

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

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

Tous les CNP, Sociétés savantes de gériatrie, neurologie, pharmacie, pharmacologie et thérapeutique, médecine générale et psychiatrie, et associations de personnes concernées ici représentées et signataires de ce communiqué soutiennent l'action et les demandes de révision des modalités de prescription et de surveillance hématologiques de la Clozapine portée par le groupe d'expert français Task Force Clozapine auquel nous participons.

Concernant les modalités de prescription, à l'heure où la démographie médicale des médecins spécialistes français est en décroissance¹, il nous paraît intenable de maintenir les règles de prescription actuelles de la clozapine : (i) initiation et renouvellement annuel par un médecin hospitalier psychiatre, gériatre ou neurologue et (ii) un renouvellement intercurrent par ces mêmes spécialistes sans distinction de statut d'exercice. Après la phase d'initiation et quand le traitement est stabilisé, le renouvellement intercurrent de la prescription de clozapine nécessite essentiellement une lecture d'une numération formule sanguine, examen que tout médecin est en capacité d'interpréter, notamment le médecin spécialiste en médecine générale.

Ces limitations de prescription sont à l'origine d'une sous-prescription de la clozapine² mais également d'un recours non nécessaire à des consultations fréquentes avec des médecins spécialistes pour de simples renouvellements d'ordonnance, consultations qui pourraient bénéficier fort plus utilement à d'autres patients.

De plus, l'évolution actuelle des délégations de tâches médicales entraîne maintenant des situations paradoxales. En effet, un infirmier en pratique avancée en psychiatrie et santé mentale peut renouveler une ordonnance de clozapine tout comme des infirmiers diplômés d'Etat dans le cadre de protocole de coopération³ ; alors que le médecin généraliste du patient ne le peut pas.

De la même manière que la primo-prescription de méthylphénidate a été ouverte aux médecins spécialistes non hospitaliers⁴, nous demandons que l'initiation et le renouvellement annuel d'un traitement par clozapine soit possible par tout médecin gériatre, neurologue ou psychiatre quel que soit son statut d'exercice. Nous demandons également que les renouvellements d'ordonnance intercurrents liés au rythme de surveillance hématologique du traitement puissent être effectués par tout médecin, notamment les médecins spécialistes en médecine générale.

Les contraintes liées à la surveillance hématologique constituent un autre frein notoire à l'initiation et la poursuite du traitement par clozapine. Plusieurs études récentes suggèrent que la réglementation concernant la surveillance mensuelle pourrait être assouplie. Une méta-analyse a montré que 38% des cas d'agranulocytose surviennent le 1er mois après l'initiation, 56% dans les deux mois, 84% dans

¹ Conseil National de l'Ordre des Médecins (2023, juin 7). Atlas de la démographie médicale 2023.

<https://www.conseil-national.medecin.fr/publications/communiqués-presse/publication-atlas-demographie-medicale-2023>

² Bachmann, C. J., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Cartabia, M., Clavenna, A., Coma Fusté, A., Furu, K., Garuoliené, K., Hoffmann, F., Hollingworth, S., Huybrechts, K. F., Kalverdijk, L. J., Kawakami, K., Kieler, H., Kinoshita, T., López, S. C., Machado-Alba, J. E., Machado-Duque, M. E., ... Taylor, D. (2017). International trends in clozapine use : A study in 17 countries. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(1), 37-51. <https://doi.org/10.1111/acps.12742>

³ Santé Mentale. (2023, novembre 2). Un protocole de coopération pour le suivi des patients sous Clozapine. Santé Mentale.

<https://www.santementale.fr/2023/11/ch-le-vinatier-un-protocole-de-cooperation-pour-le-suivi-des-patients-sous-clozapine/>

⁴ ANSM (2021, septembre 13). Médicaments à base de Méthylphénidate (Concerta LP®, Ritaline®, Ritaline LP®, Medikinet®, Quasym LP® et génériques) : modification des conditions de prescription et de délivrance.

https://www.tdah-france.fr/IMG/pdf/sept_2021_courrier_a_destination_des_pds_ansm.pdf?1639/3aedf22c3b77ec85fee174417b86c9580aac32ab

les 18 premières semaines, et 89% dans la première année ⁵. Une étude réalisée sur les données de pharmacovigilance australiennes et néo zélandaises a montré que le risque de neutropénie sévère était négligeable au bout de deux ans ⁶. Il devient alors comparable à celui induit par d'autres antipsychotiques⁷, voire inférieur à celui observé pour d'autres psychotropes comme la carbamazépine. Aucune surveillance hématologique n'est requise pour ces psychotropes.

Ainsi, dans certains pays européens, les NFS ne sont pas obligatoires pour la délivrance de la clozapine (Albanie, Bulgarie, Espagne, Finlande, Islande, Pologne, Portugal)⁸. Aux Pays-Bas, selon les recommandations du Netherlands Clozapine Collaboration group, les NFS peuvent depuis 2006 être stoppées ou espacées à trois mois au bout de six mois de traitement. En Islande, après les 18 premières semaines de surveillance, les NFS non obligatoires sont réalisées environ tous les quatre mois. Plusieurs pays ont adapté les normes hématologiques concernant la neutropénie bénigne ethnique, permettant aux personnes concernées d'avoir accès la clozapine (Afrique du Sud, Canada, Islande, Israël, Qatar, Royaume-Uni et USA).

La surveillance hématologique mobilise du temps soignant dans les services de psychiatrie, les laboratoires d'analyse médicale et les pharmacies. Elle nécessite des adaptations organisationnelles parfois complexes dans les structures ambulatoires pour garantir la continuité des soins, notamment en cette période de sous-effectif médical et paramédical. Une modélisation coût-effectivité a comparé quatre modalités de surveillance hématologique plus ou moins stricte et une modalité avec absence totale de surveillance dans une cohorte théorique de 100 000 personnes traitées par clozapine : l'absence de surveillance est plus performante sur le critère coût-efficacité que les quatre autres modalités, sans différence en termes de mortalité sur trois ans ⁹.

⁵ Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Kisely S, Galletly C, Bird R, Siskind D. Meta-analysis examining the epidemiology of clozapine-associated neutropenia. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138:101-109. doi: 10.1111/acps.12898.

⁶ Northwood K, Myles N, Clark SR, Every-Palmer S, Myles H, Kisely S, Warren N, Siskind D. Evaluating the epidemiology of clozapine-associated neutropenia among people on clozapine across Australia and Aotearoa New Zealand: a retrospective cohort study. *Lancet Psychiatry.* 2024;11:27-35. doi: 10.1016/S2215-0366(23)00343-7

⁷ Myles N, Myles H, Xia S, Large M, Bird R, Galletly C, *et al.* A meta-analysis of controlled studies comparing the association between clozapine and other antipsychotic medications and the development of neutropenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2019;53:403-412. doi: 10.1177/0004867419833166

⁸ Oloyede E, Blackman G, Whiskey E, Bachmann C, Dzahini O, Shergill S, *et al.* Clozapine haematological monitoring for neutropenia: a global perspective. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2022 25;31:e83. doi: 10.1017/S204579602200066X

⁹ Girardin FR, Poncet A, Blondon M, Rollason V, Vernaz N, Chalandon Y, *et al.* Monitoring white blood cell count in adult patients with schizophrenia who are taking clozapine: a cost-effectiveness analysis. *Lancet Psychiatry.* 2014;1:55-62. doi: 10.1016/S2215-0366(14)70245-7

Propositions

Devant tous ces arguments, nous demandons unanimement les modifications suivantes des conditions de prescriptions et de surveillance hématologiques de la Clozapine

1. Assouplir les règles de prescription

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

2. Assouplir la surveillance hématologique

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

3. Adapter les normes pour la neutropénie bénigne ethnique

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

Signataires

	Pour la Task Force Clozapine	Pr Hélène VERDOUX et Dr Alexis LEPETIT
	Pour le Conseil National Professionnel de Gériatrie	Pr Olivier GUÉRIN (Président)
	Pour le Collège de Médecine générale	Pr Paul FRAPPÉ (Président)
	Pour la Fédération Française de Neurologie	Pr Alain CRÉANGE (Président)
 Association des Aidants et Malades à Corps de Lewy	Pour l'Association des Aidants et Malades à Corps de Lewy (A2MCL)	Mme Mathilde LE PIOLOT-VILLE (Présidente)
	Pour l'Association Française de Psychiatrie Biologique et Neuropsychopharmacologie (AFPBN)	Pr Emilie OLIE (Présidente)
	Pour l'Association des Jeunes Psychiatres et Jeunes Addictologues (AJPIA)	Dr Maeva MUSSO (Présidente)
	Pour le Collectif Schizophrénie	Mme Fabienne Blain (Présidente)
	Pour France Parkinson	Mr Jean-Louis Dufloix (Présidente)
	Pour la Fédération française de soins psychiatriques intensifs (2FSPI)	Dr Clémence BIED (Présidente)
	Pour le Réseau National des Centres de Ressources et d'Expertise en PsychoPharmacologie (CREPP)	Dr Hervé JAVELOT (coordonnateur national)



Pour le Réseau PIC

Dr Emmanuelle QUEUILLE
(Présidente)



Pour la Société Francophone
Pharmaciens et Psychiatres
(SF2P)

Dr Hervé JAVELOT
(Président)



Pour la Société Francophone
de Psychogériatrie et
Psychiatrie de la Personne
Âgée (SF3PA)

Pr Pierre VANDEL
(Président)



Pour la Société Française de
Gériatrie et GÉrontologie
(SFGG)

Pr Nathalie SALLES
(Présidente)



Pour la Société Francophone
des Mouvements Anormaux
(SOFMA)

Pr Christine TRANCHANT
(Présidente)

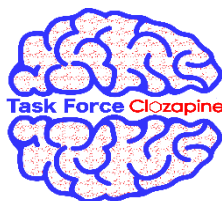


Pour la Société Française de
Pharmacologie et
Thérapeutique (SFPT)

**Pr Dominique
DEPLANQUE** (Président)

Contact presse : helene.verdoux@u-bordeaux.fr et alexis.lepetit@chu-lyon.fr

La Task Force Clozapine



La Task Force Clozapine est un groupe de médecins gériatres, neurologues, pharmaciens, pharmacologues et psychiatres français experts de la clozapine créée en 2024 pour étudier la clozapine. Elle rassemble des cliniciens et des chercheurs de toute la France.

Coordination : Pr Hélène VERDOUX (Bordeaux) et Dr Alexis LEPETIT (Lyon)

Listes des membres :

Nom	Ville/Institution	Spécialité
AMAD Ali	Lille	Psychiatrie
BERTHELIN Agnès	CH Pays Eygurande	Pharmacien
BIED Clémence	Lyon	Psychiatrie
BLANC Frederic	Strasbourg	Neurologie
BONIN-GUILLAUME Sylvie	Marseille	Gériatrie
CAPDEVIELLE Delphine	Montpellier	Psychiatrie
CHATEAUX Denis	UMD Christian CODORNIUO	Psychiatrie
CHAUMETTE Boris	Paris	Psychiatrie
DEBRUYNE Anne-Laure	Bordeaux	Pharmacien
DEVOS David	Lille	Neuropharmacologie
DOLIGEZ Nelly	Lyon	Psychiatrie
DUPOUY Aurélie	UMD Eygurande	Psychiatrie
Durand Fabienne	UMD Montfavet	Psychiatrie
FRANCK Nicolas	Lyon	Psychiatrie
GASMAN Ivan	UMD Henri Colin	Psychiatrie
GRAUX Jérôme	Tours	Psychiatrie
GUILLIN Olivier	UMD Rouen	Psychiatrie
HOERTEL Nicolas	Issy-les-Moulineaux	Psychiatrie de la Personne Âgée
JAAFARI Nematollah	Poitiers	Psychiatrie
JAVELOT Herve	Brumath	Pharmacien
LAFONT RAPNOUIL Stéphanie	DMSMP	Psychiatrie
LAMISSE Christophe	Argenteuil	Psychiatrie
LANCON Christophe	Marseille	Psychiatrie
LE BIHAN Patrick	UMD Cadillac	Psychiatrie
LEBLANC Pierre-Marie	Poitiers	Psychiatrie
LEPETIT Alexis	Lyon	Psychiatrie de la Personne Âgée et Gériatrie
LEVY Diane	Poitiers	Psychiatrie
LIEVRE Bertrand	Joinville le Pont	Psychiatrie
LIMOSIN Frédéric	Issy-les-Moulineaux	Psychiatrie de la Personne Âgée
MASSON David	Nancy	Psychiatrie
MASSOUBRE Catherine	St Etienne	Psychiatrie
MOUAFFAK Faycal	Neuilly s/ Marne	Psychiatrie

NICOLLE Boris	Pau	Psychiatrie
PIGNON Baptiste	Créteil	Psychiatrie
PLET Frédérique	UMD Vinatier	Psychiatrie
POLLET Claire	Lille	Pharmacien
QUEUILLE Emmanuelle	Bordeaux	Pharmacien
QUILES Clélia	Bordeaux	Psychiatrie
ROCHE Jean	Lille	Psychiatrie de la Personne Âgée et Gériatrie
SABATIER Matthieu	UMD Eygurande	Psychiatrie
SAUVAGET Anne	Nantes	Psychiatrie
SCHEIFLER Bruno	UMD Sarreguemines	Psychiatrie
SCHÜRHOFF Franck	Créteil	Psychiatrie
TELLIER Olivier	UMD Bon sauveur Albi	Psychiatrie
THOBOIS Stephane	Lyon	Neurologie
TRANCHANT Christine	Strasbourg	Neurologie
VERDOUX Hélène	Bordeaux	Psychiatrie
VICTORIN Jeanne	Tours	Psychiatrie
YRONDI Antoine	Toulouse	Psychiatrie