

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET TABAC

Muriel GAUDONEIX-TAIEB

Texte revu et corrigé à partir du cours du DIU effectué par Madame le Dr Nicole Poisson en 2001

L'environnement, l'hygiène de vie, en particulier les habitudes alimentaires, la consommation de boissons alcoolisées ou caféinées et l'utilisation du tabac, peuvent modifier l'activité et/ou la toxicité de certains médicaments.

De nombreux composants de la fumée du tabac entraînent des modifications pharmacocinétiques et parfois pharmacodynamiques des médicaments pris par les patients fumeurs. L'observation de ces interactions fait régulièrement l'objet de publications, depuis 1967, date de la première étude publiée sur les modifications des effets hémodynamiques du propranolol chez les fumeurs

Dans notre établissement de soins spécialisé en psychiatrie, nous savons depuis longtemps que tabagisme et troubles mentaux vont fréquemment de pair. Les personnes présentant un trouble psychiatrique sont entre deux et dix fois plus nombreuses à fumer que la population générale. Ceci est particulièrement bien démontré en ce qui concerne la schizophrénie et les troubles de l'humeur. Par ailleurs, ces patients souffrant de troubles psychiatriques sont plus souvent de gros fumeurs (plus de vingt cigarettes par jour) que les autres fumeurs et leur degré de dépendance à la nicotine est également nettement plus élevé.

La plupart des interactions médicamenteuses avec le tabac sont pharmacocinétiques et dues à l'induction d'enzymes hépatiques. Lors d'une consommation de plus de vingt cigarettes par jour, on peut s'attendre à des effets cliniquement significatifs.

Après un bref rappel sur le mécanisme des interactions médicamenteuses, nous aborderons plus précisément les interactions entre médicaments et composants de la fumée du tabac. Enfin, nous envisagerons les conséquences thérapeutiques de celles-ci.

I – MECANISME DES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Les interactions médicamenteuses sont de deux types : pharmacocinétique et pharmacodynamique.

La **pharmacocinétique** d'un médicament correspond à l'ensemble des processus que subit un médicament dans l'organisme, c'est-à-dire : l'absorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination.

Chaque étape peut être influencée par un certain nombre de facteurs :

- une modification du PH gastrique ou une variation de la vitesse de transit peut modifier l'absorption au niveau digestif. Ceci peut se traduire pour le médicament par une baisse de la biodisponibilité.
- la diffusion dans l'organisme dépend du volume sanguin, ou du taux de protéines plasmatiques (albumine, alpha-1-glycoprotéine)
- le métabolisme est fonction de l'activité des enzymes de dégradation hépatiques, notamment les cytochromes P450. Il existe plusieurs iso-types de cytochromes P450. Certains facteurs entraînent une induction enzymatique, ce qui a pour effet d'accélérer la

biotransformation du médicament, et d'autres, une inhibition enzymatique, ce qui augmente la durée de vie du médicament dans l'organisme. Cette phase de catabolisme et de solubilisation est souvent suivie d'une phase de glucuro-conjugaison, elle-même parfois modifiée.

- l'élimination rénale peut-être modifiée par compétition sur la sécrétion tubulaire ou par modification du débit urinaire.

La pharmacodynamie concerne les effets propres des molécules. Elle touche l'activité thérapeutique ou l'apparition d'effet indésirables.

FACTEURS INFLUENCANT LA PHARMACOCINETIQUE DES MEDICAMENTS

Absorption	PH Vitesse du transit
Diffusion	volume de distribution protéines plasmatiques débit sanguin
Métabolisme	cytochromes P 450 glycuroconjugaison
Elimination	sécrétion tubulaire débit urinaire

II – COMPOSANTS DU TABAC ET MODIFICATIONS PHARMACOCINETIQUES

La fumée de cigarette est composée :

- à 95% d'une phase gazeuse contenant plus de cinq cent composés parmi lesquels : le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, l'acide cyanhydrique, des oxydes nitriques, le benzène et l'ammoniac.
- à 5% d'une phase particulaire comportant plus de 3500 composés. Elle est constituée de composés hydrosolubles : nicotine et autres alcaloïdes, ainsi que d'une phase liposoluble ou goudron contenant en particulier des substances pro-carcinogènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, des N-nitrosamines, des amines aromatiques et des métaux lourds (Cd, Pb, Ni, Cr, As,...)

Ces différents composants vont interagir avec les médicaments pris par les patients fumeurs, principalement par induction enzymatique des Cytochromes P 450 ou par augmentation de la glucuroconjugaison.

1°) H.A.P. (hydrocarbures polycycliques aromatiques)

Il s'agit notamment du benzopyrène, de l'anthracène, du phénanthène, qui favorisent l'induction enzymatique des cytochromes 1A1, 1A2, 2^E1 et 2D6.

a) le cytochrome P450 1A1 :

C'est une enzyme activée par les substances procarcinogènes contenues dans la fumée de cigarettes. Chez l'homme, on ne la retrouve pas au niveau hépatique, mais au niveau du poumon et du placenta. Elle est retrouvée de façon significative chez les fumeurs (<30 paquets par an) et est indétectable chez les non-fumeurs sans pouvoir établir de relation claire entre l'induction et le nombre cumulé de cigarettes.

Il existe un polymorphisme génétique sur ce cytochrome.

b) le cytochrome P450 1A2

C'est une enzyme à localisation hépatique responsable du métabolisme de nombreuses molécules : caféine, théophylline, paracétamol, tacrine et riluzol

Elle intervient dans les phénomènes de N déméthylation ou N oxydation, et est inductible par les HAP.

Cet isotype est moins connu que le précédent. Un polymorphisme génétique n'a pas été mis en évidence. Par contre, il pourrait exister une différence sur le phénomène d'induction entre les différents types de cigarettes (brunes ou blondes).

c) le cytochrome 2^E1

Ce cytochrome intervient dans le métabolisme de petits composés organiques comme le paracétamol et la N.M.D.A.

On a noté une différence d'activité e fonction du sexe pour ce cytochrome.

d) le cytochrome 2D6

C'est un des cytochromes les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments (il concernerait environ 40 médicaments). Il est soumis à un polymorphisme génétique.

e) l'uridine 5'diphosphate (UDP) – glucuronyltransférase

Les HAP augmentent la glucuronoconjugaison, qui implique cette enzyme.

QUELQUES SUBSTRATS DES CYTOCHROMES HEPATIQUES

CYP 2D6	CYP 3A4/3A3	CYP 1A2	CYP 2B6	CYP 2C9	CYP 2E1	CYP 2C19
Desipramine Nortryptiline Paroxétine Sertraline Venlafaxine	Imipramine Alprazolam Midazolam Triazolam	Fluvoxamine Imipramine Clozapine Olanzapine Caféïne Théophylline Tacrine	Oestrogènes Théophylline	Acide méfénamique Diclofenac Ibuprofène Naproxene Piroxicam Phénytoïne Tolbutamide Warfarine	Alcool NMDA Paracétamol	Diazepam Hexobarbital Imipramine Mephenytoïne Oméprazole Propranolol
Clozapine Perphenazine Risperidone Thioridazine						
Metoprolol Propranolol Timolol						
Codéine Dextrometorphan						
Flécainide Propafenone						

f) Conséquences du polymorphisme génétique

métaboliseurs lents :

- accumulation de la molécule, d'où majoration des effets indésirables, voire surdosage
- pas d'effet thérapeutique des pro-drogues

métaboliseurs rapides et ultra-rapides :

- absence de réponse thérapeutique

2°) Nicotine

La nicotine est principalement métabolisée au niveau hépatique (par le cytochrome P450 2A6) en cotinine. Ce métabolisme est auto-inductible.

Il a été démontré sur le cerveau de rat un effet inducteur de la nicotine sur les cytochromes 2B1/2B2, et 2A1/2A2.

Chez les fumeurs, on retrouve une augmentation de l'acide glycoprotéine, dûe à l'effet de la nicotine. Cette molécule joue un rôle important dans le transport des médicaments.

3°) Monoxyde de carbone

L'effet inhibiteur de l'oxyde de carbone sur les cytochromes est bien connu in vitro. C'est un effet dose-dépendant, direct (plus que par effet d'hypoxie sur les tissus) et sélectif.

In vitro, il a été mis en évidence un effet sur le cytochrome 2D6, qui nécessite des concentrations très élevées en monoxyde de carbone.

4°) Métaux lourds

Le cadmium a été le plus étudié. Il serait inhibiteur enzymatique du cytochrome 2^E1.

En résumé :

Les interactions entre composants du tabac et médicaments sont complexes et mettent parfois en jeu des mécanismes parfois contradictoires (inhibition, induction).

On peut toutefois dire que **le phénomène principal, source d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques, est l'effet inducteur des HAP sur les cytochromes P 450 1A1, 1A2 et 2^E1. Il existe un polymorphisme d'origine génétique sur ces cytochromes, avec l'existence de métaboliseurs lents, rapides ou ultra-rapides dans la population, ce qui entraîne de nombreuses variations interindividuelles.**

Cet effet inducteur ne se retrouve pas avec les substituts nicotiniques (gommes, patchs) car les composants de la fumée du tabac n'y sont pas présents.

III COMPOSANTS DU TABAC ET MODIFICATIONS PHARMACODYNAMIQUES

Les interactions médicamenteuses sont essentiellement liées aux effets de la nicotine. Ce sont essentiellement des effets cardiovasculaires, par activation à la fois centrale et périphérique du système sympathique par libération des catécholamines. Ceci a pour conséquence une augmentation du rythme cardiaque et de la pression artérielle après la consommation de cigarettes. On peut observer également une vasoconstriction coronaire et cutanée ainsi qu'une augmentation de la vigilance et des sécrétions gastriques

IV INTERACTIONS MEDICAMENTS / COMPOSANTS DU TABAC

Comme pour les interactions entre plusieurs médicaments, la plupart des interactions entre tabac et médicaments ne nécessitent pas d'adaptation de la conduite thérapeutique. Toutefois, pour certains d'entre eux, il est nécessaire d'adapter les posologies ou les rythmes de prise, et surtout lorsque la marge thérapeutique est étroite. Sans pouvoir définir avec précision le mécanisme en cause dans certains cas, on a constaté une variation des taux sériques pour les traitements anti-asthmatiques, anti-coagulant, hypoglycémiant, antalgique et anti-hypertenseur, ainsi que pour certains psychotropes. Sur le tableau ci dessous sont représentées toutes les molécules pour lesquelles des études ont démontré l'existence d'interactions .d'ordre pharmacocinétique et/ ou pharmacodynamique avec le tabac.

**INTERACTIONS PHARMACOCINETIQUES ET PHARMACODYNAMIQUES
ENTRE TABAC ET MEDICAMENTS**

Médicaments (DCI) :	Nature de l'interaction		Conséquences thérapeutiques
	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	
Anti-coagulants Warfarine Héparine	Clairance ↗ Clairance ↗, métabolisme ↗	Pas d'effet sur le temps de prothrombine	Possible ajustement de la posologie Augmentation de la posologie
Antalgiques Morphiniques, dextropropoxifène, Corticoïdes	Induction Cyt 2E1 Non	Abaissement du seuil de tolérance à la douleur Non	Augmentation de la posologie Sans conséquence clinique
Anti-ulcéreux		Augmentation de la sécrétion gastrique Retard à la cicatrisation	Augmentation de la posologie et de la durée du traitement
Médicaments cardio-vasculaire Quinidine Bêta-bloquants Flécainide Furosemide	Non Glucuronidation (induction Cyt 1A, 2C, 2E) élimination rénale ↗ Clairance ↗	Non Augmentation de la libération des catécholamines Inhibition de la diurèse	Prescription de bêta-bloquants hydrosolubles ou peu métabolisés Augmentation des doses (17%) Sans conséquence clinique
Oestroprogestatifs Estradiol	Métabolisme ↗ (hydroxylation)	Augmentation du risque d'infarctus du myocarde et du risque thrombo-embolique	Précaution d'emploi chez la femme fumeuse de plus de 40ans
Anti-diabétiques Insulines	Diminution de l'absorption sous-cutanée		Possible ajustement de posologie
Psychotropes - Antidépresseurs <i>Tricycliques</i> <i>IRSS</i> - Benzodiazépines - Neuroleptiques <i>Chlorpromazine</i> <i>Clozapine</i> <i>Halopéridol</i> <i>Olanzapine</i> <i>Risperidone</i> - Bupropion (Zyban)	Clairance ↗ Induction Cyt 1A2 Clairance ↗ Induction Cyt 1A2, 2D6 Induction Cyt 1A2 Induction Cyt 1A2 Clairance ↗ Induction Cyt 1A2 Induction Cyt 1A2, 2D6 Sans effet	Baisse de la sédation Baisse de la sédation et de l'hypotension orthostatique Baisse de la sédation Altération de la mémoire Altération de la mémoire Sans effet	Sans conséquence clinique Surveillance clinique Surveillance clinique Surveillance clinique Sans conséquence clinique
Théophylline	Induction Cyt 1A2 Clairance ↗		Dosage thérapeutique à 7 – 15j Puis adaptation des doses
Autres	Nature de l'interaction		Conséquences
	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	
Alcool	Induction des cyt 2D6, 2E1 (induction du métabolisme)	↗ des effets subjectifs Potentialisation des effets cardiaques	Risque de nombreuses interactions si on associe des médicaments
Caféine (entre dans la composition de nombreux médicaments)	Induction Cyt 1A2 Clairance ↗ (60 %)		En cas de sevrage tabagique, risque d'hypervigilance

Tabac et Théophylline

C'est une interaction bien documentée. En raison de son effet inducteur enzymatique (Cyt 1A2), le tabac accélère le métabolisme de la théophylline. L'élimination est beaucoup plus rapide, se traduisant par une demi-vie plus courte. La posologie peut être de 30 à 50% plus élevée chez les fumeurs.

A l'inverse, le sevrage tabagique brutal s'accompagne d'une accumulation de la théophylline par diminution de l'activation du métabolisme, avec risque de surdosage. Le délai de retour à la normale peut varier selon les individus et le type de tabagisme de quelques jours à plus de trois mois.

En raison de la marge thérapeutique étroite de ce médicament, il est recommandé de réaliser une théophyllinémie 7 à 15 jours après l'arrêt de la consommation du tabac.

Tabac et Héparine

Le tabac modifie l'hémostase par divers mécanismes encore mal connus. In vitro, la fumée de tabac entraîne un retard de polymérisation. Parallèlement, il existe une augmentation significative de l'agrégation plaquettaire par inhibition de la synthèse de la prostacycline par l'endothélium vasculaire. La clairance de l'héparine est augmentée chez les fumeurs, ce qui se traduit par une demi-vie plus courte (40 minutes contre 1 heure).

En pratique, il faudrait augmenter les doses d'héparine chez les fumeurs et les adapter en fonction de la mesure de l'activité anti-Xa.

Tabac et Psychotropes

Les interactions entre tabac et psychotropes ont été assez fréquemment décrites. Elles sont essentiellement d'ordre pharmacocinétique, et mettent en jeu prioritairement le cytochrome 1A2 et, de moindre façon, le 2D6.

Neuroleptiques et antipsychotiques

La prévalence de fumeurs chez les schizophrènes est très élevée. Ceci peut s'expliquer par différentes raisons, l'une d'entre elles étant que la nicotine permettrait d'atténuer les effets secondaires des neuroleptiques utilisés dans le traitement de cette maladie.

Les cytochromes 1A2, 2D6 et 3A4 sont les principales enzymes de détoxification des antipsychotiques. La pharmacocinétique de la plupart des molécules étudiées (chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, clozapine et olanzapine) montre une diminution des concentrations plasmatiques et une augmentation de la clairance au cours du tabagisme chronique, qui peuvent s'accompagner d'une diminution de l'efficacité.

Pour la clozapine, plusieurs études montrent qu'il faut augmenter la posologie de 1,5 à 2 en 2 à 4 semaines chez les fumeurs. En cas de sevrage tabagique et en raison de la marge thérapeutique étroite et des effets indésirables dose-dépendants, il faudra diminuer d'autant la posologie.

Pour l'olanzapine, quelques études montrent qu'il faut majorer les posologies de 40% environ chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs

Des variables comme l'âge, le sexe, le type de métaboliseurs doivent également être pris en compte dans le métabolisme des psychotropes.

D'un point de vue pharmacodynamique, les effets sédatifs et l'hypotension orthostatique induite par les neuroleptiques sont atténués chez les fumeurs, probablement en raison de l'activité stimulante de la nicotine. L'arrêt brutal du tabac peut alors entraîner une majoration de ces effets indésirables.

Benzodiazépines

Les effets de la fumée du tabac sur le métabolisme des benzodiazépines (alprazolam, diazepam, lorazepam, nordiazepam, oxazepam), sont négligeables.

Par contre, des études épidémiologiques ont montré que la consommation de tabac diminuait l'efficacité des benzodiazépines en terme de sédation chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, comme pour les neuroleptiques. Cet effet est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour et peut nécessiter une augmentation de la posologie.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs tricycliques (nortryptiline, amitryptiline, imipramine, clomipramine) sont métabolisés par le cytochrome 2D6 inactivé par le monoxyde de carbone. La concentration à l'équilibre semble plus basse chez les fumeurs que chez les non fumeurs. Mais en raison de la marge thérapeutique large de cette classe médicamenteuse, les conséquences cliniques sont peu visibles.

Le métabolisme de la fluvoxamine (Floxyfral) et de la fluoxétine (Prozac) fait intervenir le cytochrome 1A2 sans que ce soit le mécanisme principal (3A4 et faiblement 2D6). Certaines études montrent une diminution des concentrations plasmatiques pour ces deux anti-dépresseurs. Il n'y a pas d'interactions entre le tabac et les autres IRSS (Zoloft, Seropram, Effexor, Norset).

Tabac et anti-ulcéreux

L'interaction est liée à l'augmentation de la sécrétion gastrique par le tabac.

Les posologies d'anti-ulcéreux devront être augmentées chez les fumeurs, ainsi que la durée de traitement.

Tabac et antalgiques

Quelque soit le type d'antalgiques étudiés, on observe un abaissement du seuil de la tolérance à la douleur (par effet stimulant central de la nicotine) chez les fumeurs.

Les doses administrées devront être plus importantes chez les fumeurs.

Tabac et médicaments cardio-vasculaires

Les composants du tabac favorise la destruction des bêta-bloquants liposolubles à fort métabolisme hépatique (labétalol, métoprolol, propranolol) et leur élimination rénale par induction des enzymes de glucuronidation. D'autre part, la nicotine favorise la libération des catécholamines et s'oppose ainsi à l'action des bêta-bloquants sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque.

Il sera préférable chez un fumeur hypertendu de prescrire un bêta-bloquant hydrosoluble ou peu métabolisé (aténolol, betaxolol) ou une autre classe thérapeutique : inhibiteur calcique ou inhibiteur de l'enzyme de conversion.

Tabac et insuline

La nicotine entraîne une vasoconstriction cutanée et diminue l'absorption de l'insuline si elle est administrée au moment où le patient fume.

On peut conseiller au patient fumeur de fumer 30 minutes avant ou 1h après l'injection d'insuline pour diminuer le risque d'interaction pharmacodynamique.

Tabac et oestro-progestatifs

Les composants du tabac accélèrent le métabolisme de l'estradiol en la formation d'un métabolite, le 2OH-estradiol, inactif, mais qui augmenterait le risque thrombo-embolique et le risque d'infarctus du myocarde

Les oestro-progestatifs sont déconseillés chez les femmes fumeuses de plus de 35 ans. Il faut privilégier, si le sevrage tabagique n'est pas envisageable, d'autres moyens de contraception (progestatifs seuls, stérilets, etc).

CONCLUSION

Beaucoup d'interactions pharmacologiques potentielles entre tabac et médicaments restent à étudier. La difficulté d'évaluation en pratique clinique réside également dans le fait que le comportement individuel à l'égard de la cigarette varie.

En pratique, chez un patient fumeur chronique, l'initiation des traitements peut se faire avec les posologies habituelles. L'adaptation des traitements sera parfois nécessaire, chez les patients recevant des thérapeutiques nécessitant un ajustement de posologie précis (hypoglycémiant, anti-asthmatique, anti-coagulant, anti-hypertenseur) ou lorsqu'un effet indésirable résultant de l'association avec le tabac est à redouter (contraceptif).

De plus en plus aujourd'hui, on voit apparaître l'indication d'une interaction possible avec le tabac dans le Vidal ou les bases de données informatisées (cas du Cymbalta, commercialisé en 2008).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

BIBLIOGRAPHIE

- Zevin S., Benowitz N. L., Drug interactions with tobacco smoking : an update. Clin. Pharmacokinet. 1999 ; 36 (6) : 425 – 438.
- Benowitz N.L. Pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. NEngl.Med. 1998 ; 319 : 1318 – 1330. .
- Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity : clinical data and analysis of CYP1A2 gene. Eap CB, 2004
- Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. Spina E, 2003
- Smoking in patients receiving psychotropic medications : a pharmacokinetic perspectives. Desai HD, 2001
- Antidepressants for smoking cessation. Hugues JR, 2004
- A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. De Leon, 2005
- Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generation antipsychotics. Prior TI, 2003
- Coffee, cigarettes and meds : what are the metabolic effects ? Narsimha R, 2005
- Drug interactions L. Kroon , 2007