

COLLOQUE 2017

MÉDECINE DE PRÉCISION ET THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES :  
RÉALITÉS ET PERSPECTIVES

---

**Prise en compte des interactions médicamenteuses :  
une plateforme de monitoring**

Jacques Turgeon, Orlando, Floride

---

*Les notes renvoient aux pages des références correspondantes.*

Pour le *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine, l'utilisation inappropriée des médicaments constitue, selon les études, de la 4<sup>e</sup> à la 6<sup>e</sup> cause de mortalité et est responsable de nombreuses hospitalisations et consultations en service d'urgence<sup>[1]</sup>. Les outils d'aide à la décision clinique peuvent représenter des moyens efficaces permettant de personnaliser un régime thérapeutique et de prévenir et gérer les interactions médicamenteuses.

## **UNE PETITE HISTOIRE DE L'UTILISATION DU MÉDICAMENT**

Jusque dans les années 1980, la médecine a été « préférentielle », c'est-à-dire que le prescripteur prescrivait préférentiellement à ses patients les médicaments qu'il avait le sentiment de maîtriser. Par la suite, la médecine « fondée sur les preuves » a montré que les patients possédaient leurs propres particularités et qu'une approche différenciée s'imposait. La prescription s'est dès lors appuyée sur les résultats de grandes études cliniques et sur des algorithmes populationnels. Nous sommes aujourd'hui à l'heure de la médecine « de précision » dans laquelle le patient est caractérisé, notamment sur des bases génétiques, pour mieux choisir son traitement et la dose à laquelle l'administrer.

Cette ère pourrait être déjà révolue et nous entrerions dans celle de la médecine « prédictive ». Celle-ci fait appel à des outils d'aide à la décision clinique et s'appuie sur de grandes masses de données issues des dossiers médicaux électroniques, des banques de données, de la pharmacométrie et de la pharmacologie des systèmes, sur l'intelligence artificielle, etc.

## **AVANCÉES DANS NOTRE COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES DES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

Nos études ont démontré que 50 % des patients utilisant quotidiennement de 5 à 9 médicaments présentent une interaction majeure et des effets secondaires sérieux. Cette fréquence est de 100 % avec 3 à 4 effets secondaires majeurs, si le régime thérapeutique comporte 20 médicaments ou plus.<sup>[2,3]</sup>

La prévention des interactions médicamenteuses constitue ainsi un véritable enjeu de santé publique. Notre meilleure compréhension des mécanismes impliqués nous permet aujourd'hui de prédire un grand nombre d'interactions médicamenteuses, et en conséquence, de moduler et de personnaliser les traitements.

## **La majorité des interactions médicamenteuses implique le cytochrome P450.**

Certaines interactions médicamenteuses sont liées à des incompatibilités physico-chimiques ou des effets synergiques ou antagonistes. Toutefois, la majorité d'entre elles, probablement plus de 80 %, implique le système enzymatique responsable de leur métabolisme, le cytochrome P450 (CYP450).

### **Le cytochrome P450 constitue une superfamille d'enzymes**

Cinquante-sept isoenzymes du cytochrome P450 ont été identifiées chez l'homme à ce jour. Elles contribuent à la fois à la biotransformation de substances exogènes et endogènes et à la synthèse de composés endogènes. Les différentes isoenzymes sont désignées comme suit : CYP3A4, CYP2D6, CYP1A2, etc.

Différentes définitions doivent être rappelées :

- **Un substrat** est une molécule possédant une certaine affinité pour une protéine, qui va pouvoir entraîner sa transformation chimique. Un médicament est un substrat d'une isoenzyme du CYP450 si celle-ci peut transformer ce médicament en un métabolite.
- **Un inducteur** est une substance capable d'augmenter l'activité d'une isoenzyme du CYP450. Typiquement, les inducteurs augmentent la synthèse de ces enzymes et ainsi leur activité.
- **Un inhibiteur** est une substance capable de diminuer l'activité d'une isoenzyme du CYP450 par inhibition compétitive (en se liant à l'enzyme, une substance empêche un autre substrat de s'y lier) ou non compétitive (sans empêcher la liaison du substrat à l'enzyme, l'inhibiteur modifie la conformation de l'enzyme et la rend ainsi non fonctionnelle).

Certains CYP450 sont déterminés génétiquement et peuvent être absents dans une fraction de la population. Il existe ainsi un polymorphisme génétique pour le CYP2D6.

Il faut souligner que les biotransformations catalysées par chacune de ces isoenzymes ne concernent qu'un nombre limité de substrats. Des informations générales, telles que le médicament X est un inducteur du CYP450, ou un inhibiteur du CYP450, ou un substrat du CYP450, apparaissent ainsi trop vagues et il serait aujourd'hui plus pertinent de parler d'un substrat du CYP3A4, d'un inducteur du CYP1A2 ou d'un inhibiteur du CYP2D6, etc.

### **Des concepts ayant des implications thérapeutiques majeures**

La prise en compte des notions de substrat, inhibiteur, inducteur, affinité, voies de métabolisation et biodisponibilité, a des conséquences thérapeutiques importantes en nous permettant de prédire certaines interactions médicamenteuses.

#### *• Substrats, inhibiteurs, inducteurs*

Les substrats, inhibiteurs ou inducteurs ont, pour la plupart, une affinité préférentielle pour des isoenzymes spécifiques. Il en découle qu'une substance qui inhibera le CYP2D6 ne modifiera pas le métabolisme des substrats de CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9.

#### *• Affinité pour les isoenzymes*

Les substrats présentent différents degrés d'affinité pour les isoenzymes du système CYP450. Lorsque deux substrats d'une même isoenzyme sont administrés simultanément, il y a compétition pour la liaison à cette isoenzyme et le substrat ayant la plus grande affinité agira comme un inhibiteur compétitif du second substrat. Lorsque deux substrats ayant une même affinité pour le même isozyme sont administrés simultanément, celui qui est administré à la dose la plus élevée est généralement métabolisé en premier. L'autre substrat verra ses niveaux plasmatiques augmenter au fur et à mesure que sa biotransformation diminuera. Nous verrons que la notion d'inhibition compétitive entre deux médications a des conséquences majeures en termes d'interactions médicamenteuses.

- *Voies de métabolisation*

Un médicament peut être le substrat d'une seule ou de plusieurs isoenzymes du CYP450. La probabilité d'interactions médicamenteuses est diminuée lorsque les médicaments sont métabolisés par une seule isozyme, mais l'ampleur de l'interaction, lorsqu'elle se produit, peut alors être beaucoup plus importante. Lorsqu'il existe plusieurs voies de métabolisation, les risques d'interactions médicamenteuses sont plus élevés mais leur importance clinique pourra être plus faible. Un médicament métabolisé à 50 % par CYP3A4 verra sa clairance diminuée de moitié en cas d'inhibition liée à la prise concomitante d'un substrat de cette isoenzyme ou d'un inhibiteur. Les concentrations plasmatiques moyennes de ce médicament seront ainsi augmentées d'un facteur deux. On considère généralement qu'une diminution de 30 % de la capacité globale de métabolisation d'un médicament, qui se traduira par une augmentation de 30 % de ses taux plasmatiques, est cliniquement significative mais non en-deçà.

- *Biodisponibilité*

La biodisponibilité orale (F) d'un médicament est définie comme la quantité de ce médicament qui atteint la circulation systémique sous forme inchangée après son administration par voie orale. Si un médicament a une faible biodisponibilité, une grande partie de la drogue est perdue lors du «premier passage». Si un médicament a une biodisponibilité élevée, la majeure partie du médicament est absorbée et atteint la circulation systémique.

## **ELABORATION D'OUTILS DE SUPPORT À LA DÉCISION CLINIQUE**

Des interactions médicamenteuses et les événements indésirables qui leur sont imputables peuvent être évités si l'on identifie les paires de médicaments interagissant. Cependant, la masse des informations devant être gérée devient rapidement insurmontable lorsque le régime thérapeutique d'un patient comprend dix, voire vingt médicaments ou plus, comme cela se rencontre fréquemment dans une population vieillissante.

### **Conception d'une première cartographie des substrats – inhibiteurs – inducteurs des CYP450s**

Partant du principe que les biotransformations catalysées par chacune des isoenzymes du système CYP450 ne concernent qu'un nombre limité de substrats, nous avons réalisé en 1995 une première cartographie de plusieurs classes de médicaments en fonction de leur isoenzyme. Nous avons dès lors été en mesure de prédire certaines interactions médicamenteuses, et en conséquence, de moduler et de personnaliser les traitements (cf. Tab. 1).

Tableau 1. La cartographie initiale (1995) des Substrats – Inhibiteurs – Inducteurs des CYP450s

CYP	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
<b>1A2</b>	Théophylline, caféine, imipramine, mexilétine	Quinolones	Fumée de cigarette
<b>2A6</b>	Coumarine, nicotine	Diéthylthiocarbamate	
<b>2C9</b>	Anti-inflammatoires non stéroïdiens, losartan, irbésartan, S-warfarine, célécoxib	Sulfaphénazole	Rifampicine
<b>2C19</b>	Oméprazole, R-warfarine		
<b>2D6</b>	Codéine, $\beta$ -bloqueurs antiarythmiques, anti-H1, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine	Quinidine	
<b>2E1</b>	Alcool, chlorzoxazone		Alcool
<b>3A4</b>	Inhibiteurs calciques, anti-H1, benzodiazépines, ciclosporine, statines	Macrolides, imidazolés	Rifampicine, phénytoïne

Chaque isoenzyme du CYP450 présente une sélectivité pour les substrats, les inhibiteurs ou les inducteurs de son activité.

Le tableau ci-dessus montre ainsi que :

1. Le CYP1A2 métabolise la théophylline, la caféine, l'imipramine et la mexilétine ; la fumée de cigarette étant un inducteur du CYP1A2, les patients tabagiques métaboliseront plus activement la théophylline et devront recevoir des doses plus élevées de cet agent par rapport à un patient non fumeur.
2. Si un patient prend concomitamment de la mexilétine et une quinolone, qui est un inhibiteur de CYP1A2, le métabolisme de la mexilétine sera inhibé et ses niveaux plasmatiques vont donc s'élever ; ce patient devra recevoir l'anti-arythmique à plus faible dose.
3. Les macrolides inhibent le métabolisme des inhibiteurs calciques, statines et benzodiazépines par le CYP3A4 ; cet effet peut expliquer que des patients se plaignent de ce que les antibiotiques les endorment : la coadministration d'un macrolide et d'une benzodiazépine se traduira par une diminution de la métabolisation de la benzodiazépine et une augmentation de ses niveaux plasmatiques qui sera responsable d'une somnolence accrue. (cf. Tab. 1).

### **Elaboration d'une cartographie élargie pour appréhender les phénomènes d'inhibition compétitive**

Nous avons vu que lorsque deux substrats d'une même isoenzyme sont administrés simultanément, il y a compétition pour la liaison à cette isoenzyme et que c'est l'affinité de chacun de ces substrats qui déterminera lequel des substrats verra sa métabolisation inhibée.

Nous avons cartographié tous les médicaments mis sur le marché pour les critères substrat – inhibiteur – inducteur et nous y avons ajouté la notion d'affinité des substrats pour les différentes isoenzymes (cf. Tab. 2). Le niveau d'affinité pour l'isoenzyme est figuré par une couleur : orange pour une affinité élevée, jaune foncé pour une affinité intermédiaire et jaune clair pour une faible affinité.

Cette cartographie fait apparaître, par exemple, que la prise concomitante de vérapamil et d'alprazolam, tous deux substrats de CYP3A4, entrainera une inhibition compétitive : le vérapamil qui possède une affinité plus élevée pour l'isoenzyme (orange) va inhiber le métabolisme de l'alprazolam (jaune clair) et les niveaux plasmatiques de ce dernier vont s'élever.

Tableau 2. Chaque isoenzyme du CYP450 a ses inhibiteurs, ses substrats et ses inducteurs spécifiques<sup>[3]</sup>

CYP3As				
Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Chloramphénicol</li> <li>■ Cimetidine</li> <li>■ Clarithromycine</li> <li>■ Erythromycine</li> <li>■ Fluconazole</li> <li>■ Jus de pampleousse</li> <li>■ Isoniazide</li> <li>■ Itraconazole</li> <li>■ Kétoconazole</li> <li>■ Miconazole</li> <li>■ Orphénadrine</li> <li>■ Oxiconazole</li> <li>■ Phénelzine</li> <li>■ Télithromycine</li> <li>■ Troléandomycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Amiodarone</li> <li>■ Amprénavir</li> <li>■ Atazanavir</li> <li>■ Dasatinib</li> <li>■ Delavirdine</li> <li>■ Dihydroergotamine</li> <li>■ Diltiazem</li> <li>■ Fosamprenavir</li> <li>■ Imatinib mésylate</li> <li>■ Indinavir</li> <li>■ Méthysergide</li> <li>■ Nelfinavir</li> <li>■ Ritonavir</li> <li>■ Saquinavir</li> <li>■ Vérapamil</li> <li>■ Voriconazole</li> <li>■ Warfarine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Almotriptan</li> <li>■ Amlodipine</li> <li>■ Aprépitant</li> <li>■ Atorvastatine</li> <li>■ Bicalutamide</li> <li>■ Bosentan</li> <li>■ Buspirone</li> <li>■ Chlorpromazine</li> <li>■ Cinacalcet</li> <li>■ Cyclophosphamide</li> <li>■ Ciclosporine</li> <li>■ Dapsone</li> <li>■ Doxycycline</li> <li>■ Elétriptan</li> <li>■ Eplérénone</li> <li>■ Erlotinib</li> <li>■ Etoposide</li> <li>■ Félodipine</li> <li>■ Isradipine</li> <li>■ Lopéramide</li> <li>■ Loratadine</li> <li>■ Lovastatine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Alfentanil</li> <li>■ Alfuzosine</li> <li>■ Alprazolam</li> <li>■ Astémizole</li> <li>■ Bromocriptine</li> <li>■ Budésonide</li> <li>■ Cabergoline</li> <li>■ Carbamazépine</li> <li>■ Cérivastatine</li> <li>■ Chlordiazépoxyde</li> <li>■ Chloroquine</li> <li>■ Cisapride</li> <li>■ Clindamycine</li> <li>■ Clobazam</li> <li>■ Clonazépam</li> <li>■ Clopidogrel</li> <li>■ Codéine</li> <li>■ Colchicine</li> <li>■ Œstrogènes conjugués</li> <li>■ Cyclobenzaprine</li> <li>■ Cytarabine</li> <li>■ Danazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>■ Bosentan</li> <li>■ Butalbital</li> <li>■ Carbamazépine</li> <li>■ Éfavirenz</li> <li>■ Modafinil</li> <li>■ Névirapine</li> <li>■ Pentobarbital</li> <li>■ Phénobarbital</li> <li>■ Phénytoïne</li> <li>■ Primidone</li> <li>■ Rifabutine</li> <li>■ Rifampicine</li> <li>■ Extrait de millepertuis</li> <li>■ Topiramate</li> <li>■ Troglitazone</li> </ul>

Parmi les substrats, certains présentent une forte affinité (orange), d'autres montrent une affinité intermédiaire (jaune foncé) ou faible (jaune clair). Les médicaments ayant une forte affinité pour une isoenzyme sont plus susceptibles de provoquer des interactions alors que les médicaments ayant des affinités plus faibles sont plus susceptibles d'en pâtir.

### Identification et quantification des phénomènes d'inhibition compétitive

#### *Prise en compte de l'affinité des médicaments pour les isoenzymes*

Dans l'exemple ci-dessous (cf. Tab. 3), un patient reçoit 5 médicaments différents. Deux de ces agents sont métabolisés par CYP2C9 et deux autres par CYP3A4. Une compétition pour ces isoenzymes est donc possible. Le célécoxib présente une plus haute affinité (orange) que le glyburide (jaune clair) pour l'isoenzyme CYP2C9. En conséquence, la prise concomitante de célécoxib et de glyburide par ce patient va se traduire par une élévation de sa sulfonyleurée avec un risque d'hypoglycémie. Ce paramètre devra ainsi être surveillé.

Tableau 3. Exemple d'analyse des phénomènes d'inhibition compétitive

SUBSTANCES	F%	EU %	CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4	NON-CYP
Oméprazole (oral)	35	0,1					65		35	-
Métoprolol (oral)	50	5						80		-
Glyburide (oral)	80	15				65				-
Œstrogènes conjugués (oraux)	-	-							-	-
Célécoxib (oral)	15	3				80				-

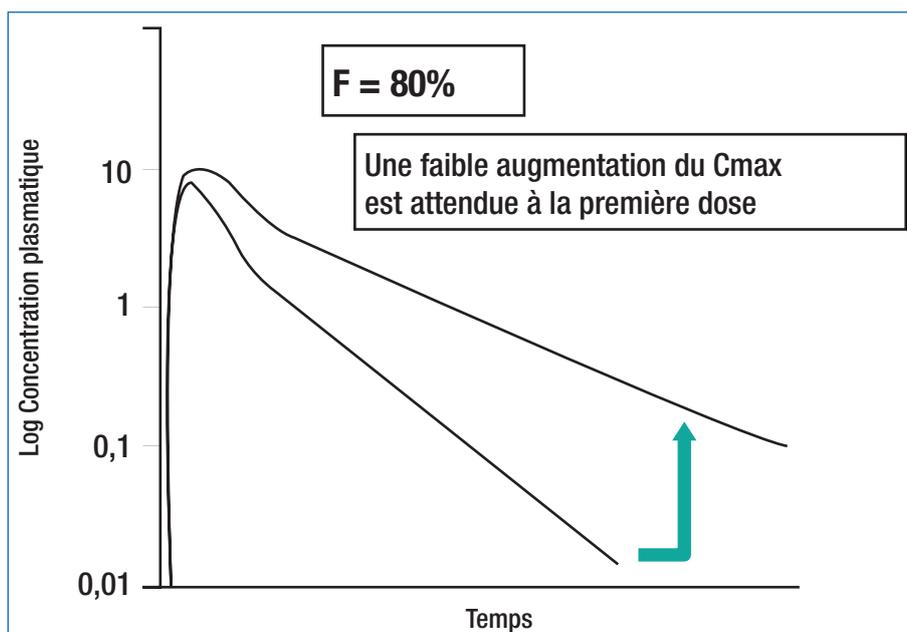
EU : excrétion urinaire ; F : biodisponibilité orale.

**Prise en compte de la biodisponibilité des médicaments**

La biodisponibilité (F) renseigne sur l'ampleur et le type d'interaction médicamenteuse attendue.

La biodisponibilité orale du glyburide qui subit l'interaction est de 80 % (cf. Tab. 3). Cela signifie que le premier passage entéro-hépatique n'aura qu'un impact minime sur la Cmax. De même, son administration concomitante avec le célécoxib, qui est un autre substrat du CYP2C9, aura peu d'effet lors de la première administration. Cependant, la demi-vie du glyburide s'allongera et ses concentrations plasmatiques s'élèveront progressivement en entraînant un risque d'hypoglycémie après 5 à 6 jours de traitement (cf. Fig. 1). On notera que l'inhibition de la métabolisation de médicaments dont la biodisponibilité est de l'ordre de 5 % (comme les statines et les macrolides), se traduira par une augmentation d'un facteur 20 de leurs concentrations plasmatiques lors des premières doses !

Figure 1 : Evolution des concentrations plasmatiques d'une drogue à biodisponibilité élevée en cas d'inhibition de son métabolisme



Un médicament ayant une biodisponibilité orale élevée (80 %) montrera une augmentation minimale de la Cmax lors de la première prise. Cependant, ses concentrations plasmatiques moyennes augmenteront lentement avec la répétition des administrations car la demi-vie du médicament est prolongée en raison de l'inhibition de son métabolisme.

### ***Prise en compte de la voie de métabolisation***

Le nombre 65 inscrit dans le carré correspondant au glyburide indique que les deux-tiers de sa clairance passent par CYP2C9 (cf. Tab. 3). En conséquence, la coadministration de glyburide et de célécoxib va se traduire par une augmentation des concentrations du glyburide d'un facteur 3 parce que sa clairance va passer de 100 à 35 %.

### ***Conséquences pratiques de l'analyse des phénomènes d'inhibition compétitive***

En pratique, la stratégie thérapeutique consistera à éviter l'administration concomitante de deux substrats d'une même isoenzyme. Si possible, le substrat de plus faible affinité est administré en premier tandis que le substrat avec la plus haute affinité est administré avec un délai égal ou supérieur au T<sub>max</sub> du substrat de faible affinité. Cette stratégie est appliquée au quotidien pour optimiser le régime thérapeutique de patients polymédiqués.

## **CONCLUSION**

La présence d'interactions médicamenteuses chez des patients polymédiqués exige une attention de la plus haute importance.

Les outils de support à la décision clinique permettent d'avoir accès à une quantité importante d'informations permettant aux professionnels de santé de prendre des décisions cliniques éclairées.

La prise en compte de l'inhibition compétitive, de l'affinité, des voies métaboliques, des facteurs environnementaux et génétiques, sont autant d'éléments à considérer dans l'établissement du régime thérapeutique idéal aux côtés des recommandations de traitement pour des pathologies spécifiques, des facteurs économiques, de l'accès aux soins et de la stratification du risque.

## **BIBLIOGRAPHIE** (les références soulignées renvoient aux abstracts correspondants sur PubMed)

1. Turgeon J, Michaud V. Clinical decision support systems: great promises for better management of patients' drug therapy. Expert Opin Drug Metab Toxicol 2016;12:993-5.
2. Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. Ann Pharmacother 2013;47:324-32.
3. Zakrzewski-Jakubiak H, Doan J, Lamoureux P, Singh D, Turgeon J, Tannenbaum C. Detection and prevention of drug-drug interactions in the hospitalized elderly: utility of new cytochrome P450-based software. Am J Geriatr Pharmacother 2011;9:461-70.