

Article court / Short article

Mort subite chez un patient traité pour schizophrénie réfractaire par clozapine (Leponex®)

Sudden death with clozapine and refractory schizophrenia: a case study

Frédéric Aknouche^{1,*}, Gérald Quatrehomme², Emilie Guibert¹, Matthieu Eyraud¹, Robert Buti¹, Kévin Fargeot¹, Pascal Kintz³

¹ Laboratoire Bio6Med, 22-24 avenue Robert Soleau, 06600 Antibes, France

² Institut médico-légal, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, France

³ X-Pertise Consulting, 84 route de Saverne, 67205 Oberhausbergen, France

Résumé – Introduction : Les auteurs se proposent de mettre en évidence la cause du décès d'une jeune fille hospitalisée pour un épisode schizophrénique et décédée treize jours plus tard. **Description du cas :** Suite à l'absence d'élément retrouvé lors de l'autopsie et compte tenu de l'aspect subit et inattendu du décès, différentes expertises toxicologiques et anatomo-pathologiques se sont succédées. Le traitement au moment du décès consistait en : Leponex® (clozapine) 25 à 50 mg *per os*, Tercian® (cyamémazine) 300 mg *per os*, Théralène® (alimémazine) 30 gouttes *per os*, et Imovane® (zopiclone) 7,5 mg *per os* si besoin et Loxapac® (loxapine) en cas d'agitation importante. Lors de l'autopsie, un œdème pulmonaire d'origine toxique a été mis en évidence. **Résultats :** Les analyses toxicologiques ont révélé que les concentrations sanguines suite à l'administration des doses prescrites étaient en dehors des fourchettes thérapeutiques habituelles retrouvées. Dans le sang fémoral, la concentration de loxapine trouvée est de 65 ng/mL, celle de clozapine à 660 ng/mL, d'alimémazine à 250 ng/mL et de cyamémazine à 540 ng/mL. **Conclusion :** La prescription médicale, en termes de doses prescrites, d'association des médicaments, et la surveillance a été conforme aux règles de l'art. L'hypothèse de la prise surajoutée de médicaments est au premier plan. La cause du décès retenue est la mort subite par effet délétère cardio-vasculaire.

Mots clés : Mort subite, clozapine, schizophrénie réfractaire

Abstract – Introduction: We present the case of the death of a young girl hospitalized for a schizophrenic episode, who died thirteen days later. **Case report:** Due to the absence of any specific findings at the autopsy and given the sudden and unexpected aspect of her death, different toxicological and pathological expertise was requested. The treatment at the time of death included: Leponex® (clozapine) from 25 to 50 mg orally, Tercian® (cyamemazine) 300 mg orally, Théralène® (alimemazine) 30 drops orally, Imovane® (zopiclone) *per os* 7.5 mg and Loxapac® (loxapine) if necessary. During the autopsy, a toxicity-induced pulmonary oedema was observed. **Results:** Toxicology tests showed that blood concentrations following administration of prescribed doses were outside the usual therapeutic ranges found. In the femoral blood, the concentration of loxapine was 65 ng/mL, clozapine was at 660 ng/mL, alimemazine was at 250 ng/mL and cyamemazine was at 540 ng/mL. **Conclusion:** The prescription, in terms of prescribed doses, association of drugs and monitoring, was consistent with the state of the art. The hypothesis of taking added drugs is the most likely. The cause of death was ruled as a sudden death from a deleterious cardiovascular effect.

Key words: Sudden death, clozapine, refractory schizophrenia

Reçu le 23 avril 2012, accepté après modifications le 6 septembre 2012

Publication en ligne le 12 décembre 2012

1 Introduction

Une jeune femme, Mlle X, âgée de 29 ans est admise à l'hôpital pour une nouvelle crise délirante (schizophrénie

paranoïde). Le diagnostic établi met en évidence des troubles schizo-affectifs réfractaires. Hospitalisée pour une recrudescence délirante à thématique persécutive avec des troubles du comportement, un état d'incurie, et un repli socio-affectif, elle décède treize jours plus tard. Suite à l'absence d'élément discriminatoire retrouvé lors de l'autopsie, le père de la jeune fille dépose plainte. Une information judiciaire est

* Correspondance :

Frédéric Aknouche, aknouche.frederic@wanadoo.fr

Tableau I. Exécution des traitements prescrits lors de l'hospitalisation de la patiente.

Jour d'hospitalisation	zopiclone	clozapine	cyamemazine	alimémazine	loxapine
J1	7,5 mg	–	100 mg	–	–
J2	7,5 mg	–	300 mg	–	–
J3	7,5 mg	25 mg	200 mg	30 gouttes	–
J4	7,5 mg	25 mg	300 mg	30 gouttes	–
J5	–	25 mg	300 mg	30 gouttes	–
J6	7,5 mg	25 mg	300 mg	30 gouttes	–
J7	7,5 mg	25 mg	300 mg	30 gouttes	–
J8	7,5 mg	25 mg	300 mg	30 gouttes	–
J9	–	50 mg	300 mg	–	–
J10	7,5 mg	50 mg	300 mg	30 gouttes	–
J11	7,5 mg	50 mg	300 mg	30 gouttes	–
J12	7,5 mg	50 mg	300 mg	30 gouttes	–
J13	7,5 mg	50 mg	300 mg	–	–

ouverte. Différentes expertises (toxicologiques et anatomo-pathologiques) se succèdent afin de trouver les causes du décès. Dans ce cas présent, la toxicologie analytique caractérisée par les recherches et dosage de xénobiotiques dans les différents prélèvements *post mortem*, a permis de dépister et d'éluclider la cause toxique de la mort.

2 Contexte médico-légal

2.1 Levée de corps

L'examen du corps de la défunte conclut à une mort par détresse cardio-respiratoire aiguë. Il n'y a aucune trace de coup ni de violence. Le rapport indique une cyanose intense du visage et des ongles des mains. Une prise de sang est réalisée avec présence de spume pulmonaire à la ponction. Le sang fémoral est prélevé lors de la levée de corps.

2.2 Autopsie

L'autopsie confirme l'absence de trace de coup ou de violence. L'aspect congestif du visage, des viscères et la présence de spume dans la trachée évoquent une mort par détresse cardio-respiratoire aiguë. Lors de l'autopsie, différents prélèvements sont réalisés aux fins d'analyses toxicologiques. Sont rendus disponibles aux laboratoires d'analyses : le sang du cou, le contenu gastrique et les cheveux.

2.3 Examen anatomo-pathologique

L'étude de l'aorte supra-valvulaire comme des deux artères coronaires met en évidence des lésions d'athérosclérose modérées, non compliquées.

Le reste est sans particularité.

2.4 Dossier médical

Au premier jour d'hospitalisation (J1), les entretiens quotidiens avec le psychiatre révèlent une décompensation délirante paranoïde. Seront notés de J1 à J6 des épisodes de calme et d'anxiété, et de J7 à J13 une situation stable avec un sommeil agité. Le dernier jour d'hospitalisation (J13) apparaît un calme

psychomoteur avec une amélioration progressive du contact, une diminution de l'anxiété, et une ambivalence aux soins. L'ensemble des paramètres biochimiques est dosé chaque jour de l'hospitalisation de la patiente. De plus, le dossier médical indique l'exécution des traitements prescrits (tableau I).

3 Expertises toxicologiques

Plusieurs expertises toxicologiques sont réalisées successivement. Une première expertise sur le prélèvement sanguin est effectué à la levée de corps (sang fémoral), et une seconde sur les prélèvements autopsiques : le sang du cou, le contenu gastrique, et les cheveux. Les méthodes analytiques utilisées sont les suivantes : dans le sang et autres matrices biologiques, la recherche et le dosage d'alcool sont effectués en chromatographie gazeuse couplée à un détecteur d'ionisation de flamme (Focus GC-FID), en utilisant le terbutanol comme étalon interne, avec une limite de quantification à 0,1 g/L. L'extraction des xénobiotiques est réalisée par une double extraction liquide-liquide au chloro-1 butane après alcalinisation de l'échantillon sanguin, et une analyse en chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur de type spectrométrie de masse (Focus GC avec une colonne TG5MS couplée au PolarisQ, Thermo Fisher Scientific, Courtabœuf, France). Ces méthodes sont propres au laboratoire. Les cheveux sont incubés pendant une nuit dans un tampon phosphate Soerensen en présence du diazepam-d5, utilisé comme étalon interne, et sont ensuite extraits par un mélange de dichlorométhane-éther éthylique. La détection des drogues de l'analyse des cheveux a été réalisée par chromatographie liquide sur une colonne MS X-Terra C18, suivie d'une détection sur un système MS/MS [1–3].

4 Résultats

En fonction des examens effectués sur le prélèvement du sang fémoral, les résultats sont les suivants : la recherche et le dosage d'alcool éthylique ont donné un taux de 0,01 g/L. Dans le sang autopsique du cou, l'alcoolémie était à 0,20 g/L. L'analyse du contenu gastrique a mis en évidence de l'alcool éthylique à 0,10 g/L. La recherche des produits classés

comme stupéfiants en regard de la législation française s'est avérée totalement négative dans ces trois milieux. La carboxyhémoglobine était à 4,6 %, soit une valeur compatible avec la physiologie humaine. Les cyanures sanguins étaient physiologiques, à un taux de 54 ng/mL. Enfin, le taux de GHB sanguin était normal, à 15,7 mg/L [4].

La recherche des médicaments inscrits à la Pharmacopée française, en particulier à visée psychique ou cardiaque, a permis de retrouver plusieurs substances actives dans les différents fluides biologiques étudiés. La loxapine a été retrouvée dans le sang du cou, le sang fémoral et le contenu gastrique aux concentrations respectives de 96 ng/mL, 65 ng/mL et 0,91 mg/kg. La clozapine a été retrouvée dans le sang du cou, le sang fémoral et le contenu gastrique aux concentrations respectives de 480 ng/mL, 660 ng/mL et 1,8 mg/kg. L'aliméazine a été retrouvée dans le sang du cou, le sang fémoral et le contenu gastrique aux concentrations respectives de 56 ng/mL, 250 ng/mL et 0,07 mg/kg. La cyamémazine a été retrouvée dans le sang du cou, le sang fémoral et le contenu gastrique aux concentrations respectives de 480 ng/mL, 540 ng/mL et 6,5 mg/kg. La caféine a été retrouvée à la concentration de 260 ng/mL dans le sang fémoral.

Dans les cheveux, plusieurs xénobiotiques ont été trouvés tels que : le zolpidem à une concentration de 1356 pg/mg, l'hydroxyzine à 47 pg/mg, l'aliméazine à une concentration de 104 pg/mg, et la cyamémazine à 221 pg/mg. Par manque de cheveux, il n'a pas été procédé à une recherche de clozapine ni de loxapine. De plus, la zopiclone n'a pas été retrouvée dans ces prélèvements.

5 Discussion

Mlle X était atteinte d'une pathologie mentale particulièrement grave, en l'occurrence une schizophrénie évolutive, instable, difficile à équilibrer et à contrôler, qui nécessitait des traitements antipsychotiques lourds. Il n'existe aucun antécédent médical particulier en dehors d'une obésité morbide (poids 135 kg pour 1,60 m) et d'une schizophrénie depuis plusieurs années.

Quatre médicaments sont prescrits : clozapine, cyamémazine, aliméazine, et zopiclone et loxapine si besoin. Les posologies de chaque médicament ainsi que leur association sont conformes aux règles de l'art [5-7]. La surveillance classique (pouls, tension, température) est quotidiennement entreprise. La seule anomalie constatée est une tachycardie constante depuis le premier jour d'hospitalisation de la patiente, oscillant entre 100 et 138 pulsations/min, habituellement autour de 105 pulsations/minutes.

Sur le plan biologique, une hyperglycémie est mise en évidence avec une cytolysé hépatique signant une souffrance hépatique. Le reste du bilan ne montre aucune hémorragie, aucun trouble de la coagulation, pas d'hyponatrémie, ni d'hyperkaliémie.

Au dernier jour d'hospitalisation (J13), aucun élément somatique ou psychiatrique n'attire l'attention.

L'autopsie médico-légale ne retrouve aucun élément traumatique, elle conclut à un décès par détresse cardio-respiratoire aiguë, avec notamment spume dans la trachée. Un œdème pulmonaire qui peut être d'origine médicale (cardiaque

ou pulmonaire) ou toxique (médicaments, stupéfiants, autres toxiques) est au premier plan.

L'expertise anatomopathologique montre sur le plan cardio-vasculaire une athérosclérose modérée et non compliquée. Sur le plan pulmonaire il existe une distension alvéolaire avec étirement et rupture des cloisons et un œdème pulmonaire. Sur le plan hépatique est mis en évidence une stéatose.

Ainsi, différentes hypothèses peuvent être éliminées pour expliquer le décès : une cause traumatique, une hémorragie et une pathologie médicale patente et un syndrome malin des neuroleptiques (absence de fièvre, de déshydratation et de rigidité musculaire). L'hypothèse médicamenteuse passe donc au premier plan.

Les expertises toxicologiques sur le sang fémoral, le sang autopsique du cou et le contenu gastrique ont mis en évidence de la clozapine, de la cyamémazine, de l'aliméazine et de la loxapine.

Les concentrations sanguines de clozapine retrouvées (480 et 660 ng/mL) sont en dehors des fourchettes thérapeutiques usuelles publiées par rapport à la dose prescrite à savoir que pour 100 mg, on attend entre 70 et 340 ng/mL selon les données de la littérature [8] et 175 et 235 ng/mL [9]; or ici, seuls 50 mg ont été prescrits. Les concentrations thérapeutiques utiles pour l'équilibre de la maladie ont été rapportées jusqu'à 350 à 504 ng/mL, où 55 % à 80 % des patients schizophrènes répondent au traitement; alors qu'avec des concentrations inférieures à 350 ng/mL, seuls 22 % des patients répondent au traitement [10]. Les concentrations sanguines de cyamémazine (480 et 540 ng/mL) sont supérieures aux concentrations thérapeutiques attendues. Pour des patients recevant entre 200 et 300 mg/jour, les concentrations retrouvées sont comprises entre 50 et 400 ng/mL [11]. Les concentrations sanguines retrouvées d'aliméazine (56 et 250 ng/mL) correspondent à la posologie prescrite de 30 mg/jour [12]. La concentration sanguine de loxapine (54 et 96 ng/mL) et sa présence dans le contenu gastrique peuvent signer une prise intempestive de la part de la patiente, cette molécule n'apparaît pas sur la feuille de suivi infirmier. L'absence de zopiclone dans le sang montre une mauvaise observance du traitement de la part de Mlle X, le zopiclone apparaissant sur la feuille de suivi infirmier [13] ou une éventuelle instabilité de la molécule à l'analyse.

L'absence d'œdème des lèvres, de la glotte et d'éruption cutanée élimine le choc anaphylactique. L'œdème pulmonaire est compatible avec un surdosage médicamenteux. Deux médicaments, clozapine et la cyamémazine sont en zone supratherapeutique malgré une posologie correcte. Ceci peut s'expliquer par une prise cachée de ces médicaments par la patiente. Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de notion de métaboliseur lent pour la clozapine. La caféine présente dans les expertises toxicologiques à une concentration de 260 ng/mL peut augmenter la concentration de clozapine dans le sang en utilisant pour son métabolisme par compétition le cytochrome P1A2 commun aux deux molécules [9].

Les deux médicaments (clozapine et cyamémazine) sont susceptibles d'entraîner des morts subites, habituellement par un allongement de l'espace QT [14] à l'électrocardiogramme. Il s'agit à ce moment là d'un trouble de rythme ou de la conduction cardiaque brutal. L'allongement de l'intervalle QT est un trouble de la repolarisation cardiaque qui peut entraîner

une tachycardie ventriculaire polymorphe à type de torsades de pointes, puis une mort subite par fibrillation ventriculaire terminale [15]. Le mécanisme le plus vraisemblable ferait intervenir des troubles du rythme ventriculaires probablement par l'intermédiaire d'un blocage des canaux potassiques [15]. Ces morts subites sont doses dépendantes [13] et arrivent le plus souvent la nuit [16]. Le risque de mort subite serait le même pour les anti-psychotiques de première génération et seconde génération [13]. On s'oriente donc vers un décès subit et inattendu, aucun élément médical ne permettant d'évoquer une pathologie somatique.

6 Conclusion

L'ensemble du processus médical (diagnostic clinique, prescription médicamenteuse, surveillance) s'est déroulé selon les règles de l'art. Cependant la tachycardie permanente constatée dans le service aurait pu faire pratiquer un électrocardiogramme mais d'une part il n'y avait pas de myocarde ou cardiomyopathie ou insuffisance cardiaque expliquant une tachycardie, l'explication pouvant être l'obésité, avec une non mise au repos complète de la patiente, au moment de la prise de pouls. En effet, les personnes obèses ont une accélération du pouls à la moindre mobilisation, au moindre effort. Le risque d'allongement de l'intervalle QT avec les neuroleptiques est surtout élevé en présence de facteurs de risques tels que des troubles électrolytiques (surtout hypokaliémie), un allongement congénital de l'intervalle QT, un surdosage, des affections cardiaques et un traitement concomitant avec d'autres médicaments allongeant l'intervalle QT [14].

Dans ce cas précis décrit, l'association de deux médicaments (clozapine et cyamémazine) à des concentrations supratherapeutiques ont pu allonger l'intervalle QT [15]. Il n'y avait pas d'hypokaliémie ni de pathologie cardiaque. On ne peut exclure un problème congénital d'allongement de l'espace QT. Cependant la pertinence d'un dépistage systématique afin de prévenir le risque d'arythmie cardiaque lié à la clozapine et autres antipsychotiques par une surveillance électrocardiographique attentive de la durée de l'intervalle QT peut être envisagée dès leur prescription [15, 17], afin de prévenir des morts subites et inattendues.

Enfin, la contribution d'un syndrome malin ne peut pas complètement être écartée [18].

Références

1. Cirimele V, Kintz P, Gosselin O, Ludes B. Clozapine dose-concentration relationships in plasma, hair and sweat specimens of schizophrenic patients. *Forensic Sci Int.* 2000; 107: 289–300.
2. Kintz P, Villain M, Cirimele V. Hair analysis for drug detection. *Ther Drug Monit.* 2006; 28: 442–446.
3. Kintz P. Bioanalytical procedures for detection of chemical agents in hair in the case of drug-facilitated crimes. *Analytical and Bioanalytical Chemistry.* 2007; 388: 1467–1474.
4. Kintz P, Villain M, Cirimele V, Ludes B. GHB in postmortem toxicology. Discrimination between endogenous production from exposure using multiple specimens. *Forensic Sci Int.* 2004; 143: 177–181.
5. Bret P, Bret M-C, Queuille E. Enquête de pratiques de prescription des antipsychotiques dans 13 centres hospitaliers du réseau PIC. *Encéphale.* 2009; 35: 129–138.
6. Grolleau A, Cougnard A, Parrot M, Kalmi E, Desage A, Misdrahi D, Brun-Rousseau H, Verdoux H. Pratique de prescription des traitements antipsychotiques dans les premières hospitalisations pour épisode psychotique. *Encéphale.* 2007; 33: 326–331.
7. Tiihonen J, Lönnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Niskanen L, Tanskanen A, Haukka J. 11 year follow-up of mortality in patients with schizophrenia: a population-based cohort study (FIN11 study). *Lancet.* 2009; 374: 620–627.
8. Ackenheil M. Clozapine-pharmacokinetic investigations and biochemical effects in man. *Psychopharmacology.* 1989; 99: S32–S37.
9. Khan A-Y, Preskorn S-H. Examining concentration-dependent toxicity of clozapine: role of therapeutic drug monitoring. *J Psychiatr Pract.* 2005; 11(5): 289–301.
10. Perry P-J, Miller D-D, Arndt S-V, Cadoret R-J. Clozapine and norclozapine plasma concentrations and clinical response of treatment-refractory schizophrenic patients. *Am J Psychiatry.* 1991; 148: 231–235.
11. Tracqui A. Toxicological data in a fatality involving cyamemazine. *J Anal Toxicol.* 1993; 17(6): 386–388.
12. Document consulté sur le site <http://www.tiaft.org> le 10 octobre 2011.
13. Auquier P. Mortality in schizophrenia. *Pharmacoepidemiology and drugs safety* 2006; 15: 873–879.
14. Ray W-A, Chung C-P, Murray K-T, Hall K, Stein CM. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med.* 2009; 360: 225–235.
15. Trojak B, Pinoit J-M, André D, Bonin B, Gisselmann A. Risque cardiovasculaire des antipsychotiques, une surveillance nécessaire de l'intervalle QT. *Presse médicale.* 2006; 35(4): 699–704.
16. Kenbubpha K. Association between antipsychotics and sudden death in psychotic in patients. *IMJ.* 2002; 9: 27–31.
17. Racine M-E. Effet de la prise d'antipsychotiques atypiques sur l'intervalle QT des patients du centre de pédopsychiatrie du centre hospitalier universitaire de Québec. *Pharmactuel.* 2011; 44(2): 81–91.
18. Khaldi S, Kornreich C, Choubani Z, Gourevitch R. Neuroleptic malignant syndrome and atypical antipsychotics: a brief review. *Encephale.* 2008; 34(6): 618–624.