

Interaction entre tabac et médicaments

BACHEZ Pierre,
Pneumologue - Tabacologue, Somnologue,
Service de Pneumologie,
Clinique Saint-Luc,
B 5004 Bouge (Namur)
pierre.bachez@slbo.be

Liens d'intérêt

Aucun en rapport avec cette présentation.

PLAN

1. Généralités

2. Mécanismes d'interférences

1. Interactions pharmacocinétiques

2. Interactions pharmacodynamiques

3. Médications tenues en échec par le tabagisme

4. Interactions avec les médicaments d'aide à l'arrêt

Conclusions

1. Généralités

* Fumée de cigarette contient pas moins de 4800 composés

* 2 phases :

* gazeuse

* particulaire

hydrophiles: alcaloïdes (nicotine)

liposolubles :

hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP),

goudrons,

certaines pigments,

des métaux,

des nitrosamines,

des insecticides.

Dawson, G.W. 1982. « Pharmacol Vestal RE. Smoking and drug metabolism ». Pharmacol Ther. , vol. 15, no 2, p. 207-221.

Kroon, L.A. 2006. « Drug interactions and smoking : raising awareness for acute and critical care providers ». Crit. Care Nurs Clin. North Am. , vol. 18, no 1, p. 53-62.

2. Mécanismes d'interférences (1)

1. Interactions pharmacocinétiques (PK):

Déf: effet de l'organisme sur le médicament à savoir l'absorption, la diffusion, la métabolisation et l'élimination (excrétion).

Fumée de cigarette interfère préférentiellement au niveau de la métabolisation via un groupe d'enzymes appelés le cytochrome P 450 et + particulièrement: CYP1A1, 1A2, 2E1, 2D6, Uridine 5' - diphosphate glucuronyl transférase.

Composants de la fumée interférant = HAP, la nicotine, le monoxyde de carbone (CO), les métaux lourds.

Liu, J.P., B. Wang, LP Yang et SF Zhou. 2010. « Structure, function and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2 ». Drug Metab. Rev. , vol. 42, no 2, p. 268-354.

Benowitz, N.L. et S. Zevin. 1999. « Drug interactions with tobacco smoking ; An update ». Clin. Pharmacokinet , vol. 36, no 6, p. 425-438.

2. Mécanismes d'interférences (2)

2. Interactions pharmacodynamiques (PD):

Déf: effets du médicament sur l'organisme en termes d'activité et de tolérance.

Seule la **nicotine** semble être responsable d'effets pharmacodynamiques : potentialisation ou antagonisme de l'action de médicaments.

La nicotine possède des effets stimulants sur le système cardio-vasculaire et le système nerveux surtout sympathique.

Liu, J.P., B. Wang, LP Yang et SF Zhou. 2010. « Structure, function and polymorphism and the clinical significance of human cytochrome P450 1A2 ». Drug Metab. Rev. , vol. 42, no 2, p. 268-354.

Benowitz, N.L. et S. Zevin. 1999. « Drug interactions with tobacco smoking ; An update ». Clin. Pharmacokinet , vol. 36, no 6, p. 425-438.

3. Médications tenues en échec par le tabagisme

Environ soixante médicaments décrits comme pouvant interagir avec les constituants de la fumée de cigarette.

Le propos est de les regrouper par familles thérapeutiques.

Quelque soit le type d'interaction, cela mène toujours à une perte d'efficacité.

1. Médications du système cardio-vasculaire:

certains anti arythmiques, les β bloquants et un diurétique de l'anse

! β bloquants: multiples indications : hypertension artérielle, angine de poitrine, prévention secondaire après infarctus, insuffisance cardiaque chronique stable, hyperthyroïdie, tremblement idiopathique, migraine, varices œsophagiennes et glaucome (collyre).

Interactions PK et PD:

PD: effet bradycardisant et/ou hypotenseur des β bloquants moins prononcé chez les fumeurs: nicotine favorise libération de catécholamines qui accélèrent la fréquence cardiaque et augmentent la tension artérielle en raison de leur action vasoconstrictive au niveau des vaisseaux périphériques.

PK: clairance des β bloquants liposolubles accélérée pouvant atteindre 77%:
donc préférer des hydrosolubles (Aténolol, Tenormin) ou autres classes c^o IEC, Inhib. Ca⁺⁺

2. Médications du système respiratoire

* **Théophylline** (Euphyllin , Théolair , Xanthium) : la plus connue, dès 1975.

Demi-vies variant de 4 à 6 heures chez les fumeurs contre 7 à 9 heures chez les non-fumeurs.

Effet PK: CYP1A2

Chez un fumeur, augmenter la dose de 30 à 50% pour obtenir l'effet thérapeutique escompté. A contrario, le sevrage tabagique nécessite d'assurer un suivi de la théophyllinémie 7 à 10 jours après l'arrêt et prévoir en moyenne 3 mois pour le retour à la normale de la clairance.

Tabagisme passif subi par des enfants augmente de 51,1% la clairance de la théophylline et réduit de 25,5% les concentrations sériques en état stable.

* **Corticostéroïdes oraux et inhalés**: mécanismes de cette moindre efficacité sont multiples.

Les asthmatiques fumeurs répondent moins bien aux corticoïdes oraux à hautes doses et requièrent des doses plus élevées pour un effet identique, idem chez le BPCO.

3. Médicaments du système digestif

- * Interactions PD ne concernent que les *antihistaminiques H2* à savoir la cimétidine et la ranitidine:

Nicotine augmente la sécrétion acide de la muqueuse gastrique: traitement d'une pathologie ulcéreuse gastro-duodénale nécessite majoration de la posologie et prolongation de la durée du traitement.

- * IPP le + souvent utilisés, pas d'interactions.

Gaudoneix-Taïeb, Muriel. 2011. « Interactions médicamenteuses et tabac ». Tabac humain . En ligne. < <http://www.tabac-humain.com>> . Consulté le 09 juin 2013.

Seaton, M.J. et ES. Vesell. 1993. « Variables affecting nicotine metabolism ». Pharmac. Ther. , vol. 60, no 3, p. 461-500.

4. Médicaments psychotropes

- * Interaction à ne pas négliger:
 - Taux de fumeurs souffrant de troubles psychotiques 6 fois plus élevé que population générale.
 - Taux plus important chez les schizophrènes.
 - Tabagisme est la première cause de décès chez les schizophrènes et chez les éthyliques chroniques.
- * Interaction principalement PK: CYP1A2, 2D6 et 3A4.
- * **Antidépresseurs tricycliques**: concentrations plasmatiques < de 45% chez le F par rapport aux NF
excepté la nortriptyline (Nortrilen) parfois utilisée dans l'aide au sevrage tabagique.
- * **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)**: fluvoxamine (Floxyfral), fluoxétine (Prozac)
Pas sertraline (Serlain) ou la paroxétine (Seroxat)
- * **Autres antidépresseurs** : duloxétine (Cymbalta) mais pas venlafaxine (Efexor)

De Vane, C.L. et H.S. Gill. 1997. « Clinical pharmacokinetics of fluvoxamine : applications to dosage regimen dose ». J. Clin. Psychiatry , vol. 58, no 5, p. 7-14.

Carlborg, L. et O. Spigset. 1995. « Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans ». Clin. Pharmacol. Ther. , vol. 58, no 4, p. 399-403.

4. Médicaments psychotropes (2)

- * **Les antipsychotiques classiques et atypiques:** moins d'effets secondaires comme hypotension orthostatique et somnolence que chez les non-fumeurs: métabolisation accrue et donc clairance accélérée.

Donc posologie majorée d'un facteur d'au moins 1,5 en 2 à 4 semaines pour obtenir un résultat thérapeutique similaire au NF.

Vigilance renforcée en cas de réduction ou de sevrage tabagique .

- * Aucune interaction démontrée pour aripiprazole (Abilify), risperidone (Risperdal) et la quétiapine (Seroquel)

5. Tabagisme et anesthésie

- * La plupart des médicaments utilisés en anesthésie sauf A.L.
- * **Curarisants**: diminution de l'activité d'au moins 25% du vecuronium (Norcuron) et du rocuronium (Esmeron). Pas d'effet pour l'atracurium (Tracrium)
- * **Opiacés**: en post-opératoire, doses + importantes d'antalgiques morphiniques: péthidine (Dolantine) ou la morphine parentérale ou entérale, pentazocine (Fortal) via interactions PK et PD.
- * **Agents anesthésiques volatiles** : fumeur: besoin accru de gaz anesthésiants pour maintenance en sédation suffisante via CYP2E1 (PK).
- * Paracétamol et antiinflammatoires non stéroïdiens : pas d'implication clinique .

6. *Insuline*

- * Pas d'interactions entre fumée de tabac et les formes orales des hypoglycémifiants.
- * Nicotine : effet vasoconstricteur sur la microcirculation sous cutanée réduit l'absorption de l'insuline.
- * Recommandé au diabétique fumeur insulino-requérant de ne pas fumer dans les 30 min après ou 1 h avant l'injection de l'insuline.

7. Les anticoagulants

* *Antagonistes de la vitamine K:*

acénocoumarol (Sintrom) ou la phenprocoumone (Marcoumar): ras

warfarine (Marevan): métabolisation par CYP450: clairance majorée de 10 à 13% .

! En cas de sevrage tabagique!

* *Les héparines* : chez le fumeur un temps de demi-vie plus court

* *Autres anticoagulants (NACO):* pas de données disponibles

Chaiyakunapruk, N., P. Dilokthornsakul, T. Morarai, S. Nathisuwan, N. Piriyaachananusorn et T. Yodting. 2011. « Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin : a systematic review and meta- analysis ». Chest. , vol. 139, no 5, p. 1130-1139.

8. Aspirine

* Afin d'obtenir un effet antiagrégant plaquettaire efficace chez le sujet tabagique, il convient d'augmenter la dose journalière d'aspirine: 325 mg/j contre 75 à 150 mg.

Ashwin, K.A., K.L. Bairy, C.K. Prashanth, A. Sachidananda, M. Verma et S. Vidyasagar. 2007. « Aspirin resistance ». Indian J. Physiol. Pharmacol. , vol. 51, no 2, p. 109-117.

« Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death myocardial infarction and stroke in high risk patients ». 2002. Br. Med. J. , vol. 324, p. 71-86.

9. Les contraceptifs hormonaux oraux

- * Chez la femme fumeuse, augmentation de la clairance de l'éthinylestradiol.
- * Pas de conséquence de la fumée de tabac sur l'efficacité contraceptive des progestatifs.
- * Les oestrogènes modifient divers paramètres de coagulation entraînant un état d'hypercoagulabilité qui interagit avec une hyperviscosité sanguine induite par le CO de la fumée.

Hermans, Cédric. 2013. « Contraception orale et troubles de l'hémostase ». Le spécialiste . En ligne. < <http://www.lespecialiste-despecialist.be>>.
Consulté le 17 août 2013.

10. Divers

- * **Antipaludéens**
- * **Irinotécan** (Campto) et **erlotinib** (Tarceva)
- * **Infliximab** (Remicade)

Mc Cauliffe, D.P. et A. Wozniacka. 2005. « Optimal use of antimalarials in treating cutaneous lupus erythematosus ». Am. J. Clin. Dermatol. , vol. 6, no 1, p. 1-11.

Vanderbol, J.M. et al. 2007. « Cigarette smoking irinotecan treatment : pharmacokinetics interaction and effects on neutropenia ». J. Clin. Oncol. , vol. 25, no 19, p. 2719-2726.

4. Interactions avec les médicaments d'aide à l'arrêt

1. La nicotine médicamenteuse

- * Nicotine de substitution induit le CYP2E1 mais aussi probablement le CYP1A2 qui eux-mêmes induisent des procarcinogènes mais pas de risque si l'utilisation se limite aux 8 à 12 semaines recommandées.

Seaton, M.J. et ES. Vesell. 1993. « Variables affecting nicotine metabolism ». *Pharmac. Ther.* , vol. 60, no 3, p. 461-500.

2. Le bupropion (Zyban , Wellbutrin)

- * bupropion = inhibiteur du CYP2D6 actif sur la dégradation de certains antidépresseurs, neuroleptiques, β bloquants, antiarythmiques et antitussifs: risque de potentialisation de l'effet de ces substances!

3. La varénicline (Champix)

- * varénicline éliminée comme telle à 92% dans les urines

aucune interaction avec les enzymes du cytochrome P450

Conclusions

- * L'interaction fumée de tabac et médicaments est une réalité documentée dans la littérature médicale depuis au moins une quarantaine d'années.
- * L'interaction pharmacodynamique liée à la nicotine avec ses effets neurologiques et cardiovasculaires paraît évidente.
- * L'interaction pharmacocinétique est plus complexe.
- * Nombreuses études très détaillées à propos des mécanismes in vivo mais données relatives aux complications cliniques font défaut.
- * Littérature apporte peu de recommandations claires par rapport à l'adaptation des posologies de ces diverses molécules souvent associées chez un même fumeur.
- * Tabagisme passif peu étudié .
- * Réalisation d'études cliniques prospectives à propos des interactions entre fumée de tabac et médicaments existants est à l'avenir primordiale.