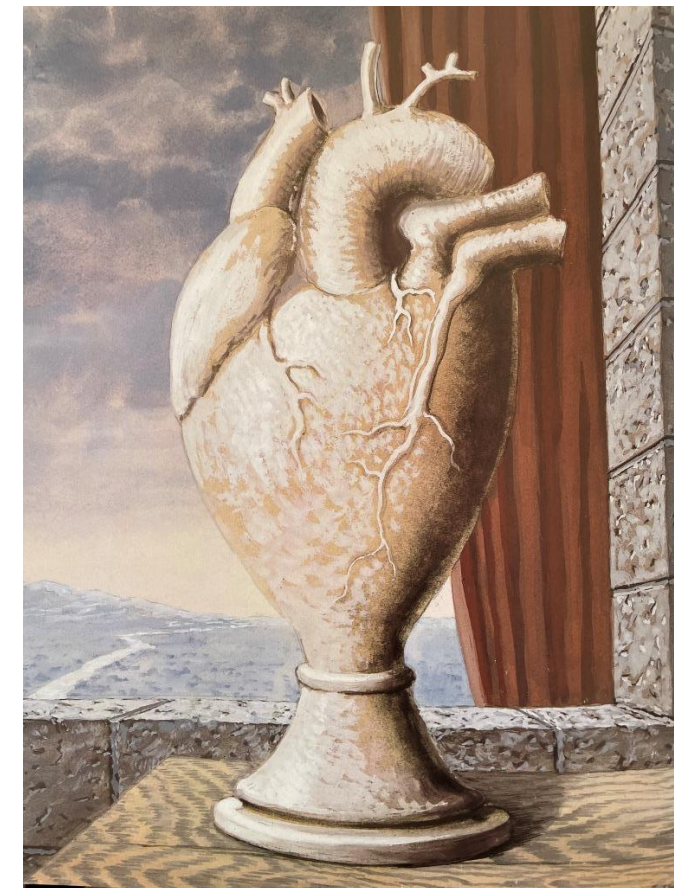




Interactions du tabagisme avec les médicaments cardiovasculaires

Daniel THOMAS



Magritte - *Sac à malices*

Déclaration de liens d'intérêts des trois dernières années:

Participation comme conférencier à des réunions organisées par les *laboratoires Pfizer*



Interactions du tabagisme avec les médicaments CV

Préambule

- Méconnues des médecins

- Analyse de la littérature

Evoquées de façon ancienne

Bachman K et al. Smoking and warfarin disposition. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1979; 25: 309-15

Miller LG et al. Effects of Cigarette Smoking on Clinical Pharmacokinetics and Clinical Pharmacodynamics. Clinical Pharmacokinetics 1989;17:88-108

Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. Clin Pharmacokinet 1999 Jun;36(6):425-38.

Beaucoup de données théoriques *mécanistiques*

Manque d'*études cliniques* de qualité

Données « reprises » dans des « tableaux non actualisés » et sans citer les sources

- Incidence en *pratique clinique* pas toujours évidente



Classes thérapeutiques cardiovasculaires « *potentiellement* » impactées par le tabagisme

Anticoagulants: *Warfarine*

Antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de $P2Y_{12}^*$:
Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor

Bêta-bloquants: *Propranolol*

Antiarythmiques: *Flecaïnide, Mexiletine*

**Récepteur membranaire dont la stimulation favorise l'agrégation des plaquettes sanguines*

Deux modalités d'interactions

Interactions **pharmacodynamiques**

Impact du tabagisme **sur les effets propres** du médicament
en termes d'**activité** et de **tolérance**

*...dépendent essentiellement de la **nicotine***

Interactions **pharmacocinétiques +++**

Impact du tabagisme **sur la biodisponibilité** du médicament
(*son **devenir dans l'organisme** selon l'impact sur son absorption, son métabolisme et son élimination*)

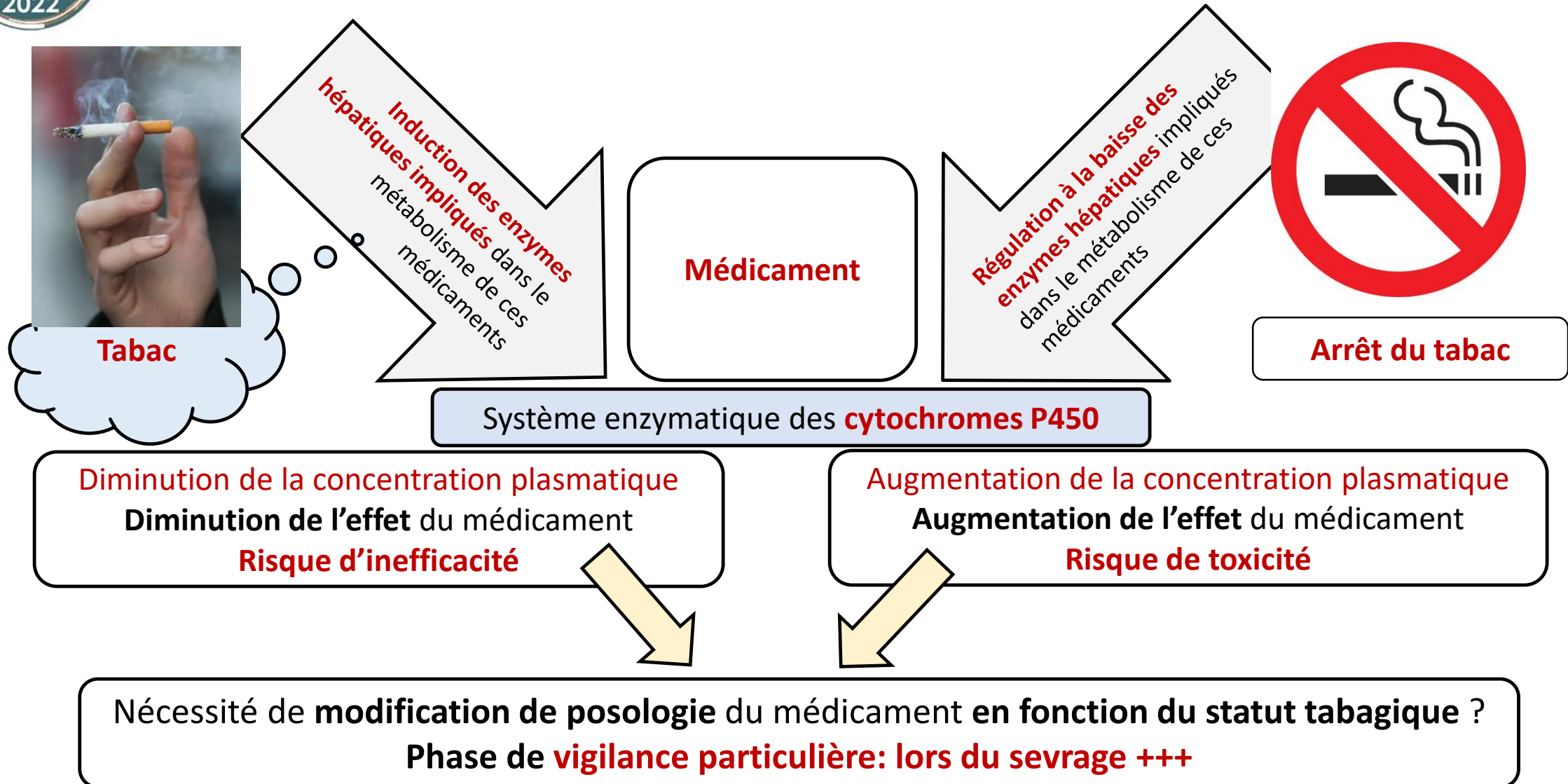
*...indépendantes de la **nicotine***

*...dépendent des **hydrocarbures aromatiques polycycliques***

Chez le fumeur, les **effets** du médicament peuvent être:

- soit **augmentés** (conversion d'un médicament en un métabolite actif)
- soit, le plus souvent, **diminués** (métabolisation hépatique, augmentation de la clairance du médicament)

Interactions **pharmacocinétiques** par induction enzymatique



Interaction avec les anticoagulants antivitamines K (AVK)

Warfarine (Coumadine®) (le plus étudié)

Métabolisme hépatique: **système enzymatique du cytochrome P450 (CYP):**

induction enzymatique notamment du CYP1A2 et **CYP2C9**, avec une **augmentation de la clearance de l'AVK**

- Moindre activité de l'AVK chez les fumeurs avec **nécessité d'une posologie supérieure ?**
- **Augmentation de l'INR lors du sevrage tabagique avec risque hémorragique?** (Colucci VG et al. Ann Pharmacother 2001)
- Incidence sur la pratique clinique? (Jordan SD et al. J Pharm Pract 2014)

Revue d'**études observationnelles** transversales:

Chez les fumeurs **nécessité d'une augmentation de 13.21% de la dose de warfarine** (IC 95%, 8.59% - 17.83%; $p < 0,001$)

Nathisuwan S et al. Chest 2011; 139: 1130-39

Bien corrélé avec **une étude expérimentale** en cross-over

Bachman K et al.. Clin Pharm Therap. 1979; 25: 309-15

Implication: surveillance plus rapprochée de l'INR chez les fumeurs et tout particulièrement à l'arrêt du tabac

Interaction avec les anticoagulants antivitamines K (AVK)

TTR (*Time in Therapeutic Range*) : la durée (en %) dans la cible thérapeutique (INR entre 2 et 3)
corrélée aux accidents thrombotiques et hémorragiques

Score **SAMe TT 2 R 2** permettrait de prédire la **réponse thérapeutique aux AVK** en terme de durée du TTR

Acronym	Definitions	Points
S	Sex (female)	1
A	Age (less than 60 years)	1
M	Medical history*	1
e		
T	Treatment (interacting Rx eg. <u>amiodarone</u> for rhythm control)	1
T	Tobacco use (within 2 years)	2
R	Race (non Caucasian)	2
Maximum points		8

0–1 Bonne réponse

≥2 mauvaise réponse

De Caterina R et al. Thromb Haemost 2013

Apostolakis S et al. Chest 2013

Lip GYH et al. Chest 2014

Tabagisme



*2 parmi : hypertension, diabète, IDM, AOMI, insuffisance cardiaque, AVC, maladie pulmonaire, maladie rénale ou hépatique

Score SAMe TT 2 R 2 **non validé par d'autres études**

Williams BJ et al. J Am Heart Assoc. 2017;6:e006669

NB 1: **pas de recommandations sur le tabac dans le RCP de la warfarine, ni dans le dossier AVK de la HAS ou d'Ameli**
https://www.has-sante.fr/jcms/c_2851086/fr/les-anticoagulants-oraux
<https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-les-differents-medicaments/anticoagulants>

NB 2: les AVK sont beaucoup moins utilisés, au profit des anticoagulants oraux directs (AOD)
Pas de données sur interactions AOD-Tabac

Interaction **cannabis** avec les anticoagulants antivitamines K ?

Lopera V et al. Clinical Relevance of Drug Interactions with Cannabis:

A Systematic Review J Clin Med 2022; 11: 1154

Pas d'études. Uniquement des **cas cliniques** (dont un avec le cannabidiol*)



Table 3. Interactions between cannabis and drugs.

Drug	Severity	Probability	Mechanism	Comments and Recommendations ^a
LEVEL 1				
Warfarin [12–15]	Severe	Probable	CYP2CP inhibition	No clinical trials were found; nevertheless, 4 case reports were found, where the INR, whose therapeutic range was between 2 and 3, increased to 6.9 ^b, 4.6 ^b, 7.2 ^b, 11.6 ^b with the concomitant administration of CBD in the first case and with inhaled cannabis (recreational) in the three other cases. Symptoms such as gastrointestinal bleeding were observed. The use of cannabis with warfarin could be contraindicated. If necessary, adjust warfarin dosage and closely monitor the patient's INR. Advise the patient to avoid using cannabis recreationally.

CYP2CP **inhibition**

Augmentation de l'INR

**Complications
hémorragiques**

*Grayson L et al. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018; 9: 10.

Damkier P et al. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2019; 124: 28–31.

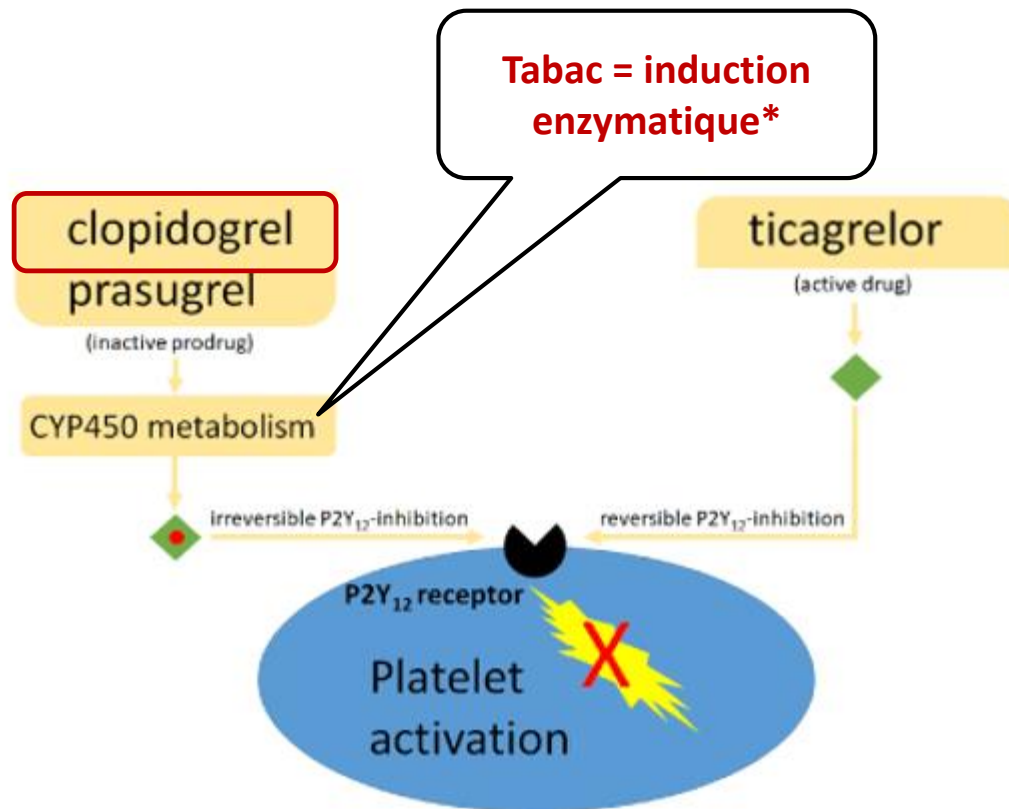
Hsu A, Painter NA. *J Pharm Pract* 2019; 33: 915-8.

Yamreudeewong W et al. *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1347-53

Interactions avec les antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de P2Y₁₂

(P2Y₁₂ = récepteur plaquettaire à l'ADP, dont la stimulation favorise l'agrégation des plaquettes sanguines)

Fixation des antiagrégants plaquettaires sur ce récepteur P2Y₁₂ permet une **inhibition de l'agrégation plaquettaire**



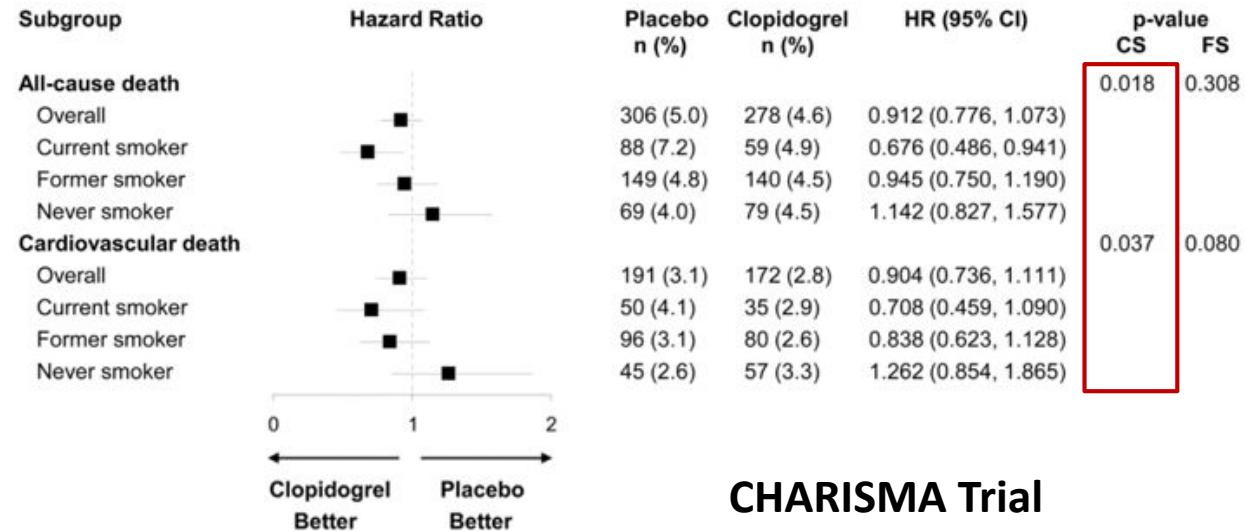
La tabac **augmente la conversion du clopidogrel en son métabolite actif**, renforçant ainsi son effet antiplaquettaire

Le traitement par **clopidogrel** chez les fumeurs est associé à une **inhibition plaquettaire accrue** par rapport aux non-fumeurs

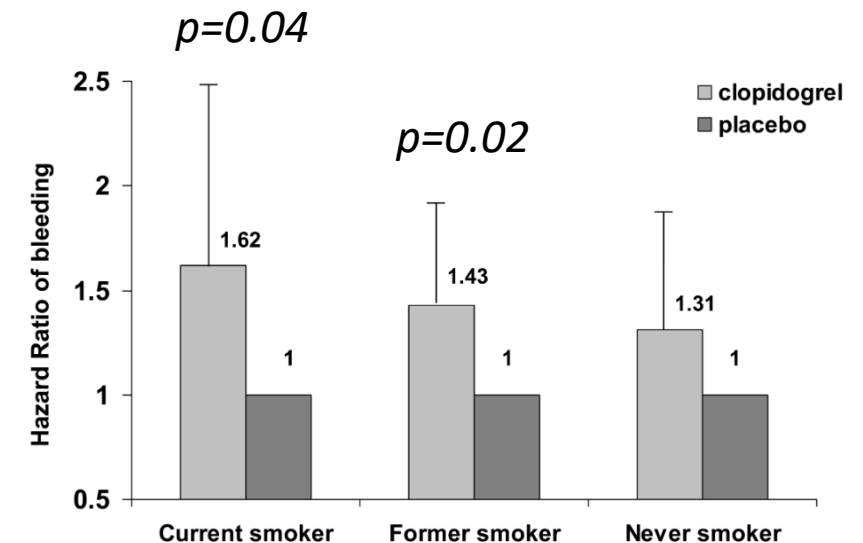
*Le **métabolite actif** est formé principalement par le **CYP2C19** avec des contributions d'autres enzymes CYP, notamment les **CYP1A2**, CYP2B6 et CYP3A4

Bliden KP et al. J Am Coll Cardiol 2008;52:531-3

Interactions avec les antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de P2Y₁₂



12152 patients à haut risque CV sous aspirine
Randomisés clopidogrel 75 mg/d vs. placebo



Clopidogrel = réduction de la mortalité toutes causes chez les fumeurs, mais pas chez les non-fumeurs ou les ex-fumeurs
Et moindre mortalité CV chez les fumeurs vs. non- et ex-fumeurs

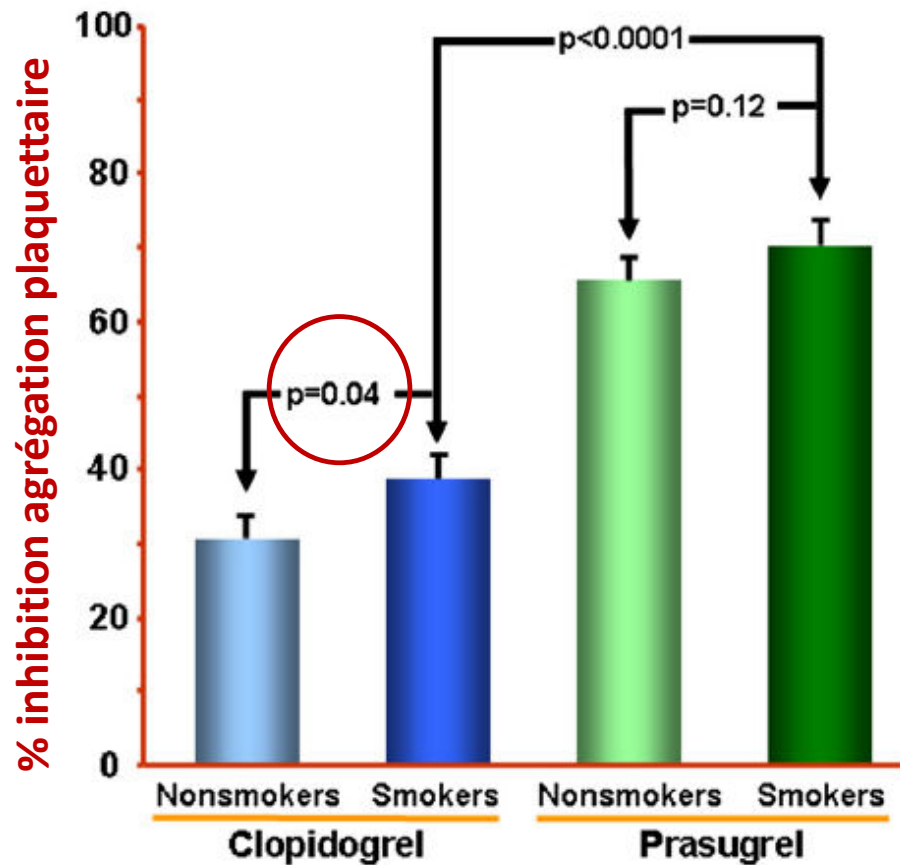
Limites de cette étude +++

- Analyse post-hoc
- Statut de fumeur « déclaratif »
- Pas de données de suivi du statut tabagique sur les 28 mois
- Pas de données objectives sur le niveau d'anti-agrégation plaquettaire

Clopidogrel = augmentation significative des saignements sévères ou modérés chez les fumeurs et les ex-fumeurs

Berger JS et al. Circulation. 2009; 120: 2337-44

Interactions avec les antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de P2Y₁₂



PARADOX Study

Etude prospective, randomisée, en double aveugle, avec double placebo, cross-over

Avec **clopidogrel** (75mg) ou **prasugrel** (10mg)

110 patients coronariens stables sous aspirine (54 Fumeurs; 56NF)

Statut de fumeur contrôlé par cotinine urinaire

Clopidogrel

Inhibition plaquettaire significativement plus importante chez les fumeurs que chez les non-fumeurs

Prasugrel

Pas de différence significative entre fumeurs et non-fumeurs

Inhibition plus importante sous prasugrel que sous clopidogrel chez les fumeurs

Pas de d'événements hémorragiques significatifs

Gurbel PA et al. J Am Coll Cardiol 2013;62:505-12

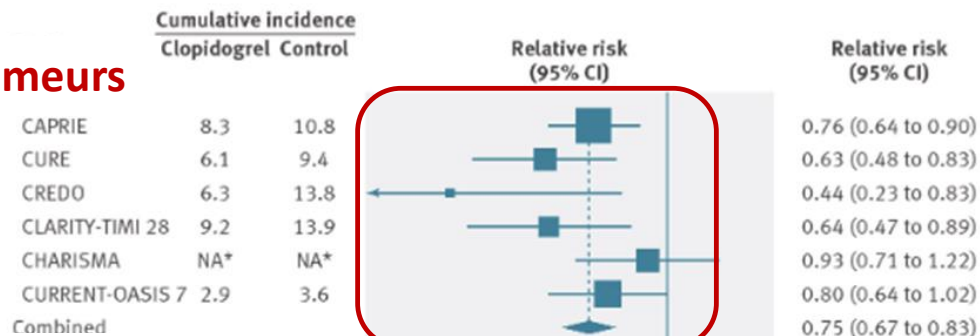
Interactions avec les antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de P2Y₁₂

Revue systématique avec méta-analyse des essais randomisés

Réduction du critère composite (décès, IDM, AVC)

Clopidogrel: 25 % chez les fumeurs et 8% chez les non-fumeurs

fumeurs

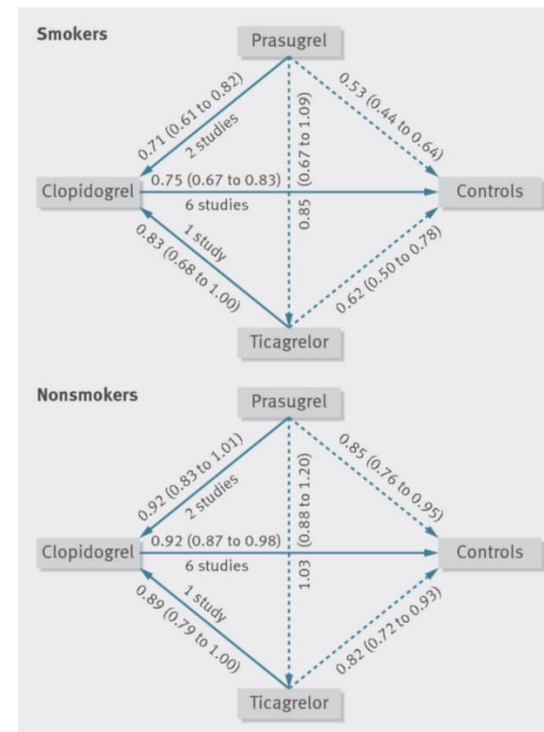


non-fumeurs

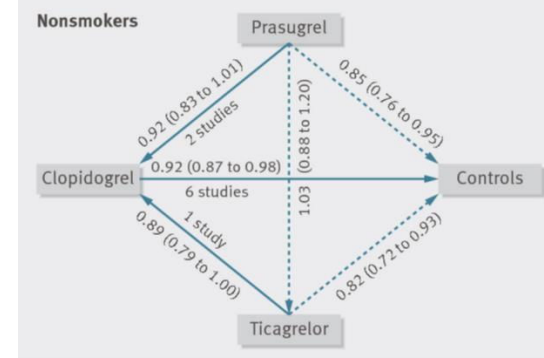


Le risque hémorragique ne semble accru chez les fumeurs que pour le clopidogrel (CHARISMA)

fumeurs



non-fumeurs



Réduction (décès, IDM, AVC) par rapport au clopidogrel

Prasugrel: 29% chez les fumeurs

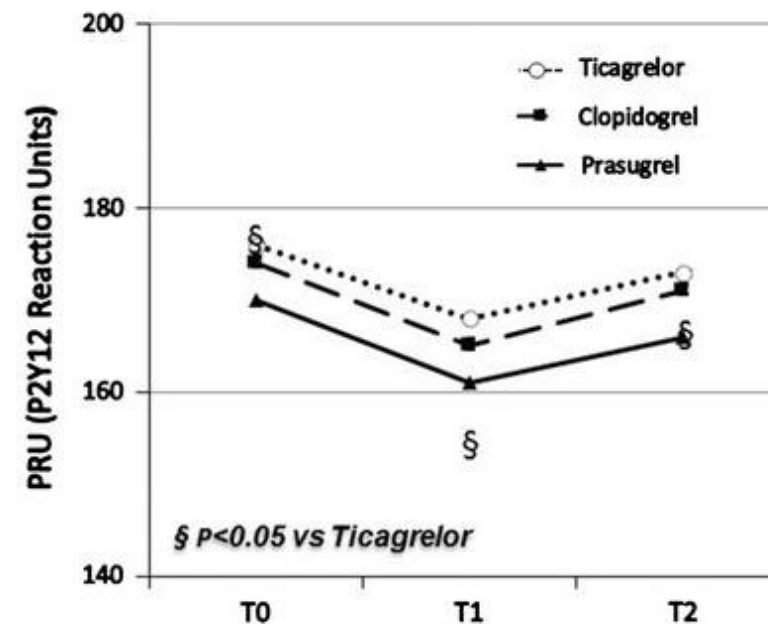
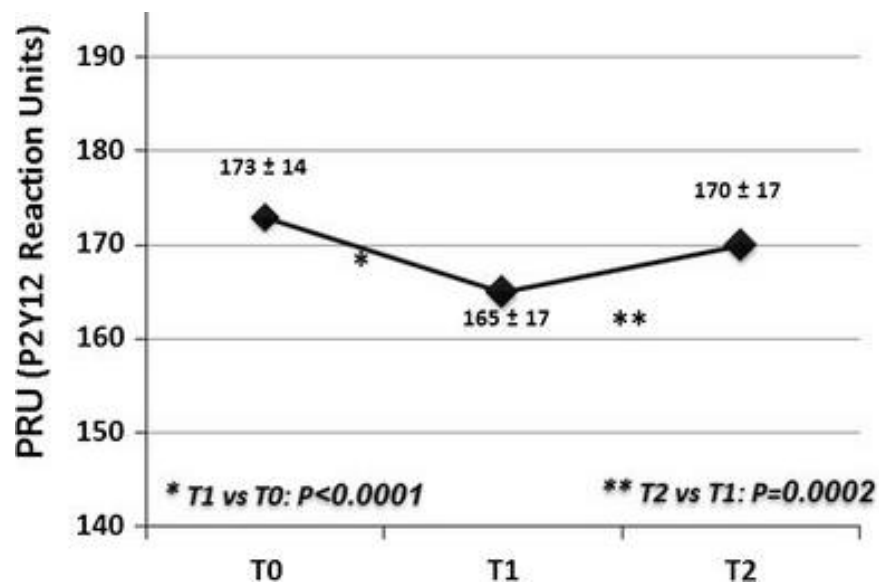
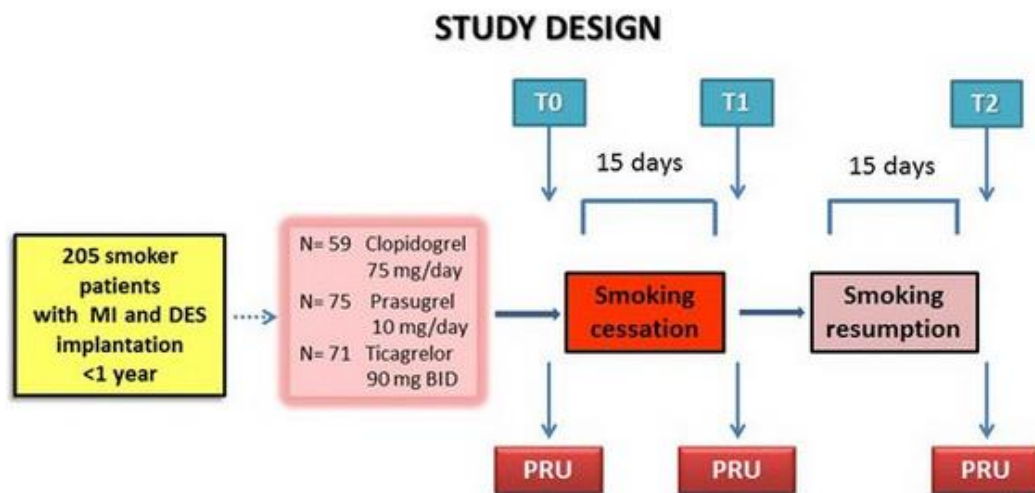
vs 8% chez les non-fumeurs

Ticagrelor: 17 % chez les fumeurs

vs 11% chez les non-fumeurs

Gagne JJ et al. BMJ 2013;347:f5307

Interactions avec les antiagrégants plaquettaires, inhibiteurs de P2Y₁₂



Le tabagisme **influence faiblement** l'effet antiagrégant des inhibiteurs de P2Y₁₂, quel que soit le type d'agent antiplaquettaire

« *Cette interaction apparait modeste et peu susceptible de se traduire par des effets cliniques* »

Patti G et al. J Thromb Thrombolysis 2016;41:648-53.

Autres interactions

Bêta-bloquants

Interaction pharmacodynamique: action sympathique de la nicotine limitant l'effet bêta-bloquant chez les patients coronariens, hypertendus.

Interaction pharmacocinétique: propranolol induction enzymatique par le tabac de CYP1A2 and CYP2D6

Table 3 Plasma concentrations of propranolol (ng/ml) and atenolol (μg/ml)

	Smoking	No smoking
Propranolol (n = 9)	88.6 ± 52.7	118.3 ± 49.2
Atenolol (n = 8)	0.76 ± 0.33	0.64 ± 0.37

Masubuchi Y et al. *Drug Metab Dispos.* 1994;22:909-15

Fox K et al. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;17(Suppl 1):92S-3S

En pratique: éviter les BB à fort métabolisme hépatique: propranolol, labétolol, métoprolol
Préférer l'utilisation des BB hydrosolubles (aténolol, betaxolol)

Antiarythmiques

Flecainide: induction enzymatique par le tabac de CYP1A2 et CYP2D6

Clairance augmentée de 50%

Les fumeurs ont *théoriquement* besoin d'une posologie supérieure à celle des non-fumeurs

Holtzman JL et al. *Clin Pharm Therap* 1989; 46: 1-8

Mexilétine: induction enzymatique par le tabac de CYP1A2

Grech-Bélanger O et al. *Clin Pharm Therap* 1985; 37: 638-43

Nakajima M et al. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 46: 55-62



Même l'industrie du tabac s'intéresse à ce sujet !... ...*pour faire la promotion de son tabac chauffé*

Toxicology Reports 7 (2020) 1480–1486

Contents lists available at ScienceDirect

Toxicology Reports

journal homepage: www.elsevier.com/locate/toxrep



“...quitting can also be **associated with undesirable short-term physiological effects** that are less well-known” 🐱🤔

Impact of switching to a heat-not-burn tobacco product on CYP1A2 activity

Angela van der Plas*, Sandrine Pouly, Nicolas Blanc, Christelle Haziza, Guillaume de La Bourdonnaye, Bjorn Titz, Julia Hoeng, Nikolai V. Ivanov, Brindusa Taranu, Annie Heremans

PMI R&D, Philip Morris Products S.A., Quai Jeanrenaud 5, CH-2000 Neuchâtel, Switzerland



PHILIP MORRIS



“Conclusions: étant donné que *l'arrêt du tabac et le passage à la cigarette électronique ou au THS semblent avoir des effets similaires sur l'activité du CYP1A2*, les *mêmes mesures prises pour les patients traités avec des médicaments à index thérapeutique étroit qui sont métabolisés par le CYP1A2 et qui arrêtent de fumer devraient être recommandées pour ceux qui passent aux produits à réduction de risque* »

van der Plas A et al. Toxicology Reports 2020; 7: 1480-6

Interactions du tabagisme avec les **médicaments CV**

A retenir

Des données parcellaires et fragiles

Les traitements CV ne sont pas les plus concernés par ces interactions avec le tabac
Ces interactions ne sont souvent pas ou insuffisamment documentées

L'impact du tabagisme devrait être spécifiquement et correctement étudié
et analysé dans les essais cliniques de nouveaux médicaments

Et, si justifiées, introduire précautions et mises en garde dans les RCP et AMM?

En pratique et en fonction des connaissances actuelles:

Les effets, en dehors du cas des AVK, semblent relativement limités

L'initiation de la plupart des traitements peut se faire avec les posologies habituelles

Une **vigilance particulière** est néanmoins souhaitable:

- pour les traitements à faible marge thérapeutique ou à risque spécifique (AVK),
- avec parfois nécessité d'une adaptation secondaire de posologie,
- en particulier **au moment du sevrage** (ou à la reprise du tabac)



Fernand Léger

Merci pour votre attention