

Y a-t-il un pharmacien dans la salle ? les interactions médicamenteuses en soins palliatifs

Michèle Plante, Catherine Nadeau

Vous connaissez M^{me} Tremblay depuis qu'on lui a diagnostiqué un adénocarcinome inopérable de la tête du pancréas. Son traitement médicamenteux complexe comporte, entre autres, des analgésiques opioïdes, des coanalgésiques et des antipsychotiques. Elle vient vous voir aujourd'hui pour une toux productive accompagnée de fièvre et d'asthénie. En plus des médicaments prescrits, elle indique avoir consommé, au cours du dernier mois, des médicaments en vente libre et des produits naturels conseillés par sa voisine, sans toutefois pouvoir les nommer. Vous vous demandez si tous ces médicaments font bon ménage ? Comment s'y retrouver ?

EN SOINS PALLIATIFS, l'utilisation de médicaments constitue la pierre angulaire du soulagement des symptômes. La polypharmacie est donc un phénomène courant dans ce domaine de la médecine¹. On dit que les patients en soins palliatifs reçoivent en moyenne de cinq à sept médicaments différents et que ce nombre peut monter jusqu'à onze au cours d'un séjour hospitalier²⁻⁴. La vulnérabilité de cette clientèle s'explique généralement par un âge avancé, les maladies concomitantes présentes, la prise de nombreux médicaments pour d'autres affections ou la détérioration des fonctions rénale ou hépatique. Si la gravité et la probabilité d'une interaction entre deux médicaments demeurent parfois difficiles à établir, qu'en est-il lors de la prise concomitante de douze médicaments, accompagnés de produits naturels ou en vente libre ? Saviez-vous que plus de la moitié des patients atteints de cancer utilisent également d'autres moyens pour soulager leurs symptômes, dont des produits naturels, sans en aviser leur médecin⁵ ? Voilà qui ajoute à la complexité du suivi pharmacothérapeutique, d'où l'importance d'une étroite collabora-

tion entre le médecin et le pharmacien.

Une interaction médicamenteuse potentielle consiste en la possibilité qu'un médicament modifie les effets pharmacologiques d'un autre pris de façon concomitante. Le résultat net peut être une augmentation ou une diminution des effets d'un médicament ou des deux ou encore l'apparition d'un nouvel effet qui ne se serait manifesté avec aucun de ces médicaments pris seuls⁶. S'il y a une perturbation causée par l'ajout d'un médicament, il ne faut pas oublier qu'il y en a une seconde lors de l'arrêt. Les médicaments à l'origine d'interactions importantes présentent habituellement un indice thérapeutique étroit. Le *tableau 1* contient une liste des médicaments qui provoquent ou qui subissent souvent des interactions importantes. La présence de l'un d'eux dans le profil pharmacologique d'un patient peut, à juste titre, commander une collaboration entre le médecin et son collègue pharmacien. Pour une révision plus exhaustive, le lecteur peut consulter les articles de Bernard, Blower et Bruera^{4,5,7}. Notons que nous avons volontairement omis les médicaments utilisés dans le traitement du VIH dans cet article puisque nous voulions nous en tenir aux médicaments de soins palliatifs uniquement, mais plusieurs peuvent également causer des interactions importantes.

Quels sont les types d'interactions ?

Il existe principalement trois types d'interaction : physicochimiques, pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Seuls les deux derniers seront traités

M^{me} Michèle Plante est pharmacienne-coordonnatrice et clinicienne en hémato-oncologie à l'Hôtel-Dieu de Québec. Elle exerce également à la Maison Michel-Sarrazin et est professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval. M^{me} Catherine Nadeau est pharmacienne clinicienne en gériatrie et en soins palliatifs à l'Hôpital Jeffery Hale et également professeure de clinique à la Faculté de pharmacie de l'Université Laval.

Tableau I

Médicaments les plus susceptibles de causer ou de subir des interactions importantes en soins palliatifs

Faible indice thérapeutique	Médicaments pouvant présenter des problèmes d'absorption
<ul style="list-style-type: none">● Antiarythmiques● Anticoagulants● Anticonvulsivants● Antidépresseurs● Benzodiazépines● Neuroleptiques atypiques● Opioïdes	<ul style="list-style-type: none">● Antirétroviraux● Fer● Fluoroquinolones● Gabapentine (Neurontin)● Itraconazole (Sporanox)● Kétoconazole (Nizoral)
Inhibiteurs ou substrats inhibiteurs importants	Inducteurs importants
<ul style="list-style-type: none">● Clarithromycine (Biaxin)● Érythromycine● Fluconazole (Diflucan)● Fluoxétine (Prozac)● Fluvoxamine (Luvox)● Métronidazole (Flagyl)● Paroxétine (Paxil)● Télithromycine (Ketek)● Terbinafine (Lamisil)	<ul style="list-style-type: none">● Barbituriques● Carbamazépine (Tegretol)● Dexaméthasone● Fumée de cigarette● Millepertuis● Phénytoïne (Dilantin)● Rifampicine (Rifadin)

dans cet article. Pour les interactions physicochimiques, la consultation d'un pharmacien disposant d'ouvrages spécifiques sur la stabilité et la compatibilité des médicaments injectables est recommandée avant d'administrer un mélange de médicaments par voie parentérale.

Interactions pharmacodynamiques

Une interaction pharmacodynamique survient lorsqu'il y a compétition pour le même site sur un récepteur ou lorsque deux agents différents influent sur un même processus physiologique. Cette interaction conduit à un effet additif, synergique ou antagoniste^{2,5}.

En soins palliatifs, les interactions les plus importantes mettent souvent en jeu des mécanismes centraux¹. Pensons simplement aux effets sédatifs additifs causés par l'association d'analgésiques, d'antidépresseurs, d'anxiolytiques et d'antiémétiques. Des effets anticholinergiques peuvent s'additionner aussi lorsque plusieurs médicaments à propriétés anticholinergiques sont administrés de façon concomitante. Ce serait le cas, par exemple, si un malade recevant de l'oxybutinine se voyait aussi prescrire de la méthotri-

méprazine. Une autre interaction pharmacodynamique possible en soins palliatifs est la précipitation d'un syndrome sérotoninergique. Les symptômes possibles sont des troubles du comportement (confusion ou hypomanie), de l'agitation, des myoclonies, de l'hyperréflexie, de l'hypersudation, des frissons, des tremblements, de la diarrhée, des problèmes de coordination et de la fièvre. Ce syndrome survient en présence d'un excès de sérotonine au niveau des neurones cérébraux. Des cas ont été décrits lors de l'administration d'ISRS avec le tramadol, un nouvel analgésique commercialisé récemment au Canada⁷.

Enfin, on pourrait assister à une action antagoniste sur la motilité gastro-intestinale lorsque l'on combine un antinauséux modulateur de la motilité gastro-intestinale, comme la dompéridone, à un antispasmodique comme le butylbromure d'hyoscine (Buscopan). L'association de méthylphénidate et de benzodiazépines ou des opioïdes constitue un autre exemple d'antagonisme possible. Heureusement, les interactions pharmacodynamiques sont plus prévisibles

(et donc plus faciles à déceler) que les interactions pharmacocinétiques.

Interactions pharmacocinétiques

Une interaction pharmacocinétique est causée par l'altération de l'absorption, de la distribution, du métabolisme ou de l'excrétion d'un médicament. Il en résulte une augmentation ou une diminution de la concentration du produit au site d'action⁶.

L'absorption des médicaments peut être modifiée lorsqu'il y a chélation ou adsorption d'un médicament par un autre ou par modification du pH gastrique. Les agents qui méritent notre attention à ce sujet sont la cholestyramine, certains antiacides et le fer¹. La diminution de l'absorption de la gabapentine par les antiacides contenant de l'aluminium ou du magnésium est une interaction significative. C'est la seule que nous lui connaissons d'ailleurs. Il est recommandé d'espacer l'administration de ces deux produits d'au moins deux heures. D'autres médicaments à surveiller sont énumérés dans le *tableau I*. Les opioïdes, les anticholinergiques et les modulateurs de la motilité gastro-intestinale n'ont habituellement pas

de conséquences cliniques importantes même si, en théorie, une altération de la motilité gastro-intestinale entraînerait un ralentissement ou une accélération de la vitesse d'absorption^{1,5,6}. Enfin, l'absorption d'un médicament peut aussi être modifiée par l'administration concomitante de solutions de nutrition entérale. Le *tableau II* résume quelques principes simples qui permettront d'éviter ce problème.

Les interactions de distribution sont en lien avec le déplacement des médicaments des protéines plasmatiques. Règle générale, seuls les médicaments libres sont disponibles pour être distribués aux tissus et agir. Si un médicament en déplace un autre de sa liaison protéique, sa fraction libre augmente. Toutefois, si les fonctions rénale et hépatique sont normales, son métabolisme et son élimination augmentent aussi. L'équilibre plasmatique est ainsi recouvré rapidement puisque les concentrations sanguines retournent à ce qu'elles étaient avant la survenue de l'interaction⁶. Cependant, si ces mécanismes compensatoires sont altérés, le problème risque alors de devenir important.

En ce qui a trait à l'excrétion, il peut y avoir compétition pour la sécrétion active aux tubules rénaux. Ce processus est utilisé par les acides organiques. Les causes médicamenteuses les plus fréquentes sont les diurétiques de l'anse de Henle comme le furosémide et quelques AINS¹. La variation du pH y est rarement significative, sauf peut-être pour la méthadone où un acidifiant urinaire (comme de fortes doses de vitamine C) accélère son élimination, tandis que les produits alcalins (comme le bicarbonate de sodium) la ralentissent^{4,6}. De plus, les médicaments susceptibles de ralentir l'élimination rénale, comme les AINS, les IECA ou les ARA, peuvent conduire à l'accumulation de médicaments ou de leurs métabolites. À titre d'exemple, l'ajout d'un AINS pour une douleur osseuse réfractaire aux opioïdes peut précipiter une insuffisance rénale aiguë. L'accumulation de métabolites glucuronidés de la morphine ou de l'hydromorphone qui en résulte pourra à son tour mener à un *delirium*.

Enfin, les interactions les plus significatives en clinique surviennent sur le plan du métabolisme. Elles sont plus fréquentes lorsque les médicaments sont ad-

Tableau II

Principes d'administration des médicaments par une sonde de nutrition entérale⁸

- ⦿ Ne jamais ajouter un médicament directement dans la formule entérale.
- ⦿ Cesser temporairement la perfusion si l'administration de la nutrition entérale est continue.
- ⦿ Interrompre le gavage deux heures avant et après l'administration d'un médicament, y compris les antiacides.
- ⦿ Surveiller l'efficacité du traitement et les taux plasmatiques de médicaments lorsque c'est pertinent.
- ⦿ Utiliser une formulation liquide lorsqu'elle est disponible.
- ⦿ Si la seule formulation disponible est un comprimé, il est primordial de consulter un pharmacien.
- ⦿ Ne jamais forcer une capsule de gélatine dans un tube ; ouvrir la capsule et mélanger son contenu avec de l'eau avant d'administrer.
- ⦿ Rincer le tube avec au moins 30 ml d'eau avant et après l'administration de tout médicament.
- ⦿ Lorsque plusieurs médicaments doivent être administrés en même temps, ne pas les mélanger ensemble et rincer avec au moins 10 ml d'eau entre chacun.

ministrés par voie orale. En effet, avant d'atteindre la circulation générale, tout médicament doit obligatoirement passer par l'intestin, lieu d'un métabolisme important mettant en cause notamment l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le foie, un organe clé du métabolisme. Le métabolisme se passe en deux étapes. La phase I consiste en réactions d'oxydation, d'hydrolyse et de réduction des médicaments dont sont responsables les isoenzymes du cytochrome P450. Jacques Turgeon et coll. a effectué, en 2002, une excellente revue sur ce sujet dans *Le Médecin du Québec*⁹. Nous ne reverrons ici que quelques-uns des éléments pertinents à la compréhension générale et spécifiques aux soins palliatifs. La phase II consiste en des réactions de conjugaison destinées à rendre la molécule inactive et hydrosoluble en vue de son élimination définitive par voie rénale ou biliaire^{5,9}. La glucuronidation est le processus métabolique de phase II le plus commun pour la formation des métabolites hydrosolubles. Ces deux processus peuvent être la cible d'interactions significatives.

Un substrat d'une des isoenzymes du cytochrome P450 est une molécule qui sera métabolisée par cette isoenzyme. Un inducteur est un médicament capable d'augmenter l'activité de l'isoenzyme. Un substrat peut être éliminé jusqu'à trois fois plus vite lorsqu'il

est administré en même temps qu'un inducteur. Les réactions d'induction prennent habituellement quelques semaines avant d'être maximales, le temps d'induire la formation d'isoenzymes additionnelles. Ces réactions cessent graduellement dans le même laps de temps quand l'interaction prend fin. Un inhibiteur est, quant à lui, un médicament qui ralentit l'activité de l'isoenzyme. Il ne s'agit donc pas nécessairement d'un substrat, mais un substrat est toujours un inhibiteur potentiel pour les autres substrats ayant une affinité un peu plus faible pour une même isoenzyme. Ces interactions surviennent immédiatement après la première dose, mais l'inhibition est maximale après une période équivalant à quatre ou cinq fois la demi-vie. On connaît aussi l'inhibition irréversible du jus de pamplemousse qui peut durer beaucoup plus longtemps. Le lecteur intéressé peut consulter le site www.powernetdesign.com/grapefruit. Un médicament peut être le substrat de plusieurs isoenzymes. En théorie, si une voie est inhibée, le métabolisme pourrait passer par une autre isoenzyme. Toutefois, si la voie inhibée était la principale voie d'élimination, les répercussions risquent d'être tout de même importantes. Fait à souligner, l'hydromorphe et la morphine ne sont pas métabolisées par les cytochromes. Ces opioïdes sont donc moins susceptibles d'être en cause dans de telles interactions. Enfin, non seulement la signification clinique des interactions varie beaucoup et dépend de nombreux facteurs, mais l'expérience clinique nous enseigne que l'administration concomitante de certains médicaments pouvant en théorie poser des problèmes ne conduit pas nécessairement à une interaction significative^{1,5,7,9}. Comme 85 % des médicaments sont métabolisés par les isoenzymes 1A2, 2D6 et 3A4, nous allons surtout nous attarder sur ses dernières⁵.

Les isoenzymes du cytochrome P450

CYP 1A2

C'est particulièrement au sujet des inducteurs que le praticien en soins palliatifs terminaux pourrait s'inquiéter. La fumée de cigarette est un inducteur important du métabolisme des substrats de la CYP 1A2. En fin de vie, le patient diminue souvent graduellement sa consommation, ce qui peut mener, en quelques semaines, à une augmentation de la concentration sanguine des médicaments comme l'olanzapine. Dans le cas d'un arrêt brusque quelques jours avant le décès,

on aura probablement des signes de sevrage de la nicotine (pouvant nécessiter l'administration de timbres), mais souvent sans la manifestation de toxicité provoquée par l'arrêt de l'induction. La fluvoxamine et la ciprofloxacine sont, en contrepartie, les inhibiteurs à redouter. La fluvoxamine a causé des surdosages par augmentation des concentrations de méthadone de 40 % à 100 % chez quelques patients⁷. Les médicaments d'intérêt métabolisés par la CYP 1A2 ainsi que ses inhibiteurs et inducteurs sont présentés dans le *tableau III*. Plusieurs références existantes font habituellement un lien entre les médicaments et leurs cytochromes respectifs. La vérification des interactions entre deux médicaments y est, toutefois, ardue puisqu'il n'est pas possible de faire la distinction entre les interactions cliniques et les interactions potentielles. Ces tableaux indiquent simplement si des médicaments sont métabolisés par le même cytochrome. Ils ne tiennent donc pas compte de tous les autres mécanismes pouvant intervenir dans l'élimination d'un médicament et faire en sorte qu'une interaction se manifeste cliniquement ou non. Le *tableau III* regroupe plutôt des interactions cliniques déjà décrites. La lecture doit se faire horizontalement en ce sens que les médicaments se trouvant sur une même ligne ont causé ou ont subi des interactions.

CYP 2D6

L'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450 compte pour seulement de 2 % à 5 % des isoenzymes responsables du métabolisme des médicaments. Cependant, elle métabolise 25 % des médicaments, dont plusieurs agents utilisés en soins palliatifs (*tableau III*)^{2,5}. À cause du polymorphisme génétique que présente l'isoenzyme CYP 2D6, de 5 % à 10 % des personnes de race blanche ne ressentiront aucun effet bénéfique en prenant de la codéine, car leur organisme ne peut convertir cette dernière en morphine, sa forme active. Ces métaboliseurs lents sont ainsi moins susceptibles de subir des interactions causées par l'ajout d'inhibiteurs puisque leur métabolisme est déjà ralenti. En revanche, un métaboliseur ultrarapide ressentira beaucoup plus l'effet de l'ajout d'un agent à potentiel inhibiteur important (fluoxétine, paroxétine ou antidépresseur tricyclique) à un médicament substrat de cette isoenzyme^{2,5}. Les antidépresseurs tricycliques, les ISRS, les neuroleptiques, quelques opioïdes (codéine et oxycodone)

Tableau III**Quelques interactions cliniques liées aux isoenzymes CYP 1A2, 2D6 et 3A4^{4,5,10,11,18}**

Inhibiteurs	Substrats	Inducteurs
CYP 1A2		
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Clozapine (Clozaril) ⊗ Olanzapine (Zyprexa) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Fumée de cigarette
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ciprofloxacine (Cipro) ⊗ Fluvoxamine (Luvox) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Méthadone (Metadol) 	
CYP 2D6*		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Amitriptyline (Elavil) ⊗ Désipramine (Norpramin) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Antiarythmiques 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aucun
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Fluoxétine (Prozac) ⊗ Paroxétine (Paxil) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Antiarythmiques ⊗ Antidépresseurs tricycliques ⊗ Codéine ⊗ Dextrométhorphan (DM) ⊗ Halopéridol (Haldol) ⊗ Mirtazapine (Remeron) ⊗ Oxycodone (Supeudol, OxyContin) ⊗ Tramadol (Tramacet) ⊗ Venlafaxine (Effexor) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Aucun
CYP 3A4		
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Clarithromycine ⊗ Érythromycine ⊗ Fluconazole ⊗ Jus de pamplemousse 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Benzodiazépines (alprazolam–Xanax, midazolam–Versed, triazolam–Halcion) ⊗ Inhibiteurs des canaux calciques (BCC) ⊗ Carbamazépine ⊗ Citalopram (Celexa) ⊗ Fentanyl par voie orale[†] ⊗ Méthadone ⊗ Phénytoïne ⊗ Statines ⊗ Warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Carbamazépine ⊗ Dexaméthasone ⊗ Phénobarbital ⊗ Phénytoïne ⊗ Rifampicine
	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Benzodiazépines (alprazolam, midazolam, triazolam) ⊗ Inhibiteurs des canaux calciques ⊗ ISRS ⊗ Méthadone ⊗ Statines ⊗ Warfarine (Coumadin) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Millepertuis

*Pour l'isoenzyme CYP 2D6, ce sont les substrats à fort potentiel inhibiteur qui sont susceptibles de causer des problèmes en soins palliatifs. C'est pour cette raison qu'on les retrouve dans la colonne « inhibiteurs ».

†Il arrive parfois que le fentanyl soit utilisé par voie orale même si son absorption est réduite. Il est alors métabolisé par cette isoenzyme et risque ainsi de subir des interactions.

done) ainsi que le dextrométhorphan, le tramadol, les bêtabloquants et les antiarythmiques de classe I sont les principales molécules de soins palliatifs métabolisées par l'isoenzyme CYP 2D6². Nous ne connaissons

pas d'inducteurs de cette isoenzyme. Cependant, ses inhibiteurs sont actuellement nombreux (*tableau III*). Les ISRS sont souvent en cause dans des interactions importantes. Ils sont tous métabolisés par la CYP 2D6,

et plusieurs agissent également comme inhibiteurs par compétition avec d'autres substrats. Les inhibiteurs les plus puissants étant la paroxétine, la fluoxétine et son métabolite actif, la norfluoxétine, ils causeront les interactions les plus graves. À l'inverse, la venlafaxine et la mirtazapine subiront les interactions, car elles sont des substrats de faible affinité. Les ISRS, comme la fluoxétine ou la paroxétine, peuvent causer un syndrome sérotoninergique lorsqu'ils sont associés aux antidépresseurs tricycliques, au tramadol ou au dextrométhorphan, non seulement par interaction pharmacodynamique mais également par inhibition du métabolisme de ces derniers^{1,5,7}. Les interactions mettant en cause la fluoxétine peuvent persister des semaines après l'arrêt étant donné la longue demi-vie du métabolite^{2,7}. Les antidépresseurs à privilégier lorsqu'on veut éviter une interaction liée à l'isoenzyme CYP 2D6 seraient le citalopram, la sertraline et le méthylphénidate^{2,7}. On doit redoubler de vigilance si on associe des antiarythmiques à des antidépresseurs tricycliques ou à des ISRS, car non seulement leur métabolisme est ralenti, mais leurs effets proarythmiques s'ajouteront à ceux des antidépresseurs tricycliques².

CYP 3A4

L'isoenzyme CYP 3A4 est responsable de la plupart des interactions attribuables au cytochrome P450 et aussi des interactions les plus graves². Principalement distribuée dans l'intestin et le foie, l'isoenzyme CYP 3A4 participe à la détermination de la biodisponibilité d'une molécule et est responsable du métabolisme de la moitié des médicaments⁵. Elle ne subit aucun polymorphisme génétique. Cependant, nous pouvons noter une variation de son activité de 10 à 40 fois d'une personne à l'autre^{2,12}. En cas d'insuffisance hépatique, une réduction de 30 % à 50 % de son activité a été signalée¹². La prudence est donc recommandée chez les patients ayant une atteinte hépatique.

Les substrats de ce groupe à surveiller en soins palliatifs sont les triazolobenzodiazépines, comme l'alprazolam, le triazolam ou encore le midazolam (par voie orale), la méthadone, les corticostéroïdes et les inhibiteurs de la protéase du VIH. Ces derniers sont des substrats présentant une grande affinité pour l'isoenzyme. Rappelons que les substrats peuvent interagir entre eux par compétition, et le médicament

ayant le plus d'affinité pour l'isoenzyme deviendra un inhibiteur potentiel pour l'autre. Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 sont probablement les plus connus. Outre le jus de pamplemousse, les antifongiques azolés et les antibiotiques macrolides représentent les médicaments les plus susceptibles de causer des interactions graves. Ainsi, des cas de dépression respiratoire ont déjà été décrits lorsque le fluconazole a été associé à la méthadone. Le fluconazole est un inhibiteur important, particulièrement lorsqu'il est utilisé à dose élevée¹³. Du côté des macrolides, l'azythromycine constitue un choix intéressant puisque cet antibiotique semblerait présenter une faible affinité pour l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450¹⁴.

La majorité des médicaments prolongeant l'intervalle QT sont métabolisés par la CYP 3A4. Ils bloquent les canaux potassiques (I_{Kr}) cardiaques et augmentent le risque de torsades de pointes. Certains auteurs recommandent d'ailleurs l'arrêt du traitement médicamenteux lorsque le QT dépasse 500 millisecondes¹⁵. Les interactions qui augmentent le taux sanguin de ces médicaments risquent donc d'en accroître la toxicité cardiaque. Le sexe féminin, les troubles électrolytiques (surtout une hypokaliémie) et la bradycardie représentent d'autres facteurs de risque. Parmi les inhibiteurs connus de l' I_{Kr} , notons l'érythromycine, le cispripide (d'ailleurs retiré du marché pour cette raison), la dompéridone, les neuroleptiques atypiques (rispéridone, olanzapine, quétiapine et clozapine), les antiarythmiques (flécaïnide, sotalol, amiodarone) et les antidépresseurs tricycliques¹⁵⁻¹⁷. La méthadone à des doses quotidiennes supérieures à 200 mg est également à surveiller. Le site www.torsades.org met à jour régulièrement une liste des médicaments pouvant prolonger l'intervalle QT. Les inducteurs de cette isoenzyme sont à peu près tous des molécules fréquemment utilisées en soins palliatifs. Il faudra encore une fois faire attention aux substrats possédant un indice thérapeutique étroit, comme la méthadone pour laquelle des syndromes de sevrage ont été précipités par l'ajout d'inducteurs comme la rifampicine, le ritonavir ou les anticonvulsivants classiques. À ce titre, la gabapentine représente une option beaucoup plus sûre.

Le *tableau III* énumère des interactions associées à l'isoenzyme CYP 3A4. Bien que ce ne soit pas l'objet principal de cet article, nous ne pouvons passer sous

silence les interactions avec les produits naturels. On estime que dans les pays développés, un adulte sur trois est adepte de la médecine douce, notamment des produits naturels¹⁸. Le millepertuis mérite notre attention puisque ses propriétés antidépressives risquent d'attirer beaucoup de malades recevant des soins palliatifs. Un de ses constituants, l'hyperforine, agit en inhibant le recaptage de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine. En plus de représenter un risque d'interactions pharmacodynamiques avec les ISRS, cette substance constitue un inducteur puissant de la CYP 3A4. Encore une fois, des symptômes de sevrage associés à la diminution de la concentration de méthadone par induction de son métabolisme par le millepertuis ont été signalés. On a aussi décrit le cas d'un patient qui a vu sa charge virale s'accroître par la diminution de la concentration d'indinavir à la suite d'une interaction causée par ce produit naturel¹⁸. Les produits naturels ne sont pas inoffensifs. Ils devraient même être évités dans plusieurs cas. Le lecteur avisé peut consulter l'article de Hu¹⁸ qui cite plus de 500 références et constitue donc une revue tout à fait exhaustive des interactions entre les médicaments et les produits naturels.

Glucuronidation

Bien que les cytochromes et leur polymorphisme génétique de ces derniers expliquent la cause de beaucoup de variation dans le métabolisme des médicaments, ils n'expliquent pas tout. La glucuronidation représente la voie la plus commune de formation des métabolites hydrosolubles¹⁹. Ce métabolisme de phase II est de plus en plus reconnu comme source de variation de la relation dose/concentration/ effet. Les réactions de glucuronidation se passent dans le système uridine-diphosphate-glucuronyl transférase (UGT). C'est ce système qui convertit, par exemple, la morphine et l'hydromorphone en leurs métabolites conjugués respectifs 3- et 6-glucuronides. Ce système a une classification similaire à celle du cytochrome P450. Il comporte au moins 33 familles d'enzymes, dont les

Tableau IV

Quelques interactions cliniques survenant au niveau de l'UGT¹⁹

Inhibiteurs	Substrats	Inducteurs
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Amitriptyline (Elavil) ⊗ Lorazépam (Ativan) ⊗ Nitrazépam (Mogadon) ⊗ Nortriptyline (Aventyl) ⊗ Oxazépam (Serax) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Morphine 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Rifampicine
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Ibuprofène (Motrin) ⊗ Naproxène (Naprosyn) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Oxazépam 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Phénobarbital ⊗ Phénytoïne
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Propranolol (Inderal) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Acétaminophène (Tylenol) 	
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Amitriptyline 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Codéine 	
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Acide valproïque (Depakene) ⊗ Sertraline (Zoloft) 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Lamotrigine (Lamictal) 	
<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Acide valproïque 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Amitriptyline ⊗ Lorazépam ⊗ Nortriptyline 	

plus présentes dans le métabolisme humain sont les UGT-1 et UGT-2. Comme dans le cytochrome P450, les substrats peuvent entrer en compétition et s'inhiber mutuellement, les enzymes peuvent faire l'objet d'une induction, d'une inhibition ou encore d'un polymorphisme génétique. Enfin, l'âge, le sexe, le poids, certaines maladies et la cigarette peuvent altérer la glucuronidation¹⁹.

Plusieurs médicaments subissent d'abord des réactions de phase I avant d'être ensuite conjugués. Toutefois, pour certains, la conjugaison représente la principale voie d'élimination. C'est le cas notamment de l'acide valproïque, de l'halopéridol et de l'olanzapine¹⁹. Les interactions survenant à cette phase ne sont pas très bien décrites actuellement puisque nous ne disposons pas de substrats ni d'inhibiteurs spécifiques marqueurs de l'activité de l'UGT. Nous pensions, jusqu'à tout récemment, que le lorazépam, l'oxazépam et le témazépam représentaient les benzodiazépines les plus sûres, car ces agents n'étaient pas métabolisés mais plutôt conjugués. Rien ne semble maintenant plus incertain. Plusieurs effets indésirables sédatifs sont peut-être causés non seulement par une addition pharmacodynamique de l'effet sédatif, mais aussi par un ralentissement de la conjugaison de l'un ou l'autre des agents. Citons, par exemple, l'association de morphine et d'antidépresseurs tricycliques.

Les concentrations de morphine se sont accrues considérablement au moment de l'ajout d'amitriptyline ou de clomipramine. L'oxazépam et le diazépam conduisent également à un ralentissement du métabolisme de la morphine¹⁹. Le *tableau IV* décrit quelques interactions potentielles associées au système UGT. Les médicaments de soins palliatifs dont il est fait le plus mention et qu'on doit surveiller dans ce système en raison des variations importantes de concentrations qu'ils ont subies ou qu'ils ont causées sont l'acide valproïque, la lamotrigine, la morphine, l'hydromorphone, les AINS, la sertraline, les antidépresseurs tricycliques (amines tertiaires), les benzodiazépines, l'olanzapine, l'halopéridol, la zidovudine, le phéno-barbital, la phénytoïne et la rifampicine¹⁹.

B IEN QUE REDOUTABLES, les interactions survenant dans le système du cytochrome P450 ne semblent pas si fréquentes en soins palliatifs. Dans une étude visant à établir le nombre d'interactions potentielles dans une unité de soins palliatifs de 15 lits, on a trouvé que peu d'interactions, sur 453 feuilles de prescriptions, mettaient cette voie en cause. Les médicaments les plus souvent responsables d'interactions étaient les corticostéroïdes, les diurétiques, les antiémétiques, les AINS, les antiarythmiques et les agents destinés au traitement des ulcères peptiques (non spécifiés dans l'article)²⁰. Il est primordial de reconnaître les médicaments les plus susceptibles de causer des problèmes importants (*tableau I*) et d'exercer une vigilance extrême afin de déceler tout changement dans le comportement ou les symptômes du malade lors d'une modification de prescription, surtout lorsque ces molécules sont présentes dans son profil pharmacologique. 📖

Date de réception : 4 juillet 2006

Date d'acceptation : 18 août 2006

Mots-clés : interactions médicamenteuses, cytochromes, soins palliatifs

M^{mes} Michèle Plante et Catherine Nadeau n'ont signalé aucun intérêt conflictuel.

Bibliographie

1. Hanks G, Roberts CJC, Davies AN. Principles of drug use in palliative medicine. Dans : Doyle D, Hanks G, MacDonald N, rédacteurs.

Oxford Textbook of Palliative Medicine. New York : Oxford University Press Inc. : 2005. pp. 213-25.

2. Davis MP, Homs J. The importance of cytochrome P450 monooxygenase CYP2D6 in palliative medicine. *Support Care Cancer* 2001 ; 9 : 442-51.
3. Wilcock A, Thomas J, Frisby J, Webster M et coll. Potential for drug interactions involving cytochrome P450 in patients attending palliative day care centres: a multicentre audit. *Br J Clin Pharmacol* 2005 ; 60 (3) : 326-9.
4. Bernard SA, Bruera E. Drug interactions in palliative care. *J Clin Oncol* 2000 ; 18 (8) : 1780-99.
5. Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 ; 55 (2) : 117-42.
6. Nies AS. Principles of Therapeutics. Dans : Hardman JG, Limbird LE, rédacteurs. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. Toronto : McGraw-Hill – Medical Publishing Division ; 2001. pp. 45-66.
7. Bernard SA. The interaction of medications used in palliative care. *Hematol Oncol Clin N Am* 2002 ; 16 (3) : 641-55.
8. Magnuson BL, Clifford TM, Hoskins RD, Bernard AC. Enteral nutrition and drug administration, interactions and complications. *Nutr Clin Pract* 2005 ; 20 (6) : 618-24.
9. Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique. *Le Médecin du Québec* 2002 ; 37 (8) : 73-84.
10. Michalets EL. Update: clinically significant cytochrome P-450 drug interactions. *Pharmacotherapy* 1998 ; 18 (1) : 84-112.
11. Berner M, Brazier JL, Goulet F, Lambert JP et coll. *Les produits de santé naturels. Pour mieux conseiller vos patients*. Collège des médecins du Québec et Ordre des pharmaciens du Québec Octobre 2004, 25 p. Site Internet : www.cmq.org/DocumentLibrary/UploadedContents/CmsDocuments/psn-professionnels.pdf (Page consultée le 3 juillet 2006)
12. Rodighiero V. Effects of Liver Disease on Pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1999 ; 37 (5) : 399-431.
13. Tarumi Y, Pereira J, Watanabe S. Methadone and fluconazole: respiratory depression by drug interaction. *J Pain Symptom Manage* 2002 ; 23 (2) : 148-53.
14. Westphal JE. Macrolide-induced clinically relevant drug interactions with cytochrome P-450 (CYP) 3A4: an update focused on clarithromycin, azithromycin and dirithromycin. *Br J Clin Pharmacol* 2000 ; 50 (4) : 285-95.
15. Simard C, Drolet B. Le syndrome du QT long médicamenteux. *Québec Pharmacie* 2003 ; 50 : 381-5.
16. Hreiche R, Turgeon J. Interactions médicamenteuses et risque de torsades de pointe. *Pharmactuel* 2005 ; 38 : 134-9.
17. Crouch MA, Limon L, Cassano AT. Clinical relevance and management of drug-related QT interval prolongation. *Pharmacotherapy* 2003 ; 23 : 881-908.
18. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY et coll. Herb-Drug Interactions: a literature review. *Drugs* 2005 ; 65 : 1239-82.
19. Liston HL, Markowitz JS, DeVane L. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol* 2001 ; 21 : 500-15.
20. Regnard C, Hunter A. Increasing prescriber awareness of drug interaction in palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2005 ; 29 (3) : 219-21.