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

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

Information destinée aux neurologues, psychiatres, gériatres (ville et hôpital), hématologues, pharmaciens d'officine et hospitaliers, médecins et pharmaciens biologistes exerçant en laboratoire de biologie médicale (ville et hôpital)

La clozapine augmente le risque de neutropénie et d'agranulocytose. Une surveillance régulière de la numération formule leucocytaire (NFL) est en place pour réduire ce risque. De nouvelles données ont permis une actualisation des recommandations.

Mise à jour des seuils du nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (PNN)

- La nécessité d'une surveillance de la numération des leucocytes a été supprimée car la surveillance des PNN est suffisante.
- Les seuils pour l'initiation et la poursuite du traitement ont été modifiés conformément aux définitions standard de la neutropénie légère (PNN : 1000-1500/mm^3), modérée (PNN : 500-999/mm^3) et sévère (PNN < 500/mm^3).
- L'instauration de la clozapine n'est recommandée que chez les patients présentant des PNN ≥ 1500/mm^3 (1.5x10^9/L) et chez les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée avec des PNN ≥ 1000/mm^3 (≥1.0x10^9/L).

Mise à jour des modalités de surveillance des PNN

- Les PNN du patient doivent être surveillés comme suit :
  - Une fois par semaine pendant les 18 premières semaines de traitement ;
  - Puis mensuellement pendant les 34 semaines suivantes (c'est-à-dire jusqu'à la fin de la première année de traitement) ;
  - S'il n'y a pas eu d'antécédents de neutropénie au cours de la première année de traitement, la surveillance des PNN peut être réduite à une fois toutes les 12 semaines ;
  - S'il n'y a pas eu d'antécédents de neutropénie au cours des deux premières années de traitement, les PNN doivent être surveillés une fois par an.
- A chaque consultation, il faut rappeler au patient de contacter immédiatement son médecin si des signes ou des symptômes d'infection se manifestent. Le cas échéant, une mesure des PNN doit être réalisée immédiatement.
- Une surveillance supplémentaire des PNN peut être envisagée chez les patients âgés, ou avec un traitement concomitant avec de l'acide valproïque, en particulier à l'initiation du traitement.

Actions à mettre en place en fonction de la valeur des PNN

- Les PNN des patients présentant une neutropénie légère (1000-1500/mm^3) pendant le traitement qui se stabilise et/ou disparaît par la suite doivent être surveillés mensuellement tout au long du traitement. Pour les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée, le seuil de PNN est : 500-1000/mm3 (0.5-1.0x10^9/L).
- Les patients présentant des PNN <1000/mm^3 (1.0x10^9/L) doivent immédiatement arrêter le traitement et ne pas être réexposés. Pour les patients atteints d'une neutropénie bénigne ethnique confirmée, le seuil est <500/mm3 (0.5x10^9/L). Les patients doivent être surveillés chaque semaine pendant 4 semaines en cas d'arrêt complet du traitement.

Recommandations pour la surveillance des PNN lors de la reprise de la clozapine après une interruption de traitement pour des raisons non hématologiques

- Les patients stables (≥2 ans de traitement) n'ayant pas présenté une neutropénie peuvent reprendre leur schéma de surveillance antérieur, quelle que soit la durée de l'interruption.
- Les patients ayant déjà présenté une neutropénie ou ayant eu un traitement de durée plus courte (de 18 semaines à 2 ans) nécessitent une surveillance plus étroite après des interruptions ≥ 3 jours mais inférieur à 4 semaines.
- Les patients ayant déjà présenté une neutropénie ou ayant eu un traitement de durée plus courte (de 18 semaines à 2 ans) et qui ont interrompu le traitement pendant 4 semaines ou plus nécessitent une surveillance hebdomadaire et une nouvelle titration.

Téléchargez le courrier destiné aux professionnels de santé

Téléchargez le carnet de suivi à remettre au patient lors de l'initiation du traitement