

Interactions médicamenteuses et cytochromes P450

Cet article 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 pour l'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, voire simplement à intensifier le suivi d'un traitement. Ils se basent sur des données de la littérature regroupant des recherches *in vitro* et *in vivo* ainsi que sur les 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 lors de polymédication. On peut anticiper certaines interactions 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 an-

nées 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 inter-individuelles.

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 spécifiques.

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 de cytochromes P450, ainsi qu'une douzaine de sous-familles, 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 surveillé. Il est par ailleurs possible, mais moins bien documenté, que des interactions de compétition surviennent entre deux substrats du même isoenzyme.

Le polymorphisme génétique

La vitesse de transformation des molécules par les cytochromes est également 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 du CYP2D6 sont résistants à ses effets alors que les ultra-rapides 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 figurant sur la carte plastifiée jointe. 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 potentiellement important pour l'effet pharmacologique ou la toxicité 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 topiramate par exemple.

Voici deux exemples de raisonnements à partir des tableaux.

1. Le **kétoconazole**, un antifongique dérivé de l'imidazole, est un inhibiteur puissant du CYP3A4. Le **tacrolimus**, un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineu-

rine, est éliminé principalement par le CYP3A4. L'association de ces deux médicaments se traduira par une réduction marquée de l'élimination du tacrolimus, dont les doses devront être réduites sous peine de taux sanguins toxiques (12). A l'arrêt du traitement par un inhibiteur, les cytochromes retrouvent leur fonctionnalité d'origine après l'élimination de cette substance. Pour le kétoconazole, par exemple, le temps nécessaire à cela est de quelques jours et reflète la demi-vie de la molécule.

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, deux semaines environ, à la normale de l'activité du CYP2C9. 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).

Carte dynamique des interactions accessible sur internet

Une version électronique de la carte des interactions médicamenteuses liées aux cytochromes P450 est disponible sur le site internet du Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des HUG

(www.pharmacoclin.ch), sous la rubrique: centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP. En cliquant sur les cases d'intérêt, cet outil permet d'accéder à la référence PubMed qui documente l'information en question, ainsi qu'aux principaux paramètres pharmacocinétiques, incluant les constantes d'affinité et d'inhibition pour les substrats et les inhibiteurs. Ces derniers paramètres sont issus d'analyses cinétiques *in vitro* utilisant des microsomes hépatiques humains ou des cytochromes humains recombinants. Le K_m (en μM) est la constante d'affinité du substrat pour l'enzyme, ou constante de dissociation à l'équilibre du complexe substrat-enzyme, dérivée de l'équation de Michaelis-Menten (13). Il s'agit de la concentration en substrat pour laquelle la vitesse de formation du métabolite est égale à la moitié de la vitesse maximale. Ainsi, plus le K_m du substrat sera faible, plus l'affinité pour l'enzyme sera élevée. Le K_i (en μM) est la constante d'inhibition; elle est égale à la concentration de l'inhibiteur se liant à la moitié des sites enzymatiques disponibles, à l'équilibre et en l'absence de substrat. Plus le K_i de l'inhibiteur sera faible, plus l'inhibition sera marquée. Les valeurs de K_i devraient être interprétées en regard des concentrations plasmatiques de médicament et de la fraction libre dans le plasma et les hépatocytes. Les données de concentrations libres dans les hépatocytes étant rarement disponibles, une estimation peut être effectuée en se basant sur la concentration plasmatique libre. En effet, une inhibition enzymatique serait si-

gnificative lorsque cette valeur est proche du K_i .

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 similaires. 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 2002; 29: 13.
11. Pharma-Flash 2005; 32: 21.
12. El-Dahshan. Am J Nephrol 2006; 26: 293.
13. Wienkers. Nat Rev Drug Discov 2005; 4: 825.

La rédaction remercie Mme L. Bouchoud-Bertholet de sa contribution à ce numéro
Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: 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. BUCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'évaluation 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 gérontopharmacologie clinique, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Service 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.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.
Tél. 022 702 93 22 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch
CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 50,-, étranger FS 84.- (étudiants et assistants: FS 45.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2006 – Genève