

Interactions médicamenteuses et cytochromes P450

Les interactions médicamenteuses constituent une source majeure d'accidents ou d'échecs thérapeutiques, particulièrement en cas de polymédication. Une étude a illustré ce phénomène en évaluant les interactions médicamenteuses chez 1000 patients gériatriques hospitalisés consécutivement (1). Les patients recevaient en moyenne 5,1 médicaments, 60% étaient exposés à une ou plusieurs interactions potentielles et 15% ont souffert d'effets indésirables cliniquement significatifs. D'autres études ont confirmé l'importance des interactions médicamenteuses à l'origine d'hospitalisations (2).

Les mécanismes d'origine pharmacocinétique pouvant induire des interactions médicamenteuses sont les plus difficiles à prédire par le clinicien, à l'opposé des interactions pharmacodynamiques que l'on peut anticiper sur la base de l'action pharmacologique des médicaments administrés. Au cours des différentes phases de la cinétique médicamenteuse, le métabolisme, en particulier les biotransformations catalysées par les cytochromes P450, donnent lieu aux problèmes les plus importants, bien que dans certains cas des interactions significatives se manifestent au niveau de l'absorption intestinale ou de l'excrétion rénale.

Les cytochromes P450

Seule une douzaine des 50 isoformes de cytochromes P450 actuellement identifiées chez l'homme (3,4) est impliquée dans le métabolisme des médicaments (5-7).

La relative abondance des cytochromes P450 dans le foie varie, allant d'environ 30% pour le CYP3A4 à 1-2 % pour le CYP2D6 (8). Sur le plan fonctionnel, le

CYP3A4 est responsable d'environ 50% et le CYP 2D6 de 30% du métabolisme des médicaments (9). Le CYP2C9 participe quant à lui à environ 10%, dont celui des AINS et des anticoagulants oraux. D'autres cytochromes (CYP1A2, 2B6, 2C19 et 2E1) jouent un rôle significatif pour certaines classes thérapeutiques (10).

En général, on observe une large variabilité interindividuelle dans le niveau d'expression des cytochromes P450, même en l'absence d'inhibiteurs ou d'inducteurs enzymatiques (7). Rappelons que certains isoenzymes font l'objet d'un polymorphisme génétique. Ainsi, environ 7% de la population caucasienne sont déficients en CYP2D6 et en conséquence métabolisent lentement les substrats de cet enzyme; à l'opposé, 5% possèdent un phénotype de métaboliseur ultrarapide à la suite d'une amplification génétique (11). 2 % des européens et environ 20% des asiatiques sont des métaboliseurs lents du CYP2C19 (12). L'activité du CYP2C9 est aussi gouvernée par le génotype (trois allèles différents).

Les interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes P450 résultent de l'administration concomitante d'une substance métabolisée par un isoenzyme et d'une autre qui emprunte la même voie métabolique, l'inhibe ou au contraire l'induit. Afin d'anticiper les risques, il est indispensable de déterminer pour chaque substance: 1) l'(es) isoenzyme(s) responsable(s) de la formation de ses principaux métabolites et 2) son potentiel inhibiteur et inducteur envers les principaux isoenzymes. Les outils d'étude in vitro (hépatocytes, microsomes hépatiques, système d'expression) sont extrêmement utiles dans ce travail de cartographie, qui permet d'attribuer à chaque iso-

forme un certain nombre de substrats, d'inhibiteurs et d'inducteurs.

Tables des interactions possibles

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des cytochromes P450 les plus significatifs en clinique sont regroupés dans les 3 tableaux présentés. Ils constituent une mise à jour des versions publiées précédemment (13-15), qui prend en compte les principales données nouvelles.

Ces tableaux, construits à partir de données générées in vitro et in vivo, résument une information ni complète, ni absolue; ils doivent être compris comme une interprétation synthétique, un outil pratique d'élaboration de raisonnements qualitatifs pour le prescripteur. Ils visent surtout à signaler la survenue de possibles interactions. Ils pourront inciter le prescripteur à modifier de cas en cas le choix d'un médicament ou sa posologie, voire simplement à intensifier le suivi d'un traitement.

Tout comme la précédente, la présente version introduit des nuances, qui se manifestent par l'utilisation de deux teintes différentes: une case foncée signifie la présence d'une voie métabolique majeure, respectivement d'une inhibition ou d'une induction puissante, tandis qu'une case claire indique une voie métabolique mineure, respectivement une inhibition ou une induction modérée. Cette information doit conduire le praticien à des raisonnements semi-quantitatifs, tout en gardant une certaine prudence dans l'interprétation, compte tenu de l'importante variabilité interindividuelle. La nouvelle version introduit le CYP2B6.

Exemples pratiques

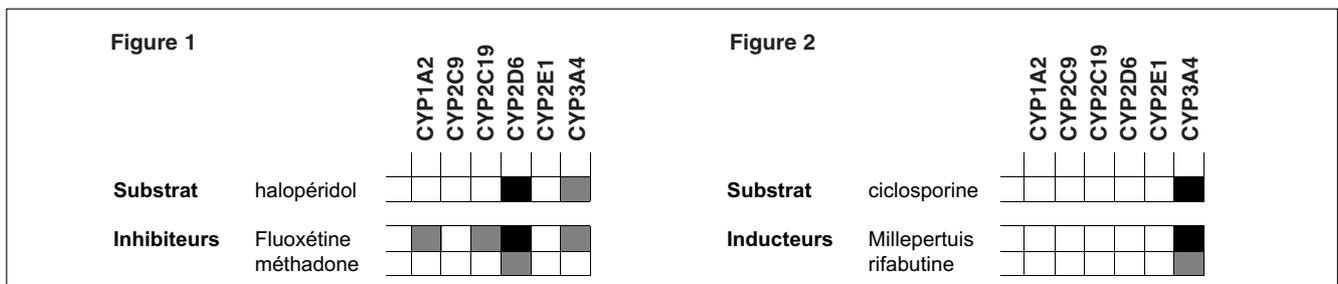
Voici deux exemples pratiques simples qui illustrent les raisonnements pouvant être effectués à partir des tableaux de cases.

L'**halopéridol** est un neuroleptique dont l'élimination dépend principalement du CYP2D6 et secondairement du CYP3A4. La **fluoxétine** est un inhibiteur puissant du CYP2D6, tandis que l'activité des CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 est modérément bloquée. L'association de ces deux médicaments se traduira par une réduction marquée de l'élimination du neuroleptique, dont les doses devront être réduites, sous peine d'atteindre rapidement des taux plasmatiques toxiques. Lors de l'arrêt du traitement inhibiteur, les cytochromes P450 retrouveront leur fonctionnalité d'origine après l'élimination de la substance. Pour la fluoxétine, ce temps sera très long (plusieurs semaines), d'autant que son métabolite principal, la norfluoxétine, (demi-vie

200 h !) intervient également dans l'interaction. Contrairement à la fluoxétine, la **méthadone** inhibe modérément le CYP2D6; son association avec l'halopéridol conduira à un effet similaire, mais d'intensité plus faible (figure 1). La durée de l'inhibition dépend également de la réversibilité ou non de l'inhibition. La «demi-vie de synthèse» du CYP3A4 est de 8 heures. Lors d'une inhibition irréversible de l'enzyme, comme avec le jus de grapefruit, une nouvelle synthèse de protéines est nécessaire pour que l'activité du cytochrome revienne à la normale. Un intervalle d'un à trois jours entre l'ingestion de jus de grapefruit et la prise de médicament permet d'éviter une interaction (16).

Les interactions entre préparations phytothérapeutiques et allopathiques sont rarement évaluées, mais pourtant importantes. Le millepertuis en est un bon exemple. Il est de nos jours couramment prescrit ou utilisé en automédication pour le traitement des états dépressifs légers à modérés.

L'hyperforine, un des constituants du millepertuis possédant une activité antidépresseur, se lie à un récepteur nucléaire qui régule l'expression du CYP3A4, ce qui a pour effet d'induire l'activité enzymatique (17). Une vigilance particulière s'impose lors d'association de millepertuis avec des médicaments métabolisés par le CYP3A4, comme la **ciclosporine**, un immunosuppresseur dont l'élimination dépend fortement du CYP3A4. Une administration concomitante de **millepertuis** conduira à une métabolisation accrue de la ciclosporine, ce qui nécessitera des doses plus importantes pour éviter un rejet de greffe. L'arrêt du traitement phytothérapeutique sera accompagné d'un retour progressif de l'activité du CYP3A4 vers la normale. Les doses de ciclosporine devront alors être diminuées, sans quoi des concentrations toxiques seront rapidement atteintes. L'impact d'un inducteur modéré comme la **rifabutine** sera qualitativement identique, mais quantitativement plus faible (figure 2).



Que retenir?



La connaissance de la relation entre un médicament et les isoenzymes du cytochrome P450 (métabolisme, inhibition, induction) est à la base d'une anticipation correcte des interactions médicamenteuses. Les tableaux de cases sont des outils destinés à aider le clinicien dans ce travail. Une attitude prudente est cependant de rigueur dans l'interprétation, compte tenu de la large variabilité interindividuelle dans la pharmacoci-

nétique des médicaments et du manque d'exhaustivité des données publiées pour certaines substances.

Références :

1. Doucet. J Am Geriatr Soc 1996; 44: 944.
2. Jankel. Drug Saf 1993; 9: 51.
3. Nelson. Pharmacogenetics 1996; 6: 1.
4. <http://drnelson.utmem.edu/CytochromeP450.html>.
5. Guengerich. In Cytochrome P450, structure, mechanism and biochemistry, ed Ortiz de Montellano, Plenum Press, 1995; 473.
6. Gonzalez. TIPS 1992; 13 : 346.

7. Desmeules. In Oxford textbook of hepatology, 2nd ed, Oxford University Press, 1999; 145.
8. Pelkonen. Xenobiotica 1998; 28: 1203.
9. Guengerich. An.n Rev Pharmacol Toxicol 1999; 39 : 1.
10. Smith. Xenobiotica 1998; 28: 1095.
11. Kroemer. Life Sci 1995; 26: 2285.
12. Wilkinson. Pharmacol Ther 1989; 4 : 53.
13. Pharma-Flash 1997; 24: 9.
14. Bonnabry. Méd et hyg 1997; 55: 834.
15. Pharma-Flash 2000; 27 : 5.
16. Takanaga. Br J Clin Pharmacol 2000; 49 :49.
17. Moore. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97 : 7500.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES P450

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
aceclofénac								finastéride									pantoprazole						
acénocoumarol								flecainide									paracétamol						
acide méfénamique								flunitrazépam									paroxétine						
acide valproïque								fluoxétine									phénobarbital						
alfentanil								flurbiprofene									phénylbutazone						
alprazolam								flutamide									phénytoïne						
amiodarone								fluvastatine									pioglitazone						
amitriptyline								fluvoxamine									piroxicam						
amlodipine								galantamine									pravastatine						
amprénavir								gestodène									prednisolone						
atorvastatine								granisétron									proguanil						
bisoprolol								halofantrine									prométhazine						
bromocriptine								halopéridol									propafénone						
bupivacaïne								halothane									propofol						
buprénorphine								hydrocodone									propranolol						
bupropion								ibuprofène									quétiapine						
buspirone								ifosfamide									quinidine						
caféine								imatinib									quinine						
carbamazépine								imipramine									réboxétine						
célécoxibe								indinavir									répaglinide						
chlorpromazine								indométhacine									rifabutine						
chlorzoxazone								irbésartan									rispéridone						
ciclosporine								isradipine									ritonavir						
cisapride								itraconazole									rosiglitazone						
citalopram								kétoconazole									saquinavir						
clarithromycine								lansoprazole									sertraline						
clomipramine								lévomépromazine									sildénafil						
clonazépam								lidocaïne									simvastatine						
clopidogrel								lopinavir									sirolimus						
clozapine								loratadine									sufentanil						
cocaine								losartan									sulfaméthoxazole						
codéine								maprotiline									tacrolimus						
colchicine								medroxyprogest.									tamoxifen						
cortisol								méfloquine									tamsulosin						
cyclophosphamide								méloxicam									tégasérod						
dapsone								méthadone									tenoxicam						
delavirdine								methylprednisolone									terbinafine						
desogestrel								métoprolol									testosterone						
dexaméthasone								miansérine									THC						
dextrométhorphane								midazolam									theophylline						
diazépam								mifépristone (RU486)									thioridazine						
diclofénac								mirtazapine									timolol						
dihydrocodéine								moclobémide									toltérodine						
dihydroergotamine								montélukast									torasemide						
diltiazem								naproxène									tramadol						
dolasetron								natéglinide									trazodone						
donépézil								néfazodone									triazolam						
ecstasy (MDMA)								nelfinavir									trimipramine						
efavirenz								névirapine									tropisetron						
ergotamine								nifédipine									venlafaxine						
érythromycine								nimodipine									verapamil						
escitalopram								nisoldipine									vinblastine						
esomeprazole								nitrendipine									vincristine						
éthanol								noréthistérone									vindesine						
éthinyloestradiol								nortriptyline									warfarin						
ethosuximide								olanzapine									zafirlukast						
etoposide								oméprazole									zaleplon						
felbamate								ondansetron									zolmitriptan						
félodipine								oxybutinine									zopiclone						
fentanyl								oxycodone															
								paclitaxel															

Tableau 1. Substrats des cytochromes P450

voie métabolique majeure
voie métabolique mineure



	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	
acide valproïque																								
amiodarone																								
amprénavir																								
bupropion																								
célécoxibe																								
chardon marie (silibinine)																								
chloroquine																								
chlorpromazine																								
cimétidine																								
ciprofloxacine																								
citalopram																								
clarithromycine																								
clomipramine																								
clopidogrel																								
délavirdine																								
desogestrel																								
dihydratiazine																								
diltiazem																								
diphenhydramine																								
disulfiram																								
éfavirenz																								
érythromycine																								
ésoméprazole																								
éthinyloestradiol																								
felbamate																								
flécaïnone																								
fluconazole																								
fluoxétine																								
fluvastatine																								
fluvoxamine																								
gemfibrozil																								
gestodène																								
grapefruit																								
halofantrine																								
halopéridol																								
imatinib																								
indinavir																								
irbésartan																								
isoniazide																								
itraconazole																								
kétoconazole																								
lévomépromazine																								
losartan																								
méthadone																								
méthylprednisolone																								
métronidazole																								
miconazole																								
moclobémide																								
natéglidine																								
néfazodone																								
nelfinavir																								
nifédipine																								
nitrendipine																								
norfloxacine																								
oméprazole																								
paroxétine																								
phenylbutazone																								
phénytoïne																								
prométhazine																								
propafénone																								
quinidine																								
risperidone																								
ritonavir																								
rofécobibe																								
roxithromycine																								
saquinavir																								
sertraline																								
simvastatine																								
tacrolimus																								
terbinafine																								
thioridazine																								
topiramate																								
venlafaxine																								
vérapamil																								
zafirlukast																								

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450

inhibiteur puissant (noir)
inhibiteur modéré (gris)

	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4		1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	
aminogluthéthimide																								
amprénavir																								
carbamazépine																								
cyclophosphamide																								
dexaméthasone																								
éfavirenz																								
éthanol																								
felbamate																								
ifosfamide																								
isoniazide																								
lansoprazole																								
légumes (choux, brocolis)																								
meprobamate																								
millepertuis																								
névirapine																								
oméprazole																								
oxcarbazépine																								
phénobarbital																								
phénylbutazone																								
phénytoïne																								
primidone																								
rifabutine																								
rifampicine																								
ritonavir																								
tabac (goudrons)																								
topiramate																								

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450

inducteur puissant (noir)
inducteur modéré (gris)

Exemple 1: Inhibition

- La fluoxétine inhibe fortement et la méthadone modérément l'activité du CYP2D6.
- L'élimination des substrats du CYP2D6 est ralentie
 - fortement pour la fluoxétine, modérément pour la méthadone. L'impact réel dépendra:
 - de l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale;
 - des concentrations plasmatiques d'inhibiteur
 Ex: L'élimination de l'halopéridol sera ralentie, fortement par la fluoxétine, modérément par la méthadone, justifiant une adaptation posologique en conséquence.
- Si le traitement inhibiteur est stoppé, l'activité du CYP2D6 retourne à la normale après l'élimination de l'inhibiteur (4 demi-vies).

Exemple 2: Induction

- Le millepertuis induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. La rifabutine a un effet identique mais plus modéré.
- L'élimination des substrats du CYP3A4 est accélérée, fortement par le millepertuis, modérément par la rifabutine. Ex: Les doses de ciclosporine doivent être (fortement pour le millepertuis, modérément pour la rifabutine) augmentées pour éviter un rejet.
- Si le traitement inducteur est stoppé, l'activité du CYP3A4 retourne progressivement à la normale (< 2 semaines). Ex: Les doses de ciclosporine doivent être abaissées afin d'éviter d'atteindre des concentrations toxiques.

Service d'information sur les médicaments et Centre romand de pharmacovigil