

## Interactions médicamenteuses et cytochromes P450

Ce Pharma-flash a pour but d'actualiser les tableaux des interactions médicamenteuses et des cytochromes P450. Ces tableaux prédictifs permettent au praticien de développer un « raisonnement vigilant » et doivent être compris comme un outil pratique d'élaboration de raisonnements qualitatifs. Ils visent surtout à signaler de possibles interactions pharmacocinétiques. De cas en cas, ils incitent le prescripteur à modifier le choix ou la posologie d'un médicament, ou simplement à intensifier le suivi d'un traitement. Ils sont basés sur des données de la littérature qui regroupent des recherches *in vitro* et *in vivo* ainsi que des publications d'interactions observées en clinique. Le praticien doit se remémorer que ce secteur est en plein développement et que ces tableaux résument une information qui n'est ni complète, ni absolue.

### Les cytochromes P450

Les interactions non dépistées constituent une source majeure d'accidents ou d'échecs thérapeutiques, particulièrement en cas de polymédication. On peut anticiper certaines interactions dites pharmacodynamiques sur la base de l'action pharmacologique des médicaments. Elles sont en général plus faciles à prédire que celles d'origine pharmacocinétique.

Les recherches de ces dernières années ont amené une meilleure compréhension des systèmes enzymatiques qui influencent le devenir des médicaments dans l'organisme, ainsi que des polymorphismes génétiques qui permettent de mieux appréhender les variabilités interindividuelles.

Schématiquement, pour être éliminé de l'organisme, un médicament doit subir des transformations qui augmentent son hydrosolubilité. Il existe deux voies principales de métabolisation des médicaments facilitant leur élimination. Les cytochromes P450 contribuent au métabolisme oxydatif (phase I). Les réactions de phase II, elles, sont des conjugaisons par d'autres enzymes. Les cytochromes P450 constituent un système enzymatique qui métabolise plus de 80% des médicaments. Chaque médicament est transformé par des cytochromes qui lui sont propres.

On retrouve les cytochromes P450 principalement dans les hépatocytes mais également au niveau de l'intestin grêle, des reins, des poumons, du cerveau etc. L'étymologie remonte aux années 1960 et vient du fait que ces hémoprotéines (fer) absorbent la lumière de façon maximale à 450 nm (1).

Trois familles, et une douzaine de sous-familles, de cytochromes P450 actuellement identifiées chez l'homme (2) sont impliquées dans le métabolisme des médicaments (3-6).

Les interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes P450 résultent de l'administration concomitante d'une substance (appelée *substrat*, tableau I) métabolisée par une isoenzyme et d'une autre substance qui emprunte la même voie métabolique mais qui a, elle, la propriété d'inhiber l'isoenzyme ou au contraire de l'induire (tableau II et III). Les médicaments *substrats* deviennent donc les « victimes » des *inducteurs* ou des *inhibiteurs* et c'est l'effet thérapeutique augmenté ou diminué de la molécule « victime »

qui doit être surveillée. Il est par ailleurs possible que des interactions de compétition surviennent entre deux substrats du même isoenzyme mais elles sont moins bien documentées.

### Le polymorphisme génétique

On admet que la vitesse de transformation des molécules par les cytochromes est influencée par des facteurs génétiques. Les cytochromes de la famille 2 tels que le CYP2C9, 2C19 et 2D6 sont sujets à des polymorphismes et donc de bons exemples de l'influence de la génétique sur les concentrations et les effets des médicaments.

Selon le type de mutation, l'activité enzymatique se modifie et l'on peut établir une classification en fonction de l'activité enzymatique prédite. Ainsi, les mutations peuvent conduire aux phénotypes prédits de métaboliseurs lents ou normaux avec le cytochrome 2C9, alors que l'on identifie des métaboliseurs lents, intermédiaires, rapides ou ultra-rapides avec le CYP2D6. Les conséquences pharmacologiques dépendent de la substance impliquée : une molécule transformée en métabolite inactif verra son effet prolongé chez un métaboliseur lent, alors qu'un prémédicament, qui doit être métabolisé pour devenir actif, verra son effet retardé et/ou diminué chez le même métaboliseur lent. Il en est ainsi de la codéine, qui demande à être métabolisée en morphine pour exercer une activité pharmacologique : les métaboliseurs lents sont résistants à ses effets alors que les ultra-rapides du CYP2D6

subissent des effets marqués avec de très petites doses. Près de 10% de la population caucasienne sont déficients en CYP2D6 et métabolisent lentement les substrats de cet enzyme ; à l'opposé, environ 10% possèdent un phénotype de métaboliseur ultra-rapide à la suite d'une amplification génétique (7). Approximativement 2% des Européens, mais 20% des Asiatiques, sont des métaboliseurs lents du CYP2C19 (8) et, à l'autre extrême des métaboliseurs ultra-rapides du CYP2C19 ont été récemment documentés au sein d'une fraction non négligeable des populations asiatiques (9). Ces derniers pourraient montrer des résistances inhabituelles aux thérapeutiques impliquant des inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole ou certains antidépresseurs.

La variabilité de l'activité du CYP2C9 est également gouvernée par le génotype (trois allèles différents) et moins de 10% des Caucasiens ont une activité ralentie. Des tests génétiques sont disponibles et restent réservés à des situations cliniques où l'on observe une résistance ou des effets indésirables inattendus à des posologies usuelles.

### Tableaux des substrats, des inhibiteurs et des inducteurs

Les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs des cytochromes P450 les plus significatifs en clinique sont regroupés dans les 3 tableaux joints sur la carte plastifiée. Ils constituent une mise à jour des versions publiées précédemment (10-11).

L'utilisation de *deux teintes* différentes signale des nuances, une case **foncée** signifiant une voie métabolique majeure, une inhibition ou une induction puissante selon le tableau, une case **claire** indiquant une voie métabolique mineure, une inhibition ou une induction modérées. Nous attirons l'attention du lecteur au sujet de l'influence des polymorphismes génétiques sur les cytochromes 2C9, 2C19 et 2D6. Si le polymorphisme d'un individu est connu,

le tableau permet d'identifier les substrats qui seront concernés par son particularisme. Ainsi, un métaboliseur lent du CYP2C9 élimine plus lentement certains anticoagulants oraux (coumarines), antidiabétiques oraux (sulfamides), antiépileptiques (phénytoïne), analgésiques (AINS), ou antihypertenseurs (sartan).

Un *point d'exclamation* (!) signifie que la molécule est transformée en un métabolite actif potentiellement important pour l'effet de la substance et dont la demi-vie est parfois différente de celle de la molécule-mère.

### Comment utiliser les tables ?

1. Cherchez si les molécules prises par le patient (ou que vous souhaitez prescrire) se trouvent dans le tableau des inhibiteurs ou des inducteurs.
2. Si oui, vérifiez si les autres médicaments pris par le patient (ou que vous voulez prescrire) se trouvent dans le tableau des substrats.
3. Comparer les cases foncées et claires des molécules inhibitrices/inductrices à celles des molécules substrats.

Une interaction est possible lorsqu'une molécule substrat passe par le même isoenzyme qu'une molécule inhibitrice ou inductrice. L'interaction sera d'autant plus probable que les cases sont foncées ou que le substrat est métabolisé uniquement par le(s) cytochrome(s) commun(s).

Il est normal de trouver certaines molécules dans plusieurs tableaux. Une molécule inhibitrice peut également devenir une « victime » ou avoir un effet inhibiteur sur un cytochrome et inducteur sur un autre, le topi-

ramate par exemple.

Voici deux exemples de raisonnements à partir des tableaux.

1. La **fluvoxamine** est un antidépresseur de la classe des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ; elle est un inhibiteur puissant du CYP1A2, 2C9 et 2C19 et modéré des CYP2D6 et 3A4. La **tizanidine** est un analgésique myorelaxant dont l'élimination dépend principalement du CYP1A2. L'association de ces deux médicaments se traduira par une réduction marquée de l'élimination de la tizanidine, dont les doses devront être réduites sous peine de taux plasmatiques toxiques, de sédation, et d'hypotension marquées (12-13). A l'arrêt du traitement par un inhibiteur, les cytochromes retrouvent leur fonctionnalité d'origine après l'élimination de cette substance. Pour la fluvoxamine, le temps nécessaire à cela est de quelques jours et reflète la demi-vie de la molécule. Pour la fluoxétine, un autre antidépresseur, il faut plusieurs semaines, d'autant plus que son métabolite principal, la norfluoxétine (demi-vie  $\geq 200$  h!), intervient également dans l'interaction.

2. L'**acénocoumarol**, un anticoagulant, est principalement métabolisé par le CYP2C9, et secondairement par les CYP1A2 et 2C19, en métabolites inactifs. La **carbamazépine**, un antiépileptique, est un inducteur puissant du CYP3A4 et 2C9 et modéré du 1A2. Une administration concomitante conduit à une métabolisation accrue de l'acénocoumarol, ce qui nécessite un ajustement des doses. L'arrêt de la carbamazépine s'accompagne d'un retour progressif à la normale de l'activité du CYP2C9 en deux semaines envi-

| Inhibiteur  | 1A2 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4 |
|-------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Fluvoxamine | ■   |     | ■   | ■    | ■   |     | ■   |
| Substrat    | 1A2 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4 |
| Tizanidine  | ■   |     |     |      |     |     |     |

| Inducteur     | 1A2 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4 |
|---------------|-----|-----|-----|------|-----|-----|-----|
| Carbamazépine |     |     |     |      |     |     |     |
| Substrat      | 1A2 | 2B6 | 2C9 | 2C19 | 2D6 | 2E1 | 3A4 |
| Acénocoumarol |     |     |     |      |     |     |     |

ron. De même, en début de traitement, l'interaction apparaît progressivement en raison du temps nécessaire pour fabriquer de nouveaux cytochromes (liaison à un récepteur nucléaire qui régule l'expression du cytochrome).

## Interactions significatives

La prescription de médicaments à marge thérapeutique étroite doit inciter à vérifier les interactions.

L'état de la fonction hépatique et rénale, de même que le génotype du patient, influencent l'importance des interactions.

## Effet de classe

Au sein d'une même classe de médicaments, les voies métaboliques d'élimination sont généralement si-

milaires. Ainsi, la plupart des AINS ne sont pas décrits sur la carte mais quasiment tous passent par le CYP2C9. Une réflexion par analogie est raisonnable lorsque l'on ne retrouve pas le substrat sur la carte. Toutefois, certaines molécules échappent à cette règle : l'azithromycine n'est pas un inhibiteur du CYP3A4 et la pravastatine n'est pas un substrat significatif du CYP3A4, par exemple.

## Que retenir ?



La connaissance de la relation entre un médicament et les cytochromes P450 (substrat, inhibition, induction) permet une meilleure anticipation des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques qui

peuvent s'avérer cliniquement significatives. Les tableaux présentés et régulièrement mis à jour représentent une aide importante pour le dépistage d'interactions métaboliques parfois difficiles à identifier en pratique.

## Références :

1. Omura. *J Biol Chem* 1964 ; 239 : 2370.
2. Nelson. *Pharmacogenetics* 1996 ; 6 : 1.
3. Guengerich. In *cytochrome P450 structure, mechanism and biochemistry*, ed Ortiz de Montellano, Plenum Press, 1995 ; 473.
4. Gonzalez. *TIPS* 1992 ; 13 : 346.
5. Desmeules. In *Oxford textbook of hepatology*, 2nd ed, Oxford Univ Press 1999 ; 145.
6. Guengerich. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999 ; 39 : 1.
7. *Pharma-Flash* 1997 ; 24 : 9.
8. Bonnabry. *Med Hyg* 1997 ; 55 : 834.
9. Sarah. *Clin Pharmacol Ther* 2006 ; 79 : 103.
10. *Pharma-Flash* 2000 ; 27 : 5.
11. *Pharma-Flash* 2002 ; 29 : 4.
12. Rizack. *Manuel des interactions médicamenteuses*, The Medical Letter, ed. M & H, 1999.
13. Granfors. *Clin Pharmacol Ther* 2004 ; 76 : 509.

La rédaction remercie la Dre D. Villaneau, de l'Unité de gérontopharmacologie clinique des HUG, de sa collaboration à ce numéro.

## INDEX 1995 – 2005 (volumes 22 — 32)

Abréviations pharmaceutiques et médicales. 26 (1-2), 6-7, 1999.  
Acné, traitements systémiques. 24 (5), 15-18, 1997.  
Alimentation et médicaments. 29 (5), 17-20, 2002.  
Amiodarone. 24 (1), 1-4, 1997.  
Antibiothérapie, pharyngites et sinusites aiguës. 25 (6), 21-23, 1998.

Aspirine, prévention primaire des maladies cardiovasculaires. 24 (4), 11-12, 1997.  
Asthme : prise en charge au quotidien. 26 (4-5), 16-20, 1999.  
Bisphosphonates et ostéonécrose des maxillaires. 32 (4), 13-16, 2005.  
Bupropion (Zyban®) : de la fumée sans feu ? 28(3), 9-10, 2001.

Céphalées par abus médicamenteux. 26 (1-2), 1-5, 1999.  
Chimiothérapie palliative chez la personne âgée. 22 (4), 13-16, 1995.  
Contraceptifs oraux et interactions médicamenteuses. 22 (2), 5-7, 1995.  
Corticostéroïdes en pratique courante. 23 (6), 21-24, 1996.  
Couper ou écraser les comprimés : oui ou non ? 32 (2-3), 5-12, 2005.

- Date de péremption et stabilité des médicaments. 30 (6), 21-24, 2003.
- Dépendance alcoolique: traitement, réalité et perspectives. 29 (6), 21-24, 2002.
- Dépression et grossesse: les éléments de sélection d'un antidépresseur. 31 (1), 1-4, 2005.
- Dermatite atopique chez l'enfant. 26 (4-5), 13-15, 1999.
- DHEA: une prescription utile? 28(1) 1-4, 2001.
- Diabète chez la personne âgée. 23 (5), 17-20, 1996.
- Douleurs persistantes et sujets âgés, 24 (6). 19-22, 1997.
- Etanercept. 28 (5), 17-20, 2001.
- Grippe, traitement par amantadine. 23 (3), 11-12, 1996.
- Grippe, vaccination. 23 (4), 13-16, 1996.
- Grippe: vaccination ou antiviraux. 27 (4) 13-16, 2000.
- Hommage au Professeur J.-L. Schelling. 25 (1), 4, 1998.
- Hypertension artérielle: choix du traitement. 26 (6), 21-24, 1999.
- IECA et antagonistes de l'angiotensine II, choix rationnel. 25 (2), 5-8, 1998.
- Index 1983-1994. 22 (5), 19-20, 1995.
- Index 1997-1998. 26 (1-2), 8, 1999.
- Index 2001. 28 (6), 24, 2001.
- Indication des hypolipémiants. 22 (3), 9-12, 1995.
- Infliximab, étanercept et traitement de la polyarthrite rhumatoïde. 28 (5), 17-20, 2001.
- Inhibiteurs de l'HMGC<sub>o</sub>-A reductase: un choix fondé sur des faits. 31 (1-2), 1-8, 2004.
- Inhibiteurs-COX-2 sélectifs et sécurité cardiovasculaire. 28 (2), 5-8, 2001.
- Insuffisance respiratoire chronique: bonnes pratiques clinique au cabinet médical. 31 (4), 13-16, 2004.
- Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. 24 (3), 9-10, 1997.
- Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. 27 (2), 5-8, 2000.
- Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. 29 (4), 13-16, 2002.
- Interactions médicamenteuses et cytochromes P450. 32 (6), 21-22, 2005.
- Maladie de Parkinson et sélégiline. 24 (4), 13-14, 1997.
- Maladies liées-l'altitude, prévention et traitement, 24 (2), 5-8, 1997.
- Malaria, vaccins, 25 (3-4), 9-16, 1998.
- Médicaments génériques: panacée ou illusion? 30 (1), 1-4, 2003.
- Mélatonine. 23 (2), 5-8, 1996.
- Migraine, traitement médicamenteux de la crise. 23 (7), 25-28, 1996.
- Oncologie gériatrique: pourquoi? 28(6), 21-23, 2001.
- Otite moyenne aiguë chez l'enfant. 22 (6), 21-24, 1995.
- Pharmacovigilance en Suisse. 31 (5-6), 17-24, 2004.
- Phytothérapie. 27 (3), 9-12, 2000.
- Polyarthrite rhumatoïde. 28 (5), 17-20, 2001.
- Polypill: mythe ou réalité virtuelle? 32 (5), 17-20, 2005.
- Prescription de médicaments et grossesse. 22 (2), 7-8, 1995.
- Prescriptions, utilité et adéquation. 28 (4), 13-16, 2001.
- Prévention et traitement de l'ostéoporose postménopausique. 22 (5), 17-18, 1995.
- Psychotropes et grossesse. 25 (5), 17-20, 1998.
- Psychotropes, monitoring thérapeutique. 23 (3), 9-10, 1996.
- Publicité sur les médicaments: Qui paie la pizza? 31 (3), 9-12, 2004.
- Ressources médicales sur Internet: miroir aux alouettes. 27 (1), 1-4, 2000.
- Sécable oui ou non? de la théorie-la pratique. 25 (6), 23-24, 1998.
- Sous-alimentation et population âgée. 25 (1), 1-3, 1998.
- Substitution hormonale après la ménopause: qu'en reste-il? 20 (2-3), 5-12, 2003.
- Substitution oestrogénique transdermique et risque thromboembolique. 28 (3), 11-12, 2001.
- Tabagisme du patient: quelques conseils au praticien. 30 (4-5), 13-20, 2003.
- Tremblement de la personne âgée. 22 (1), 1-4, 1995.
- Trousse d'urgence du médecin praticien. 26 (3), 9-12, 1999.
- Veinotropes ou veinotoniques: un traitement d'appoint décevant, au profil de sécurité douteux. 29 (3), 9-12, 2002.
- Welcome 1995. 23 (1), 1-4, 1996.
- Welcome 1996. 23 (8), 29-32, 1996.

Toute correspondance doit être adressée au Dr J. Desmeules.

**Rédacteur responsable:** Dr. J. DESMEULES – E-mail: [jules.desmeules@hcuge.ch](mailto:jules.desmeules@hcuge.ch)

**Comité de rédaction:** Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BU-CLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDA, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gériatopharmacologie clinique, Service de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

**Secrétariat de rédaction:** Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. 022 382 99 32 — Fax 022) 382 99 40 — Email: [florence.morel@hcuge.ch](mailto:florence.morel@hcuge.ch).

**Administration et abonnements:** Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4. Tél. 022 702 93 22 — Fax 022 702 93 55 — E-mail: [abonnements@medhyg.ch](mailto:abonnements@medhyg.ch).

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 45. —, étranger FS 84. — (étudiants et assistants: FS 26. —).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2005 -Genève