



INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET CYTOCHROMES

Généralités

Les cytochromes P450 (CYP) sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Ils se répartissent en familles (CYP1-2-3) et sous-familles (CYP1A -2C -2D -3A).

Parmi ces sous-familles, les principaux CYP impliqués dans le métabolisme des médicaments sont les suivants :

CYP1A2,
CYP2C8,
CYP2D6,
CYP3A4.

Le métabolisme des médicaments, principalement hépatique, fait intervenir :

le plus souvent plusieurs CYP,

plus rarement un seul CYP ou un CYP préférentiel : c'est dans ces circonstances que le risque d'interaction est le plus élevé.

Chez l'homme, le CYP3A4 est quantitativement le plus important : il représente 30 % du contenu hépatique en CYP et est également présent au niveau intestinal (entérocytes). Environ la moitié des médicaments métabolisés le sont par l'intermédiaire du CYP3A4.

Une liste non exhaustive de médicaments (principes actifs) métabolisés préférentiellement par un CYP, et donnant lieu à des interactions cliniquement significatives, est présentée dans le tableau.

II. Modifications d'activité des CYP

1. Augmentation de l'activité des CYP

Elle est le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP

alcool (en prise chronique),

tabac,

millepertuis,

certains médicaments, principalement des anti-infectieux et des antiépileptiques.

L'induction n'est pas spécifique d'un seul CYP mais concerne principalement les CYP 2C et 3A.

L'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours. De la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur.

2. Diminution de l'activité des CYP

Elle est le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuses :

antifongiques azolés, macrolides, inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques bradycardisants (cf. tableau) ;

jus de pamplemousse.

L'inhibition, à l'inverse de l'induction, s'exerce le plus souvent au niveau d'un seul CYP.

L'inhibition, à l'inverse de l'induction, est rapide et répond schématiquement à deux mécanismes :

une réelle inactivation du CYP par l'inhibiteur ;

une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances

- administrées simultanément,
- fixées et métabolisées par le même CYP.

Ce deuxième mécanisme, plus fréquemment impliqué, résulte d'une affinité de la substance inhibitrice pour le CYP considéré, qui est supérieure à celle de la substance inhibée. En fonction de leur degré d'affinité pour un CYP donné, certains médicaments peuvent, dans ces conditions, se comporter comme des inhibiteurs du métabolisme de médicaments moins affines, mais aussi voir leur métabolisme inhibé par d'autres médicaments plus affines.

III. Conséquences pratiques

1. Au moment de l'AMM, les principales voies métaboliques et les CYP impliqués doivent être identifiés (information précisée dans la rubrique "Propriétés pharmacocinétiques").

2. En cas de prescription d'une association médicamenteuse, il convient de vérifier la

présence d'inducteurs ou d'inhibiteurs, cf. tableau :

- leur association à des médicaments à risque doit être prise en compte et se révèle d'autant plus problématique, voire dangereuse, que la marge thérapeutique du médicament associé est étroite ;
- les inducteurs, en accélérant le métabolisme de certains médicaments, peuvent, par diminution de leurs concentrations plasmatiques, entraîner une réduction notable d'efficacité aux conséquences :
 - graves (par exemple, rejet de greffe en présence d'immunosuppresseurs), et / ou
 - inattendues (par exemple, échec d'une contraception orale) ;
- les inhibiteurs, en ralentissant le métabolisme de certains médicaments peuvent, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves (par exemple, torsade de pointes en présence de cisapride ou rhabdomyolyse en présence de statines).

3. Dans certains cas, pour contrebalancer l'effet de l'interaction, il est recommandé de modifier la posologie du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur :

- augmentation avec un inducteur;
- diminution avec un inhibiteur.

Les recommandations d'adaptation posologique font en général l'objet d'une précaution d'emploi, plus rarement d'une association déconseillée.

4. L'adaptation posologique préconisée peut parfois être guidée :

- par la mesure des concentrations plasmatiques du médicament associé, en cas de médicaments à marge thérapeutique étroite : immunosuppresseurs, anticonvulsivants, théophylline, inhibiteurs de protéases...
- par le suivi d'autres paramètres : anticoagulants oraux et INR ,antiarythmiques et ECG...

Dans tous les cas, ces contrôles ne dispensent pas d'un suivi clinique.

5. L'arrêt d'un inducteur ou d'un inhibiteur doit s'accompagner :

- d'un retour à la posologie initiale du médicament associé,
- d'un suivi d'autant plus rigoureux que le médicament associé a une marge thérapeutique étroite.

Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à marge thérapeutique étroite et métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	- clozapine - théophylline	- énoxacine - fluvoxamine	-alcool (en prise chronique)

2D6	<ul style="list-style-type: none"> - flécaïnide, propafénone - métoprolol 	<ul style="list-style-type: none"> - fluoxétine, paroxétine - quinidine - thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> -anticonvulsivants :
3A4	<ul style="list-style-type: none"> - ergotamine - dihydroergotamine - amiodarone, disopyramide - midazolam, triazolam, zolpidem - cisapride - ifosfamide - ciclosporine, tacrolimus, sirolimus - alfentanil, fentanyl, méthadone - pimozide - sildénafil, tadalafil, vardénafil - simvastatine, atorvastatine 	<ul style="list-style-type: none"> - jus de pamplemousse - amiodarone - diltiazem, vérapamil - kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole - ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, atazanavir... - érythromycine, clarithromycine, josamycine 	<ul style="list-style-type: none"> carbamazépine , phénobarbital, phénytoïne -anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine