



Rédigé par:
Chantal Morissette,
pharmacienne
aux pharmacies
Lemire, Gauthier, Rivard à
Trois-Rivières, et professeur
de clinique, Faculté de
pharmacie, Université Laval

Révision scientifique:
Jacques Turgeon, pharmacien, professeur titulaire,
Faculté de pharmacie et directeur de la recherche
CRCHUM, CHUM

Objectif pédagogique

- ✓ Revoir les principales interactions médicamenteuses impliquant le dextrométhorphan. Celles-ci seront reliées au cytochrome P450 2D6 et 3A4 ainsi qu'au syndrome sérotoninergique.

Le dextrométhorphan et la toux sèche 2^e partie

Les interactions médicamenteuses

Le DM est un produit de vente libre commun et banalisé. Maîtrisez-vous toutes les interactions médicamenteuses impliquant cet antitussif?

Médicaments métabolisés aux cytochromes P450

Les cytochromes P450 humains contiennent des isoenzymes qui métabolisent des composés exogènes dont les médicaments. Une cinquantaine de différents isoenzymes sont connus tels le CYP2D6, le CYP3A4 et le CYP2C19. Le DM est métabolisé principalement via deux voies métaboliques distinctes, la N-déméthylation en 3-méthoxymorphinane et la O-déméthylation en dextrorphan. Ce sont les voies majeures de clairance. L'évaluation de la littérature permet de croire qu'une contribution d'environ 75-80 % : 20-25 % (2D6 : 3A4/5) est probablement près de la réalité in vivo pour un individu «moyen» si on tient compte principalement du métabolisme hépatique.

Il faut donc comprendre que, chez la majorité de nos patients, le CYP2D6 est l'isoenzyme principal qui métabolisera 75 % du dextrométhorphan. (figure 1). Le tableau I identifie certains substrats et inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2D6². Les médicaments avec un potentiel inhibiteur de l'activité du CYP2D6, soit les médicaments désignés comme des inhibiteurs vrais ou encore les médicaments

qui sont des substrats du CYP2D6 et qui possèdent une affinité plus grande pour cette isoenzyme comparativement au dextrométhorphan, risquent d'interagir avec le dextrométhorphan puisqu'ils inhibent et ralentissent son métabolisme hépatique. L'inhibition se produit lorsqu'un médicament comme la terbinafine ou l'amiodarone, par un mécanisme de compétition, se lie de façon préférentielle au site de liaison de l'enzyme. Cela entraîne une augmentation des concentrations plasmatiques d'un substrat dont l'affinité pour l'enzyme est moindre (par exemple, le dextrométhorphan). Il s'en suit une augmentation de l'effet pharmacologique et, parfois, des effets indésirables. Le temps requis pour observer une inhibition dépend principalement des caractéristiques des substrats : les concentrations plasmatiques s'élèveront rapidement pour des substrats subissant un fort premier passage hépatique comme le dextrométhorphan mais sera plus insidieuse et lente pour des substrats possédant une excellente biodisponibilité (faible premier passage). Dans le premier cas, les concentrations maximales du substrat s'élèveront à la première dose en présence de l'inhibiteur alors que dans le deuxième

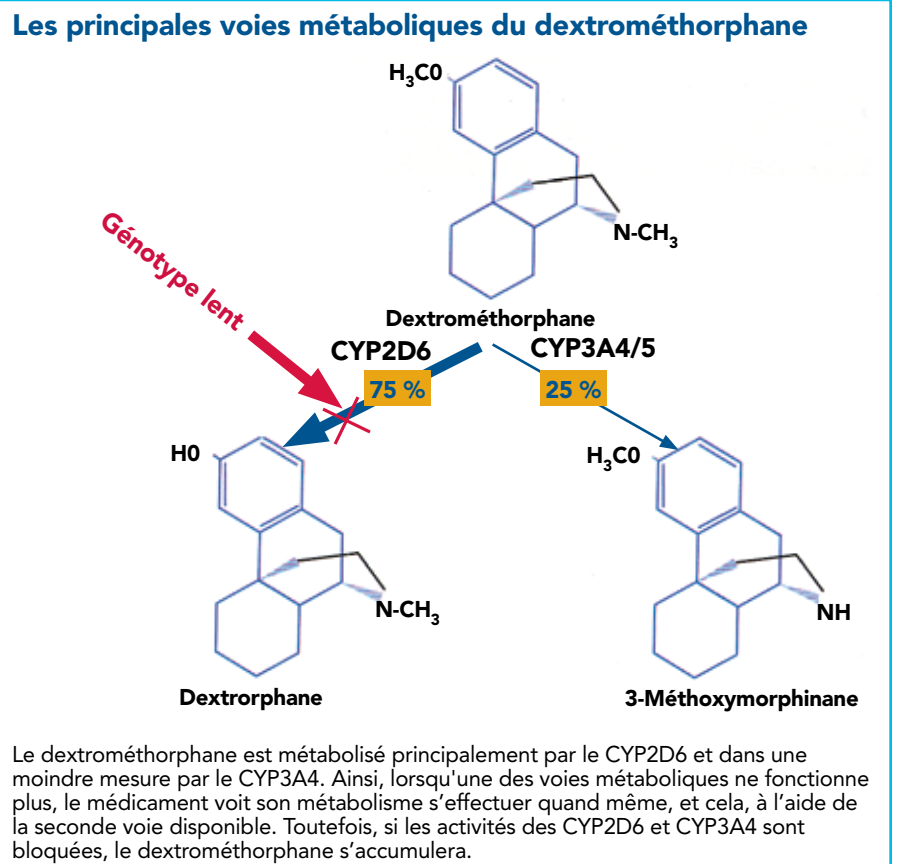


Le DM sous toutes ses formes, seul ou en association.

Durant le dernier mois, quel médicament de vente libre avez-vous le plus souvent recommandé? Est-ce l'acétaminophène? Le dextrométhorphan (DM)? Combien de fois par jour, vous a-t-on demandé un bon sirop pour la toux? Un fait est indéniable, les patients nous posent beaucoup de questions afin de se procurer le bon produit pour la toux. Un adulte a en moyenne 2 à 3 rhumes par année¹. La toux sèche est donc une raison de consultation fréquente pour le pharmacien d'officine. Que ce soit pour un patient sous antidépresseur, une personne âgée polymédicamentée, un patient asthmatique ou diabétique, un antitussif est souvent demandé. Le problème réside dans la pertinence à utiliser ce produit, l'évaluation du risque d'interactions médicamenteuses et la dose à recommander. Chaque cas mérite une attention particulière et un suivi qui permettront au pharmacien de choisir la bonne conduite et le bon produit.

La première partie de cet article (publiée dans le numéro de février) abordait la toux sèche, les produits disponibles sur le marché ainsi que leur utilisation en pédiatrie, chez l'adulte, chez la femme enceinte et chez la personne âgée. Le but de cette deuxième partie est de revoir l'utilisation du dextrométhorphan dans certains cas particuliers où les interactions médicamenteuses peuvent jouer un rôle clinique important.

Figure 1



Publié grâce à une subvention sans restrictions de



Tableau I

Liste non exhaustive des substrats et inhibiteurs du CYP2D6[‡]

Inhibiteurs	Substrats forts	Substrats moyens	Substrats faibles
<ul style="list-style-type: none"> ■ Amiodarone ■ Chloroquine ■ Cinacalcet ■ Imatinib mésylate ■ Métho-triméprazine ■ Orphénadrine ■ Propoxyphène ■ Quinidine ■ Terbinafine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amiodarone ■ Flécaïnide ■ Fluoxétine ■ Paroxétine ■ Propafénone ■ Thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Carvédilol ■ Chlorpromazine ■ Clémastine ■ Diphenhydramine ■ Doxépine ■ Duloxétine ■ Fluphénazine ■ Halopéridol ■ Maprotiline ■ Métopropramide ■ Métoprolol ■ Mexilétine ■ Propranolol ■ Rispéridone ■ Tamoxifène** 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amitriptyline ■ Amphétamine ■ Atomoxétine ■ Citalopram ■ Codéine** ■ Désipramine ■ Dextro-amphétamine ■ Dextro-méthorphan ■ Diménhydrinate ■ Donépézil ■ Escitalopram ■ Galantamine ■ Hydrocodone** ■ Imipramine ■ Mirtazapine ■ Nortriptyline ■ Ondansétron ■ Oxycodone** ■ Toltérodine ■ Tramadol ■ Trimipramine ■ Venlafaxine ■ Zuclopenthixol

[‡] Adaptée du site québécois InterMED-Rx créé par le pharmacien Dr Jacques Turgeon. Par manque de place, le tableau à ici été simplifié. Vous trouverez le tableau complet sur le site <http://intermed-rx.ca/>
 ** Ce produit est un pré-médicament

Cas clinique

* Vous recevez un appel d'une mère qui indique que son jeune garçon présente de la désorientation et des hallucinations suivant la prise de DM et de clarithromycine en raison de son infection pulmonaire récente. Comment expliquez-vous cette situation?

Réponse: Si ce jeune homme fait partie des 10 % de la population qui est métabolisateur lent du CYP2D6 et qu'on lui donne du Biaxin^{MD}, un inhibiteur du 3A4, le DM ne peut donc se métaboliser par le 2D6 (cause génétique) ni par le 3A4 (cause médicamenteuse) et ce garçon a donc beaucoup de difficulté à éliminer le DM par le 3A4 à cause de l'inhibition par le Biaxin. Le DM va donc s'accumuler et peut donner des signes de toxicité rapidement en quelques heures. Il est à noter qu'il en va de même pour les patients qui seraient métaboliseurs lents du 2D6 et qui consommeraient du jus de pamplemousse (inhibiteur du 3A4). La prise de 200 ml inhibe rapidement le CYP3A4 et ce, pour environ 3 à 7 jours. Donc, on peut se demander ce que la prise de jus de pamplemousse et de DM chez un métabolisateur lent du CYP2D6 viendrait occasionner puisque les 2 voies d'élimination du DM seraient inhibées.⁵

* Cas tiré du cours Focus PHM 6508 sur le cytochrome P450 de Jacques Turgeon, pharmacien.

Cas clinique

Une de vos patientes est sous traitement de paroxétine 10 mg et simvastatine 40 mg depuis quelques semaines. Il y a 4 jours, vous lui avez recommandé un sirop antitussif avec dextrométhorphan (30 mg QID PRN). Aujourd'hui, la patiente est confuse, désorientée, nauséuse et somnolente. Au questionnaire, vous apprenez qu'elle prend toujours son sirop pour la toux. Comment interprétez-vous la situation?

Réponse: Après analyse du dossier, nous pouvons conclure à une intoxication au dextrométhorphan. Cette conclusion s'explique entre autres par une perte d'efficacité des deux voies métaboliques du dextrométhorphan. La paroxétine, un substrat à forte affinité, ralentit l'élimination du dextrométhorphan par le 2D6, ce dernier étant un substrat de faible affinité. D'autre part, l'administration d'un substrat du 3A4 comme la simvastatine diminue l'élimination du DM par le CYP3A4 et cause son accumulation (voir figure 1). Donc, autant du côté du CYP2D6 que du CYP3A4, le DM est le perdant et il s'accumulera. De plus, il faut noter que la biodisponibilité du dextrométhorphan est assez faible, soit 10-20 %. Par conséquent, il est possible d'extrapoler que les concentrations plasmatiques de dextrométhorphan ont pu augmenter jusqu'à un maximum de 5 à 10 fois.

cas, il y aura accumulation lente en raison d'une demi-vie d'élimination très prolongée. Bien sûr, deux médicaments métabolisés par le CYP2D6 peuvent aussi mutuellement ralentir leur métabolisme, sans que l'un d'eux ne soit normalement considéré comme un véritable inhibiteur. C'est simplement qu'ils doivent tous les deux s'éliminer au même endroit. L'ajout d'un substrat ayant une affinité élevée, par exemple la paroxétine, causera des interactions plus importantes que l'ajout d'un substrat d'affinité intermédiaire comme le métoprolol. Le plus fort passera en premier et les plus faibles attendront leur tour!

Le site InterMED-Rx.ca est un outil qui permet une meilleure prise en charge des interactions médicamenteuses reliées au cytochrome P450. Il est composé de trois sections. La première discute des notions théoriques comme les inhibiteurs, les substrats d'affinité faible, intermédiaire et forte, la deuxième présente le tableau P450 et la troisième permet l'analyse de plusieurs médicaments (analyse N-N).

CYP2D6

Le CYP2D6 représente environ 10% des CYP450s au niveau hépatique. Cette isoenzyme est aussi présente au niveau du cerveau. Le CYP2D6 présente de plus différents polymorphismes génétiques et près de 10 % des gens de race blanche (caucasien) ont une activité déficiente en ce CYP450; ces sujets sont connus comme métaboliseurs lents.

DM et paroxétine (ou fluoxétine)

Le pharmacien doit porter une attention particulière à tous les patients prenant des antidépresseurs (IMAO, ISRS, ATC, IRSN) à cause du risque d'interactions médicamenteuses possibles. Chaque antidépresseur ne présente pas le même potentiel d'interactions.

Le DM et la paroxétine sont deux substrats métabolisés par le même isoenzyme du cytochrome P450, soit le CYP2D6. (Voir tableau I.) La paroxétine démontre une affinité plus grande pour le CYP2D6 et on doit s'attendre à ce que les concentrations plasmatiques du DM s'élèvent. Il serait ainsi prudent de procéder à une diminution significative des doses de DM. De plus, à cause du risque de syndrome séro-

toninergique discuté plus loin dans cet article, il faut utiliser cette association avec très grande prudence. Le sirop antitussif Ulone^{MD}, dont l'ingrédient actif est le chlorphédianol, sera souvent utilisé dans ces circonstances. En pratique, on peut considérer qu'un patient sous fluoxétine ou paroxétine est un métabolisateur lent du CYP2D6 à cause de l'effet d'inhibiteur potentiel de ces ISRS sur l'activité du CYP2D6 envers des substrats possédant une affinité moindre pour cet isoenzyme. Dans *Pharmacist's Letter* (document #220233), on précise que la fluoxétine et la paroxétine sont des inhibiteurs puissants du CYP2D6, c'est-à-dire qu'ils inhibent à > 80 % l'élimination du substrat, ce qui peut avoir des conséquences cliniques importantes.³

Les concentrations de DM augmentent de plusieurs fois lors de la prise concomitante de DM et fluoxétine. De plus, le métabolite norfluoxétine est aussi un inhibiteur puissant du 2D6 et son T_{1/2} vie est de 7 à 9 jours, donc l'interaction peut aussi survenir jusqu'à 2 semaines après l'arrêt de la fluoxétine.

Dans *Drug Interaction Facts 2010*, on mentionne que cette interaction d'apparition rapide et de sévérité modérée, a déjà causé des hallucinations visuelles chez une femme de 32 ans recevant de la fluoxétine 20 mg quotidiennement depuis 17 jours. Deux cuillerées à thé de Benlylin DM^{MD} pour 2 doses consécutives ont donné, deux heures plus tard, des hallucinations visuelles qui ont duré 6 à 8 heures⁴. Est-ce une interaction sous rapportée? Est-ce une situation qui survient rarement? Une chose est certaine, la prudence est de mise! (Lire aussi section sur le syndrome sérotoninergique vers la fin de ce texte.)

DM et citalopram

Ces deux substrats à faible affinité sont métabolisés par le même isoenzyme, soit le CYP2D6. Les caractéristiques du citalopram et du DM font en sorte que l'ordre d'administration des médicaments dictera l'interaction. Le médicament administré en premier risque moins de voir son métabolisme affecté alors que le deuxième devrait voir son métabolisme diminué. Notez que

Cas clinique

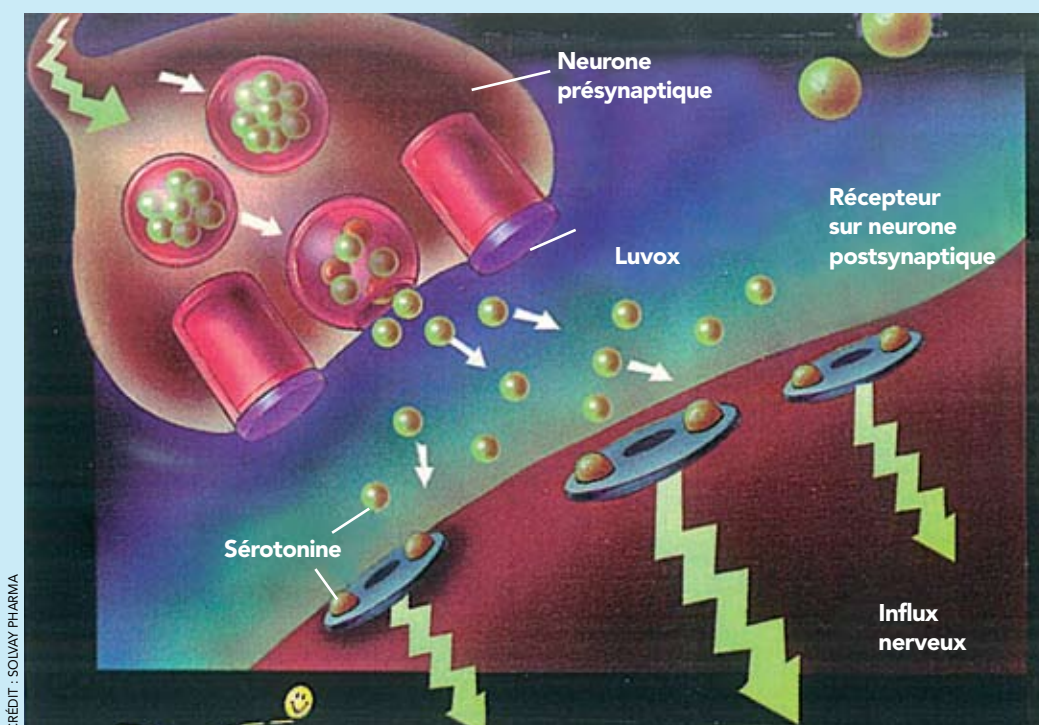
Un patient vous demande un antitussif mais vous remarquez à son dossier du cinacalcet (Sensipar^{MD}). Que ferez-vous? Voir tableau I colonne des inhibiteurs et tableau II colonne des substrats moyens.

Une de vos patientes vous interroge à savoir si elle peut combiner la diphenhydramine et le DM. En regardant le tableau du CYP2D6, prévoyez-vous une interaction entre la diphenhydramine (Nytol^{MD}) et le DM? Quel est le substrat à la plus forte affinité? Lequel attendra pour s'éliminer?

Et si une de vos patientes âgées reçoit de la propafénone et du métopropramide et que vous évaluez la possibilité de lui recommander du dextrométhorphan, lequel de ces 3 médicaments attendra le plus longtemps avant d'être métabolisé par le CYP2D6, sachant que le plus faible attendra son tour et passera en dernier?

Réponse: Dans ces trois cas, le DM est désavantagé et les concentrations de ce dernier risquent d'augmenter.

Figure 2 Mode d'action des ISRS



La sérotonine normalement réabsorbée par les vésicules de recaptage du neurone présynaptique peut également traverser la fente synaptique pour se fixer aux récepteurs sur le neurone postsynaptique. Le DM inhibe le recaptage de la sérotonine, entraînant ainsi une augmentation de l'activité sérotoninergique. De plus les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) tel Luvox^{MD} (fluvoxamine) inhibent eux aussi le recaptage de la sérotonine (morceau mauve).

Tableau II

Liste non exhaustive des substrats et inhibiteurs du CYP3A4[‡]

Inhibiteurs	Substrats forts	Substrats moyens	Substrats faibles
<ul style="list-style-type: none"> ■ Chloramphénicol ■ Cimétidine ■ Clarithromycine ■ Érythromycine ■ Fluconazole ■ Isoniazide ■ Itraconazole ■ Jus de pamplemousse ■ Kétoconazole ■ Miconazole ■ Orphénadrine ■ Oxiconazole ■ Phénelzine ■ Télithromycine ■ Troléandomycine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Amiodarone ■ Amprénavir ■ Atazanavir ■ Desatinib ■ Delavirdine ■ Dihydroergotamine ■ Diltiazem ■ Fosamprenavir ■ Imatinib mésylate ■ Indinavir ■ Méthysergide ■ Nelfinavir ■ Ritonavir ■ Saquinavir ■ Vérapamil ■ Voriconazole ■ Warfarine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Almotriptan ■ Amlodipine ■ Aprépitant ■ Atorvastatine ■ Bicalutamide ■ Bosentan ■ Buspirone ■ Chlorpromazine ■ Cinacalcet ■ Cyclophosphamide ■ Cyclosporine ■ Doxycycline ■ Élétriptan ■ Félodipine ■ Lopéramide ■ Loratadine ■ Lovastatine ■ Méfloquine ■ Montélukast ■ Nifédipine ■ Paclitaxel ■ Pioglitazone ■ Propranolol ■ Repaglinide ■ Rispéridone ■ Sertraline ■ Simvastatine 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Alfuzosine ■ Alprazolam ■ Bromocriptine ■ Budésonide ■ Carbamazépine ■ Chloroquine ■ Clindamycine ■ Clonazépam ■ Clopidogel** ■ Codéine ■ Colchicine ■ Delta-9-tétrahydrocannabinol ■ Dexaméthasone ■ Dextrométhorphan ■ Diazépam ■ Disopyramide ■ Dompéridone ■ Donépézil ■ Dutastéride ■ Estrogènes conjugués ■ Éthinylestradiol ■ Exémestane ■ Fentanyl ■ Finastéride ■ Flupenthixol

[‡] Liste adaptée du site InterMED-Rx. Consulter ce site pour voir le tableau en entier. Une partie des substrats seulement est représentée ici. De plus, les inducteurs sont absents.

** Ce produit est un pré-médicament;

Tableau III

Symptômes associés à un syndrome sérotonnergique^{6,7}

Système nerveux autonome	Activité neuromusculaire	Fonctions cognitives
Fièvre/frissons, hyperthermie >40° C (26 %)	Tremblements (45 %)	Confusion (51 %)
Diaphorèse/sueurs (45 %)	Myoclonies (58 %)	Agitation (34 %)
Tachycardie (36 %)	Incoordination (21 %)	
Nausées (25 %)		

Tableau IV

Médicaments les plus courants qui ont une activité sérotonnergique^{6,7}

↑ la libération	↓ le recaptage (ISRS et ATC)	↓ métabolisme sérotonine (IMAO)	Stimulent les récepteurs postsynaptiques
amphétamines mirtazapine	sertraline paroxétine fluoxétine fluvoxamine citalopram trazodone clomipramine imipramine désipramine venlafaxine cyclobenzaprine dextrométhorphan mépéridine sibutramine tramadol	moclobémide sélégiline tranylcypromine phénelzine	buspirone lithium triptans

inhibe > 80 % l'élimination du substrat et que la clairance du substrat sera diminuée. Ce type d'interaction aura fréquemment des conséquences cliniques dès les premières doses. Voir **Tableau II** adapté du site InterMED-Rx. (Lire les cas de la page précédente.)

DM et sertraline

Vous remarquerez que la sertraline est un substrat d'affinité moyenne pour le 3A4. La sertraline démontre une affinité plus grande que le DM pour le 3A4 et on doit s'attendre à ce que les concentrations du DM s'élèvent. Il serait ainsi prudent de procéder à une diminution des doses de DM ou, encore mieux, d'utiliser un antitussif différent.

Le syndrome sérotonnergique^{6,7}

Peu de patients recevant une combinaison de médicaments qui affectent la sérotonine développeront ce syndrome. Cependant, comme pharmaciens nous devons bien connaître cette situation en raison de sa gravité possible. Il n'y a pas de façon de prévoir quels patients seront plus à risque, mais certains médicaments semblent plus problématiques. Bien que tout médicament qui augmente l'activité sérotonnergique puisse induire ce syndrome, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) semblent le plus souvent impliqués.

DM et IMAO

On recommande d'éviter la prise des IMAO avec le dextrométhorphan puisqu'un syndrome sérotonnergique pourrait apparaître en quelques minutes. Cette interaction majeure, codée 1 dans le *Drug Interaction Facts 2010*, est potentiellement sévère, donc à éviter (décès signalés). Cette réaction indésirable est signalée après une seule dose de 15 mg de DM. Les manifestations avec les IMAO sont possibles jusqu'à 14 jours après l'arrêt du traitement. Les IMAO sélectifs comme la moclobémide (Manerix^{MD}) sont aussi à éviter. La sélégiline et la rasagiline (Azilect^{MD}) présentent la même interaction avec le DM. Elles inhibent les MAO de type B de façon irréversible.

DM et ISRS

La contribution du dextrométhorphan au syndrome sérotonnergique est complexe. Premièrement, le dextrométhorphan inhibe le recap-

tage de la sérotonine au niveau de la synapse, entraînant ainsi une augmentation des concentrations et de l'activité sérotonnergique du système nerveux central (récepteurs 5-HT1A). Deuxièmement, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) utilisés dans le traitement de la dépression, en plus d'inhiber le recaptage de la sérotonine et d'augmenter leur concentration au niveau de la synapse, inhibent de façon variable l'activité du CYP2D6. Ceci a comme résultat de diminuer le métabolisme du dextrométhorphan et d'en augmenter les concentrations plasmatiques. En effet, l'administration de fluoxétine peut faire passer un métabolisateur rapide au statut de métabolisateur lent. En conséquence, la prise concomitante du dextrométhorphan et d'un ISRS peut entraîner une augmentation des concentrations de sérotonine et par le fait même engendrer un syndrome sérotonnergique (**figure 2**). Notez que la probabilité d'apparition de ce syndrome est donc reliée à l'ISRS utilisé. Ce syndrome, léger et réversible au départ, est souvent le résultat de la consommation de deux ou plusieurs médicaments qui augmentent l'activité du système sérotonnergique. Il n'y a pas de présentation typique. Quelques-uns des symptômes signalés sont indiqués au **tableau III**. Des anomalies du système neuromusculaire semblent être les plus fréquentes.

Les manifestations de ce syndrome surviennent généralement dans les minutes ou les heures qui suivent la prise des deux agents ayant un effet sérotonnergique. Environ 67 % des patients auront des symptômes en moins de 6 heures après l'initiation ou l'augmentation du médicament et jusqu'à 75 % des patients auront leurs symptômes en moins de 24 heures⁷. S'il n'est pas diagnostiqué rapidement, ce syndrome peut entraîner des complications potentiellement fatales. Il est à noter que les symptômes précoces sont souvent interprétés, à tort, comme une exacerbation de la condition psychiatrique sous-jacente de certains patients. Bien que cette interaction soit établie, elle demeure rare et on n'a signalé que quelques cas ou l'utilisation conjointe du dextrométhorphan et de la fluoxétine, de la paroxétine ou de la sertraline a causé le syndrome. Il est possible que cette interaction, faute d'identification, soit sous-rapportée.

le citalopram a aussi comme voies métaboliques le 2C19 et le 3A4. Toutefois, l'administration successive de ces médicaments devrait idéalement être séparée d'au moins 2 à 3 heures afin de diminuer les impacts cliniques.

DM et venlafaxine

Ces deux substrats à faible affinité sont métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4. Tout comme pour le citalopram, l'ordre d'administration peut avoir des conséquences. De plus, il est fort probable que le DM devra attendre un peu avant d'être métabolisé. Les concentrations de DM peuvent doubler si la venlafaxine est déjà prise depuis 1 mois (150 mg DIE). Il serait donc prudent de diminuer les doses de DM lors d'usage concomitant ou d'utiliser un antitussif différent.

De plus, il ne faut pas oublier que l'association avec un antidépresseur ayant un impact sur la sérotonine peut certes diminuer le métabolisme du DM et causer une augmentation des concentrations et, par le fait même, des effets indésirables, mais il faut aussi garder en tête le risque potentiel de syndrome sérotonnergique (voir plus loin).

DM et terbinafine

La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6. Ainsi, la terbinafine démontre une affinité plus grande pour le CYP2D6 et on doit s'attendre à ce que les concentrations du DM s'élèvent. Il serait ainsi prudent de procéder à une diminution des doses de ce dernier ou d'utiliser un antitussif non impliqué dans cette interaction comme le chlophédianol. *Pharmacist's Letter* (#220233) précise que la terbinafine est un inhibiteur modéré, c'est-à-dire qu'il diminue de 50 à 80% l'élimination du substrat.

DM et amiodarone

Et si vous avez un patient sous amiodarone, à la lecture du **tableau I** vous remarquez que, comme pour la terbinafine, l'amiodarone est dans la zone rouge des Inhibiteurs. De plus, à la lecture du **tableau II** (CYP3A4), vous remar-

quez qu'il est dans la zone à forte affinité. Alors, qu'allez-vous faire lors de la recommandation de votre antitussif? Que peut-il arriver à votre patient si vous lui conseillez le sirop Delsym^{MD} ou Benylin 12 heures^{MD}? Faites l'analyse avec InterMED-Rx^{MD}. Allez sur le site dans la section Interaction N-N. Vous choisirez peut-être d'utiliser Ulone^{MD}?

CYP3A4

Le CYP3A4 est la forme la plus importante des CYP450s. On le retrouve en grande quantité au niveau hépatique, au niveau intestinal et dans la peau. Une forme très proche du CYP3A4, le CYP3A5, métabolise la grande majorité des substrats du CYP3A4; souvent on parle de CYP3A4/5 ou CYP3As. Le CYP3A5 possède des polymorphismes génétiques et seulement 25 % des individus de race blanche ont une activité en CYP3A5. Enfin, le CYP3A4/5 participe au métabolisme de près de 50 % des médicaments sur le marché.

Ce sont principalement les métaboliseurs lents du CYP2D6 et ceux qui reçoivent un inhibiteur puissant du CYP2D6 qui seront touchés par les interactions au CYP3A4, puisqu'il s'agit de la seule voie fonctionnelle pour ces métaboliseurs. Ici aussi, ce sont les inhibiteurs (p. ex., le fluconazole) suivis des substrats à forte affinité (p. ex., vérapamil) qui donneront les interactions les plus importantes cliniquement. Dans une moindre mesure, on retrouve ensuite les substrats d'affinité moyenne suivis des substrats à faible affinité.

DM et clarithromycine

La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4, isoenzyme impliquée pour 20 à 25 % du métabolisme du DM (les autres 75 % étant par le CYP2D6). On doit donc s'attendre à ce que les concentrations du DM s'élèvent. Il serait ainsi prudent de procéder à une diminution des doses de ce dernier d'environ 25 % puisqu'il perd presque complètement sa voie d'élimination par le 3A4. *Pharmacist's Letter* (#220233) précise que la clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4, ce qui signifie qu'il

Santé publique

Le dextrométhorphan et la toux sèche, 2^e partie

Il est à noter que les métaboliseurs lents des ISRS (soit les métaboliseurs lents du CYP2D6, environ 10 % de la population) sont plus à risque de souffrir d'un syndrome sérotoninergique puisqu'ils peuvent atteindre des taux sériques plus élevés que la normale. Notez qu'il n'est pas possible de distinguer à l'avance un métaboliseur lent d'un rapide et la prudence est donc de mise compte tenu des conséquences importantes que l'apparition du syndrome peut entraîner.

En conclusion, les auteurs consultés suggèrent d'éviter ou d'utiliser avec grande précaution l'association des deux classes de médicaments.

DM et autres médicaments

Plusieurs médicaments autres que les antidépresseurs, et via des mécanismes différents, affectent les niveaux de sérotonine (voir **tableau IV**). Parmi les agonistes directs de la sérotonine, on retrouve la buspirone et les triptans comme le sumatriptan.

Certains médicaments diminuent le métabolisme de la sérotonine comme la moclobémide et la sélégiline. On recommande d'éviter la prise concomitante de ces médicaments avec le dextrométhorphan puisqu'elle peut donner lieu à un syndrome sérotoninergique.

Certains agents inhibent la recaptation de la sérotonine tels les antidépresseurs tricycliques (p.ex., imipramine), la sibutramine, le tramadol et la mépéridine.

À cause des multiples interactions impliquant le dextrométhorphan, on appose le code-médicament X sur les produits de vente libre contenant cet ingrédient.

Conclusion

Les analgésiques pour adultes et les médicaments contre la toux sont les deux catégories de produits de vente libre les plus fréquemment recommandés par les pharmaciens canadiens. En fait, le pharmacien recommande un sirop pour la toux plusieurs fois par mois. Il est donc important de faire un choix éclairé. Le dextrométhorphan, un médicament facilement accessible, a intérêt à être mieux connu de tous les pharmaciens. La toux sèche est considérée par le public, comme un symptôme anodin et ennuyeux qu'il faut enrayer dans les plus brefs délais. De par le caractère non spécifique de la toux et la facilité pour le grand public de se procurer un antitussif, le pharmacien peut jouer un rôle de premier plan quant à l'orientation de la thérapie et ainsi prévenir les complications, les interactions médicamenteuses ou les délais inutiles dans un diagnostic.

Le pharmacien sera particulièrement vigilant en ce qui a trait aux interactions médicamenteuses reliées au CYP450 2D6 et 3A4, ainsi qu'au syndrome sérotoninergique. ❧

L'auteure remercie M. Denis Projean, pharmacien, ainsi que Mme Julie Simard Sauvageau et M. Mathieu Noël, internes en pharmacie, pour leurs précieux conseils lors de la rédaction de cet article.

Références sur demande auprès de l'auteure : morissette@sympatico.ca

Question 1

Concernant le DM et la paroxétine, lequel des énoncés suivants est faux ?

- Ces deux substrats sont métabolisés par le CYP2D6.
- La paroxétine démontre une affinité plus grande que le DM pour le CYP2D6.
- Les concentrations du DM risquent de s'élever rapidement chez un patient déjà sous paroxétine.
- La paroxétine diminue le métabolisme du DM au CYP2D6.
- Aucun cas de syndrome sérotoninergique lors d'utilisation concomitante de fluoxétine ou de paroxétine n'a été rapporté.

Question 2

Un de vos patients traité par la terbinafine 250 mg depuis plusieurs jours vous demande s'il pourrait utiliser un sirop contenant du DM. Lequel des énoncés suivants est faux ?

- La terbinafine est un inhibiteur du CYP2D6.
- La terbinafine est un inducteur du CYP2D6.
- Les concentrations du DM risquent de s'élever lors de prise concomitante.
- Un inhibiteur modéré diminue de 50 à 80 % l'élimination du substrat.
- Vous lui suggérez un antitussif différent contenant du chlophédianol.

Question 3

Concernant le DM et l'amiodarone, lequel des énoncés suivants est faux ?

- L'amiodarone est un inhibiteur du CYP2D6.
- L'amiodarone est un substrat à forte affinité du CYP3A4.
- Lors de prise concomitante, on doit s'attendre à ce que les concentrations de DM s'élèvent de façon significative.
- Il serait prudent de procéder à une diminution des doses de DM ou d'utiliser un autre antitussif.
- L'amiodarone ne causera aucune interaction.

Question 4

Concernant le CYP2D6 et le CYP3A4, quel énoncé est faux ?

- Le cinacalcet (Sensipar®) est un inhibiteur du CYP2D6.
- La propafénone est un substrat à faible affinité du CYP2D6.
- L'orphénadrine est un inhibiteur du CYP2D6.
- L'orphénadrine est un inhibiteur du CYP3A4.
- La diphenhydramine est un substrat de moyenne affinité du CYP2D6.
- 10 % de la population sont des métaboliseurs lents du CYP2D6.

Question 5

Concernant le DM et le CYP3A4, quel énoncé est faux ?

- Le diltiazem est un substrat puissant du CYP3A4 qui peut causer une élévation des concentrations plasmatiques de DM.
- La clarithromycine est un inhibiteur puissant du CYP3A4.
- L'amlodipine et l'atorvastatine, des substrats de moyenne affinité, ne causeront pas d'interaction avec le DM.
- La venlafaxine et le DM sont deux substrats de faible affinité métabolisés par le CYP2D6 et le CYP3A4.
- La clarithromycine inhibe à plus de 80 % l'élimination du DM par le CYP3A4.

Question 6

Concernant le syndrome sérotoninergique, quel énoncé est faux ?

- 67 % des patients auront des symptômes en moins de 6 heures après l'initiation ou l'augmentation de l'agent ayant un effet sérotoninergique.
- Les anomalies du système neuromusculaires semblent être les plus fréquentes, par exemple, tremblements et myoclonies.
- On recommande d'éviter la prise de sélégiline et de rasagiline (Azilect®) avec le DM.
- On recommande d'éviter la prise de moclobémide avec le DM.
- La diaphorèse, les sueurs excessives et la tachycardie apparaissent chez la majorité (> 50 %) des patients ayant ce syndrome.

Question 7

Les médicaments suivants risquent de faire augmenter les concentrations du DM sauf un. Lequel ?

- Le lorazépam
- La chloroquine, un inhibiteur du CYP2D6.
- Le méthotriméprazine (Nozinan), un inhibiteur du CYP2D6.
- Le propoxyphène, un inhibiteur du CYP2D6.
- La thioridazine, un substrat à forte affinité.
- L'imatinib (Gleevec)

Question 8

Quel énoncé est faux ?

- Le DM et le citalopram étant deux substrats de faible affinité pour le CYP2D6, on aurait avantage à séparer leur prise de quelques heures afin de diminuer les impacts cliniques.
- Le CYP3A4/5 participe au métabolisme de près de 50 % des médicaments.
- La sertraline démontre une affinité plus grande que le DM pour le CYP3A4 et on doit s'attendre à ce que les concentrations du DM s'élèvent lors de prise concomitante.
- Le DM est métabolisé à 30 % par le CYP2D6 et à 70 % par le CYP3A4.

L'Ordre des pharmaciens du Québec accordera 2,4 UFC aux participants qui auront au moins 6 bonnes réponses sur 8. Faites cette formation en ligne ou retournez ce questionnaire par télécopieur ou par la poste.

Date limite : 18 juin 2010
www.ProfessionSante.ca

L'actualité pharmaceutique, Formation continue

1200, avenue McGill College
Bureau 800
Montréal (Qc) H3B 4G7

Télécopieur : (514) 843-2940

Publié grâce à une subvention sans restrictions de



Prénom : _____ Nom : _____

Principale province émettrice du permis d'exercice : _____ Permis N° : _____

Deuxième province émettrice du permis d'exercice : _____ Permis N° : _____

Nom de la pharmacie : _____

Adresse (travail) : _____

Ville : _____ Province : _____ Code postal : _____

Année d'obtention du diplôme : _____ Tél. : _____ Téléc. : _____

Courriel : _____

Type de pratique : Chaîne ou franchise Bannière Indépendante Grande surface

Pharmacie d'épicerie Établissement Autre (précisez) _____

Veillez nous confirmer que ce contenu vous a été utile en répondant aux questions suivantes :

- Après avoir lu ce contenu, pensez-vous être plus en mesure d'offrir des soins pharmaceutiques à vos patients dans ce domaine ?
 Oui Non
- Ce contenu vous est-il utile dans l'exercice de votre profession ?
 Oui Non
- Pourrez-vous mettre en pratique cette information ?
 Oui Non N.A.
- Dans l'ensemble, êtes-vous satisfait(e) de ce contenu ?
 Très Assez Pas du tout

Coupon-réponse du mois de mars 2010

Le dextrométhorphan et la toux sèche, 2^e partie

- | | |
|--|--|
| 1) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> | 5) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> |
| 2) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> | 6) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> |
| 3) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> | 7) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> f <input type="checkbox"/> |
| 4) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/> f <input type="checkbox"/> | 8) a <input type="checkbox"/> b <input type="checkbox"/> c <input type="checkbox"/> d <input type="checkbox"/> |

Réponses aux questions du numéro de décembre 2009 – janvier 2010

Prévention du cancer: le rôle de l'alimentation, de l'activité physique et de la gestion du poids

1 : c 2 : c 3 : d 4 : a 5 : d 6 : d 7 : a 8 : d

Pour répondre en ligne à cette leçon de formation continue

Si vous avez déjà ouvert une session dans notre programme de FC en ligne, veuillez revenir à la page «Leçons disponibles en ligne» et cliquez sur «Lien vers les questions» correspondant à cette leçon de FC.

Si vous n'avez pas encore ouvert une session, mais que vous êtes inscrit à notre programme de FC en ligne, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/index.asp>

Si vous ne vous êtes pas encore inscrit à notre programme de FC en ligne et si vous désirez répondre aux questions en ligne, veuillez cliquer ici :

<http://ce.pharmacygateway.com/Pharmacie/login/adduser.asp>

Pour toute question, veuillez communiquer avec :

Mayra Ramos

Formation continue de *Pharmacy Practice*, de *Pharmacy Post*, des FC de Novopharm, d'autres FC approuvées par le CCEPP, de Tech Talk (anglais) ou Coin Technipharm (français).

Fax : (416) 764-3937

Courriel : mayra.ramos@rci.rogers.com

Francine Beauchamp

Formation continue pour *Québec Pharmacie* et *L'actualité pharmaceutique*

Fax : (514) 843-2183

Courriel : francine.beauchamp@rci.rogers.com