

TABAGISME ET MEDICAMENTS

Le tabagisme peut présenter, avec certains médicaments, des interactions pharmacocinétiques (par ex. avec la théophylline) ou pharmacodynamiques (par ex. avec les contraceptifs oraux). Un certain nombre d'interactions peuvent avoir un impact clinique significatif.

Le tabagisme peut donner lieu à des interactions médicamenteuses. La plupart des connaissances à ce sujet concerne la consommation de cigarettes. Quelques-uns seulement des plus de 3.000 produits chimiques présents dans la fumée de cigarette ont été étudiés quant à leurs effets toxicopharmacologiques sur l'organisme: les principaux sont les hydrocarbures polycycliques aromatiques et la nicotine.

Interactions pharmacocinétiques

Le tabagisme induit certaines isoenzymes du cytochrome P450 (CYP), en particulier le CYP1A1 et le CYP1A2, et probablement aussi le CYP2E1 [voir Folia d'août 1999 concernant les isoenzymes CYP]. Parmi ces 3 isoenzymes, le CYP1A2 joue surtout un rôle dans le métabolisme des médicaments. Par induction enzymatique, un métabolisme accéléré peut survenir, avec pour conséquence des concentrations plasmatiques moins élevées du médicament. De ce fait, des concentrations plasmatiques moindres de certains médicaments métabolisés par le CYP1A2 (par ex. *clozapine*, *désipramine*, *flécaïnide*, *fluvoxamine*, *halopéridol*, *mexilétine*, *nortriptyline*, *olanzapine*, *propranolol*, *théophylline*) ont été constatées chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. C'est surtout l'interaction avec la théophylline qui peut être cliniquement significative. Les gros fumeurs (plus de 20 cigarettes par jour) ont probablement besoin d'une dose de théophylline augmentée de moitié, voire d'une double dose, par rapport aux non fumeurs. Lors de l'arrêt du tabagisme il est important de ne pas négliger les effets indésirables éventuels de la théophylline et d'adapter éventuellement la posologie. Chez les personnes plus âgées, l'interaction est probablement moins importante étant donné que la capacité de leur système enzymatique est déjà diminuée.

Chez les fumeurs, la clairance de l'*héparine* peut être accélérée par augmentation de la liaison de l'héparine à l'antitrombine-III.

Chez les fumeurs, la résorption de l'*insuline* après administration sous-cutanée peut être ralentie par suite de la vasoconstriction cutanée.

Interactions pharmacodynamiques

La plupart des interactions pharmacodynamiques sont probablement dues à l'effet stimulant de la nicotine sur le système cardio-vasculaire et le système nerveux central.

Une légère augmentation du risque d'infarctus du myocarde et d'accident cérébro-vasculaire ne peut être exclue avec les *contraceptifs oraux* [voir aussi

Folia de janvier 1998, de février 2000 et de décembre 2002]. Chez les femmes de moins de 35 ans en bonne santé, ce risque est très faible en chiffres absolus. Chez des femmes de plus de 35 ans, le risque absolu s'accroît et l'effet du tabagisme devient plus important. Comme mentionné dans les Folia de décembre 2002, l'arrêt du tabagisme est le meilleur conseil que les médecins puissent donner aux femmes qui désirent prendre la pilule.

Dans deux études, mais pas dans une troisième, l'effet des *β*-bloquants sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque était moins important chez les fumeurs que chez les non fumeurs.

Certains indices suggèrent que les fumeurs auraient besoin de doses plus élevées de *benzodiazépines* par rapport aux non fumeurs pour obtenir un effet sédatif comparable.

Les analgésiques narcotiques, *dextropropoxyphène* et *pentazocine*, semblent moins efficaces chez les fumeurs.

D'après Roken en interacties met geneesmiddelen. *Geneesmiddelenbulletin* 36, 85-90 (2003)

S. Zevin et N.L. Benowitz: Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin. Pharmacokinetics* 36, 425-438 (1999)

DERNIERE MINUTE: LA «MILLION WOMEN STUDY» SUR LA SUBSTITUTION HORMONALE ET LE CANCER DU SEIN

Le *Lancet* du 8 août [362, 419-427 (2003), avec un éditorial 362, 414-415 (2003)] a publié les résultats de la *Million Women Study*, une étude de cohorte britannique réalisée chez plus d'un million de femmes. Cette étude confirme l'existence d'un risque accru de cancer du sein en cas de substitution hormonale à base d'une association d'un estrogène et d'un progestatif, ce qui avait déjà été observé dans d'autres études (par ex. la *Women's Health Initiative*, voir Folia de novembre 2002 et la rubrique «Bon à savoir» du 27 juin 2003 sur notre site web: www.cbip.be). Ce qui est nouveau dans la *Million Women Study*, c'est qu'une augmentation du risque de cancer du sein a également été constatée en cas de traitement hormonal de substitution à base d'estrogènes seuls, et de traitement de substitution à base de tibolone (LIVIAL). L'augmentation du risque était toutefois moins marquée avec le traitement hormonal de substitution à base d'estrogènes seuls, ou de tibolone qu'avec le traitement à base d'une association d'un estrogène et d'un progestatif. Le fait que le risque de cancer du sein ne soit pas influencé par le type d'estrogène ou de progestatif, ni par la voie d'administration de l'estrogène ou les modalités d'utilisation du progestatif (séquentiel ou continu) est également une nouvelle donnée supplémentaire. Les Folia d'octobre 2003 seront consacrés au traitement hormonal de substitution, et on y discutera des données actuelles au sujet de ses effets favorables et indésirables.

[L'information relative à la *Million Women Study* était déjà disponible le 8 août 2003 sur notre site web www.cbip.be dans la rubrique «Bon à savoir».]