

Modifications de la pharmacocinétique de la clozapine induites par le tabac, le cannabis et la caféine et leurs implications thérapeutiques.

M.H. LAKHAL, R. RAFRAFI, S. HECHMI, W. ABDELGHAFAR, W. MELKI, Z. ELHECHMI
Faculté de médecine de Tunis Université Tunis El Manar, TUNIS, TUNISIE

INTRODUCTION:

Le tabagisme et la consommation de cannabis et de café sont connus pour être plus fréquents chez les patients atteints de schizophrénie que dans la population générale. Ils sont aussi susceptibles d'avoir certaines interactions avec certains traitements médicamenteux antipsychotiques notamment la clozapine. En effet, cette molécule est caractérisée par un index thérapeutique étroit, des effets toxiques significatifs et par une pharmacocinétique particulière d'où l'impact clinique important des variations de sa concentration plasmatique pouvant être induites par plusieurs facteurs.

OBJECTIFS:

Revue de la littérature concernant les interactions du tabagisme et de la consommation de cannabis et de caféine avec la pharmacocinétique de la clozapine et leur impact sur le plan thérapeutique.

METHODOLOGIE:

La recherche a été effectuée sur la base de données Medline sur une période allant de 1990 à 2012, les mots clés utilisés étant « smoking », « cannabis », « smoking cessation », « caffeine », « clozapine »

RÉSULTATS:

Données pharmacocinétiques

La clozapine est presque complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Par contre, sa biodisponibilité absolue varie de 27 à 50 %. Il s'agit d'un médicament à extraction hépatique modérée à élevée.

Cette substance est surtout métabolisée par le cytochrome P450 1A2 (CYP1A2), le CYP3A4, la flavine monooxygénase-3, et, de façon mineure, par les CYP2D6, 2C19 et 2C9.

Il existe une grande variabilité interindividuelle sur le plan du métabolisme de cet antipsychotique. L'âge, le sexe, le poids, la race, certaines conditions cliniques, plusieurs médicaments et la fumée de cigarette ou de marijuana sont tous des facteurs pouvant influencer de façon importante la pharmacocinétique de la clozapine.

Interactions tabac, cannabis et Clozapine:

Le nombre de fumeurs parmi les schizophrènes est extrêmement important, soit de deux à trois fois celui retrouvé dans la population générale.

La voie métabolique principale de la clozapine (CYP1A2) peut être induite par les hydrocarbures polycycliques aromatiques issus de la combustion du tabac et de la marijuana (et non par la nicotine ou le delta-9 tetrahydrocannabinol).

Selon la littérature médicale, un minimum de sept cigarettes par jour est nécessaire pour entraîner une induction significative du CYP1A2. Toutefois, il ne semble pas exister de corrélation entre le nombre de cigarettes fumées et l'ampleur de l'induction.

Fumer donc en même temps qu'un traitement par la clozapine peut potentiellement conduire à une baisse des niveaux sanguins de cette molécule et par conséquent la diminution de son efficacité, et le fait de cesser abruptement l'usage du tabac peut entraîner une augmentation brusque de la concentration plasmatique de la clozapine, laquelle peut entraîner des conséquences potentiellement graves.

Skogh et coll. décrivent le cas d'un homme de 35 ans traité avec succès pendant sept ans avec une dose fixe de clozapine (700-725 mg/jour), qui a développé des convulsions tonico-cloniques suivies d'un coma deux semaines après la cessation abrupte de sa consommation de tabac et a nécessité des soins critiques pendant deux jours.

Ruissen et al. décrivent le cas d'un homme de 58 ans admis deux fois dans un hôpital général dans une période de 3 semaines pour des symptômes d'intoxication clozapine, il était sous clozapine (300 mg / jour) et en même temps a subitement cessé de fumer.

Derenne et al. rapportent le cas d'une femme de 28 ans de race blanche atteinte d'une maladie psychotique chronique grande tabagique depuis 10 ans qui a brusquement cessé de fumer la cigarette alors qu'elle était stabilisée sous clozapine à 450 mg / j. En quelques jours, elle a développé une sécheresse buccale, des spasmes musculaires, des étourdissements et une vision floue avec une mydriase, une sédation aggravée et une confusion.

Brown et al. mettent en évidence un effet potentiellement négatif de l'abandon du tabac pour les personnes traitées à la clozapine. Ils décrivent cinq cas de survenue de diabète, apparus suite à une interdiction de fumer dans les services hospitaliers. Une augmentation de risque de survenue de diabète après l'abandon du tabac a également été décrite dans les échantillons de la population générale. Le risque accru pourrait être en partie attribuable à un gain de poids, mais pourrait chez les patients sous clozapine être aussi attribuable à des augmentations importantes des taux sériques de cette molécule.

Faber et coll. suggèrent de diminuer la dose de clozapine de 40 % en quatre jours chez les usagers qui arrêtent de fumer vingt cigarettes ou plus par jour.

Pour les usagers qui fument de sept à vingt cigarettes quotidiennement, il n'existe pas de données probantes pour guider l'ajustement posologique de clozapine. Rouleau et al suggèrent une diminution de 25 à 33 % guidée par des dosages plasmatiques de clozapine avant, pendant et après l'arrêt tabagique.

Les effets métaboliques inductifs ne sont pas spécifiques au tabac. Ils sont aussi constatés avec la fumée de cannabis.

Interactions caféine et clozapine:

La caféine exerce l'effet contraire et peut engendrer une augmentation de la concentration sanguine de la clozapine. Ceci est expliqué par une inhibition compétitive du métabolisme de la clozapine (au niveau du CYP1A2).

Un changement dans la consommation de plus d'une tasse de café/jour chez les non fumeurs ou un changement dans la consommation de plus de 3 tasses de café/jour chez les fumeurs peut avoir un impact clinique important.

Un essai a rapporté une diminution moyenne des clozapinémies de 47 % chez des patients ayant cessé la consommation de caféine.

Seulement de grandes concentrations de caféine semblent avoir une interaction significative avec la pharmacocinétique de la clozapine.

Cela pourrait être important d'avertir les patients sous clozapine d'éviter des variations conséquentes dans la consommation de caféine.

Références:

1-Jose de Leon, Atypical Antipsychotic Dosing: The Effect of Smoking and Caffeine, 2004.

2-D. Thompson, Clozapine Serum Levels - A Review of the Literature, 2003.

3-NSW Health, Clozapine and smoking cessation, 2011.

4-Iang Tang et al., Gender, age, smoking behaviour and plasma clozapine concentrations in 193 Chinese inpatients with schizophrenia, 2007.

5-Ashir et al., Smoking bans and clozapine levels, 2008.

6-KARI RAASKA, PHARMACOKINETIC INTERACTIONS OF CLOZAPINE IN HOSPITALIZED PATIENTS, Helsinki, 2003.

7- Cormac et al., A retrospective evaluation of the impact of total smoking cessation on psychiatric inpatients taking clozapine, 2009.

8-Schaffer et al., A review of smoking cessation: potentially risky effects on prescribed medications, 2008.

9-Derenne et al., Clozapine Toxicity Associated with Smoking Cessation Case Report, 2005.

10-Bondolfi et al., Increased Clozapine Plasma Concentrations and Side Effects Induced by Smoking Cessation in 2 CYP1A2 Genotyped Patients, 2005.

11-M. De Hert, Smoking cessation for patients on clozapine, 2011.

12-Murayama-Sung et al., The Impact of Hospital Smoking Ban on Clozapine and Norclozapine Levels, Journal of Clinical Psychopharmacology, 2011.