l'absence de modèles murins et de tests diagnostiques, ainsi que la faible fréquence d'apparition, rendent extrêmement difficiles les études systématiques visant à élucider les mécanismes possibles. Cependant, un mécanisme à médiation immunitaire est actuellement le plus souvent proposé pour expliquer la neutropénie idiosyncrasique. Bien qu'un mécanisme immunitaire soit fréquemment suggéré, il n'existe pas de preuves solides pour l'étayer.

Tout d'abord, l'hypothèse des haptènes est présentée par l'auteur. Les haptènes sont des molécules de faible poids moléculaire (généralement <5000 Daltons) qui ne sont pas capables

de déclencher une réponse immunitaire par elles-mêmes, mais qui le peuvent lorsqu'elles sont couplées à une grande molécule porteuse, généralement une protéine. Les anticorps formés contre l'haptène lient alors le complexe haptène-transporteur et, dans le cas de la neutropénie idiosyncrasique, probablement les complexes glycoprotéine-médicament des neutrophiles à la surface de la membrane cellulaire, ce qui entraîne la destruction des neutrophiles.

Des médicaments tels que la pénicilline et certaines céphalosporines, lorsqu'ils sont liés de manière covalente à des protéines de la surface cellulaire, peuvent provoquer des anticorps spécifiques du médicament/du haptène. Ce mécanisme est bien décrit pour les anticorps dépendants des médicaments ciblant les globules rouges, qui provoquent une anémie hémolytique immunitaire induite par les médicaments.

Pour que le mécanisme de l'hapténisation se produise, le médicament doit se lier étroitement, généralement de manière covalente, à la protéine porteuse en formant des adduits protéine-médicament. Le métabolisme ou la biotransformation des médicaments se produit principalement dans le foie, où les molécules mères sont converties en métabolites hydrosolubles qui peuvent être éliminés dans l'urine afin d'éviter l'accumulation cellulaire et la toxicité.

La biotransformation produit également des intermédiaires et des métabolites stables et réactifs. Les métabolites réactifs peuvent facilement établir des liaisons covalentes avec les protéines cellulaires, y compris les glycoprotéines de la membrane des neutrophiles. Bien que la majeure partie de la biotransformation des médicaments ait lieu dans les hépatocytes, il est de plus en plus évident qu'elle peut se produire dans d'autres cellules, y compris les neutrophiles.

Les enzymes neutrophiles telles que la myéloperoxydase sont capables de produire des métabolites réactifs de médicaments qui peuvent former des adduits médicament-protéine qui se fixent à la membrane cellulaire du neutrophile avec le potentiel de déclencher la production d'anticorps spécifiques du médicament par un mécanisme d'hapténisation.

La production d'anticorps nécessiterait bien sûr la présentation de petits peptides provenant de protéines porteuses modifiées par des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dans le contexte de l'HLA de classe II à des lymphocytes T auxiliaires (TH/CD4+). La majorité des preuves à l'appui du mécanisme des haptènes proviennent d'études sur les réactions médicamenteuses

idiosyncrasiques qui provoquent des lésions hépatiques et des réactions d'hypersensibilité cutanée.

Cependant, un grand nombre de médicaments associés à une incidence significative d'agranulocytose (y compris la clozapine ainsi que d'autres médicaments) sont tous susceptibles d'être oxydés en métabolites réactifs qui peuvent former des adduits médicament-protéine dont on pense qu'ils provoquent une neutropénie par un mécanisme de type haptène.



Figure 3 : Hypothèses de l'haptène et du danger du mécanisme immunitaire de neutropénie idiosyncrasique induite par les médicaments. Brian R Curtis (2017) (26)

1. Le médicament natif dans la circulation sanguine pénètre dans les neutrophiles, les macrophages du foie et d'autres cellules.
2. Le médicament est oxydé en métabolite(s) réactif(s).
3. Le médicament réactif (haptène) forme un lien covalent avec les protéines endogènes, formant des adduits médicament-protéine.

4. Les adduits médicament-protéine sont absorbés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et le peptide-médicament est présenté dans le contexte de l'HLA de classe II aux cellules T helper (TH) qui s'engagent par l'intermédiaire des récepteurs des cellules T (TCR) : Signal 1.
5. Les neutrophiles stressés ou d'autres cellules libèrent des signaux de danger qui activent les CPA.
6. B7 sur les CPA activées engage CD28 sur les cellules TH pour un co-stimulus qui est le signal 2.
7. La cellule TH activée envoie des signaux aux cellules B pour produire des anticorps neutrophiles dépendants du médicament contre le médicament/l'haptène et pour stimuler les cellules T cytotoxiques spécifiques de l'haptène (Tc) : Réponse immunitaire.
8. Les anticorps neutrophiles dépendants des médicaments lient les adduits médicament-protéine sur la membrane des neutrophiles, ce qui entraîne la destruction/élimination des neutrophiles.
9. En l'absence de signaux de danger, il n'y a pas de signal 2, ce qui entraîne une tolérance immunitaire. (26)

Un article de A. Johnston, *et al.* (27) (2015) s'intéresse plus généralement au mécanisme de l'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique. Ainsi, les auteurs affirment que les caractéristiques de l'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique sont les plus cohérentes avec un mécanisme immunitaire.

Lorsque des études génétiques ont été réalisées, les gènes associés à un risque accru d'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique sont soit des gènes de l'antigène leucocytaire humain (HLA), soit d'autres gènes associés à la réponse immunitaire, ce qui constitue une preuve supplémentaire de l'existence d'un mécanisme immunitaire.

Il est prouvé que la réponse immunitaire conduisant à la plupart des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques est déclenchée par des métabolites réactifs du médicament incriminé. De plus, la plupart des médicaments associés à ce phénomène sont soit connus pour être oxydés en un métabolite réactif par les neutrophiles, soit dotés d'un groupe fonctionnel susceptible d'être facilement oxydé en un métabolite réactif.

Il existe de nouvelles preuves que les médicaments qui provoquent des agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques peuvent activer les inflammasomes. Ainsi, la capacité d'un médicament à être oxydé en un métabolite réactif par les neutrophiles et à activer les inflammasomes peut être un biomarqueur utile pour prédire le risque d'agranulocytoses médicamenteuses idiosyncrasiques.

Un article de M.O. Ogese *et al.* (28) (2020) avait pour objectif de générer des clones de cellules T spécifiques de la clozapine (CTC) et de caractériser les voies d'activation des cellules T et la réactivité croisée avec les métabolites de la clozapine et de l'olanzapine. Les CTC ont été établis et caractérisés en cultivant des PBMC provenant de donneurs sains et de patients ayant des antécédents d'agranulocytose induite par la clozapine.

La modélisation a été utilisée pour explorer l'interaction entre le médicament et la liaison HLA. Les changements globaux des protéines CTC ont été profilés par spectrométrie de masse.

Six clones de cellules T spécifiques de la clozapine CD4<sup>+</sup> et CD8<sup>+</sup> bien développés et répondant à la clozapine ont été utilisés pour les expériences. L'activation des CTC a nécessité des cellules présentatrices d'antigènes, la clozapine interagissant directement à des concentrations thérapeutiques avec plusieurs molécules HLA-DR. Les CTC ont également été activés par la N-desméthylclozapine et l'olanzapine à des concentrations supratherapeutiques. Des changements marqués dans les profils d'expression des protéines TCC ont été observés lorsque le traitement à la clozapine a été comparé à l'olanzapine et au contrôle moyen.

L'étude démontre que des concentrations thérapeutiques de clozapine activent les cellules T CD4<sup>+</sup> humaines par une voie limitée par le HLA-DR. De futures recherches sont nécessaires pour définir le rôle précis des cellules T dans les effets indésirables induits par la clozapine chez les patients et pour déterminer si le système immunitaire adaptatif agit pour exagérer les voies directes de toxicité et de stress induites par les métabolites de la clozapine générés par la myéloperoxydase, soit l'ion nitrénium.

Les néoépitopes formés par la formation d'adduits avec des protéines pourraient également activer les cellules T du patient lorsqu'ils sont affichés sous forme de fragments peptidiques par les protéines HLA à la surface de la cellule présentatrice d'antigènes.

Si la clozapine active les lymphocytes T des patients, cela expliquerait en partie la nature idiosyncrasique de l'effet indésirable.

Cette revue de la littérature a permis de déterminer que l'ion nitrénium a la capacité de former une liaison covalente avec les neutrophiles, formant une hapténisation des neutrophiles qui favorise l'apoptose. En effet, la clozapine est oxydée en métabolite réactif, l'ion nitrénium, qui peut former des adduits médicament-protéine dont on pense qu'ils provoquent une neutropénie par un mécanisme de type haptène.

Ces adduits médicament-protéine sont absorbés par les cellules présentatrices d'antigènes (CPA) et le peptide-médicament est présenté dans le contexte de l'HLA de classe II aux cellules T helper (TH) qui s'engagent par l'intermédiaire des récepteurs des cellules T (TCR). La cellule TH activée envoie des signaux aux cellules B pour produire des anticorps neutrophiles dépendants du médicament contre le médicament/l'haptène et pour stimuler les cellules T cytotoxiques spécifiques de l'haptène.

Les anticorps neutrophiles dépendants des médicaments lient les adduits médicament-protéine sur la membrane des neutrophiles, ce qui entraîne la destruction/élimination des neutrophiles.

## 5.2.6 Facteurs de risque et susceptibilité individuelle

### 5.2.6.1 Pharmacogénomique

Selon le RCP, l'incidence estimée de l'agranulocytose induite par la clozapine est de 32 pour 100 000 personnes dans les 18 premières semaines de traitement ; 2,3 pour 100 000 personnes entre 19 à 52 semaines et 1,8 pour 100 000 personnes au-delà de 53 semaines de traitement. (5)

Certains articles de la littérature tentent d'identifier des facteurs de risque et démontrent une susceptibilité individuelle.

Un article de Islam. F *et al.* (29) (2022) décrit qu'en Amérique du Nord, les stratégies de surveillance hématologique régulière à long terme des patients ont été critiquées pour leur manque de rentabilité.

En effet, 80% des cas d'agranulocytose induite par la clozapine surviennent dans les 18 semaines suivant le début de la prise de clozapine. De plus, après un an de traitement à la clozapine, l'incidence de l'agranulocytose induite par la clozapine diminue à 0,07% ou moins.

Les contrôles sanguins réguliers demandent un effort physique pour les patients, et tout particulièrement dans cette population de patients présentant des troubles psychiatriques.

Ces éléments découragent donc les patients et les médecins de choisir la clozapine comme traitement. Cetin M (30) (2014) parle même de « clozaphobia » pour définir cette réticence des médecins à prescrire de la clozapine, à cause de ses effets indésirables graves, en l'occurrence l'agranulocytose, mais aussi de son suivi biologique régulier lourd pour les médecins et les patients.

Ainsi, dans une perspective d'alléger ce suivi thérapeutique biologique conséquent, certains chercheurs se sont concentrés sur l'identification de biomarqueurs prédictifs de l'agranulocytose induite par la clozapine.

A terme, l'objectif est d'affirmer que les patients identifiés comme étant à faible risque sont moins susceptibles de développer une agranulocytose induite par la clozapine. Par conséquent, ces derniers peuvent utiliser en toute sécurité la clozapine avec une surveillance hématologique assouplie.

D'autre part, les patients identifiés comme présentant un risque élevé auront une surveillance hématologique de routine plus régulière ou seront envisagés pour des traitements alternatifs afin de limiter le risque d'agranulocytose.

L'objectif est donc de minimiser le risque et l'incidence de l'agranulocytose induite par la clozapine, réduire les coûts associés à une surveillance hématologique fréquente et optimiser les résultats du traitement pour les patients.

De nombreux articles de littérature traitaient de la pharmacogénomique et des facteurs de prédisposition à l'agranulocytose induite par la clozapine. Ainsi, l'article de Islam F *et al.* (2022) dans lequel une méta-analyse a été effectuée a été sélectionné et sera décrit dans cette partie.

Le but était d'examiner les études pharmacogénomiques existantes sur l'agranulocytose induite par la clozapine chez les patients atteints de schizophrénie résistante au traitement et de réaliser des méta-analyses sur les allèles associés à l'agranulocytose induite par la clozapine.

Une discussion s'est déroulée autour du développement d'un test pharmacogénomique prédictif basé sur les allèles significativement associés à l'agranulocytose induite par la clozapine pour une utilisation dans la pratique clinique.

Concernant les critères d'inclusion, les études incluses étaient celles qui traitaient de la comparaison des distributions génétiques entre les patients ayant développé une agranulocytose induite par la clozapine et les patients ayant toléré la clozapine.

Il n'existait pas de restrictions sur l'âge, la durée ou la dose du traitement à la clozapine.

A l'inverse, les études de cas, actes de conférence, lettres à l'éditeur, récits, méta-analyses, affiches et revues systématiques n'étaient pas inclus.

Au total, 13 études ont pu être incluses dans la méta-analyse. Parmi ces dernières se trouvaient 2 études d'association à l'échelle du génome (*genome wide association studies* ou GWAS). Les autres études portaient sur les gènes candidats. Elles ont été menées dans différentes populations, dont les juifs ashkénazes, les Européens, les Japonais et d'autres.

Suite à cette analyse, quatre des allèles non répliqués ont été identifiés comme des prédicteurs significatifs de l'agranulocytose induite par la clozapine, dont le TNFb5, HLA B\*59:01, TNFb4 et TNFd3.

#### 5.2.6.2 *Le locus HLA et l'allèle HLA DRB1\*04:02*

Concernant l'allèle HLA DRB1\*04:02 pour la prédiction de l'agranulocytose induite par la clozapine, les valeurs de sensibilité et de spécificité étaient respectivement de 26,0 % et 94,0 %.

Le locus HLA est associé de manière significative à l'agranulocytose induite par la clozapine. Lorsqu'un individu est porteur de l'allèle HLA DRB1\*04:02, ce dernier présente presque six fois plus de risques d'avoir une agranulocytose induite par la clozapine.

La probabilité que l'agranulocytose induite par la clozapine ne soit pas présente chez les personnes ne présentant pas l'allèle HLA DRB1\*04:02 (soit la valeur prédictive négative) était de 99,3 %. Une valeur prédictive négative élevée indique l'utilité clinique potentielle de l'allèle HLA DRB1\*04:02.

Étant donné que l'agranulocytose induite par la clozapine est potentiellement mortelle, la faible valeur prédictive positive du génotypage HLA DRB1\*04:02 est largement compensée par la très forte valeur prédictive négative. Les auteurs ajoutent que la valeur prédictive et la validité d'un test de dépistage de l'allèle HLA DRB1\*04:02 pour évaluer le risque de l'agranulocytose

induite par la clozapine chez les patients sont comparables à celles des tests prédictifs HLA actuellement utilisés en clinique.

L'utilité clinique d'un test prédictif basé sur un polymorphisme d'un seul nucléotide diffère d'une population à l'autre, car la fréquence des allèles et les différents modèles de déséquilibre de liaison dans les régions associées varient entre les groupes ancestraux.

Les deux études d'association à l'échelle du génome (*genome wide association studies* ou GWAS) ont été réalisées sur des petits échantillons et sur des populations allemandes non juives et des populations juives ashkénazes. Ainsi, il existe un manque de données sur la valeur prédictive de l'allèle HLA DRB1\*04:02 dans d'autres populations européennes et non européennes.

Cet allèle est moins fréquent chez les Africains subsahariens que chez les Européens, les Amérindiens d'Amérique du Nord, les Océaniens et les Asiatiques du Sud-Est. Des études futures devront être menées dans différents groupes ancestraux pour que l'application d'un test prédictif de l'agranulocytose induite par la clozapine basée sur l'allèle HLA DRB1\*04:02 soit pertinente dans l'ensemble des populations.

#### 5.2.6.3 HLA-DQB1 et HLA-B

Il existerait une association significative entre deux loci du Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) avec l'agranulocytose induite par clozapine. Ces deux loci sont le HLA DQB 1 126 Q et le HLA B (158 T).

L'implication du HLA DQB 1 dans la pathophysiologie de l'agranulocytose induite par clozapine indique que les polymorphismes de ce gène peuvent être associés au risque d'agranulocytose induite par clozapine dans les populations européennes.

A ce jour, il n'existe toujours pas de test prédictif pour l'agranulocytose induite par clozapine. Le test doit être capable d'identifier de manière fiable les individus qui ont un faible risque de développer l'agranulocytose induite par clozapine chez les non-porteurs de l'allèle à risque, de sorte que la surveillance hématologique soit inutile ou moins fréquente.

L'allèle HLA DRB1\*04:02 apparaît comme ayant un potentiel de prédiction pharmacogénomique de l'agranulocytose induite par clozapine dans la pratique clinique avec une valeur prédictive négative élevée (99,3 %). Cependant, le choix d'un allèle comme

marqueur de prédiction pharmacogénomique présente des limites. En effet, les fréquences des allèles et les haplotypes varient considérablement en fonction des groupes ancestraux. Une recherche apparaît donc comme nécessaire dans les différentes populations.

T. Saito *et al.* (31) (2016) ont mené une analyse génomique sur la population japonaise afin d'identifier les facteurs génétiques de l'agranulocytose/granulocytopenie induite par la clozapine, survenue au cours des 180 premiers jours de traitement. Ils ont trouvé une forte association dans rs1800625 ( $p = 3,5 \times 10^{-9}$ , OR = 3,8), rs3749448 ( $p = 1,6 \times 10^{-6}$ , OR = 3,0) et rs646782 ( $p = 9,1 \times 10^{-6}$ , OR = 3,9) et ont identifié l'allèle à risque HLA-B\*59:01 chez les personnes d'ascendance japonaise. Les auteurs sont sceptiques quant à l'utilisation de tests génétiques pour le HLA-B\*59:01 pendant un traitement à la clozapine, car la sensibilité et la valeur prédictive positive (VPP) de la détection de cet allèle sont trop faibles pour une utilisation clinique.

J.I. Goldstein *et al.* (32) (2014) ont réalisé un génotypage et un séquençage pour identifier les loci potentiels liés à l'agranulocytose/granulocytopenie induite par la clozapine (CIAG). En compilant les cas de CIAG, les témoins traités à la clozapine et les témoins non traités, ils ont trouvé deux loci indépendants associés à la CIAG : HLA-DQB1 et HLA-B. 4,3 % des cas d'agranulocytose étaient porteurs de deux allèles à risque, ce qui suggère un risque plus élevé avec cette combinaison. Cependant, plus de la moitié des cas n'étaient pas porteurs de ces facteurs de risque et un test génétique clinique (sensibilité de 0,36 et spécificité de 0,89) n'a pas pu être utilisé pour définir un groupe sûr pour l'utilisation de la clozapine.

K. Ninomiya *et al.* (33) (2021) ont évalué le rapport coût-efficacité d'un test HLA avant un traitement à la clozapine, afin de détecter les allèles à risque HLA-B\*59:01 dans la population japonaise (fréquence phénotypique d'environ 4 %) et HLA-B (158T)/DQB1 (126Q) dans la population caucasienne (fréquence phénotypique d'environ 10,6 %). Si les allèles HLA sont détectés, un protocole de prévention de l'agranulocytose serait ajouté au traitement à la clozapine, interrompant la clozapine dès que la Numération Absolue de Neutrophiles tombe en dessous de  $1000/\text{mm}^3$  ou de  $500/\text{mm}^3$ . Le rapport coût-efficacité différentiel de ce type de programme de traitement guidé serait de 20 995 £ pour la population japonaise et de 21 373 £ pour la population britannique, et la limite de  $500/\text{mm}^3$  pour les Numérations Absolues de Neutrophiles semble être la plus rentable.

A ce jour, aucune recherche ne permet de prendre une décision claire sur la pertinence d'un test prédictif pour l'agranulocytose induite par la clozapine ce qui nécessite des recherches supplémentaires afin d'identifier un allèle commun aux différentes populations.

Cette approche pharmacogénomique est intéressante car elle rendrait la prise de clozapine plus sûre pour les patients et améliorerait leur qualité de vie en s'affranchissant de nombreux tests sanguins.

### 5.2.7 Neutropénie bénigne ethnique

La neutropénie est une diminution du nombre de neutrophiles circulants. Le risque et la gravité des infections bactériennes et mycosiques augmentent lorsque la neutropénie est sévère. Les signes infectieux locaux peuvent être atténués, mais la fièvre est présente lors de la plupart des infections sévères. Le diagnostic repose sur la numération des globules blancs avec formule, le bilan exige l'identification de la cause. (34)

La neutropénie ethnique bénigne existe dans certains groupes ethniques tels que certains sujets d'origine africaine, moyen-orientale et juive. Les patients ont physiologiquement un nombre moindre de neutrophiles mais n'ont pas de risque accru d'infection. Cette caractéristique est parfois liée à l'antigène Duffy des globules rouges. Certains experts pensent que la neutropénie dans ces populations est liée à la protection contre le paludisme. (34)

L'accès à la clozapine est un problème majeur pour de nombreux patients atteints de neutropénie ethnique bénigne.

Pour évaluer la sécurité d'un traitement à la clozapine chez les personnes atteintes de neutropénie ethnique bénigne, D. L. Kelly *et al.* (35) (2023) ont mené un essai clinique sur des participants d'origine africaine traités à la clozapine.

249 participants avaient un génotype connu, dont 199 (79,9 %) avaient la neutropénie ethnique bénigne. Ces individus étaient 8 fois plus susceptibles de développer une neutropénie que les autres génotypes (*Odd Ratio* ajusté (AOR) 7,86, avec un intervalle de confiance à 95% 2,22-27,80,  $p = 0,0014$ ), et représentaient 96,5% des neutropénies dans l'étude. (33)

33 % des patients ont développé une neutropénie transitoire, contre 6 % des patients non atteints de neutropénie ethnique bénigne. Un participant atteint de neutropénie ethnique bénigne a développé une neutropénie sévère ( $<500$  cellules/mm<sup>3</sup>), et 11 des 12 participants ayant des

numérations absolues des neutrophiles inférieures à  $<1000$  cellules/mm<sup>3</sup> étaient atteints de neutropénie ethnique bénigne.

La très faible incidence de neutropénie sévère et le fait que seulement 5 % des patients ont arrêté la clozapine en raison d'un événement indésirable ont amené les auteurs à conclure que la clozapine peut être utilisée en toute sécurité chez les patients souffrant de neutropénie bénigne.

Il convient de noter que certains pays disposent désormais de programmes de suivi spécifiques pour les patients traités à la clozapine et atteints de neutropénie ethnique bénigne. Les directives britanniques ont par exemple été souvent citées en exemple dans les études sur ce sujet.

Le protocole de traitement des patients atteints de neutropénie ethnique bénigne est basé sur le protocole valable pour la population générale : pour chaque patient, une couleur est attribuée à chaque mesure de numération absolue des neutrophiles, ce qui déclenche un protocole spécifique en conséquence (E. Oloyede *et al.*, (2021) (36)).

Un statut « vert » signifie, entre autres paramètres, une numération absolue des neutrophiles  $> 2,0 \times 10^9/L$  et qu'aucune intervention n'est nécessaire. Un statut « orange », c'est-à-dire une numération absolue des neutrophiles comprise entre 1,5 et  $2,0 \times 10^9/L$ , déclenche une augmentation de la surveillance à deux fois par semaine jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles revienne au statut vert. Enfin, un statut « rouge » signifie une numération absolue des neutrophiles inférieure à  $1,5 \times 10^9/L$  et entraîne l'arrêt immédiat et complet de la clozapine, avec des tests sanguins quotidiens et une surveillance des infections, jusqu'à ce que la numération absolue des neutrophiles repasse au « vert ».

Les patients atteints de neutropénie ethnique bénigne, quant à eux, se voient attribuer des seuils différents pour chaque statut. Chaque seuil a été réduit de  $0,5 \times 10^9/L$ . Une analyse de sang reste verte au-dessus de  $1,5 \times 10^9/L$ , devient orange entre  $1,5 \times 10^9/L$  et  $1 \times 10^9/L$ , et rouge en dessous de  $1 \times 10^9/L$ . Il est important de noter que la surveillance reste la même entre la population générale et les patients atteints de la neutropénie ethnique bénigne.

Cependant, la neutropénie ethnique bénigne peut être difficile à diagnostiquer. E. Oloyede *et al.* (37) (2021) ont mené une étude sur la prévalence de neutropénie ethnique bénigne chez 2020 patients traités à la clozapine.

111 patients étaient atteints de neutropénie ethnique bénigne. 95% d'entre eux étaient noirs, et les patients avec un diagnostic de neutropénie ethnique bénigne représentaient 17% des patients noirs. Le diagnostic faisait souvent suite à une tentative de réintroduction du traitement par clozapine ou à des mesures de numération absolue des neutrophiles inférieures au seuil de la population générale. Les auteurs ont constaté que 8 des 18 patients qui ont interrompu leur traitement à la clozapine étaient susceptibles d'avoir eu une neutropénie ethnique bénigne non identifiée. Les auteurs ont donc appelé à une meilleure identification et surveillance des neutropénies ethniques bénignes afin de réduire les arrêts de traitement inappropriés par la clozapine.

Les auteurs de ces études semblent s'accorder sur l'utilité d'avoir des seuils de neutrophiles adaptés aux patients atteints de neutropénie bénigne ethnique, afin que leur faible taux naturel de neutrophiles ne les prive pas d'un traitement important.

De nombreux pays ont émis des recommandations spécifiques sur le traitement par clozapine chez le patient atteint de neutropénie bénigne ethnique, alors qu'en France, il est seulement mentionné dans le RCP « Les patients atteints de neutropénie bénigne d'origine ethnique doivent être traités avec une attention particulière et ne doivent être mis sous clozapine qu'avec l'accord d'un hématologue ».

## **6 Surveillance biologique de l'agranulocytose et Pharmacovigilance**

Les domaines de la pharmacovigilance et de la toxicologie sont étroitement liés. En effet, la compréhension de certains effets indésirables passe par la compréhension de mécanismes d'action toxique.

### **6.1 Pharmacovigilance**

Selon les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, la pharmacovigilance a pour objet la surveillance, l'évaluation, la prévention et la gestion du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments et produits mentionnés aux articles L. 5121-1 et R. 5121-150 du CSP (38).

Cette activité s'exerce notamment pour les médicaments bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), délivrée soit par la Commission européenne pour les médicaments

soumis à une procédure d'autorisation centralisée, soit par le Directeur général de l'ANSM au terme d'une procédure nationale, d'une procédure de reconnaissance mutuelle ou d'une procédure décentralisée, d'un enregistrement, ainsi que les médicaments bénéficiant d'une autorisation d'accès précoce (AAP), d'une autorisation d'accès compassionnel (AAC) ou faisant l'objet d'un cadre de prescription compassionnelle (CPC).

Les objectifs sont :

- de prévenir le risque de survenue d'effet indésirable résultant de leur utilisation dans le cadre de leur autorisation/enregistrement ou hors de ce cadre ou bien lors d'une exposition professionnelle ;
- de promouvoir la sécurité et l'efficacité d'emploi de ces produits, notamment en informant régulièrement les patients, les professionnels de santé et le public des données de sécurité.

La pharmacovigilance contribue ainsi à la protection des patients et à la santé publique. L'organisation de la pharmacovigilance en France implique les professionnels de santé, les centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV), les entreprises ou organismes exploitant les médicaments ainsi que les patients et associations agréées de patients. Elle est coordonnée par l'ANSM.

Plus précisément, elle repose au niveau national sur le réseau des CRPV, répartis sur l'ensemble du territoire afin de favoriser les échanges de proximité avec les professionnels de santé ainsi que l'ensemble des déclarants, dont les patients. Le réseau des CRPV agit en interaction notamment avec les autres réseaux de vigilance.

La pharmacovigilance s'inscrit également dans un cadre européen contraignant visant à un large processus d'harmonisation. Elle repose sur le réseau des systèmes nationaux, dont les États membres sont responsables, coordonné par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) siégeant auprès de l'*European Medicines Agency* (EMA), le groupe de coordination pour les procédures de reconnaissance mutuelle et décentralisées (CMDh), placé sous l'égide des Chefs d'Agences, et par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) siégeant auprès de l'EMA.

Le PRAC qui a été institué par la directive 2010/84/UE précitée, est chargé d'émettre des recommandations aux CHMP et CMDh sur toute question relative à la gestion du risque au

regard des bénéfices des médicaments. Dans ce système, les États membres ont pour rôle de recueillir, enregistrer et évaluer les données de pharmacovigilance et de transmettre les effets indésirables à l'Agence européenne du médicament par l'intermédiaire de la base de données européenne de pharmacovigilance « EudraVigilance », qui centralise ainsi dans un point unique de l'Union européenne l'ensemble de ces données.

Les évolutions des systèmes d'échange d'informations et processus décisionnels de l'Union européenne introduits par les dernières évolutions législatives successives permettent d'améliorer la communication et la collaboration entre les autorités compétentes des États membres, notamment par l'instauration de procédures d'évaluation unique pour l'ensemble de l'Union européenne de certaines activités de pharmacovigilance telles que l'évaluation des effets indésirables ou encore celle des rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR) afin d'alerter et de prendre toute mesure utile, de manière harmonisée. Une collaboration internationale est par ailleurs établie avec l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ainsi que les autres autorités de santé (États-Unis, Japon, ...). Les bonnes pratiques de pharmacovigilance définissent la manière dont les professionnels de santé, les CRPV, les autorités sanitaires et les titulaires d'AMM et/ou les organismes ou entreprises exploitant un médicament ou produit doivent remplir leurs obligations.

Elles définissent également la manière dont les patients et associations de patients participent à la pharmacovigilance. Elles doivent être prises en compte par les industriels lors de la mise en place d'un système de pharmacovigilance en liaison avec les dispositions des *Good Pharmacovigilance Practices* (GVP) précitées publiées sur le site de l'EMA.

#### 6.1.1 Plan de Gestion de Risque

Selon le Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités, le plan de gestion des risques vise, dans une démarche proactive, à mieux caractériser, quantifier, prévenir ou minimiser les risques d'un médicament, à obtenir des informations manquantes lors de la mise sur le marché et à surveiller le bon usage dans les conditions réelles d'utilisation. (39)

Le Plan de Gestion de Risque en pharmacovigilance (PGR) est un document structuré qui décrit les stratégies, les actions et les procédures mises en place pour identifier, évaluer, minimiser et surveiller les risques associés à l'utilisation d'un médicament ou d'un produit de santé.

Au sein de ce plan de gestion de risque, les industriels identifient les risques liés à ce médicament. En Pharmacovigilance, un risque peut être un effet indésirable ou une situation spéciale tel qu'un usage non conforme (abus, mésusage...)

La première étape lors de la rédaction d'un Plan de Gestion de Risque est l'identification des risques. Cette étape consiste à identifier tous les risques potentiels liés au médicament, qu'ils soient connus (effets indésirables déjà identifiés) ou émergents (signal de pharmacovigilance).

Des informations provenant de diverses sources, telles que les études cliniques, les rapports de pharmacovigilance, et la littérature scientifique, sont utilisés pour cette identification.

Ensuite, une évaluation des risques est effectuée. Une fois les risques identifiés, ils sont évalués selon leur gravité, leur fréquence et leur impact sur la santé publique. L'évaluation permet de prioriser les risques à surveiller de manière continue.

Des mesures de minimisation des risques sont mises en place pour réduire la probabilité et la gravité des risques identifiés. Ces mesures peuvent inclure des avertissements dans la notice et l'étiquetage du produit, des restrictions d'utilisation (par exemple, contre-indications, populations à risque).

Le Plan de Gestion de Risque est rédigé en se basant sur les résultats des études non cliniques, et notamment sur des études de toxicologie.

Il classifie des risques, appelés également « *Safety Concerns* », en 3 catégories :

- Risque important identifié
- Risque potentiel identifié
- Information manquante

Les risques importants sont susceptibles d'avoir une incidence sur le rapport bénéfice/risque du produit et/ou d'avoir des implications pour la santé publique. Ce sont donc des risques à gérer et minimiser. (40)

Un risque est considéré comme étant identifié lorsqu'il existe des preuves scientifiques suffisantes d'une association, démontrée dans des études non cliniques et confirmée par des données cliniques. (40)

Il existe une différence significative avec le témoin dans les essais cliniques ou les études épidémiologiques. Cela est également suggéré par une série de rapports bien documentés où la causalité est fortement étayée par une relation temporelle et une plausibilité biologique.

Les risques potentiels sont des signaux qui n'ont pas atteint le niveau de preuve « identifié ». Ils ont été observés dans des études non cliniques mais pas dans des études cliniques. L'ampleur de la différence observée dans les essais cliniques suscite des soupçons mais n'est pas suffisante pour suggérer une relation de cause à effet.

Il peut également s'agir d'un signal provenant de rapports spontanés de pharmacovigilance. Les effets de classe (chimie, pharmacologie, mécanisme d'action) ou les effets figurant dans la littérature sont classés dans un premier temps en tant que risque potentiel.

Les informations manquantes sont des lacunes dans les connaissances sur la sécurité d'un produit pour certaines utilisations prévues (par exemple, l'utilisation à long terme) ou pour des populations de patients particulières, pour lesquelles les connaissances sont insuffisantes pour déterminer si le profil de sécurité diffère de celui qui a été caractérisé jusqu'à présent.

Cela est particulièrement vrai au moment de la première autorisation de mise sur le marché.

L'absence de données (par exemple, l'exclusion d'une population des études cliniques) ne constitue pas automatiquement un problème de sécurité.

Le bon usage du médicament est encadré par des mesures dites de « routine ». Ces mesures sont composées du Résumé des Caractéristiques du Produit pour les professionnels de santé et de la notice pour les patients, du conditionnement du médicament mais aussi de l'instauration de conditions de prescription et de délivrance.

Lorsque ces mesures sont jugées comme étant insuffisantes pour assurer un usage sécurisé et efficace du médicament, des mesures additionnelles de réduction du risque peuvent être mises en place. (41)

L'agranulocytose est un risque important identifié. L'agranulocytose est un effet indésirable potentiellement grave, pouvant engager le pronostic vital du patient voire entraîner son décès. Cet effet figure également sur l'*Important Medical Event* (IME) liste et est donc considéré comme étant grave.

Le carnet de suivi constitue ainsi une mesure additionnelle de réduction du risque visant à limiter l'incidence de ce risque important identifié dans le cadre de la mise en place du Plan de Gestion de Risque. Le suivi de la numération formule sanguine du patient est donc primordial afin de minimiser tout risque de neutropénie et d'agranulocytose.

### 6.1.2 Mesures Additionnelles de Réduction du Risque

Selon les GVP Module XVI, une « mesure de minimisation des risques » est définie comme une intervention destinée à prévenir ou à réduire l'apparition d'effets indésirables liés à l'exposition à un médicament, ou à réduire leur gravité ou leur impact sur le patient si un effet indésirable se produit.

Le terme « mesure de minimisation des risques » est un terme générique qui couvre les termes suivants mentionnés dans la législation : « mesures visant à garantir l'utilisation sûre d'un médicament à inclure dans son système de gestion des risques », « mesures visant à prévenir ou à minimiser les risques associés au médicament », « interventions destinées à prévenir ou à minimiser les risques liés à un médicament », « activités de minimisation des risques pertinentes pour l'évaluation du rapport bénéfice/risque », « action réglementaire après examen des options de minimisation et de prévention des risques » et « autres conditions ou restrictions relatives à l'utilisation sûre et efficace d'un médicament ».

D'un point de vue conceptuel, une mesure de minimisation des risques se compose de deux éléments :

- **les messages de la mesure de minimisation des risques** : les informations clés (c'est-à-dire pas la formulation complète) sur le risque et les actions que le professionnel de la santé ou le patient doit entreprendre pour minimiser le risque ; et

- **l'outil de mesure de minimisation des risques** : l'outil qui permet de diffuser les messages de mesure de minimisation des risques et de soutenir et/ou de contrôler l'adhésion aux actions prévues pour minimiser le risque, et qui appartient soit à la catégorie des outils de mesure de minimisation des risques de routine, soit à celle des outils de mesure de minimisation des risques supplémentaires. (42)

Les messages des mesures de minimisation des risques peuvent être explicites sur le plan verbal ou implicites sur le plan non verbal (par exemple, une taille d'emballage restreinte en tant

qu'outil de mesure de minimisation des risques peut impliquer, par exemple, le message que le surdosage est un risque spécifique à éviter ou qu'une surveillance médicale du traitement avec ce médicament est nécessaire ; de même, un programme de contrôle de minimisation des risques, par exemple un système de traçabilité ou une accréditation de l'établissement de soins de santé requis pour l'utilisation d'un médicament donné, comporte des messages implicites pour le public cible).

Cependant, il y aura toujours des messages verbaux au moins dans les informations sur le produit et, le cas échéant, dans d'autres matériaux de mesure de minimisation des risques.

Pour un médicament spécifique, un matériel de mesure de minimisation des risques est la mesure de minimisation des risques individuelle finale avec son libellé complet dans la ou les langues locales, tel qu'approuvé par les autorités compétentes.

Ces Mesures Additionnelles de Réduction du Risque sont destinées à prévenir ou réduire la probabilité de survenue d'effets indésirables, leur gravité et/ou l'impact sur le patient.

Ces Mesures Additionnelles de Réduction du Risque existent sous plusieurs formats. Il existe les lettres à destination des professionnels de santé, les documents d'information pour les professionnels de santé et/ou patients, sur divers supports (lettres, guides, check-list, brochures, cartes-patients, diaporamas de formation) et les programmes d'accès restreint (distribution contrôlée, programme de prévention des grossesses).

La mise en œuvre de ces mesures et leur diffusion incombent au titulaire de l'autorisation de mise sur le marché du médicament, sous contrôle de l'ANSM. Celle-ci s'assure au préalable que les documents sont adaptés aux problèmes de sécurité et aux conditions d'utilisation du produit. Les documents validés par l'ANSM accessibles dans cette rubrique sont mis à jour en fonction des nouvelles informations de sécurité. (41)

### 6.1.3 Réglementation : condition de délivrance

Concernant la clozapine, les mesures additionnelles de réduction du risque validées par l'ANSM et diffusées par les laboratoires commercialisant le médicament ont été publiées pour la première fois le 26/04/2018 sur le site de l'ANSM. La dernière mise à jour a été effectuée le 10/09/2025.

Cette Mesure Additionnelle de Réduction est le carnet de suivi remis au patient permet au médecin de noter la numération formule leucocytaire.

Le pharmacien vérifie avant de délivrer le médicament que les valeurs de la numération formule sanguine, et plus particulièrement celles de la numération formule leucocytaire observées sont dans la limite des valeurs usuelles.

Selon le RCP du médicament, le médecin note sur l'ordonnance que la numération formule leucocytaire a été réalisée (date) et que les valeurs observées sont dans les limites des valeurs usuelles et tient à jour un carnet de suivi fourni au pharmacien d'hôpital par le titulaire d'AMM.  
(43)

#### 6.1.4 Evolution des conditions de prescription en 2025

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

L'ANSM modifie les conditions de prescription et délivrance de ce médicament et supprime l'obligation de la prescription initiale annuelle hospitalière, dans le but d'améliorer l'accès des patients à ce traitement.

La clozapine est un antipsychotique utilisé dans le traitement de la schizophrénie résistante et des troubles psychotiques liés à la maladie de Parkinson, lorsque les autres traitements se sont révélés inefficaces. La prescription initiale de la clozapine était jusqu'à présent réservée aux psychiatres, neurologues et gériatres exerçant à l'hôpital. Les spécialistes hospitaliers devaient renouveler cette prescription annuellement, et dans cet intervalle, les renouvellements pouvaient être prescrits par ces mêmes spécialistes exerçant en ville.

À compter du 1er avril 2025, l'initiation et le suivi du traitement par clozapine pourront être réalisés par un psychiatre, neurologue ou gériatre, qu'il exerce en ville ou à l'hôpital. Cette décision a été prise après concertations avec les représentants des professionnels de santé et des associations de patients. Elle a pour objectif d'améliorer l'accès des patients à ce traitement. Elle prend en compte le recul d'utilisation et le profil de sécurité de ce médicament. Ainsi, l'ANSM rappelle que l'utilisation de la clozapine nécessite un suivi médical strict, notamment en raison du risque d'agranulocytose (diminution sévère des globules blancs).

Les modalités de surveillance du risque d'agranulocytose restent inchangées. Une prise de sang doit être réalisée chaque semaine les 18 premières semaines du traitement puis tous les mois. Pour chaque prescription de clozapine, le médecin doit indiquer sur l'ordonnance la date de la dernière numération formule leucocytaire et confirmer que les résultats sont dans les limites des valeurs usuelles. Il tient également à jour un carnet de suivi du patient. (44)

#### 6.1.5 Usage Non Conforme

Selon les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, « Conformément aux modalités prévues au module VI des GVP, l'exploitant enregistre et traite informatiquement l'ensemble des données suivantes de manière à constituer et maintenir une base de données exploitable :

Tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou situation particulière sans effet indésirable survenant dans des conditions d'utilisation conforme ou non conforme aux termes de l'autorisation ou de l'enregistrement du ou des médicaments ainsi que toute information ou demande de renseignements relatives à l'exposition à un médicament.

Sont ainsi concernés les situations particulières suivantes :

- un surdosage ;
- un mésusage ;
- un abus ;
- un usage détourné ;
- une erreur médicamenteuse ;
- une exposition professionnelle ;
- une interaction médicamenteuse ;
- un défaut de qualité d'un médicament ou de médicaments falsifiés ;
- une exposition en cours de grossesse (maternelle ou via le sperme) avec le cas échéant, enregistrement du suivi (issue de la grossesse et suivi des enfants exposés);

- une exposition paternelle (altération potentielle des spermatozoïdes) ;
- une exposition au cours de l'allaitement ;
- une suspicion de transmission d'agents infectieux ;
- une suspicion d'inefficacité thérapeutique (partielle ou totale) ;

Il s'agit pour les effets indésirables, des effets signalés de façon spontanée par les professionnels de santé, les patients ou tout autre usager du système de santé, ou sollicitée lors d'une étude post-autorisation. Sont ainsi concernés les effets indésirables graves ou non graves, attendus ou inattendus ou de tout autre situation jugée cliniquement pertinente. Il peut s'agir des effets bénéfiques inattendus. »

Selon les Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance, un usage hors AMM est défini comme étant un « usage non conforme à une autorisation (AMM, Autorisation d'Accès Précoce, Autorisation d'Accès Compassionnel, Autorisation d'Importation Parallèle) ou un cadre de prescription compassionnelle, un enregistrement, intentionnel et approprié au regard des données acquises de la science ».

Toute prescription ou délivrance de clozapine sans carnet de suivi constitue un usage en dehors de l'autorisation de mise sur le marché du médicament (usage hors AMM). Un usage hors AMM représente un usage non conforme du médicament.

Il existe diverses situations d'usages non conformes, telles que listées dans le tableau ci-dessous.

Tableau II : L'usage non conforme

Usage non conforme			
Intentionnel			Non intentionnel
But thérapeutique		But non thérapeutique	
Approprié	Inapproprié	Abus/Dosage Usage détourné	Erreur médicamenteuse  Intoxication involontaire
Hors AMM	Mésusage	Surdosage volontaire (tentative de suicide)	

Selon l'ANSM, les entreprises qui exploitent une spécialité pharmaceutique signalent à l'ANSM toute prescription ou utilisation non conforme à une autorisation (AMM, Autorisation d'Accès Précoce, Autorisation d'Accès Compassionnel, Autorisation d'Importation Parallèle), un enregistrement ou un Cadre de Prescription Compassionnelle dont elles ont connaissance dès que les conclusions de l'analyse de risque et, le cas échéant, les projets de mesures correctives envisagées, sont disponibles.

L'objectif de cette surveillance est d'identifier les situations de mésusage et de recueillir les informations nécessaires à l'évaluation de leur impact en termes de santé publique, afin de mettre en place les mesures adaptées pour prévenir ou réduire cet usage. Les signalements ne doivent concerner que les usages médicamenteux non conformes intentionnels et dans un but médical, constatés sur le territoire national.

Au sein des services Pharmacovigilance et Information Médicale d'industries pharmaceutiques, des usages hors AMM de la clozapine ont été détectés par le biais de demandes d'information médicale ayant fait l'objet d'une évaluation continue et détection de signal de routine.

En effet, de nombreux pharmaciens demandaient des carnets de suivi pour leurs patients. Cependant, certaines de ces demandes ne concernaient pas des initiations de traitement.

Ainsi, de nombreux patients étaient traités par clozapine sans avoir de suivi adéquat de la numération formule sanguine.

Suite à cette détection de signal d'usage hors AMM, les pharmaciens et médecins ont été recontactés afin d'investiguer la cause de ces usages hors AMM.

L'investigation a permis de distinguer 3 scénarii distincts.

D'une part, certains professionnels de santé prescrivent le produit intentionnellement sans carnet de suivi. En effet, ils considèrent que lorsque la formule leucocytaire est réalisée, vérifiée et est dans les valeurs usuelles, l'usage est approprié. Cette numération formule sanguine est notée sur l'ordonnance lors de la délivrance, mais il n'existe pas de suivi via un carnet de suivi. Cette situation constitue donc un usage non conforme intentionnel à but thérapeutique approprié, soit un usage hors AMM.

Le deuxième scénario présente des professionnels de santé prescrivant le produit intentionnellement sans carnet de suivi car ils considèrent qu'au vu de la population traitée le suivi est compliqué. Aucune NFS n'est réalisée et aucun carnet de suivi n'est utilisé. Ce cas de figure constitue un usage non conforme à but thérapeutique intentionnel et inapproprié, il s'agit donc d'un mésusage.

Enfin, certains professionnels de santé prescrivent le produit sans réaliser de NFS ni utiliser de carnet de suivi car ils ignoraient les conditions de prescription et l'existence de carnet de suivi. Ce scénario représente un usage non conforme non intentionnel, soit une erreur médicamenteuse.

#### 6.1.6 Évolution de ce monitoring : revue rétrospective des cas de neutropénie sous clozapine demandé par l'ANSM

En juin 2024, une demande de l'ANSM a été formulée auprès des laboratoires pharmaceutiques commercialisant la clozapine suite à une revue de la littérature de la part de l'ANSM. Cette revue comprenait une étude récente (Northwood K. *et al.* – 2024 (45)) qui confirme le risque important d'agranulocytose durant les 18 premières semaines de traitement par clozapine (incidence hebdomadaire : 0,13%) et met en évidence un risque faible après deux ans de traitement (incidence hebdomadaire : 0,001%). Les auteurs en ont conclu que la surveillance hématologique pourrait être arrêtée après 2 ans de traitement, sauf situation clinique particulière. Cette étude a été réalisée sur la base de données de pharmacovigilance incluant 2,6 millions d'hémogrammes réalisés chez 26 630 personnes traitées par la clozapine en Australie et en Nouvelle-Zélande de 1990 à 2022.

Par ailleurs, une méta-analyse conduite par Myles *et al.* (2018) incluant 108 études a montré que l'incidence maximale des neutropénies sévères était observée après un mois de traitement (89 % des cas de neutropénie sévère observés au cours du premier mois de traitement) puis diminue fortement après un an de traitement. (46)

Une troisième étude, conduite par Oloyede E. *et al.* (2023), a mesuré l'impact de l'espace de l'intervalle de surveillance hématologique chez les patients traités par la clozapine (de 4 à 12 semaines) dans le contexte de la pandémie COVID-19. Les auteurs ont mis en évidence une absence de différence (non statistiquement significative) de l'incidence des événements hématologiques entre le groupe de patients bénéficiant d'une surveillance toutes les 12 semaines (459 patients) et celui bénéficiant d'une surveillance toutes les 4 semaines (110 patients) (IRR = 0,48, IC à 95 % 0,02-28,15, P = 0,29) (47).

Ainsi, l'ANSM a demandé à tous les laboratoires commercialisant de la clozapine de soumettre dans un délai de 2 mois une revue cumulative des cas de neutropénie (incluant les cas sévères et non sévères) et d'agranulocytose pour lesquels la clozapine est codée « suspect ». Cette revue doit distinguer les cas survenus avant 18 semaines, entre 18 semaines et an, entre la première et la deuxième année et après la deuxième année suivant l'instauration du traitement par la clozapine. Une analyse des changements de disproportionnalité selon la durée d'exposition (avant 18 semaines, entre 18 semaines et 1 an, entre la première et la deuxième année et après la deuxième année suivant l'instauration du traitement par la clozapine) doit également être apportée.

La revue de littérature a été mutualisée avec d'autres laboratoires commercialisant la clozapine, dans le cadre du GEMME.

Cette revue de la littérature a rapporté des données similaires à celles rapportées par l'ANSM, à savoir que le risque de neutropénie/agranulocytose semble être plus élevé au cours des deux premières semaines de traitement par la clozapine.

Cependant, plusieurs cas d'apparition tardive (après 2 ans de traitement) ont été rapportés, et ces cas sont souvent mal documentés dans les publications. Seule une publication d'O.Ingimarsson *et al.* (2016) a étudié l'impact de la diminution de la surveillance hématologique sur 201 patients islandais. (48)

Globalement, les connaissances scientifiques actuelles semblent insuffisantes pour réduire la fréquence du suivi hématologique des patients traités par clozapine.

Des pistes ont été identifiées pour alléger la surveillance hématologique. L'une d'entre elles serait un test génétique préliminaire permettant de contre-indiquer la clozapine chez les patients présentant un polymorphisme spécifique : plusieurs auteurs ont mis en évidence une zone d'intérêt autour des loci HLA sur le chromosome 6. Cependant, la sensibilité actuelle des tests disponibles semble insuffisante.

Il convient également de noter que des lignes directrices plus précises en termes de seuil, mais pas en ce qui concerne la fréquence de la surveillance de la numération des neutrophiles, ont été identifiées aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Dans ces pays, le seuil (numération absolue en neutrophile  $< 1500/\text{mm}^3$ ) ne conduit pas systématiquement au retrait de la clozapine.

De plus, les directives pour la prise en charge des patients atteints de neutropénie bénigne ethnique sont plus détaillées qu'en France. Il est à noter que les données en vie réelle semblent manquer pour soutenir une mise à jour du Résumé des Caractéristiques du Produit.

Le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) a révisé le 10 juillet 2025 ses recommandations sur la surveillance hématologique des patients traités par clozapine, afin de mieux prévenir le risque de neutropénie sévère et d'agranulocytose. (49)

Ces recommandations s'appuient sur des données scientifiques récentes qui confirment que la neutropénie induite par la clozapine peut survenir à tout moment, mais se manifeste principalement au cours de la première année de traitement, avec un pic d'incidence durant les 18 premières semaines. Au-delà de deux ans, chez les patients sans antécédent de neutropénie, ce risque diminue de manière significative.

En conséquence, le PRAC propose une surveillance allégée : après une première année de suivi rapproché, la numération absolue des neutrophiles (NAN) devra être contrôlée toutes les 12 semaines, puis annuellement à partir de la deuxième année chez les patients stables. Ce changement repose sur la reconnaissance que le NAN constitue un indicateur plus spécifique et pertinent pour détecter la neutropénie, ce qui permet de supprimer l'obligation de contrôler le nombre total de globules blancs.

Ces ajustements s'inscrivent dans une stratégie visant à optimiser la détection précoce des effets toxiques liés à la clozapine tout en réduisant la charge de surveillance inutile pour les patients à faible risque.

#### 6.1.7 Mises à jour récentes du PRAC concernant la surveillance de l'agranulocytose sous clozapine

Le 10 juillet 2025, le PRAC a approuvé un DHPC informant des recommandations révisées concernant la surveillance de la numération globulaire afin de minimiser le risque de neutropénie sévère et d'agranulocytose associé à la clozapine.

De nouvelles données issues de la littérature scientifique suggèrent que, bien que la neutropénie induite par la clozapine puisse survenir à tout moment pendant le traitement, elle est principalement observée au cours de la première année, avec un pic d'incidence au cours des 18 premières semaines de traitement. Après cela, l'incidence diminue progressivement après deux ans de traitement chez les patients n'ayant pas présenté d'épisode antérieur de neutropénie.

Par conséquent, le PRAC a recommandé une surveillance moins fréquente de la numération globulaire. Par exemple, chez les patients sans neutropénie, la fréquence de la surveillance est réduite à toutes les 12 semaines après un an, puis à une fois par an après deux ans de traitement.

En outre, il est désormais recommandé de baser la surveillance uniquement sur le nombre absolu de neutrophiles (NAN), qui mesure le nombre de neutrophiles. Cela correspond aux données actuelles selon lesquelles le NAN est un marqueur plus spécifique et plus pertinent sur le plan clinique pour évaluer le risque de neutropénie. Par conséquent, l'obligation de surveiller le nombre de globules blancs a été supprimée.

Les informations sur les produits pour tous les médicaments (RCP et notice) contenant de la clozapine seront mises à jour afin de refléter la fréquence de surveillance du risque d'agranulocytose liée à la clozapine et les seuils révisés de neutrophiles pour le début et la poursuite du traitement.

La DHPC pour la clozapine sera diffusée aux professionnels de santé par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, conformément à un plan de communication convenu, et publié sur la page Communications directes aux professionnels de santé et dans les registres nationaux des États membres de l'UE. (49)

### 6.1.8 Clozaphobie et réticence de prescription de clozapine

Comme cité précédemment, Cetin M (2014) parle de « *clozaphobia* » pour définir une réticence des médecins à prescrire de la clozapine, à cause de ses effets indésirables graves, en l'occurrence l'agranulocytose, mais aussi de son suivi biologique régulier lourd pour les médecins et les patients.

En France, certains médecins expriment également une réticence à la prescription de clozapine.

Le 10 juillet 2024, la « Task Force Clozapine », un collectif de spécialistes en gériatrie, neurologie, psychiatrie, et pharmacologie, soutenu par des associations de patients, a appelé à une révision des règles actuelles de prescription et de surveillance de la clozapine.

Ce collectif propose ainsi d'élargir les droits de prescription à tous les médecins spécialistes (gériatres, neurologue et psychiatre), qu'ils soient hospitaliers ou non, et d'autoriser les médecins généralistes à renouveler les ordonnances après la stabilisation du traitement (à partir de 6 mois). Ils préconisent également un assouplissement de la surveillance hématologique, en réduisant la fréquence des contrôles après les premières années de traitement, s'inspirant des pratiques d'autres pays européens.

De plus, ils suggèrent d'ajuster les seuils de surveillance pour la neutropénie bénigne ethnique, afin de permettre un accès plus large à la clozapine pour certaines populations. Ces modifications visent à améliorer l'accès à ce traitement tout en maintenant la sécurité des patients, et à rendre la gestion médicale plus flexible et adaptée aux besoins réels des patients.  
(50)

### 6.1.9 Mise à jour des Mesures Additionnelles de Réduction de Risque en 2025

Suite aux modifications des conditions de prescription, l'ANSM a également demandé aux laboratoires commercialisant la clozapine de réaliser un envoi de carnets de suivi aux spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie exerçant en ville comme à l'hôpital.

Cet envoi de carnet est accompagné d'une lettre explicative. Afin de minimiser le risque d'agranulocytose, les laboratoires commercialisant la clozapine sont également tenus d'envoyer des carnets de suivi à la demande des professionnels de santé.

Suite aux recommandations du PRAC du 10 juillet 2025, les notices et RCP pour tous les médicaments contenant de la clozapine seront mises à jour afin de refléter la fréquence de surveillance du risque d'agranulocytose liée à la clozapine et les seuils révisés de neutrophiles pour le début et la poursuite du traitement.

Une DHPC pour la clozapine est également demandée par le PRAC, et sera diffusée aux professionnels de santé par les titulaires de l'autorisation de mise sur le marché, conformément à un plan de communication convenu, et publié sur la page Communications directes aux professionnels de santé et dans les registres nationaux des États membres de l'UE. (17)

## 7 Conclusion

La clozapine reste le traitement de première intention face à la schizophrénie résistante au traitement.

Cependant, son effet indésirable qui est l'agranulocytose freine parfois certains professionnels de santé dans la prescription de cette antipsychotique atypique. Cette réticence à prescrire de la clozapine porte même le nom de « *clozaphobia* » en Amérique du Nord.

Les agranulocytoses médicamenteuses apparaissent être d'origine toxique ou immunologique.

Le mécanisme d'action toxique de la clozapine reste à ce jour encore inconnu. L'implication de l'ion nitrenium, qui est bioformé par métabolisation de la clozapine par la myéloperoxydase notamment semble être confirmée par divers chercheurs. Cet ion nitrenium induirait directement l'apoptose des neutrophiles. Un phénomène d'hapténisation semblerait également exister, produisant ainsi des anticorps dirigés contre les neutrophiles et favorisant leur destruction. Les cellules stromales présentes dans la moelle osseuse sont aussi la cible de l'ion nitrenium, empêchant ainsi la compensation physiologique de la neutropénie, ce qui expliquerait l'évolution vers une agranulocytose.

Des facteurs de prédisposition génétique au développement de l'agranulocytose sous clozapine semblent être identifiés. A ce jour, il n'existe toujours pas de test prédictif pour l'agranulocytose induite par clozapine. Le test doit être capable d'identifier de manière fiable les individus qui ont un faible risque de développer l'agranulocytose induite par clozapine chez les non-porteurs de l'allèle à risque, de sorte que la surveillance hématologique soit inutile ou moins fréquente. L'allèle HLA DRB1\*04:02 apparaît comme ayant un potentiel de prédiction

pharmacogénomique de l'agranulocytose induite par clozapine dans la pratique clinique. Cependant, le choix d'un allèle comme marqueur de prédiction pharmacogénomique présente des limites. En effet, les fréquences des allèles et les haplotypes varient considérablement en fonction des groupes ancestraux. De plus, les tests pharmacogénomiques représentent un coût non négligeable. Ainsi, les autorités de santé ne sembleraient pas être aptes à vouloir développer ce type de test qui pourrait contribuer à la minimisation du risque d'agranulocytose chez les patients.

Le Plan de Gestion de Risque de la Clozapine décrit l'agranulocytose comme étant un risque potentiel identifié. Une Mesure Additionnelle de Réduction du Risque a été mise en place, il s'agit du Carnet de Suivi hématologique de la clozapine. Avant chaque délivrance de clozapine, le pharmacien doit vérifier que la NFS est bien située dans les valeurs usuelles. Cependant, de nombreux cas d'usage non conforme au carnet de suivi de clozapine ont été détectés. Le suivi hématologique peut être éprouvant pour les patients comme pour les professionnels de santé. Les patients prenant de la clozapine souffrent de schizophrénie, leur pathologie psychiatrique ne facilite pas un suivi aisé et rigoureux de leur numération formule sanguine. En dehors du cadre psychiatrique, tout patient pourrait observer une non-conformité au suivi hématologique qui peut être éprouvant physiquement.

En juin 2024, une enquête de l'ANSM a été organisée afin de limiter la durée de surveillance hématologique et potentiellement la restreindre aux 18 premières semaines de traitement. De nombreux médecins souhaitent également alléger cette surveillance hématologique, mais également assouplir les conditions de prescription. A partir du 1<sup>er</sup> avril 2025, la prescription de la clozapine (Leponex et génériques) pourra être initiée par les spécialistes en psychiatrie, neurologie ou gériatrie exerçant en ville comme à l'hôpital. L'ANSM modifie les conditions de prescription et délivrance de ce médicament et supprime l'obligation de la prescription initiale annuelle hospitalière, dans le but d'améliorer l'accès des patients à ce traitement. Le 10 juillet 2025, le PRAC a recommandé une surveillance moins fréquente de la numération formule sanguine. Par exemple, chez les patients sans neutropénie, la fréquence de la surveillance est réduite à toutes les 12 semaines après un an, puis à une fois par an après deux ans de traitement.

L'allègement de ces conditions de prescription sera bénéfique pour l'accès au traitement des patients. L'évolution des conditions de surveillance hématologique permettra d'alléger le suivi des patients peu à risque de développer une neutropénie, mais également de maintenir un suivi rigoureux pour les patients à risque afin de conserver une balance bénéfice-risque positive.

## 8 Bibliographie

1. Le manuel MSD. Schizophrénie [Internet]. [cité 15 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/accueil/troubles-mentaux/schizophr%C3%A9nie-et-troubles-apparent%C3%A9s/schizophr%C3%A9nie>
2. Filière DéfiScience : centre de référence maladies rares à expression psychiatrique. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) : partie 1 : texte du PNDS. Bron, France : Filière DéfiScience ; 2022. 57 p.
3. NIPH (Norwegian Institute of Public Health). ATC code for antipsychotics [Internet]. [cité 21 mai 2024]. Disponible sur : [https://atcddd.fhi.no/atc\\_ddd\\_index/?code=N05AH](https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=N05AH)
4. Harbin. Clozapine [Internet]. Skeletal formula of an atypical antipsychotic Clozapine [cité 21 mai 2024]. Disponible sur : <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Clozapine.svg>
5. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Clozapine Zentiva : résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 2 mai 2024]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65764558&typedoc=R&ref=R0370308.htm>
6. Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis relatif à Leponex® (clozapine). Saint-Denis, France : Haute Autorité de Santé ; 2017. 26 p.
7. Vidal. Prise en charge de la schizophrénie [Internet]. Mis à jour 31 janvier 2023 [cité 21 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/schizophrénie-1620.html>
8. Université Médicale Virtuelle Francophone. Polynucléaires neutrophiles (PNN) [Internet]. Mis à jour 25 novembre 2013 [cité 25 mai 2024]. Disponible sur : [https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/5\\_2.html](https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/semiologie/enseignement/esemio5/site/html/5_2.html)
9. Institut National du Cancer. Polynucléaire neutrophile [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/P/polynucleaire-neutrophile>

10. Vidal. Prise en charge de l'agranulocytose et de la neutropénie [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/agranulocytose-et-neutropenie-4050.html>
11. Binet C., Zandecki M. Hématologie. Issy-Les-Moulineaux, France : Elsevier Masson ; 2011. 329 p.
12. Pirmohamed M, Park K. Mechanism of clozapine-induced agranulocytosis. *CNS Drugs*. 1997;7:139-158.
13. Shimizu D, Fujimoto K, Osuka A. Stable diporphyrinylaminyl radical and nitrenium ion. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2018;57(30):9434-9438.
14. Josephy PD, Michael N. Reactive electrophilic metabolites of aromatic amine and amide carcinogens. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2013;5:341-359.
15. Guengerich FP. N-hydroxyarylamines. *Drug Metab Rev*. 2002;34(3):607-623.
16. Streeter AJ, W. M. Wenman, P. C. Kibsey, C. A. Gratton, V. E. Knight . Evidence for the involvement of a nitrenium ion in the covalent binding of nitrofurazone to DNA. *Pharm Res*. 1988;5(7):434-436.
17. Ramli FF, Ali A, Syed Hashim SA, Kamisah Y, Ibrahim N.Reduction in absolute neutrophil counts in patient on clozapine infected with COVID-19. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(21):1289.
18. Charpentier A, Demory J.L. Détection de la myéloperoxydase par technique cytochimique en hématologie. *EM-Consulte*. 2016;90-15-0046-A.
19. Serteyn D, Mouithys-Mickalad A, Franck T, Grulke S, Lamy M, Deby C, Deby-Dupont G. La nature chimique et la réactivité de l'oxygène. *Ann Med Vet*. 2002;146:137-153.
20. Sernoskie SC, Jee A, Uetrecht J. The role of myeloperoxidase in clozapine-induced inflammation. *Int J Mol Sci*. 2023;24(2):1243.

21. Williams DP, Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Maggs JL, Park BK. Induction of metabolism-dependent and -independent neutrophil apoptosis by clozapine. *Mol Pharmacol*. 2000;58(1):207-216.
22. Fehsel K, Loeffler S, Krieger K, Henning U, Agelink M, Kolb-Bachofen V, et al. Clozapine induces oxidative stress and proapoptotic gene expression in neutrophils. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(5):419-426.
23. Iverson S, Kautiainen A, Ip J, Uetrecht JP. Effect of clozapine on neutrophil kinetics in rabbits. *Chem Res Toxicol*. 2010;23(7):1184-1191.
24. Pereira A, Dean B. Clozapine bioactivation induces dose-dependent toxicity of human bone marrow stromal cells. *Biochem Pharmacol*. 2006;72(6):783-793.
25. Université Grenoble Alpes. N-acétylcystéine [Internet]. [cité 4 mai 2024]. Disponible sur : <https://www.sfm.u-grenoble.fr/toxin/ANTIDOTE/NACETYLC.HTM>
26. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017;2017:187-193.
27. Johnston A, Uetrecht J. Mechanisms of idiosyncratic drug-induced agranulocytosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2015;11:243-257.
28. Ogese MO, Lister A, Jenkins RE, Meng X, Alfirevic A, Douglas L, et al. Characterization of clozapine-responsive human T cells. *J Immunol*. 2020;205(9):2375-2390.
29. Islam F, Hain D, Lewis D, Law R, Brown LC, Tanner JA, et al. Pharmacogenomics of clozapine-induced agranulocytosis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J*. 2022;22(4):230-240.
30. Cetin M. Clozaphobia: fear of prescribers of clozapine for treatment of schizophrenia. *Bull Clin Psychopharmacol*. 2014;24(4).
31. Saito T, Ikeda M, Mushiroda T, Ozeki T, Kondo K, Shimasaki A, et al. Pharmacogenomic study of clozapine-induced agranulocytosis/granulocytopenia in a Japanese population. *Biol Psychiatry*. 2016;80(8):636-642.

32. Goldstein JI, Jarskog LF, Hilliard C, Alfirevic A, Duncan L, Fourches D, et al. Clozapine-induced agranulocytosis is associated with rare HLA-DQB1 and HLA-B alleles. *Nat Commun.* 2014;5:4757.
33. Ninomiya K, Saito T, Okochi T, Taniguchi S, Shimasaki A, Aoki R, et al. Cost effectiveness of pharmacogenetic-guided clozapine administration based on risk of HLA variants in Japan and the UK. *Transl Psychiatry.* 2021;11(1):362.
34. Kelly DL, Glassman M, Wonodi I, Vyas G, Richardson CM, Nwulia E, et al. Clozapine and neutrophil response in patients of African descent: a six-month, multinational, prospective, open-label clinical trial. *Schizophr Res.* 2023.
35. Oloyede E, Casetta C, Dzahini O, Segev A, Gaughran F, Shergill S, et al. There is life after the UK clozapine central non-rechallenge database. *Schizophr Bull.* 2021;47(4):1088-1098.
36. Oloyede E, Dzahini O, Barnes N, Mijovic A, Gandhi S, Stuart-Smith S, et al. Benign ethnic neutropenia: prevalence, timing and identification accuracy in two large inner-city NHS hospitals. *BMC Psychiatry.* 2021;21:502.
37. Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, et al. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2024;11:27-35.
38. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Bonnes pratiques de pharmacovigilance [Internet]. [cité 10 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance>
39. Ministère du Travail, de la Santé et des Solidarités. Plan de gestion des risques (PGR) [Internet]. [cité 10 juillet 2025]. Disponible sur : <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/plan-de-gestion-des-risques-pgr>
40. International Council for Harmonisation. ICH Harmonised Tripartite Guideline E2E: Pharmacovigilance planning. Genève, Suisse : International Council for Harmonisation ; 2004. 27 p.

41. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Mesures additionnelles de réduction du risque (MARR) [Internet]. [cité 10 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/documents/referance/mesures-additionnelles-de-reduction-du-risque-marr>
42. European Medicines Agency. Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP), Module XVI – Risk minimisation measures (Rev.3). Londres, Royaume-Uni : European Medicines Agency ; 2024. 43 p.
43. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). MARR Clozapine [Internet]. [cité 10 juillet 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/tableau-marr/clozapine>
44. ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Clozapine : une prescription initiale désormais possible en ville [Internet]. [cité 31 août 2025]. Disponible sur : <https://ansm.sante.fr/actualites/clozapine-une-prescription-initiale-desormais-possible-en-ville>
45. Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, et al. Epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Lancet Psychiatry*. 2024;11:27-35.
46. Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, et al. Epidemiology of clozapine-associated neutropenia: meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(2):101-109.
47. Oloyede E, Dzahini O, Abolou Z, Gee S, Whiskey E, Malhotra D, et al. Clinical impact of reducing clozapine monitoring frequency. *Br J Psychiatry*. 2023;223:382-388.
48. Ingimarsson O, MacCabe JH, Haraldsson M, Jónsdóttir H, Sigurdsson E. Neutropenia and agranulocytosis during clozapine treatment. *BMC Psychiatry*. 2016;16:441.
49. European Medicines Agency. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC), 7–10 July 2025 [Internet]. [cité 14 septembre 2025]. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-7-10-july-2025>

50. L'Encéphale. Critères de prescription de la clozapine [Internet]. [cité 14 septembre 2025].  
Disponible sur : <https://www.encephale.com/Actualites/2024/Clozapine>

## 9 Table des abréviations

**AAC** : Autorisation d'Accès Compassionnel

**AAP** : Autorisation d'Accès Précoce

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

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

**AOR** : Odd Ratio Ajusté

**ATC** : Anatomical Therapeutic Chemical

**BrdU** : 5-bromo-2-désoxyuridine

**CHMP** : Comité des médicaments à usage humain

**CIAG** : Agranulocytose/granulocytopénie induite par la clozapine

**CIM** : Classification Internationale des Maladies

**CMDh** : Groupe de coordination pour la reconnaissance mutuelle et les procédures décentralisées - Humain

**CMH** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

**COVID-19** : Corona Virus Disease 2019

**CPA** : Cellule Présentatrice d'Antigène

**CPC** : Cadre de prescription compassionnelle

**CRPV** : Centres régionaux de pharmacovigilance

**CSFE** : Fluorescéine, 5-(et-6)-carboxyfluorescéine diacétate succinimidyl ester

**CSP** : Code de la Santé Publique

**CTC** : Clones de cellules T spécifiques de la Clozapine

**CYP** : Cytochrome P

**DHPC** : Direct healthcare professional communications

**DSM**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**ECG** : Electrocardiogramme

**EMA** : European Medicines Agency

**GB** : Globules Blancs

**G-CSF** : Granulocyte- Colony Stimulating Factor

**GEMME** : GÉNérique MÊme MEdicament

**GSH** : Glutathion Réduit

**GVP** : Good Pharmacovigilance Practices

**GWAS**: Genome Wide Association Studies

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Peroxyde d'hydrogène

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HLA** : Human Leucocyte Antigen

**HOCl** : Acide Hypochloreux

**IME** : Important Medical Event

**IRR** : Incidence Rate Ratio

**MARR** : Mesure Additionnelle de Réduction du Risque

**MGG**: May Grünwald Giemsa

**MPO**: Myéloperoxydase

**NADPH** : Nicotinamide-adénine-dinucléotide-phosphate hydrogénée

**NAN** : Numération Absolue des Neutrophiles

**NFS** : Numération Formule Sanguine

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**PBMC**: Peripheral Blood Mononuclear Cells

**PGR** : Plan de Gestion de Risque

**PNN**: Polynucléaire Neutrophile

**PRAC**: Pharmacovigilance Risk Assessment Committee

**PSUR** : Periodic safety update report

**UE** : Union Européenne

**RCP** : Résumé Caractéristique Produit

**TH**: T-Helper

**TCR** : Récepteur Cellule T

## 10 Table des illustrations (tableaux et figures)

### Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de la clozapine

Figure 2 : Bioactivation de la clozapine médiée par la myéloperoxydase

Figure 3 : Hypothèses de l'haptène et du danger du mécanisme immunitaire de neutropénie idiosyncrasique induite par les médicaments

### Liste des tableaux

Tableau I : Conduite à tenir en fonction de la numération formule leucocytaire extraite du RCP de la clozapine

Tableau II : L'usage non conforme

## Table des matières

<b>1</b>	<b><i>Introduction</i></b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b><i>La schizophrénie</i></b> .....	<b>1</b>
2.1	<b>Prévalence</b> .....	<b>1</b>
2.2	<b>Causes de la schizophrénie</b> .....	<b>2</b>
2.2.1	Symptômes de la schizophrénie.....	3
2.2.2	Critères diagnostiques.....	6
2.2.3	Antipsychotiques.....	8
<b>3</b>	<b><i>La clozapine</i></b> .....	<b>9</b>
3.1	<b>Classe thérapeutique</b> .....	<b>9</b>
3.2	<b>Indications thérapeutiques</b> .....	<b>10</b>
3.3	<b>Mécanisme d'action</b> .....	<b>11</b>
3.4	<b>Posologie</b> .....	<b>11</b>
3.4.1	Patients schizophrènes résistants au traitement .....	12
3.4.2	Troubles psychotiques survenant au cours de l'évolution de la maladie de Parkinson, en cas d'échec de la stratégie thérapeutique habituelle.....	13
3.5	<b>Effets indésirables</b> .....	<b>14</b>
3.6	<b>Mise en garde et précaution d'emploi</b> .....	<b>15</b>
3.6.1	Surveillance du nombre de globules blancs (GB) et de polynucléaires neutrophiles (PNN) .....	17
3.6.2	Baisse des nombres de GB et de PNN .....	17
3.7	<b>Conditions de prescription et délivrance</b> .....	<b>19</b>
3.8	<b>Antipsychotiques dans la prise en charge de la schizophrénie</b> .....	<b>19</b>
<b>4</b>	<b><i>L'agranulocytose médicamenteuse</i></b> .....	<b>20</b>
4.1	<b>Les polynucléaires neutrophiles</b> .....	<b>20</b>
4.2	<b>La neutropénie</b> .....	<b>21</b>
4.2.1	L'agranulocytose .....	22
4.2.2	Agranulocytose médicamenteuse : définition .....	22
4.2.3	Agranulocytose médicamenteuse d'origine toxique.....	23
4.2.4	Agranulocytose médicamenteuse d'origine immunologique .....	23
<b>5</b>	<b><i>Mécanisme d'action toxique de la clozapine</i></b> .....	<b>24</b>

<b>5.1</b>	<b>Matériel et méthode .....</b>	<b>24</b>
5.1.1	Métabolisation de la clozapine .....	25
<b>5.2</b>	<b>Résultats et discussion .....</b>	<b>25</b>
5.2.1	Historique des recherches sur le mécanisme d'action.....	25
5.2.2	Ion nitrenium : définition et métabolisation.....	26
5.2.3	Implication de la myéloperoxydase dans la formation d'ion nitrenium .....	28
5.2.4	Destruction des neutrophiles par l'ion nitrenium.....	29
5.2.5	Mécanisme de l'agranulocytose médicamenteuse idiosyncrasique : mécanisme potentiellement immunitaire .....	34
5.2.6	Facteurs de risque et susceptibilité individuelle .....	39
5.2.7	Neutropénie bénigne ethnique.....	44
<b>6</b>	<b><i>Surveillance biologique de l'agranulocytose et Pharmacovigilance.....</i></b>	<b>46</b>
<b>6.1</b>	<b>Pharmacovigilance .....</b>	<b>46</b>
6.1.1	Plan de Gestion de Risque.....	48
6.1.2	Mesures Additionnelles de Réduction du Risque.....	51
6.1.3	Réglementation : condition de délivrance .....	52
6.1.4	Evolution des conditions de prescription en 2025 .....	53
6.1.5	Usage Non Conforme .....	54
6.1.6	Évolution de ce monitoring : revue rétrospective des cas de neutropénie sous clozapine demandé par l'ANSM .....	57
6.1.7	Mises à jour récentes du PRAC concernant la surveillance de l'agranulocytose sous clozapine ..	60
6.1.8	Clozaphobie et réticence de prescription de clozapine .....	61
6.1.9	Mise à jour des Mesures Additionnelles de Réduction de Risque en 2025 .....	61
<b>7</b>	<b><i>Conclusion.....</i></b>	<b>62</b>
<b>8</b>	<b><i>Bibliographie.....</i></b>	<b>64</b>
<b>9</b>	<b><i>Table des abréviations.....</i></b>	<b>70</b>
<b>10</b>	<b><i>Table des illustrations (tableaux et figures).....</i></b>	<b>73</b>

BENZAIDI Sirine – Agranulocytose sous clozapine : mécanisme d'action toxique et réduction du risque en pharmacovigilance

**Thèse d'exercice : Pharmacie : Reims : 2026**

## **RESUME**

La clozapine est le traitement le plus efficace et de première intention pour traiter la schizophrénie résistante au traitement. Sa capacité à induire l'agranulocytose provoque une réticence des psychiatres à prescrire ce médicament. Le mécanisme d'action toxique de la clozapine reste à ce jour encore inconnu. L'implication de l'ion nitrenium, métabolite de la clozapine bioactivé par la myéloperoxydase, dans l'induction de l'apoptose des neutrophiles ainsi que la destruction des cellules stromales et un phénomène d'hapténisation semblent être confirmés par la littérature. Le contrôle de la NFS ainsi que le carnet de suivi hématologique sont obligatoires pour tout traitement sous clozapine. Cette Mesure Additionnelle de Réduction du Risque n'est pas toujours respectée, induisant un usage non conforme du médicament. De nouvelles données issues de la littérature scientifique suggèrent que la neutropénie induite par la clozapine est principalement observée au cours de la première année. Par conséquent, le PRAC a recommandé une surveillance moins fréquente de la numération globulaire.

## **MOTS-CLES**

- Education des patients
- Médicaments – usage
- Entretien pharmaceutiques
- Mauvais usage des médicaments prescrits
- Sécurité des patients
- Maladies mentales
- Troubles neurocognitifs

## **JURY**

Président : M. DUKIC Sylvain  
Directeur : M. LAPREVOTE Olivier  
Assesseur(s) : Mme. FOULEY Aurélie