

Patient sous clozapine et sevrage tabagique : attention au surdosage!

ML. Le Bellec ⁽¹⁾, A. Muzard ⁽¹⁾, V. Auclair ⁽¹⁾, G. Callery ⁽²⁾, C. Gabriel-Bordenave ⁽¹⁾, C. Roberge ⁽¹⁾
⁽¹⁾ Service Pharmacie ⁽²⁾ Pôle Caen Plaine Centre hospitalier spécialisé, 15 Ter rue Saint-Ouen 14000 Caen.

Introduction

- La clozapine est un antipsychotique indiqué en dernière intention dans le traitement des schizophrénies résistantes. En cas de surdosage, elle peut entraîner des effets toxiques graves (convulsions, delirium, arythmie, iléus paralytique...), en particulier du fait de ses propriétés anticholinergiques. Un seuil de toxicité est admis pour des valeurs de [CLO] (clozapinémie totale = clozapine + desméthylclozapine) excédents 1000 à 1300 ng/ml. Un suivi régulier des concentrations sanguines en médicament permettrait d'empêcher l'apparition d'effets indésirables. De plus, la clozapine peut être responsable d'agranulocytose rendant obligatoire les suivis hématologiques.
- Le taux de fumeurs chez les patients atteints de schizophrénie est très important (deux à trois fois celui de la population générale). Cependant, la mise en place dans les établissements de santé du plan « Hôpital sans tabac » a contribué à l'augmentation des prescriptions de substituts nicotiniques et par conséquent à la diminution voire à l'arrêt de la consommation de tabac chez nos patients.

Objectifs

- Illustrer l'impact du sevrage tabagique sur la clozapinémie
- Mettre en exergue l'intérêt du dosage de la clozapine avant, pendant et après l'arrêt du tabac pour guider l'ajustement des doses du médicament.

Description du cas

- Nous rapportons un cas d'augmentation de la clozapinémie, sans retentissement clinique, après arrêt du tabac chez un patient de 34 ans traité et stabilisé par 500 mg par jour de clozapine depuis plusieurs années.
- Ces élévations importantes et persistantes ont conduit les praticiens à diminuer la posologie de 500 mg à 400 mg par jour le 28 octobre, puis à 300 mg par jour en date du 18 novembre (au total, diminution de 40% de la dose initiale avec maintien de l'effet thérapeutique).

Antécédents:

- Patient traité pour schizophrénie paranoïde depuis plusieurs années
- Tabagisme avec consommation d'environ 15 cigarettes/jour

Traitements :

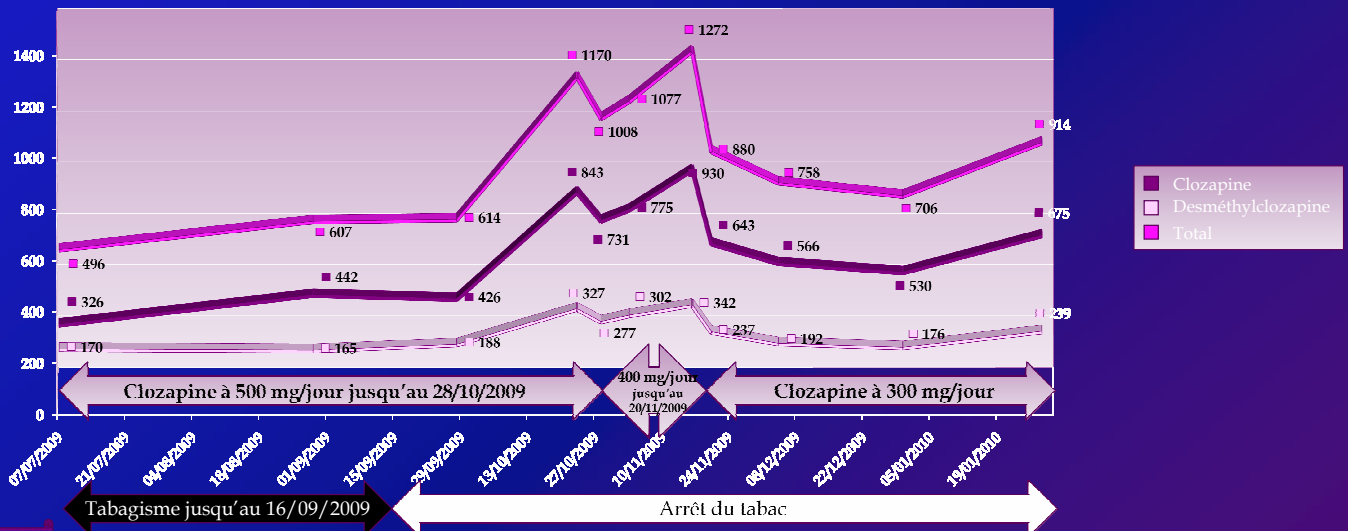
Depuis plusieurs années:

- Clozapine à 500 mg/jour
- Tropatépine à 10 mg/jour
- Divalproate à 500 mg/jour
- Cyamémazine à 100 mg/jour
- Lormétazépam à 1 mg/jour

Sevrage tabagique débuté en date du 16/09/2009 nécessitant l'instauration de substituts nicotiniques :

- Patch à 15 mg/16 heures
- Inhalateur à 10 mg 6 /jour
- Gommes à mâcher à 2 mg 6/jour

Evolution des [CLO] après arrêt du tabac



Discussion

- La clozapine est métabolisée au niveau hépatique de façon majoritaire par les isoenzymes CYP 1A2, CYP 3A4 et la flavine mono oxygénase 3 et de façon minoritaire par les CYP 2D6, CYP 2C19 et CYP 2C9. Ses deux métabolites principaux sont la norclozapine (desméthylclozapine) et la clozapine N-oxide.
- Les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac sont inducteurs du CYP 1A2, voie majoritaire du métabolisme de la clozapine (7 cigarettes par jour entraînent une induction significative du CYP 1A2).
- La dose de clozapine nécessaire à la stabilisation d'un patient schizophrène sera donc plus élevée chez un fumeur que chez un non fumeur. Et à l'inverse, un sevrage tabagique peut être à l'origine d'une augmentation brutale de la clozapinémie, laquelle peut entraîner des effets toxiques chez le patient.
- L'évolution des résultats des dosages de clozapine chez ce patient met en évidence le lien entre sevrage tabagique et variations des concentrations plasmatiques du médicament. Une augmentation de 109% de la clozapinémie totale a ainsi été observée entre le dosage du 29/08 (avant arrêt du tabac) et le maximum obtenu en date du 16/11.
- Une réduction de 40% de la posologie initiale de clozapine et une latence de 40 jours auront été nécessaires pour obtenir des résultats stables et dans des valeurs non toxiques pour le patient.

Conclusion

- En l'absence de signe clinique évocateur d'un surdosage, on doit la découverte de cette élévation brutale et importante de la clozapinémie à son monitoring régulier. En effet, celui-ci a permis une réévaluation rapide de la posologie efficace permettant le maintien de l'efficacité thérapeutique et évitant ainsi l'apparition d'effets indésirables potentiellement graves, qui n'ont pas été constatés.
- Le sevrage tabagique chez un patient traité par clozapine est une situation requérant une vigilance toute particulière. Une surveillance clinique et biologique accrue est donc nécessaire pour guider un éventuel ajustement posologique et éviter tout risque de toxicité pour le patient.