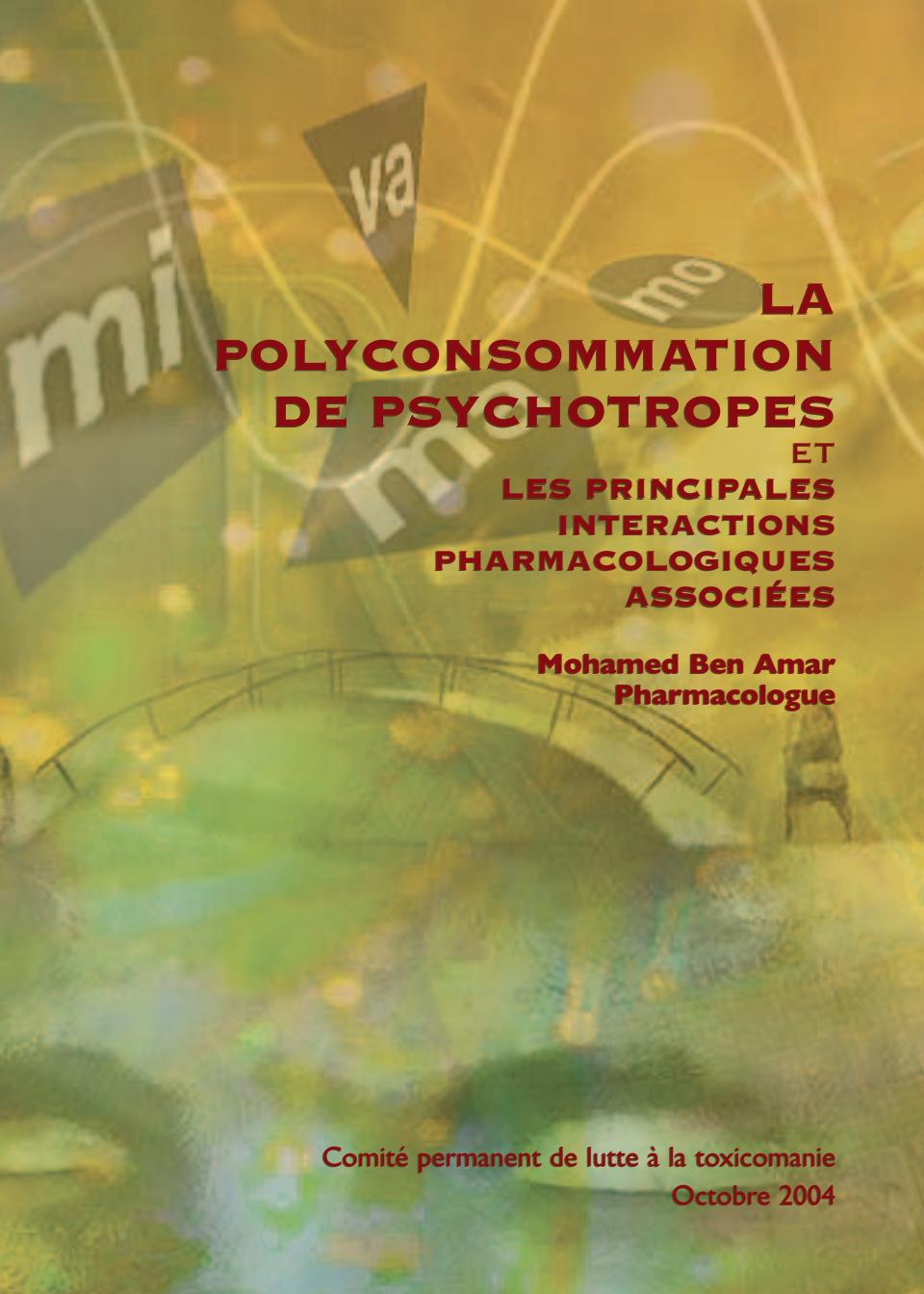




LA POLYCONSOMMATION DE PSYCHOTROPES

**ET
LES PRINCIPALES
INTERACTIONS
PHARMACOLOGIQUES
ASSOCIÉES**

**Mohamed Ben Amar
Pharmacologue**

**Comité permanent de lutte à la toxicomanie
Octobre 2004**

DÉPÔT LÉGAL (DOCUMENT SUR VERSION PAPIER) :
ISBN : 2-551-22545-0
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU CANADA
BIBLIOTHÈQUE NATIONALE DU QUÉBEC
Octobre 2004

Dans le présent document, le masculin est utilisé sans aucune discrimination et uniquement dans le but d'alléger le texte.

MANDAT DU CPLT

Le Comité permanent de lutte à la toxicomanie (CPLT) a pour mandat principal de conseiller le ministre de la Santé et des Services sociaux sur les grandes orientations qui devraient être retenues en matière de lutte à la toxicomanie et de lui proposer les priorités d'actions ou les domaines d'intervention à privilégier. Les préoccupations du Comité portent autant sur les problèmes liés à l'usage et à l'abus des substances psychoactives que sur les actions à entreprendre pour trouver des solutions à ces problèmes. Outre les réflexions et les échanges qu'il mène au sein de ses rangs, il s'alimente à diverses sources pour réaliser son mandat : il commande des études, il recueille les opinions des divers intervenants et experts des milieux concernés, il analyse les données sur l'évolution de la problématique au Québec.

MEMBRES DU COMITÉ PERMANENT DE LUTTE À LA TOXICOMANIE

Rodrigue Paré

président du Comité
Maison Jean Lapointe

Lise Roy

vice-présidente
Université de Sherbrooke

Madeleine Roy

trésorière
Centre Dollard-Cormier

Pierre Sangollo

SCC Lafontaine

Luc Chabot

Consultant

Robert Gauthier

Pavillon Pierre-Péladeau

Don McKay

Syndicat canadien des communications,
de l'énergie et du papier (FTQ)

Yvon Picotte

Pavillon du Nouveau Point de Vue

Dr Pierre Rouillard

C.H. Robert-Giffard

À PROPOS DE L'AUTEUR



Mohamed Ben Amar est pharmacien, spécialisé en biologie clinique et en pharmacologie, diplômé de l'Université Paul Sabatier (Toulouse, France) et de l'Université de Montréal. Il est professeur de pharmacologie à l'Université de Montréal et fait de la recherche au Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Ses domaines de recherche incluent les substances qui agissent sur le système nerveux, les traitements pharmacologiques du VIH/SIDA et l'immunothérapie du cancer. Il est l'auteur de divers livres, publications et communications scientifiques sur les psychotropes. Il est consultant pour l'industrie pharmaceutique et agit à titre d'expert devant les tribunaux du Québec et du Nouveau-Brunswick.

Courriel : mohamed.ben.amar@umontreal.ca

COLLABORATEURS

Madame Marie Auclair (Hôpital Cité de la Santé de Laval)

Monsieur Raymond Chevalier (Vigilance Santé)

Monsieur José Louis Fabian (Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine)

Madame Nathalie Gadbois (Hôpital Cité de la Santé de Laval)

Madame Nancy Légaré (Hôpital Louis-Hippolyte Lafontaine)

Monsieur Louis Léonard (Université de Montréal)

Monsieur Benoît Rouleau (Centre hospitalier de l'Université de Montréal)

Monsieur Stéphane Roux (Centre hospitalier de l'Université de Montréal)

REMERCIEMENTS

Les membres du Comité permanent de lutte à la toxicomanie remercient les personnes suivantes pour la préparation du présent ouvrage :

Monsieur Mohamed Ben Amar; pharmacologue ;

Les collaborateurs : madame Marie Auclair; monsieur Raymond Chevalier; monsieur José Louis Fabian, madame Nathalie Gadbois, madame Nancy Légaré, monsieur Louis Léonard, monsieur Benoît Rouleau et monsieur Stéphane Roux ;

Mesdames Danielle Beaudoin, Monic Bleau et Lola Noël pour la dactylographie et la révision du document ;

Monsieur Michel Germain, directeur général du CPLT pour la coordination des travaux et la révision finale du document.

TABLE DES MATIÈRES

A. DÉFINITIONS ET CLASSIFICATION DES PSYCHOTROPES.....	10
B. POLYCONSUMMATION ET INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES.....	13
C. MÉCANISMES DES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES.....	16
I INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES.....	16
II INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES.....	18
D. FACTEURS AFFECTANT L'ACTION DES PSYCHOTROPES, LES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES ET LA SENSIBILITÉ DU CONSOMMATEUR.....	24
I FACTEURS PHARMACOLOGIQUES.....	24
II FACTEURS PHYSIQUES INDIVIDUELS.....	26
III FACTEURS PSYCHOLOGIQUES INDIVIDUELS.....	28
IV FACTEURS SOCIOCULTURELS.....	29
E. GRAVITÉ DES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES.....	30
F. PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.....	32
I ALCOOLS.....	32
II ANESTHÉSISQUES GÉNÉRAUX.....	39
III ANXIOLYTIQUES, SÉDATIFS ET HYPNOTIQUES.....	42
IV GAMMA-HYDROXYBUTYRATE.....	60
V OPIACÉS.....	61
VI SUBSTANCES VOLATILES.....	69
G. PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.....	71
I AMPHÉTAMINES ET DÉRIVÉS.....	71
II COCAÏNE.....	75
III CAFÉINE ET AUTRES MÉTHYLYXANTHINES.....	79
IV TABAC.....	81

H.	PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES PERTURBATEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL.....	84
I	CANNABIS ET DÉRIVÉS.....	84
II	LSD ET ANALOGUES	87
III	HALLUCINOGENES STIMULANTS	89
IV	ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX DISSOCIATIFS	91
V	ANTICHOLINERGIQUES ET AUTRES HALLUCINOGENES	93
I.	PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES	94
I	ANTIPSYCHOTIQUES	94
II	ANTIDÉPRESSEURS	114
III	STABILISATEURS DE L'HUMEUR	149
J.	PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES ANDROGENES ET DES STÉROÏDES ANABOLISANTS	163
K.	CONCLUSION	166
	BIBLIOGRAPHIE	167

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1	Principales interactions pharmacologiques de l'ÉTHANOL	33
Tableau 2	Principales interactions pharmacologiques des ANESTHÉSIOLOGIQUES GÉNÉRAUX	41
Tableau 3	Principales interactions pharmacologiques de la DIPHENHYDRAMINE et du DIMENHYDRINATE	42
Tableau 4	Principales interactions pharmacologiques des BARBITURIQUES	43
Tableau 5	Principales interactions pharmacologiques du PHÉNOBARBITAL	46
Tableau 6	Principales interactions pharmacologiques des BENZODIAZÉPINES	49
Tableau 7	Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines BENZODIAZÉPINES	54
Tableau 8	Principales interactions pharmacologiques de la BUSPIRONE	56
Tableau 9	Principales interactions pharmacologiques de l'HYDRATE DE CHLORAL	58
Tableau 10	Principales interactions pharmacologiques du ZALEPLON	59
Tableau 11	Principales interactions pharmacologiques de la ZOPICLONE	59
Tableau 12	Principales interactions pharmacologiques du GHB	61
Tableau 13	Principales interactions pharmacologiques des OPIACÉS	63
Tableau 14	Principales interactions pharmacologiques particulières à certains OPIACÉS	64
Tableau 15	Principales interactions pharmacologiques des NITRITES	69
Tableau 16	Principales interactions pharmacologiques des AMPHÉTAMINES	73
Tableau 17	Principales interactions pharmacologiques du MÉTHYLPHÉNIDATE	75
Tableau 18	Principales interactions pharmacologiques de la COCAÏNE	76
Tableau 19	Principales interactions pharmacologiques de la CAFÉINE	79
Tableau 20	Principales interactions pharmacologiques du TABAC	82
Tableau 21	Principales interactions pharmacologiques du CANNABIS	85
Tableau 22	Principales interactions pharmacologiques du LSD	88
Tableau 23	Principales interactions pharmacologiques de la MDMA ou « ECSTASY »	89
Tableau 24	Principales interactions pharmacologiques de la PHENCYCLIDINE	91

Tableau 25	Principales interactions pharmacologiques de la KÉTAMINE	92
Tableau 26	Principales interactions pharmacologiques des PHÉNOTHIAZINES . .	95
Tableau 27	Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines PHÉNOTHIAZINES	99
Tableau 28	Principales interactions pharmacologiques de l'HALOPÉRIDOL . .	102
Tableau 29	Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque THIOXANTHÈNE	105
Tableau 30	Principales interactions pharmacologiques du PIMOZIDE	106
Tableau 31	Principales interactions pharmacologiques de la LOXAPINE . .	107
Tableau 32	Principales interactions pharmacologiques de la CLOZAPINE . .	108
Tableau 33	Principales interactions pharmacologiques de l'OLANZAPINE . .	111
Tableau 34	Principales interactions pharmacologiques de la QUÉTIAPINE . .	112
Tableau 35	Principales interactions pharmacologiques de la RISPÉRIDONE . .	113
Tableau 36	Principales interactions pharmacologiques des ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES ET TÉTRACYCLIQUES	115
Tableau 37	Principales interactions pharmacologiques particulières à certains ANTIDÉPRESSEURS TRICYCLIQUES ET TÉTRACYCLIQUES . .	12
Tableau 38	Principales interactions pharmacologiques de la VENLAFAXINE .	123
Tableau 39	Principales interactions pharmacologiques des ISRS	125
Tableau 40	Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS	129
Tableau 41	Principales interactions pharmacologiques de la MIRTAZAPINE . .	135
Tableau 42	Principales interactions pharmacologiques des ANTIDÉPRESSEURS ATYPIQUES	136
Tableau 43	Aliments et boissons à éviter durant le traitement aux IMAO	140
Tableau 44	Principales interactions pharmacologiques des IMAO	141
Tableau 45	Principales interactions pharmacologiques du MOCLOBÉMIDE . .	146
Tableau 46	Principales interactions pharmacologiques de la SÉLÉGINE . .	148
Tableau 47	Principales interactions pharmacologiques du LITHIUM	149
Tableau 48	Principales interactions pharmacologiques de l'ACIDE VALPROÏQUE	153
Tableau 49	Principales interactions pharmacologiques de la CARBAMAZÉPINE	156
Tableau 50	Principales interactions pharmacologiques des ANDROGÈNES et des STÉROÏDES ANABOLISANTS	164

A

DÉFINITIONS ET CLASSIFICATION DES PSYCHOTROPES

La *Loi sur les aliments et drogues*, mise à jour au Canada en 2002, définit l'aliment, le médicament et la drogue.

- « Un **aliment** est tout article fabriqué, vendu ou présenté comme pouvant servir de nourriture ou de boisson à l'être humain, la gomme à mâcher ainsi que tout ingrédient pouvant être mélangé avec un aliment à quelque fin que ce soit ».
- Sont compris parmi les **médicaments** ou **drogues** les substances ou mélanges de substances fabriqués, vendus ou présentés comme pouvant servir :
 - a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique ou psychique anormal ou de leurs symptômes, chez l'être humain ou les animaux ;
 - b) à la restauration, à la correction ou à la modification des fonctions organiques chez l'être humain ou les animaux ;
 - c) à la désinfection des locaux où des aliments sont gardés. »

Bien que dans le langage populaire français les gens tendent à distinguer le médicament (substance ayant des effets curatifs, préventifs ou bénéfiques) de la drogue (substance provoquant des effets néfastes pour la santé), dans la réalité scientifique et tel que l'illustre la définition de la *Loi sur les aliments et drogues*, les termes médicament et drogue ont la même signification. D'ailleurs, le terme anglais *drug* désigne aussi bien le médicament que la drogue.

Les **psychotropes** ou **substances psychoactives** sont des produits qui agissent sur le psychisme d'un individu en modifiant son fonctionnement mental. C'est la classe de médicaments la plus utilisée dans le monde. Ils peuvent entraîner des changements dans les perceptions, l'humeur, la conscience, le comporte-

ment et diverses fonctions psychologiques (CPLT, 2004). À ces effets peuvent s'ajouter plusieurs manifestations physiques.

La classification pharmacologique des psychotropes distingue cinq grandes catégories (Ben Amar, 2002 a) :

I LES DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

1. **Alcools**
2. **Anesthésiques généraux**
3. **Anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques**
 - Antihistaminiques sédatifs
 - Barbituriques
 - Benzodiazépines
 - Buspirone
 - Hydrate de chloral
 - Zaleplon
 - Zopiclone
4. **Gamma-hydroxybutyrate ou GHB**
5. **Opiacés**
6. **Substances volatiles**

II LES STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

1. Stimulants majeurs
 - Amphétamines
 - Cocaïne
2. Stimulants apparentés aux amphétamines
 - Anorexigènes ou inhibiteurs de l'appétit
 - Méthylphénidate
 - Cathinone et méthcathinone
3. Décongestionnants nasaux
4. Stimulants mineurs récréatifs
 - Caféine
 - Théophylline
 - Théobromine
 - Tabac

III LES PERTURBATEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

1. Cannabis ou chanvre indien et dérivés
2. LSD et analogues
3. Hallucinogènes stimulants
4. Anesthésiques généraux dissociatifs
5. Anticholinergiques
6. Autres

IV LES MÉDICAMENTS PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES

1. Antipsychotiques
2. Antidépresseurs
3. Stabilisateurs de l'humeur

V LES ANDROGÈNES ET LES STÉROÏDES ANABOLISANTS

B

POLYCONSOMMATION ET INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

La consommation de psychotropes est un phénomène préoccupant à l'échelle mondiale (CPLT, 2003). Les effets indésirables résultant de leur usage sont nombreux et fréquents, avec une incidence élevée de mortalité (Lazarou, 1998; Queneau et coll., 2003; Brown et coll., 2004).

Il arrive fréquemment qu'un médicament ne soit pas pris seul. L'association de deux ou plusieurs médicaments, également appelée polymédication, est un problème qui a tendance à s'accroître dans les pays industrialisés du fait du vieillissement de la population. Cette polyconsommation ou consommation simultanée de plusieurs substances est d'ailleurs plus fréquente avec les psychotropes : c'est un comportement d'usage qui associe la consommation de plusieurs substances psychoactives. Il peut toucher plusieurs types d'individus et plusieurs catégories de produits : personnes âgées (ex. : cas des médicaments psychothérapeutiques), toxicomanes (ex. : cas des substances illicites), sportifs (ex. : cas des androgènes, des stéroïdes anabolisants et autres substances dopantes) et population générale (ex. : cas des substances récréatives telles que le café, le thé, le tabac ou l'alcool).

La conséquence de la polyconsommation de psychotropes, de divers médicaments ou du mélange des deux peut être la polyintoxication, état résultant de l'effet simultané de plusieurs substances nocives.

Sur le plan thérapeutique, la polypharmacie résulte dans certains cas du fait que plusieurs maladies nécessitent un traitement combiné car celui-ci est plus efficace que la prise d'un médicament seul. Dans d'autres cas, le patient souffre de plusieurs pathologies, chacune d'elles étant traitée par un ou plusieurs médicaments. Ce phénomène est particulièrement fréquent chez les personnes âgées.

Dans le milieu de la toxicomanie, plusieurs toxicomanes sont des multi-utilisateurs de psychotropes. Le choix de ces substances est souvent dicté par la situation du marché noir (prix, disponibilité, facilité à se les procurer, etc.) et par les effets recherchés. Ceux-ci incluent :

- l'euphorie ou « high » : c'est une sensation de bien-être et de satisfaction (ex. : alcool, GHB, opiacés, substances volatiles, amphétamines, cocaïne, cannabis, PCP) ;
- la baisse des inhibitions (ex. : alcool, benzodiazépines, GHB) ;
- l'ivresse (ex. : alcool, substances volatiles) ;
- la sensation orgasmique ou « rush » (ex. : héroïne, méthamphétamine, cocaïne) ;
- la sensation de puissance (ex. : stéroïdes anabolisants, cocaïne, ecstasy) ;
- la stimulation sensorielle ou psychique (ex. : cannabis, amphétamines, cocaïne) ;
- le « flash » : c'est une manifestation soudaine, intense et brève de sensations agréables (ex. : amphétamines, cocaïne) ;
- les hallucinations (perturbations des sensations que le sujet croit réelles) ou les pseudo-hallucinations (perturbations des sensations dont le sujet est conscient) (ex. : LSD, psilocybine, mescaline, ecstasy, PCP, kétamine).

Le consommateur a recours à ce type d'association pour amplifier les effets agréables recherchés mais il arrive aussi qu'il fasse appel à d'autres combinaisons pour diminuer les effets désagréables ressentis, tels que l'anxiété ou la somnolence. Si certaines substances sont mélangées afin de neutraliser ou minimiser les effets nocifs d'autres produits, un autre objectif de certaines associations peut aussi être simplement la réduction des coûts.

Dans le milieu de la toxicomanie, la polyconsommation de substances est un phénomène extrêmement important qui représente plus souvent la règle que l'exception. En pratique, plusieurs combinaisons de psychotropes se rencontrent fréquemment dans la rue. Citons par exemple les mélanges suivants :

- alcool avec à peu près toutes les drogues ;
- héroïne et cocaïne (speedball) ;
- phencyclidine ou PCP et cannabis (killer weed).

D'autre part, pour pallier certains effets indésirables d'un psychotrope, l'utilisateur peut faire appel à quelques associations de médicaments :

Exemples :

- un déprimeur (ex. : alcool) est souvent consommé dans le but d'atténuer les effets indésirables d'un stimulant (ex. : cocaïne) ;
- la prise de cocaïne diminue la somnolence causée par l'alcool, alors que ce dernier devrait réduire l'anxiété produite par la cocaïne.

Ainsi, les associations médicamenteuses conduisent à des interactions pharmacologiques.

Peu importe si l'usage des psychotropes est licite (applications thérapeutiques ou consommation récréative de substances permises) ou illicite (recherche du plaisir sous diverses formes à l'aide de produits interdits qui entraînent souvent la toxicomanie), certaines interactions sont intentionnelles (désignées pour avoir un effet bénéfique), alors que d'autres sont accidentelles et conduisent, soit à l'échec thérapeutique (diminution de l'efficacité), soit à des effets indésirables d'ampleur variable (augmentation de la toxicité), soit aux deux.



MÉCANISMES DES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

Une interaction pharmacologique peut être définie comme le phénomène qui se produit quand les effets d'un médicament ou la pharmacocinétique (devenir dans l'organisme) de celui-ci sont altérés par l'administration préalable ou simultanée d'un deuxième médicament (Hartshorn et Tatro, 2001).

L'interaction pharmacologique est donc une action réciproque qui s'exerce entre deux ou plusieurs médicaments et qui est la conséquence de leur présence simultanée dans l'organisme. Dans cette situation, la réponse pharmacologique à l'administration de la combinaison médicamenteuse diffère de celle anticipée des effets connus des deux ou plusieurs médicaments lorsqu'ils sont administrés seuls.

Les interactions pharmacologiques comprennent les interactions pharmacodynamiques et les interactions pharmacocinétiques.

I INTERACTIONS PHARMACODYNAMIQUES

Les interactions pharmacodynamiques sont des interactions au cours desquelles un médicament modifie l'activité d'un autre médicament sans altérer sa pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformations et élimination).

Elles ont lieu au(x) site(s) d'action des médicaments et sont de quatre types : la synergie, l'antagonisme, l'inversion d'action et l'interaction mixte (Ben Amar et Léonard, 2002 a).

1. SYNERGIE

Il y a synergie entre deux médicaments A et B quand leur association se traduit par un effet pharmacologique supérieur à celui de chaque médicament pris séparément.

La synergie peut être de deux types :

- **Synergie additive** : l'effet total E est égal à la somme des effets de chaque médicament pris isolément.

$$E = A + B$$

La synergie additive peut se faire par **addition** (même mécanisme d'action impliqué) ou par **sommation** (les mécanismes d'action sont différents).

- Exemple de synergie d'addition : effet de la morphine et de l'oxycodone sur la douleur (analgésie).
- Exemple de synergie de sommation : effet de la cocaïne et de la marijuana sur le rythme cardiaque (tachycardie ou augmentation du rythme cardiaque).
- **Synergie renforçatrice** ou **potentialisation** : l'effet total E est supérieur à la somme des effets de chaque psychotrope pris isolément.

$$E > A + B$$

Il s'agit donc d'une réponse amplifiée.

- Exemple : effet combiné de l'alcool et du diazépam (Valium®).

2. ANTAGONISME

Il y a antagonisme entre deux médicaments A et B quand les propriétés de l'un atténuent ou suppriment les effets de l'autre.

$$E = A - B$$

- Exemple : association de la naloxone (Narcan®) et d'un opiacé (ex. : morphine), la naloxone agissant comme un antidote de l'opiacé.

On distingue :

- l'**antagonisme compétitif** ou **réciroque** : l'antagoniste (substance inhibitrice) bloque les mêmes récepteurs que l'agoniste (substance stimulatrice), ce qui empêche donc l'agoniste de se fixer sur ces récepteurs et d'exercer ses effets. C'est le type d'antagonisme classique.
- l'**antagonisme non compétitif** ou **non réciroque** : l'antagoniste agit à un endroit différent que l'agoniste pour provoquer des effets contraires.

Dans ces deux cas, l'antagoniste peut être **réversible** (l'antagoniste se fixe de manière transitoire et réversible aux récepteurs) ou **irréversible** (l'antagoniste se fixe fermement ou de manière permanente aux récepteurs et parfois les dénature, de sorte qu'il est difficile de l'en séparer).

D'autre part, l'antagoniste peut être **partiel** (ex. : l'insuline corrige l'augmentation du taux de sucre sanguin produite par l'adrénaline sans s'opposer à ses autres actions) ou **total** (ex. : la naltrexone (ReVia®) neutralise tous les effets opiacés de la morphine).

3. INVERSION D'ACTION

C'est une interaction médicamenteuse rare où l'administration d'une substance inverse les effets habituels produits par une autre.

- Exemple : l'adrénaline provoque une hypertension chez le rat. Toutefois, si on administre au préalable des alcaloïdes de l'ergot du seigle, elle entraîne alors une hypotension.

4. INTERACTIONS MIXTES

Il est possible que plus d'une interaction se produise simultanément. Ces interactions mixtes peuvent parfois présenter certains avantages pour le toxicomane. À titre d'exemple, la combinaison de l'héroïne et de la cocaïne appelée speedball, permet la sommation des effets euphorisants et l'antagonisme des effets stimulants de la cocaïne par l'héroïne. Cette dernière réaction se traduit par une diminution de l'anxiété causée par une forte dose de cocaïne.

II INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES

La pharmacocinétique est la science qui étudie le devenir d'un psychotrope ou tout autre médicament dans l'organisme. Elle comprend quatre principales étapes : l'absorption, la distribution, les biotransformations (ou métabolisme) et l'élimination.

Les interactions pharmacocinétiques se produisent lorsqu'un médicament altère la pharmacocinétique d'un autre médicament. Elles peuvent affecter l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination.

1. ALTÉRATION DE L'ABSORPTION

L'absorption est l'ensemble des mécanismes qui assurent le transport du médicament de son site d'absorption jusqu'à la circulation générale.

Le phénomène de l'altération de l'absorption se produit la plupart du temps au niveau de l'estomac ou de l'intestin. Il peut résulter de changements de la muqueuse, de la flore, du pH, du débit ou de la motilité intestinaux, de la perturbation de la solubilité du médicament ou dans la majorité des cas de la formation d'un complexe non absorbable (Hartshorn et Tatro, 2001).

2. ALTÉRATION DE LA DISTRIBUTION

La distribution est le déplacement du médicament dans l'organisme et sa répartition dans les différents tissus, incluant les organes cibles. Certaines interactions sont la conséquence de modifications de la liaison d'un médicament aux protéines sanguines (réservoirs du médicament) ou aux récepteurs (sites d'action du médicament).

En pratique, il existe très peu d'interactions associées à un déplacement du médicament des sites de liaison aux protéines sanguines. La magnitude de l'interaction, même si elle est difficilement prévisible, dépend de l'affinité médicament-protéine, des concentrations respectives du médicament et des protéines et de la possibilité de saturation des protéines liantes (Mallet et coll. 2003).

Néanmoins, certaines de ces interactions peuvent jouer un rôle important dans l'efficacité et la toxicité des médicaments (Daniel, 2003).

3. ALTÉRATION DU MÉTABOLISME

Le métabolisme est l'ensemble des biotransformations que subit le médicament lors de son passage dans l'organisme. Il a deux buts essentiels :

- rendre le médicament plus hydrosoluble (soluble dans l'eau) et favoriser ainsi sa filtration par les reins et son élimination subséquente dans l'urine ;
- rendre le médicament moins toxique (détoxication).

a) Rôle du cytochrome P₄₅₀

En pratique, ce sont les enzymes qui réalisent la plupart des réactions de biotransformations. Il s'agit de protéines de l'organisme qui catalysent (favorisent ou accélèrent) de manière spécifique une réaction chimique. Le foie joue un rôle primordial dans le métabolisme des médicaments et donc de protection de l'organisme. En effet, il possède une concentration importante d'enzymes, incluant un groupe d'entre elles appelées cytochromes P₄₅₀ capables d'intervenir dans une multitude de réactions chimiques. Diverses études ont permis d'identifier dans le foie un pigment rouge capable de métaboliser les substances qui se rendent à cet organe. La caractérisation de ce pigment rouge a révélé qu'il contient une protéine similaire à certaines protéines retrouvées dans les mitochondries (sources cellulaires d'énergie) appelées cytochromes. Ce pigment, en présence de monoxyde de carbone, absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nanomètres. Il est donc appelé cytochrome pigment 450 ou plus simplement cytochrome P₄₅₀ (Turgeon et Michaud, 2002).

Au cours des dernières années, ce cytochrome P₄₅₀ s'est révélé être une superfamille d'enzymes comprenant une variété de sous-unités appelées isoenzymes. Les isoenzymes hépatiques du système des cytochromes P₄₅₀ sont de plusieurs types et 35 d'entre elles ont été identifiées chez l'être humain (Clarke et Jones, 2002). Les principales sont le CYP 1A2, le CYP 2C9, le CYP 2C19, le CYP 2D6, le CYP 2E1, le CYP 3A4 et le CYP 3A5 (Hartshorn et Tatro, 2001; Wilkinson, 2001). Dans cette nomenclature, le premier chiffre désigne la famille de l'isoenzyme, la lettre représente son sous-groupe ou sous-famille et le dernier chiffre distingue la protéine spécifique du sous-groupe. Plus de 90 % des médicaments sont métabolisés par ces sept isoformes du cytochrome P₄₅₀.

b) Substrat, inducteur et inhibiteur d'une isoenzyme

Selon ses caractéristiques, un médicament peut se comporter comme un substrat, un inducteur ou un inhibiteur enzymatique (Armstrong, Cozza et Sandson, 2003).

- substrat : le substrat d'une enzyme est une molécule qui possède une certaine affinité pour cette enzyme. Un médicament est considéré comme un substrat d'une isoenzyme du cytochrome P₄₅₀ si cette enzyme particulière est capable de le métaboliser, c'est-à-dire de le modifier en un produit de transformation appelé métabolite (Turgeon et Michaud, 2002).

- **inducteur** : une molécule est l'inducteur d'une isoenzyme du cytochrome P₄₅₀ si elle a le pouvoir d'augmenter l'activité de cette dernière. Certains médicaments stimulent la synthèse des enzymes hépatiques, ce qui se traduit par une augmentation de leur métabolisme ou de celui d'autres médicaments : c'est l'induction enzymatique. Cette plus grande activité résulte du fait que le foie a augmenté la quantité de ses enzymes. Il s'ensuit un phénomène caractérisé par une augmentation de la vitesse avec laquelle l'organisme métabolise un psychotrope, suite à la consommation répétée de ce psychotrope : c'est le phénomène de tolérance métabolique. La conséquence est que l'élimination du psychotrope est plus rapide, de sorte que sa durée d'action et souvent son pic d'intensité sont réduits. C'est le cas, par exemple, de l'alcool et des barbituriques (Ben Amar et Vézina, 2002). Les barbituriques stimulent ainsi le métabolisme de divers médicaments, ce qui diminue la durée d'action et l'efficacité de ces derniers (tableau 4).
- **inhibiteur** : une molécule est l'inhibiteur d'une isoenzyme du cytochrome P₄₅₀ si elle a le pouvoir de diminuer l'activité de cette dernière. Certains médicaments inhibent l'activité des enzymes hépatiques, ce qui résulte en une diminution de leur métabolisme ou de celui d'autres médicaments : c'est l'inhibition enzymatique. Elle entraîne une hausse des concentrations sanguines des médicaments et par voie de conséquence une augmentation de leur activité et éventuellement de leur toxicité. À titre d'exemple, la phénelzine (Nardil®), un antidépresseur de la classe des IMAO, inhibe également le métabolisme des amphétamines et potentialise ainsi leur effet. Il en est de même du disulfirame (Antabuse®), un médicament qui était utilisé dans le traitement de l'alcoolisme, qui bloque partiellement le métabolisme de l'alcool. On parle donc d'interaction métabolique lorsqu'un médicament augmente ou diminue le métabolisme (biotransformations) d'un autre.

Les interactions pharmacocinétiques se produisent lorsqu'un inducteur ou un inhibiteur d'une isoenzyme est administré conjointement avec un médicament qui se comporte comme un substrat de cette même isoenzyme. En cas d'induction enzymatique, la concentration du médicament substrat sera diminuée car il est davantage métabolisé. Par opposition, en cas d'inhibition enzymatique, la concentration du médicament substrat sera augmentée car il est moins métabolisé.

Les interactions qui découlent d'une inhibition se produisent généralement peu de temps après l'administration de l'inhibiteur et disparaissent assez rapidement après l'arrêt du traitement. Par contre, dans le cas des inducteurs, le début et la fin des interactions sont souvent plus graduels et plus difficiles à prédire (APC, 2004).

4. ALTÉRATION DE L'ÉLIMINATION

L'élimination ou excrétion des médicaments est principalement assurée par le foie et les reins. En effet, ces deux organes travaillent de concert. Le foie effectue les biotransformations nécessaires pour rendre les molécules plus solubles dans l'eau et donc plus facilement excrétables. Le rein excrète les produits des biotransformations (Ben Amar et Vézina, 2002).

Les interactions pharmacologiques au niveau de l'élimination impliquent généralement des modifications du transfert des médicaments dans les tubules rénaux ou des changements du pH urinaire qui affectent l'excrétion des médicaments.

5. RÔLE DES UGT

Les uridine diphosphate-glucuronosyltransférases (UGT) sont des enzymes qui facilitent les réactions de glucuroconjugaison. La glucuroconjugaison est un processus métabolique majeur de détoxification qui permet au médicament ou à ses métabolites (produits de transformation) de s'associer à l'acide glucuronique pour former un nouveau composé plus soluble dans l'eau et donc plus facilement éliminé par les reins. Elle intervient de façon prédominante dans l'élimination des psychotropes (Liston, Markowitz et DeVane, 2001).

Les principales UGT impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'être humain appartiennent aux sous-familles UGT1 et UGT2. Les psychotropes et d'autres catégories de médicaments peuvent agir comme des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs des UGT. Ces enzymes jouent un rôle important dans les interactions pharmacocinétiques et peuvent agir simultanément avec le système du cytochrome P₄₅₀ (Liston, Markowitz et DeVane, 2001).

6. RÔLE DE LA GLYCOPROTÉINE P

La glycoprotéine P est une protéine impliquée dans le transport d'une grande variété de substrats. Elle est présente dans le foie, les reins, l'intestin, la barrière hémato-encéphalique, les lymphocytes et d'autres organes où elle joue un rôle dans l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'une multitude de médicaments (Carson, Ousmanou et Hoyler, 2002).

Les psychotropes, ainsi que d'autres classes de médicaments, peuvent se comporter comme des substrats, des inducteurs ou des inhibiteurs de la fonction de la glycoprotéine P (Carson, Ousmanou et Hoyler, 2002 ; Lin et Yamazaki, 2003).

Des changements dans l'activité de la glycoprotéine P peuvent entraîner des interactions pharmacocinétiques significatives. De ce fait, la glycoprotéine P peut affecter l'efficacité et la toxicité de nombreux psychotropes et autres catégories de médicaments (Carson, Ousmanou et Hoyler, 2002 ; Lin et Yamazaki, 2003).

D

FACTEURS AFFECTANT L'ACTION DES PSYCHOTROPES, LES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES ET LA SENSIBILITÉ DU CONSOMMATEUR

La réponse pharmacologique (efficacité) et toxicologique (toxicité) à un psychotrope ou à une association de psychotropes peut varier considérablement d'un individu à un autre et chez le même individu, elle peut varier grandement pour le(s) même(s) psychotrope(s) au cours de la durée du traitement.

Pour une interaction pharmacologique donnée, les signes cliniques de cette interaction ne se produisent pas chez tous les sujets ou, dans d'autres cas, ils ne se manifestent pas avec le même degré d'intensité. Lors d'études cliniques bien contrôlées, il n'est pas inhabituel de constater de grandes variations d'un individu à un autre dans la réponse à une même association de médicaments.

En effet, l'incidence et la gravité d'une interaction pharmacologique dépendent de plusieurs paramètres. Ainsi, les variations de sensibilité à l'action des médicaments, notamment l'efficacité et la toxicité, sont reliées à plusieurs facteurs qui peuvent être groupés en quatre grandes catégories : les facteurs pharmacologiques, les facteurs physiques individuels, les facteurs psychologiques individuels et les facteurs socioculturels.

I FACTEURS PHARMACOLOGIQUES

1. DOSE

Les effets d'un psychotrope ou d'un autre médicament sur l'organisme sont proportionnels à la dose consommée. Plusieurs interactions pharmacologiques dépendent de la relation dose-effet : leur magnitude est reliée aux quantités de substances administrées.

2. VOIES D'ADMINISTRATION

L'efficacité et la toxicité d'un médicament ou d'une association de médicaments varient selon la voie d'administration utilisée.

3. ORDRE D'ADMINISTRATION

La séquence d'administration des médicaments peut conditionner l'absence ou la présence de l'interaction pharmacologique, de même que l'intensité et la durée de son effet.

4. FORME PHARMACEUTIQUE

Les propriétés physico-chimiques de chaque médicament et leur présentation (forme solide, liquide ou gazeuse) déterminent la solubilité, la stabilité et les caractéristiques pharmacocinétiques individuelles et collectives.

5. DURÉE DU TRAITEMENT

Certaines interactions pharmacologiques se manifestent presque immédiatement dans le temps, alors que d'autres peuvent nécessiter plusieurs jours ou plusieurs semaines avant d'être évidentes et avoir un impact significatif. Notons, par exemple, qu'une induction peut parfois se faire plus lentement qu'une inhibition car elle peut nécessiter la synthèse de nouvelles enzymes.

6. RÉPONSE THÉRAPEUTIQUE ANTÉRIEURE

L'administration prolongée d'un ou plusieurs médicaments peut conduire aux phénomènes de tolérance, d'intolérance ou de pharmacodépendance. Chacun de ses facteurs peut avoir un impact sur la nature, la durée et la gravité des interactions pharmacologiques.

La tolérance est un état d'hyporéactivité de l'organisme se traduisant par une diminution de la réponse à un médicament et par la capacité de supporter, sans manifester de symptômes d'intoxication, des doses élevées qui habituellement sont toxiques pour le néophyte. Elle se manifeste donc par une diminution de l'efficacité ou de la toxicité du médicament (effets moins intenses).

Par opposition, l'intolérance est un état d'hyperactivité de l'organisme se traduisant par une réponse anormalement élevée au médicament et par le fait de ne pas tolérer des doses qui habituellement ne seraient pas

toxiques. Elle se traduit donc par une augmentation de l'efficacité ou de la toxicité du médicament (effets plus intenses).

La pharmacodépendance est un état d'adaptation résultant de l'usage périodique ou continu d'une ou plusieurs substances qui créent des besoins physiques (dépendance physique) ou psychologiques (dépendance psychologique). Elle peut être accompagnée ou non de tolérance.

La dépendance physique est un état qui résulte de l'usage répété et excessif d'un médicament et dans lequel l'organisme s'est adapté physiologiquement (c'est-à-dire est devenu dépendant) à la présence continue du médicament à une certaine concentration. Lorsque cette concentration diminue au-dessous d'un certain seuil, il se produit un dysfonctionnement (perturbation du fonctionnement) du système nerveux qui se traduit par un ensemble de signes et symptômes appelés syndrome de sevrage (Ben Amar et Léonard, 2002 b).

La dépendance psychologique est un état impliquant que l'arrêt ou la réduction abrupte de la dose d'un médicament produit des symptômes psychologiques caractérisés par une préoccupation émotionnelle et mentale liée aux effets du médicament et par un désir obsédant (en anglais, *craving*) et persistant de reprendre de nouveau ladite drogue. La conséquence de la dépendance psychologique est la pulsion à utiliser tous les moyens pour prendre le médicament de façon continue ou périodique, afin de retrouver ses effets psychologiques.

II FACTEURS PHYSIQUES INDIVIDUELS

1. ÂGE

La pharmacocinétique, c'est-à-dire le devenir d'un médicament dans l'organisme, varie selon l'âge. Des différences notables s'observent chez l'enfant et les personnes âgées comparativement à l'adulte. Ainsi, les enfants sont généralement plus sensibles (plus vulnérables) aux médicaments que les adultes, car ils les métabolisent moins, en plus d'être plus susceptibles à leurs effets. Il faut alors adapter la posologie en réduisant la dose.

De la même manière, les effets des médicaments sont plus prononcés chez les personnes âgées car les biotransformations et l'élimination sont souvent réduites, suite au vieillissement des cellules, particulièrement celles

du foie et des reins. L'âge avancé augmente aussi la vulnérabilité cérébrale (Vandel, 2003).

Par conséquent, les enfants et les personnes âgées sont plus susceptibles de subir des interactions pharmacologiques et présentent des risques plus élevés de manifestations indésirables.

2. POIDS CORPOREL

Plus la masse corporelle d'un individu est élevée, moins la concentration sanguine d'un médicament est grande pour une dose donnée. C'est la raison pour laquelle certains dosages de médicaments sont calculés en milligrammes ou grammes par kilogramme de poids corporel.

Ce facteur est bien illustré dans le cas de l'alcool.

3. SEXE

Ce sont surtout les substances très liposolubles (solubles dans les graisses) qui agissent différemment selon le sexe, car le pourcentage en graisses est habituellement plus élevé chez la femme que chez l'homme. Ainsi, les produits très liposolubles sont retenus dans les graisses et les produits très hydrosolubles (solubles dans l'eau), comme l'alcool, présentent une concentration sanguine plus élevée chez la femme que chez l'homme à doses et poids égaux.

4. GROSSESSE

L'état de grossesse peut affecter l'effet d'un ou plusieurs médicaments en influençant son (leur) absorption, sa (leur) distribution, son (leur) métabolisme ou son (leur) élimination (Pellerin et Longtin, 1999).

5. ÉTAT NUTRITIONNEL

Le jeûne ou la présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal peut influencer considérablement l'absorption digestive de certains médicaments, ainsi que leur dégradation chimique (influence du pH et des enzymes digestives) et leur élimination (l'acidification ou l'alcalinisation de l'urine augmente ou diminue l'excrétion rénale de certains médicaments).

D'autre part, la carence en protéines, en minéraux ou en vitamines peut ralentir le métabolisme de certains médicaments à la suite d'une diminution de l'activité du foie.

Par opposition, la cigarette stimule l'activité des enzymes hépatiques et peut accélérer le métabolisme de certains médicaments.

6. ÉTAT DE SANTÉ ET MALADIES ASSOCIÉES

La sensibilité à un médicament ou à une combinaison de médicaments peut être influencée, entre autres, par la fatigue, le diabète, les problèmes gastro-intestinaux, l'alcoolisme chronique, les pathologies du foie, les maladies rénales ou d'autres conditions débilitantes.

7. FACTEURS GÉNÉTIQUES

Certains facteurs héréditaires peuvent affecter l'absorption ou le métabolisme de certains médicaments, de même que la sensibilité des tissus cibles. Ainsi, par exemple, on différencie les absorbeurs ou métabolisateurs rapides, des absorbeurs ou métabolisateurs lents (Vandel, 2003). Ces différences peuvent aussi être décrites chez certains groupes ethniques (Bernard, 2002).

D'autre part, les variations biologiques permettent aussi de distinguer certaines personnes qui sont donc plus vulnérables (phénomènes d'hyperréactivité ou d'intolérance) et d'autres individus moins vulnérables (phénomènes d'hyporéactivité ou de tolérance) à l'action de certains médicaments.

III FACTEURS PSYCHOLOGIQUES INDIVIDUELS

1. ÉTAT PSYCHOLOGIQUE DU CONSOMMATEUR

L'humeur, l'état mental, le niveau d'éveil, la mémorisation des expériences et d'autres composantes psychologiques peuvent affecter grandement la sensibilité de l'utilisateur aux effets des psychotropes.

2. EFFET PLACEBO

Un placebo (du latin « je plairai ») est une substance inactive substituée à un médicament afin de comparer l'effet psychologique du placebo à l'action réelle du médicament. Bien que souvent spécifiquement identifié à la prise d'un produit inerte en guise de médicament, l'effet placebo est dans la réalité la conséquence de l'administration de n'importe quelle substance, qu'elle soit active ou inerte.

L'effet placebo résulte des croyances, désirs et attentes du consommateur et de la relation entre le patient et les professionnels de la santé qui le

traitent. Il peut varier significativement d'une personne à une autre et chez la même personne à différents moments.

L'effet placebo a une influence déterminante sur l'issue d'un traitement tant sur le plan favorable que défavorable. Il peut marquer la différence entre le succès et l'échec d'une thérapie.

- Exemple : dans le traitement de la dépression, les antidépresseurs entraînent un bienfait dans 60 à 80 % des cas, mais l'effet placebo peut aussi se traduire par une réponse favorable dans 35 % des cas.

IV FACTEURS SOCIOCULTURELS

Le contexte environnemental (ex. : polluants, pesticides, etc.), familial, professionnel, culturel et divers autres facteurs socioculturels peuvent influencer sur l'activité d'un médicament chez un individu donné.

En résumé, il existe divers facteurs qui affectent l'intensité et la durée d'action d'un psychotrope. La combinaison de ces facteurs aboutit à la loi de l'effet.

Loi de l'effet : **E = SIC** ou Effet = Substance X Individu X Contexte

E : effet

S : aspects pharmacologiques de la substance

I : caractéristiques physiques et psychologiques de l'individu

C : contexte socioculturel du milieu dans lequel se vit la consommation

E

GRAVITÉ DES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES

La gravité potentielle d'une interaction pharmacologique est particulièrement importante pour évaluer les bénéfices et les risques de chaque association et pour éventuellement envisager d'autres alternatives. Quatre degrés de gravité sont définis dans le présent ouvrage :

- **majeure** : les effets peuvent mettre en danger la vie du consommateur ou peuvent causer des dommages permanents ;
- **modérée** : les effets sont significatifs. Dans certains cas de réactions indésirables, ils peuvent entraîner une détérioration clinique du consommateur. Un traitement additionnel ou, parfois, l'hospitalisation peuvent être requis ;
- **mineure** : les effets sont généralement peu marqués. Ils peuvent gêner le consommateur ou passer inaperçus mais dans tous les cas ils n'affectent pas de façon significative l'issue thérapeutique et n'entraînent pas de conséquences sérieuses pour le récipiendaire. Un traitement additionnel n'est habituellement pas nécessaire ;
- **variable** : les effets varient selon les doses utilisées et la sensibilité particulière de chaque consommateur (exemple : phénomènes de tolérance et de pharmacodépendance).

LÉGENDE pour les tableaux

			
majeure	mineure	modérée	variable

Il est important de signaler que le degré de gravité décrit est basé sur l'ensemble des données rapportées dans la littérature scientifique.

La gestion clinique de chaque interaction pharmacologique n'est pas l'objet de cet ouvrage. Signalons toutefois qu'un ajustement posologique approprié ou une modification de l'horaire d'administration peuvent permettre d'éviter les effets négatifs de la plupart des interactions pharmacologiques (Tatro, 2001). En d'autres termes, peu importe s'il s'agit de substances licites ou illicites, ces corrections peuvent atténuer les problèmes.

F

PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES DÉPRESSEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les dépresseurs du système nerveux central ralentissent les fonctions psychiques d'un individu en diminuant son niveau d'éveil et en réduisant l'activité générale du cortex cérébral. Ils calment l'utilisateur. Celui-ci peut alors être moins conscient de son environnement.

Sur le plan thérapeutique, ces produits sont principalement utilisés comme anxiolytiques (diminuent ou suppriment l'état d'anxiété), sédatifs (modèrent l'activité, réduisent l'état d'excitation et calment la personne agitée), hypnotiques (produisent la somnolence et facilitent l'instauration et le maintien d'un état de sommeil) et adjuvants de l'anesthésie générale.

Dans un contexte récréatif, les effets recherchés par le consommateur sont généralement l'euphorie (sensation de bien-être et de satisfaction), la désinhibition et le soulagement de l'anxiété.

Il existe plusieurs classes de dépresseurs du système nerveux central.

I ALCOOLS

Les alcools sont un ensemble de produits présentant des propriétés communes mais différant par leur structure chimique. Ils sont ainsi classés en alcools primaires, secondaires et tertiaires. L'alcool que l'on retrouve dans les boissons alcooliques est l'alcool éthylique ou éthanol, désigné simplement comme alcool.

L'éthanol est principalement consommé à des fins récréatives. Il présente un intérêt thérapeutique comme antiseptique, solvant pour plus de 200 médica-

ments et de nombreux bains de bouche et gargarismes, analgésique (atténue ou supprime la sensibilité à la douleur) et dans le traitement de l'empoisonnement au méthanol (solvant industriel, carburant à fondue, etc.), à l'isopropanol (alcool à friction) et à l'éthylène glycol (antigel et solvant industriel), des produits beaucoup plus toxiques et dangereux que l'éthanol. Enfin, à doses modérées, l'éthanol manifeste des propriétés préventives contre les maladies cardiovasculaires. Bien que tous les types d'alcool exercent un effet protecteur vis-à-vis de la maladie coronarienne, l'effet bénéfique du vin et de la bière serait légèrement supérieur à celui des spiritueux (Klatsky, Armstrong et Friedman, 1997; Rimm et coll., 1999).

Les principales interactions pharmacologiques de l'éthanol sont résumées au tableau 1.

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres déprimeurs du SNC	Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	
Acétaminophène (Tylenol® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique (contre la douleur et la fièvre)</i>	Augmentation des risques de toxicité sur le foie	
Acide acétylsalicylique (Aspirin® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibiteur de l'agrégation des plaquettes</i>	• Augmentation de l'alcoolémie et des effets de l'éthanol • Augmentation des lésions de la muqueuse gastro-intestinale • Augmentation du temps et de l'intensité du saignement gastro-intestinal	
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Potentialisation des effets déprimeurs de l'alcool sur le système nerveux central	
Acitrétine ou Soriatane® <i>Traitement des troubles de la kératinisation</i>	Augmentation des effets néfastes sur le fœtus lors de l'exposition pendant la grossesse	
Alfentanil ou Alfenta® <i>Analgésique opiacé, adjuvant à l'anesthésie générale</i>	Diminution des effets de l'alfentanil (tolérance)	

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Amphétamines	• Potentialisation de l'euphorie • Diminution des effets dépresseurs de l'éthanol et des effets stimulants des amphétamines	
Analgésiques opiacés (ex. : Morphine)	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine (Cimétidine ou Apo-Cimétidine®, Famotidine ou Pepcid®, Nizatidine ou Axid®, Ranitidine ou Zantac®) Anti-ulcéreux	Augmentation de l'alcoolémie et des effets de l'éthanol	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®) ¹	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Antihistaminiques sédatifs (ex. : Diphenhydramine ou Benadryl® ou Nytol®, Dimenhhydrinate ou Graval®)	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (ex. : Diclofenac ou Voltaren®, Ibuprofène ou Advil® ou Motrin®, Indométhacine ou Indocid® P.D.A., Kétorolac ou Toradol®, Naproxen ou Naprosyn®, Piroxicam ou Apo-Piroxicam® ou Novo-Pirocam®, Sulindac ou Apo-Sulin® ou Novo-Sundac®) Anti-inflammatoires, analgésiques	• Augmentation des lésions de la muqueuse gastro-intestinale • Augmentation du temps et de l'intensité du saignement gastro-intestinal	
Barbituriques	• Effets aigus : augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central pouvant aller jusqu'à la mort • Effets chroniques : tolérance croisée	
Benzodiazépines	• Effets aigus : augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central pouvant aller jusqu'à la mort • Effets chroniques : tolérance croisée	

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Bromocriptine ou Parlodel® <i>Inhibiteur de la prolactine et de l'hormone de croissance, adjuvant de la thérapie de la maladie de Parkinson</i>	Augmentation des effets de la bromocriptine	mo
Caféine	• Antagonisme de certains effets déprimeurs de l'alcool sur le système nerveux central • Augmentation de la consommation de ces psychotropes (effets renforçateurs sur les centres cérébraux du plaisir)	va
Cannabis	• Augmentation des effets déprimeurs sur le système nerveux central • Alcoolémie maximale diminuée et retardée • Augmentation des effets du cannabis	va
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution de la tolérance à l'alcool	va
Céphalosporines (ex. : Céfixime ou Suprax®, Cefprozil ou Cefzil®) <i>Antibiotiques</i>	Réaction de type disulfirame : bouffées de chaleur; confusion, transpiration, palpitations, tachycardie (accélération du rythme cardiaque), hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	mo
Chlorpropamide ou Diabinese® <i>Antidiabétique</i>	Réaction de type disulfirame : bouffées de chaleur; confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	mo
Cocaïne	• Potentialisation de l'euphorie • Atténuation des effets désagréables • Augmentation de l'intensité et de la durée de l'effet de la cocaïne (formation de cocaéthylène, un métabolite actif de la cocaïne) • Risque accru de toxicité	va

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Contraceptifs oraux	Augmentation ou diminution des effets de l'éthanol	
Doxycycline (Doxycin® , Doxytec®) <i>Antibiotique</i>	Diminution des effets de la doxycycline	
Éthosuximide ou Zarontin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Fructose <i>Sucre voisin du glucose et contenu dans le miel et de nombreux fruits</i>	Diminution de l'alcoolémie et des effets de l'éthanol	
Gabapentine ou Neurontin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Ginseng <i>Stimulant</i>	Diminution de l'alcoolémie et des effets de l'éthanol	
Griséofulvine ou Fluvicin® <i>Antibiotique, antifongique (contre les champignons)</i>	Réaction de type disulfirame : bouffées de chaleur, confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	
Hydrate de chloral <i>Sédatif-hypnotique</i>	• Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central • Réaction de type disulfirame (rare) : bouffées de chaleur, confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa® , Fluoxétine ou Prozac® , Fluvoxamine ou Luvox® , Paroxétine ou Paxil® , Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central (en particulier des effets sédatifs)	

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Insuline <i>Antidiabétique</i>	Augmentation de l'effet hypoglycémiant (baisse du taux de sucre dans le sang) de l'insuline	
Kava <i>Boisson euphorisante, anxiolytique et sédatrice</i>	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Kétoconazole ou Nizoral® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Réaction de type disulfirame : bouffées de chaleur, confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	
Lait	Diminution de l'alcoolémie et des effets de l'éthanol	
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
MDMA ou « Ecstasy » <i>Hallucinogène stimulant</i>	• Augmentation des effets de l'alcool • Augmentation des effets de la MDMA	
Méthylphénidate (Ritalin®, Ritalin® SR, Concerta®) <i>Traitement de l'hyperactivité avec déficit de l'attention, agent contre la narcolepsie (exagération pathologique du besoin de dormir)</i>	Augmentation des effets indésirables du méthylphénidate sur le système nerveux central	
Métoclopramide <i>Antémétique (contre les nausées et les vomissements), modificateur de la motilité des voies digestives supérieures</i>	Augmentation de la vitesse d'absorption de l'alcool	
Métronidazole ou Flagyl® <i>Antibactérien, antiprotozoaire</i>	Réaction de type disulfirame : bouffées de chaleur, confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Nitrites	Augmentation des effets vaso-dilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	
Olanzapine ou Zyprexa® <i>Antipsychotique</i>	• Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central • Risque accru d'hypotension orthostatique (baisse de la pression artérielle en position debout)	
Paraldéhyde <i>Sédatif, anticonvulsivant</i>	Risques de décès	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	• Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central • Précipitation des réactions extra-pyramidales (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	
Procaïnamide ou Pronestyl-SR® <i>Antiarythmique</i>	Altération des effets du procaïnamide	
Procarbazine ou Natulan® <i>Anticancéreux</i>	Bouffées vasomotrices (rougeur et chaleur du visage)	
Propranolol ou Inderal® <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Effets difficiles à anticiper	
Quétiapine ou Seroquel® <i>Antipsychotique</i>	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Tétracycline <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la tétracycline	

Tableau 1 Principales interactions pharmacologiques de l'éthanol (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Tolbutamide <i>Antidiabétique</i>	Diminution des effets du tolbutamide	mo
Topiramate ou Topamax® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	mo
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	mo
Triméthoprim- Sulfaméthoxazole (ex. : Septtra®) <i>Antibactérien</i>	Réaction de type disulfirame : bouffées de chaleur, confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	mo
Valériane <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	va
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation de l'alcoolémie et des effets de l'éthanol	mo
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Diminution des effets anticoagulants si l'éthanol est pris à fortes doses	mo

1. L'imipramine ou Tofranil® est le prototype des antidépresseurs tricycliques

Sources : Kaye et Haag, 1964; Miller; Stirling et Yudkin, 1966; Loweinstein et coll., 1970; Bird et coll., 1980; Sprandel et coll., 1980; Zeiner et Kegg, 1981; Jones et Jones, 1984; Hobbes, Boutagy et Shenfield, 1985; Lee et coll., 1987; Crow et Hardman, 1989; Morland, Bodd et Gadeholt, 1989; Lukas et coll., 1992; Garriott, 1996; Hobbs, Rall et Verdoorn, 1996; Fraser, 1997; National Highway Traffic Safety Administration, 2000; Lukas et Orozco, 2001; Masters, 2001; McEvoy, 2001; Ben Amar, Champagne, Vallée et coll., 2002; Hernandez-Lopez et coll., 2002; Spinella, 2002; Stockley, 2002; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Movig et coll., 2004; Ramackers et coll., 2004; Tatro, 2004.

II ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX

Les anesthésiques généraux comprennent l'éther, le chloroforme, le protoxyde d'azote (oxyde nitreux ou gaz hilarant), le desflurane (Suprane®), l'enflurane (Enflurane®), l'halothane (Fluothane®), l'isoflurane (Isoflurane®), le sevoflurane (Sevorane®), la kétamine (Ketalar®) et le propofol (Diprivan®).

Ces produits ont été ou sont utilisés principalement pour induire ou maintenir un état d'anesthésie générale chez les patients soumis à une intervention chirurgicale. Bien que l'efficacité et l'indice thérapeutique (marge de sécurité) soient variables d'une substance à une autre, leur potentiel d'abus et les risques associés à leur usage sont qualitativement semblables (Léonard et Ben Amar, 2000).

Les anesthésiques généraux actuellement employés chez l'être humain sont de trois types (APC, 2004) :

- les anesthésiques par inhalation : desflurane (Suprane®), enflurane (Enflurane®), halothane (Fluothane®), isoflurane (Isoflurane®) et sevoflurane (Sevorane®) ;
- les anesthésiques généraux parentéraux (utilisés par voie interveineuse ou intramusculaire) : kétamine (Ketalar®) ;
- les anesthésiques intraveineux : propofol (Diprivan®).

Les principales interactions pharmacologiques des anesthésiques généraux sont résumées au tableau 2.

Tableau 2 Principales interactions pharmacologiques des anesthésiques généraux

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX PAR INHALATION		
Benzodiazépines	Diminution de la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques généraux par inhalation et donc de leur efficacité	
Cocaïne	Arythmies cardiaques	
Labetalol ou Trandate® <i>Antihypertenseur</i>	Hypotension excessive	
Opiacés	Diminution de la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques généraux par inhalation et donc de leur efficacité	
Relaxants musculaires	Augmentation des effets des relaxants musculaires	

Tableau 2 Principales interactions pharmacologiques des anesthésiques généraux (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
2. DESFLURANE		
Dobutamine ou Dobutrex® <i>Sympathomimétique</i>	Risque d'ischémie cardiaque (diminution ou interruption de l'irrigation sanguine du cœur) et de mort	
Dopamine ou Intropin® <i>Sympathomimétique</i>	Risque d'ischémie cardiaque (diminution ou interruption de l'irrigation sanguine du cœur) et de mort	
3. ENFLURANE		
Aminosides (ex. : Gentamicine ou Garamycin® Tobramycine ou Nebcin® ou TOBI® ou Tobrex®) <i>Antibiotiques</i>	Augmentation de la toxicité rénale	
Isoniazide ou Isotamine® <i>Antituberculeux</i>	Augmentation de la toxicité rénale	
4. HALOTHANE		
Kétamine ou Ketalar® <i>Anesthésique général dissociatif</i>	Hypotension et diminution du débit cardiaque	
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la lamotrigine	
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Augmentation de la toxicité hépatique	
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Arythmies cardiaques	
5. PROPOFOL		
Benzodiazépines	Effets synergiques avec certaines benzodiazépines (surtout diazépam et midazolam)	
Dropéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation de la fréquence des nausées et des vomissements postopératoires	
Succinylcholine ou Quelicin® <i>Bloqueur neuromusculaire</i>	Bradycardie (ralentissement cardiaque) parfois sévère	
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Diminution des effets sédatifs du propofol	

III ANXIOLYTIQUES, SÉDATIFS ET HYPNOTIQUES

1. ANTIHISTAMINIQUES SÉDATIFS

Outre leurs propriétés pharmacologiques classiques (surtout leur action anti-allergique), certains antihistaminiques de première génération peuvent provoquer de la sédation (effet qui calme et qui apaise) et de la somnolence. Les antihistaminiques sédatifs les plus connus sont la diphenhydramine (Benadryl®, Nytol®) et le dimenhydrinate (Gravol®).

La diphenhydramine est indiquée dans les cas d'allergies, pour les nausées et les vomissements postopératoires, le mal des transports et les troubles émotionnels chez l'enfant (Benadryl®), ainsi que comme hypnotique (Nytol®) (APC, 2004).

Le dimenhydrinate est indiqué pour le soulagement des nausées, des vomissements et des vertiges d'origines diverses. Aux doses voisines du seuil toxique, il peut induire de l'euphorie et des hallucinations et présente donc un risque d'abus.

Les principales interactions pharmacologiques de la diphenhydramine et du dimenhydrinate sont résumées au tableau 3.

Tableau 3 Principales interactions pharmacologiques de la diphenhydramine et du dimenhydrinate

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres déprimeurs du SNC	Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Augmentation des effets anticholinergiques	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Augmentation des effets anticholinergiques	
Métoprolol (Betaloc®, Lopresor®) <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Augmentation des effets du métoprolol	

Sources : Nelson, 2002; Strain et coll., 2002 a et b; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

2. BARBITURIQUES

Introduits dès 1903, les barbituriques ont été, jusqu'au début des années 1960, les médicaments de choix pour traiter l'anxiété, l'insomnie et l'épilepsie. De nos jours cependant, du fait de leur sélectivité réduite et de leur faible indice thérapeutique (marge de sécurité étroite), ils sont très peu utilisés comme anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques, car ils ont été remplacés par les benzodiazépines d'abord, puis par d'autres médicaments présentant beaucoup moins d'effets indésirables.

Les barbituriques se divisent en quatre classes selon leur durée d'action sédatif-hypnotique. On distingue les substances à action ultracourte (entre 5 et 15 minutes), courte (moins de 6 heures), intermédiaire (entre 6 et 9 heures) et longue (plus de 9 heures).

- action ultracourte : thiopental (Pentothal sodique®) ;
- action courte : pentobarbital (Nembutal sodique®) et sécobarbital (Seconal sodique®) ;
- action intermédiaire : butalbital (Fiorinal®) ;
- action longue : phénobarbital (Phénobarbital®, Barbilixir®).

Le Fiorinal®, association de butalbital, d'aspirine et de caféine, est utilisé contre les migraines. Du fait de son effet euphorisant, il présente un potentiel d'abus et de toxicomanie. Quant au phénobarbital, on y recourt principalement pour traiter l'épilepsie et le sevrage aux dépresseurs du système nerveux central.

Les principales interactions pharmacologiques des barbituriques sont résumées au tableau 4. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières au phénobarbital, elles sont résumées au tableau 5.

Tableau 4 Principales interactions pharmacologiques des barbituriques

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Acétaminophène (Tylenol® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique (contre la douleur et la fièvre)</i>	• Diminution de l'efficacité de l'acétaminophène • Augmentation de la toxicité hépatique de l'acétaminophène	

Tableau 4 Principales interactions pharmacologiques des barbituriques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	• Effets aigus : augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central pouvant aller jusqu'à la mort • Effets chroniques : tolérance croisée	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central et la respiration	
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Diminution des effets des bêta-bloqueurs	
Caféine	Diminution des effets des barbituriques	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets de la carbamazépine	
Chloramphénicol <i>Antibiotique</i>	• Diminution des effets du chloramphénicol • Augmentation des effets des barbituriques	
Clonazépam ou Rivotril® <i>Benzodiazépine</i>	Diminution des effets du clonazépam	
Contraceptifs oraux	Diminution des effets des contraceptifs oraux	
Corticostéroïdes	Diminution des effets des corticostéroïdes	
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Diminution des effets de la cyclosporine	

Tableau 4 Principales interactions pharmacologiques des barbituriques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Doxorubicine (Adriamycin® , Caelyx®) <i>Anticancéreux</i>	Diminution des effets de la doxorubicine	mo
Doxycycline (Doxycin® , Doxytec®) <i>Antibiotique</i>	Diminution des effets de la doxycycline	mo
Griséofulvine ou Flucic® <i>Antibiotique, antifongique (contre les champignons)</i>	Diminution des effets de la griséofulvine	mo
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil® , Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets des barbituriques	mo
Kava <i>Boisson euphorisante, anxiolytique et sédatrice</i>	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	va
Kétamine ou Ketalar® <i>Anesthésique général dissociatif</i>	Incompatibilité chimique conduisant à la formation d'un précipité (ne pas injecter avec la même seringue)	ma
Méthadone (Metadol® , Méthadone®) <i>Traitement du sevrage aux opiacés</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Métronidazole ou Flagyl® <i>Antibactérien, antiprotozoaire</i>	Diminution des effets du métronidazole	mo
Nifédipine ou Adalat® <i>Antihypertenseur</i>	Diminution de l'efficacité de la nifédipine	mo
Passiflore <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Effets synergiques	va
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	• Diminution des effets des barbituriques • Diminution des effets des phénothiazines	mo
Phénylbutazone <i>Anti-inflammatoire, antiarthritique</i>	Diminution de l'efficacité de la phénylbutazone	mi

Tableau 4 Principales interactions pharmacologiques des barbituriques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Augmentation des effets des barbituriques • Effets variables sur la phénytoïne	mo
Quétiapine ou Seroquel® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de la quétiapine	mo
Quinidine ou Biquin Durules® <i>Antiarythmique</i>	Diminution des effets de la quinidine	mo
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets des barbituriques	mi
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Diminution des effets des théophyllines	mo
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Potentialisation de la sédation	mo
Valériane <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Effets synergiques	va
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Diminution des effets du vérapamil	mo
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Diminution des effets de la warfarine	ma

Sources : Charney, Mihic et Harris, 2001; Ben Amar, 2002 b; Bérubé, 2002; Nelson, 2002; Spinella, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a; Harkness et Bratman, 2003; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 5 Principales interactions pharmacologiques du phénobarbital

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Acétazolamide ou Diamox® <i>Inhibiteur de l'anhydrase carbonique</i>	Diminution des effets du phénobarbital	mi
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation des effets du phénobarbital • Diminution des effets de l'acide valproïque	mo

Tableau 5 Principales interactions pharmacologiques du phénobarbital (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Bupropion (Wellbutrin®SR, Zyban®) <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets du bupropion	mo
Chlorpromazine ou Largactil® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets du phénobarbital • Diminution des effets de la chlorpromazine	mo
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de la clozapine	mo
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Diminution des effets de la cyclosporine	mo
Félodipine (Plendil®), Renedil® <i>Antihypertenseur</i>	Diminution des effets de la félodipine	mo
Gingko <i>Vasodilatateur, antioxydant, neuroprotecteur</i>	Diminution des effets anticonvulsivants du phénobarbital	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de l'halopéridol	mo
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Antiépileptique</i>	Diminution des effets de la lamotrigine	mo
Mépéridine ou Demerol® <i>Analgésique opiacé</i>	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	mi
Méthyl dopa <i>Antihypertenseur</i>	Diminution des effets de la méthyl dopa	mi
Montélukast ou Singulair® <i>Antiasthmatique</i>	Diminution des effets du montélukast	mo
Nimodipine ou Nimotop® <i>Traitement d'appoint de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, inhibiteur des canaux calciques</i>	Diminution des effets de la nimodipine	mo
Oxazépam <i>Benzodiazépine</i>	Diminution des effets de l'oxazépam	mo
Paroxétine ou Paxil® <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets de la paroxétine	mi

Tableau 5 Principales interactions pharmacologiques du phénobarbital (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Augmentation de l'hypotension et de l'excitation neuromusculaire	mi
Propoxyphène ou Darvon-IN® <i>Analgésique opiacé</i>	Augmentation des effets du phénobarbital	mi
Pyridoxine ou Vitamine B ₆	Diminution des effets du phénobarbital	mi
Quinine ou Quinine-Odan® <i>Antipaludéen</i>	Augmentation des effets du phénobarbital	mo
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de la rispéridone	mo
Thioridazine ou Mellaril® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets du phénobarbital • Diminution des effets de la thioridazine	mo
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor® XR <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets de la venlafaxine	mi
Vitamine D	Diminution des effets de la vitamine D	mo

Sources : Charney, Mihic et Harris, 2001; Bernard, 2002; Mula et Monaco, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Dionne, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

3. BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines sont les psychotropes les plus prescrits dans le monde (Grimsley Augustin, 2001). À partir des années 1960, elles ont peu à peu remplacé les barbituriques qui étaient jusqu'alors les médicaments de prédilection pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil. Elles sont fréquemment utilisées comme anxiolytiques, sédatifs ou hypnotiques.

Comparativement aux barbituriques, les benzodiazépines ont une plus grande spécificité d'action, une plus faible toxicité, moins de risques d'abus et leur surconsommation conduit rarement à la mort. D'autre part, elles sont préférées aux barbituriques car elles affectent beaucoup moins

la phase des rêves, provoquent moins de tolérance et de pharmacodépendance (dépendance physique et psychologique) et induisent des interactions pharmacologiques moins dangereuses (Gillin et Byerley, 1990; Grimsley Augustin, 2001; Ben Amar, 2002 b).

Quatorze benzodiazépines sont actuellement commercialisées au Canada. On distingue trois grandes catégories (APC, 2004) :

- les benzodiazépines préférablement utilisées pour le traitement de l'anxiété : alprazolam (Xanax®), bromazépam (Lectopam®), chlórdiazépoxide (Apo-chlórdiazépoxide®), clorazépate (Apo-Clorazépate®), diazépam (Valium®), lorazépam (Ativan®) et oxazépam (Apo-Oxazépam®);
- les benzodiazépines préférablement utilisées pour le traitement de l'insomnie : flurazépam (Dalmane®), midazolam (Apo-Midazolam®), nitrazépam (Mogadon®), témozépam (Restoril®) et triazolam (Halcion®);
- les benzodiazépines approuvées au Canada uniquement comme anticonvulsivants : clobazam (Frisium®) et clonazépam (Rivotril®).

Notons que la distinction entre les deux premières catégories de benzodiazépines est arbitraire car une benzodiazépine anxiolytique peut être utilisée comme hypnotique (ex. : diazépam) et vice versa.

Les principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines sont résumées au tableau 6. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières à certaines benzodiazépines, elles sont résumées au tableau 7.

Tableau 6 Principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres déprimeurs du SNC	Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout clonazépam, diazépam et lorazépam) • Épisodes psychotiques	

Tableau 6 Principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	• Effets aigus : augmentation des effets déprimeurs sur le système central nerveux pouvant aller jusqu'à la mort • Effets chroniques : tolérance croisée	
Anesthésiques généraux par inhalation (ex. : Desflurane ou Suprane®, Enflurane ou Enflurane®, Halothane ou Fluothane®, Isoflurane ou Isoflurane®, Sevoflurane ou Sevorane®)	Diminution de la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques généraux par inhalation et donc de leur efficacité	
Antiacides (ex. : Hydroxyde d'aluminium ou Amphojel® ou Basaljel®; Hydroxydes d'aluminium et de magnésium ou Diovol® ou Gelusil® ou Maalox® ou Mylanta®)	Diminution des effets de certaines benzodiazépines (surtout chlórdiazépoxide, clorazépate, témozépam et triazolam) diazépam,	
Antibiotiques macrolides (ex. : Clarithromycine ou Biaxin; Érythromycine ou Eryc®)	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, diazépam, midazolam et triazolam)	
Antifongiques azolés (ex. : Fluconazole ou Diflucan®; Itraconazole ou Sporanox®; Kétoconazole ou Nizoral®) <i>Agents contre les champignons</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, clobazam, chlórdiazépoxide, midazolam et triazolam)	
Blockeurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®; Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout clorazépate et diazépam)	

Tableau 6 Principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Buprénorphine (Buprenex®, Subutex®) <i>Traitement du sevrage aux opiacés</i>	Potentialisation des effets déprimeurs sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire pouvant conduire à la dépression respiratoire, au collapsus cardiovasculaire et à la mort	
Caféine	- Anxiété et insomnie - Diminution des effets des benzodiazépines	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, clobazam, clonazépam et midazolam)	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, chlordiazépoxyde, clorazépate, diazépam, flurazépam, midazolam et triazolam)	
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	- Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout diazépam, flurazépam et lorazépam) - Augmentation des effets de la clozapine (produite surtout par le diazépam, le flurazépam, l'oxazépam et le témazépam)	
Contraceptifs oraux	- Augmentation des effets de certaines benzodiazépines subissant l'oxydation (surtout alprazolam, chlordiazépoxyde, diazépam et triazolam) - Diminution des effets de certaines benzodiazépines subissant la glucuroconjugaison (surtout lorazépam, oxazépam et témazépam)	
Digoxine ou Lanoxin® <i>Cardiotonique</i>	Augmentation des effets de la digoxine (produite surtout par l'alprazolam et le diazépam)	

Tableau 6 Principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout diazépam, midazolam et triazolam)	mo
Flumazénil ou Anexate® <i>Antidote des benzodiazépines</i>	Antagonisme des effets des benzodiazépines	mo
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, diazépam, midazolam et triazolam)	mo
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, diazépam, midazolam et triazolam)	mo
Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. : Amprénavir ou Agenerase®, Indinavir ou Crixivan®, Lopinavir + ritonavir ou Kaletra®, Nelfinavir ou Viracept®, Ritonavir ou Norvir®, Saquinavir ou Invirase® ou Fortovase®) <i>Agents antiviraux contre le VIH</i>	Risques de sédation sévère et de dépression respiratoire (observés surtout avec l'alprazolam, le clorazépate, le diazépam, le flurazépam, le midazolam et le triazolam)	mo
Inhibiteurs NNTI du VIH (ex. : Delavirdine ou Rescriptor®, Efavirenz ou Sustiva®, Névirapine ou Viramune®) <i>Agents antiviraux contre le VIH</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, midazolam et triazolam)	mo
Isoniazide ou Isotamine® <i>Antituberculeux</i>	• Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout diazépam et triazolam) • Augmentation de l'effet de l'isoniazide	mi
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout diazépam, midazolam et triazolam)	mo
Kava <i>Boisson euphorisante, anxiolytique et sédative</i>	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	va

Tableau 6 Principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution de l'efficacité de la lévodopa (produite surtout par le chlordiazépoxide et le diazépam)	mi
Oméprazole ou Losec® <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines subissant l'oxydation (surtout diazépam, flurazépam et triazolam)	mi
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets du diazépam, de l'oxazépam et du midazolam • Augmentation des effets de la phénytoïne (produite surtout par le chlordiazépoxide et le diazépam)	mo
Probénécide ou Benuryl® <i>Traitement de la goutte</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout lorazépam, midazolam et nitrazépam)	mo
Propofol ou Diprivan® <i>Anesthésique général</i>	Effets synergiques avec certaines benzodiazépines (surtout diazépam et midazolam)	mo
Propoxyphène ou Darvon-N® <i>Analgésique opiacé</i>	Effets déprimeurs synergiques sur le système nerveux central (surtout alprazolam et diazépam)	mi
Relaxants musculaires	Potentialisation, neutralisation ou aucun effet sur les actions des relaxants musculaires (observés surtout avec le diazépam, le lorazépam et l'oxazépam)	mo
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de certaines benzodiazépines subissant l'oxydation (surtout diazépam, midazolam et triazolam)	mo
Tabac	Diminution des effets de certaines benzodiazépines (surtout chlordiazépoxide et diazépam)	mi
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Diminution des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam et diazépam)	mi

Tableau 6 Principales interactions pharmacologiques des benzodiazépines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Potentialisation de la sédation	
Valériane <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Effets synergiques	
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout midazolam)	

Sources : Lader et Petursson, 1983; Allard et Bally, 1986 a et b; Traqui et coll., 1997; Traqui, Kintz et Ludes, 1998; Greenblatt et coll., 2000 a et b; Baldessarini, 2001; Charney, Mihic et Harris, 2001; Greenblatt et coll., 2001; Larouche et Berner, 2001; Trevor et Way, 2001; Antoniou et Lin-in Tseng, 2002; Ben Amar, 2002 b; Bernard, 2002; Coffman, 2002; Ferrando et Wapenyi, 2002; Finch et coll., 2002; Kintz, 2002; Naguib et Koorn, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Spinella, 2002; Stockley, 2002; Bezchlibnyk-Butler et Jeffries, 2003; Greenblatt et coll., 2003; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 7 Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines benzodiazépines

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. ALPRAZOLAM		
Ginkgo <i>Vasodilatateur, antioxydant, neuroprotecteur</i>	Diminution des effets de l'alprazolam	
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	Diminution des effets de l'alprazolam	
2. CHLORDIAZÉPOXIDE		
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Diminution des effets de la warfarine	
3. CLONAZÉPAM		
Amiodarone ou Cordarone® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets du clonazépam	
Barbituriques	Diminution des effets du clonazépam	
Désipramine (Norpramin®, Pertofrane®) <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets de la désipramine	

Tableau 7 Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines benzodiazépines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation de l'incidence de troubles sexuels	mi
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets du clonazépam • Diminution ou augmentation des effets de la phénytoïne	mo
4. DIAZÉPAM		
Buspirone ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	Augmentation de l'incidence des céphalées, d'étourdissements et de nausées	mi
Ciprofloxacine ou Cipro® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets du diazépam	mi
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets du diazépam	mi
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Hypothermie (baisse de la température corporelle)	mo
Sertraline ou Zoloft® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets du diazépam	mo
5. LORAZÉPAM		
Loxapine ou Loxapac® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets du lorazépam • Sédation excessive, hypotension, dépression respiratoire	mo
Quétiapine ou Seroquel® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets du lorazépam	mo
6. MIDAZOLAM		
Atorvastatine ou Lipitor® <i>Régulateur du métabolisme des lipides</i>	Augmentation des effets du midazolam	mo
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	Diminution des effets du midazolam	mo

Tableau 7 Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines benzodiazépines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
7. OXAZÉPAM		
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets de l'oxazépam	mo
Zidovudine ou AZT ou Retrovir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation de l'incidence des maux de tête	mo
8. TRIAZOLAM		
Modafinil ou Alertec® <i>Stimulant du SNC</i>	Diminution des effets du triazolam	mo

Sources : Strain et coll., 2002 b; Bezchlibnyk-Butler et Jeffries, 2003; APC, 2004 ; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

4. BUSPIRONE

La buspirone (BuSpar®) est un anxiolytique recommandé pour un traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété généralisée (APC, 2004). Contrairement aux benzodiazépines, elle n'a pas de propriétés relaxantes musculaires, hypnotiques ou anticonvulsivantes (Grimsley Augustin, 2001).

Les principales interactions pharmacologiques de la buspirone (BuSpar®) sont résumées au tableau 8.

Tableau 8 Principales interactions pharmacologiques de la buspirone

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres déprimeurs du SNC	Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	va
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de la buspirone	mi
Diazépam ou Valium® Benzodiazépine	Augmentation de l'incidence des céphalées, des étourdissements et des nausées	mi
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la buspirone	mo

Tableau 8 Principales interactions pharmacologiques de la bupirone (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la bupirone	mo
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	• Diminution des effets de la bupirone • Aggravation des troubles obsessionnels-compulsifs	mo
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets de la bupirone	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	va
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation de la pression artérielle	ma
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Itraconazole ou Sporanox® <i>Antifongique</i> (contre les champignons)	Augmentation des effets de la bupirone	mo
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets de la bupirone	mo
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la bupirone	mo
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Risque de toxicité hépatique	mi
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	mo

Sources : Greenblatt et coll., 2001; Feinstein et coll., 2002; Finch et coll., 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

5. HYDRATE DE CHLORAL

L'hydrate de chloral (Hydrate® de Chloral-Odan®) est un sédatif-hypnotique qui peut être utilisé chez les enfants et les personnes âgées avant une intervention chirurgicale. Il permet alors de soulager l'anxiété et de provoquer la sédation ou le sommeil sans déprimer la respiration ou le réflexe de la toux. (APC, 2004).

Les principales interactions de l'hydrate de chloral sont résumées au tableau 9.

Tableau 9 Principales interactions pharmacologiques de l'hydrate de chloral

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres déprimeurs du SNC	Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	
Alcool	• Augmentation des effets déprimeurs sur le système nerveux central • Réaction de type disulfirame (rare) : bouffées de chaleur, confusion, transpiration, palpitations, tachycardie, hypotension, bronchospasme, nausées, vomissements	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la phénytoïne	
Valériane <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Effets synergiques	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	

Sources : Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.

6. ZALEPLON

Le zaleplon (Starnoc®) est un nouvel hypnotique indiqué pour le traitement à court terme de l'insomnie chez les personnes qui ont de la difficulté à s'endormir. Il a un début d'action rapide et une durée d'action courte (APC, 2004). Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 10.

Tableau 10 Principales interactions pharmacologiques du zaleplon

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets du zaleplon	
Flumazénil ou Anexate® <i>Antidote des benzodiazépines</i>	Antagonisme des effets du zaleplon	
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets du zaleplon	
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets du zaleplon	
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des troubles psychomoteurs	
Valériane <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Effets hypnotiques synergiques	

Sources : Hetta et coll., 2000; Greenblatt et coll., 2001; Stockley, 2002; Bezchlibnyk-Butler et Jeffries, 2003; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Drover, 2004; Micromedex, 2004.

7. ZOPICLONE

La zopiclone (Imovane®, Rhovane®) est un sédatif-hypnotique qui diminue le temps d'endormissement et le nombre de réveils nocturnes, augmente la durée du sommeil et retarde l'apparition de la phase des rêves, sans affecter de manière significative la durée totale des rêves. Son administration orale produit un effet rapide et de courte durée (APC, 2004).

Les principales interactions pharmacologiques de la zopiclone sont résumées au tableau 11.

Tableau 11 Principales interactions pharmacologiques de la zopiclone

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de la zopiclone	

Tableau 11 Principales interactions pharmacologiques de la zopiclone (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Diminution des effets de la zopiclone	
Flumazénil ou Anexate® <i>Antidote des benzodiazépines</i>	Antagoniste des effets de la zopiclone	
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la zopiclone	
Valériane <i>Sédatif-hypnotique d'origine végétale</i>	Effets synergiques	

Sources : Aranko et coll., 1994; Villikka et coll., 1997; Stockley, 2002; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Drover, 2004; Micromedex, 2004.

IV GAMMA-HYDROXYBUTYRATE

Le gamma-hydroxybutyrate ou GHB se présente sous forme de liquide incolore et inodore (en petite fiole), de poudre blanche, de capsule ou en granulés à dissoudre dans l'eau (CPLT, 2004). Il a un léger goût salé et savonneux, fortement atténué lorsqu'il est mélangé à une boisson alcoolique (Smith, 1999). Il est facile à préparer clandestinement et ses précurseurs chimiques sont aisément accessibles.

Bien qu'il soit encore utilisé en Europe comme adjuvant de l'anesthésie générale et pour certaines autres applications thérapeutiques, la vente de GHB est illégale au Québec, au Canada et aux États-Unis.

L'utilisation du GHB est devenue festive : le consommateur recherche la relaxation, la désinhibition et l'euphorie. Pour certains toxicomanes, le GHB est perçu comme une solution de rechange économique à la MDMA (ecstasy) et à la méthamphétamine (speed) (Greenblatt, 1997). D'autre part, le GHB est parfois employé à des fins criminelles : il peut être administré à l'insu d'une victime pour induire une soumission chimique caractérisée par la désinhibition, un état semblable à l'ébriété, la confusion et l'amnésie (trouble de mémoire) en vue de la voler ou de l'agresser physiquement ou sexuellement. Il fait donc aussi partie de la catégorie des drogues de viol. Les principales interactions pharmacologiques du GHB sont résumées au tableau 12.

Tableau 12 Principales interactions pharmacologiques du GHB

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres dépresseurs du SNC	• Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central • Des cas de coma et de mort ont été rapportés lors de l'association GHB-éthanol	va
Flumazénil ou Anexate® <i>Antidote des benzodiazépines</i>	Antagonisme des effets anxiolytiques du GHB	mo
Naloxone ou Narcan® <i>Antidote des opiacés</i>	Neutralisation de plusieurs effets du GHB	mo
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets du GHB	mo
Saquinavir ou Invirase® ou Fortovase® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets du GHB	mo

Sources : Snead et Bearden, 1980; Feigenbaum et Howard, 1997; Schmidt-Mutter et coll., 1998; Harrington et coll., 1999; Ben Amar, 2002 c.

V OPIACÉS

Les opiacés, encore appelés opioïdes, sont des produits qui renferment de l'opium ou qui manifestent un effet comparable à celui de l'opium. Ils ont des propriétés analgésiques, anxiolytiques, sédatives et narcotiques. La narcose peut être définie comme un état de torpeur ou un sommeil artificiel (Éveno, 2001).

Dans le milieu de la toxicomanie, certains opiacés sont utilisés pour l'euphorie tranquille, l'état d'apaisement et la sensation d'extase qu'ils provoquent.

On distingue :

1. OPIACÉS NATURELS

Opium

Morphine Kadian®, M-Eslon®, Morphine HP®, M.O.S.®,
MS Contin®, MS-IR®,

Codéine Codéine®, Codéine Contin®;
En association dans de nombreux produits

2. OPIACÉS SEMI-SYNTHÉTIQUES

Buprénorphine.	Buprenex® (États-Unis), Subutex® (Europe)
Héroïne.	Diacétylmorphine ou diamorphine

3. OPIACÉS SYNTHÉTIQUES

Agonistes :

Alfentanil.	Alfenta®
Diphénoxylate.	Lomotil®
Fentanyl.	Duragesic®
Hydrocodone.	Hycodan®
Hydromorphone.	Dilaudid®, Hydromorph Contin®
Mépidrine ou péthidine.	Demerol®
Méthadone.	Metadol®, Méthadone®
Oxycodone.	OxyContin®, Oxy-IR®, Percocet®, Percodan®, Supeudol®
Oxymorphone.	Numorphan®
Propoxyphène.	Darvon-N®
Rémifentanyl.	Ultiva®
Sufentanyl.	Sufenta®

Agonistes-antagonistes :

Butorphanol.	Stadol NS®
Nalbuphine.	Nubain®
Pentazocine.	Talwin®

Antagonistes :

Naloxone (injectable)....	Narcan®
Naltrexone (oral)	ReVia®

Les principales interactions pharmacologiques des opiacés sont résumées au tableau 13. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières à certains opiacés, elles sont résumées au tableau 14.

Tableau 13 Principales interactions pharmacologiques des opiacés

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres déprimeurs du SNC	• Potentialisation des effets déprimeurs sur le système nerveux central • Risques accrus de dépression respiratoire	va
Anesthésiques généraux par inhalation (ex. : Desflurane ou Suprane®, Enflurane ou Enflurane®, Halothane ou Fluothane®, Isoflurane ou Isoflurane®, Sevoflurane ou Sevoflurane®)	Diminution de la concentration alvéolaire minimale (CAM) des anesthésiques généraux par inhalation et donc de leur efficacité	va
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Constipation plus sévère	va
Antidiarrhéiques	Constipation plus sévère	va
Antihypertenseurs	Augmentation de l'effet antihypertenseur	va
Bloqueurs neuromusculaires	Risques accrus de dépression respiratoire	va
Cannabis	Augmentation des effets analgésiques, sédatifs et euphorisants	va
Cimétidine Anti-ulcéreux	Augmentation des effets des opiacés	ma
Moclobémide ou Manerix® Antidépresseur	Potentialisation des effets des opiacés (surtout mépéridine)	mo
Naloxone ou Narcan® Antidote des opiacés	Antagonisme des effets des opiacés (courte durée d'action : 2 à 3 h)	mo
Naltrexone ou ReVia® Antidote des opiacés	Antagonisme des effets des opiacés (longue durée d'action : 24 à 72 h)	mo
Sildénafil ou Viagra® Traitement de la dysfonction érectile	Prolongation des effets du sildénafil	mo
Thiopental ou Pentothal sodique® Barbiturique	• Augmentation des effets du thiopental • Risque d'apnée (suspension de la respiration)	mo

Sources : Traqui et coll., 1997; Traqui, Kintz et Ludes, 1998; Bernard, 2002; Kintz, 2002; Léonard et Vallée, 2002; Stockley, 2002; Bezchlibnyk-Butler et Jeffries, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004; USPC, 2004.

Tableau 14 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains opiacés

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. ALFENTANIL		
Alcool	Diminution des effets de l'alfentanil (tolérance)	
Antifongiques azolés (ex. : Fluconazole ou Diflucan®, Itraconazole ou Sporanox®, Kétoconazole ou Nizoral®) <i>Agents contre les champignons</i>	Augmentation des effets de l'alfentanil	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de l'alfentanil	
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de l'alfentanil	
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de l'alfentanil	
2. BUPRÉNORPHINE		
Benzodiazépines	Potentialisation des effets dépressifs sur les systèmes nerveux central et cardiovasculaire pouvant conduire à la dépression respiratoire, au collapsus cardiovasculaire et à la mort	
3. CODÉINE		
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la codéine	
Quinidine ou Biquin Durules® <i>Antiarythmique</i>	Diminution des effets de la codéine	
4. FENTANYL		
Amiodarone ou Cordarone® <i>Antiarythmique</i>	Bradycardie (ralentissement cardiaque) et hypotension sévères	
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets du fentanyl	
5. HÉROÏNE		
Cocaïne ¹	• Potentialisation de l'euphorie • Atténuation des effets désagréables • Risque accru de toxicité (dépression respiratoire si fortes doses)	

Tableau 14 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains opiacés (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
6. MÉPÉRIDINE		
Acyclovir (Avirax®, Zovirax®) <i>Antiviral</i>	Augmentation des risques de stimulation du système nerveux central et de convulsions	mo
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Isoniazide ou Isotamine® <i>Antituberculeux</i>	Hypotension et dépression du système nerveux central	mo
Moclobémide ou Manerix® <i>Antidépresseur</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Augmentation des effets déprimeurs sur le système nerveux central	mi
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Sédation excessive et hypotension	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution de l'efficacité de la mépéridine • Augmentation de la toxicité de la mépéridine	mi
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la mépéridine	ma
Sélégiline ou Eldepryl® <i>Antiparkinsonien</i>	Agitation grave, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, hallucinations, inconscience, dépression respiratoire, mort	ma

Tableau 14 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains opiacés (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Sibutramine ou Meridia® <i>Anorexigène, agent antiobésité</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
7. MÉTHADONE		
Acidifiants urinaires (ex. : Chlorure d'ammonium, Vitamine C à fortes doses)	Augmentation de l'élimination rénale de la méthadone	
Barbituriques	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	
Ciprofloxacine ou Cipro® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la méthadone	
Didanosine ou ddl ou Videx® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Diminution des effets de la didanosine	
Efavirenz ou Sustiva® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la méthadone	
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	
Nelfinavir ou Viracept® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	

Tableau 14 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains opiacés (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Névirapine ou Viramune® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Somatostatine ou Stilamin® <i>Traitement des hémorragies variqueuses aiguës</i>	Diminution des effets de la méthadone	mo
Stavudine ou d4T ou Zerit® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Diminution des effets de la stavudine	mo
Zidovudine ou AZT ou Retrovir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la zidovudine	mo
8. MORPHINE		
Gabapentine ou Neurontin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la gabapentine	mo
Lidocaïne ou Xylocaïne® <i>Anesthésique local</i>	• Dépression respiratoire • Perte de conscience	mo
Rémifentanyl ou Ultiva® <i>Analgésique opiacé</i>	Diminution des effets de la morphine	mo

Tableau 14 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains opiacés (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la morphine	
Somatostatine ou Stilamin® <i>Traitement des hémorragies variqueuses aiguës</i>	Diminution des effets de la morphine	
9. OXYCODONE		
Sertraline ou Zoloft® <i>Antidépresseur</i>	Risque accru de syndrome sérotoninergique	
10. RÉMIFENTANIL		
Morphine <i>Analgésique opiacé</i>	Diminution des effets de la morphine	
11. PROPOXYPHÈNE		
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Effets dépresseurs sur le système nerveux central (sédation, léthargie)	
Benzodiazépines	Effets dépresseurs synergiques sur le système nerveux central (observés surtout avec l'alprazolam et le diazépam)	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation des effets du propoxyphène • Augmentation des effets de la carbamazépine	
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Augmentation des effets du phénobarbital	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets du propoxyphène	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	

2. Le mélange héroïne et cocaïne est appelé « speedball »

Sources : Schwartz et coll., 1992; Traqui et coll., 1997; Traqui, Kintz et Ludes, 1998; McCance-Katz et coll., 1998; Altice, Friedland et Cooney, 1999; Otero et coll., 1999; Geletko et Erickson, 2000; McCance-Katz et coll., 2000; Rainey et coll., 2000; Clarke et coll., 2001 a et b; Antoniou et Lin-in Tseng, 2002; Bernard, 2002; Ferrando et Wapenry, 2002; Finch et coll., 2002; Kintz, 2002; Léonard et Vallée, 2002; Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004; USPC, 2004.

VI SUBSTANCES VOLATILES

Les substances volatiles (en anglais *inhalants*) sont une classe hétérogène de produits dont l'inhalation des vapeurs provoque des effets psychotropes. Présentes dans des produits domestiques, industriels et médicaux, ces substances sont classées en trois grandes catégories (Légaré, Léonard et Cyr, 2002) :

- les solvants volatils : ce sont des psychotropes puissants, facilement disponibles à de très faible coût. On les retrouve dans diverses colles, la laque, le vernis, la peinture en aérosol, le diluant à peinture, le liquide correcteur (Liquid Paper®), l'essence, le combustible à briquet, les liquides antiadhésifs en vaporisateur (PAM®), les réfrigérants (Freon®), certains agents nettoyants et plusieurs autres produits domestiques et industriels;
- les nitrites, communément appelés *poppers* ou *rush* : ces vasodilatateurs périphériques, déjà employés en médecine contre l'angine de poitrine, sont utilisés dans un autre contexte pour augmenter le plaisir sexuel et faciliter certaines pratiques sexuelles. Les *poppers* les plus fréquemment consommés sont le nitrite d'amyle et le nitrite de butyle;
- les anesthésiques généraux volatils déjà étudiés.

Les solvants volatils manifestent peu d'interactions pharmacologiques connues et bien documentées (Légaré, Léonard et Cyr, 2002). Outre la potentialisation des effets des autres dépresseurs du système nerveux central, la toxicité de certains d'entre eux est augmentée lorsqu'ils sont mélangés à l'alcool ou aux cétones (Sharp et Rosenberg, 1997 ; Kaplan et Sadock, 1998 ; Légaré, Léonard et Cyr, 2002 ; Bezchlibnyk-Butler et Jeffries, 2003). Les principales interactions pharmacologiques des nitrites sont résumées au tableau 15.

Tableau 15 Principales interactions pharmacologiques des nitrites

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	Augmentation des effets vasodilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	
Dérivés de l'ergot de seigle (Cafergot®, Megral®, Migranal®) <i>Antimigraineux</i>	• Diminution des effets vasodilatateurs des nitrites • Diminution des effets antimigraineux des dérivés de l'ergot de seigle • Augmentation de la pression artérielle systolique	

Tableau 15 Principales interactions pharmacologiques des nitrites (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. : Amprénavir ou Agenerase®, Indinavir ou Crixivan®, Lopinavir +ritonavir ou Kaletra®, Nelfinavir ou Viracept®, Ritonavir ou Norvir®, Saquinavir ou Invirase® ou Fortovase®) <i>Agents antiviraux contre le VIH</i>	Augmentation des effets vasodilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	
Nitrates (ex. : Isosorbide ou Imdur®, Nitroglycérine ou Nitro-Dur® ou Nitrol® ou Nitrolingual® ou Nitrostat®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs</i>	Augmentation des effets vasodilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	
Sildénafil ou Viagra® <i>Traitement de la dysfonction érectile</i>	Augmentation des effets vasodilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	
Tadalafil ou Cialis® <i>Traitement de la dysfonction érectile</i>	Augmentation des effets vasodilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	
Vardénafil ou Levitra® <i>Traitement de la dysfonction érectile</i>	Augmentation des effets vasodilatateurs pouvant conduire à l'hypotension, la syncope et même le collapsus cardiovasculaire	

Sources : Ferrando et Wapenyi, 2002; Légaré, Léonard et Cyr, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a; Hansten et Horn, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.



PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES STIMULANTS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les stimulants du système nerveux central stimulent les fonctions psychiques d'un individu. Ils augmentent le niveau d'éveil et l'activité générale du cortex cérébral. Ils accélèrent les processus mentaux. Les effets se caractérisent par une augmentation de la vigilance et une stimulation de l'humeur et de la motricité. Le consommateur est alors plus alerte et manifeste plus d'énergie.

Dans cette catégorie de psychotropes, on distingue :

- les stimulants majeurs :
 - les amphétamines et leurs dérivés (substances apparentées) ;
 - la cocaïne ;
- les stimulants mineurs récréatifs :
 - la caféine et les autres méthylxanthines (théophylline et théobromine) ;
 - le tabac (nicotine).

L'ordre de puissance des stimulants du système nerveux central est le suivant :

Amphétamines > Cocaïne > Caféine > Nicotine

I AMPHÉTAMINES ET DÉRIVÉS

Le terme « amphétamines » désigne l'amphétamine ou des molécules dérivées de l'amphétamine, dont les propriétés pharmacologiques sont semblables.

Les amphétamines et les substances apparentées comprennent (Cyr; Léonard et Champagne, 2002) :

- l'amphétamine ou Benzedrine® : elle a été retirée du marché canadien ;
- la dexamphétamine (Dexedrine®) : elle est approuvée et commercialisée au Canada pour traiter la narcolepsie (exagération pathologique du besoin de dormir) et l'hyperactivité avec déficit de l'attention chez l'enfant (APC, 2004) ;
- la méthamphétamine ou Methedrine® : retirée du marché canadien comme produit thérapeutique, elle est actuellement le dérivé amphétaminique le plus apprécié pour l'usage illicite abusif. Elle est deux fois plus puissante que l'amphétamine. Le terme « crystal » désigne surtout la méthamphétamine sous forme de poudre, alors que le terme « ice » réfère à la méthamphétamine (chlorhydrate) sous forme de cristaux. Les noms argotiques « speed » et « amphet » s'emploient pour l'ensemble des stimulants (Cyr, Léonard et Champagne, 2002) ;
- le méthylphénidate (Ritalin®, Ritalin® SR, Concerta®) : il est utilisé au Canada pour le traitement de l'hyperactivité avec déficit de l'attention et pour combattre la narcolepsie, c'est-à-dire l'exagération pathologique du besoin de dormir (APC, 2004) ;
- la cathinone : c'est une amphétamine naturelle présente dans les feuilles du khat, un arbuste présent surtout dans la péninsule arabique et l'est de L'Afrique. Les feuilles fraîches sont mâchées par le consommateur ;
- la méthcathinone : elle est plus puissante que la cathinone. Synthétisée en laboratoire à partir de l'éphédrine, elle est vendue sous forme de poudre administrée par voie intranasale ou intraveineuse ;
- les anorexigènes ou inhibiteurs de l'appétit : ces produits sont utilisés comme adjuvants dans le traitement de l'obésité. Ce sont des dérivés amphétaminiques qui ont des propriétés stimulantes moindres que les amphétamines. Les médicaments disponibles au Canada sont le diéthylpropion (Tenuate®), le mazindol (Sanorex®) et la phentermine (lonamin®) (APC, 2004) ;
- les décongestionnants nasaux : ces médicaments, administrés par voie orale ou nasale et utilisés pour soulager la congestion nasale, sont très peu euphorisants et ont une faible activité stimulante. Les principaux sont l'éphédrine (Éphédrine®, Ma-Huang®), la pseudoéphédrine et la xylométazoline (APC, 2004).

Les principales interactions pharmacologiques des amphétamines sont résumées au tableau 16. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières au méthylphénidate, elles sont résumées au tableau 17.

Signalons enfin que la prise concomitante d'extraits du khat (feuilles mâchées) et de certaines pénicillines telles que l'amoxicilline (Amoxil®) ou l'ampicilline (Novo-Ampicillin®) peut se traduire par une diminution de l'efficacité de ces antibiotiques (Stockley, 2002). La gravité de cette interaction est modérée (Tatro, 2004).

Tableau 16 Principales interactions pharmacologiques des amphétamines

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres stimulants du SNC	Potentialisation des effets agréables et toxiques	
Dépresseurs du SNC	• Potentialisation de l'euphorie • Diminution des effets désagréables	
Acidifiants urinaires (ex. : Chlorure d'ammonium, Vitamine C à fortes doses)	Augmentation de l'élimination des amphétamines avec diminution concomitante de leur durée d'action	
Alcalinisants urinaires (ex. : Bicarbonate de sodium)	Diminution de l'élimination des amphétamines avec augmentation concomitante de leur durée d'action	
Alcool	• Potentialisation de l'euphorie • Diminution des effets stimulants des amphétamines et des effets dépresseurs de l'alcool	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Augmentation des effets des amphétamines	
Caféine	Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine	
Cannabis	• Diminution de l'anxiété provoquée par les amphétamines • Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine	

Tableau 16 Principales interactions pharmacologiques des amphétamines (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets des amphétamines • Céphalées sévères • Fièvre, convulsions, arythmies cardiaques • Décès suite à des crises hypertensives et aux hémorragies cérébrales subséquentes	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets des amphétamines • Risque accru d'un syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets des amphétamines	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	• Convulsions • Diminution des effets des amphétamines • Diminution des effets des phénothiazines	
Pimozide ou Orap® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets des amphétamines	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Risque accru de problèmes cardiovasculaires	

Sources : Flemenbaum, 1974; Van Kammen et Murphy, 1975; Johns, 1997; Weaver et Schnoll, 1999; Ferrando et Wapenyi, 2002; Cyr, Léonard et Champagne, 2002; Karch, 2002 b; Stockley, 2002; APC, 2004; ASHP, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 17 Principales interactions pharmacologiques du méthylphénidate

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	Augmentation des effets indésirables du méthylphénidate sur le système nerveux central	
Anticoagulants coumariniques (ex. : Warfarine ou Coumadin®)	Augmentation des effets anticoagulants	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Augmentation des effets de la cyclosporine	
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranlycypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Crise hypertensive	
Phénylbutazone <i>Anti-inflammatoire, antiarthritique</i>	Augmentation des effets de la phénylbutazone	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la phénytoïne	

Sources : Lewis et coll., 2001; Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004; Wolraich et Doffing, 2004.

II COCAÏNE

La cocaïne est extraite des feuilles du coca. Elle peut se présenter sous les formes suivantes (Léonard et Cyr, 2002 a) :

- pâte : elle peut provenir d'un mélange avec du bicarbonate de sodium et de l'eau. Elle est vendue dans les rues d'Amérique du Sud et est généralement fumée. C'est le produit intermédiaire;
- sel (chlorhydrate de cocaïne) : c'est une fine poudre cristalline blanche, sans odeur et de saveur anesthésique. Elle peut être prise (prise par voie intranasale) ou injectée. Elle ne peut pas être fumée car elle est détruite en grande partie par la chaleur. C'est la forme purifiée;
- cocaïne-base (base libre ou « freebase ») : c'est un solide cireux blanc, jaunâtre ou grisâtre. Elle peut être fumée ou prise. Elle ne peut pas être

injectée car elle n'est pas soluble dans l'eau. C'est la forme très purifiée appelée « crack » (le nom vient du craquement produit lorsqu'elle est fumée) ou « rock » (vendue sous forme de petites roches blanches ou jaunâtres).

Les principales interactions pharmacologiques de la cocaïne sont résumées au tableau 18.

Tableau 18 Principales interactions pharmacologiques de la cocaïne ¹

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Autres stimulants du SNC	Potentialisation des effets agréables et toxiques
Dépresseurs du SNC	• Potentialisation de l'euphorie • Atténuation des effets désagréables • Risque accru de toxicité (ex. : dépression respiratoire si cocaïne à fortes doses)
Alcool	• Potentialisation de l'euphorie • Atténuation des effets désagréables • Augmentation de l'intensité et de la durée de l'effet de la cocaïne (formation de cocaéthylène, un métabolite actif de la cocaïne) • Risque accru de toxicité
Amantadine ou Symmetrel® <i>Antiparkinsonien, antiviral</i>	Diminution du désir obsédant de consommer de la cocaïne
Anesthésiques généraux par inhalation (ex. : Desflurane ou Suprane®, Enflurane ou Enflurane®, Halothane ou Fluothane®, Isoflurane ou Isoflurane®, Sevoflurane ou Sevorane®)	Arythmies cardiaques
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Arythmies cardiaques
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Diminution du désir obsédant de consommer de la cocaïne • Diminution de la vasoconstriction (constriction des vaisseaux)

Tableau 18 Principales interactions pharmacologiques de la cocaïne (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (ex. : Diclofénac ou Voltaren®, Ibuprofène ou Advil® ou Motrin®, Indométhacine ou Indocid® P.D.A., Kétorolac ou Toradol®, Naproxen ou Naprosyn®, Piroxicam ou Apo-Piroxicam® ou Novo-Pirocam®, Rofécoxib ou Vioxx®, Sulindac ou Apo-Sulin® ou Novo-Sundac®) <i>Anti-inflammatoires, analgésiques</i>	Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine
Antipsychotiques	• Diminution des effets agréables de la cocaïne • Diminution de l'efficacité des antipsychotiques
Bloqueurs des canaux calciques (ex. : Diltiazem ou Cardizem®) <i>Antiangineux, antiarythmiques, antihypertenseurs</i>	Diminution de la pression sanguine
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Risque d'augmentation paradoxale de la vasoconstriction des artères coronaires, du rythme cardiaque ou de la pression sanguine
Bromocriptine ou Parlodel® <i>Inhibiteur de la prolactine et de l'hormone de croissance, adjuvant de la thérapie de la maladie de Parkinson</i>	Arythmies cardiaques
Caféine	Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine
Cannabis	• Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine • Diminution de l'anxiété causée par la cocaïne

Tableau 18 Principales interactions pharmacologiques de la cocaïne (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine • Diminution des effets euphorisants de la cocaïne
Digoxine ou Lanoxin® <i>Cardiotonique</i>	Arythmies cardiaques
Flupenthixol ou Fluanxol® <i>Antipsychotique</i>	Diminution du désir obsédant de consommer de la cocaïne
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Diminution de la pression sanguine
Héroïne ²	• Potentialisation de l'euphorie • Atténuation des effets désagréables • Risque accru de toxicité (ex. : dépression respiratoire si fortes doses)
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets de la cocaïne • Fièvre, convulsions, arythmies cardiaques • Décès suite à des crises hypertensives et aux hémorragies cérébrales subséquentes
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets de la cocaïne • Risque accru d'un syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets euphorisants de la cocaïne
Méthyldopa <i>Antihypertenseur</i>	Diminution de l'efficacité de la méthyldopa
Quinidine ou Biquin Durules® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des risques d'arythmies cardiaques
Sympathomimétiques directs (ex. : Adrénaline, noradrénaline)	Risques de décès

1. La gravité des interactions pharmacologiques de la cocaïne n'est pas documentée dans la littérature scientifique.

2. Le mélange cocaïne et héroïne est appelé « speedball ».

Sources : Cronson et Flemenbaum, 1978; Halikas et coll., 1989; Sherer, Kumor et Mapou, 1990; John, 1997; Weaver et Schnoll, 1999; Léonard et Cyr, 2002 a; Karch, 2002 a; Stockley, 2002; APC, 2004; ASPH, 2004; Madrid, Courtois et Vironneau, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.

III CAFÉINE ET AUTRES MÉTHYLYXANTHINES

La caféine est le psychotrope le plus consommé dans le monde, loin devant le tabac qui occupe la deuxième place et l'alcool la troisième place. Elle fait partie de la famille chimique des méthylxanthines qui englobe aussi d'autres substances dont les principales sont la théophylline (surtout présente dans le thé et dans certains médicaments bronchodilatateurs utilisés contre l'asthme) et la théobromine (essentiellement présente dans le cacao et le chocolat). La théophylline et la théobromine sont des stimulants mineurs moins puissants que la caféine.

La caféine est présente à concentrations variées dans divers produits, notamment le café, le thé, le mate, le cacao, le chocolat, le kola, les boissons au cola, le guarana et plusieurs préparations pharmaceutiques (Ben Amar, 2002 d).

Les principales interactions pharmacologiques de la caféine sont résumées au tableau 19.

Tableau 19 Principales interactions pharmacologiques de la caféine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Acide acétylsalicylique (Aspirin® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibiteur de l'agrégation des plaquettes</i>	• Augmentation des effets de l'acide acétylsalicylique • Dysfonctionnement rénal	mo
Adénosine ou Adenocard® <i>Antiarythmique</i>	Diminution des effets de l'adénosine	mo
Alcool	• Antagonisme de certains effets dépresseurs de l'alcool sur le système nerveux central • Augmentation de la consommation de ces psychotropes (effets renforçateurs sur les centres cérébraux du plaisir)	va

Tableau 19 Principales interactions pharmacologiques de la caféine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Amphétamines	Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine	
Barbituriques	Diminution des effets des barbituriques	
Benzodiazépines	• Anxiété • Diminution des effets des benzodiazépines	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de la caféine	
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	
Cocaïne	Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine	
Contraceptifs oraux	Augmentation des effets de la caféine	
Ginseng <i>Stimulant</i>	Effets synergiques	
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets du lithium	
Méthotrexate <i>Antinéoplasique (contre les cancers), antirhumatismal</i>	Diminution des effets du méthotrexate	
Méxilétine ou Mexitil® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de la caféine	
Nicotine	Augmentation de la consommation de ces psychotropes (effets renforçateurs sur les centres cérébraux du plaisir)	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Diminution des effets des phénothiazines	
Quinolones (ex. : Ciprofloxacine ou Cipro®, Norfloxacine ou Noroxin®) <i>Antibiotiques</i>	Augmentation des effets de la caféine	

Tableau 19 Principales interactions pharmacologiques de la caféine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Tabac	Augmentation de la consommation de ces psychotropes (effets renforçateurs sur les centres cérébraux du plaisir)	
Terbinafine ou Lamisil® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Augmentation des effets de la caféine	
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Augmentation des effets des théophyllines	
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la caféine	

Sources : Kulhanek, Linde et Meisenberg, 1979; Snyder et Sklar, 1984; Thithapandha, 1989; Siegel et coll., 1992; Greden et Walters, 1997; Daoust et Richer, 2000; Ben Amar, 2002 d; Spinella, 2002; Stockley, 2002; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatiro, 2004.

IV TABAC

Le tabac est une plante cultivée dans le monde entier. C'est le psychotrope le plus consommé après la caféine. Il peut être fumé (sous forme de cigarette, de cigare ou dans une pipe), chiqué (pris par voie buccale) ou prisé (pris par voie intranasale). Plus de 4 000 composés se forment au cours de la combustion du tabac, et la plupart d'entre eux sont dangereux pour la santé. Une vingtaine d'entre eux sont cancérigènes. Les trois produits du tabac les plus susceptibles d'entraîner des effets néfastes pour la santé sont le goudron (effets cancérigènes), la nicotine (troubles cardiovasculaires et dépendance) et le monoxyde de carbone (diminution du transport de l'oxygène dans le sang) (Ben Amar et Légaré, 2002).

Les principales interactions pharmacologiques du tabac sont résumées au tableau 20.

Tableau 20 Principales interactions pharmacologiques du tabac

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Adénosine ou Adenocard® <i>Antiarythmique</i>	• Augmentation des effets de la nicotine • Augmentation des effets de l'adénosine • Augmentation de la douleur de type angineuse	
Antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine (Cimétidine ou Apo-Cimétidine®, Famotidine ou Pepcid®, Nizatidine ou Axid®, Ranitidine ou Zantac®) <i>Anti-ulcéreux</i>	Diminution de l'efficacité des antagonistes des récepteurs H ₂ de l'histamine	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques	
Benzodiazépines	Diminution des effets sédatifs de certaines benzodiazépines (surtout chlórdiazépoxide et diazépam)	
Bloqueurs des canaux calciques (ex. : Diltiazem ou Cardizem®) <i>Antiangineux, antiarythmiques, antihypertenseurs</i>	Diminution des effets des bloqueurs des canaux calciques	
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Diminution des effets des bêta-bloqueurs	
Bupropion (Wellbutrin® SR, Zyban®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation de l'aptitude à s'abstenir de fumer (aide antitabagique) • Fréquence plus élevée d'hypertension (plus importante avec le bupropion à libération prolongée)	

Tableau 20 Principales interactions pharmacologiques du tabac (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Caféine	Augmentation de la consommation de ces psychotropes (effets renforceurs sur les centres cérébraux du plaisir)	
Cannabis	Augmentation des troubles respiratoires et des risques de cancer	
Contraceptifs oraux	Augmentation du risque de complications thromboemboliques	
Flécaïlide ou Tambocor® <i>Antiarythmique</i>	Diminution des effets du flécaïlide	
Insuline <i>Antidiabétique</i>	Diminution de l'absorption sous-cutanée de l'insuline et donc de son efficacité	
Olanzapine ou Zyprexa® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de l'olanzapine	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Diminution des effets des phénothiazines	
Phénylbutazone <i>Anti-inflammatoire, antiarthritique</i>	Diminution des effets de la phénylbutazone	
Quinine ou Quinine-Odan® <i>Antipaludéen</i>	Diminution des effets de la quinine	
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Diminution des effets des théophyllines	

Sources : Fredriksen et Ravenholt, 1970; Shapiro et coll., 1979; Garg et Kiran, 1983; Holtzman et coll., 1989; Siegel et coll., 1992; Zevin et Benowitz, 1999; Ben Amar et Légaré, 2002; Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.

LÉGENDE pour les tableaux

			
majeure	mineure	modérée	variable

H

PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES PERTURBATEURS DU SYSTÈME NERVEUX CENTRAL

Les perturbateurs du système nerveux central perturbent les fonctions psychiques d'un individu. Ils provoquent des altérations plus ou moins marquées du fonctionnement cérébral, de la perception, de l'humeur et des processus cognitifs.

Ils sont parfois appelés hallucinogènes. Le terme hallucinogènes est moins convenable que perturbateurs du SNC car ces substances :

- produisent rarement de vrais hallucinations (perturbations des sensations que le sujet croit réelles) ;
- produisent plutôt des pseudo-hallucinations (perturbations des sensations dont le sujet est conscient).

On distingue cinq grandes catégories de perturbateurs du système nerveux central :

- le cannabis et ses dérivés ;
- le LSD et ses analogues ;
- les hallucinogènes stimulants ;
- les anesthésiques généraux dissociatifs ;
- les anticholinergiques et les autres hallucinogènes.

I CANNABIS ET DÉRIVÉS

Le cannabis ou chanvre indien se présente généralement sous trois formes : la marijuana (provient des feuilles et fleurs séchées de la plante), le haschich (résine visqueuse produite par la plante) et l'huile (extrait huileux de marijuana

ou de haschich obtenu au moyen d'un solvant organique ou d'alcool, évaporé par la suite). Son principal ingrédient psychoactif est le delta-9-tétrahydrocannabinol, communément appelé THC. Deux dérivés du cannabis sont actuellement commercialisés au Canada pour l'usage thérapeutique :

- le THC synthétique ou dronabinol ou Marinol® : disponible sur le marché canadien depuis 1995, il est approuvé comme antiémétique pour le traitement des nausées et des vomissements sévères associés à la chimiothérapie anticancéreuse et comme stimulant de l'appétit pour le traitement de l'anorexie associée à la perte de poids chez les personnes atteintes du VIH/SIDA ;
- la nabilone ou Cesamet®, un analogue synthétique du THC : commercialisé au Canada depuis 1982, il est approuvé comme antiémétique et pour le traitement des nausées et des vomissements sévères dus à la chimiothérapie anticancéreuse (APC, 2004).

Ces deux médicaments sont administrés par voie orale et doivent être prescrits par un médecin.

Les principales interactions pharmacologiques du cannabis sont résumées au tableau 21.

Tableau 21 Principales interactions pharmacologiques du cannabis ¹

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Dépresseurs du SNC	Augmentation des effets dépresseurs pouvant entraîner une détérioration des performances psychomotrices (diminution des capacités d'attention et de jugement, troubles de la coordination des mouvements, etc.)
Aminophylline ou Phyllocontin® <i>Bronchodilatateur</i>	Diminution de l'efficacité de l'aminophylline
Amphétamines	• Diminution de l'anxiété provoquée par les amphétamines • Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Somnolence

Tableau 21 Principales interactions pharmacologiques du cannabis (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Anticonvulsivants	Augmentation des effets anticonvulsivants
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Tachycardie (accélération du rythme cardiaque)
Antémétiques (contre les nausées et les vomissements)	Augmentation des effets antiémétiques
Antiglaucomateux	Augmentation des effets antiglaucomateux
Antipsychotiques	• Diminution de l'efficacité des antipsychotiques • Exacerbation de la psychose chez les patients schizophrènes
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients d'un infarctus du myocarde</i>	Diminution de la tachycardie induite par le cannabis
Bronchodilatateurs	Augmentation des effets bronchodilatateurs
Cocaïne	• Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine • Diminution de l'anxiété causée par la cocaïne
Indométhacine ou Indocid® P.D.A. <i>Anti-inflammatoire, analgésique</i>	Diminution des effets du cannabis
MDMA ou « Ecstasy » <i>Hallucinogène stimulant</i>	Perturbations cognitives (surtout troubles de mémoire)
Naloxone ou Narcan® <i>Antidote des opiacés</i>	• Atténuation du phénomène de renforcement positif (genèse du plaisir) induit par le cannabis • Inhibition de la stimulation de l'appétit produite par le cannabis
Opiacés	Augmentation des effets analgésiques, sédatifs et euphorisants

Tableau 21 Principales interactions pharmacologiques du cannabis (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Relaxants musculaires	Augmentation des effets relaxants musculaires
Sympathomimétiques directs (ex. : Adrénaline, noradrénaline)	Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine
Tabac	Augmentation des troubles respiratoires et des risques de cancer
Théophyllines Bronchodilatateurs	Diminution des effets des théophyllines

1. La gravité des interactions pharmacologiques du cannabis n'est pas documentée dans la littérature scientifique.

Sources : Moss et coll., 1989; Perez-Reyes et coll., 1991; Sutin et Nahas, 1999; Welch et Eads, 1999; National Highway Traffic Safety Administration, 2000; Ashton, 2001; Green, Kearsse et McIntyre, 2001; Lukas et Orozco, 2001; Ben Amar et Léonard, 2002 c; Coffman, 2002; Stockley, 2002; Allen et coll., 2003; Grotenhermen, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Ramackers et coll., 2004; Dafters, Hoshi et Talbot, 2004; Tatro, 2004.

II LSD ET ANALOGUES

Le LSD ou diéthylamide de l'acide lysergique est le prototype des hallucinogènes. En fait, c'est l'hallucinogène le plus puissant connu à ce jour (Léonard, Cyr et Légaré, 2002 a). Ses principaux analogues sont :

- l'amide de l'acide lysergique Synthétisé à partir d'un extrait de et isolysergique l'ergot du seigle. Dans la gloire du matin appelée aussi « ololiuqui »
- la psilocybine (dix fois moins Dans les champignons magiques puissante que le LSD) (psilocybe et autres)
- la mescaline (4 000 à 10 000 fois . . Dans le peyotl, un cactus moins puissante que le LSD ; d'Amérique centrale non disponible au Canada)
- la bromodiméthoxyamphétamine . . DOB
- la diéthyltryptamine DET
- la diméthyltryptamine DMT : dans la *Piptadenia peregrina*
- la bufoténine Dans le crapaud, le « poisson du rêve » et le Chan-su (produit chinois)
- la myristicine Dans la muscade

Les principales interactions pharmacologiques du LSD sont résumées au tableau 22.

Tableau 22 Principales interactions pharmacologiques du LSD¹

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES
Autres hallucinogènes	Addition ou potentialisation des effets
Dépresseurs du SNC	Diminution de l'anxiété et de l'agitation causées par le LSD
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Augmentation des effets du LSD
Antipsychotiques	• Diminution de l'efficacité des antipsychotiques • Diminution de l'anxiété, de l'agitation, du délire et des hallucinations causés par le LSD • Augmentation des distorsions visuelles et des réactions de panique
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des risques de convulsions
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets du LSD
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets du LSD
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets du LSD

1. La gravité des interactions pharmacologiques du cannabis n'est pas documentée dans la littérature scientifique.

Sources : Markel et coll., 1994; Pechnick et Ungerleider, 1997; Brands, Sproule et Marshman, 1998; Léonard, Cyr et Légaré, 2002 a; Stockley, 2002.

III HALLUCINOGENES STIMULANTS

Les hallucinogènes stimulants sont des substances qui provoquent à la fois :

- des effets stimulants ;
- des effets hallucinogènes, surtout à doses élevées.

Les principaux hallucinogènes stimulants sont :

- la méthylènedioxyméthamphétamine . . . MDMA, « Ecstasy »
- la bromodiméthoxyphénéthylamine . . . « Nexus », « 2-CB »
- la diméthoxyméthamphétamine DOM, STP
- la méthylènedioxyamphétamine MDA, « Love drug »
- la méthylènedioxyéthamphétamine MDEA, « Ève »
- la paraméthoxyamphétamine PMA
- la triméthoxyamphétamine TMA
- l'harmaline Dans le *Peganum harmala*
- l'harmine Dans le *Peganum harmala*
- l'ibogaïne Dans le *Tabernanthe iboga*

Le prototype des hallucinogènes stimulants est la MDMA ou « Ecstasy ». Ses propriétés particulières, sa neurotoxicité, ses contextes d'utilisation et son usage croissant en font une substance potentiellement dangereuse pour la santé publique (Rouillard, 2003). Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 23.

Tableau 23 Principales interactions pharmacologiques de la MDMA ou « Ecstasy »

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	• Augmentation des effets de la MDMA • Augmentation des effets de l'alcool	
Amphétamines	Addition ou potentialisation des effets	
Autres stimulants	Addition ou potentialisation des effets	
Autres hallucinogènes	Addition ou potentialisation des effets	

Tableau 23 Principales interactions pharmacologiques de la MDMA ou « Ecstasy » (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Cannabis	Perturbations cognitives (surtout troubles de mémoire)	
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets de la MDMA	
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	Augmentation des effets de la MDMA	
Moclobémide ou Manerix® <i>Antidépresseur</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Convulsions, tachypnée (accélération du rythme respiratoire), tachycardie (accélération du rythme cardiaque), cyanose (coloration bleutée de la peau), arrêt cardiorespiratoire	
Sildénafil ou Viagra® ¹ <i>Traitement de la dysfonction érectile</i>	• Correction de la dysfonction érectile causée par la MDMA • Risque accru de problèmes cardiovasculaires	

1. Le mélange MDMA et Viagra® est appelé « sextasy ».

Sources : Henry et Hill, 1998; Pham et Puzantian, 2001; Antoniou et Lin-in Tseng, 2002; Ferrando et Wapenyi, 2002; Hernandez-Lopez et coll. 2002; Karch, 2002 c; Léonard, Cyr et Légaré, 2002 b; Vuori et coll., 2003; Dafters, Hoshi et Talbot, 2004; Oesterheld, Armstrong et Cozza, 2004.

IV ANESTHÉSQUES GÉNÉRAUX DISSOCIATIFS

Les anesthésiques généraux dissociatifs sont des produits qui entraînent une anesthésie générale sans perte de conscience, accompagnée d'une rigidité musculaire et d'un regard fixe. Par rapport au LSD, leurs effets hallucinogènes sont généralement beaucoup moins marqués. Cependant, ils sont beaucoup plus toxiques et leur surdosage peut conduire à la mort (Cyr, Léonard et Légaré, 2002).

Les principaux anesthésiques généraux dissociatifs sont la phencyclidine ou PCP et la kétamine. Il existe aussi une trentaine d'analogues chimiques de la phencyclidine (Weiss et Millman, 1998).

La phencyclidine est du point de vue chimique la **phénylcyclohexyl-pipéridine** ou PCP. Elle porte plusieurs noms argotiques dont les principaux sont « Angel dust », « Éléphant », « Mess », « Peace pill » et « TH ». Elle peut entraîner l'euphorie (sensation de bien-être et de satisfaction), la relaxation, l'amnésie (troubles de mémoire), des sentiments de dissociation de l'environnement et des hallucinations. Les modifications de la perception et des processus de la pensée qu'elle provoque ressemblent à celles induites par le LSD (Cyr, Léonard et Légaré, 2002).

Les principales interactions pharmacologiques de la phencyclidine sont résumées au tableau 24.

Tableau 24 Principales interactions pharmacologiques de la phencyclidine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres anesthésiques généraux	Effets synergiques	
Autres anesthésiques dissociatifs	Effets synergiques	
Autres hallucinogènes	Effets synergiques	
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Halopéridol (antipsychotique) + Vitamine C	Amélioration des symptômes de la psychose aiguë induite par une intoxication à la phencyclidine	
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Amélioration ou détérioration des symptômes d'intoxication à la phencyclidine selon les doses de vérapamil utilisées	

Sources : Burns et Lerner, 1976; Budd et Lindstrom, 1982; McCann, Smith et Winter, 1986; Giannini et coll., 1987; Antoniou et Lin-in Tseng, 2002.

La kétamine est utilisée comme anesthésique général pour usage vétérinaire et parfois chez l'homme. Elle est alors commercialisée sous le nom de Ketalar®. Elle peut aussi être destinée à l'usage illicite et vendue alors dans la rue sous les appellations de « Special K », « Ket » et « Vitamine K ». C'est un dérivé de la phencyclidine qui produit des effets comparables à la phencyclidine mais moins puissants et de plus courte durée.

Les principales interactions pharmacologiques de la kétamine sont résumées au tableau 25.

Tableau 25 Principales interactions pharmacologiques de la kétamine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Autres anesthésiques généraux	Effets synergiques	
Autres anesthésiques dissociatifs	Effets synergiques	
Autres hallucinogènes	Effets synergiques	
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Barbituriques	Incompatibilité chimique conduisant à la formation d'un précipité (ne pas les injecter avec la même seringue)	
Halothane ou Fluothane® <i>Anesthésique général</i>	Hypotension et diminution du débit cardiaque	
Hormones thyroïdiennes (ex. : Lévothyroxine ou Synthroid®, Liothyronine ou Cytomel®) <i>Traitement de l'insuffisance thyroïdienne</i>	Tachycardie et hypertension	
Relaxants musculaires non dépolarisants (ex. : Atracurium, pancuronium)	• Augmentation des effets des relaxants musculaires non dépolarisants • Risque de dépression respiratoire	

Tableau 25 Principales interactions pharmacologiques de la kétamine (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Succinylcholine ou Quelicin® <i>Bloqueur neuromusculaire</i>	Prolongation des effets de la succinylcholine	mo
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Convulsions	mo
Thiopental ou Penthothal sodique® <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets du thiopental	mi

Sources : Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.

V ANTICHOLINERGIQUES ET AUTRES HALLUCINOGENES

Les prototypes des anticholinergiques sont l'atropine, l'hyoscyamine et la scopolamine. Ces substances sont extraites de certaines plantes de la famille des Solanacées dont les principales sont la belladone, le datura, la jusquiame et la mandragore. Elles peuvent provoquer des hallucinations et des délires lorsqu'elles sont utilisées à fortes doses.

Les autres hallucinogènes incluent l'acide iboténique (dans l'*Amanita muscaria*), la muscazone (dans l'*Amanita muscaria*), l'herbe à chat (dans le *Nepeta cataria*), la salvinorine (dans le *Salvia divinorum*) et les vesses-de-loup (variétés de champignons).

L'emploi de ces anticholinergiques et de ces autres hallucinogènes est relativement restreint. Ils sont principalement utilisés dans des rituels ou par des personnes peu fortunées (Léonard et Cyr, 2002 b).

I

PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMACOLOGIQUES DES MÉDICAMENTS PSYCHOTHÉRAPEUTIQUES

Les médicaments psychothérapeutiques comprennent les antipsychotiques, les antidépresseurs et les stabilisateurs de l'humeur. Avec les anxiolytiques, les sédatifs et les hypnotiques, ils représentent les principaux psychotropes prescrits pour le traitement des troubles mentaux.

Ces médicaments modifient les fonctions cognitives, l'humeur et les réactions émotionnelles à l'environnement.

I ANTIPSYCHOTIQUES

Les antipsychotiques sont des médicaments servant au traitement des psychoses. Ils ont un effet normalisateur sur la perception et la pensée. Selon leur structure chimique, on les classe en neuf groupes distincts (Ben Amar, 2002 e; APC, 2004) :

- les phénothiazines ;
- les butyrophénones ;
- les thioxanthènes ;
- les diphénylbutylpipéridines ;
- les dibenzoxazépines ;
- les dibenzodiazépines ;
- les thiénobenzodiazépines ;
- les dibenzothiazépines ;
- les benzisoxazoles.

1. PHÉNOTHIAZINES

Ce sont les substances les plus anciennes. Elles comprennent la chlorpromazine (Largactil®), la fluphénazine (Modécate®), la méthotriméprazine (Nozinan®), la péricyazine (Neuleptil®), la perphénazine (Trilafon®), la pipotiazine (Piportil L4®), la prochlorpérazine (Stémétil®), la prométhazine (Prométhazine®), la thiopropérazine (Majeptil®), la thioridazine (Apo-Thioridazine) et la trifluopérazine (Apo-Trifluopérazine®) (APC, 2004). Le prototype de cette classe est la chlorpromazine ou Largactil®.

Les principales interactions pharmacologiques des phénothiazines sont résumées au tableau 26. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières à certaines phénothiazines, elles sont résumées au tableau 27.

Tableau 26 Principales interactions pharmacologiques des phénothiazines

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC (en particulier des effets sédatifs et de la dépression respiratoire)	
Alcool	• Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central • Précipitation des réactions extrapyramidales (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	
Amphétamines	• Convulsions • Diminution des effets des phénothiazines • Diminution des effets des amphétamines	
Antiacides	Diminution des effets des phénothiazines administrées par voie orale	

Tableau 26 Principales interactions pharmacologiques des phénothiazines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	• Addition des effets anticholinergiques des deux types de substances • Augmentation de la prédisposition aux coups de chaleur et à l'iléus paralytique (paralysie intestinale)	mo
Anticoagulants	Augmentation des effets des anticoagulants	mo
Anticonvulsivants (ex. : Phénytoïne ou Dilantin®, Primidone ou Mysoline®)	• Diminution du seuil convulsif • Diminution du métabolisme de la phénytoïne	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Augmentation des effets des phénothiazines • Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Risque d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques (anxiété, propos incohérents, rigidité musculaire, hyperreflexie, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, altérations de la conscience)	mo
Antihypertenseurs	• Augmentation des effets des phénothiazines • Augmentation des effets des antihypertenseurs • Risques d'hypotension grave, d'arythmies cardiaques et de mort subite	ma
Barbituriques	• Diminution des effets des phénothiazines • Diminution des effets des barbituriques	mo
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Risques d'arythmies cardiaques pouvant être fatales	ma

Tableau 26 Principales interactions pharmacologiques des phénothiazines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Bromocriptine ou Parlodel® <i>Inhibiteur de la prolactine et de l'hormone de croissance, adjuvant de la thérapie de la maladie de Parkinson</i>	Diminution des effets de la bromocriptine	mo
Caféine	Diminution des effets des phénothiazines	mo
Diurétiques thiazidiques (ex. : Chlorthalidone ou Apo-Chlorthalidone®, Hydrochlorothiazide ou Apo-Hydro®, Indapamide ou Lozide®, Métolazone ou Zaroxolyn®)	• Cardiotoxicité • Hypotension grave	ma
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets de l'halopéridol • Augmentation des symptômes extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	mo
Hydroxyzine ou Atarax® <i>Anxiolytique, antihistaminique</i>	Diminution des effets des phénothiazines	mi
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets sédatifs et anticholinergiques des phénothiazines • Augmentation des effets sédatifs et anticholinergiques des IMAO	mo
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets des phénothiazines	mo
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution des effets de la lévodopa	mo

Tableau 26 Principales interactions pharmacologiques des phénothiazines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lithium (Carbolith® , Duralith® , Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Risques de désorientation, d'inconscience, d'encéphalopathie et de symptômes extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	
Mépéridine ou Demerol® <i>Analgésique opiacé</i>	Sédation excessive et hypotension	
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Augmentation de l'hypotension et de l'excitation neuromusculaire	
Métoclopramide <i>Antémétique (contre les nausées et les vomissements), modificateur de la motilité des voies digestives supérieures</i>	Risque accru de symptômes extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	
Pimozide ou Orap® <i>Antipsychotique</i>	Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Quinolones (ex. : Ciprofloxacine ou Cipro® , Nafloxacine ou Noroxin®) <i>Antibiotiques</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets des phénothiazines	
Sels d'aluminium (ex. : Amphogel® , Basaljel® , Riopan®) <i>Antiacides</i>	Diminution des effets des phénothiazines	
Tabac	Diminution des effets des phénothiazines	
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la trazodone	

Tableau 26 Principales interactions pharmacologiques des phénothiazines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor®XR <i>Antidépresseur</i>	Syndrome neuroleptique malin (anxiété, propos incohérents, rigidité musculaire, hyperréflexie, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, altération de la conscience)	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Diminution des effets de la warfarine	

Sources : Goff et Baldessarini, 1993; Labelle, Lapierre et Jones, 1999; Baldessarini et Tarazi, 2001; Potter et Hollister, 2001; Ben Amar, 2002 e; Feinstein et coll., 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a et b; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 27 Principales interactions pharmacologiques particulières
à certaines phénothiazines

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. CHLORPROMAZINE		
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	
Adrénaline et noradrénaline <i>Sympathomimétiques</i>	Diminution des effets de l'adrénaline et de la noradrénaline	
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	• Diminution des effets de la chlorpromazine • Augmentation des effets des anticholinergiques	
Captopril ou Capoten® <i>Antihypertenseur</i>	Augmentation des effets du captopril	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de la chlorpromazine • Augmentation des effets de la carbamazépine	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation ou diminution des effets de la chlorpromazine	

Tableau 27 Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines phénothiazines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Contraceptifs oraux	Augmentation des effets de la chlorpromazine	mo
Diazoxide ou Hyperstat I.V. [®] ou Proglycem [®] <i>Antihypertenseur, hyperglycémiant</i>	Augmentation de l'effet hyperglycémiant (taux de sucre accru dans le sang) du diazoxide	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	• Diminution des effets de la chlorpromazine • Augmentation des effets du phénobarbital	mo
Phénytoïne ou Dilantin [®] <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de la chlorpromazine • Augmentation des effets de la phénytoïne	mo
Warfarine ou Coumadin [®] <i>Anticoagulant</i>	Diminution des effets de la warfarine	mo
2. FLUPHÉNAZINE		
Acide ascorbique ou Vitamine C	Diminution des effets de la fluphénazine	mi
Clonidine ou Catapres [®] <i>Antihypertenseur</i>	• Augmentation des effets de la clonidine • Diminution des effets de la fluphénazine	mo
3. THIORIDAZINE		
Acide valproïque (Depakene [®] , Epival [®]) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Agents antiarythmiques (ex. : Amiodarone ou Cordarone [®] , Disopyramide ou Rythmodan [®] , Procainamide ou Pronestyl-SR [®] , Quinidine ou Biquin Durules [®] , Sotalol ou Sotacor [®])	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	ma

Tableau 27 Principales interactions pharmacologiques particulières à certaines phénothiazines (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Amantadine ou Symmetrel® <i>Antiparkinsonien, antiviral</i>	Augmentation des tremblements chez les personnes atteintes du syndrome parkinsonien	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets de la thioridazine	
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	
Moclobémide ou Manerix® <i>Antidépresseur</i>	Risque d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Orphénadrine ou Norflex® <i>Relaxant musculaire</i>	Risque accru d'arythmies cardiaques	
Paroxétine ou Paxil® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	• Diminution des effets de la thioridazine • Augmentation des effets du phénobarbital	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de la thioridazine • Augmentation des effets de la phénytoïne	
Pimozide ou Orap® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	
Quétiapine ou Seroquel® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de la quétiapine	
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la trazodone	

Sources : Goff et Baldessarini, 1993; Labelle, Lapierre et Jones, 1999; Baldessarini et Tarazi, 2001; Potter et Hollister, 2001; Ben Amar, 2002 e; Mula et Monaco, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Locong et Ruel, 2003; Witschel, Hancox et Nutt, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

2. BUTYROPHÉNONES

Il s'agit du dropéridol (Droperidol®) et de l'halopéridol (Apo-Halopéridol®). Le prototype de cette classe est l'halopéridol. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 28.

Tableau 28 Principales interactions pharmacologiques de l'halopéridol

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	• Diminution des effets de l'halopéridol • Aggravation des symptômes psychotiques • Développement d'une dyskinésie tardive (mouvements anormaux, involontaires et répétitifs)	mo
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Augmentation des effets de l'halopéridol • Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Convulsions	mo
Buspirone ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	va
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de l'halopéridol • Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Chlorpromazine ou Largactil® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Cocaïne	Diminution de la pression sanguine	va
Ginseng <i>Stimulant</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Indométhacine ou Indocid® P.D.A. <i>Anti-inflammatoire non stéroïdien</i>	Augmentation de l'incidence et de la gravité de certains effets indésirables (ex. : somnolence, confusion) de l'halopéridol	mo

Tableau 28 Principales interactions pharmacologiques de l'halopéridol (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets de l'halopéridol • Effets extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	mo
Isoniazide ou Isotamine® <i>Antituberculeux</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Itraconazole ou Sporanox® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	• Faiblesse, altérations de la conscience, fièvre, encéphalopathie, effets extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.) • Leucocytose et augmentation des enzymes sériques	ma
Méthotrexate <i>Antimétabolite (contre les cancers)</i>	Augmentation des risques de réactions dermatologiques	mo
Méthyl dopa <i>Antihypertenseur</i>	Exacerbation de la psychose ou potentialisation des effets antipsychotiques de l'halopéridol	mo
Olanzapine ou Zyprexa® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets de l'halopéridol	mo

Tableau 28 Principales interactions pharmacologiques de l'halopéridol (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	• Augmentation des effets de l'halopéridol • Augmentation des symptômes extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de l'halopéridol	mo
Propranolol ou Inderal® <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Hypotension et arrêt cardiopulmonaire	ma
Quinidine ou Biquin Durules® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Rifamycines (ex. : Rifabutine ou Mycobutin® , Rifampine ou Rifadin®) <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de l'halopéridol	mo
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la trazodone	mo
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor® XR <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo

Sources : Alexander, McCarty et Giffen, 1984; Goff et Baldessarini, 1993; Labelle, Lapierre et Jones, 1999; Baldessarini et Tarazi, 2001; Potter et Hollister, 2001; Ben Amar, 2002 e; Bernard, 2002; Coffman, 2002; Finch et coll., 2002; Mula et Monaco, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

3. THIOXANTHÈNES

Elles incluent le flupenthixol (Fluanxol®), le thiothixène (Navane®) et le zuclopenthixol (Clopixol®). La principale interaction pharmacologique commune à ces trois médicaments est qu'ils provoquent une potentialisation des effets des dépresseurs du système nerveux central lorsqu'ils sont combinés à ces dépresseurs (APC, 2004). Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières à chaque thioxanthène, elles sont résumées au tableau 29.

Tableau 29 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque thioxanthène

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. FLUPENTHIXOL		
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Potentialisation des effets anticholinergiques	mo
Cocaïne	Diminution du désir obsédant de consommer de la cocaïne	mo
2. THIOTHIXÈNE		
Adrénaline <i>Sympathomimétique</i>	Antagonisme à l'effet de l'adrénaline	mi
3. ZUCLOPENTHIXOL		
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Potentialisation des effets anticholinergiques	mo
Antidépresseurs	Inhibition réciproque des effets des deux types de médicaments	mi
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution des effets de la lévodopa	mo
Métoclopramide <i>Antiémetique (contre les nausées et les vomissements), modificateur de la motilité des voies digestives supérieures</i>	Augmentation des risques de symptômes extrapyramidaux	mo
Pipérazine ou Entacyl® <i>Anthelminthique (contre les parasites)</i>	Augmentation des risques de symptômes extrapyramidaux	mo

Sources : Goff et Baldessarini, 1993; Labelle, Lapierre et Jones, 1999; Baldessarini et Tarazi, 2001; Potter et Hollister, 2001; Ben Amar, 2002 e; Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.

4. DIPHÉNYLBUTYLPIPÉRIDINES

Le pimozide (Orap®) est le seul médicament de cette classe disponible au Canada. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 30.

Tableau 30 Principales interactions pharmacologiques du pimozide

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC	
Amphétamines	Diminution des effets des amphétamines	
Antibiotiques macrolides (ex. : Clarithromycine ou Biaxin®, Erythromycine ou Eryc®)	• Augmentation des effets du pimozide • Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Augmentation des effets des anticholinergiques	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Antifongiques azolés (ex. : Fluconazole ou Diflucan®, Itraconazole ou Sporanox®, Kétoconazole ou Nizoral®) <i>Agents contre les champignons</i>	• Augmentation des effets du pimozide • Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Antihypertenseurs	Diminution des effets des antihypertenseurs	
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	Bradycardie (ralentissement cardiaque) sévère, potentiellement mortelle	
Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. : Amprénavir ou Agenerase®, Indinavir ou Crixivan®, Lopinavir + ritonavir ou Kaletra®, Nelfinavir ou Viracept®, Ritonavir ou Norvir®, Saquinavir ou Invirase® ou Fortovase®) <i>Agents antiviraux contre le VIH</i>	• Augmentation des effets du pimozide • Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	

Tableau 30 Principales interactions pharmacologiques du pimozide (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets du pimozide	mo
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution des effets de la lévodopa	mo
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	ma
Quinidine ou Biquin Durules® <i>Antiarythmique</i>	• Augmentation des effets du pimozide • Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	ma
Sertraline ou Zoloft® <i>Antidépresseur</i>	• Augmentation des effets du pimozide • Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	ma
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	ma

Sources : Flockhart et coll., 2000; Ben Amar, 2002 e; Ferrando et Wapenyi, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Locong et Ruel, 2003; Witchel, Hancox et Nutt, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

5. DIBENZOXAZÉPINES

La loxapine (Apo-Loxapine®) est la seule substance de cette classe présente sur le marché au Canada. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 31.

Tableau 31 Principales interactions pharmacologiques de la loxapine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC	va
Adrénaline <i>Sympathomimétique</i>	Diminution des effets de l'adrénaline	mo
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Augmentation des effets des anticholinergiques	mi

Tableau 31 Principales interactions pharmacologiques de la loxapine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Antiparkinsoniens	Diminution des effets des antiparkinsoniens	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Lorazépam ou Ativan® <i>Benzodiazépine</i>	• Augmentation des effets du lorazépam • Sédation excessive, hypotension, dépression respiratoire	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la phénytoïne	

Sources : Ben Amar, 2002 e; Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll, 2004; Tatro, 2004.

6. DIBENZODIAZÉPINES

Le seul médicament de ce groupe offert au Canada est la clozapine (Clozaril®). Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 32.

Tableau 32 Principales interactions pharmacologiques de la clozapine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC	
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation ou diminution des effets de la clozapine • Convulsions • Délire	
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	• Augmentation des effets anticholinergiques • Risque d'iléus paralytique (paralysie intestinale)	
Antihypertenseurs	Augmentation des effets des antihypertenseurs	

Tableau 32 Principales interactions pharmacologiques de la clozapine (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Benzodiazépines	• Augmentation des effets de la clozapine (produite surtout par le diazépam, le flurazépam, l'oxazépam et le témazépam) • Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout diazépam, flurazépam et lorazépam)	mo
Caféine	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets de la clozapine	mo
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Ciprofloxacine ou Cipro® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Contraceptifs oraux	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	mo
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Antiépileptique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	• Neurotoxicité : léthargie, confusion, somnolence, faiblesse musculaire, tremblements, hyperréflexie, ataxie (incoordination des mouvements) • Risques de convulsions	mo

Tableau 32 Principales interactions pharmacologiques de la clozapine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lisipopril (Prinivil® , Zestril®) <i>Antihypertenseur, traitement de l'insuffisance cardiaque</i>	Augmentation des effets de la clozapine	
Modafinil ou Alertec® <i>Stimulant du SNC</i>	Augmentation des effets de la clozapine	
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets de la clozapine	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la clozapine	
Rifamycines (ex. : Rifabutine ou Mycobutin® , Rifampine ou Rifadin®) <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la clozapine	
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la clozapine	
Sympathomimétiques directs (ex. : Adrénaline , noradrénaline)	Diminution des effets des sympathomimétiques	
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor® XR <i>Antidépresseur</i>	• Convulsions • Augmentation des effets de la clozapine • Augmentation des effets de la venlafaxine	

Sources : Lane et coll., 2001; Ben Amar, 2002 e; Ferrando et Wapenyi, 2002; Finch et coll., 2002; Mula et Monaco, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Lee, Finley et Alldredge, 2003; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

7. THIÉNOBENZODIAZÉPINES

L'olanzapine (**Zyprexa®**) est le seul médicament de cette classe disponible au Canada. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 33.

Tableau 33 Principales interactions pharmacologiques de l'olanzapine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC	
Antihypertenseurs	Augmentation des effets des antihypertenseurs	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets de l'olanzapine	
Ciprofloxacine ou Cipro® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de l'olanzapine	
Clomipramine ou Anafranil® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la clomipramine	
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets de l'olanzapine	
Kétoconazole ou Nizoral® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Augmentation des effets de l'olanzapine	
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution des effets de la lévodopa	
Oméprazole ou Losec® <i>Anti-ulcéreux</i>	Diminution des effets de l'olanzapine	
Probénécide ou Benuryl® <i>Uricosurique (contre la goutte)</i>	Augmentation des effets de l'olanzapine	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Diminution des effets de l'olanzapine	
Tabac	Diminution des effets de l'olanzapine	

Sources : Ben Amar, 2002 e; Mula et Monaco, 2002; Stockley, 2002; Lee, Finley et Alldredge, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

8. DIBENZOTHAZÉPINES

La quétiapine (Seroquel®) est la seule substance de cette classe commercialisée au Canada. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 34.

Tableau 34 Principales interactions pharmacologiques de la quétiapine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC	
Antihypertenseurs	Augmentation des effets des antihypertenseurs	
Barbituriques	Diminution des effets de la quétiapine	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de la quétiapine • Augmentation des effets de la carbamazépine	
Clarithromycine ou Biaxin® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la quétiapine	
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la quétiapine	
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de la quétiapine	
Kétoconazole ou Nizoral® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Augmentation des effets de la quétiapine	
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution des effets de la lévodopa	
Lorazépam ou Ativan® <i>Benzodiazépine</i>	Augmentation des effets du lorazépam	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la quétiapine	
Rifamycines (ex. : Rifabutine ou Mycobutin®, Rifampine ou Rifadin®) <i>Antituberculeux</i>	• Diminution des effets de la quétiapine • Diminution des effets des rifamycines	

Tableau 34 Principales interactions pharmacologiques de la quétiapine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de la quétiapine	mo
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la quétiapine	mo
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	mo

Sources : Ben Amar, 2002 e; Mula et Monaco, 2002; Spina et Perucca, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a; Lee, Finley et Alldredge, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

9. BENZISOXAZOLES

La rispéridone (Risperdal®) est le seul produit de cette classe vendu au Canada. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 35.

Tableau 35 Principales interactions pharmacologiques de la rispéridone

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC	va
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Antihypertenseurs	Augmentation des effets des antihypertenseurs	mo
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de la rispéridone • Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la rispéridone	mo

Tableau 35 Principales interactions pharmacologiques de la rispéridone (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la rispéridone	mo
Indinavir ou Crixivan® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la rispéridone	mo
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Diminution des effets de la lévodopa	mo
Maprotiline <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la maprotiline	mo
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la rispéridone	mo

Sources : Ben Amar, 2002 e; Mula et Monaco, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Lee, Finley et Aldredge, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

II ANTIDÉPRESSEURS

Les antidépresseurs sont des médicaments utilisés contre la dépression qui ont la propriété d'améliorer l'humeur et éventuellement de la faire revenir à la normale. Dans certains cas, ils entraînent une stimulation de la vigilance chez les patients souffrant de troubles dépressifs.

En se basant sur leur mécanisme d'action, on classe les antidépresseurs en huit catégories (Ben Amar, 2002 f; APC, 2004) :

- les inhibiteurs non sélectifs du recaptage des monoamines ;
- les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline ;
- les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ;

- les facilitateurs de la transmission de la sérotonine et de la noradrénaline ;
- les antidépresseurs atypiques ;
- les inhibiteurs non sélectifs (types A, B) de la monoamine oxydase (IMAO) ;
- les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A (IRMA) ;
- les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B.

1. INHIBITEURS NON SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DES MONOAMINES

Cette catégorie comprend les antidépresseurs tricycliques, tétracycliques et hétérocycliques suivants : amitriptyline (Apo-Amitriptyline®), clomipramine (Anafranil®), désipramine (Norpramin®), doxépine (Sinequan®), imipramine (Tofranil®), maprotiline (Novo-Maprotiline®), nortriptyline (Aventyl®) et trimipramine (Surmontil®) (APC, 2004).

Les médicaments de ce groupe sont couramment appelés antidépresseurs tricycliques. Le prototype de cette classe est l'imipramine.

Les principales interactions pharmacologiques des antidépresseurs tricycliques sont résumées au tableau 36. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières à certains antidépresseurs tricycliques ou tétracycliques, elles sont résumées au tableau 37.

Tableau 36 Principales interactions pharmacologiques des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets des dépresseurs du SNC (en particulier des effets sédatifs)	
Acétazolamide ou Diamox® <i>Inhibiteur de l'anhydrase carbonique</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Diminution des effets de l'acide valproïque	

Tableau 36 Principales interactions pharmacologiques
des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	• Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central et la respiration	mo
Amantadine ou Symmetrel® <i>Antiparkinsonien, antiviral</i>	Augmentation des effets anticholinergiques	mi
Amphétamines	Augmentation des effets des amphétamines	mo
Androgènes (ex. : Testostérone, dihydrotestostérone) <i>Hormones mâles</i>	Troubles paranoïdes	mi
Anticholinergiques (ex. : Atropine)	Augmentation des effets anticholinergiques	mo
Antifongiques azolés (ex. : Fluconazole ou Diflucan®, Itraconazole ou Sporanax®, Kétoconazole ou Nizoral®) <i>Agents contre les champignons</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	mo
Antihistaminiques sédatifs (ex. : Diphenhydramine ou Benadryl® ou Nytol®, Dimenhydrinate ou Graval®)	Augmentation des effets anticholinergiques	mo
Antipsychotiques	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	va
Baclofène (Lioresal®, Liotec®) <i>Relaxant musculaire, antispastique (contre la rigidité musculaire), antispasmodique</i>	Augmentation des effets centraux (incluant la perte de mémoire à court terme) et anticholinergiques	mi
Barbituriques	• Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central et la respiration	mo
Bupropion (Wellbutrin® SR, Zyban®) <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	mo

Tableau 36 Principales interactions pharmacologiques
des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Cannabis	Tachycardie (accélération du rythme cardiaque)	mo
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Cholestyramine ou Questran® <i>Antidiarrhéique, hypocholestérolémiant</i>	Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques	mo
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	mo
Clonidine ou Catapres® <i>Antihypertenseur</i>	• Diminution des effets de la clonidine • Hypertension pouvant être sévère et mettre en danger la vie du patient	ma
Cocaïne	• Diminution du désir obsédant de consommer la cocaïne • Diminution de la vasoconstriction (constriction des vaisseaux)	va
Contraceptifs oraux	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	mi
Diète riche en fibres	Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques	mo
Ginkgo <i>Vasodilatateur, antioxydant, neuroprotecteur</i>	Augmentation des risques de convulsions	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets de l'halopéridol • Convulsions	mo
Hormones thyroïdiennes (ex. : Lévothyroxine ou Synthroid®, Liothyronine ou Cytomel®) <i>Traitement de l'insuffisance thyroïdienne</i>	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets des hormones thyroïdiennes	mi

Tableau 36 Principales interactions pharmacologiques
des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou IECA (ex. : Bénazepril ou Lotensin®, Captopril ou Capoten®, Énalapril ou Vasotec®, Fosinopril ou Monopril®, Lisinopril ou Prinivil® ou Zestril®, Périndopril ou Coversyl®, Quinapril ou Accupril®, Ramipril ou Altace®, Trandolapril ou Mavik®) <i>Antihypertenseurs</i>	Diminution des effets des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	• Diminution des effets de la lévodopa • Hypertension	
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	• Neurotoxicité : léthargie, confusion, somnolence, faiblesse musculaire, tremblements, hyperréflexie, ataxie (incoordination des mouvements) • Risques de convulsions • Symptômes psychotiques	
LSD	Augmentation des effets du LSD	
Méthyldopa <i>Antihypertenseur</i>	Diminution des effets de la méthyldopa	

Tableau 36 Principales interactions pharmacologiques
des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Méthylphénidate (Ritalin®, Ritalin® SR, Concerta®) <i>Traitement de l'hyperactivité avec déficit de l'attention</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Effets synergiques • Risques de crise hypertensive	
Moclobémide ou Manerix® <i>Antidépresseur</i>	Risques de réactions indésirables sévères	
Modafinil ou Alertec® <i>Stimulant du SNC</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Oestrogènes <i>Hormones femelles</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Oméprazole ou Losec® <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets des phénothiazines • Risque d'apparition du syndrome malin des neuroleptiques (anxiété, propos incohérents, rigidité, musculaire, hyperréflexie, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, altération de la conscience)	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets de la phénytoïne	
Pimozide ou Orap® <i>Antipsychotique</i>	Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Propafénone ou Rythmol® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Propoxyphène ou Darvon-N® <i>Analgésique opiacé</i>	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Effets déprimeurs sur le système nerveux central (sédation, léthargie)	

Tableau 36 Principales interactions pharmacologiques
des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Quinidine® ou Biquin Durules® <i>Antiarhythmique</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Rifamycines (ex. : Rifabutine ou Mycobutin®, Rifampine ou Rifadin®) <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Sélégiline ou Eldepryl® <i>Antiparkinsonien</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Sulfonylurées (ex. : Gliclazide ou Diamicon®, Glimépiride ou Amaryl®, Glyburide ou Diabeta®) <i>Antidiabétiques</i>	Augmentation des effets des sulfonylurées	
Sympathomimétiques directs (ex. : Adrénaline, noradrénaline)	• Arythmies cardiaques • Potentialisation de l'hypertension	
Tabac	Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques	
Terbinafine ou Lamisil® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor®XR <i>Antidépresseur</i>	• Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Augmentation des effets de la venlafaxine • Précipitation du syndrome sérotoninergique	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	

Sources : Blouin et Leblanc, 1986; Leipzig et Mendelowitz, 1992; Baldessarini, 2001; Ben Amar, 2002 f; Bernard, 2002; Coffman, 2002; Feinstein et coll., 2002; Ferrando et Wapenyi, 2002; Finch et coll., 2002; Maxmen, Dubowski et Ward, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Spina et Perucca, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Locong et Ruel, 2003; Vandel, 2003; APC, 2004; Madrid, Courtois et Vironneau, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 37 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains antidépresseurs tricycliques et tétracycliques

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. AMITRIPTYLINE (TRICYCLIQUE)		
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de l'amitriptyline	mi
2. CLOMIPRAMINE (TRICYCLIQUE)		
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets de la clomipramine	mo
Olanzapine ou Zyprexa® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la clomipramine	mo
3. DÉSIPRAMINE (TRICYCLIQUE)		
Clonazépam ou Rivotril® <i>Benzodiazépine</i>	Diminution des effets de la désipramine	mi
Ibuprofène (Advil®, Motrin®) <i>Analgésique, antipyrétique (contre la fièvre), anti-inflammatoire</i>	Augmentation des effets de la désipramine	mo
4. IMIPRAMINE (TRICYCLIQUE)		
Acide acétylsalicylique (Aspirin®, et autres) <i>Analgésique, antipyrétique (contre la fièvre), anti-inflammatoire, inhibiteur de l'agrégation des plaquettes</i>	Augmentation des effets de l'imipramine	mi
Baclofène (Lioresal®, Liotec®) <i>Relaxant musculaire, antispastique (contre la rigidité musculaire), antispasmodique</i>	• Effets relaxants musculaires synergiques • Augmentation des effets centraux (incluant la perte de mémoire à court terme) et anticholinergiques	mi

Tableau 37 Principales interactions pharmacologiques particulières à certains antidépresseurs tricycliques et tétracycliques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de l'imipramine	mo
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de l'imipramine	mi
Labetalol ou Trandate® <i>Antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de l'imipramine	mo
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de l'imipramine	mo
5. MAPROTILINE (TÉTACYCLIQUE)		
Propranolol ou Inderal® <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Augmentation des effets de la maprotiline	mo
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la maprotiline	mo
6. NORTRIPTYLINE (TRICYCLIQUE)		
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la nortriptyline	mo
Terbinafine ou Lamisil® <i>Antifongique (contre les champignons)</i>	Augmentation des effets de la nortriptyline	mo
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la nortriptyline	mo

Sources : Bernard, 2002; Strain et coll., 2002 b; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

2. INHIBITEURS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE

La venlafaxine (Effexor® et Effexor®XR) est la seule substance de cette classe commercialisée au Canada. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 38.

Tableau 38 Principales interactions pharmacologiques de la venlafaxine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Alcool	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Agonistes des récepteurs 5-HT ₁ (Rizatriptan ou Maxalt®, Sumatriptan ou Imitrex®, Zolmitriptan ou Zomig®) <i>Antimigraineux</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Augmentation des effets de la venlafaxine • Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques • Précipitation du syndrome sérotoninergique	
Bupropion (Wellbutrin®SR, Zyban®) <i>Antidépresseur, aide antitabagique</i>	Augmentation des effets de la venlafaxine	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de la venlafaxine	
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	• Convulsions • Augmentation des effets de la venlafaxine • Augmentation des effets de la clozapine	
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'halopéridol	
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	

Tableau 38 Principales interactions pharmacologiques de la venlafaxine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Indinavir ou Crixivan®, <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Diminution des effets de l'indinavir	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets de la venlafaxine	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Syndrome neuroleptique malin (anxiété, propos incohérents, rigidité musculaire, hyperréflexie, transpiration, frissons, tremblements, hypertension et altération de la conscience)	
Propafénone ou Rythmol® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de la venlafaxine	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	

Sources : Lane et Baldwin, 1997; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

3. INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE (ISRS)

Les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS commercialisés au Canada comprennent le citalopram (Celexa®), la fluoxétine (Prozac®), la fluvoxamine (Luvox®), la paroxétine (Paxil®) et la sertraline (Zoloft®). Leurs principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 39. Quant aux principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS, elles sont résumées au tableau 40.

Tableau 39 Principales interactions pharmacologiques des ISRS

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Agonistes des récepteurs 5-HT ₁ (Rizatriptan ou Maxalt®, Sumatriptan ou Imitrex®, Zolmitriptan ou Zomig®) <i>Antimigraineux</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Alcool	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central (en particulier des effets sédatifs)	va
Amphétamines	• Augmentation des effets des amphétamines • Risque accru d'un syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Antibiotiques macrolides (ex. : Clarithromycine ou Biaxin®, Erythromycine ou Eryc®)	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	mo

Tableau 39 Principales interactions pharmacologiques des ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (ex. : Diclofenac ou Voltaren®, Ibuprofène ou Advil® ou Motrin®, Indométhacine ou Indocid® P.D.A., Kétorolac ou Toradol®, Naproxen ou Naprosyn®, Piroxicam ou Apo-Piroxicam® ou Novo-Pirocam®, Sulindac ou Apo-Sulin® ou Novo-Sundac®) <i>Anti-inflammatoires, analgésiques</i>	Augmentation des risques d'effets gastro-intestinaux adverses	mo
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métoprolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Bradycardie (ralentissement cardiaque) et hypotension sévères pouvant conduire à un collapsus cardiovasculaire	ma
Buspirone ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Cimetidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets des ISRS	mo
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Cocaïne	• Augmentation des effets de la cocaïne • Risque accru d'un syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma

Tableau 39 Principales interactions pharmacologiques des ISRS (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Augmentation des effets de la cyclosporine	mo
Cyproheptadine ou Periactin® <i>Antihistaminique</i>	Diminution des effets des ISRS	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets de l'halopéridol • Effets extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	mo
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation des effets du lithium • Risque accru de somnolence, manie, neurotoxicité et syndrome sérotoninergique	ma
L-Tryptophane ou Tryptan® <i>Médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs</i>	Toxicité au niveau des systèmes nerveux central (agitation, nervosité, céphalées) et périphérique (troubles digestifs)	mo
LSD	Augmentation des effets du LSD	va
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Effets synergiques • Risques de crise hypertensive et d'hypomanie	mo

Tableau 39 Principales interactions pharmacologiques des ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Métoclopramide ou Reglan® <i>Antiémetique (contre les nausées et les vomissements), modificateur de la motilité des voies digestives supérieures</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Olanzapine ou Zyprexa® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'olanzapine	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Augmentation des effets des phénothiazines	
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets des ISRS	
Sélégiline ou Eldepryl® <i>Antiparkinsonien</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Trazodone ou Desyre® <i>Antidépresseur</i>	• Augmentation des effets de la trazodone • Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	

Tableau 39 Principales interactions pharmacologiques des ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor®XR <i>Antidépresseur</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	

Sources : Sternbach, 1991; Markel et coll., 1994; Lane et Baldwin, 1997; Landry, 1999; Finley, Laird et Benefield, 2001; Ben Amar, 2002 f; Bernard, 2002; Feinstein et coll., 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Spinella, 2002; Spinella et Eaton, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Lee, Finley et Alldredge, 2003; Locong et Ruel, 2003; Vandel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. CITALOPRAM		
Antifongiques azolés (ex. : Fluconazole ou Diflucan®, Itraconazole ou Sporanox®, Kétoconazole ou Nizoral®) <i>Agents contre les champignons</i>	Augmentation des effets du citalopram	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets du citalopram	
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets du citalopram	
Oméprazole ou Losec® <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets du citalopram	
Sumatriptan ou Imitrex® <i>Antimigraineux</i>	Faiblesse, hyperreflexie, incoordination	

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
2. FLUOXÉTINE		
Acide acétylsalicylique (Aspirin® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibiteur de l'agrégation des plaquettes</i>	Urticaire	
Agonistes des récepteurs 5-HT ₁ (Rizatriptan ou Maxalt®, Sumatriptan ou Imitrex®, Zolmitriptan ou Zomig®) <i>Antimigraux</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Amphétamines	• Augmentation des effets des amphétamines • Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Benzodiazépines	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, diazépam, midazolam et triazolam)	
Buspironne ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	• Diminution des effets de la buspironne • Aggravation des troubles obsessionnels-compulsifs	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Carvédilol ou Coreg® <i>Agent pour l'insuffisance cardiaque congestive</i>	Augmentation des effets du carvédilol	

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Cyclobenzaprine ou Flexeril® <i>Relaxant musculaire</i>	Augmentation des effets de la cyclobenzaprine	mo
Dextrométhorphan (Balminil DM®, Benylin DM®, Koffex DM®, Novahistex DM®, Novahistine DM®, Robitussin DM®) <i>Antitussif (contre la toux)</i>	Hallucinations	mo
Digoxine ou Lanoxin® <i>Cardiotonique</i>	Augmentation des effets de la digoxine	mo
Flécaïnide ou Tambocor® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de la flécaïnide	mo
LSD	Augmentation des risques de convulsions	va
MDMA ou « Ecstasy » <i>Hallucinogène stimulant</i>	Augmentation des effets de la MDMA	va
Nifédipine ou Adalat® <i>Antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la nifédipine	mo
Phentermine ou Ionamin® <i>Anorexigène</i>	• Augmentation des effets de la phentermine • Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la phénytoïne	mo
Pimozide ou Orap® <i>Antipsychotique</i>	Bradycardie (ralentissement cardiaque) sévère, potentiellement mortelle	ma
Propafénone ou Rythmol® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de la propafénone	mo

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Propranolol ou Inderal® <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Augmentation des effets du propranolol	mo
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la risperidone	mo
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	• Augmentation des effets du ritonavir • Risque de syndrome sérotoninergique	mo
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	ma
Tinzaparine ou Innohep® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation du risque de saignements sévères	mo
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets du vérapamil	mo
3. FLUVOXAMINE		
Benzodiazépines	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, diazépam, midazolam et triazolam)	mo
Buspirone ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	Diminution des effets de la buspirone	mo
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la clozapine	mo
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets du diltiazem	mo
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets de la fluvoxamine	mo

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Méthadone (Metadol®, Méthadone®) <i>Traitement du sevrage aux opiacés</i>	Augmentation des effets de la méthadone	mo
Méxilétiline ou Mexitil® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de la méxilétiline	mo
Mirtazapine (Remeron®, Remeron RD®) <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la mirtazapine	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la phénytoïne	mo
Propranolol ou Inderal® <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Augmentation des effets du propranolol	mo
Quinidine ou Biquin Durules® <i>Antiarythmique</i>	Augmentation des effets de la quinidine	mo
Rispéridone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la rispéridone	mo
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Augmentation des effets des théophyllines	mo
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	ma
Tolbutamide <i>Antidiabétique</i>	Augmentation des effets du tolbutamide	mo
4. PAROXÉTINE		
MDMA ou « Ecstasy » <i>Hallucinogène stimulant</i>	Augmentation des effets de la MDMA	va
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Effets synergiques • Léthargie, incohérence	mo
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets de la paroxétine	mi
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la paroxétine	mo

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Procyclidine (Kemadrin® , Procyclid®) <i>Antiparkinsonien</i>	Augmentation des effets de la procyclidine	mo
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Augmentation des effets des théophyllines	mo
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Augmentation du risque d'arythmies cardiaques fatales	ma
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation du saignement sans altération du temps de prothrombine	mo
5. SERTRALINE		
Agonistes des récepteurs 5-HT ₁ (Rizatriptan ou Maxalt® , Sumatriptan ou Imitrex® , Zolmitriptan ou Zomig®) <i>Antimigraigneux</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de la sertraline • Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Diazépam ou Valium® <i>Benzodiazépine</i>	Augmentation des effets du diazépam	mo
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Antiépileptique</i>	Augmentation des effets de la lamotrigine	mo
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Effets synergiques • Syndrome sérotoninergique léger	mo
Oxycodone (Oxycontin® , Oxy-IR® , Percocet® , Percodan® , Supeudol®) <i>Analgésique opiacé</i>	Risque accru du syndrome sérotoninergique	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la phénytoïne	mo

Tableau 40 Principales interactions pharmacologiques particulières à chaque ISRS (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Pimozide ou Orap® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets du pimozide • Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la sertraline	
Tolbutamide <i>Antidiabétique</i>	Augmentation des effets du tolbutamide	

Sources : Landry, 1999; Lantz, Buchalter et Giambanco, 1999; Finley, Laird et Benefield, 2001; Ben Amar, 2002 f; Coffman, 2002; Feinstein et coll., 2002; Nelson, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a et b; Lee, Finley et Alldredge, 2003; Witchel, Hancox et Nutt, 2003; APC, 2004; Dionne, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

4. FACILITATEURS DE LA TRANSMISSION DE LA SÉROTONINE ET DE LA NORADRÉNALINE

Commercialisée au Canada depuis juillet 2001, la mirtazapine (Remeron®, Remeron RD®) est le seul médicament disponible de cette classe. Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 41.

Tableau 41 Principales interactions pharmacologiques de la mirtazapine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le SNC (amoindrissement des facultés mentales et motrices)	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets de la mirtazapine	
Clonidine ou Catapres® <i>Antihypertenseur</i>	• Diminution des effets de la clonidine • Hypertension pouvant être sévère et mettre en danger la vie du patient	
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la mirtazapine	

Tableau 41 Principales interactions pharmacologiques de la mirtazapine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Risque de psychose	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la mirtazapine	

Sources : Normann et coll., 1997 ; Timmer, Ad Sitsen et Delbressine, 2000 ; Feinstein et coll., 2002 ; Stockley, 2002 ; APC, 2004 ; Micromedex, 2004 ; Tatro, 2004.

5. ANTIDÉPRESSEURS ATYPIQUES

Les antidépresseurs atypiques actuellement disponibles au Canada sont le bupropion (Wellbutrin® SR, Zyban®) et la trazodone (Desyrel®). La néfazodone (Serzone-5HT₂®) a été retirée récemment du marché (Santé Canada, 2004).

Les principales interactions pharmacologiques des antidépresseurs atypiques sont résumées au tableau 42.

Tableau 42 Principales interactions pharmacologiques des antidépresseurs atypiques

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. BUPROPION		
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Amantadine ou Symmetrel® <i>Antiparkinsonien, antiviral</i>	Risque accru de neurotoxicité	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Diminution des effets du bupropion	
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Diminution des effets de la cyclosporine	

Tableau 42 Principales interactions pharmacologiques des antidépresseurs atypiques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranlycypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets toxiques du bupropion : agitation, convulsions, troubles psychotiques	
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Augmentation de la fréquence des effets indésirables	
Nicotine par voie transdermique (Habitrol®, Nicoderm®, Nicotrol®) <i>Aide pour cesser de fumer</i>	• Augmentation de l'aptitude à s'abstenir de fumer (aide antitabagique) • Fréquence plus élevée d'hypertension (plus importante avec le bupropion à libération prolongée)	
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	Diminution des effets du bupropion	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets du bupropion	
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets du bupropion	
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor® XR <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la venlafaxine	
2. TRAZODONE		
Dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	
Antihypertenseurs	Risque accru d'hypotension	
Barbituriques	Potentialisation de la sédation	
Benzodiazépines	Potentialisation de la sédation	
Buspironne ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	Risque de toxicité hépatique	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de la trazodone • Augmentation des effets de la carbamazépine	

Tableau 42 Principales interactions pharmacologiques
des antidépresseurs atypiques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Digoxine ou Lanoxin® <i>Cardiotonique</i>	Augmentation des effets de la digoxine	mo
Ginkgo <i>Vasodilatateur, antioxydant, neuroprotecteur</i>	Risque de coma	ma
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la trazodone	mo
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranlycypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. : Amprénavir ou Agenerase®, Indinavir ou Crixivan®, Lopinavir + ritonavir ou Kaletra®, Nelfinavir ou Viracept®, Ritonavir ou Norvir®, Saquinavir ou Invirase® ou Fortovase®) <i>Agents antiviraux contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la trazodone	mo
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets de la trazodone • Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Effets synergiques • Syndrome sérotoninergique léger	mo
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Augmentation des effets de la trazodone	mo

Tableau 42 Principales interactions pharmacologiques des antidépresseurs atypiques (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la phénytoïne	mo
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticonvulsivant</i>	Diminution des effets de la warfarine	mo

Sources : Demott, 1998; Landry, 1999; Finley, Laird et Benefield, 2001; Lewis et coll., 2001; Ben Amar, 2002 f; Bernard, 2002; Feinstein et coll., 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Lee, Finley et Alldredge, 2003; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Dionne, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

6. INHIBITEURS NON SÉLECTIFS (TYPES A, B) DE LA MONOAMINE OXYDASE (IMAO)

Les inhibiteurs non sélectifs (types A, B) de la monoamine oxydase ou IMAO disponibles au Canada comprennent la phénelzine (Nardil®) et la tranlycypromine (Parnate®). Ces médicaments sont relativement peu utilisés à l'heure actuelle en raison de leurs effets secondaires sérieux et des risques d'interactions dangereuses avec certains aliments et divers médicaments.

a. Interactions alimentaires

L'association des IMAO avec des aliments contenant de la tyramine (substance formée à partir de la tyrosine, un acide aminé) peut conduire à une crise hypertensive grave, parfois même fatale (Ayd et Blackwell, 1970). Ces IMAO empêchent en effet l'inactivation de la tyramine par l'enzyme monoamine oxydase (MAO). La tyramine facilite la libération de la noradrénaline des vésicules synaptiques. Cette libération massive de noradrénaline entraîne une réaction débutant par des céphalées pulsatiles douloureuses suivies d'une hypertension sévère accompagnée d'un ou plusieurs des symptômes suivants : palpitations, raideur ou douleur à la nuque, nausées, vomissements, transpiration profuse, fièvre, peau moite et froide, dilatation des pupilles et photophobie (tendance à éviter la lumière et la gêne qu'elle provoque). Une tachycardie (accélération cardiaque) ou une bradycardie (ralentissement cardiaque) peuvent se manifester et être associées à une douleur thoracique constrictive (serrement à la poitrine). Ce syndrome peut conduire occasionnellement à une hémorragie intracrânienne et à la mort (Blouin et Leblanc, 1986 ; Stockley, 2002 ; APC, 2004).

Ainsi, tous les aliments et les boissons riches en tyramine doivent être évités pendant le traitement aux IMAO (tableau 43). Il est essentiel que la diète soit simple pour que le patient puisse suivre la thérapie. Cette diète doit être poursuivie durant les deux semaines qui suivent l'arrêt du traitement aux IMAO (Kamil, 1996; APC, 2004).

Tableau 43 Aliments et boissons à éviter durant le traitement aux IMAO

Viandes	Foie Saucisses, salami, pastrami, pepperoni
Poissons	Harengs marinés Caviar
Légumes	Choucroute Cosses de fèves Avocats Tomates
Fruits	Figues en conserve Raisins secs Bananes Prunes rouges Pulpe d'orange
Produits laitiers	Yogourt Fromages fermentés* Crème sure
Boissons	Bière (y compris la bière non alcoolisée) Vins (surtout les vins rouges) Produits à base de vin Sherry
Divers	Extraits de levure (dont la levure de bière en grande quantité) Extraits de viande Produits à base de soya Chocolat Caféine en trop grandes quantités

* *Tous les fromages sont fermentés à l'exception des fromages cottage et des fromages à la crème.*

N.B. : Les sujets traités aux IMAO non sélectifs doivent aussi éviter de consommer des aliments avariés ou mal réfrigérés, des aliments riches en protéines traités ou gardés en magasin tels que les viandes, les poissons et les produits laitiers, y compris les produits qui ont subi une dégradation protéinique pour en relever le goût, par marinade, maturation, fermentation, fumaison ou contamination bactérienne.

Sources : Finley, Laird et Benefield, 2001; Larouche et Berner, 2001; Ben Amar, 2002 f; Stockley, 2002; APC, 2004.

b. Interactions médicamenteuses

Les IMAO interagissent avec de nombreux médicaments. Leurs principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 44.

Tableau 44 Principales interactions pharmacologiques des IMAO

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Agonistes des récepteurs 5-HT ₁ (Rizatriptan ou Maxalt®, Sumatriptan ou Imitrex®, Zolmitriptan ou Zomig®) <i>Antimigraineux</i>	• Augmentation des effets des agonistes des récepteurs 5-HT₁ • Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Amphétamines	• Augmentation des effets des amphétamines • Céphalées sévères • Fièvre, convulsions, arythmies cardiaques • Décès suite à des crises hypertensives et aux hémorragies cérébrales subséquentes	
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Barbituriques	Augmentation des effets des barbituriques	
Bloqueurs des récepteurs bêta-adrénergiques ou bêta-bloqueurs (ex. : Métropolol ou Lopresor®, Propranolol ou Inderal®) <i>Antiangineux, antihypertenseurs, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Bradycardie (ralentissement cardiaque)	

Tableau 44 Principales interactions pharmacologiques des IMAO (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Bupropion (Wellbutrin®SR, Zyban®) <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets toxiques du bupropion : agitation, convulsions, troubles psychotiques	
Buspirone ou BuSpar® <i>Anxiolytique</i>	Augmentation de la pression artérielle	
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Hypertension, fièvre, convulsions	
Cocaïne	• Augmentation des effets de la cocaïne • Fièvre, convulsions, arythmies cardiaques • Décès suite à des crises hypertensives et aux hémorragies cérébrales subséquentes	
Cyclobenzaprine ou Flexeril® <i>Relaxant musculaire</i>	Risque de crise hypertensive et de convulsions	
Dextrométhorpane (Balminal DM®, Benylin DM®, Koffex DM®, Novahistex DM®, Novahistine DM®, Robitussin DM®) <i>Antitussif (contre la toux)</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Ginseng <i>Stimulant</i>	Effets synergiques	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et altération de la conscience	
Insuline <i>Antidiabétique</i>	Potentialisation des effets de l'insuline	

Tableau 44 Principales interactions pharmacologiques des IMAO (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Risque de crise hypertensive grave	
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Syndrome neuroleptique malin (anxiété, propos incohérents, rigidité musculaire, hyperréflexie, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, altérations de la conscience)	
L-Tryptophane ou Tryptan® <i>Médicament d'appoint dans le traitement des troubles affectifs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
LSD	Augmentation des effets du LSD	
MDMA ou « Ecstasy » <i>Hallucinogène stimulant</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Mépéridine ou Demerol® <i>Analésique opiacé</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Méthylodopa <i>Antihypertenseur</i>	• Perte de contrôle de la pression artérielle • Stimulation du SNC, hallucinations	
Méthylphénidate (Ritalin®, Ritalin®SR, Concerta®) <i>Traitement de l'hyperactivité avec déficit de l'attention</i>	Crise hypertensive	

Tableau 44 Principales interactions pharmacologiques des IMAO (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Millepertuis <i>Antidépresseur d'origine végétale</i>	• Effets synergiques • Risques de crise hypertensive grave	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	• Augmentation des effets sédatifs et anticholinergiques des IMAO • Augmentation des effets sédatifs et anticholinergiques des phénothiazines	
Sélégiline ou Eldepryl® <i>Antiparkinsonien</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Sibutramine ou Meridia® <i>Anorexigène, agent antiobésité</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Sulfonylurées (ex. : Gliclazide ou Diamcron® , Glimépiride ou Amaryl® , Glyburide ou Diabeta®) <i>Antidiabétiques</i>	Augmentation des effets des sulfonylurées	
Sympathomimétiques (Amphétamines , méthylphénidate , cocaïne , dopamine , adrénaline , noradrénaline , phényléphrine , éphédrine , pseudoéphédrine)	Agitation, céphalées sévères, fièvre et hypertension	
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	

Tableau 44 Principales interactions pharmacologiques des IMAO (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Venlafaxine ou Effexor® ou Effexor®XR <i>Antidépresseur</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	

Sources : Sternbach, 1991; Lane et Baldwin, 1997; Baldessarini, 2001; Potter et Hollister, 2001; Ben Amar, 2002 f; Bernard, 2002; Feinstein et coll., 2002; Maxmen, Dubowski et Ward, 2002; Naguib et Koorn, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a; Locong et Ruel, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

7. INHIBITEURS RÉVERSIBLES DE LA MONOAMINE OXYDASE DE TYPE A (IRMA)

Les inhibiteurs réversibles de la monoamine oxydase de type A (IRMA) constituent une nouvelle génération d'IMAO qui exercent une action inhibitrice sélective, réversible et de courte durée sur la monoamine oxydase de type A (MAO-A). Ils présentent donc moins de risques que les autres IMAO car la monoamine oxydase de type B (MAO-B) est disponible pour dégrader et inactiver la tyramine (Kamil, 1996).

Un seul IRMA est présentement vendu au Canada : le moclobémide (Manerix®). Pour les raisons expliquées précédemment, le traitement par le moclobémide ne comporte pas de restrictions alimentaires spéciales (APC, 2004).

Les principales interactions pharmacologiques du moclobémide sont résumées au tableau 45.

D'autre part, il est recommandé d'être prudent ou d'éviter l'association du moclobémide avec l'alcool, les anesthésiques généraux, les antihypertenseurs, la bupirone, les opiacés, les IMAO ou les ISRS tant que l'on ne disposera pas de données cliniques à ce sujet (APC, 2004).

8. INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE DE TYPE B

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase de type B sont des substances qui ont une plus grande affinité pour la monoamine oxydase de type B

(MAO-B) que la monoamine oxydase de type A (MAO-A). Ils peuvent servir d'inhibiteurs sélectifs de la MAO-B s'ils sont administrés à la dose recommandée (ne pas dépasser 10 mg/jour).

Un seul inhibiteur de la MAO-B est disponible au Canada : la sélégiline (Eldepryl®). Bien qu'il s'agisse d'un IMAO, elle n'est pas approuvée au Canada comme antidépresseur mais uniquement pour le traitement de la maladie de Parkinson (APC, 2004).

En principe, étant donné que la MAO-A intestinale n'est pas inhibée par des doses thérapeutiques de sélégiline, les personnes pourraient joindre des aliments contenant de la tyramine ou des médicaments renfermant des amines pharmacologiquement actives sans craindre de crises hypertensives (APC, 2004).

Les principales interactions pharmacologiques de la sélégiline sont résumées au tableau 46.

Tableau 45 Principales interactions pharmacologiques du moclobémide

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Risque de réactions indésirables sévères	
Antipsychotiques	Exacerbation des symptômes psychotiques	
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets du moclobémide	
Dextrométhorphan (Balminil DM®, Benlyn DM®, Koffex DM®, Novahistex DM®, Novahistine DM®, Robitussin DM®) <i>Antitussif (contre la toux)</i>	Vertiges, tremblements, nausées, vomissements	
MDMA ou « Ecstasy » <i>Hallucinogène stimulant</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	

Tableau 45 Principales interactions pharmacologiques du moclobémide (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Mépéridine ou Demerol® <i>Analgésique opiacé</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Oméprazole ou Losec® <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets du moclobémide	
Opiacés	Potentialisation des effets des opiacés	
Rifampine ou Rifadin® <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets du moclobémide	
Sélégiline ou Eldepryl® <i>Antiparkinsonien</i>	Syndrome sérotoninergique incluant, agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Sympathomimétiques (Amphétamines, méthylphénidate, cocaïne, dopamine, adrénaline, noradrénaline, phényléphrine, éphédrine, pseudoéphédrine, etc.)	Potentialisation de l'hypertension	
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Risques d'arythmies cardiaques et de mort subite	

Sources : Baldessarini, 2001; Potter et Hollister, 2001; Ben Amar, 2002 f; Coffman, 2002; Maxmen, Dubowski et Ward, 2002; Stockley, 2002; Vuori et coll., 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 46 Principales interactions pharmacologiques de la sélégiline

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Contraceptifs oraux	Augmentation des effets de la sélégiline	
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	
Lévodopa <i>Antiparkinsonien</i>	Augmentation des effets de la lévodopa	
Mépéridine ou Demerol® <i>Analgésique opiacé</i>	Agitation grave, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, hallucinations, inconscience, dépression respiratoire, mort	
Moclobémide ou Manerix® <i>Antidépresseur</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	

Sources : Stockley, 2002; Strain et coll., 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

III STABILISATEURS DE L'HUMEUR

Les stabilisateurs de l'humeur sont des médicaments indiqués pour traiter la maladie affective bipolaire, autrefois appelée psychose maniaco-dépressive. Ils facilitent la régularisation de l'humeur des personnes aux prises avec des alternances de manie et de dépression.

Le prototype de cette classe de médicaments est le lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®). Ses principales interactions pharmacologiques sont résumées au tableau 47.

Du fait que le lithium manifeste une efficacité limitée et une toxicité significative, l'acide valproïque (Depakene®, Epival®, Epiject I.V.®) et la carbamazépine (Tegretol®) représentent, dans cet ordre, les meilleures alternatives au lithium comme médicaments stabilisateurs de l'humeur. Les principales interactions pharmacologiques de l'acide valproïque sont résumées au tableau 48. Quant à celles de la carbamazépine, elles sont résumées au tableau 49.

Tableau 47 Principales interactions pharmacologiques du lithium

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Acétazolamide ou Diamox® <i>Inhibiteur de l'anhydrase carbonique</i>	Diminution des effets du lithium	mo
Alcalinisants urinaires (ex. : Bicarbonate de sodium)	Diminution des effets du lithium	mo
Alcool	Augmentation des effets dépresseurs sur le système nerveux central	mo
Amiloride ou Midamor® <i>Antikaliurétique (diminue l'élimination du potassium), diurétique</i>	Augmentation des effets du lithium	mo
Amphétamines	Diminution des effets des amphétamines	va
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Neurotoxicité : léthargie, confusion, somnolence, faiblesse musculaire, tremblements, hyperréflexie, ataxie (incoordination des mouvements) • Risques de convulsions • Symptômes psychotiques	mo

Tableau 47 Principales interactions pharmacologiques du lithium (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Anti-inflammatoires non stéroïdiens ou AINS (ex. : Diclofenac ou Voltaren®, Ibuprofène ou Advil® ou Motrin®, Indométhacine ou Indocid® P.D.A., Kétorolac ou Toradol®, Naproxen ou Naprosyn®, Piroxicam ou Apo-Piroxicam® ou Novo-Pirocam®, Sulindac ou Apo-Sulin® ou Novo-Sundac®) <i>Anti-inflammatoires, analgésiques</i>	Augmentation des effets du lithium	mo
Caféine	Diminution des effets du lithium	mo
Calcitonine ou Calcimar® <i>Traitement de l'hypercalcémie et de la maladie de Paget</i>	Diminution des effets du lithium	mo
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Neurotoxicité : léthargie, confusion, somnolence, faiblesse musculaire, tremblements, hyperreflexie, ataxie (incoordination des mouvements)	mo
Clonazépam ou Rivotril® <i>Benzodiazépine</i>	Augmentation de l'incidence de troubles sexuels	mi
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	• Neurotoxicité : léthargie, confusion, somnolence, faiblesse musculaire, tremblements, hyperreflexie, ataxie (incoordination des mouvements) • Risques de convulsions	mo
Cocaïne	Diminution des effets euphorisants de la cocaïne	va
Diazépam ou Valium® <i>Benzodiazépine</i>	Hypothermie (baisse de la température corporelle)	mo
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antihypertenseur</i>	• Neurotoxicité • Symptômes psychotiques	mo
Diurétiques de l'anse de Henlé (ex. : Acide éthacrynique ou Edecrin®, Bumétanide ou Burinex®, Furosémide ou Lasix®)	Augmentation des effets du lithium	mo

Tableau 47 Principales interactions pharmacologiques du lithium (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Diurétiques thiazidiques (ex. : Chlorthalidone ou Apo-Chlorthalidone®, Hydrochlorothiazide ou Apo-Hydro®, Indapamide ou Lozide®, Métolazone ou Zaroxolyn®)	Augmentation des effets du lithium	mo
Dompéridone ou Motilium® <i>Modificateur de la motilité des voies digestives supérieures</i>	Faiblesse, altérations de la conscience, fièvre, encéphalopathie, effets extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	ma
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets du lithium	mo
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	- Faiblesse, altérations de la conscience, fièvre, encéphalopathie, effets extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.) - Leucocytose et augmentation des enzymes sériques	ma
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranylcypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome neuroleptique malin (anxiété, propos incohérents, rigidité musculaire, hyperréflexie, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, altérations de la conscience)	ma
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ex. : Bénazepril ou Lotensin®, Captopril ou Capoten®, Énalapril ou Vasotec®, Fosinopril ou Monopril®, Lisinopril ou Prinivil® ou Zestril®, Périndopril ou Coversyl®, Quinapril ou Accupril®, Ramipril ou Altace®, Trandolapril ou Mavik®) <i>Antihypertenseurs</i>	Augmentation des effets du lithium	mo

Tableau 47 Principales interactions pharmacologiques du lithium (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	• Augmentation des effets du lithium • Risque accru de somnolence, manie, neurotoxicité et syndrome sérotoninergique	
Losartan ou Cozaar® <i>Antihypertenseur</i>	Augmentation des effets du lithium	
LSD	Augmentation des effets du LSD	
Méthyl dopa <i>Antihypertenseur</i>	Augmentation des effets du lithium	
Métronidazole ou Flagyl® <i>Antibactérien, antiprotozoaire</i>	Augmentation des effets du lithium	
Phénothiazines (ex. : Chlorpromazine ou Largactil®) <i>Antipsychotiques</i>	Risques de désorientation, d'inconscience, d'encéphalopathie et de symptômes extrapyramidaux (lenteur des mouvements ; démarche traînante ; rigidité musculaire ; tremblements au repos ; tics autour de la bouche ; mouvements anormaux, involontaires et répétitifs, etc.)	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets du lithium	
Relaxants musculaires non dépolarisants (ex. : Atracurium, pancuronium)	Dépression respiratoire	
Sels d'iode (iodures) (ex. : Iodure de potassium) <i>Traitement de l'hyperthyroïdisme et de l'exposition aux radiations</i>	• Neurotoxicité • Augmentation des effets hypothyroïdiens de l'un ou l'autre de ces médicaments	
Succinylcholine ou Quelicin® <i>Bloqueur neuromusculaire</i>	Potentialisation des effets de la succinylcholine	
Sympathomimétiques directs (ex. : Adrénaline, noradrénaline)	Diminution des effets des sympathomimétiques directs	

Tableau 47 Principales interactions pharmacologiques du lithium (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Tétracyclines (ex. : Doxycycline ou Doxycin® ou Vibra-Tabs®, Tétracycline ou Apo-Tetra® ou Novo-Tetra®) <i>Antibiotiques</i>	Augmentation des effets du lithium	mo
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	Diminution de effets du lithium	mo
Urée ou UltraMide® <i>Émollient (amollit les tissus), hydratant, antipruritique (contre les démangeaisons)</i>	Diminution des effets du lithium	mo
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	• Diminution des effets du lithium • Neurotoxicité et bradycardie (ralentissement cardiaque)	mo

Sources : Flemenbaum, 1974; Van Kammen et Murphy, 1975; Cronson et Flemenbaum, 1978; De Paulo, Correa et Sapir, 1981; Ragheb, 1990; Beaclair et Chouinard, 1999; Müller-Oerlinghausen, 1999; Baldessarini et Tarazi, 2001; Ben Amar, 2002; Coffman, 2002; Feinstein et coll., 2002; Maxmen, Dubowski et Ward, 2002; Naguib et Koorn, 2002; Spina et Perucca, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a et b; Bezchlibnyk-Butler et Jeffries, 2003; Lee, Finley et Alldredge, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 48 Principales interactions pharmacologiques de l'acide valproïque

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Acide acétylsalicylique (Aspirin® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique, anti-inflammatoire, inhibiteur de l'agrégation des plaquettes</i>	• Augmentation des effets de l'acide valproïque • Risque accru de saignements gastro-intestinaux	mo
Acyclovir (Avirax®, Zovirax®) <i>Antiviral</i>	Diminution des effets de l'acide valproïque	mo
Alcool	Potentialisation des effets dépresseurs de l'alcool sur le système nerveux central	va

Tableau 48 Principales interactions pharmacologiques de l'acide valproïque (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Antiacides (ex. : Hydroxyde d'aluminium ou Amphogel® ou Basaljel®; Hydroxydes d'aluminium et de magnésium ou Diovol® ou Gelusil® ou Maalox® ou Mylanta®)	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mi
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets des antidépresseurs tricycliques	mo
Benzodiazépines	• Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout diazépam et lorazépam) • Épisodes psychotiques	mo
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Chlorpromazine ou Largactil® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Cholestyramine ou Questran® <i>Antidiarrhéique, hypocholestérolémiant (diminue le taux de cholestérol dans le sang)</i>	Diminution des effets de l'acide valproïque	mo
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Clozapine ou Clozaril® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation ou diminution des effets de la clozapine • Convulsions • Délire	ma
Contraceptifs oraux	Diminution des effets des contraceptifs oraux	ma
Érythromycine ou Eryc® <i>Antibiotique</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo

Tableau 48 Principales interactions pharmacologiques de l'acide valproïque (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ou ISRS (ex. : Citalopram ou Celexa®, Fluoxétine ou Prozac®, Fluvoxamine ou Luvox®, Paroxétine ou Paxil®, Sertraline ou Zoloft®) <i>Antidépresseurs</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Isoniazide ou Isotamine® <i>Antituberculeux</i>	• Augmentation des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets de l'isoniazide	mo
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Antiépileptique</i>	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets de la lamotrigine • Risque de réactions cutanées sévères	mo
Nimodipine ou Nimotop® <i>Traitement d'appoint de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, inhibiteur des canaux calciques</i>	Augmentation des effets de la nimodipine	mo
Phénobarbital <i>Barbiturique</i>	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets du phénobarbital	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets de la phénytoïne	mo
Primidone ou Mysoline® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Augmentation des effets de la primidone	mo
Rifampine (Rifadin®, Rofact®) <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de l'acide valproïque	mo

Tableau 48 Principales interactions pharmacologiques de l'acide valproïque (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de l'acide valproïque	mo
Topiramate ou Topamax® <i>Antiépileptique</i>	• Diminution des effets de l'acide valproïque • Diminution des effets du topiramate	mo
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	mi
Zidovudine ou AZT ou Retrovir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	Augmentation des effets de la zidovudine	mo

Sources : Love et Borovicka, 2001; Ben Amar, 2002 g; Bernard, 2002; Feinstein et coll., 2002; Ferrando et Wapenyi, 2002; Mula et Monaco, 2002; Robinson et Qaqish, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 a et b; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Acétaminophène (Tylenol® et autres) <i>Analgésique, antipyrétique (contre la douleur et la fièvre)</i>	• Diminution de l'efficacité de l'acétaminophène • Augmentation de la toxicité hépatique de l'acétaminophène	mo
Acétazolamide ou Diamox® <i>Inhibiteur de l'anhydrase carbonique</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Acide valproïque (Depakene®, Epival®) <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de l'acide valproïque	mo
Alcool	Diminution de la tolérance à l'alcool	va
Antibiotiques macrolides (ex. : Clarithromycine ou Biaxin®, Erythromycine ou Eryc®)	Augmentation des effets de la carbamazépine	ma

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets des antidépresseurs tricycliques	mo
Antifongiques azolés (ex. : Fluconazole ou Diflucan®, Itraconazole ou Sporanox®, Kétoconazole ou Nizoral®) <i>Agents contre les champignons</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Antipsychotiques atypiques (ex. : Clozapine ou Clozaril®, Olanzapine ou Zyprexa®, Quétiapine ou Séroquel®, Risperidone ou Risperdal®)	Diminution des effets des antipsychotiques atypiques	mo
Barbituriques	Diminution des effets de la carbamazépine	mi
Benzodiazépines	Diminution des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam, clobazam, clonazépam et midazolam)	mo
Bupropion (Wellbutrin® SR, Zyban®) <i>Antidépresseur, aide antitabagique</i>	Diminution des effets du bupropion	mo
Chlorpromazine ou Largactil® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la chlorpromazine	mo
Cimétidine <i>Anti-ulcéreux</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Cisplatine ou Platinol-AQ® <i>Antinéoplasique (agent anticancéreux)</i>	Diminution des effets de la carbamazépine	mo
Citalopram ou Celexa® <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets du citalopram	mo
Cocaïne	• Augmentation du rythme cardiaque ou de la pression sanguine • Diminution des effets euphorisants de la cocaïne	va

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Contraceptifs oraux	Diminution des effets des contraceptifs oraux	
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Diminution des effets de la cyclosporine	
Danazol ou Cyclomen® <i>Inhibiteur de la gonadotrophine hypophysaire</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Digoxine ou Lanoxin® <i>Cardiotonique</i>	Diminution des effets de la digoxine	
Diltiazem ou Cardizem® <i>Antiangineux, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Donépézil ou Aricept® <i>Inhibiteur de la cholinestérase</i>	Diminution des effets du donépézil	
Doxorubicine (Adriamycin®, Caelyx®) <i>Antinéoplasique (agent anticancéreux)</i>	Diminution des effets de la carbamazépine	
Doxycycline (Doxycin®, Doxytec®) <i>Antibiotique</i>	Diminution des effets de la doxycycline	
Félodipine (Plendil®, Renedil®) <i>Antihypertenseur</i>	Diminution des effets de la félodipine	
Fluoxétine ou Prozac® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Fluvoxamine ou Luvox® <i>Antidépresseur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Furosémide ou Lasix® <i>Diurétique</i>	Hyponatrémie symptomatique (baisse du taux de sodium dans le sang accompagnée de symptômes)	
Halopéridol <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de l'halopéridol	

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Hydrochlorothiazide ou Apo-Hydro® <i>Diurétique</i>	Hyponatrémie symptomatique (baisse du taux de sodium dans le sang accompagnée de symptômes)	mo
IMAO (ex. : Phénelzine ou Nardil®, Tranlycypromine ou Parnate®) <i>Antidépresseurs</i>	Syndrome sérotoninergique incluant agitation, confusion, irritabilité, altérations de la conscience, faiblesse, rigidité musculaire, fièvre, transpiration, frissons, tremblements, hypertension, convulsions et collapsus cardiovasculaire	ma
Inhibiteurs de la protéase du VIH (ex. : Amprénavir ou Agenerase®, Indinavir ou Crixivan®, Lopinavir + ritonavir ou Kaletra®, Nelfinavir ou Viracept®, Ritonavir ou Norvir®, Saquinavir ou Invirase® ou Fortovase®) <i>Agents antiviraux contre le VIH</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets des inhibiteurs de la protéase	mo
Isoniazide ou Isotamine® <i>Antituberculeux</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Augmentation de la toxicité hépatique de l'isoniazide	mo
Isotrétinoïne (Accutane®, Isotrex®) <i>Traitement de l'acné</i>	Diminution des effets de la carbamazépine	mo
Jus de pamplemousse	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Lamotrigine ou Lamictal® <i>Antiépileptique</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la lamotrigine	mo
Lithium (Carbolith®, Duralith®, Lithane®) <i>Stabilisateur de l'humeur</i>	Neurotoxicité : léthargie, confusion, somnolence, faiblesse musculaire, tremblements, hyperréflexie, ataxie (incoordination des mouvements)	mo

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Loxapine ou Apo-Loxapine® <i>Antipsychotique</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Mébendazole ou Vermox® <i>Anthelminthique</i> (contre les parasites)	Diminution des effets du mébendazole	mo
Méthadone (Metadol®, Méthadone®) <i>Traitement du sevrage aux opiacés</i>	• Diminution des effets de la méthadone • Symptômes de sevrage à la méthadone	mo
Métoclopramide <i>Antémétique (contre les nausées et les vomissements), modificateur de la motilité des voies digestives supérieures</i>	Augmentation de la neurotoxicité	mo
Métronidazole ou Flagyl® <i>Antibactérien, antiprotozoaire</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Mirtazapine (Remeron®, Remeron RD®) <i>Antidépresseur</i>	Diminution des effets de la mirtazapine	mo
Nicotinamide ou vitamine B ₃	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Nimodipine ou Nimotop® <i>Traitement d'appoint de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, inhibiteur des canaux calciques</i>	Diminution des effets de la nimodipine	mo
Olanzapine ou Zyprexa® <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de l'olanzapine	mo
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de la carbamazépine • Effets variables sur la phénytoïne	mo
Praziquantel ou Biltricide® <i>Anthelminthique</i> (contre les parasites)	Diminution des effets du praziquantel	mo
Primidone ou Mysoline® <i>Anticonvulsivant</i>	• Diminution des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la primidone	mo

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Propoxyphène ou Darvon-N® <i>Analgésique opiacé</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Augmentation des effets du propoxyphène	mo
Quétiapine ou Seroquel® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la quétiapine	mo
Quinine ou Quinine-Odan® <i>Antipaludéen</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Relaxants musculaires non dépolarisants (<i>Atracurium, pancuronium</i>)	Diminution des effets des relaxants musculaires non dépolarisants	mo
Rifampine (<i>Rifadin®, Rofact®</i>) <i>Antituberculeux</i>	Diminution des effets de la carbamazépine	mo
Risperidone ou Risperdal® <i>Antipsychotique</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la rispéridone	mo
Ritonavir ou Norvir® <i>Agent antiviral contre le VIH</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets du ritonavir	mo
Sertraline ou Zoloft® <i>Antidépresseur</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la sertraline	mo
Théophyllines <i>Bronchodilatateurs</i>	• Diminution des effets de la carbamazépine • Effets variables sur les théophyllines	mo
Thioridazine <i>Antipsychotique</i>	Diminution des effets de la thioridazine	mo
Topiramate ou Topamax® <i>Antiépileptique</i>	Diminution des effets du topiramate	mo

Tableau 49 Principales interactions pharmacologiques de la carbamazépine (*suite*)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Trazodone ou Desyrel® <i>Antidépresseur</i>	• Augmentation des effets de la carbamazépine • Diminution des effets de la trazodone	mo
Triclopidine ou Ticlid® <i>Antiplaquettaire</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Vérapamil ou Isoptin® <i>Antiangineux, antiarythmique, antihypertenseur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	mo
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Diminution des effets de la warfarine	mo

Sources : Halikas et coll., 1989; Sherer, Kumor et Mapou, 1990; Ketter et Post, 1994; Love et Borovicka, 2001; Ben Amar, 2002 g; Bernard, 2002; Bérubé, 2002; Coffman, 2002; Feinstein et coll., 2002; Ferrando et Wapenyi, 2002; Mula et Monaco, 2002; Spina et Perucca, 2002; Stockley, 2002; Strain et coll., 2002 b; Lee, Finley et Alldredge, 2003; APC, 2004; Micromedex, 2004; Strain et coll., 2004; Tatro, 2004.

J

PRINCIPALES INTERACTIONS PHARMAÇOLOGIQUES DES ANDROGÈNES ET DES STÉROÏDES ANABOLISANTS

Les androgènes et les stéroïdes anabolisants représentent une catégorie particulière de psychotropes, possédant en commun une structure chimique de base appelée noyau stérol.

Les androgènes ou hormones mâles comprennent principalement la testostérone (AndroGel®), ses dérivés estérifiés (Andriol®, Delatestryl®, Depo-Testosterone®) et la dihydrotestostérone (métabolite plus actif).

Les stéroïdes anabolisants sont des analogues synthétiques de la testostérone.

Ils incluent :

- les dérivés estérifiés : décanoate de nandrolone (Deca-Durabolin®) ;
- les dérivés alkylés : danazol (Cyclomen®).

Dans cette catégorie des dérivés alkylés, on retrouve aussi l'oxandrolone (Oxandrin®), l'oxymétholone (Anapolon 50®) et le stanozolol (Winstrol®) qui sont commercialisés aux États-Unis mais pas au Canada.

Certains auteurs désignent par le même terme les androgènes et les stéroïdes anabolisants : ils les appellent simplement stéroïdes, puisqu'ils ont la même structure chimique de base.

Bien qu'ils aient très peu d'applications thérapeutiques, les stéroïdes sont très employés dans le monde du sport. Les athlètes ont recours à ces substances dopantes pour accroître leur performance. Ils peuvent alors utiliser des quantités pouvant excéder de 2 à 200 fois la dose thérapeutique (Chrousos,

Zoumakis et Gravanis, 2001). Les avantages liés à leur utilisation à des fins non thérapeutiques sont relativement minimes par rapport aux risques nombreux et parfois irréversibles résultant de leur abus.

Les principales interactions pharmacologiques des androgènes et des stéroïdes anabolisants sont résumées au tableau 50.

Tableau 50 Principales interactions pharmacologiques des androgènes et des stéroïdes anabolisants

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
1. TESTOSTÉRONE, DIHYDROTESTÉRONE (ANDROGÈNES)		
Antidépresseurs tricycliques (ex. : Imipramine ou Tofranil®)	Troubles paranoïdes	
Corticostéroïdes	Formation d'œdèmes	
Insuline <i>Antidiabétique</i>	Diminution des besoins en insuline	
Propranolol ou Inderal® <i>Antiangineux, antihypertenseur, réduction de la mortalité des patients atteints d'un infarctus du myocarde</i>	Diminution des effets du propranolol	
2. DÉRIVÉS ALKYLÉS • TESTOSTÉRONE, DIHYDROTESTOSTÉRONE (ANDROGÈNES) • DANAZOL, OXANDROLONE, OXYMÉTHOLONE, STANOZOLOL (STÉROÏDES ANABOLISANTS)		
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Potentialisation des effets de la warfarine	
3. DANAZOL (STÉROÏDE ANABOLISANT)		
Carbamazépine ou Tegretol® <i>Anticonvulsivant, stabilisateur de l'humeur</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Contraceptifs oraux	Diminution des effets des contraceptifs oraux	
Cyclosporine (Neoral®, Sandimmune I.V.®) <i>Immunosuppresseur</i>	Augmentation des effets de la cyclosporine	

Tableau 50 Principales interactions pharmacologiques des androgènes et des stéroïdes anabolisants (suite)

SUBSTANCE	CONSÉQUENCES POSSIBLES	GRAVITÉ
Lovastatine ou Mevacor® <i>Régulateur du métabolisme des lipides</i>	• Myopathie (atteinte musculaire) sévère • Rhabdomyolyse (destruction du muscle ayant pour effet de libérer une grande quantité de myoglobine dans le sang; cette myoglobine peut se déposer dans les reins et causer une insuffisance rénale)	
Phénytoïne ou Dilantin® <i>Anticonvulsivant</i>	Augmentation des effets de la carbamazépine	
Tacrolimus (Prograf®) <i>Immunosuppresseur</i>	Augmentation des effets du tacrolimus	
Warfarine ou Coumadin® <i>Anticoagulant</i>	Augmentation des effets de la warfarine	

Sources : Haupt et Rovere, 1984; Al-Habet, Redda et Lee, 1990; Ben Amar, 2002 h; Nelson, 2002; Stockley, 2002; APC, 2004; Micromedex, 2004; Tatro, 2004.

K

CONCLUSION

La consommation de psychotropes est répandue dans notre société. Souvent, le produit n'est pas consommé seul mais combiné à un autre psychotrope ou à une autre substance d'une classe différente.

Les interactions pharmacologiques impliquant les psychotropes sont nombreuses et diverses. Certaines associations peuvent être avantageuses pour un individu, alors que d'autres peuvent lui être détritmentales. Malheureusement, les conséquences de telles associations sont plus fréquemment préjudiciables que bénéfiques. Il importe donc de rester vigilant afin de minimiser les risques de morbidité et de mortalité liés à cette polyconsommation.

Dans un rapport déposé en avril 2004 à la Chambre des communes du Canada, le Comité permanent de la santé estime que les réactions indésirables aux médicaments causent la mort de 10 000 Canadiens chaque année (Brown et coll., 2004). L'incidence des effets nuisibles causés par les interactions pharmacologiques demeure cependant inconnue. Dans ce contexte, le risque d'interactions adverses potentiellement sérieuses et parfois même fatales ne doit être ni ignoré, ni sous-estimé.

Les professionnels de la santé ont recours aux informations disponibles sur les interactions pharmacologiques afin de sauvegarder et bonifier l'efficacité des traitements et pour diminuer les risques de toxicité médicamenteuse. Le but ultime est de maximiser les effets bénéfiques de certaines associations et d'anticiper et prévenir les interactions dangereuses pour leurs patients.

Une meilleure identification et compréhension des interactions pharmacologiques, tant favorables que défavorables, conduira inévitablement à une amélioration des soins de santé.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alexander Jr HE, McCarty K et Giffen MB (1984). Hypotension and cardiopulmonary arrest associated with concurrent haloperidol and propranolol therapy. *Journal of the American Medical Association*, vol. 252, p. 87-88.
2. Al-Habet SMH, Redda KK et Lee HJ (1990). Chapitre 10 : Uses and abuses of anabolic steroids by athletes. Dans : *Cocaine, Marijuana. Designers Drugs : Chemistry, Pharmacology and Behavior*, sous la direction de K.K. Redda, C.A. Walker et G. Barnett. Boca Raton, CRC Press, p. 211-231.
3. Allard S et Bally M (1986 a). Anxiété et insomnie (première partie). *Québec Pharmacie*, vol. 36, p. 217-222.
4. Allard S et Bally M (1986 b). Anxiété et insomnie (deuxième partie). *Québec Pharmacie*, vol. 36, p. 263-266.
5. Allen KV, McGregor IS, Hunt GE et coll. (2003). Regional differences in naloxone modulation of Δ^9 -THC induced Fos expression in rat brain. *Neuropharmacology*, vol. 44, p. 264-274.
6. Altice FL, Friedland GH et Cooney E (1999). Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS*, vol. 13, p. 957-962.
7. Antoniou T et Lin-in Tseng A (2002). Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Annals of Pharmacotherapy*, vol. 36, p. 1598-1613.
8. APC (2004). Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques. Ottawa, Association des pharmaciens du Canada, 2627 p.
9. Aranko K, Luurila H, Backman JT et coll. (1994). The effect of erythromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 38, p. 363-367.
10. Armstrong SC, Cozza KL et Sandson NB (2003). Six patterns of drug-drug interactions. *Psychosomatics*, vol. 44, p. 255-258.
11. ASHP (2004). AHFS Drug Information 2004. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda, Maryland, 3731 p.
12. Ashton CH (2001). Pharmacology and effects of cannabis : a brief review. *British Journal of Psychiatry*, vol. 178, p. 101-106.
13. Ayd FJ et Blackwell B (1970). *Discoveries in Biological Psychiatry*. Philadelphie, JB Lippincott, 254 p.

14. Baldessarini RJ (2001). Chapitre 19. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Depression and anxiety disorders. Dans : Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, sous la direction de J.G. Hardman, L.E. Limbird et A. Goodman Gilman, 10^e édition. New York, Mc Graw-Hill, p. 447-483.
15. Baldessarini RJ et Tarazi FI (2001). Chapitre 20 : Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Psychosis and mania. Dans : Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics, sous la direction de J.G. Hardman, L.E. Limbird et A. Goodman Gilman, 10^e édition. New York, Mc Graw-Hill, p. 485-520.
16. Beauclair L et Chouinard G (1999). Chapitre 45 : Stabilisateurs de l'humeur. Dans : Psychiatrie clinique. Une approche bio-psycho-sociale, sous la direction de P. Lalonde, J. Aubut et F. Grunberg. Montréal, Gaëtan Morin, p. 1206-1225.
17. Ben Amar M (2002 a). Chapitre 6 : Classification et aspects législatifs des psychotropes. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 127-159.
18. Ben Amar M (2002 b). Chapitre 7 : Anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 165-220.
19. Ben Amar M (2002 c). Chapitre 10 : Gamma-hydroxybutyrate (GHB). Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 335-345.
20. Ben Amar M (2002 d). Chapitre 14 : Caféine et autres méthylxanthines. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 511-529.
21. Ben Amar M (2002 e). Chapitre 21 : Antipsychotiques. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 723-752.
22. Ben Amar M (2002 f). Chapitre 22 : Antidépresseurs. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 753-788.

23. Ben Amar M (2002 g). Chapitre 23 : Stabilisateurs de l'humeur. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 789-801.
24. Ben Amar M (2002 h). Chapitre 24 : Androgènes et stéroïdes anabolisants. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 807-837.
25. Ben Amar M (1992). Section 1 : L'alcool : aspects scientifiques. Dans : L'Alcool : Aspects scientifiques et juridiques, sous la direction de M. Ben Amar, R. Masson et S. Roy. Montréal, les Éditions B.M.R., p. 1-205.
26. Ben Amar M, Champagne P, Vallée R, Cyr JF, Léonard L et Charbonneau J (2002). Chapitre 8 : Alcool. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 221-303.
27. Ben Amar M et Légaré N (2002). Chapitre 15 : Tabac. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 531-565.
28. Ben Amar M et Léonard L (2002 a). Chapitre 4 : Mécanismes d'action des psychotropes et notions de pharmacologie clinique. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 91-110.
29. Ben Amar M et Léonard L (2002 b). Chapitre 5 : Abus, tolérance, pharmacodépendance et sevrage. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 111-125.
30. Ben Amar M et Léonard L (2002 c). Chapitre 16 : Cannabis. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 571-627.
31. Ben Amar M et Vézina M (2002). Chapitre 3 : Pharmacocinétique : le devenir des médicaments dans l'organisme. Dans : Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 53-90.
32. Bernard SA (2002). The interaction of medications used in palliative care. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, vol. 16, p. 641-655.
33. Bérubé J (2002). Contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses. Mythe ou réalité ? *Le Médecin du Québec*, vol. 37, p. 57-61.

34. Bezchlibnyk-Butler KZ et Jeffries JJ (2003). *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs*, 13^e édition. Toronto, Hogrefe and Huber, 309 p.
35. Bird K, Boleyn T, Chesher GB et coll. (1980). Intercannabinoid and cannabinoid-ethanol interactions and their effects on human performance. *Psychopharmacology*, vol. 71, p. 181-188.
36. Blouin D et Leblanc J (1986). Le traitement de la dépression. *Québec Pharmacie*, vol. 34, p. 165-203.
37. Brands B, Sproule B et Marshman J (1998). *Drug Abuse. A Reference Text*, 3^e édition. Toronto, Addiction Research Foundation, p. 262-281.
38. Brown B, Barrette G, Merrifield R et coll. (2004). Dans l'armoire à pharmacie : premier rapport sur la dimension santé des médicaments sur ordonnance. Rapport du Comité permanent de la santé. Canada, Chambre des Communes, avril 2004, 40 p.
39. Budd RD et Lindstrom DM (1982). Characteristics of victims of PCP-related deaths in Los Angeles County (1982). *Journal of Toxicology. Clinical Toxicology*, vol. 19, p. 997-1004.
40. Burns RS et Lerner SE (1976). Perspectives : acute phencyclidine intoxication. *Clinical Toxicology*, vol. 9, p. 477-501.
41. Carson SW, Ousmanou AD et Hoyler SL (2002). Emerging significance of P-glycoprotein in understanding drug disposition and drug interactions in psychopharmacology. *Psychopharmacology Bulletin*, vol. 36, p. 67-81.
42. Charney DS, Mihic SJ et Harris RA (2001). Chapitre 17 : Hypnotics and sedatives. Dans : Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, sous la direction de J.G. Hardman, L.E. Limbird et A. Goodman Gilman, 10^e édition. New York, McGraw-Hill, p. 399-427.
43. Chrousos GP, Zoumakis E et Gravanis A (2001). Chapitre 40 : The gonadal hormones and inhibitors. Dans : *Basic and Clinical Pharmacology*, sous la direction de B.G. Katzung, 8^e édition. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 679-710.
44. Clarke SE et Jones BC (2002). Chapitre 3 : Human cytochromes P₄₅₀ and their role in metabolism-based drug-drug interactions. Dans : *Drug-Drug Interactions*, sous la direction de A.D. Rodrigues. New York, Marcel Dekker, p. 55-88.

45. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et coll. (2001 a). The pharmacokinetics of methadone in HIV-positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 51, p. 213-217.
46. Clarke SM, Mulcahy FM, Tjia J, et coll. (2001 b). Pharmacokinetic interactions of nevirapine and methadone and guidelines for use of nevirapine to treat injection drug users. *Clinical Infectious Diseases*, vol. 33, p. 1595-1597.
47. Coffman K (2002). Psychiatric issues in pulmonary disease. *The Psychiatric Clinics of North America*, vol. 25, p. 89-127.
48. CPLT. Ben Amar M, Germain M, Jolin M, Léonard L, Paquin P, Paré R et Schneeberger P (2004). *Drugs : Know the Facts, Cut Your Risks*. Montréal, Comité permanent de lutte à la toxicomanie, 207 p.
49. CPLT. Germain M, Vaugeois P, Boucher N, Schneeberger P et Guérin D (2003). *La consommation de psychotropes : Portrait et tendances au Québec*. Montréal, Comité permanent de lutte à la toxicomanie, 48 p.
50. Cronson AJ et Flemenbaum A (1978). Antagonism of cocaine highs by lithium. *American Journal of Psychiatry*, vol. 135, p. 856-857.
51. Crow KE et Hardman MJ (1989). Chapitre 1 : Regulation of rates of ethanol metabolism. Dans : *Human Metabolism of Alcohol. Volume II : Regulation, Enzymology and Metabolites of Ethanol*, sous la direction de K.E. Crow et R.D. Batt. Boca Raton, CRC Press, p. 3-16.
52. Cyr JF, Léonard L et Champagne P (2002). Chapitre 13 : Amphétamines et dérivés. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 479-509.
53. Cyr JF, Léonard L et Légaré N (2002). Chapitre 19 : Anesthésiques dissociatifs. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 681-702.
54. Dafters RI, Hoshi R et Talbot AC (2004). Contribution of cannabis and MDMA (« ecstasy ») to cognitive changes in long-term polydrug users. *Psychopharmacology*, vol. 173, p. 405-410.
55. Daniel WA (2003). Mechanisms of cellular distribution of psychotropic drugs. Significance for drug action and interactions. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 27, p. 65-73.

56. Daoust K et Richer M (2000). La caféine dans les médicaments en vente libre. Québec Pharmacie, vol. 42, p. 592-598.
57. Demott K (1998). St. John's Wort tied to serotonin syndrome. Clinical Psychiatry News, vol. 26, p. 28.
58. De Paulo JR, Correa EI et Sapir DG (1981). Renal toxicity of lithium and its implications. John Hopkins Medical Journal, vol. 149, p. 15-21.
59. Dionne JY (2004). Interactions entre produits naturels et médicaments, 1^{re} partie. L'Actualité pharmaceutique, février 2004, p. 32-34.
60. Dionne JY (2004). Interactions entre produits naturels et médicaments, 2^e partie. Le cas du millepertuis. L'Actualité pharmaceutique, mars 2004, p. 30 et 32.
61. Drover DR (2004). Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of short-acting hypnotics zaleplon, zolpidem and zopiclone. Clinical Pharmacokinetics, vol. 43, p. 227-238.
62. Éveno B (2001). Le Petit Larousse illustré, Paris, Larousse, 1786 p.
63. Feigenbaum JJ et Howard SG (1997). Naloxone reverses the inhibitory effect of γ -hydroxybutyrate on central DA release in vivo in awake animals : a microdialysis study. Neuroscience Letters, vol. 24, p. 71-74.
64. Feinstein RE, Khawaja IS, Nurenberg JR et coll. (2002). Cardiovascular effects of psychotropic drugs. Current Problems in Cardiology, vol. 27, p. 190-240.
65. Ferrando SJ et Wapenyi K (2002). Psychopharmacological treatment of patients with HIV and AIDS. Psychiatric Quarterly, vol. 73, p. 33-49.
66. Finch CK, Chrisman CR, Baciewicz AM et coll. (2002). Rifampin and rifabutin drug interactions. An update. Archives of Internal Medicine, vol. 162, p. 985-992.
67. Finley PR, Laird LK et Benefield WH (2001). Chapitre 77 : Mood disorders I : Major depressive disorders. Dans : Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs, sous la direction de M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan et B.J. Guglielmo, 7^e édition. Philadelphie, Lippincott Williams & Wilkins, p. 77:1-77:37.
68. Flemenbaum A (1974). Does lithium block the effects of amphetamine ? A report of three cases. American Journal of Psychiatry, vol. 131, p. 820-821.
69. Flockhart DA, Driscoll MD, Kerbusch T et coll. (2002). Studies on the mechanism of a fatal clarithromycin-pimozide interaction in a patient with Tourette syndrome. Journal of Clinical Psychopharmacology, vol. 20, p. 317-324.

70. Fraser AG (1997). Pharmacokinetic interactions between alcohol and other drugs. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 33, p. 79-90.
71. Fredriksen H et Ravenholt RT (1970). Thromboembolism, oral contraceptives, and cigarettes. *Public Health Report*, vol. 85, p. 197-205.
72. Garg SK et Kiran TNR (1983). Effect of smoking on phenylbutazone disposition. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*, vol. 20, p. 289-290.
73. Garriott JC (1996). Chapitre 2 : Pharmacology and toxicology of ethyl alcohol. Dans : *Medicolegal Aspects of Alcohol*, sous la direction de J.C. Garriott, 3^e édition. Tucson, Lawyers and Judges Publishing, p. 35-63.
74. Geletko SM et Erickson AD (2000). Decreased methadone effect after ritonavir initiation. *Pharmacotherapy*, vol. 20, p. 93-94.
75. Giannini AJ, Loiselle RH, DiMarzio LR et coll., (1987). Augmentation of haloperidol by ascorbic acid in phencyclidine intoxication. *American Journal of Psychiatry*, vol. 144, p. 1207-1209.
76. Gillin JC et Byerley WF (1990). The diagnosis and management of insomnia. *New England Journal of Medicine*, vol. 322, p. 239-248.
77. Goff DC et Baldessarini RJ (1993). Drug interactions with antipsychotic agents. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 13, p. 57-67.
78. Gordon JB (1998). SSRIs and St. John's Wort : possible toxicity. *American Family Physician*, vol. 57, p. 950.
79. Greden JF et Walters A (1997). Chapitre 26 : Caffeine. Dans : *Substance Abuse. A comprehensive Textbook*, sous la direction de J.H. Lowinson, P. Ruiz, R.B. Millman et J.G. Langrod, 3^e édition. Baltimore, Williams & Wilkins, p. 295-307.
80. Greenblatt DJ, Patki KC, von Moltke LL et coll. (2001). Drug interactions with grapefruit juice : an update. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 21, p. 357-359.
81. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et coll. (2003). Time course of recovery of cytochrome P₄₅₀ 3A function after single doses of grapefruit juice. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 74, p. 121-129.
82. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et coll. (2000 a). Alprazolam-ritonavir interaction : implications for product labeling. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 67, p. 335-341.

83. Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS et coll. (2000 b). Differential impairment of triazolam and zolpidem clearance by ritonavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 24, p. 129-136.
84. Green K, Kears EC et McIntyre OL (2001). Interaction between delta-9-tetrahydrocannabinol and indomethacin. *Ophthalmic Research*, vol. 33, p. 217-220.
85. Greenblatt, J.C. (1997). Gamma hydroxy butyrate (GHB) abuse in the United States. Rockville, Office of Applied Studies. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 4 p.
86. Grimsley Augustin S (2001). Chapitre 74 : Anxiety disorders. Dans : *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, sous la direction de M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, WA. Kradjan et B.J. Guglielmo, 7^e édition. Philadelphie, Lippincott Williams & Wilkins, p. 74:1-74:48.
87. Grotenhermen F (2003). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cannabinoids. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 42, p. 327-360.
88. Halikas J, Kemp K, Kuhn K et coll. (1989). Carbamazepine for cocaine addiction ? *Lancet*, vol. 1, p. 623-624.
89. Hansten PD et Horn JR (2003). *Managing Clinically Important Drug Interactions*. St-Louis, Facts and Comparisons, 672 p.
90. Harkness R et Bratman S (2003). *Mosby's Handbook of drug-herb and drug supplement interactions*. St-Louis, Mosby Inc., 478 p.
91. Harrington RD, Woodward JA, Hooton TM et coll. (1999). Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. *Archives of Internal Medicine*, vol. 159, p. 2221-2224.
92. Hartshorn EA et Tatro DS (2001). Principles of drug interactions. Dans : *Drug Interaction Facts*. Facts and Comparisons, sous la direction de D.S. Tatro. St-Louis, Wolters Kluwer, p. XVII-XXVIII.
93. Haupt HA et Rovere GD (1984). Anabolic steroids : A review of the literature. *American Journal of Sports Medicine*, vol. 12, p. 469-484.
94. Henry JA et Hill IR (1998). Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet*, vol. 352, p. 1751-1752.

95. Hernandez-Lopez C, Farre M, Roset PN et coll. (2002). 3,4-Methylene-dioxymethamphetamine (ecstasy) and alcohol interactions in humans : psychomotor performance, subjective effects, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 300, p. 236-244.
96. Hetta J, Broman JE, Darwish M et coll. (2000). Psychomotor effects of zaleplon and thioridazine coadministration. *European Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 56, p. 211-217.
97. Hobbes J, Boutagy J et Shenfield GM (1985). Interactions between ethanol and oral contraceptive steroids. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 38, p. 371-380.
98. Holtzman JL, Weeks CE, Kvam DC et coll. (1989). Identification of drug interactions by meta-analysis of premarketing trials : The effect of smoking on the pharmacokinetic and dosage requirements for flecainide acetate. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, vol. 46, p. 1-8.
99. Hobbs WR, Rall TW et Verdoorn TO (1996). Chapitre 17 : Hypnotics and sedatives; ethanol. Dans : Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, sous la direction de J.J. Hardman, L.E. Limbird, P.B. Molinoff, R.W. Ruddon et A. Goodman Gilman, 9^e édition. New York, McGraw-Hill, p. 361-396.
100. John, S. (1997). Chapitre 10 : Treatment of acute emergencies. Dans : *Manual of Therapeutics for Addictions*, sous la direction de N.S. Miller, M.S. Gold et D.E. Smith. New York, Wiley-Liss, p. 133-148.
101. Jones MK et Jones BM (1984). Ethanol metabolism in women taking oral contraceptives. *Alcoholism : Clinical and Experimental Research*, vol. 8, p. 24-28.
102. Kamil R (1996). Chapitre 9 : Antidepressants. Dans : *Brain Mechanisms and Psychotropic Drugs*, sous la direction de A. Baskys et G. Remington. Boca Raton, CRC Press, p. 153-180.
103. Kaplan HI et Sadock BJ (1998). Synopsis de psychiatrie. *Sciences du comportement. Psychiatrie Clinique*. Paris, Pradel, 1676 p.
104. Karch SB (2002 a). Chapitre 1 : Cocaine. Dans : *Karch's Pathology of Drug Abuse*, 3^e édition. Boca Raton, CRC Press, p. 1-187.
105. Karch SB (2002 b). Chapitre 3 : Synthetic stimulants. Dans : *Karch's pathology of Drug Abuse*, 3^e édition. Boca Raton, CRC Press, p. 233-280.
106. Karch SB (2002 c). Chapitre 4 : Hallucinogens. Dans : *Karch's Pathology of Drug Abuse*, 3^e édition. Boca Raton, CRC Press, p. 281-312.

107. Kaye S et Haag HB (1964). Study of death due to combined action of alcohol and paraldehyde in man. *Toxicology and Applied Pharmacology*, vol. 6, p. 316-320.
108. Ketter TA et Post RM (1994). Clinical pharmacology and pharmacokinetics of carbamazepine. Dans : *Anticonvulsants in Mood Disorders*, sous la direction de R.T. Joffe et J.R. Calabrese. New York, Marcel Dekker, p. 147-187.
109. Kintz P (2002). A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clinical Biochemistry*, vol. 35, p. 513-516.
110. Klatsky AL, Armstrong MA et Friedman GD (1997). Red wine, white wine, liquor, beer, and risk of coronary disease hospitalization. *American Journal of Cardiology*, vol. 80, p. 416-420.
111. Kulhanek F, Linde OK et Meisenberg G (1979). Precipitation of antipsychotic drugs in interaction with coffee or tea. *Lancet*, vol. 2, p. 1130.
112. Labelle A, Lapierre YD et Jones BD (1999). Chapitre 43 : Antipsychotiques. Dans : *Psychiatrie Clinique. Une approche bio-psycho-sociale*, sous la direction de P. Lalonde, J. Aubut et F. Grunberg. Montréal, Gaëtan Morin, p. 1160-1180.
113. Lader M et Petursson H (1983). Rational use of anxiolytic/sedative drugs. *Drugs*, vol. 25, p. 514-528.
114. Landry P (1999). Chapitre 44 : Antidépresseurs. Dans : *Psychiatrie Clinique. Une approche bio-psycho-sociale*, sous la direction de P. Lalonde, J. Aubut et F. Grunberg. Montréal, Gaëtan Morin, p. 1182-1204.
115. Lane HY, Jann MW, Chang YC et coll. (2001). Repeated ingestion of grapefruit juice does not alter clozapine's steady-state plasma levels, effectiveness and tolerability. *Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 62, p. 812-817.
116. Lane R et Baldwin D (1997). Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome : review. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 17, p. 208-221.
117. Lantz MS, Buchalter E et Giambanco V (1999). St. John's Wort and antidepressant drug interactions in the elderly. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, vol. 12, p. 7-10.
118. Larouche J et Berner M (2001). Les interactions entre les médicaments sous ordonnance et les produits naturels. *L'Actualité pharmaceutique*, novembre 2001, p. 30-31.
119. Lazarou J (1998). Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *Journal of the American Medical Association*, vol. 279, p. 1200-1205.

120. Lee FC, KO JH, Park KJ et coll. (1987). Effect of Panax ginseng on blood alcohol clearance in man. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, vol. 14, p. 543-546.
121. Lee KC, Finley PR et Alldredge BK (2003). Risk of seizures associated with psychotropic medications : emphasis on new drugs and new findings. *Expert Opinion and Drug Safety*, vol. 2, p. 233-247.
122. Légaré N, Léonard L et Cyr JF (2002). Chapitre 9 : Substances volatiles. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 305-333.
123. Leipzig RM et Mendelowitz A (1992). Adverse psychotropic drug interactions. Dans : *Adverse Effects of Psychotropic Drugs*, sous la direction de J.M. Kane et J.A. Lieberman. New York, Guilford Press, p. 13-76.
124. Léonard L et Ben Amar M (2000). Chapitre 5 : Classification, caractéristiques et effets généraux des substances psychotropes. Dans : *L'usage des drogues et la toxicomanie*, Volume III, sous la direction de P. Brisson. Montréal, Gaëtan Morin, p. 121-174.
125. Léonard L et Cyr JF (2002 a). Chapitre 12 : Cocaïne. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 407-478.
126. Léonard L et Cyr JF (2002 b). Chapitre 20 : Anticholinergiques et autres hallucinogènes. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 703-718.
127. Léonard L, Cyr JF et Légaré N (2002 a). Chapitre 17 : LSD et analogues. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 629-666.
128. Léonard L, Cyr JF et Légaré N (2002 b). Chapitre 18 : Hallucinogènes stimulants. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 667-680.
129. Léonard L et Vallée R (2002). Chapitre 11 : Opiacés. Dans : *Les Psychotropes : Pharmacologie et Toxicomanie*, sous la direction de L. Léonard et M. Ben Amar. Montréal, Les Presses de l'Université de Montréal, p. 347-401.

130. Lewis BR, Aoun SL, Bernstein GL et coll. (2001). Pharmacokinetic interactions between cyclosporin and bupropion or methylphenidate. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, vol. 11, p. 193-198.
131. Lheureux P, Penafoza A, De Cottenier V et coll. (2002). Le syndrome sérotoninergique. *Revue Médicale de Bruxelles*, vol. 23, p. 422-428.
132. Lin JH et Yamazaki M (2003). Role of P-Glycoprotein in pharmacokinetics. Clinical implications. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 42, p. 59-98.
133. Liston HL, Markowitz JS et DeVane CL (2001). Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology, vol. 21, p. 500-515.
134. Locong A et Ruel D (2003). Guide des interactions médicaments, nutriments et produits naturels. Québec, Presses de l'Université Laval, 513 p.
135. Love RC et Borovicka MC (2001). Chapitre 78 : Mood disorders II : Bipolar disorders. Dans : *Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs*, sous la direction de M.A. Koda-Kimble, L.Y. Young, W.A. Kradjan et B.J. Guglielmo, 7^e édition. Philadelphie, Lippincott Williams & Wilkins, p. 78:1-78:18.
136. Loweinstein LM, Simone R, Boulter P et coll. (1970). Effect of fructose on alcohol concentrations in the blood in man. *Journal of the American Medical Association*, vol. 213, p. 1899-1901.
137. Lukas SE, Benedikt R, Mendelson JH et coll. (1992). Marijuana attenuates the rise in plasma ethanol levels in human subjects. *Neuropsychopharmacology*, vol. 7, p. 77-81.
138. Lukas SE et Orozco S (2001). Ethanol increases plasma delta-9-tetrahydrocannabinol (THC) levels and subjective effects after marijuana smoking in human volunteers. *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 64, p. 143-149.
139. Madrid C, Courtois B et Vironneau M (2004). Emploi des vasoconstricteurs en odonto-stomatologie. Recommandations. *Journal Dentaire du Québec*, vol. 41, p. 191-214.
140. Mallet L, Grenier L, Guimond J et coll. (2003). Manuel des soins pharmaceutiques en gériatrie. Québec, Les Presses de l'Université Laval, 624p.
141. Markel H, Lee A, Holmes RD et coll. (1994). Clinical and laboratory observations. LSD flashback syndrome exacerbated by selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants in adolescents. *Journal of Pediatrics*, vol. 125, p. 817-819.

142. Masters SB (2001). Chapitre 23 : The alcohols. Dans : Basic and Clinical Pharmacology, sous la direction de B.G. Katzung, 8^e édition. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 382-394.
143. Maxmen JS, Dubowski SL et Ward NG (2002). Psychotropic Drugs. Fast Facts, 3^e édition. New York, W.W. Norton, 450 p.
144. McCance-Katz EF, Farber S, Selwyn PA et coll. (2000). Decrease in methadone levels with nelfinavir mesylate (letter). American Journal of Psychiatry, vol. 157, p. 481.
145. McCance-Katz EF, Railey PM, Jatlow P et coll. (1998). Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS clinical trials group 262). Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, vol. 18, p. 435-443.
146. McCann DJ, Smith CM et Winter JC (1986). A caution against use of verapamil in phencyclidine intoxication. American Journal of Psychiatry, vol. 143, p. 679.
147. McEvoy GK (2001). AHFS Drug information 2001. Bethesda, American Society of Health-System Pharmacists, 3720 p.
148. Micromedex (2004). Drugdex® System. Micromedex Healthcare Series. Thomson Healthcare.
149. Miller DS, Stirling JL et Yudkin J (1966). Effect of ingestion of milk on concentrations of blood alcohol. Nature, vol. 212, p. 1051.
150. Morland J, Bodd E et Gadeholt G (1989). Chapitre 10 : Interactions of ethanol and drug metabolism. Dans : Human Metabolism of Alcohol. Volume III : Metabolic and Physiological Effects of Alcohol, sous la direction de K.E. Crow et R.D. Batt. Boca Raton, CRC Press, p. 141-160.
151. Moss DE, Manderscheid PZ, Montgomery SP et coll. (1989). Nicotine and cannabinoids as adjuncts to neuroleptics in the treatment of Tourette syndrome and other motor disorders. Life Science, vol., 48, p. 507-515.
152. Movig KL, Mathijssen MP, Nagel PH et coll. (2004). Psychoactive substance use and the risk of motor vehicle accidents. Accident : Analysis and Prevention, vol. 36, p. 631-636.
153. Mula M et Monaco F (2002). Antiepileptic-antipsychotic drug interactions. A critical review of the evidence. Clinical Neuropharmacology, vol. 25, p. 280-289.
154. Müller-Oerlinghausen B (1999). Drug interactions with lithium. A guide for clinicians. CNS Drugs, vol. 11, p. 41-48.

155. Naguib M et Koorn R (2002). Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy. Implications for drug choice and patient management. *CNS Drugs*, vol. 16, p. 229-247.
156. National Highway Traffic Safety Administration (2000). Marijuana and alcohol combined severely impede driving performance. *Annals of Emergency Medicine*, vol. 35, p. 398-399.
157. Nelson SD (2002). Chapitre 16 : Drug-Drug interactions : toxicological perspectives. Dans : *Drug-Drug Interactions*, sous la direction de A.D. Rodrigues. New York, Marcel Dekker, p. 585-603.
158. Normann C, Hesslinger B, Frauenknecht S et coll. (1997). Psychosis during chronic levodopa therapy triggered by the new antidepressant drug mirtazapine. *Pharmacopsychiatry*, vol. 30, p. 263-265.
159. Oesterheld JR, Armstrong SC et Cozza KL (2004). Ecstasy : Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions. *Psychosomatics*, vol. 45, p. 84-87.
160. Otero MJ, Fuertes A, Sanchez R, et coll. (1999). Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme : an alert. *AIDS*, vol. 13, p. 1004-1005.
161. Pechnick RN et Ungerleider JT (1997). Chapitre 20 ; Hallucinogens : Dans : *Substance Abuse. A Comprehensive Textbook*, sous la direction de J.H. Lowinson, P.Ruiz, R.B. Millman et J.G. Langrod, 3^e édition. Baltimore, William & Wilkins, p. 230-238.
162. Pellerin A et Longtin J (1999). Les changements physiologiques de la grossesse modifient-ils la pharmacocinétique des médicaments ? *Québec Pharmacie*, vol. 46, p. 14-18.
163. Perez-Reyes M, Burstein SW, White WR et coll. (1991). Antagonism of marijuana effects by indomethacin in human. *Life Science*, vol. 48, p. 507-515.
164. Pham JV et Puzantian T (2001). Ecstasy : Dangers and controversies. *Pharmacotherapy*, vol. 21, p. 1561-1565.
165. Potter WZ et Hollister LE (2001). Chapitre 29 : Antipsychotic agents and lithium. Dans : *Basic and Clinical Pharmacology*, sous la direction de B.G. Katzung, 8^e édition. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 478-497.
166. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F et coll. (2003). Effets indésirables médicamenteux observés dans des Services d'Accueil et d'Urgences français (Étude prospective de l'APNET) et propositions pour des mesures préventives. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 187, p. 647-670.

167. Ragheb M (1990). The Clinical significance of lithium-nonsteroidal anti-inflammatory drug interactions. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 10, p. 350-354.
168. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF et coll. (2000). Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 24, p. 241-248.
169. Ramaekers JG, Berghaus G, Van Laar M et coll. (2004). Dose related risk of motor vehicle crashes after cannabis use. *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 73, p. 109-119.
170. Rimm EB, William P, Fosher K et coll. (1999). Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *British Medical Journal*, vol. 319, p. 1523-1528.
171. Robinson MJ et Qaqish RB (2002). Practical psychopharmacology in HIV-1 and acquired immunodeficiency syndrome. *The Psychiatric Clinics of North America*, vol. 25, p. 149-175.
172. Rouillard C (2003). Ecstasy et drogues de synthèse. Le point sur la question. Montréal, Comité permanent de lutte à la toxicomanie, 56 p.
173. Schmidt-Mutter C, Pain L, Sandner G et coll. (1998). The anxiolytic effect of γ -hydroxybutyrate in the elevated plus maze is reversed by the benzodiazepine receptor antagonist, flumazenil. *European Journal of Pharmacology*, vol. 342, p. 21-27.
174. Schwartz EL, Brechbuhl AB, Kahl P et coll. (1992). Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, vol. 5, p. 619-626.
175. Shapiro S, Slone D, Rosenberg L et coll. (1979). Oral contraceptive use in relation to myocardial infarction. *Lancet*, vol. 1, p. 743-747.
176. Sharp CW et Rosenberg NL (1997). Chapitre 22 : Inhalants. Dans : Substance Abuse. A Comprehensive Textbook, sous la direction de J.H. Lowinson, P. Ruiz, R.B. Millman et J.G. Langrod, 3^e édition. Baltimore, William & Wilkins, p. 246-264.
177. Sherer MA, Kumor KM et Mapou RL (1990). A case in which carbamazepine attenuated cocaine «rush». *American Journal of Psychiatry*, vol. 147, p. 950.
178. Siegel D, Benowitz B, Ernster VL et coll. (1992). Smokeless tobacco, cardiovascular risk factors, and nicotine and cotinine levels in professional baseball players. *American Journal of Public Health*, vol. 82, p. 417-421.

179. Smith KM (1999). Drugs used in acquaintance rape. *Journal of the American Pharmaceutical Association*, vol. 39, p. 519-525.
180. Snead OC et Bearden LJ (1980). Naloxone overcomes the dopaminergic, EEG and behavioral effects of γ -hydroxybutyrate. *Neurology*, vol. 30, p. 832-838.
181. Snyder SH et Sklar P (1984). Behavioral and molecular actions of caffeine : focus on adenosine. *Journal of Psychiatric Research*, vol. 18, p. 91-106.
182. Spina E et Perucca E (2002). Clinical significance and pharmacokinetic interactions between antiepileptic and psychotropic drugs. *Epilepsia*, vol. 43, suppl. 2, p. 37-44.
183. Spinella M (2002). The importance of pharmacological synergy in psychoactive herbal medicine. *Alternative Medicine Review*, vol. 7, p. 130-137.
184. Spinella M et Eaton LA (2002). Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury. *Brain Injury*, vol. 16, p. 359-367.
185. Sprandel U, Tröger HD, Liebhardt EW et coll. (1980). Acceleration of ethanol elimination with fructose in man. *Nutrition and Metabolism*, vol. 24, p. 324-330.
186. Sternback H (1991). The serotonin syndrome. *American Journal of Psychiatry*, vol. 148, p. 705-713.
187. Stockley IH (2002). *Stockley's Drug Interactions*. 6^e édition. Londres, Pharmaceutical Press, 1080 p.
188. Strain JJ, Chiu NM, Sultana K et coll. (2004). Psychotropic drug versus psychotropic drug-update. *General Hospital Psychiatry*, vol. 26, p. 87-105.
189. Strain JJ, Karim A, Caliendo G et coll. (2002 a). Cardiac drug-psychotropic drug update. *General Hospital Psychiatry*, vol. 24, p. 283-289.
190. Strain JJ, Karim A, Caliendo G et coll. (2002 b). Neurologic drug-psychotropic drug update. *General Hospital Psychiatry*, vol. 24, p. 290-310.
191. Sutin KM et Nahas GG (1999). Chapitre 18 : Physiological and pharmacological interactions of marihuana (THC) with drugs and anesthetics. Dans : *Marihuana and Medicine*, sous la direction de G.G. Nahas, K.M. Sutin, D.J. Harvey et S. Agurell. Totowa, Humana Press, p. 253-271.
192. Tatro DS (2004). *Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons*. St-Louis, Wolters Kluwer; Quartely Update. Dernière mise à jour : octobre 2004.

193. Tatro DS (2001). Drug Interaction Facts. Facts and Comparisons. St-Louis, Wolters Kluwer, 1424 p.
194. Thithapandha A (1989). Effect of caffeine on the bioavailability and pharmacokinetics of aspirin. Journal of the Medical Association of Thailand, vol. 72, p. 562-566.
195. Timmer CJ, Ad Sitsen JM et Delbressine LP (2000). Clinical Pharmacokinetics of mirtazapine. Clinical Pharmacokinetics, vol. 38, p. 461-474.
196. Traqui A, Kintz P et Ludes B (1998). Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France : a report on 20 fatalities. Journal of Analytical Toxicology, vol. 22, p. 430-434.
197. Traqui A, Petit G, Potard D et coll. (1997). Intoxications mortelles par buprénorphine (Subutex) et benzodiazépines : 4 cas. Journal de Médecine Légale et du Droit de la Médecine, vol. 40, p. 213-223.
198. Trevor AJ et Way WL (2001). Chapitre 22 : Sedative-hypnotic drugs. Dans : Basic and Clinical Pharmacology, sous la direction de B.G. Katzung, 8^e édition. New York, Lange Medical Books/McGraw-Hill, p. 364-381.
199. Turgeon J et Michaud V (2002). Le cytochrome P₄₅₀ et les interactions médicamenteuses. Le cahier de formation médicale continue. L'Actualité médicale. Montréal, Rogers Media, 12 juin 2002, p. 3-5.
200. USPC (2004). USP DI vol.1. Drug Information for the Health Care Professional. Greenwood Village, United States Pharmacopeial Convention, 24^e édition, 3179 p.
201. Vandel P (2003). Antidepressant drugs in the elderly. Role of the cytochrome P₄₅₀ 2D6. World Journal of Biology and Psychiatry, vol. 4, p. 74-80.
202. Van Kammen DP et Murphy D (1975). Attenuation of the euphoriant and activating effects of d- and l-amphetamine by lithium carbonate treatment. Psychopharmacology, vol. 44, p. 215-224.
203. Villikka K, Kivisto KT, Lamberg TS et coll. (1977). Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. British Journal of Clinical Pharmacology, vol. 43, p. 471-474.
204. Vuori E, Henry JA, Ojanpera I et coll. (2003). Death following ingestion of MDMA (ecstasy) and moclobemide. Addiction, vol. 98, p. 365-368.
205. Weaver MF et Schnoll SH (1999). Chapitre 6 : Stimulants : Amphetamine and cocaine. Dans : Addictions. A Comprehensive Guidebook, sous la direction de B.S. McCrady et E.E. Epstein. New York, Oxford University Press, p. 105-120.

206. Weiss CJ et Millman RB (1998). Chapitre 9 : Hallucinogens, phencyclidine, marijuana, inhalants. Dans : *Clinical Textbook of Addictive Disorders*, sous la direction de R.J. Frances et S.I. Miller, 2^e édition. New York, The Guilford Press, p. 202-232.
207. Welch SP et Eads M (1999). Synergistic interactions of endogenous opioids and cannabinoid systems. *Brain Research*, vol. 848, p. 183-190.
208. Wilkinson GR (2001). Chapitre 1 : Pharmacokinetics. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. Dans : *Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics*, sous la direction de J.G. Hardman, L.E. Limbird et A. Goodman Gilman, 10^e édition. New York, McGraw-Hill, p. 3-29.
209. Witchel HJ, Hancox JC et Nutt DJ (2003). Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, vol. 23, p. 58-77.
210. Wolraich ML et Doffing MA (2004). Pharmacokinetic considerations in the treatment of attention-deficit hyperactivity disorder with methylphenidate. *CNS Drugs*, vol. 18, p. 243-250.
211. Zeiner AR et Kegg PS (1981). Effects of sex steroids on ethanol pharmacokinetics and autonomic reactivity. *Progress in Biochemical Pharmacology* vol. 18, p. 130-142.
212. Zevin S et Benowitz NL (1999). Drug interactions with tobacco smoking : an update. *Clinical Pharmacokinetics*, vol. 36, p. 425-438.

**Comité
permanent de lutte
à la toxicomanie**

Québec 

970, rue de Louvain Est, Montréal (Québec) H2M 2E8

Téléphone : 514-389-6336

Télécopieur : 514-389-1830

Courriel : info@cplt.com

Site web : www.cplt.com