

Interactions alcool-médicaments

Georges LAGIER

Capacité d'addictologie, 2^{ème} année

Universités Paris 5, Paris 7 et Paris 11

Module II. Mardi 16 décembre 2008, 16h-18h

En bref, l'essentiel

- I. Alcool
- II. Types d'interaction
- III. Principaux médicaments impliqués
- IV. Quelques autres "drogues" ; traitements de substitution
- V. Quelques autres toxiques
- VI. Recours pour information, conseils, documentation, déclaration d'interaction (pharmacovigilance)

En bref, l'essentiel

- **Complexité** des mécanismes et facteurs de risque d'où une chronologie délicate dans le cursus des cours,
- Grande **importance à la fois thérapeutique et médico-légale** de ces interactions (respects des précautions et contre-indications d'emploi des médicaments concernés, implication du médecin, du pharmacien, du personnel soignant, du malade et de son entourage),
- Conséquences médicales et/ou sociales parfois particulièrement graves et/ou "très surveillées" : **accidents de la route**, examens pratiqués lors des **contrôles routiers** et accidents du travail, flottes de véhicules, chutes, accidents ménagers, violences, tentatives de suicide et suicide),
- **Différence entre le buveur occasionnel** chez lequel on peut, plus ou moins aisément, envisager et conseiller l'abstention d'alcool durant le traitement avec le médicament faisant l'objet d'interaction **et le buveur chronique dépendant** chez qui il convient de d'éviter l'emploi de ces médicaments en l'absence d'un intérêt thérapeutique incontournable,
- Et aussi quelques exemples d'interactions avec d'autres "drogues", les traitements de substitution et d'autres toxiques
- Diversité et complémentarité des sources documentaires mais importance pratique a minima de la consultation du dictionnaire **Vidal** (www.vidal.pro.net/) et de la **notice** des médicaments utilisés,
- Ce cours se trouvera sur le site web spécifique de la capacité d'addictologie et sur celui des CEIP : <http://www.centres-pharmacodependance.net/>

I- Alcool

- Effets de l'alcool (éthanol) : sédation, désinhibition, excitation, hypoglycémie, vasodilatation, hypotension artérielle, potentiel d'abus ; utilisation ou rôle de l'alcool dans soumission chimique, violences, accidents de la route (tests prédictifs, survenue, gravité), accidents du travail, et même dopage...

- Systèmes récepteurs impliqués : en particulier : GABA, dopaminergique, glutamatergique (récepteurs NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate), opioïde...

- Circonstances et mode de consommation ; dose (faible, modérée, forte), unique ou occasionnelle après la prise, en inter prises ("binges", "cuites"), ou chronique, mais aussi en cours de sevrage...

- Rôle de l'état physiologique : enfants, sujets âgés, fœtus, femme enceinte, état de jeûne (ex insuline et hypoglycémie [NP] et état pathologique, dont la pathologie liée à l'alcool : encéphalopathie, hépatite, cirrhose, cardiomyopathie, avitaminose (B₁, acide folinique)

II- Types d'interaction, mécanismes, importance, degré de preuve, caractère attendu ou inattendu, caractère prévisible ou imprévisible pour un sujet donné [HP= hautement prévisible ; P = prévisible ; NP = non prévisible ; NE = non établi]

- 1. Synergie d'effet** [même(s) effet(s)] (interaction attendue) : **synergie simple** (ou "effet additif), complète ou partielle, non compétitive (ex flunitrazépan Rohypnol® et troubles de l'attention au réveil ; mirtazapine Norset® (antidépresseur, antagoniste alpha2 présynaptique central ou trinitrine : vasodilatation et hypotension artérielle [NP] ; hydroxybutyrate de sodium ou oxybate de sodium, « GHB » (Xyrem®, traitement de la catalepsie, prescription initiale par neurologues ou spécialistes du sommeil, liste des stupéfiants, ~~Gamma-OH~~®) : sédation, confusion mentale, troubles du sommeil), ou **synergie potentialisatrice** ("synergie" ou "effet supra additif"), non compétitive, rare
- 2. Synergie toxique** (même toxicité lésionnelle ou système cellulaire cible de synthèse cellulaire ou de détoxication) (interaction inattendue) : hépatite (paracétamol et alcoolisation aiguë → N-acétyl-p-benzoquinoneimine ou NAPQI, épuisant le glutathion [HP] ou en cas de consommation chronique [NE, sauf lors d'un sevrage : NP] ; acide acétylsalicylique ou aspirine : augmentation des saignements digestifs (augmentation du TS et irritation gastrique,) ; convulsions (ex : bupropion (Zyban®) ; hépatite (isoniazide (Rimifon®) → acétylisoniazide → acétylhydrazine) ; hypothermie (anticoagulants et alcoolisation aiguë) ; tératogénicité (acitrétine (Soriatane®) et alcoolisation chronique → étrétinate [P])
- 3. Potentialisation d'effet ou de toxicité** (effets différents ou toxicités différentes de l'A et du M) (interaction inattendue) ; le mécanisme est pharmacocinétique, généralement par inhibition du métabolisme du M par l'A en alcoolisation aiguë à forte dose (CYP_{2E1}) ou du métabolisme de l'A par le M,
- 4. Antagonisme** (effets différents ou toxicité différente de l'A et du M) ; le mécanisme est généralement pharmacocinétique (et l'effet inattendu), par augmentation du métabolisme du M par l'A ou du métabolisme de l'A par le M, rarement pharmacodynamique (et l'effet attendu), de type non compétitif
- 5. Interaction avec toxicité spécifique : effet "antabuse"** (flush rougeoyant face puis tronc puis bras, céphalées, palpitations, anxiété, hypotension artérielle, voire tachycardie ventriculaire, état de choc (par inhibition de l'aldéhyde déshydrogénase (AD) (ex

disulfirame (Espéral®) [HP]) ; la consommation d'alcool doit être évitée 24 heures avant et pendant le traitement, et durant encore 72 heures après celui-ci ; acidose lactique avec la metformine,

6. **Interaction pharmacocinétique pure : augmentation de l'alcoolémie (et ainsi, de l'effet)** (ex : acide acétylsalicylique (1 g), par inhibition de l'AD gastrique ; cimétidine (Tagamet®), par diminution du métabolisme ; vérapamil Isoptine® et laxatifs volumiques (mécanisme exact non déterminé, [P])
7. **Interactions complexes** (ex : caféine : pourrait augmenter l'excitation comportementale, par interférence avec les systèmes dopaminergique, bêta-endorphiniques et catécholaminergiques, mais aussi la gravité de l'alcoolisation aiguë ; méprobamate augmente la sédation par synergie potentialisatrice et la gravité d'une intoxication aiguë associée (inhibition du métabolisme du méprobamate), mais diminution des effets et des taux plasmatiques de méprobamate en cas d'alcoolisation chronique ; alcool augmentant la toxicité des surdosages en benzodiazépines et ralentissant leur élimination par biotransformations,
8. **Mécanisme inconnu** (ex nilutamide Anandron®, tacrolimus Prograph® : flush facial , hypotension artérielle [NP]),
9. **NB : interférence** entre alcool et lactate ou Ringer par voie intraveineuse (incompatible)

III- Principaux médicaments impliqués

1. Exemples d'interactions cliniquement bien documentées et graves ("sévères")

- Effet de classe" possible (mais pouvant varier selon les produits)

- **céphalosporines** (avec noyau méthylthiotétrazole) et **sulfamides hypoglycémiant** : "effet antabuse" [NP]
- **"dépresseurs du SNC"** augmentation sédation, troubles de l'attention,... (synergie) [HP])
 - **anesthésiques généraux,**
 - **antidépresseurs imipraminiques** ("tricycliques"),
 - **antihistaminiques H₁ classiques**
 - **barbituriques,**
 - **benzodiazépines,**
 - **neuroleptiques**, en particulier de type phénothiaziniques (sédation, troubles extrapyramidaux),
 - **opioïdes.**

- Liste alphabétique de médicaments impliqués (en surlignage bleu : ceux déjà vus)

- **acide acétylsalicylique** ou aspirine augmentation des saignements digestifs (augmentation du TS et irritation gastrique) : à prendre en compte
- acide nicotinique (Niaspan LP®) : risque de prurit, rougeur et chaleur (synergie) : à prendre en compte
- **"antabuse" (réaction, qs)** : association déconseillée
 - céfamandole (noyau méthylthiotétrazole) (céfamandole Flavelab®, céfamandole MedifaK₂₄®),
 - **disulfirame (Espéral®)**
 - furazolidone,

- glibencamide (Daonil[®]),
- glipizide (Glibinèse[®]),
- griséofulvine (Griséfuline[®]),
- kétoconazole (Nizoral[®]),
- métronidazole (Flagyl[®]),
- ornidazole (Tibéral[®]),
- procarbazine,
- secnidazole (Secnol[®]),
- ténonitrozole (Atrican[®]),
- tinidazole (Fasigyne[®]),
- tolbutamide,
- **acitrétine (Soriatane[®])** et alcoolisation chronique → étrétinate [P] : tératogénicité
- **anticoagulants AVK** et alcoolisation aiguë : hypothrombinémie (diminution d'effet au cours de l'alcoolisation chronique),
- **benzodiazépines** : augmentation de la toxicité des surdosages ainsi que de leur durée en ralentissant leur élimination métabolique (sévérité : témazépam > diazépam > chlordiazépoxyde...),
- **bupropion (Zyban[®])** : convulsions,
- **caféine** : pourrait augmenter l'excitation comportementale, par interférence avec les systèmes dopamine, bêta-endorphines et catécholamines, mais aussi la gravité d'une alcoolisation aiguë,
- **flunitrazépam (Rohypnol[®])** : troubles de l'attention au réveil,
- **hydroxybutyrate de sodium ou oxybate de sodium, « GHB » (Xyrem[®])**, traitement de la catalepsie, prescription initiale par neurologues ou spécialistes du sommeil, liste des stupéfiants, ~~Gamma-OH[®]~~ : sédation, confusion mentale, troubles du sommeil, diminution de la saturation artérielle en O₂),
- **isoniazide (Rimifon[®])** → acétylisoniazide → acétylhydrazine) > hépatite : à prendre en compte,
- **lactate (soluté de)** par voie intraveineuse (incompatible),
- **laxatifs volumiques** [mécanisme exact non déterminé, P] : augmentation de l'alcoolémie,
- **lorazépam** (cf benzodiazépines, le traitement de sevrages multiples pourrait augmenter le risque de convulsions [expérimental, chez la Souris]),
- **méprobamate (Equanil[®])** augmente la sédation par synergie potentialisatrice et la gravité d'une intoxication aiguë associée (inhibition du métabolisme du méprobamate), mais diminution des effets et des taux plasmatiques de méprobamate en cas d'alcoolisation chronique,
- **métformine** : acidose lactique,
- **mirtazapine (Norset[®])** (antidépresseur, antagoniste alpha₂ présynaptique central ou trinitrine : vasodilatation et hypotension artérielle [NP],
- **nilutamide (Anandron[®])** : flush facial , hypotension artérielle [NP]),
- **paracétamol (Doliprane[®])** et alcoolisation aiguë → N-acétyl-p-benzoquinoneimine ou NAPQI, épuisant le glutathion [HP] ou en cas de consommation chronique [NE, sauf lors d'un sevrage d'alcool : NP],
- **Ringer (soluté de)** par voie intraveineuse (incompatible),
- **tacrolimus (Prograph[®])** : flush facial , hypotension artérielle [NP]),
- **vérapamil (Isoptine[®])** : augmentation de l'alcoolémie (mécanisme exact non déterminé, [P]).

2. Cas particulier des médicaments de (ou ?! étudiés dans) l'alcoolisme

- acamprosate (Aotal®, inhibiteur compétitif du récepteur NMDA du glutamate) : rien de signalé
- naltrexone (Révia®, ~~Nalorex®~~), antagonisme des opiacés thérapeutiques ou substitutifs et syndrome de sevrage brutal en cas de dépendance à ceux-ci, éviter aussi d'associer au disulfiram (synergie hépatotoxique)
- **disulfirame (Espéral®)** : effet "antabuse", déjà vu
- ?! antidépresseurs IRS : synergie sédatrice
- ?! baclofène (Lioréal®) : convulsions, troubles psychotiques (fortes doses ([NP]),
- ?! buspirone (Buspar®), antagoniste partiel 5-HT_{1A} : rien de signalé,
- ?! ritansérine, antagoniste 5-HT₂ et odansétron, antagoniste 5-HT₃ : essais très préliminaires, rien de signalé.

IV- Quelques autres « Drogues » ; traitements de substitution

- Cannabis : alcoolisation aiguë → augmentation des concentrations plasmatiques ascendantes de THC, affecte les performances au volant et augmente nettement le risque d'accident de la route établi avec des alcoolémies entre 0,4 et 0,7 g/l ou plus, *a fortiori* en cas d'association avec d'autres médicaments néfastes pour la conduite,
- Tabac (fumée de) augmentation de sa mutagénicité (induction CYP_{2E1}) ; l'alcoolisation chronique diminuerait le % d'arrêts de tabac (chez les sujets les plus âgés),
- MDMA (3,4-méthylènedioxy-méthamphétamine) ou "ecstasy" : diminue la sédation, mais pas la diminution des performances psychomotrices induites par l'alcool,
- cocaïne : augmentation fréquence cardiaque, pression artérielle et aussi, hépatotoxicité,
- solvants : neuropathies, encéphalopathies (synergie toxique),
- Guarana, maté, boissons caféinées : cf **caféine**,
- Ma huang (éphédrine) : augmentation de la désinhibition, troubles psychiques,
- opioïdes, augmentation effets des déprimeurs sur le système nerveux central, sédation.

Traitements de substitution

- **Opiacés** " Traitements opiacés de substitution", "TOS" :
 - méthadone : apparition ou augmentation possible d'une consommation excessive d'alcool, sédation, conduite automobile...
 - buprénorphine : apparition ou augmentation possible d'une consommation excessive d'alcool, sédation, conduite automobile...
- **Tabac** : nicotine (patches, pastilles, inhalateurs, chewing-gums) : augmentent effets et euphorie induits par l'alcool (co-usage fréquent) [*Kouri EM. et al, Drug and alcohol dependence, 2004, 75, 55-65, et que les récepteurs nAChRs (ventral tegmental area) paraissent impliqués (Larson A., Engel JA., Neurosciences Biobehavioral Reviews, 2004, 27, 713-20) ; augmentent le déficit de l'attention entraîné par l'alcool. Bizzaro L. et al, Drug and Alcohol Dependence, 2003, 72, 287-95*],
 - NB : dronabinol (delta-9 THC) (Marinol®), sur autorisation spéciale et essentiellement dans le cadre d'un traitement anti-émétique lors d'une chimiothérapie anticancéreuse, ATU nominative.

V- Quelques autres toxiques

- aflatoxine B₁ : hépatotoxicité
- tétrachlorure de carbone (CCl₄) (impurétés de) : hépatotoxicité (induction CYP_{2E1}),
- solvants organiques (pathologie professionnelle) : synergie neurotoxique probable, et mêmes interactions médicamenteuses via le CYP_{2E1}
- tranylcypromine : hypotension artérielle (par apport de tyramine contenu dans le vin rouge et la majorité des bières, entraînant une accumulation de tyramine)

VI- Recours pour information, conseils, documentation, déclaration d'interaction (pharmacovigilance)

- **Dictionnaire VIDAL** (conforme à l'AMM, commode mais incomplet, gratuit pour les médecins en exercice) (consulter le dernier Vidal , disponible en février de l'année en cours, avec ses dernières mises à jour !), **au grand minimum**,

- **NOTICE du médicament concerné** (mais impossibilité de la lire avant de prescrire ou acheter le médicament)

- Centres régionaux de pharmacovigilance : <http://www.centres-pharmacovigilance.net/>

- Centres d'information et d'évaluation de la pharmacodépendance : <http://www.centres-pharmacodependance.net/>

- Centres anti-poison : <http://www.centres-antipoison.net/>

- Centre de documentation Fernand Vidal : voir dans <http://www.centres-antipoison.net/> ou dans <http://www.centres-pharmacovigilance.net/> ou dans <http://www.centres-pharmacodependance.net/>

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : <http://affssaps.sante.fr/> (Sécurité sanitaire & vigilances > Thesaurus : référentiel national des interactions médicamenteuses > mises à jour 2007, 2008, avec ses préconisations officielles et entrée par médicaments, la liste des génériques, les autres produits de santé,

- Dictionnaire Vidal sur internet via les serveurs hospitaliers (ex APHP : mot de passe "vidal") ou www.vidal.pro.net/ et CD : incomplet mais commode, gratuit pour les médecins en exercice),

- Ouvrages de pharmacologie (ex B. Katzung, traduction G. Lagier www.piccinonline.com/), de toxicologie (ex C. Bismuth, F. Baud), d'addictologie (ex Handbook of alcoholism, G. Zernig et al), bibliographies spécifiques via internet (Pubmed, et banques de données spécialisées, comme Drugdex, Micromedex, avec en particulier, l'aide de la documentaliste du centre d'information toxicologique de Fernand Vidal)