



INTERACTIONS TABAC ET MÉDICAMENTS PSYCHOTROPES

Dr Nicolas GAMBIER

Service de Pharmacologie Clinique-Toxicologie, CHRU de Nancy

Faculté de Médecine de Nancy

Dijon 24 et 25 novembre 2022

16^e Congrès de la Société Francophone de Tabacologie



« JE DÉCLARE N'AVOIR AUCUN LIEN D'INTÉRÊT AVEC
L'INDUSTRIE DU TABAC, DE L'ALCOOL ET DES JEUX, AINSI
QUE L'INDUSTRIE DE LA CIGARETTE ÉLECTRONIQUE »

TABAC

2020 en France...

- > 30% 18-75 ans fument et > 25% quotidiennement => qqs millions de personnes (*et de médicaments*)
- Patients souffrants de pathologies psychiatriques +++

Risques

- **Tabac** = 1^{ère} cause de mortalité évitable
 - Cancers (poumon, voies aérodigestives supérieures, vessie...)
 - Risque cardiovasculaire (infarctus, AVC, artérites MI...)
 - Maladies respiratoires (BPCO, asthme, bronchite, pneumonie...)
 - Diabète T2, PR...
- Grossesse
- Dépendance
- **Médicaments...**

Nombreuses études...



Smoking cessation and drug interaction. Helle Karkov Lindberg Madsen et al. Ugeskr Laeger. 2022; 184.

Quid interactions médicamenteuses et tabac?

INTERACTIONS MÉDICAMENTS / TABAC



<https://lejournallcnrs.fr/diaporamas/icebergs-la-face-cachee-des-geants-des-glaces>

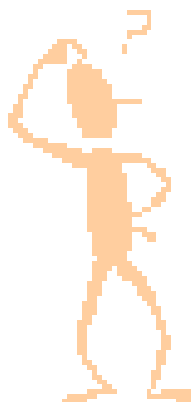
« Interaction ordre **Pharmacodynamique** »

*Etude des effets pharmacologiques
des Médicaments sur l'organisme*

« Interaction ordre **Pharmacocinétique** »

*La pharmacocinétique envisage l'action
de l'organisme sur le médicament*

INTERACTIONS MÉDICAMENTS / TABAC



**Quels
médicaments?**

Quelles études?

Conséquences?



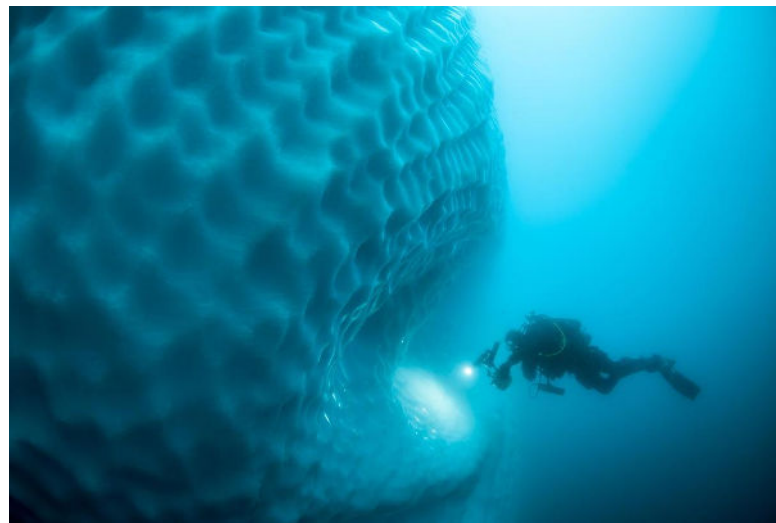
Dessin de Willy Stöwer, un peintre de marine allemand, sur la catastrophe du Titanic

INTERACTIONS MÉDICAMENTS / TABAC



« Interaction ordre Pharmacodynamique »
Surveillance clinique +++

« Interaction ordre Pharmacocinétique »



Absorption *A*
Distribution *D*
Métabolisme *M*
Élimination *E*

**Suivi Thérapeutique
Pharmacologique**

TABAC

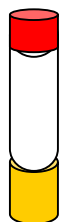
Composition

Fumée cigarette > 4000 substances

- *Phase gazeuse*: CO, benzène, ammoniac...
- *Phase particulaire*: Nicotine, métaux lourds, goudrons...

Interaction pharmacodynamique +++

Potentialiser / **Antagoniser**



Interaction pharmacocinétique

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Métabolisme => **Induction +++ (P450 1A2)**

Diminution [] sanguine

**Diminution Efficacité
Médicament**



Thèse de Doctorat Frédéric Ebner Université de Nantes 23 03 2017

TABAC

Composition

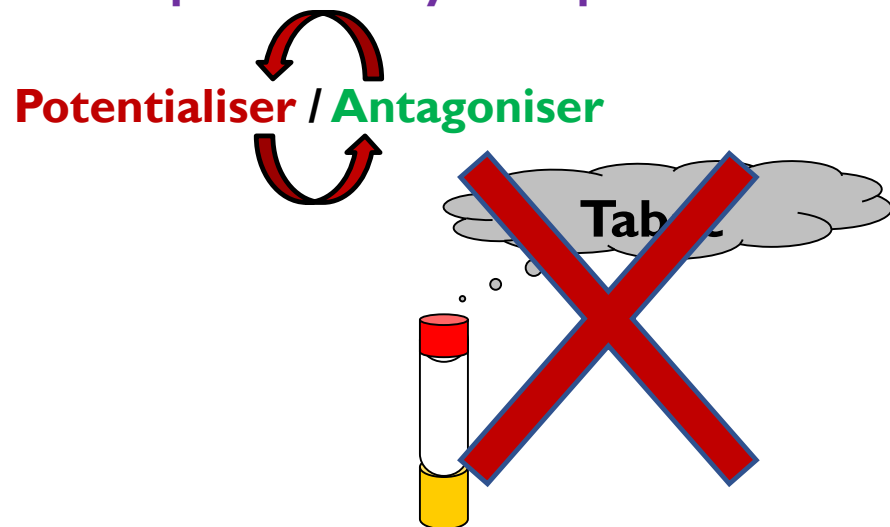
Fumée cigarette > 4000 substances

- Phase gazeuse: CO, benzène, ammoniac...
- Phase particulaire: Nicotine, métaux lourds, goudrons...



Thèse de Doctorat Frédéric Ebner Université de Nantes 23 03 2017

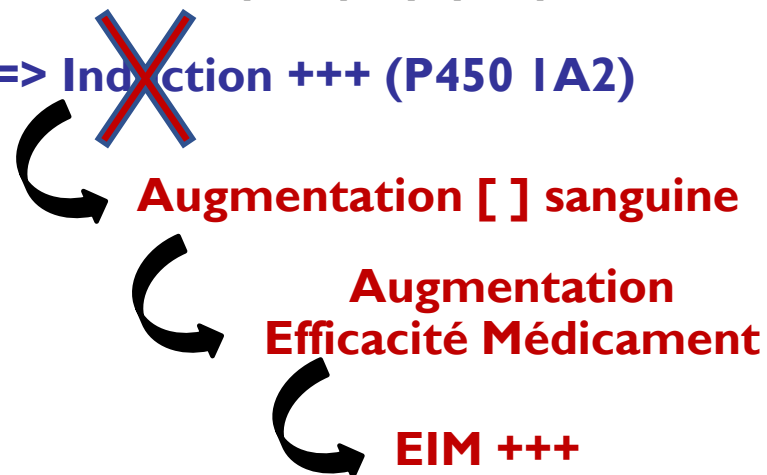
Interaction pharmacodynamique +++



Interaction pharmacocinétique

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Métabolisme => Induction +++ (P450 1A2)



INTERACTIONS

Pharmacodynamique Nicotine

- **Effets neurovégétatifs**
 - ↑ PA, tachycardie, vasoconstriction, polypnée, nausées, diarrhées, ↑ sécrétion gastrique...
- **SNC**
 - Psychostimulant
 - Vigilance, Attention, Concentration



Smoking cessation and drug interaction. Helle Karkov Lindberg Madsen et al. Ugeskr Laeger. 2022; 184. J. FARVER

Psychotropes

Pharmacocinétique CYP1A2...

- **Substrats**
 - > 190 PA
 - > 60 PA +/- impactés sevrage
 - Theophylline
 - Caféine => Li⁺
 - Induction max > 10 cigarettes/24h
Effet 5 cig/24h?
- **Sevrage**
 - 2-3 jours...



> Drug Metab Rev. 2021 Feb;53(1):30-44. doi: 10.1080/03602532.2020.1859528. Epub 2021 Jan 4.

CYP1A2 and tobacco interaction: a major pharmacokinetic challenge during smoking cessation

Malcolm Barrangou-Pouey-Darlas¹, Marylène Guerlais¹, Edouard-Jules Laforgue^{1 2 3}, Ronan Bellouard¹, Marion Istvan¹, Pascale Chauvin⁴, Jean-Yves Guillet⁴, Pascale Jolliet^{1 3}, Matthieu Gregoire^{1 5}, Caroline Victorri-Vigneau^{1 3}

QUELS MÉDICAMENTS?

Antidépresseurs

Pharmacocinétique

• ADT

- **Amitriptyline, Nortriptyline**: 5 études / 8 pas d'effets significatifs (3 études avec concentrations > 20-30%)
- **Imipramine**: [] > 45-55 %
- **Doxepin**: pas de différence
- **Clomipramine**: Surdosage après sevrage brutal. Confusion, agitation, pas troubles ECG...

*Peu ou pas d'effets cliniques significatifs
Surveillance médicale (ajustement posologique
efficacité/tolérance) Et STP si besoin...*

Review > *Acta Neuropsychiatr.* 2022 Feb;34(1):1-9. doi: 10.1017/neu.2021.28. Epub 2021 Sep 9.

The effect of smoking on the plasma concentration of tricyclic antidepressants: a systematic review

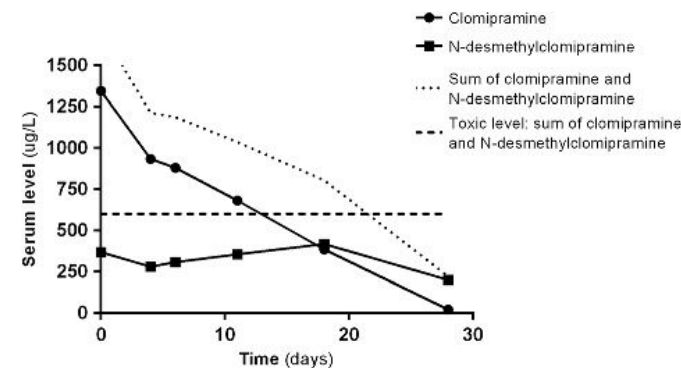
Nicklas Hasselblad Lundström¹, Nikolaj K Holgersen¹, Maija Bruun Haastруп^{1, 2}

Case Reports > *J Clin Psychopharmacol.* 2018 Aug;38(4):389-391.

doi: 10.1097/JCP.0000000000000896.

Clomipramine Toxicity in a CYP 2D6 Poor Metabolizer Patient Who Suddenly Stopped Smoking

Corine de Jong¹, Irene Drubbel, Sina Roelfs, Ankie Harmsze



QUELS MÉDICAMENTS?

Antidépresseurs

Pharmacocinétique

- **ISRS**

- **Fluvoxamine:**

- Métabolisme CYP2D6 et CYP1A2? Inhibiteur CYP1A2
 - Diminution de l'ASC et Cmax chez les F.
 - $T_{1/2}$ vie non modifié?

Comparative Study > Clin Pharmacol Ther. 1995 Oct;58(4):399-403.
doi: 10.1016/0009-9236(95)90052-7.

Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans

O Spigset¹, L Carleborg, K Hedenmalm, R Dahlqvist

- **IRSNA**

Surveillance clinique

- **Duloxétine (CYP2D6/1A2)**

- Posologie +++ vs NF et Concentrations --- vs NF

> J Clin Psychiatry. 2018 Sep 4;79(5):17m12086. doi: 10.4088/JCP.17m12086.

Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism

Marc Augustin^{1,2}, Georgios Schoretsanitis^{2,3}, Christoph Hiemke⁴, Gerhard Gründer⁵, Ekkehard Haen⁶, Michael Paulzen^{2,7}



Surveillance clinique +++ STP si besoin...
Si tabac ou sevrage Informations patients +++

SC surdosage: somnolence, tachycardie, Synd Sero., convulsions, nausées, vomissements...

QUELS MÉDICAMENTS?

Benzodiazépines

Hypnotiques

- **Zolpidem**

- Contribution CYP1A2
- Impact infra-clinique?

Surveillance clinique
Adaptation posologique

Pharmacocinétique

Clinical Trial > J Clin Pharmacol. 2002 Oct;42(10):1142-6. doi: 10.1177/009127002401382623.

Zolpidem pharmacokinetic properties in young females: influence of smoking and oral contraceptive use

Joel O Olubodun ¹, Hermann R Ochs, Volker Trüten, Arno Klein, Lisa L von Moltke, Jerold S Harmatz, Richard I Shader, David J Greenblatt

Autres benzodiazépines

- **Nicotine**

- Effet **excitant** de la nicotine au niveau du SNC

- **Benzodiazépines**

- Effets **inhibiteurs** du SNC (R GABA-A)
 - Effets sédatif et hypnogène
 - Effet anxiolytique
 - Effet anticonvulsivant
 - Effet amnésiant

Surveillance clinique

Pharmacodynamique

QUELS MÉDICAMENTS?

Antipsychotiques

Antipsychotiques

- Pharmacodynamique: Diminution effet sédatif
- Pharmacocinétique: Diminution ASC, Cmax

Surveillance clinique (Hypotension, confusion, somnolence...)

Antipsychotiques 2ème génération

- Clozapine
- Olanzapine



- Surveillance clinique +++
- STP +++

Molécule	Métabolisation
Chlorpromazine	Hépatique +++
Halopéridol	Hépatique +++
Sulpiride	Faible
Zuclopenthixol	CYP 2D6
Loxapine	Hépatique
Pimozide	CYP 3A4
Clozapine	CYP 1A2
Olanzapine	CYP 1A2 et CYP 2D6
Risperidone	CYP 2D6
Quétiapine	CYP 3A4
Aripiprazole	CYP 3A4 et 2D6
Palipéridone (métabolite actif de la rispéridone)	Très peu métabolisé

CNPM (Pharmacomedicale.org)

VIDAL
Pharmaco

Médicament, parapharmacie, Indication, VIDAL Reco, etc...

Accueil > Recherche > OLANZAPINE ACCORD 10 mg cp enr

MONOGRAPHIE

Formes et présentations
Composition
Indications
Posologie et mode d'administration
Contre-indications
Mises en garde et précautions d'emploi
Interactions
Fertilité / grossesse / allaitement
Conduite et utilisation de machines
Effets indésirables
Surdosage

Une dose initiale plus faible (3 mg par jour) n'est pas indiquée de façon systématique mais doit être envisagée chez les patients âgés de 65 ans et plus lorsque des facteurs cliniques le justifient (voir rubrique Mises en garde et précautions d'emploi).

Insuffisance rénale et/ou hépatiques

Une dose initiale plus faible (5 mg par jour) doit être envisagée pour ces patients. En cas d'insuffisance hépatique modérée (cirrhose, Child Pugh de classe A ou B), la dose initiale devra être de 5 mg et sera augmentée avec précaution.

Rumages

La dose initiale et l'intervalle de doses ne nécessitent pas d'adaptation chez les non fumeurs par rapport aux fumeurs. Le métabolisme de l'olanzapine peut être stimulé par le tabagisme. Une surveillance clinique est recommandée et une augmentation de la posologie de l'olanzapine peut être envisagée, si nécessaire (voir rubrique Interactions).

L'existence de plus d'un facteur pouvant ralentir le métabolisme (sexe féminin, sujet âgé, non fumeur) peut justifier une réduction de la dose initiale. Lorsqu'elle est indiquée, l'augmentation posologique sera faite avec précaution chez ces patients (voir rubriques Interactions et Pharmacocinétique).

VIDAL
Pharmaco

Médicament, parapharmacie, Indication, VIDAL Reco, etc...

Accueil > Recherche > CLOZAPINE ARROW 100 mg cp séc

MONOGRAPHIE

Alerte
Formes et présentations
Composition
Indications
Posologie et mode d'administration

et de progestérone ou la progestérone seule) sont des inhibiteurs du CYP 1A2, CYP 3A4 et CYP 2C19. Par conséquent, un ajustement de la posologie de clozapine selon le besoin médical individuel peut être requis lors de l'initiation ou l'arrêt des contraceptifs hormonaux. Comme les concentrations plasmatiques de la clozapine augmentent en cas de prise de caféine et baissent d'environ 50 % au bout de 5 jours d'abstinence de caféine, il peut être nécessaire de modifier la dose de clozapine lorsque le patient consomme de la caféine. En cas d'arrêt brutal du tabac, les concentrations plasmatiques de clozapine peuvent augmenter, entraînant alors une augmentation des effets indésirables.

VIDAL
Pharmaco

Médicament, parapharmacie, Indication, VIDAL Reco, etc...

Accueil > Recherche > XEPLION 100 mg susp inj LP

Pharmacodynamie
Pharmacocinétique
Sécurité préclinique

Tabagisme

D'après des études *in vitro* utilisant des enzymes hépatiques humaines, la palipéridone n'est pas un substrat du CYP1A2 ; le tabagisme ne devrait donc pas avoir d'effet sur la pharmacocinétique de la palipéridone. L'effet du tabagisme sur la pharmacocinétique de la

IL ÉTAIT UNE FOIS...

Description

Patiente 55 ans

Fumeuse: 1 paquet/ jour

Notion de crise épilepsie ~ 15 ans sans récurrence non traitée

Schizophrénie => clozapine depuis plusieurs années, 900 mg/24h, pas de notion de STP

Hydroxyzine, zopiclone...

J0: Hospitalisation => arrêt brutal tabagisme

J10: CS Tabacologie => Dosage Clozapine prescrit

J11: Crises convulsives tonico-cloniques => Urgences

Confirmation EEG

Résolutive après administration clonazépam + début Tt de fond

Biologie Clozapine = 3900 ng/mL Norclozapine = 1490 ng/mL

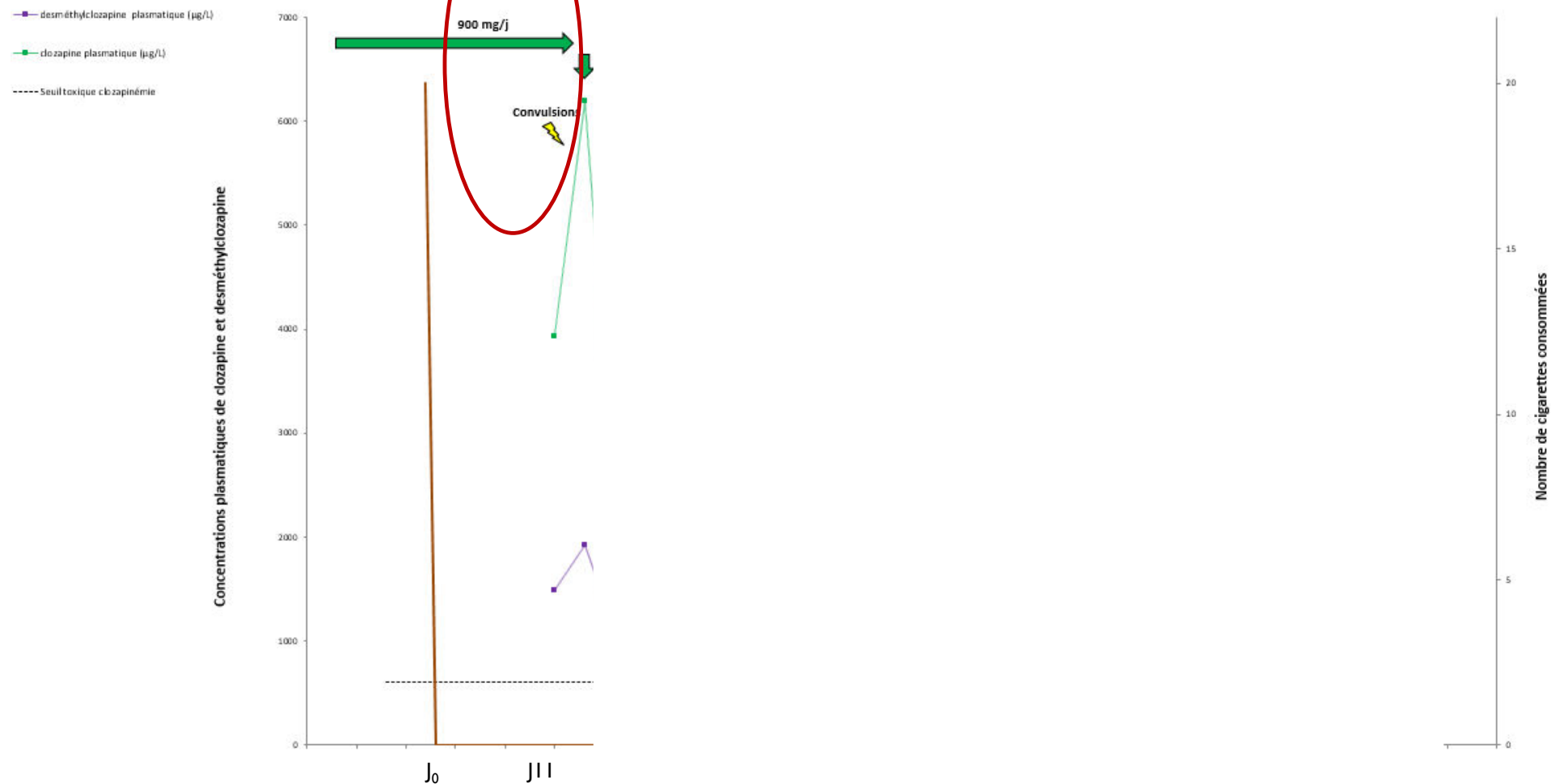
V. ref Clozapine: 350-600 ng/mL

V. Toxiques: 600-1000 ng/mL

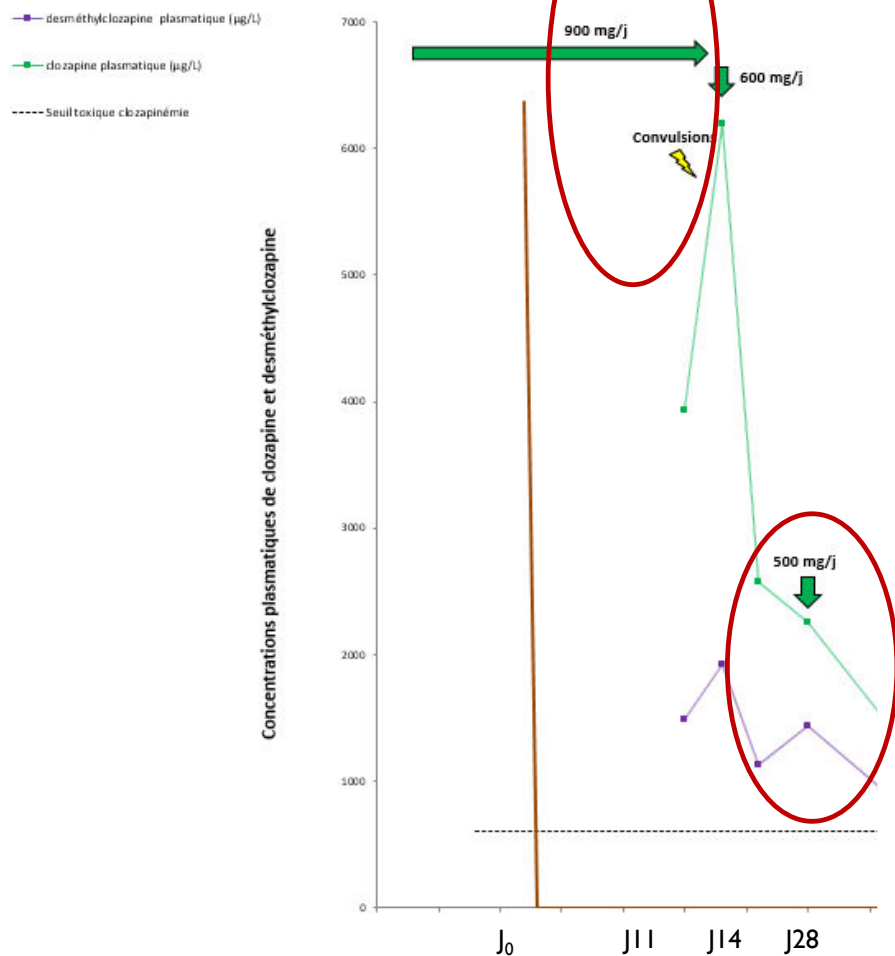
V. létales: 1200 à 5200 ng/mL

Schultz et al. Critical Care. 2020

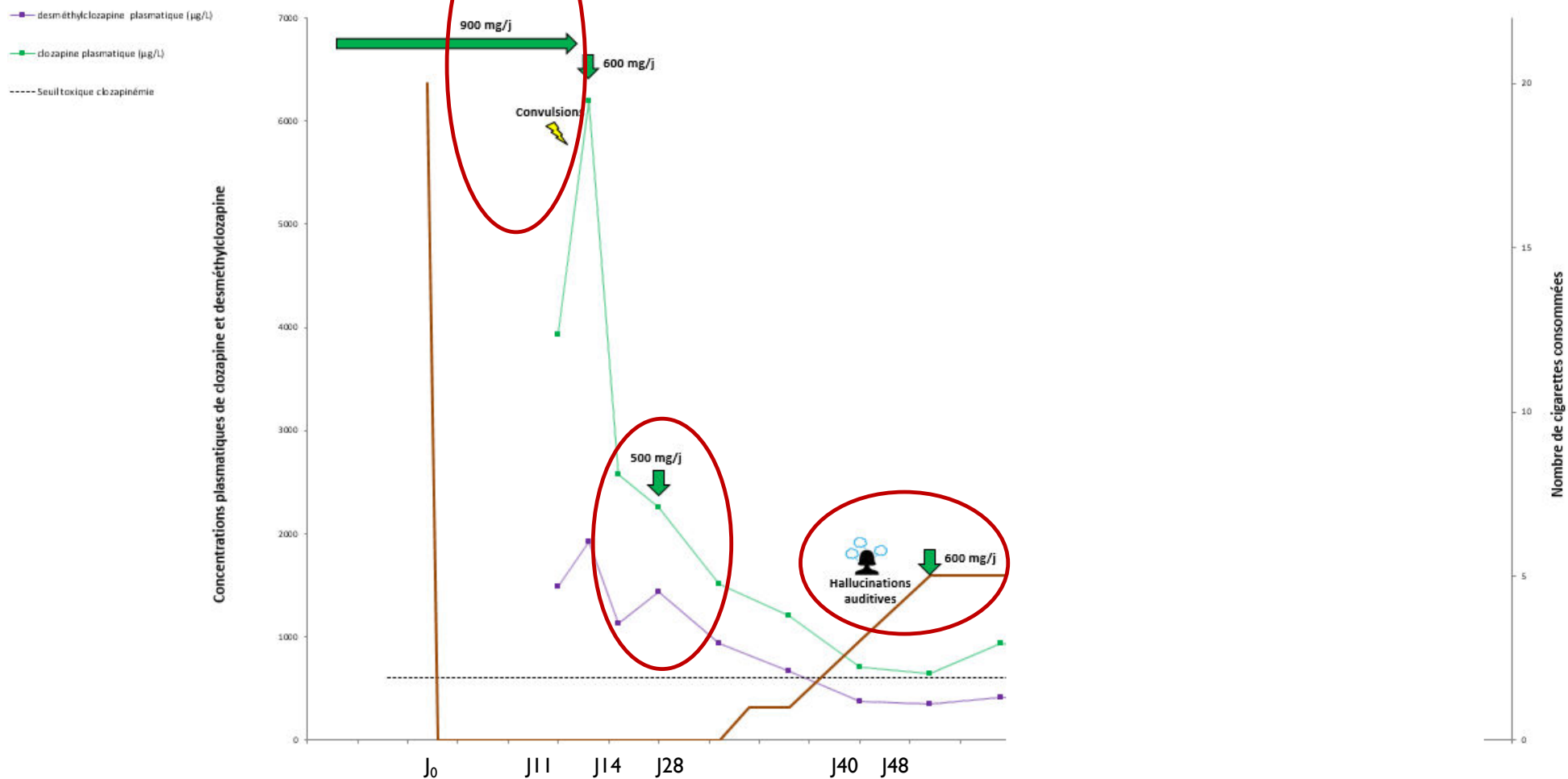
IL ÉTAIT UNE FOIS...



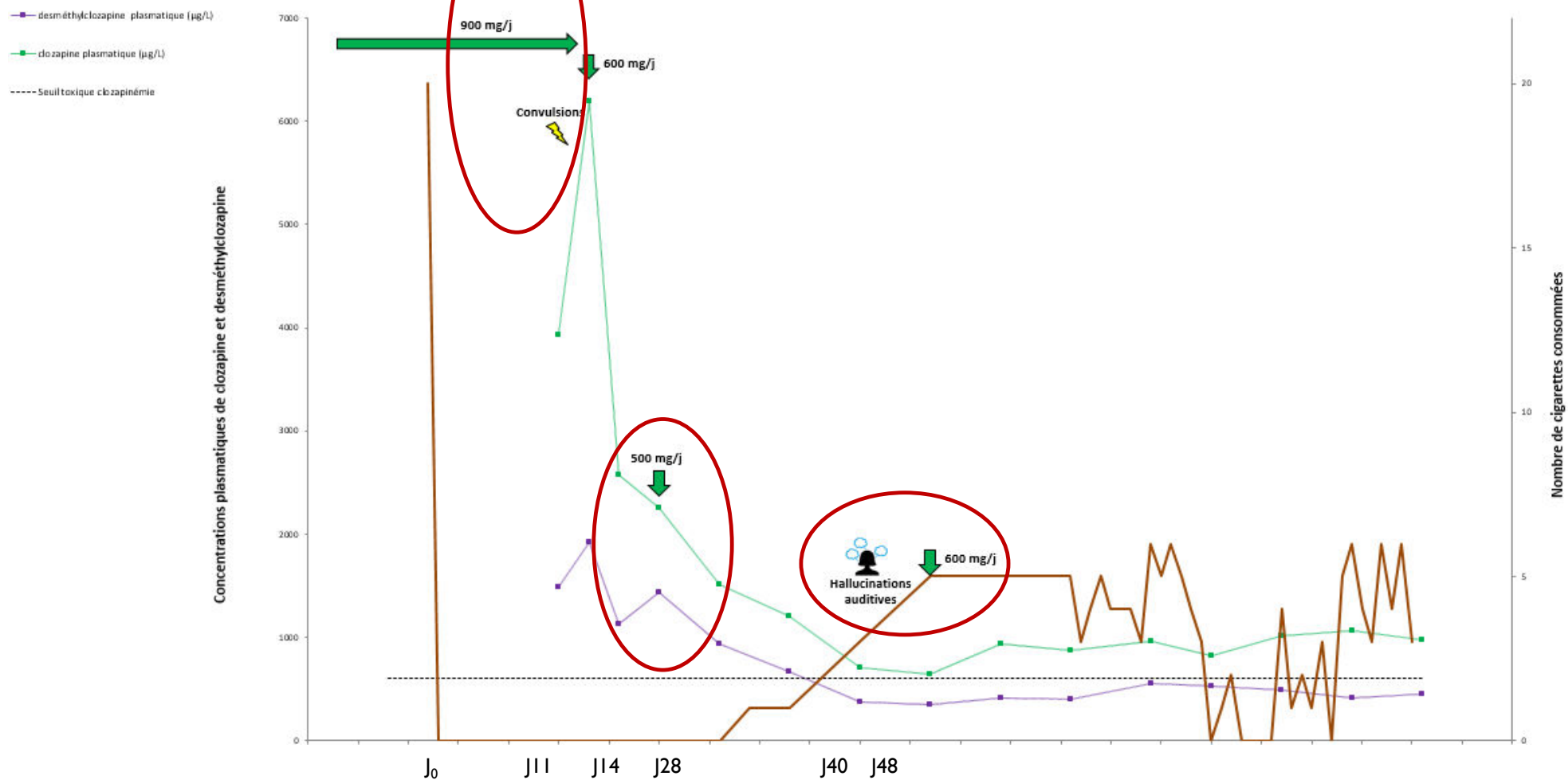
IL ÉTAIT UNE FOIS...



IL ÉTAIT UNE FOIS...



IL ÉTAIT UNE FOIS...



CONCLUSION

Retentissement difficile à apprécier

Peu d'études

Comportement individuel à l'égard de la cigarette très variable

Si sevrage tabagique, prudence avec médicaments à marge thérapeutique étroite (Théophylline) ou impliquant fortement le **CYP1A2**

*Surveillance clinique +++ STP si besoin...
Informations patients +++*



**Clozapine
Duloxetine
Olanzapine
Theophylline....**





Je vous remercie pour votre attention