

Importance des cytochromes P450 : pharmacogénétique et interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses non dépistées constituent une source majeure d'accidents ou d'échecs thérapeutiques. Elles sont responsables d'un tiers des hospitalisations liées à des effets indésirables, de quatre à sept pour cent des hospitalisations en urgence¹ et de un pour cent de toutes les admissions à l'hôpital.² Leur prévalence chez la personne âgée constitue un des problèmes majeurs de prescription.³ Leurs conséquences cliniques sont cependant souvent méconnues, génèrent des attitudes thérapeutiques inappropriées et justifient parfois le retrait de médicaments du marché.

Interactions médicamenteuses

Quelles sont-elles ?

Une interaction médicamenteuse néfaste découle de l'association de deux médicaments au moins, dont les effets indésirables se potentialisent ou dont l'effet thérapeutique s'oppose. Certains médicaments à marge thérapeutique étroite et dont l'efficacité est sujette à une grande variabilité interindividuelle posent un risque particulier, accentué par certaines situations telles que la sensibilité accrue aux effets indésirables médicamenteux due à l'âge ou la polymédication, ainsi que certaines affections, dont l'insuffisance rénale ou hépatique et/ou le status génétique qui modifient les paramètres pharmacocinétiques des médicaments.⁴

On distingue deux grands mécanismes d'interactions : pharmacodynamiques et pharmacocinétiques.

Les interactions **pharmacodynamiques** mettent en cause des médicaments dont

les propriétés ou les effets indésirables sont communs. Dépister et prédire les interactions qui découlent du mode d'action pharmacologique des médicaments est souvent aisé, pour autant que le prescripteur réfléchisse en termes de leur mode d'action plutôt que de leur indication thérapeutique. Un exemple est l'augmentation du risque hémorragique en cas de prise concomitante d'antivitamine K (par exemple : acéno-coumarol) et son association avec de l'aspirine, du fait de l'effet anticoagulant du premier qui s'additionne à l'effet antiagrégant plaquettaire de la seconde. Les interactions **pharmacocinétiques** dépendent des propriétés physico-chimiques de chaque médicament. Leur dépistage impose de connaître la cinétique précise de chacun d'eux. Des interactions néfastes sont décrites pour chaque étape de la pharmacocinétique (absorption, distribution, métabolisation, excrétion). Ainsi, certains transporteurs, comme la glycoprotéine P (Pgp) jouent un rôle important dans la biodisponibilité des médicaments. Localisée au niveau de sites anatomiques stratégiques, elle assure le transport hors de la cellule d'une grande variété de molécules endogènes et exogènes. Plusieurs médicaments sont capables d'inhiber (par exemple : amiodarone) ou d'induire (par exemple : rifampicine) l'activité de la Pgp, altérant ainsi la cinétique des médicaments substrats de ce transporteur (par exemple : digoxine). Une fois distribués, les médicaments sont métabolisés. Les cytochromes P450 jouent un rôle déterminant en contribuant au métabolisme oxydatif (phase I) de nombreux médicaments.^{5,6} Les conjugaisons par d'autres enzymes telles que les glu-

tathion-S-transférases (GST), la catéchol O-méthyl transférase (COMT) ou les glucuronyltransférases constituent les réactions de phase II.

Quand interviennent-elles ?

Les interactions médicamenteuses ont lieu principalement lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement. Introduire un nouveau médicament nécessite d'anticiper le risque en tenant compte tant des propriétés pharmacologiques de chaque médicament que des diverses caractéristiques du patient (poids, âge, comorbidités, fonctions rénale ou hépatique, status génétique, etc.). Supprimer un inducteur enzymatique peut ralentir l'élimination des médicaments qui empruntent les mêmes voies métaboliques ; leurs effets seront alors accentués, imposant une adaptation posologique.

Nous proposons dans cet article une actualisation du tableau des interactions médicamenteuses pharmacocinétiques potentielles impliquant les cytochromes P450.

Cytochromes P450

Les données contenues sur la carte plastifiée des CYP jointe à cet article doivent être perçues comme un outil pratique permettant une appréciation qualitative du risque d'interaction. Elles invitent le prescripteur à intensifier le suivi d'un traitement ou à modifier au besoin le choix ou la posologie d'un médicament. Bien que l'information concernant les voies métaboliques soit régulièrement mise à jour sur le site internet, ce secteur est en plein développement et l'information ne se veut donc pas ex-

haustive. Le tableau interactif publié sur le site www.pharmacoclin.ch renvoie aux références de base ayant servi à la détermination des cytochromes impliqués.

Leur histoire

Les cytochromes P450 constituent un système enzymatique qui métabolise plus de 80% des médicaments.⁵⁻¹⁰ Les cytochromes humains ont été classés en familles et sous-familles sur la base de leur séquence d'acides aminés. Les familles sont indiquées par l'abréviation du cytochrome P450 (CYP), suivie d'un chiffre (par exemple : CYP2). Les membres d'une même famille ont 40% de similitude. Les enzymes partageant plus de 55% d'homologie de séquence sont incluses dans une même sous-famille, laquelle est indiquée par une lettre qui suit le chiffre de la famille (par exemple : CYP2D). L'isoenzyme spécifique est codée par un second chiffre après la lettre (par exemple : CYP2D6). On trouve ces enzymes principalement dans les hépatocytes mais aussi dans l'intestin grêle, les reins, les poumons, le cerveau, etc.

Leur rôle dans les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes P450 résultent de l'administration concomitante d'une substance (appelée *substrat*, tableau 1) métabolisée par une isoenzyme et d'une autre substance qui emprunte la même voie métabolique mais dont la propriété est d'inhiber ou d'induire l'isoenzyme (tableaux 2 et 3).

Polymorphisme génétique

Des facteurs génétiques influencent également la vitesse de transformation des molécules par les cytochromes.

Définition

On parle de polymorphisme lorsque deux phénotypes facilement reconnaissables (métaboliseurs lents et rapides) existent avec une fréquence supérieure à un pour cent. Du fait de cette particularité, l'organisme réagit à un médicament de façon qualitativement et quantitativement différente. Elle peut

s'expliquer par l'activité modifiée d'une enzyme spécifique suite à des mutations dans les gènes correspondants.

Principaux cytochromes concernés et conséquences

Les cytochromes P450 de la famille 2 tels que CYP2C9, 2C19 et 2D6 sont sujets à des polymorphismes. Les conséquences pharmacologiques dépendent de la substance impliquée : chez un métaboliseur lent, une molécule transformée en métabolite inactif verra son effet prolongé, alors qu'un prémédicament, qui doit être métabolisé pour devenir actif, verra son effet retardé et/ou diminué. C'est le cas de la codéine, qui doit être métabolisée en morphine pour exercer une activité analgésique : les métaboliseurs lents du CYP2D6 sont résistants à ses effets alors que les ultrarapides réagissent de façon marquée à de très petites doses. Près de dix pour cent de la population caucasienne sont déficients en CYP2D6 et métabolisent lentement les substrats de cette enzyme mais environ dix pour cent possèdent un phénotype de métaboliseur ultrarapide à la suite d'une amplification génétique.¹¹ Approximativement deux pour cent des Européens, mais 20% des Asiatiques, sont des métaboliseurs lents du CYP2C19.¹² A l'autre extrême, on a récemment documenté des métaboliseurs ultrarapides du CYP2C19 au sein d'une fraction non négligeable des populations asiatiques.¹³ Les métaboliseurs ultrarapides pourraient montrer des résistances inhabituelles aux thérapeutiques impliquant des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'oméprazole ou certains antidépresseurs.

La variabilité de l'activité du CYP2C9 est également gouvernée par des polymorphismes génotypiques ; elle est ralentie chez environ 20% de la population caucasienne.^{14,15}

Comment les mettre en évidence ?

Les tests génétiques disponibles permettent d'identifier les individus porteurs de ces polymorphismes et offrent un intérêt diagnostique certain dans des situations cliniques où l'on observe une résistance ou des effets indésirables inattendus à des posologies usuelles des

médicaments métabolisés par ces voies. 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 (sulfamidés), antiépileptiques (phénytoïne), analgésiques (AINS) ou anti-hypertenseurs (sartan).

Interactions et polymorphismes

Aux côtés des particularismes liés aux polymorphismes, les interactions activant ou inhibant ces cytochromes peuvent mimer le défaut génétique. Un médicament inhibiteur puissant du CYP2D6 comme la fluoxétine transformera un métaboliseur normal en métaboliseur lent phénotypique ; les observations concernant la codéine et ses dérivés s'appliquent alors également.

Utilisation des 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 trois tableaux figurant sur la mise à jour de la carte plastifiée jointe.¹⁶⁻¹⁸ L'utilisation de *deux teintes* distinctes signale des nuances : une case **foncée** signale une voie métabolique majeure, une inhibition ou une induction puissante selon le tableau, une case **claire** indique une voie métabolique mineure, une inhibition ou une induction modérée.

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. Ainsi un métaboliseur lent du CYP2D6 ne sera pas capable d'activer la codéine, l'oxycodone ou le tramadol et ces analgésiques seront moins efficaces chez lui.

Comment utiliser les tables ?

1. Cherchez si les molécules prises par le patient (ou celles que vous souhaitez prescrire) se trouvent dans le tableau des inhibiteurs ou des inducteurs.

2. Si oui, cherchez les autres médicaments pris par le patient (ou ceux que vous voulez prescrire) 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 substrat des cytochromes P450 peut également avoir un effet inhibiteur et/ou inducteur sur un ou plusieurs cytochromes (par exemple : topiramate).

Voici trois exemples de raisonnements à partir des tableaux :

1. L'*acénocoumarol*, un anticoagulant, est principalement métabolisé par le CYP2C9 et secondairement par les CYP1A2 et CYP2C19. L'*amiodarone*, un antiarythmique, est un inhibiteur puissant du CYP2C9. Leur association se traduira par une réduction marquée de l'élimination de l'acénocoumarol, dont les doses devront être réduites sous peine d'élévation de l'INR et donc d'un risque hémorragique.¹⁹ A l'arrêt de l'inhibiteur, les cytochromes retrouvent leur fonctionnalité d'origine après son élimination, qui demande quelques mois pour l'amiodarone, compte tenu de sa longue demi-vie. En revanche, la *phénytoïne*, un antiépileptique, est un inducteur puissant du CYP2C9 et du CYP2C19. Son administration concomitante à celle de l'acénocoumarol conduit à une métabolisation accrue de ce dernier, nécessitant une augmentation des doses. L'arrêt de la phénytoïne s'accompagne d'un retour progressif, en 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 à fabriquer de nouveaux cytochromes (liaison à un récepteur nucléaire qui régule l'expression du cytochrome).

2. Le *rivaroxaban* (Xarelto), un anticoagulant oral, est indiqué uniquement dans la prévention des événements thromboemboliques veineux chez l'adulte après chirurgie orthopédique majeure de la hanche et du genou.²⁰ Cet inhibiteur direct du facteur Xa est un substrat majeur du CYP3A4, dont le *kétoconazole*, un antifongique, est un inhibiteur puissant. L'association de ces deux médicaments se traduira par une diminution du métabolisme du rivaroxaban donc une augmentation de sa concentration plasmatique, accentuant ainsi son effet anticoagulant ainsi que le risque hémorragique.
3. Le *clopidogrel*, un antiagrégant plaquettaire largement utilisé notamment en cas de syndrome coronarien aigu, est un pré-médicament qui doit subir une biotransformation par les cytochromes P450 3A et 2C19 principalement pour être transformé en un métabolite pharmacologiquement actif. Les *anti-rétroviraux* tels que le ritonavir sont des inhibiteurs puissants du CYP3A4. En cas d'association, l'inhibition par le ritonavir du CYP3A4 provoquerait une diminution de l'activité antiagrégante du clopidogrel en réduisant la production de son métabolite actif. De plus, les IPP ont pour la plupart un potentiel inhibiteur du CYP2C19. Le CYP2C19 étant très impliqué dans la bioactivation du clopidogrel, la question d'une interaction pharmacocinétique néfaste et de sa pertinence clinique se pose.²¹

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 phar-

macologie et toxicologie cliniques des HUG (www.pharmacoclin.ch), sous la rubrique : « *centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance* » outils > outils en construction > 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 Km (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.²² 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 Km du substrat est faible, plus l'affinité pour l'enzyme sera élevée. Le Ki (en μM) est la constante d'inhibition, 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 Ki de l'inhibiteur est faible, plus l'inhibition sera marquée. Les valeurs de Ki devraient être interprétées en regard des concentrations plasmatiques de médicaments 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 significative lorsque cette valeur est proche du Ki.

Interactions cliniquement 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 peuvent influencer 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 mentionnés sur la carte mais quasiment tous sont biotransformés 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, la pravastatine n'est pas un substrat significatif du CYP3A4, et l'oxazépam ainsi que le lorazépam ne sont pas substrats des cytochromes, 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 sur la carte, régulièrement mis à jour, représentent une aide importante pour le dépistage d'interactions métaboliques parfois difficiles à identifier en pratique. De plus, ce tableau permet de visualiser facilement les cy-

tochromes impliqués dans le métabolisme des médicaments et ainsi d'anticiper d'éventuelles molécules « à risque » dans le cas d'un polymorphisme génétique. L'utilisation de ce tableau facilite ainsi la prescription thérapeutique individualisée en permettant de prévoir les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et les éventuels génotypes à réaliser chez le patient pour définir un profil pharmacogénétique avant la mise en place d'un traitement. Il convient bien évidemment d'informer le patient des risques d'interactions et de la surveillance à appliquer en cas d'association de substances; en cas de polymédication, il lui sera entre autres recommandé d'éviter l'automédication.

Références

1. Wasserfallen. Eur J Intern Med. 2001;12:442.
2. Pirmohamed. BMJ 2004;329:15.
3. Tulner. Drugs Aging. 2008;25:343.
4. Prescrire, Le Guide 2008. 2007;27: 1.
5. Omura. J Biol Chem 1964;239:2370.
6. Nelson. Pharmacogenetics 1996;6:1.
7. Guengerich. In cytochrome P450 structure, mechanism and biochemistry, ed Ortiz de Montellano, Plenum Press, 1995; 473.
8. Gonzalez. TIPS 1992;13:346.
9. Desmeules. Oxford textbook of hepatology, 2nd ed, Oxford Univ Press 1999;145.
10. Guengerich. Ann Rev Pharmacol Toxicol 1999;39:1.
11. Pharma-Flash 1997;24:9.
12. Bonnabry. Med Hyg 1997;55:834.
13. Sarah. Clin Pharmacol Ther 2006;79:103.
14. Xie. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54:1257.
15. Scordo. Pharmacol Res. 2004;50:195.
16. Pharma-Flash 2002;29:13.
17. Pharma-Flash 2005;32:21.
18. Pharma-Flash 2006;33:4.
19. Ohyama. Br J Clin Pharmacol 2000;49:244.
20. Xarelto: Summary of products characteristics.
21. Pharma-Flash 2009;36:3.
22. Wienkers. Nat Rev Drug Discov 2005;4:825.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Prof. J. Desmeules

Rédacteur responsable: Prof J. DESMEULES – E-mail: Jules.Desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof J. BIOLLAZ, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr T. BUCLIN, Division de pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Prof J. CORNUZ, Division d'évaluation et de coordination des soins, CHUV, Lausanne. Prof P. DAYER, Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof 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, 1211 Genève 14, Suisse. Tél. 022 382 99 32 - Fax 022 382 99 40 - Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 475, 1225 Chêne-Bourg, Suisse.

Tél. 022 702 93 11 - Fax 022 702 93 55 - Email: abonnements@medhyg.ch

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse: institutionnel CHF 59.-; individuel CHF 52.-, (étudiants et assistants: CHF 29.-) étranger CHF 98.-, € 61.-.

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2010 – Genève