

Outils pour la prescription

Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses constituent une source majeure d'accidents ou d'échecs thérapeutiques, particulièrement en cas de polymédication, et sont souvent à l'origine d'hospitalisations.

Les interactions pharmacodynamiques sont « facilement » prévisibles sur la base de l'action pharmacologique des médicaments tandis que les interactions pharmacocinétiques sont plus difficiles à anticiper. Celles-ci peuvent se produire au niveau de l'absorption intestinale, de l'excrétion rénale ou de la biotransformation. Ainsi, certains transporteurs, comme la glycoprotéine P (Pgp) jouent un rôle important dans la biodisponibilité des médicaments. Plusieurs médicaments sont capables d'inhiber ou d'induire l'activité de la Pgp, altérant ainsi la cinétique des médicaments substrats de ce transporteur. Une fois distribués, les médicaments sont métabolisés par les cytochromes P450. Il y a une douzaine d'isoenzymes de cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des médicaments dont les 7 les plus importants sont les suivants :

F _{CT} : selon la classe thérapeutique	1 A2	2 B6	2 C9	2 C19	2 D6	2 E1	3 A4
Métabolisme des médicaments	F _{CT}	F _{CT}	~10%	F _{CT}	~30%	F _{CT}	~50%
Métaboliseurs lents				~4%	5-10%		

Les interactions médicamenteuses au niveau des cytochromes P450 résultent de l'administration concomitante de deux substances, l'une métabolisée par un isoenzyme et l'autre qui emprunte la même voie métabolique en inhibant ou induisant cet isoenzyme. Afin d'anticiper les risques, il faut déterminer pour chaque substance :

- Les isoenzymes responsables de la formation de ses principaux métabolites
- Son potentiel effet inhibiteur ou inducteur envers les principaux isoenzymes.

Les tableaux suivants présentent schématiquement les inhibiteurs, les inducteurs et les substrats des cytochromes P450 les plus significatifs en clinique.

Ces tableaux ont été construits à partir de données générées in vitro et in vivo, mais leurs informations ne sont ni complètes par manque d'exhaustivité des données publiées, ni absolues dues à la large variabilité interindividuelle de la pharmacocinétique des médicaments. Les interactions ne peuvent être interprétées correctement que dans le contexte clinique !



L'utilisation de cases oranges foncées (voie métabolique majeure, inhibiteur ou inducteur puissant) et de cases oranges claires (voie métabolique mineure, inhibiteur ou inducteur modéré) permet un raisonnement semi-quantitatif.

Ces tableaux doivent être compris comme un outil « garde-fou » permettant au prescripteur une orientation rapide lors d'une interaction potentielle entre deux médicaments. Le fait d'être alerté de la survenue possible d'une interaction devrait permettre de modifier le choix ou la posologie du médicament, ou d'être mieux préparé et de mieux réagir en cas de problèmes.

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	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acide fusidique																	
acide valproïque																	
amiodarone																	
atazanavir																	
bupropion																	
cannabidiol																	
carvedilol																	
célécoxib																	
chardon marie (silibinine)																	
chloroquine																	
chlorpromazine																	
ciclosporine																	
ciprofloxacine																	
citalopram																	
clarithromycine																	
clobazam																	
clomipramine																	
clopidogrel																	
cobisistat																	
curcuma																	
daclatasvir																	
darunavir																	
dasatinib																	
désogestrel																	
diltiazem																	
diphénhydramine																	
disulfirame																	
doxycycline																	
dronédarone																	
duloxétine																	
ecstasy																	
efavirenz																	
erlotinib																	
erythromycine																	
ésoméprazole																	
éthinyloestradiol																	
étravirine																	
everolimus																	
felbamate																	
fiécainide																	
fluconazole																	
fluoxétine																	
fluvastatine																	
fluvoxamine																	
géfinitib																	
gemfibrozil																	
gestodène																	
grapefruit, orange de Séville																	
grazoprévir																	
halopéridol																	
imatinib																	
irbésartan																	
isoniazide																	
itraconazole																	
kétoconazole																	
lansoprazole																	
ledipasvir																	
lévomépromazine																	
lopinavir																	
losartan																	
luméfántrine																	
méthadone																	
métoclopramide																	
métronidazole																	
miconazole																	
moclobémide																	

Inhibiteurs des cytochromes P450 et de la Pgp (suite)

inhibiteur puissant inhibiteur modéré 



	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
modafinil									
natéglinide									
nifédipine									
nilotinib									
nitrendipine									
norfloxacine									
oméprazole									
oxcarbazépine									
paroxétine									
posaconazole									
prasugrel									
prométhazine									
propafénone									
quetiapine									
quinidine									
réglisse									
rilpivirine									
rispéridone									
ritonavir									
roxithromycine									
saquinavir									
sertraline									
sorafénib									
sulphaméthoxazole									
terbinafine									
tipranavir (avec ritonavir)									
topiramate									
triméthoprim									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
voriconazole									

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.

Inducteurs des cytochromes P450

inducteur puissant inducteur modéré 

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
bosentan									
carbamazépine									
cyclophosphamide									
dexaméthasone									
efavirenz									
elvitégravir									
enzalutamide									
éthanol									
étravirine									
felbamate									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
ifosfamide									
isoniazide									
lansoprazole									
légumes (chou, brocoli)									
métamizole									
millepertuis									
modafinil									
névirapine									
oméprazole									
oxcarbazépine									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
pérampanel									
phénobarbital									
phénytoïne									
primidone									
rifabutine									
rifampicine									
ritonavir									
tabac (goudrons)									
vinblastine									

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'**éthinyloestradiol**, 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.

Substrats des cytochromes et de la Pgp

majeure ■ mineure ■ métabolite actif !

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
acénocoumarol	!								
acide méfénamique									
acide valproïque					!				
agomelatine									
alfentanil									
alprazolam									
amiodarone									
amitriptyline									
amlodipine									
apixaban									
aripiprazole									
artéméther									
atazanavir									
atomoxétine									
atorvastatine									
bisoprolol									
bortézomib									
bosentan									
bromocriptine									
buprénorphine									
bupropion									
caféine									
cannabidiol									
carbamazépine									
carvédilol									
célécoxib									
celiprolol									
chlorphéniramine									
ciclosporine									
citalopram									
clarithromycine									
clobazam									
clomipramine									
clonazépan									
clopidogrel									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
clozapine									
cobisistat									
codéine									
colchicine									
cortisol									
cyclophosphamide									
dabigatran									
daclatasvir									
darunavir									
dasatinib									
désogestrel									
dexaméthasone									
dextrométhorphane									
diazépam									
diclofénac									
dienogest									
digoxine									
dihydrocodéine									
diltiazem									
diphényhydramine									
docétaxel									
dolutegravir									
donépézil									
dronédarone									
duloxétine									
dutastéride									
ecstasy (MDMA)									
edoxaban									
efavirenz									
elvitégravir									
enzalutamide									
ergotamine									
erlotinib									
érythromycine									
ésoméprazole									
éthanol									
éthinylestrodiol									
éthosuximide									
étoposide									

Substrats des cytochromes et de la Pgp (suite)

majeure ■ mineure ■métabolite actif !

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
étravirine									
everolimus									
felbamate									
félodipine									
fentanyl									
fexofénadine									
finastéride									
flécaïnide									
fluoxétine									
flurbiprofène									
fluvastatine									
fluvoxamine									
galantamine									
géfítinib									
gestodène									
glibenclamide									
glicazide									
glimépiride									
granisétron									
grazoprévir									
halopéridol									
hydrocodone									
ibuprofène									
ifosfamide									
imatinib									
imipramine									
irbésartan									
isradipine									
itraconazole									
kétoconazole									
lansoprazole									
ledipasvir									
letrozole									
lévomépromazine									
lidocaïne									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
lopéramide									
lopinavir									
loratadine									
losartan									
luméfántrine									
maraviroc									
médroxyprogestérone									
méfloquine									
méloxicam									
méthadone									
méthylprednisolone									
metoclopramide									
métoprolol									
miansérine									
midazolam									
mifépristone (RU486)									
mirtazapine									
moclobémide									
modafinil									
montélukast									
naproxène									
natéglinide									
nébivolol									
névirapine									
nifédipine									
nilotinib									
nimodipine									
noréthistérone									
nortriptyline									
olanzapine									
oméprazole									
ondansétron									
oxybutynine									
oxycodone									
paclitaxel									
pantoprazole									
paracétamol									
paroxétine									

Substrats des cytochromes et de la Pgp (suite)

majeure



mineure



métabolite actif



	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
pérampanel									
phénobarbital									
phenprocoumone									
phénytoïne									
pioglitazone									
piroxicam									
posaconazole									
prasugrel									
prednisolone									
primidone									
proguanil									
prométhazine									
propafénone									
propofol									
propranolol									
quétiapine									
quinidine									
quinine									
ranitidine									
rabéprazole									
réboxétine									
répaglinide									
rifabutine									
rilpivirine									
rispéridone									
ritonavir									
rivaroxaban									
saquinavir									
saxagliptine									
sertraline									
sildénafil									
simvastatine									
siponimod									
sirolimus									
sofosbuvir									

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp
sorafénib									
sufentanil									
sulfaméthoxazole									
sunitinib									
tacrolimus									
tadalafil									
tamoxifène									
tamsulosine									
ténoxican									
terbinafine									
testostérone									
THC									
théophylline									
ticagrelor									
timolol									
tizanidine									
tolbutamide									
toltérodine									
torasémide									
tramadol									
trazodone									
triazolam									
triméthoprim									
trimipramine									
tipranavir (avec ritonavir)									
tropisétro									
vardénafil									
velpatasvir									
venlafaxine									
vérapamil									
vinblastine									
vincristine									
voriconazole									
warfarine									
zolmitriptan									
zolpidem									
zopiclone									
zuclopenthixol									

Références :

- [1] Pharma-Flash, 2002;29:4.
- [2] Pharma-Flash, 2010;37:2.
- [3] Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance, Interactions médicamenteuses, cytochromes p450 et p-glycoprotéine (pgp). HUG, mars 2020 (Reproduction du tableau d'interactions médicamenteuses avec l'aimable autorisation du Centre d'information thérapeutique et de pharmacovigilance des HUG).