

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES, CYTOCHROMES P450 ET P-GLYCOPROTEINE (Pgp)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acénocoumarol										étravirine											pérampanel									
acide méfénamique										everolimus											phénobarbital									
acide valproïque										felbamate											phenprocoumone									
agomelatine										félopiline											phénytoïne									
alfentanil										fentanyl											pioglitazone									
alprazolam										fexofénadine											piroxicam									
amiodarone										finastéride											posaconazole									
amitriptyline										flécaïnide											prasugrel									
amlodipine										fluoxétine											prednisolone									
apixaban										flurbiprofène											primidone									
aripiprazole										fluvastatine											proguanil									
artéméthér										fluvoxamine											prométhazine									
atazanavir										galantamine											propafénone									
atomoxétine										géfítinib											propofol									
atorvastatine										gestodène											propranolol									
bisoprolol										glibenclamide											quétiapine									
bortézomib										glicazide											quinidine									
bosentan										glimépiride											quinine									
bromocriptine										granisétron											ranitidine									
buprénorphine										grazoprévir											rabéprazole									
bupropion										halopéridol											réboxétine									
caféine										hydrocodone											répaglinide									
cannabidiol										ibuprofène											rifabutine									
carbamazépine										ifosfamide											rilpivirine									
carvédilol										imatinib											rispéridone									
célécoxib										imipramine											ritonavir									
celiprolol										irbésartan											rivaroxaban									
chlorphéniramine										isradipine											saquinavir									
ciclosporine										itraconazole											saxagliptine									
citalopram										kétoconazole											sertraline									
clarithromycine										lansoprazole											sildénafil									
clobazam										ledipasvir											simvastatine									
clomipramine										letrozole											siponimod									
clonazépam										lévomépromazine											sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne											sofosbuvir									
clozapine										lopéramide											sorafénib									
cobisistat										lopinavir											sufentanil									
codéine										loratadine											sulfaméthoxazole									
colchicine										losartan											sunitinib									
cortisol										luméfántrine											tacrolimus									
cyclophosphamide										maraviroc											tadalafil									
dabigatran										médroxyprogestérone											tamoxifène									
daclatasvir										méfloquine											tamsulosine									
darunavir										méloxicam											ténoxicam									
dasatinib										méthadone											terbinafine									
désogestrel										méthylprednisolone											testostérone									
dexaméthasone										metoclopramide											THC									
dextrométhorphan										métoprolol											théophylline									
diazépam										miansérine											ticagrelor									
diclofénac										midazolam											timolol									
dienogest										mifépristone (RU486)											tizanidine									
digoxine										mirtazapine											tolbutamide									
dihydrocodéine										moclobémide											toltérodine									
diltiazem										modafinil											torasémide									
diphénhydramine										montélukast											tramadol									
docétaxel										naproxène											trazodone									
dolutegravir										natéglinide											triazolam									
donépézil										nébivolol											triméthoprim									
dronédarone										névirapine											trimipramine									
duloxétine										nifédipine											tipranavir (avec ritonavir)									
dutastéride										nilotinib											tropisétron									
ecstasy (MDMA)										nimodipine											vardénafil									
edoxaban										noréthistérone											velpatasvir									
efavirenz										nortriptyline											venlafaxine									
elvitégravir										olanzapine											vérapamil									
enzalutamide										oméprazole											vinblastine									
ergotamine										ondansétron											vincristine									
erlotinib										oxybutynine											voriconazole									
érythromycine										oxycodone											warfarine									
ésoméprazole										paclitaxel											zolmitriptan									
éthanol										pantoprazole											zopiclone									
éthinyloestradiol										paracétamol											zuclopenthixol									
éthosuximide										paroxétine																				
étoposide																														

Tableau 1 : substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

majeure  mineure 

métabolite actif 

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide fusidique										erythromycine											modafinil									
acide valproïque										ésoméprazole											natéglidine									
amiodarone										éthinylestrodiol											nifédipine									
atazanavir										étravirine											nilotinib									
bupropion										everolimus											nitrendipine									
cannabidiol										felbamate											norfloxacine									
carvedilol										flécaïnide											oméprazole									
célécoxib										fluconazole											oxcarbazépine									
chardon marie (silibinine)										fluoxétine											paroxétine									
chloroquine										fluvastatine											posaconazole									
chlorpromazine										fluvoxamine											prasugrel									
ciclosporine										géfitinib											prométhazine									
ciprofloxacine										gemfibrozil											propafénone									
citalopram										gestodène											quétiapine									
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quinidine									
clobazam										grazoprévir											réglisse									
clomipramine										halopéridol											rilpivirine									
clopidogrel										imatinib											rispéridone									
cobisistat										irbésartan											ritonavir									
curcuma										isoniazide											roxithromycine									
daclatasvir										itraconazole											saquinavir									
darunavir										kétoconazole											sertraline									
dasatinib										lansoprazole											sorafénib									
désogestrel										ledipasvir											sulphaméthoxazole									
diltiazem										lévomépromazine											terbinafine									
diphényhydramine										lopinavir											tipranavir (avec ritonavir)									
disulfirame										losartan											topiramate									
doxycycline										luméfantrine											triméthoprim									
dronédarone										méthadone											velpatasvir									
duloxétine										métoclopramide											venlafaxine									
ecstasy										métronidazole											vérapamil									
efavirenz										miconazole											voriconazole									
erlotinib										moclobémide																				

Tableau 2. Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp inhibiteur puissant ■ inhibiteur modéré ■

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
bosentan										ifosfamide											pérampanel									
carbamazépine										isoniazide											phénobarbital									
cyclophosphamide										lansoprazole											phénytoïne									
dexaméthasone										légumes (chou, brocoli)											primidone									
efavirenz										métamizole											rifabutine									
elvitégravir										millepertuis											rifampicine									
enzalutamide										modafinil											ritonavir									
éthanol										névirapine											tabac (goudrons)									
étravirine										oméprazole											vinblastine									
felbamate										oxcarbazépine																				

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp inducteur puissant ■ inducteur modéré ■

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (! signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). *Exemple* : la **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinylestrodiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.