

Case report et quiz

C'était mieux quand il fumait ...

Daniele Zullino, Stergios Tsartsalis

Service d'Addictologie, Hôpitaux Universitaires de Genève, Suisse



Monsieur G se trouve à la clinique étant progressivement en état de confusion. Depuis deux ans il est sous clozapine. Un cardiologue lui a conseillé de renoncer à fumer.

Monsieur G, 38 ans, est connu depuis l'âge de 21 ans pour un trouble du spectre de la schizophrénie. Il est actuellement hospitalisé pour la 11^{ème} fois à la suite d'une décompensation marquée par de fortes agitations et des hallucinations. Si le patient avait toujours présenté des voix à l'occasion des précédentes hospitalisations, il se plaint actuellement d'un brouillis de sons et d'hallucinations visuelles en forme de tâches qui tourbillonnent et de visages peu clairs mais angoissants.

Le patient est depuis deux ans sous clozapine 400 mg, depuis la dernière hospitalisation d'il y a 9 mois sans aucun traitement supplémentaire. Il aurait pris 18 kg depuis l'introduction de la clozapine, arrivant à un BMI actuel de 36. Au vu d'une anamnèse familiale de coronopathies et d'un sous-décalage du segment ST dans l'ECG durant le test d'effort effectué il y a 3 mois, il a été fortement recommandé à Monsieur G un régime et l'arrêt de sa consommation de tabac (30 cigarettes/jour). Malgré un encadrement intense par une diététicienne, le patient n'aurait pas réussi de perte de poids durable. Néanmoins il aurait réussi à complètement substituer la consommation de tabac par le vapotage. Il se procure le e-liquide contenant de la nicotine par Internet à l'étranger. Le patient n'est par ailleurs pas connu consommer de drogues et les dépistages, notamment pour le cannabis, ont toujours été négatifs.

Comme le patient continue à présenter de fortes hallucinations durant les premières 24 heures d'hospitalisation et reste agité, la dose de clozapine est augmentée à 500 mg, 3 jours plus tard à 600 mg. Malgré cette augmentation de l'antipsychotique, l'état du patient se péjore, et il commence à être progressivement confus, ne reconnaissant plus les personnes.

Hormis une légère hypertriglycéridémie, le laboratoire standard est dans les normes et il n'y a pas de signes d'agranulocytose. L'ECG montre une tachycardie de 120/min et quelques extrasystoles supra-ventriculaires.

Question 1

Laquelle des interventions suivantes est la plus appropriée?

- A Perfusion avec hautes doses de benzodiazépines
- B Baisse des doses de clozapine
- C Sismothérapie
- D Perfusion avec une streptokinase
- E Ajout de fluvoxamine

Commentaire:

La clozapine est métabolisée prioritairement par le cytochrome p450 1A2 (CYP1A2), une enzyme qui peut fortement être induite par la fumée de tabac. Les taux plasmatiques de la clozapine peuvent ainsi être diminués par un facteur de 2–3, et parfois plus, nécessitant de conséquence la prescription de doses plus importantes. L'effet inducteur est médié par l'activation transcriptionnelle du gène CYP1A2 déclenchée par les hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée. L'effet de la nicotine sur le CYP1A2 semble cependant être cliniquement négligeable.

De ce fait le passage d'un usage de cigarettes au vapotage est corrélé à une normalisation de l'activité du CYP1A2 et dans le cas d'une médication par clozapine à une diminution relative du métabolisme et en conséquence une augmentation des taux plasmatiques.

La clozapine a des effets anticholinergiques marqués dose-dépendants. Dans le cas de Monsieur G l'augmentation des taux de clozapine a ainsi déclenché un delirium anticholinergique, caractérisé par des hallucinations typiques du délirium (surtout visuelles), la désorientation, l'agitation, et la tachycardie comme signe d'activation sympathique. Une réduction d'au moins 50% de la dose, voir même un arrêt momentané de la clozapine (pour une durée de 1–4 jours) est ainsi l'intervention qui s'impose.

Si des hautes doses de benzodiazépines peuvent être indiqués dans le cas d'un état cataleptique ou d'un syndrome malin des neuroleptiques, la combinaison avec la clozapine peut être problématique. Des cas d'induction de delirium avec cette combinaison ont par ailleurs été rapportés.

Si un évènement cardio-vasculaire avec delirium ne peut pas être exclus, il y a plus d'indicateurs pour une cause anticholinergique.

La fluvoxamine est un inhibiteur du CYP1A2 et augmente ainsi les taux de la clozapine en co-médication, ce qui augmenterait encore le risque d'effets toxiques anticholinergiques.

Réponse correcte: B

Le traitement de Monsieur G a été interrompu durant 5 semaines et la symptomatologie anticholinergique s'est estompée. Au vu de ses antécédents psychotiques et de sa précédente bonne réponse à la clozapine, il est décidé de réintroduire ce traitement. Quelle procédure prévoyez-vous pour contrôler le risque d'agranulocytose?

Question 2

- A contrôles sanguins 1 fois par mois, puisque la dernière introduction n'avait pas provoqué de leucopénie
- B contrôles sanguins 1 fois par semaine durant 18 semaines, et par la suite 1 fois par mois
- C contrôles sanguins 1 fois par semaine si les leucocytes sont $<3000/\text{mm}^3$ et 1 fois par mois si la valeur est $>3000/\text{mm}^3$
- D contrôles sanguins 1 fois par semaine durant 6 semaines, et par la suite 1 fois par mois
- E contrôles sanguins 1 fois par mois jusqu'à 400 mg, au delà de 400 mg 1 fois par semaine durant 18 semaines, et par la suite 1 fois par mois

Commentaire:

Selon le Compendium Suisse de Médicaments® chez les patients traités avec de la clozapine depuis plus de 18 semaines dont le traitement a été interrompu plus de 3 jours mais moins de 4 semaines, le contrôle des leucocytes doit être effectué hebdomadairement pendant 6 semaines, et par la suite tous les mois. Dans le cas où le traitement aurait été interrompu plus de 4 semaines, il est nécessaire d'effectuer des contrôles hebdomadaires pendant les 18 semaines suivantes.

Si le nombre des leucocytes chute au-dessous de $3000/\text{mm}^3$ le traitement par clozapine doit être interrompu.

Réponse correcte: B

Pour en savoir plus

- van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2003;13(3): 169-72.
- Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3): 141-3.
- Hukkanen J, Jacob P, Peng M, Dempsey D, Benowitz NL. Effect of nicotine on cytochrome P450 1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72(5): 836-8.
- Information professionnelle du Compendium Suisse des Médicaments® [cité 16. Novembre 2017]. Disponible sur <https://compendium.ch/mpro/mnr/2979/html/fr>.
- Citrome L, McEvoy JP, Saklad SR. Guide to the Management of Clozapine-Related Tolerability and Safety Concerns. *Clin Schizophr Relat Psychoses*. 2016;10(3):163-77.

Funding / potential competing interests

No financial support and no other potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Correspondence:
Daniele Zullino,
Prof. Dr. med.
Service d'Addictologie
Hôpitaux Universitaires
de Genève
CH-1205 Genève
[Daniele.Zullino\[at\]hcuge.ch](mailto:Daniele.Zullino[at]hcuge.ch)