

Variabilité de l'activité du CYP1A2: facteurs cliniques, génétiques et conséquences du tabagisme / sevrage tabagique

Maria DOBRINAS, PhD
Pharmacienne clinicienne FPH

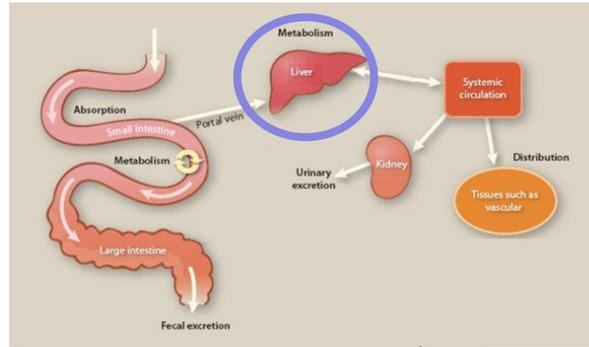
Unité de Pharmacogénétique et Psychopharmacologie Clinique (UPPC)
Centre de Neurosciences Psychiatriques, Département de Psychiatrie - CHUV

6 février 2014

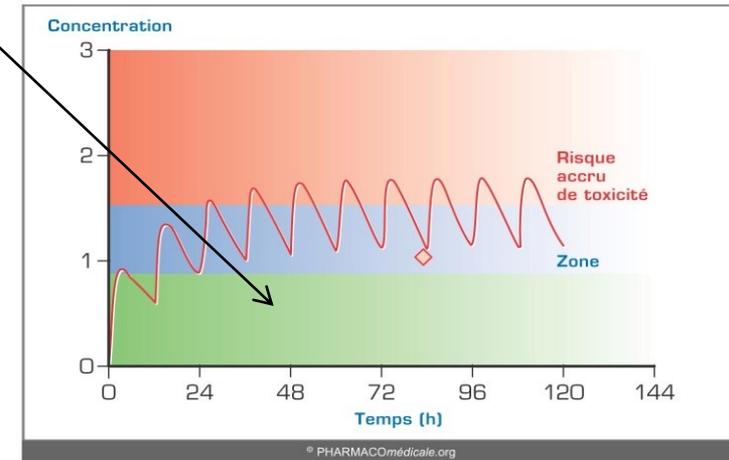


Introduction > Objectifs et méthodes > Résultats > Implications cliniques

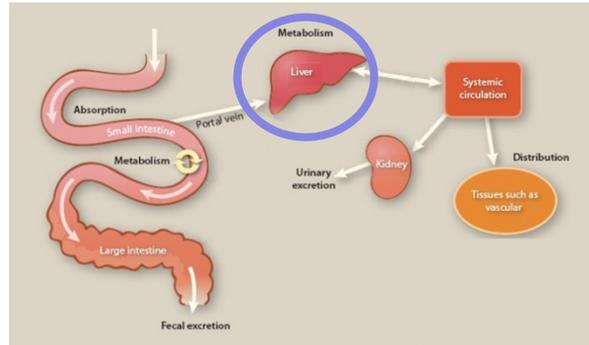
Introduction



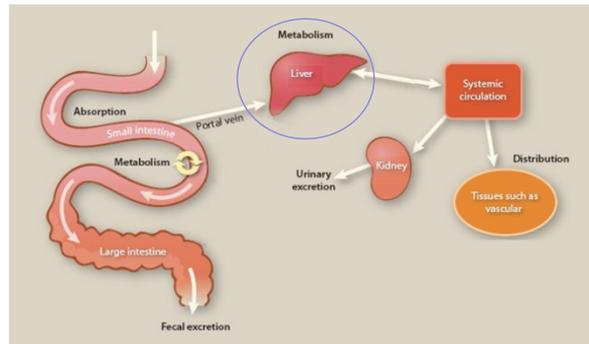
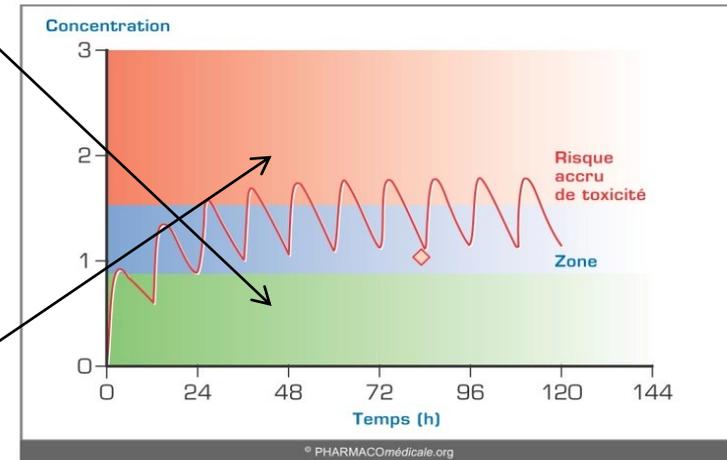
clozapine (Leponex®)
olanzapine (Zyprexa®)
duloxétine (Cymbalta®)
théophylline (Unifyl®)
et d'autres médicaments...



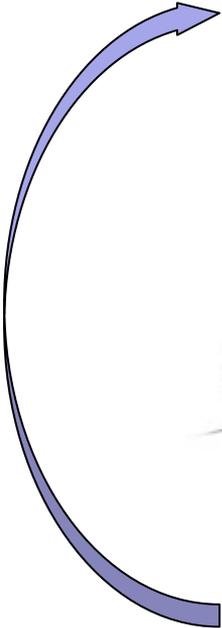
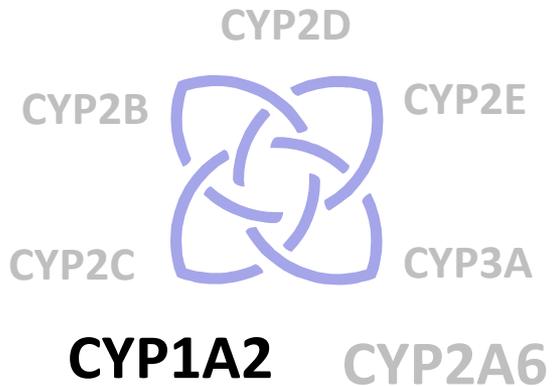
Introduction



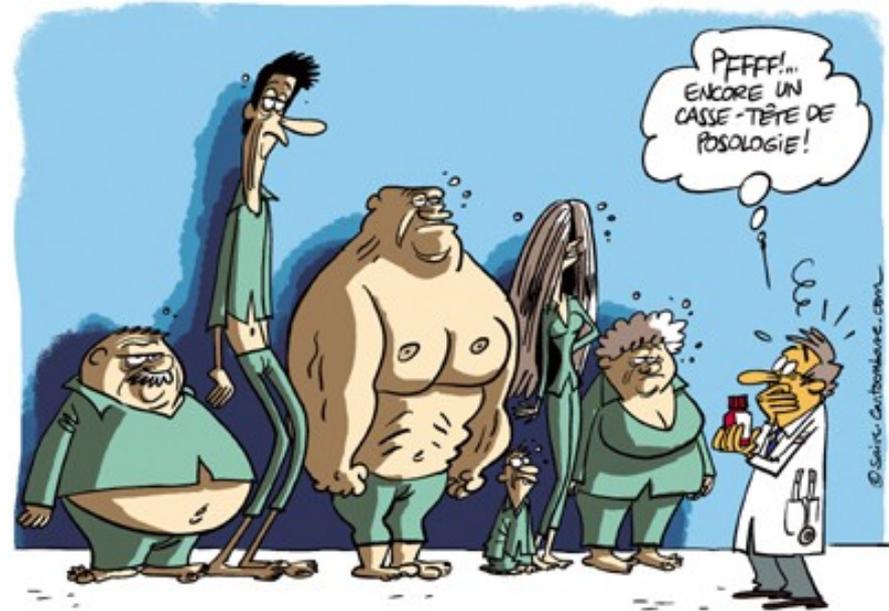
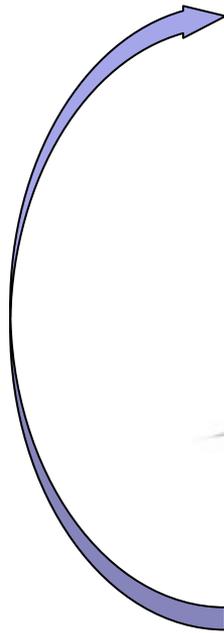
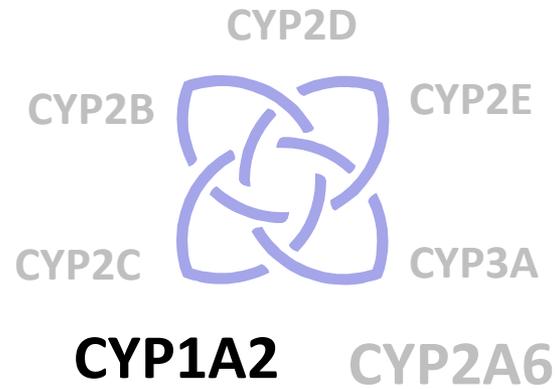
clozapine (Leponex®)
olanzapine (Zyprexa®)
duloxétine (Cymbalta®)
théophylline (Unifyl®)
et d'autres médicaments...



Introduction

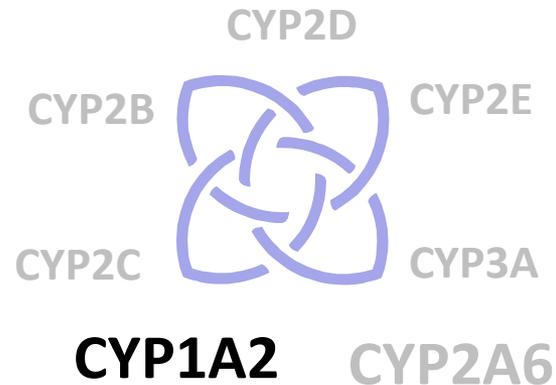


Introduction



Introduction > **Objectifs et méthodes** > Résultats > Implications cliniques

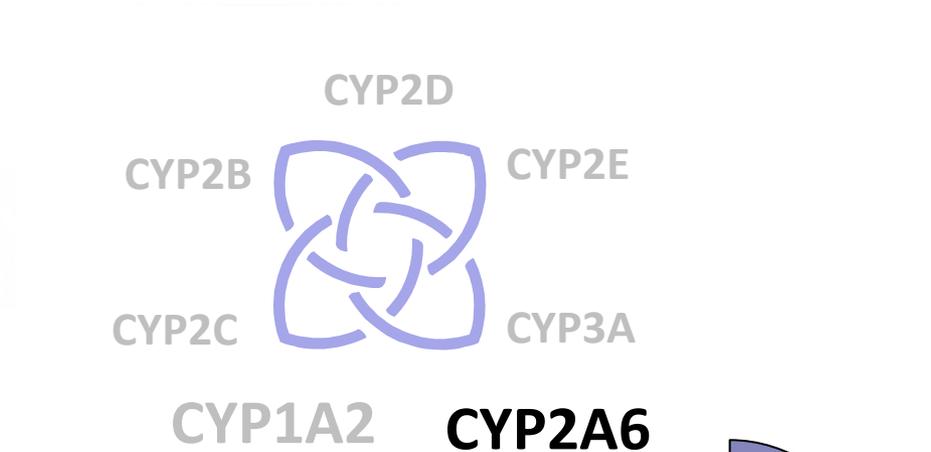
Objectifs principaux



- 1) Quelle est la variabilité de l'**induction** du CYP1A2 par la fumée de cigarette?
- 2) Comment expliquer cette **inductibilité** du CYP1A2 par la fumée de cigarette?



Objectifs secondaires



- 1) Comment expliquer le succès/échec d'un programme d'arrêt du tabac?
- 2) Quels facteurs déterminent la dépendance à la **nicotine**?



Méthodes

1. Design de l'étude

Etude prospective, 194 **fumeurs** recrutés dans la population générale, qui voulaient arrêter de fumer

Programme: suivi clinique sur 3 mois (+ dernière visite à 6 mois) et traitement de substitution (nicotine ou varénicline - Champix®)

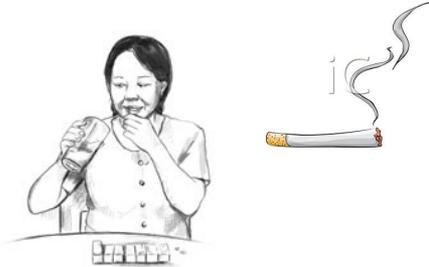
Méthodes

2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)

| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | X | | | | X | | | | | |

Méthodes

2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)



| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | X | | | | X | | | | | |

Méthodes

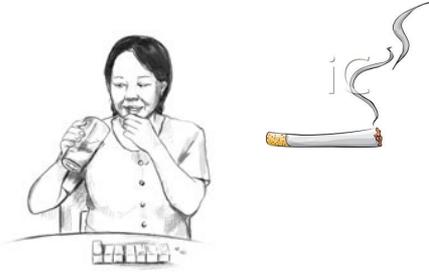
2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)



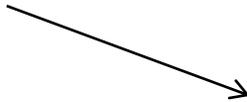
| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | X | | | | X | | | | | |

Méthodes

2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)



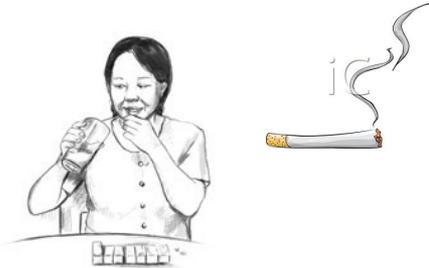
Mesure CYP1A2 **induite** (S0)



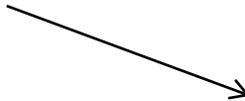
| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | X | | | | X | | | | | |

Méthodes

2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)



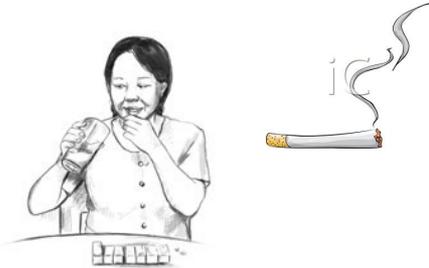
Mesure CYP1A2 **induite** (S0)



| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | X | | | | X | | | | | |

Méthodes

2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)



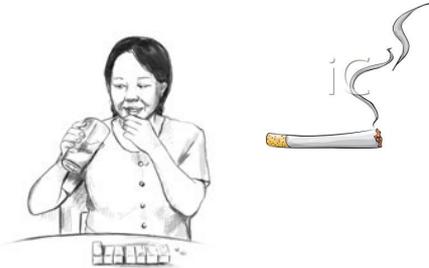
Mesure CYP1A2 **induite** (S0)

Mesure CYP1A2 **basale** (S4)

| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | X | | | | X | | | | | |

Méthodes

2. Mesure activité CYP1A2 (phénotypage)



Mesure CYP1A2 **induite** (S0)

Mesure CYP1A2 **basale** (S4)

| | Visite inclusion | Visite baseline | Visite début | | | 1 mois | | | | 3 mois | 6 mois |
|-----------------------|------------------|-----------------|--------------|--|--|--------|--|--|--|--------|--------|
| Phénotypage du CYP1A2 | | x | | | | x | | | | | |

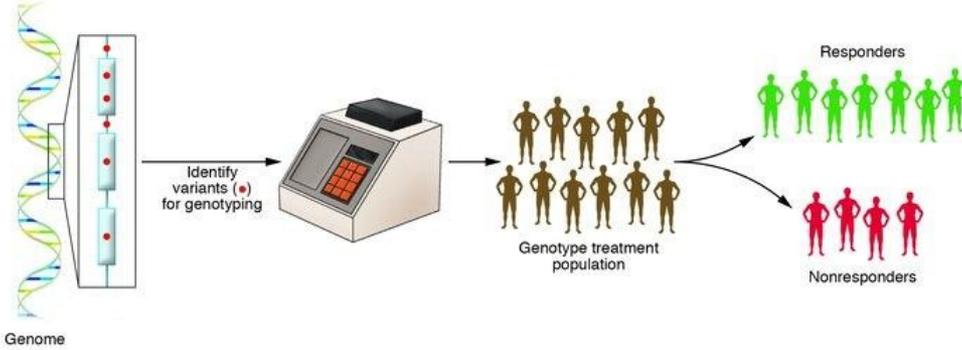
rapport S0/S4

= Mesure de l'**inductibilité** du CYP1A2 par la fumée

Méthodes

3. Analyses génétiques – génotypage

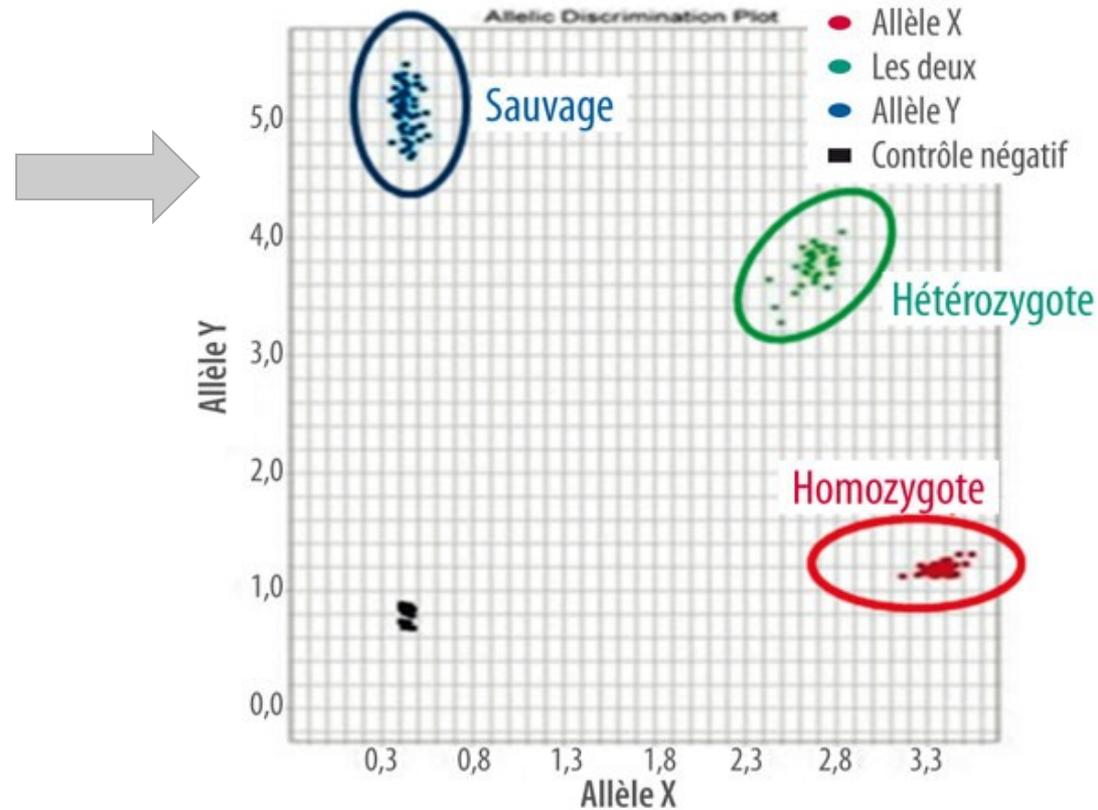
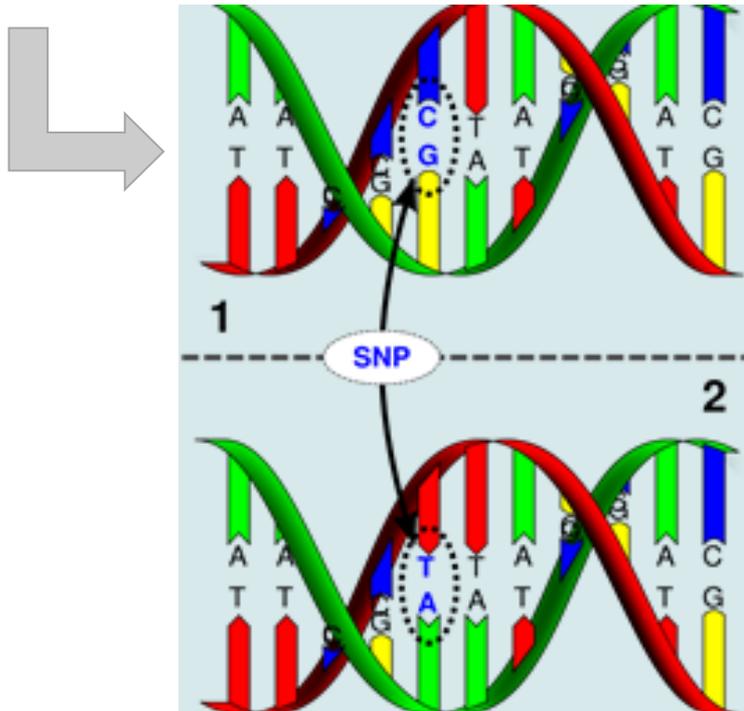
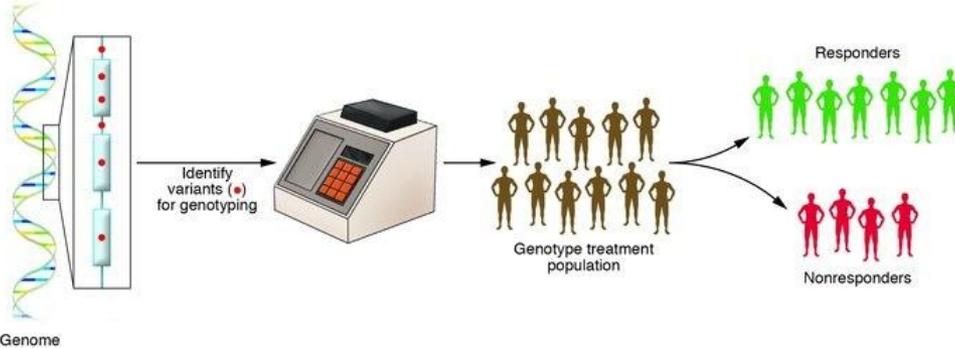
A The classic pharmacogenetic approach



Méthodes

3. Analyses génétiques – génotypage

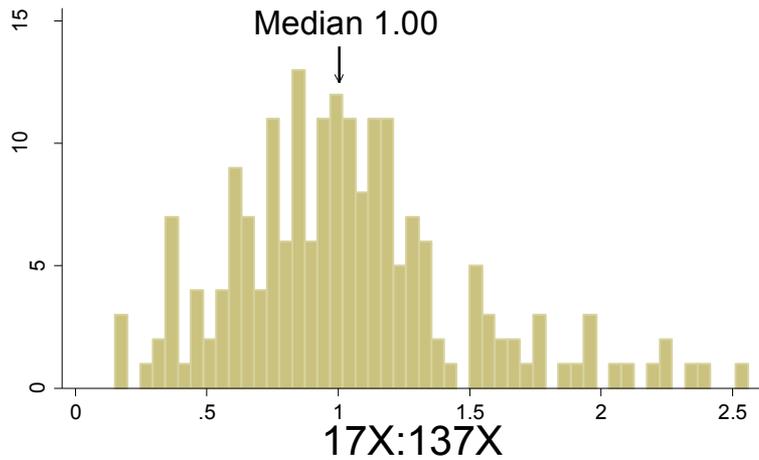
A The classic pharmacogenetic approach



Introduction > Objectifs et méthodes > **Résultats** > Implications cliniques

Résultats

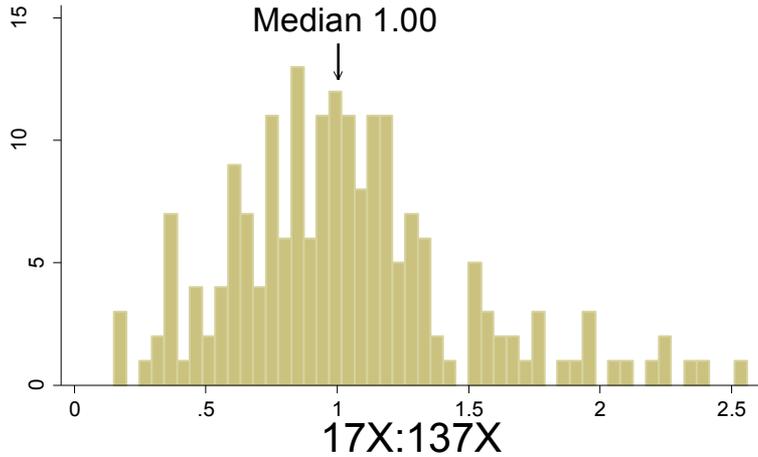
A. All smoker subjects (n=194)



Activité CYP1A2 induite

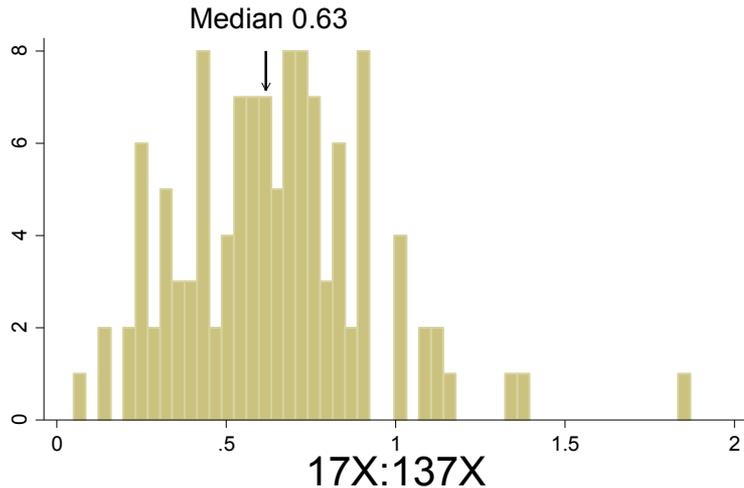
Résultats

A. All smoker subjects (n=194)



Activité CYP1A2 **induite**

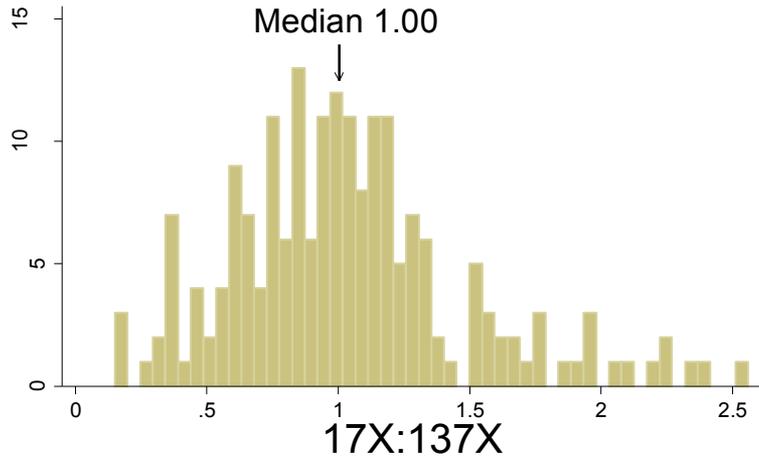
B. Subjects who quit smoking (n=118)



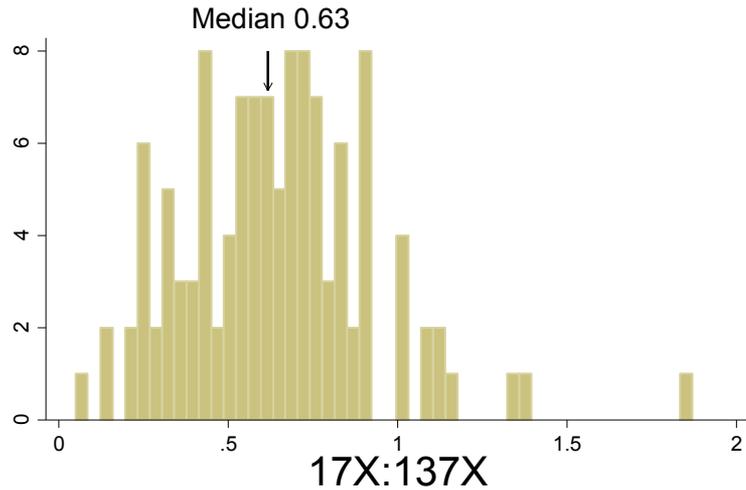
Activité CYP1A2 **basale**

Résultats

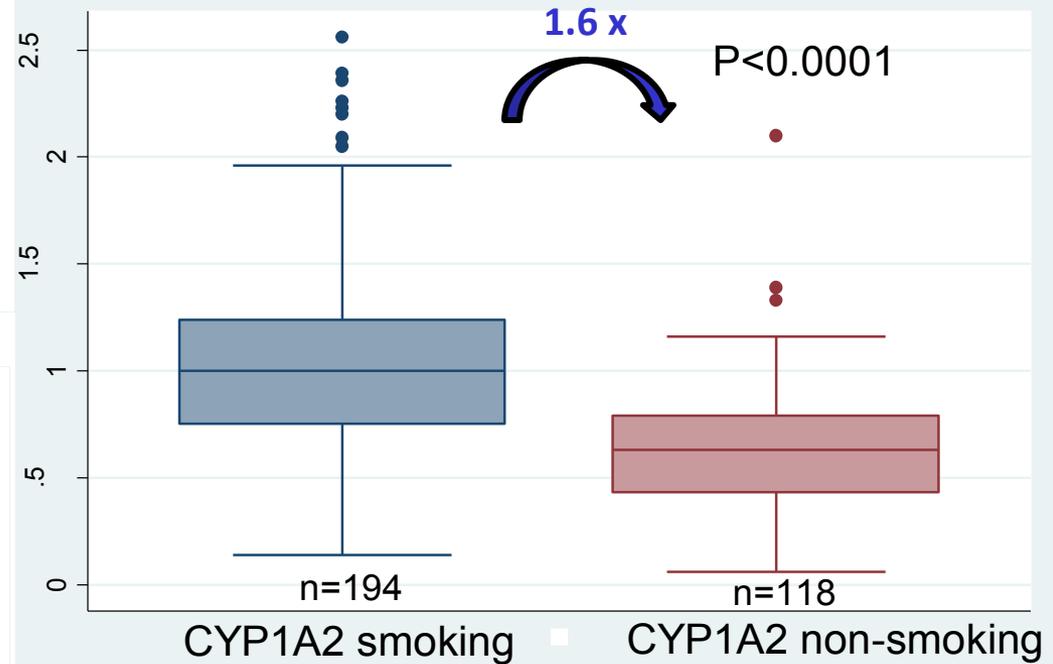
A. All smoker subjects (n=194)



B. Subjects who quit smoking (n=118)



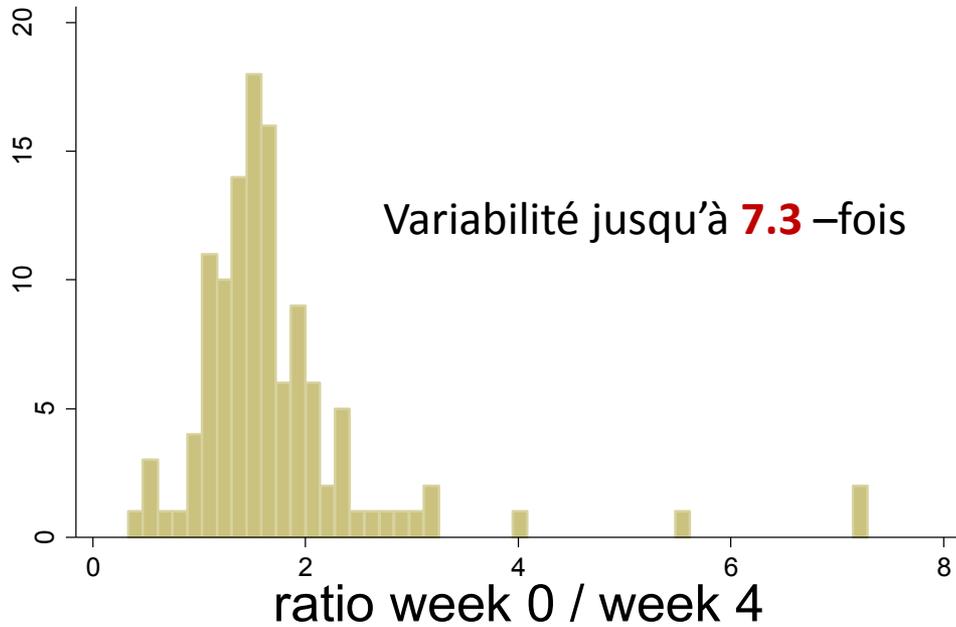
Decrease of CYP1A2 activity after smoking cessation



(Dobrinas et al 2011, Clin Pharmacol Ther)

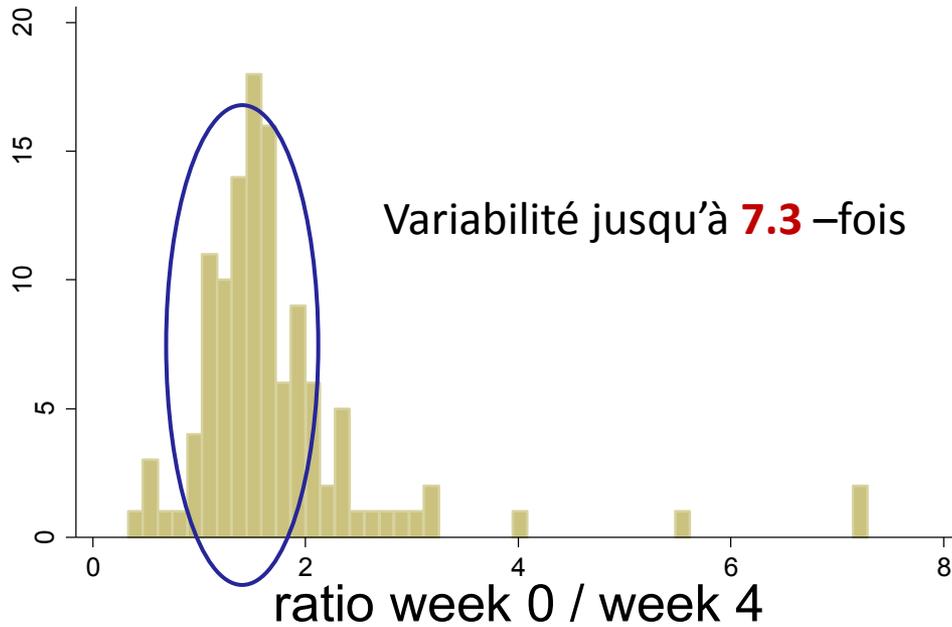
Résultats

C. Ratio smoking / non-smoking (n=118)



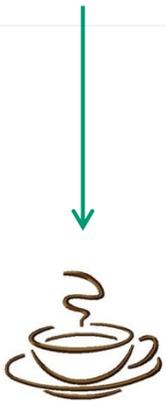
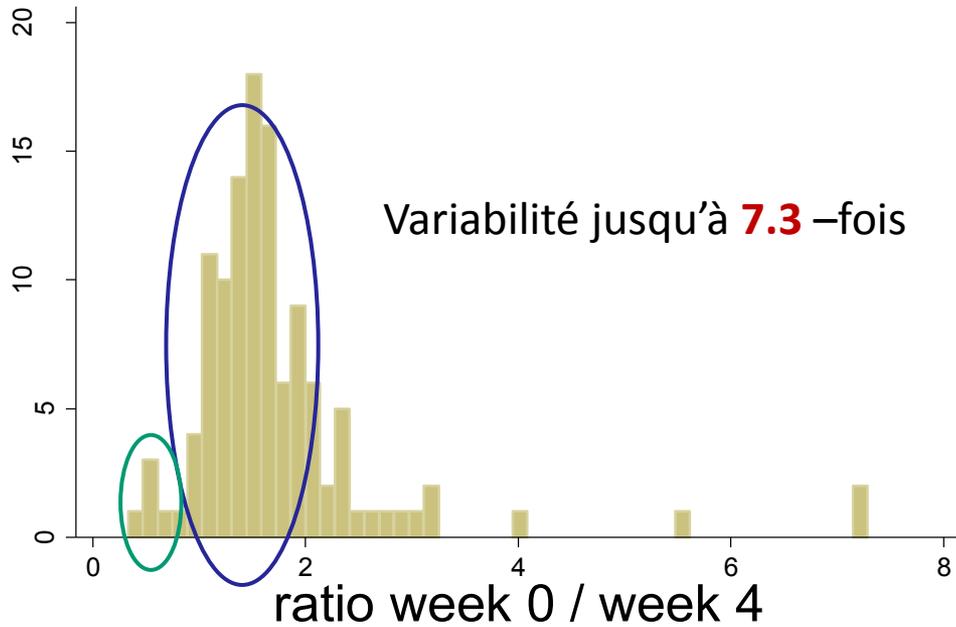
Résultats

C. Ratio smoking / non-smoking (n=118)



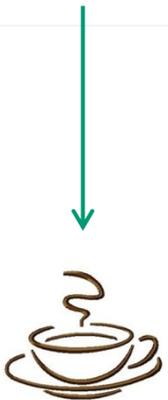
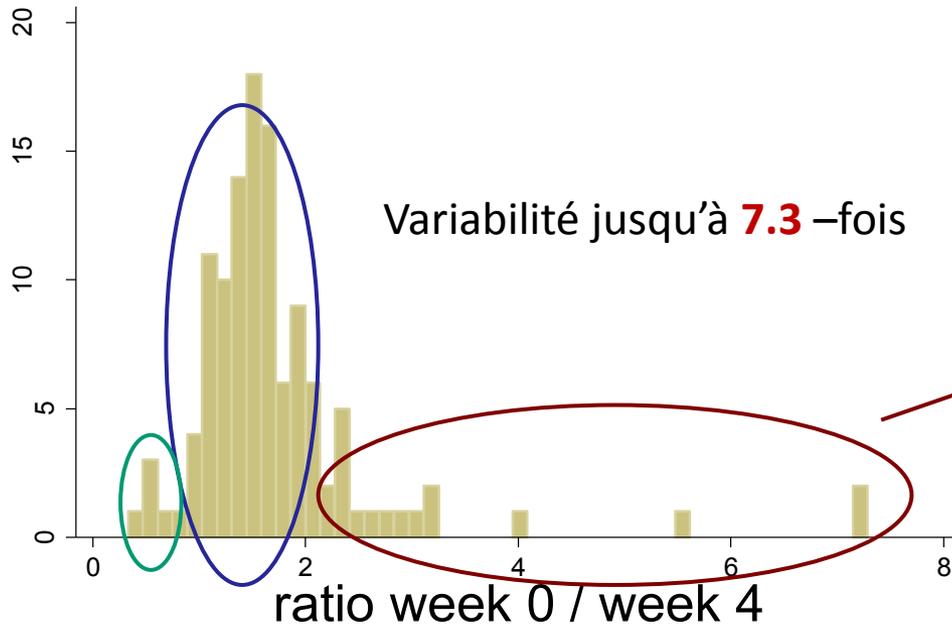
Résultats

C. Ratio smoking / non-smoking (n=118)



Résultats

C. Ratio smoking / non-smoking (n=118)



Résultats > Analyse multivariée



Activité
induite

Activité
basale

Inductibilité
(S0/S4)

*CYP1A2*1F (-163 C>A)*

p=0.005

p=0.017

p>0.13

*CYP1A2*1D (-2467delT)*

p=0.014

No. cigarettes/jour

p=0.012

Taux cotinine

p<0.001

Contraceptifs

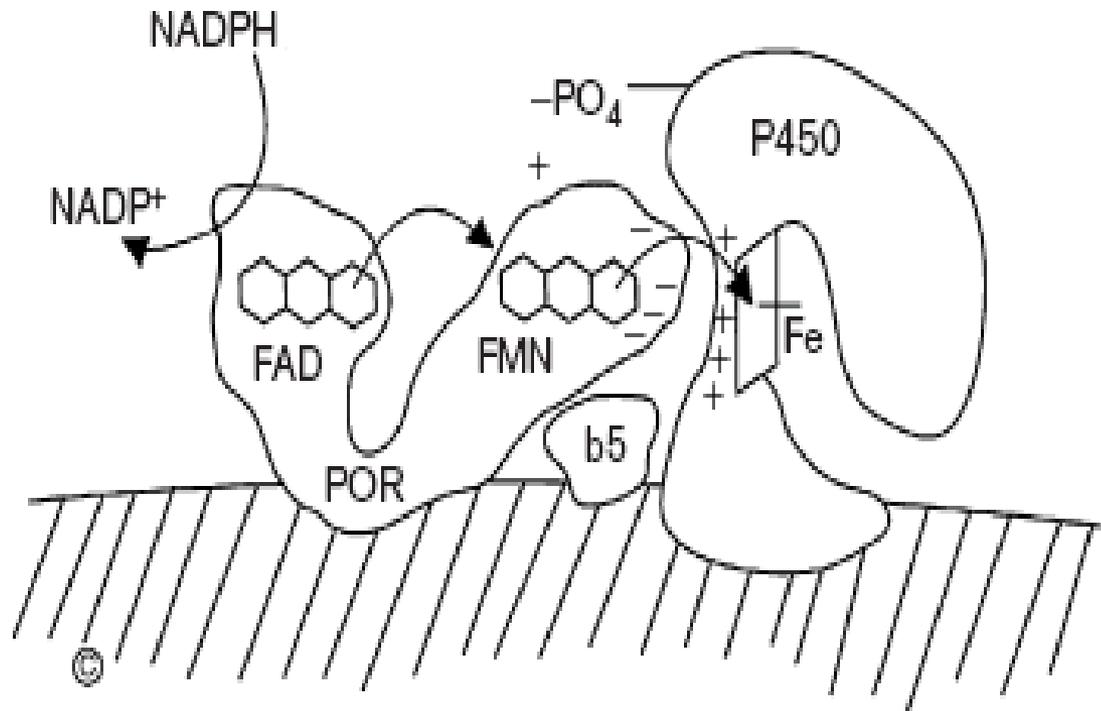
p<0.001

p=0.05

Résultats > POR

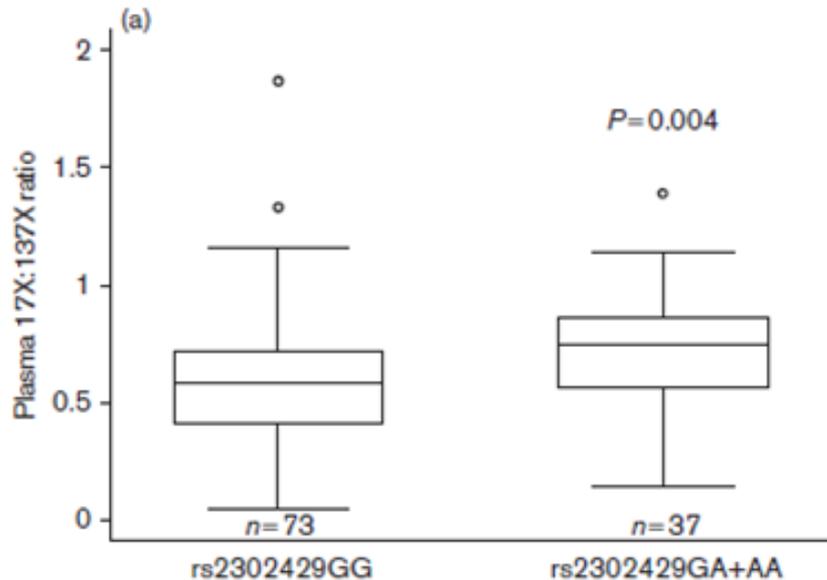
POR (P450 oxidoreductase)

- Les enzymes de la famille des cytochromes P450 ont besoin d'électrons pour leur activité
- Ce transfert d'électrons est fait par POR



Résultats > POR

Activité CYP1A2 basale

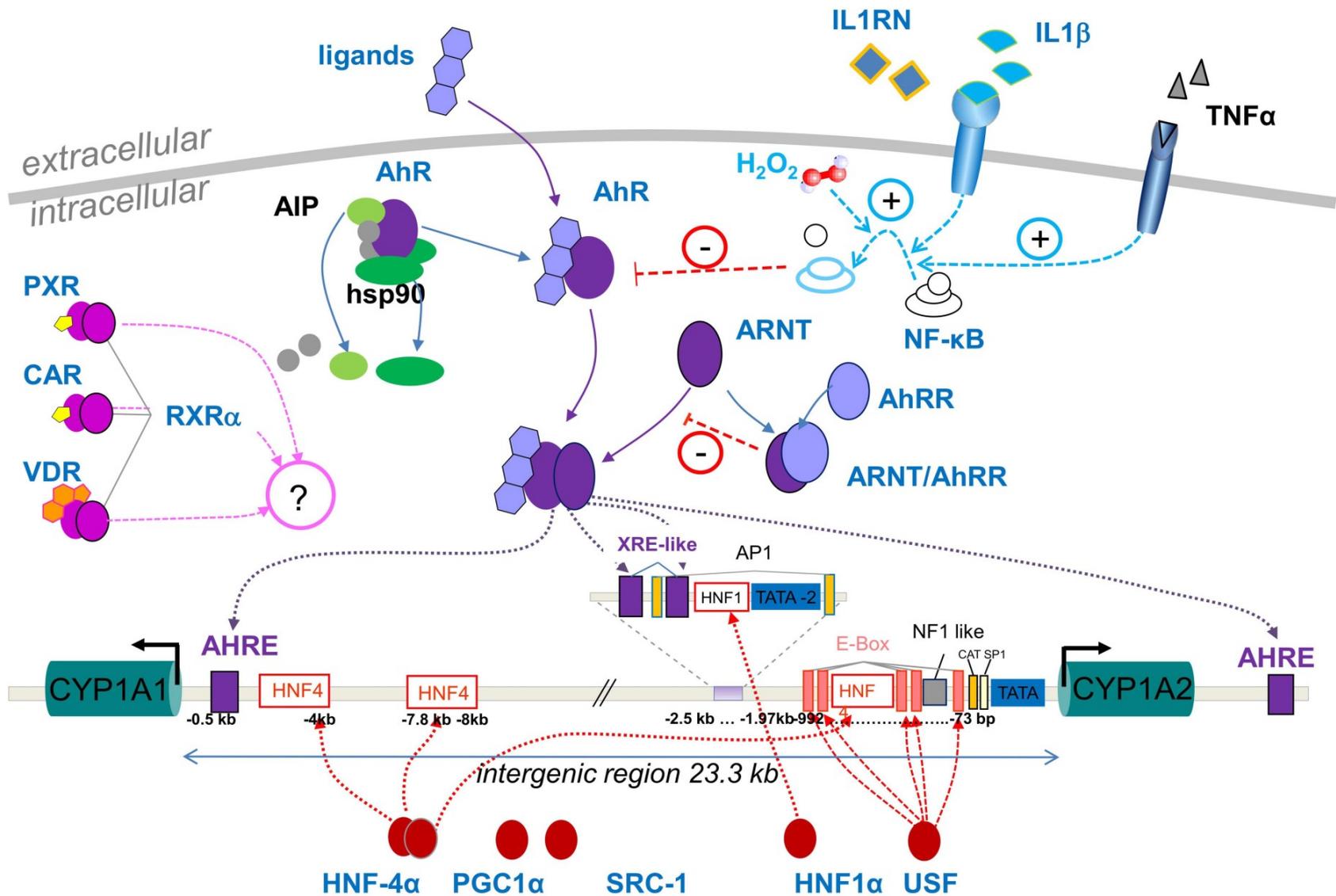


- Influence du polymorphisme
POR rs2302429G>A

=> Sur l'activité CYP1A2 basale (non-induite)

- Globalement, polymorphismes CYP1A2 et POR + facteurs clinique expliquent **11% de la variabilité** dans l'activité CYP1A2 basale

Résultats > Voies de signalisation du CYP1A2



Résultats > Voies de signalisation du CYP1A2



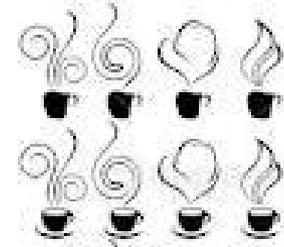
Activité induite

- Contraceptifs oraux
- Nombre de cigarettes/j
- **Variabilité expliquée globale: 21%**



Inductibilité

- *NR1I3* (CAR)
- *NR2B1* (RXR α)
- *AHR*
- *NR1I2* (PXR)
- *NR1I1* (VDR)
- *IL1B*
- **Variabilité expliquée globale: 22%**



Activité basale

- Contraceptifs oraux
- *NR1I3* (CAR)
- *NR2B1* (RXR α)
- **Variabilité expliquée globale: 31%**



Résultats

- **En conclusion**, pas encore de facteurs génétiques capables à prédire toute la variabilité observée dans l'induction par le tabac
- Phénotype multifactoriel, donc peut-être des facteurs inconnus jusqu'à présent jouent un rôle
- Rôle de la génétique encore à déterminer aussi dans les phénotypes de dépendance à la nicotine

Introduction > Objectifs et méthodes > Résultats > **Implications cliniques**

Implications cliniques

Tableau 2. Médicaments dont le métabolisme est induit par la fumée de cigarette^{35,36}

| Antidépresseurs (AD) | Antipsychotiques (AP) | Autres |
|---|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • AD tricycliques <ul style="list-style-type: none"> – Imipramine – Clomipramine – Amitriptyline – Nortriptyline | <ul style="list-style-type: none"> • AP typiques <ul style="list-style-type: none"> – Chlorpromazine – Fluphénazine – Halopéridol | <ul style="list-style-type: none"> – Propranolol – Caféine – Théophylline – Estradiol – Ondansétron – Lidocaïne – Ropivacaïne – Tizanidine – Vérapamil – Warfarine – Zileuton – Zolmitriptan – Clopidogrel |
| <ul style="list-style-type: none"> • ISRS <ul style="list-style-type: none"> – Fluvoxamine | <ul style="list-style-type: none"> • AP atypiques <ul style="list-style-type: none"> – Clozapine – Olanzapine | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Autres AD <ul style="list-style-type: none"> – Trazodone – Duloxétine – Miansérine | <p style="text-align: center;">Anxiolytiques Sédatifs</p> <ul style="list-style-type: none"> – Alprazolam – Lorazépam – Oxazépam – Diazépam | |

Implications cliniques

Tableau 3. Prise en charge pharmacologique lors de l'arrêt du tabac chez les patients recevant une médication métabolisée par le CYP1A2 ³⁷

* Clozapine, olanzapine, théophylline, par exemple.

Si arrêt planifiable à l'avance

- Mesurer la concentration sanguine du médicament substrat du CYP1A2* avant l'arrêt
- Continuer les mesures à :
 - 1 semaine
 - 2 semaines
 - 1 mois

Après l'arrêt de la cigarette, adapter les doses du médicament en fonction du taux mesuré avant l'arrêt et en fonction de la clinique

Implications cliniques

Si arrêt pas planifiable à l'avance

- Diminuer la dose du médicament substrat du CYP1A2* (10% par jour sur 4 jours)
- Mesurer la concentration sanguine du médicament après le cinquième jour pour exclure un surdosage. Adapter la dose du médicament en fonction de la clinique
- Pour les médicaments avec une longue demi-vie, un dosage après 1 à 2 semaines peut être utile pour exclure un surdosage

(Dobrinas et al 2009, Rev Med Suisse)

Implications cliniques

Si arrêt pas planifiable à l'avance

- Diminuer la dose du médicament substrat du CYP1A2* (10% par jour sur 4 jours)
- Mesurer la concentration sanguine du médicament après le cinquième jour pour exclure un surdosage. Adapter la dose du médicament en fonction de la clinique
- Pour les médicaments avec une longue demi-vie, un dosage après 1 à 2 semaines peut être utile pour exclure un surdosage

(Dobrinas et al 2009, Rev Med Suisse)

MAIS - recommandations basées sur une différence de **1.5-2 fois** d'activité CYP1A2 entre les fumeurs et les non-fumeurs
- dans notre étude: différence jusqu'à **7 fois**

DONC importance du suivi thérapeutique des médicaments concernés

Implications cliniques > **Projet à l'Hôpital Riviera**

Prise en charge des patients fumeurs:

Implications cliniques > **Projet à l'Hôpital Riviera**

Prise en charge des patients fumeurs:

- Evaluation des interactions médicamenteuses (IA) avec le tabac:
 - IA pharmacocinétiques (PK) chez 13 (32%) patients:
 - IA pharmacodynamiques (PD) chez 9 (22%) patients:

Implications cliniques > **Projet à l'Hôpital Riviera**

Recommandations:

| Drugs | Information/Recommendation |
|--|--|
| PK interactions | |
| Zolpidem (Stilnox [®]) | Less effective in smokers, possible side effects after smoking cessation |
| Acenocoumarol (Sintrom [®]) | Idem, monitor more closely the International Normalized Ratio (INR) |
| Duloxetine (Cymbalta [®]) | Idem, perform Therapeutic Drug Monitoring (TDM) if overdosage or underdosage is suspected |
| Mirtazapine (Remeron [®]) | Idem, perform TDM if overdosage or underdosage is suspected |
| Ondansetron (Zofran [®]) | Idem |
| Clopidogrel (Plavix [®]) (prodrug, activated by CYP1A2) | May be more effective in smokers and less effective after smoking cessation ("smoker paradox") |
| PD interactions | |
| Corticosteroids (inhaled) | May be less effective in smokers |
| Heparin (therapeutic dosing) | Smokers may need higher doses |
| Insulin (subcutaneous) | Smokers may need higher doses |

Merci de votre attention!

Dr Maria Dobrinas

Pharmacienne clinicienne FPH

Pharmacie des hôpitaux de l'Est-Lémanique (PHEL)

Maria.Dobrinas@pHEL.ch

021/923.44.96