

Étude des interactions médicamenteuses en psychiatrie

Claude Mailhot, Simon Nigen et Julio Alarcia

ABSTRACT

The use of several different drugs in the treatment of psychiatric illness may contribute to an increase in the incidence of drug interactions. The purpose of the study was to identify and characterize the different drug interactions which can occur in patients hospitalized for psychiatric care. A total of 91 patients were studied. Using the list of drugs prescribed at the time of the study, the authors evaluated the interaction potential of each pair of drugs by means of recognized reference volumes on interactions. The incidence of interactions was evaluated by identifying signs and symptoms in the patient, and variation in the plasma levels of the target drug.

A total of 214 potential interactions were identified, i.e., 2.4 potential interactions per patient. Eighty percent (73/91) of the patients presented at least one potential interaction. The potential interactions included the following: 122 (57%) minor, 90 (42%) moderate, and 2 (1%) major. The potential interaction most frequently encountered involved the association of neuroleptics with anticholinergics. Neuroleptics and anticonvulsants were involved, respectively, in 54% and 47% of the potential interactions. Only 11 of the 214 interactions (5.1%) were considered to have taken place. Two of these were major interactions and involved the association of carbamazepine and erythromycin. The authors recommend close monitoring of the patients during the addition or withdrawal of a drug involved in a major or moderate drug interaction.

Key Words: drug interactions, pharmacotherapy, psychiatry

RÉSUMÉ

L'utilisation de plusieurs médicaments différents dans le traitement des maladies psychiatriques peut favoriser une augmentation de l'incidence des interactions médicamenteuses. L'étude a pour but d'identifier et de caractériser les différentes interactions médicamenteuses susceptibles de survenir chez des patients hospitalisés en soins psychiatriques. Un total de 91 patients ont été étudiés. À partir de la liste des médicaments prescrits au moment de l'étude, les auteurs ont évalué le potentiel d'interaction de chacune des paires de médicaments à l'aide de volumes de références reconnus sur les interactions. La survenue des interactions était évaluée par la détermination des signes et symptômes du patient et par la variation des concentrations plasmatiques du médicament objet.

Un total de 214 interactions potentielles ont été identifiées, soit 2,4 interactions potentielles par patient. Quatre-vingts pour cent (73/91) des patients présentaient au moins une interaction potentielle. Les interactions potentielles se classifiaient comme suit: 122 (57%) mineures, 90 (42%) modérées et 2 (1%) majeures. L'interaction potentielle la plus fréquemment rencontrée impliquait l'association des neuroleptiques avec les anticholinergiques. Les neuroleptiques et les anticonvulsivants étaient impliqués respectivement, dans 54% et 47% des interactions potentielles. Seulement 11 des 214 interactions (5,1%) ont été considérées produites. Deux d'entre elles étaient des interactions majeures et impliquaient l'association de carbamazépine et d'érythromycine. Les auteurs recommandent d'effectuer un monitoring étroit du patient lors de l'ajout ou du retrait d'un médicament impliqué dans une interaction médicamenteuse majeure ou modérée.

Mots clés: interactions médicamenteuses, pharmacothérapie, psychiatrie

Can J Hosp Pharm 1993;46: 155-163

Claude Mailhot, Pharm.D., est une professeur agrégée, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal.

Simon Nigen, B.Pharm.

Julio Alarcia, MD, Psychiatre, est le directeur du programme de psychiatrie pour adultes, Hôpital Rivière-des-Prairies.

Tirés-à-part: Dr Claude Mailhot, Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, C.P. 6128, Succ. A, Montréal (Québec) H3C 3J7.

Remerciements: Nous désirons remercier la direction de l'Hôpital Rivière-des-Prairies, le personnel médical et infirmier et le personnel du laboratoire de biochimie pour leur collaboration à ce projet. Monsieur Nigen était boursier de recherche Farquharson du Conseil de recherches médicales du Canada au moment de l'étude.

INTRODUCTION

La pharmacothérapie utilisée en milieu psychiatrique comporte souvent de nombreux médicaments administrés à doses élevées. L'utilisation de plusieurs médicaments incluant des principes actifs différents dans le traitement des maladies psychiatriques peut favoriser une augmentation de l'incidence des interactions médicamenteuses. La détection et la prévention de ces interactions doivent préoccuper les professionnels de la santé parce que celles-ci peuvent entraîner des effets indésirables. Cette étude a pour but d'identifier et de caractériser les différentes interactions susceptibles de survenir chez des patients hospitalisés en soins psychiatriques. De plus, cette étude pourra fournir aux cliniciens des informations permettant un meilleur suivi des interactions médicamenteuses chez les patients traités en psychiatrie.

MÉTHODOLOGIE

L'étude s'est déroulée à l'hôpital Rivière-des-Prairies, centre de santé mentale affilié à l'Université de Montréal. Ce centre se spécialise dans les pathologies psychiatriques sévères de l'enfance. La déficience intellectuelle et les maladies neurologiques importantes telle l'épilepsie sont souvent associées à ces pathologies. Plusieurs des patients ont été hospitalisés dans leur enfance et ont grandi à l'intérieur de l'hôpital. La majorité de ceux-ci ne reçoivent aucune visite des parents ou de la famille.

L'étude s'est déroulée sur une période d'un mois à partir du 21 juin 1991 jusqu'au 24 juillet 1991. Un total de 91 patients ont été étudiés, répartis en 81 patients évalués rétrospectivement et 10 patients évalués de manière prospective à l'unité des soins intensifs. Les dossiers des 81 patients ont été évalués à un moment précis durant la période d'étude afin d'y déterminer le potentiel d'interaction en fonction

des médicaments administrés. L'étude rétrospective de leurs dossiers nous permettait de déterminer si les interactions potentielles s'étaient produites. En plus, dix patients ont été suivis prospectivement deux fois par semaine durant toute la durée de l'étude. Ils étaient évalués les lundis et jeudis par un comité pluridisciplinaire composé d'un psychiatre, d'un psychologue, d'une infirmière, d'un éducateur spécialisé, d'un omnipraticien et d'un étudiant en pharmacie.

Les données recueillies chez tous les patients de l'étude comprennent les données démographiques, le diagnostic psychiatrique, la médication prescrite au moment de l'étude et la date du début et/ou de l'arrêt de chacun des médicaments. Tous les médicaments administrés par voie orale, intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée ont été considérés dans cette étude. Seuls les médicaments topiques ont été exclus étant donné leur faible potentiel d'interaction. À partir de la liste complète des médicaments administrés au patient, les interactions potentielles ont été identifiées pour chaque paire de médicaments à l'aide de quatre sources de références: le "Drug Interaction Facts",¹ le "Drug Interactions and Updates",² le "Drug Interactions Decision Support Tables"³ et le "Drugdex".⁴ Ces interactions ont ensuite été classées, selon la classification de Hansten et Horn,² en interactions ayant une signification clinique majeure, modérée ou mineure. Les interactions majeures comprennent celles qui sont bien documentées et qui peuvent être graves pour le patient. Les interactions modérées comprennent celles qui auraient besoin d'être mieux documentées et/ou dont les effets potentiels sont moins graves pour le patient. Finalement, les interactions mineures comprennent celles qui sont possibles, mais qui sont

très peu documentées, dont les effets chez les patients ne sont pas graves ou encore dont l'incidence est très faible. Seules les interactions médicamenteuses impliquant au moins un médicament du système nerveux central (S.N.C.) ont été relevées et étudiées.

Les médicaments du S.N.C. étudiés ont été classés en sept classes, soit les neuroleptiques comprenant les phénothiazines, les dibenzoxazépines, les butyrophénones et les diphénylbutylpipéridines; les anticonvulsivants qui incluent la carbamazépine, la phénytoïne, l'éthosuximide, les barbituriques et l'acide valproïque; les anticholinergiques regroupant la procyclidine et la benzotropine; le lithium; les benzodiazépines; les antidépresseurs et les hypnotiques.

Une fois les interactions potentielles identifiées à l'aide des références reconnues, nous avons vérifié si ces interactions s'étaient produites chez nos patients. À la fois pour le volet prospectif et le volet rétrospectif, les signes et symptômes des patients ont été recueillis au moment où chaque interaction potentielle était identifiée, c'est-à-dire au moment de l'ajout ou du retrait du médicament précipitant. Les signes et symptômes recherchés correspondaient à ceux rapportés dans la littérature pour chaque interaction potentielle identifiée. Pour le volet prospectif, le suivi du patient au cours des tournées médicales nous permettait de recueillir les informations recherchées. Pour le volet rétrospectif, ces données étaient recueillies à l'aide du dossier médical, tenu à jour quotidiennement par la personne soignant. Toutes les informations étaient confirmées par une consultation avec le personnel médical ou infirmier. De plus, nous récoltions les résultats des concentrations plasmatiques du médicament objet, mesurées avant et après l'ajout du médicament précipi-

pitant, lorsque ceux-ci étaient disponibles. Ceci nous permettait d'évaluer les variations de concentrations du médicament impliqué dans l'interaction. Les analyses de concentrations plasmatiques médicamenteuses disponibles au C.H. Rivière-des-Prairies sont les suivantes: acide valproïque, carbamazépine, éthosuximide, phénobarbital, phénytoïne, primidone, clonazépam, nitrazépam, digoxine, théophylline, désipramine, imipramine, nortriptyline et lithium.

En résumé, nous avons d'abord identifié toutes les interactions potentielles chez ce groupe de patients à l'aide de références reconnues et nous les avons classifiées en interactions majeures, modérées ou mineures. Puis nous avons déterminé si chacune de ces interactions potentielles s'était produite en utilisant les signes et symptômes du patient ainsi que les concentrations plasmatiques des médicaments.

RÉSULTATS

Nous avons étudié un total de 91 patients. Ceux-ci se répartissent sur huit unités avec en moyenne 11 patients par groupe. Leur âge moyen est de 29,8 ans (écart: 19 à 47). Comme pathologie psychiatrique, cinquante-sept pour cent (57%) des patients étudiés souffrent de troubles globaux de développement (autisme). Les autres patients présentent des troubles de comportement (29%), de la schizophrénie (7%), des maladies affectives bipolaires (7%) et des dépressions (2%). Cet échantillon reproduit de près les caractéristiques de l'ensemble des patients et représente 28% de la clientèle totale de 322 patients (Tableau I).

Après l'analyse des dossiers, on remarque que 73 patients présentent au moins une interaction potentielle, soit 80% de la population étudiée. Le nombre de médicaments prescrits varie de 0 (2 patients) à 11 médicaments (1 patient). La

moyenne du nombre de médicaments prescrits est de 5,0 par patient. Quarante cent cinquante-deux (452) médicaments ont été prescrits pour les 91 patients dont 388 (86%) sont des médicaments du S.N.C. et

87 (19%) ont été prescrits au besoin (Tableau II).

Au total, 214 interactions potentielles ont été identifiées pour une moyenne de 2,4 interactions potentielles par patient. L'incidence des

Tableau I: Données démographiques

	Échantillon	Population
Nombre de patients	91	322
Diagnostic psychiatrique	57% Troubles globaux de développement 27% Troubles de comportement 7% Maladies affectives bipolaires 7% Schizophrénie 2% Dépressions	63% Troubles globaux de développement 24% Troubles de comportement 10% Maladies affectives 3% Autres
Âge moyen	30 ans	31 ans
Sexe	76% Hommes 24% Femmes	67% Hommes 33% Femmes

Tableau II: Fréquence des médicaments prescrits

Neuroleptiques	Fréquence	Antiparkinsonniens/ antihistaminiques	Fréquence
halopéridol	44	procyclidine	57
méthotréméprazine	27	diphehydramine	23
loxapine	15	benztropine	7
thioridazine	12		
pimozide	4	Anticonvulsivants	
trifluopérazine	3	carbamazépine	39
chlorpromazine	2	phénobarbital	14
pipothiazine	1	phénytoïne	6
péricyazine	1	divalproex	4
prométhazine	1	acide valproïque	2
		éthosuximide	1
Antidépresseurs		primidone	1
amitriptyline	3		
imipramine	2	Benzodiazépines	
clomipramine	1	clonazépam	36
désipramine	1	lorazépam	34
		flurazépam	7
Antimaniaques		clobazam	4
lithium	13	diazépam	3
		nitrazépam	1
Hypnotiques			
hydrate de chloral	23	AINS	
		naproxène	6
Autres		ibuprofène	3
contraceptif oral	9	acide acétyl salicylique	1
acétaminophène	5		
dextrométhorphan	3	Laxatifs	
acide folique	3	psyllium	13
médroxyprogestérone	2	docusate de sodium	1
ranitidine	1		
anatoxine tétanique	1	Antibiotiques	
metformine	1	érythromycine	4
chlorpropamide	1	amoxicilline	2
multivitamines	1		
propranolol	1		
sulfate ferreux	1		
théophylline	1		

interactions potentielles augmente avec le nombre de médicaments prescrits (Figure 1). Nous retrouvons au moins une interaction potentielle lorsqu'un patient de notre échantillon reçoit huit médicaments ou plus (Figure 2). Sur les 214 interactions potentielles identifiées, 122 se classent comme mineures (57%), 90 modérées (42%) et 2 majeures (1%).

L'interaction potentielle la plus fréquemment identifiée est l'association halopéridol-procyclidine et constitue 17,3% de l'ensemble des interactions potentielles. Elle se produit chez 41% des patients étudiés. L'association clonazépam-carbamazépine vient en second lieu et compte pour 9,3% des interactions potentielles, puis vient l'interaction de l'halopéridol avec la carbamazépine qui représente 7,9% des interactions potentielles (Tableau III). Si on regroupe les interactions potentielles par classe, l'association des neuroleptiques avec les anticholinergiques représente 30% des interactions potentielles, les neuroleptiques associés aux anticonvulsivants, 15,4% et l'association benzodiazépines-anticonvulsivants, 15,0% (voir Tableau IV).

Après l'étude des 214 interactions potentielles, onze ont été considérées produites, soit 5,1% des interactions potentielles. De ce nombre, trois interactions se sont vérifiées à l'aide des concentrations plasmatiques seulement, deux ont été confirmées par les concentrations plasmatiques ainsi que les signes et symptômes et finalement six ont été détectées à l'aide des signes et symptômes seulement (voir Tableau V).

DISCUSSION

Incidence des interactions

Selon cette étude, 80% des patients de l'échantillon présentent au moins

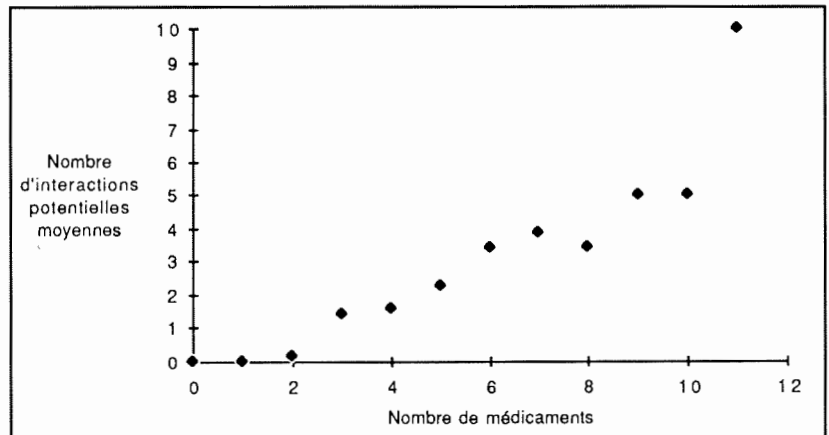


Figure 1: Graphe des interactions potentielles moyennes en fonction du nombre de médicaments.

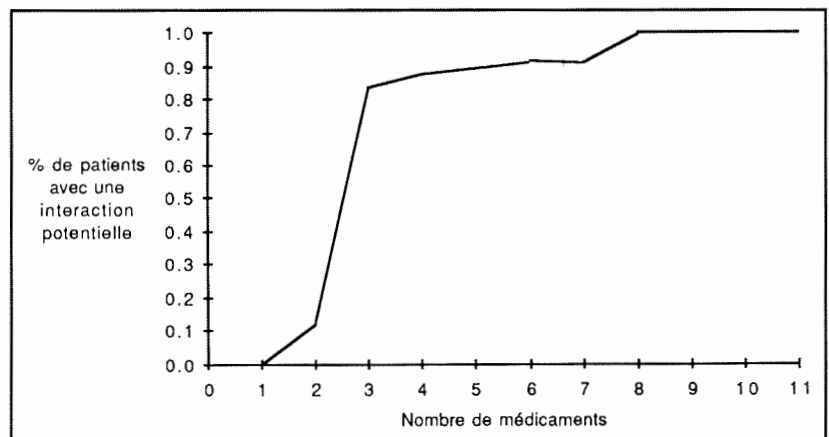


Figure 2: Graphe du pourcentage de patients avec une interaction potentielle en fonction du nombre de médicaments.

une interaction potentielle. Ce résultat est très élevé comparativement aux autres études de méthodologie semblable portant sur le sujet. Kurfees et Dotson⁵ ont obtenu une incidence de 42% chez des personnes âgées hospitalisées et Durrence et al.⁶ une incidence de 17% chez des patients hospitalisés en chirurgie. Mitchell et al.⁷ dans une étude prospective chez des malades ambulatoires, obtiennent une incidence de 24%. La moyenne du nombre de médicaments prescrits chez nos patients est également élevée (5,0/patients) et pourrait expliquer en partie le fort taux d'interactions potentielles. Kurfees et Dotson⁵ obtiennent une moyenne de 4,1 médicaments prescrits par

patient et Mitchell et al.⁶ rapportent une moyenne de 2,78. L'incidence des interactions potentielles de cette étude est également élevée, soit 2,14 interactions potentielles par patient alors que les autres auteurs rapportent des valeurs plus faibles (Kurfees et Dotson⁵ obtiennent 1,07, Mitchell et al.⁶ 0,34, Haumschild et coll.⁸ 1,08 et Puckett et Visconti⁹ 0,07). Cette forte incidence pourrait s'expliquer par le fait que la majorité des interactions potentielles porte sur les médicaments du S.N.C. entre eux. En effet, 188 interactions potentielles sur 214 impliquent deux médicaments utilisés dans le traitement psychiatrique. L'incidence des interactions potentielles majeures est assez fai-

Tableau III: Principales interactions potentielles

Médicaments	Nombre d'interactions potentielles	% d'interactions potentielles	% de patients	Caractérisation ³	Conséquences cliniques possibles ¹
halopéridol procyclidine	37	17,3%	40,7%	mineure	Aggravation des épisodes schizophréniques et diminution de la concentration d'halopéridol.
clonazépam carbamazépine	20	9,3%	22,0%	mineure	Diminution de la concentration du clonazépam sans aucun échec thérapeutique identifié.
halopéridol carbamazépine	17	7,9%	18,7%	modérée	Diminution de l'effet thérapeutique de l'halopéridol.
méthotriméprazine procyclidine	13	6,1%	14,3%	modérée	Diminution de l'efficacité antipsychotique de la méthotriméprazine.
halopéridol phénobarbital	9	4,2%	10,0%	modérée	Diminution de la concentration plasmatique de l'halopéridol par le phénobarbital.
lithium carbamazépine	9	4,2%	10,0%	modérée	Production de neurotoxicité.
carbamazépine phénobarbital	9	4,2%	10,0%	mineure	Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine avec possibilité de perte d'efficacité.
halopéridol lithium	5	2,3%	5,5%	modérée	Altération de la conscience, encéphalopathie, symptômes extrapyramidaux, fièvre, leucocytose et augmentation de la concentration des enzymes.
carbamazépine phénytoïne	5	2,3%	5,5%	mineure	Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine par l'addition de la phénytoïne.
Phénobarbital phénytoïne	5	2,3%	5,5%	modérée	Augmentation possible de la concentration plasmatique du phénobarbital par l'addition de la phénytoïne.
phénytoïne lorazépam	5	2,3%	5,5%	mineure	Augmentation possible de la concentration plasmatique de la phénytoïne et production de toxicité.

ble (1%) comparativement aux autres études où Mitchell et al.⁶ observent qu'elles constituent 5% des interactions potentielles, et Haumschild et al.⁸ 4,3%. Les études de Kurfees et Dotson⁵ et Durrence et al.⁷ rapportent un pourcentage d'interactions majeures de 27% et de 29,8%, respectivement. Selon notre étude, bien que l'incidence des interactions potentielles en milieu psychiatrique soit plus élevée que dans les autres milieux hospitaliers étudiés, leur sévérité semble moindre. On note que le seuil de médicaments auquel tous les patients présentent au moins une interaction potentielle (8 médicaments) est semblable à celui de Mitchell et coll.⁶ (9 médicaments). On remarque aussi qu'à partir de 3 médicaments, plus de 80% des pa-

tients présentent au moins une interaction médicamenteuse potentielle (voir Figure 2). Ceci peut signifier que les médicaments prescrits aux patients psychiatriques sont potentiellement plus susceptibles d'interagir entre eux que les médicaments prescrits à d'autres groupes de patients. La vigilance des professionnels de la santé se doit alors d'être accrue chez les patients psychiatriques afin d'éviter autant que possible les interactions néfastes.

Interactions potentielles fréquentes

L'interaction potentielle la plus fréquemment rencontrée au cours de l'étude demeure l'association des neuroleptiques avec les anticholinergiques que l'on retrouve chez

plus de la moitié des patients étudiés, soit 54% (49 patients). Bien que les volumes de références¹⁻⁴ classifient cette association comme une interaction médicamenteuse, on peut considérer cette combinaison comme étant une association souvent mal utilisée. Des 63 patients recevant au moins un neuroleptique, 34 d'entre eux (54%) reçoivent cette association depuis plus de six mois sans que des épisodes d'effets extrapyramidaux n'aient été signalés. La durée moyenne de l'association est de 4,1 ans. Cinq patients reçoivent cette association depuis plus de dix ans. Une étude effectuée en milieu psychiatrique rapporte que 50 à 55% des patients traités aux neuroleptiques reçoivent des anticholinergiques, dont plusieurs depuis plus d'un an.¹⁰

Tableau IV: Répartition des interactions potentielles par classe

Médicaments	Nombre d'interactions potentielles (%)	Nombre de patients (%)
neuroleptiques anticholinergiques	64 (29,9%)	49 (53,8%)
neuroleptiques anticonvulsivants	33 (15,4%)	20 (22,0%)
benzodiazépines anticonvulsivants	32 (15,0%)	27 (29,7%)
anticonvulsivants anticonvulsivants	26 (12,1%)	15 (16,5%)
neuroleptiques lithium	10 (4,7%)	9 (9,9%)
lithium anticonvulsivants	10 (4,7%)	9 (9,9%)
neuroleptiques neuroleptiques	4 (1,9%)	4 (4,4%)
antidépresseurs neuroleptiques	3 (1,4%)	2 (2,2%)
benzodiazépines neuroleptiques	2 (0,9%)	2 (2,2%)
antidépresseurs lithium	2 (0,9%)	2 (2,2%)
benzodiazépines benzodiazépines	1 (0,5%)	1 (1,1%)
lithium benzodiazépines	1 (0,5%)	1 (1,1%)
Médicaments autre que du S.N.C.	26 (12,1%)	12 (13,2%)

Tableau V: Interactions produites

Médicaments impliqués	Prévalence	Conséquences cliniques observées
lithium-carbamazépine	4	Démarche titubante, léthargie, somnolence, ataxie et agitation.
carbamazépine-clobazam	2	Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine de 15%.
halopéridol-lithium	2	Hyperthermie (39,8°C) durant 5 jours, augmentation de la concentration de l'AST de 38,9% à 130%, perte d'équilibre, somnolence, et augmentation de la concentration de la LDH de 105%.
carbamazépine-érythromycine	2	Augmentation de la concentration plasmatique de la carbamazépine de 23%, faciès figé et pâle, yeux hagards et pupilles dilatées, bradycardie, somnolence, rigidité des membres et du cou, faiblesse, vomissements.
thioridazine-phénobarbital	1	Diminution de la concentration plasmatique du phénobarbital de 47%.

Il est bien connu que les neuroleptiques peuvent produire des symptômes extrapyramidaux comme la dystonie aiguë, l'akathisie et le pseudoparkinsonisme (akinésie, rigidité et tremblement). L'arrêt du traitement résulte presque toujours en une disparition de ces symptômes après quelques jours. De même, la réduction des doses de neuroleptiques et parfois le changement de médicament peuvent parfois suffire à leur disparition.

L'usage concomitant des anticholinergiques permet de réduire efficacement les symptômes extrapyramidaux induits par les neuroleptiques.^{11,12,13,14,15} Cependant, plusieurs études suggèrent qu'il n'est pas recommandé d'administrer l'association neuroleptiques-anticholinergiques de façon chronique.^{15,16,17,18,19} Les arguments contre l'utilisation des anticholinergiques à long terme sont les suivants: a) l'apparition d'effets indésirables sérieux tels la rétention urinaire, la paralysie de l'iléus, l'altération de la mémoire et le développement d'épisodes d'hyperthermie; b) le risque d'abus et de toxicité; c) la prévention contre les effets extrapyramidaux non nécessaire chez plusieurs patients.

Bien que les anticholinergiques puissent exacerber les symptômes de la dyskinésie tardive, il n'a pas été clairement démontré que ceux-ci augmentent les risques de développer cette condition.^{16,19,20} De même, la diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des neuroleptiques due à l'ajout des anticholinergiques demeure un sujet controversé. Certaines études constatent une diminution de concentrations plasmatiques et d'efficacité des neuroleptiques,^{21,22} alors que d'autres n'observent aucun changement ou même une amélioration des symptômes psychotiques.^{14,23,24}

Le traitement prophylactique aux anticholinergiques est justifié si le patient présente certains facteurs de risque de développer des symptômes extrapyramidaux, comme l'histoire antérieure, le sexe masculin, le jeune âge et l'emploi de neuroleptiques puissants et à fortes doses.^{12,13,16,25} La prévention des symptômes extrapyramidaux est très importante afin d'optimiser la fidélité et ainsi le succès du traitement des patients psychotiques. Selon une étude, 89% des patients non fidèles ont expérimentés des symptômes extrapyramidaux comparativement à 20% des patients fidèles.²⁶

S'il est clair qu'après trois mois de traitement prophylactique la grande majorité des patients n'ont plus besoin d'anticholinergiques,¹⁷ la durée du traitement prophylactique est cependant bien controversée. Néanmoins, des études récentes suggèrent un traitement prophylactique de 7 à 28 jours.^{11,12}

Ainsi, les doses d'anticholinergiques devraient être graduellement réduite après trois mois de traitement. Si aucun symptôme extrapyramidal ne réapparaît, le médicament devrait alors être cessé.²⁵

Au sujet des autres interactions potentielles fréquentes, notons que l'association clonazépam-carbamazépine a été identifiée chez 22% des patients. Cette interaction est cependant mineure et ne nécessite habituellement pas d'ajustement de dose.

Dans plusieurs cas, l'apparition d'une interaction n'a pu être vérifiée à cause de la non-détermination des concentrations plasmatiques du médicament objet avant et après l'ajout d'un agent susceptible de causer une interaction. Cette étude effectuée de façon rétrospective chez la majorité des patients ne pouvait tenir compte que des paramètres habituellement détermi-

nés au cours d'une thérapie usuelle. Par exemple, dans les cas d'interactions mineures, la détermination des concentrations plasmatiques n'était habituellement pas effectuée puisqu'elle n'est pas nécessaire.

Chez quelques patients suivis prospectivement, nous avons fait des demandes de prélèvements sanguins afin de déterminer les concentrations plasmatiques de médicaments impliqués dans une interaction. Notons aussi que les interactions qui impliquent des modifications de concentrations de médicaments qui ne sont pas mesurés de façon usuelle en clinique (ex.: neuroleptiques) ne pouvaient être vérifiées dans cette étude. Pour toutes ces raisons, dans 42 cas, il n'a pas été possible de déterminer si les interactions s'étaient produites.

Interactions observées

En comparant nos résultats à ceux rapportés dans la littérature, on note que pour l'association carbamazépine-clobazam, Schimdt et al.²⁷ obtiennent une diminution des concentrations plasmatiques de la carbamazépine de l'ordre de 14% auprès de leurs patients comparativement à des diminutions de 14,3% et 15% chez nos patients (Tableau V).

Pour l'interaction lithium-carbamazépine, Ghose et al.²⁸ décrivent sensiblement les mêmes symptômes que ceux que nous avons observés chez nos patients, soit de l'ataxie, des vertiges, de l'agitation et de la confusion (Tableau V). D'autres auteurs rapportent chez une patiente l'apparition de signes sévères de neurotoxicité caractérisés par une démarche chancelante, des tremblements généralisés du tronc, de l'ataxie et du nystagmus horizontal.²⁹ De plus, dans ce cas, les concentrations plasmatiques de lithium et de

carbamazépine sont demeurés dans les limites thérapeutiques.

En ce qui concerne l'association du lithium avec l'halopéridol, Spring et al.³⁰ décrivent le cas d'un patient qui a développé des signes d'hyperthermie (jusqu'à 40°C), de la rigidité musculaire, du mutisme et de la dyskinésie tardive. Cohen et Cohen³¹ rapportent le cas de quatre patients ayant développés des signes de toxicité dûs à la prise concomitante de lithium et d'halopéridol. Dans un des cas, la patiente est devenue confuse, tremblante, faible, léthargique avec un faciès immobile et a développé de la sialorrhée. Sa température corporelle s'est élevée jusqu'à 40,4°C, et la concentration de ses enzymes (CK, LD et AST) ont aussi augmenté. Ces signes et symptômes s'apparentent de près à ceux observés chez les patients de notre étude (Tableau V).

Alors que l'interaction thioridazine-phénobarbital s'est manifestée par une diminution de 47% de la concentration du phénobarbital plasmatique dans notre échantillon, Gay et al.³² ont observés une diminution de 25% suite à l'ajout de la thioridazine.

En ce qui concerne l'interaction carbamazépine-érythromycine, classifiée interaction majeure, plusieurs autres cas ont été rapportés dans la littérature.^{33,34,35,36} Les auteurs décrivent une augmentation de la concentration plasmatique de la carbamazépine et, dans certains cas, des symptômes d'intoxication à la carbamazépine tels l'ataxie, des vertiges, la somnolence, la léthargie, la confusion, des troubles de vision, des nausées et vomissements et du nystagmus. Dans notre étude, les patients ont développé des symptômes semblables lors de l'association de ces deux médicaments (Tableau V). Une étude menée par Wong³⁷ sur la

cinétique de la carbamazépine en présence de l'érythromycine a démontré que l'élimination de la carbamazépine était diminuée par compétition enzymatique au niveau du cytochrome P-450, ce qui peut résulter en une rapide intoxication due à l'élévation de la concentration plasmatique de la carbamazépine.

Dans notre étude, les interactions potentielles majeures se sont réduites à l'association carbamazépine-érythromycine qui fut observée à deux reprises. Il s'agit d'une interaction sévère qui peut rapidement induire une intoxication chez les patients soumis à cette association. Dans les deux cas d'exposition aux deux agents pharmacologiques, les effets néfastes de l'association se sont produits. Il est facile et raisonnable d'éviter cette association en utilisant un autre antibiotique ou sinon de déterminer régulièrement la concentration plasmatique de la carbamazépine et d'observer attentivement le patient afin de détecter rapidement les moindres signes et symptômes d'intoxication. On peut également considérer une diminution de la dose de carbamazépine durant le traitement à l'érythromycine.

En conclusion, les résultats de l'étude démontrent que la population psychiatrique présente un potentiel élevé d'interactions médicamenteuses. Par contre, l'incidence des interactions majeures demeure faible. Chez le groupe de patients étudiés, l'association des neuroleptiques avec les anticholinergiques était responsable du plus haut pourcentage d'interactions potentielles. Dans notre échantillon, seule l'association carbamazépine-érythromycine a engendré des interactions majeures. On remarque aussi que les neuroleptiques et les anticonvulsivants sont impliqués, respectivement, dans 54% et 47% des inter-

actions totales. La carbamazépine, la phénytoïne, le phénobarbital et le lithium sont les médicaments les plus susceptibles d'engendrer des interactions majeures et modérées. Une attention particulière est alors recommandée lorsque ces médicaments se trouvent prescrits aux patients. Afin de prévenir les complications induites par des interactions, il est recommandé d'effectuer un monitoring étroit lors de l'ajout ou du retrait d'un médicament impliqué dans une interaction médicamenteuse, d'effectuer un monitoring des signes et symptômes susceptibles d'apparaître chez le patient, et de mesurer les concentrations plasmatiques du médicament objet avant et après la prise du médicament précipitant pour les anticonvulsivants et le lithium (ou pour tout médicament à index thérapeutique étroit). ☒

RÉFÉRENCES

1. Tatro DS. Drug Interaction Facts. St-Louis: Facts and Comparisons Division, J.B. Lippincott Co., 1988; 769.
2. Hansten PD. Drug Interactions Decision Support Tables. 1st ed. Spokane, WA: Applied Therapeutics, 1987; 152.
3. Hansten PD, Horn JR. Drug Interactions. 6th ed. Vancouver, WA: Applied Therapeutics, 1990; 631.
4. Drugdex. Drug Evaluation Monographs. Micromedex Inc., 1991, vol. 68, exp. 5/31/91.
5. Kurfees, JF, Dotson RL. Drug interactions in the elderly. *J Fam Pract* 1987; 25:477-88.
6. Durrence CW, Dipiro JT, May R, et al. Potential drug interactions in surgical patients. *Am J Hosp Pharm* 1985; 42:1553-6.
7. Mitchell GW, Stanaszek WF, Nichols NB. Documenting drug-drug interactions in ambulatory patients. *Am J Hosp Pharm* 1979; 36:653-7.
8. Haumschild MJ, Ward ES, Bishop JM, et al. Pharmacy based computer system for monitoring and reporting drug interactions. *Am J Hosp Pharm* 1987; 44:345-8.
9. Puckett WH, Visconti JA. An epidemiological study of the clinical significance of drug-drug interactions in a private community hospital. *Am J Hosp Pharm* 1971; 28:247-53.
10. Clarke AF, Holden NL. The persistence of prescribing habits: A survey and follow-up of prescribing to chronic hospital in-patients. *Br J Psychiatry* 1987; 150:88-91.
11. Manos N, Lavrentiadis G, Gkiouzevas J. Evaluation of the need for prophylactic antiparkinsonian medication in psychotic patients treated with neuroleptics. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:114-6.
12. Winslow RS, Stillner V, Coons DF, et al. Prevention of acute dystonic reactions in patients beginning high-potency neuroleptics. *Am J Psychiatry* 1986; 143:706-10.
13. Keepers GA, Casey DE. Use of neuroleptic-induced extrapyramidal symptoms to predict future vulnerability to side effects. *Am J Psychiatry* 1991; 148:85-9.
14. Goff DC, Arana GW, Greenblatt DJ, et al. The effect of benzotropine on haloperidol-induced dystonia, clinical efficacy and pharmacokinetics. A prospective, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 1991; 11:106-12.
15. Perényi A, Goswami U, Frecska E, et al. A pilot study of prophylactic antiparkinsonian treatment during neuroleptic therapy. *Psychopharmacology* 1989; 22:108-10.
16. Boodhoo JA, Sandler M. Anticholinergic antiparkinsonian drugs in psychiatry. *Br J Hosp Med* 1991; 46:167-69.
17. Klett CJ, Point P, Caffey E. Evaluating the long-term need for antiparkinson drugs by chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1972; 26:374-79.
18. Comaty JE, Janicak PG, Rajaratnam J, et al. Is maintenance antiparkinsonian treatment necessary? *Psychopharmacol Bull* 1990; 26:267-70.
19. World Health Organization. Prophylactic use of anticholinergics in patients on long-term neuroleptic treatment. *Br J Psychiatry* 1990; 156:412.
20. American Psychiatric Association. Task force on tardive dyskinesia.

- Tardive dyskinesia: A Task force report. 1992 Washington DC.
21. Gautier J, Jus A, Villeneuve A, et al. Influence of the antiparkinsonian drugs on the plasma level of neuroleptics. *Biol Psychiatry* 1977; 12:389-99.
 22. Johnstone EC, Crowe TJ, Ferrier IN, et al. Adverse effects of anticholinergic medication on positive schizophrenic symptoms. *Psychiatry Med* 1983; 12:513-27.
 23. Manos N, Gkiouzevas J, Logothetis J. The need for continuous use of antiparkinsonian medication with chronic schizophrenic patients receiving long-term neuroleptic therapy. *Am J Psychiatry* 1981; 138:184-8.
 24. Simpson GM, Cooper TB, Bark N, et al. Effect of antiparkinsonian medication on plasma level of chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:205-8.
 25. Stimmel GL. Schizophrenia In: Herfindal ET, Gourley DR, Hart LL, eds. *Clinical pharmacy and therapeutics*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins; 1992:944-56.
 26. Van Putten T. Why do schizophrenic patients refuse to take their drugs? *Arch Gen Psychiatry* 1974; 31:67-72.
 27. Schmidt D, Rohde M, Wolf P, et al. Clobazam for refractory focal epilepsy. *Arch Neurol* 1986; 43:824-6.
 28. Ghose K. Interaction between lithium and carbamazepine. *Br Med J* 1980; 280:1122.
 29. Chaudhry RP, Waters BGH. Lithium and carbamazepine interaction possible neurotoxicity. *J Clin Psychiatry*. 1983; 44:30.
 30. Spring G, Frankel M. New date on lithium and haloperidol incompatibility. *Am J Psychiatry* 1981; 138:818-21.
 31. Cohen WJ, Cohen NH. Lithium carbonate, haloperidol, and irreversible brain damage. *JAMA* 1974; 230:1283-7.
 32. Gay PE, Madsen JA. Interaction between phenobarbital and thioridazine. *Neurology* 1983; 33:1631-2.
 33. Wroblewski BA, Singer WD, Whyte J. Carbamazepine-erythromycin interaction. *JAMA* 1986; 255:1165-7.
 34. Carranco E, Kareus J, Co S, et al. Carbamazepine toxicity induced by concurrent erythromycin therapy. *Arch Neurol* 1985; 42:187-8.
 35. Zitelli BJ, Howrie DL, Altman H, et al. Erythromycin-induced drug interactions. *Clin Ped* 1987; 26:117-9.
 36. Berrettini WH. A Case of erythromycin-induced carbamazepine toxicity. *J Clin Psychiatry* 1986; 47:147.
 37. Wong YY, Ludden TM, Bell RD. Effect of erythromycin on carbamazepine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33:460-3.