

Les cytochromes P450 et leur rôle clinique

par Véronique Michaud
et Jacques Turgeon

L'ORGANISME EST CONTINUELLEMENT EXPOSÉ à des substances potentiellement toxiques, dont les polluants et certains composés que l'on retrouve dans l'environnement, dans les aliments ou dans l'air inspiré. À ce groupe, nous devons ajouter les médicaments. Ainsi, l'être humain est doté de mécanismes lui permettant de se défendre et de réagir face à ces substances par l'entremise de processus d'élimination consistant soit en une excrétion, soit en une biotransformation, ou encore en une association des deux. Les cytochromes P450, une superfamille d'enzymes, sont responsables du métabolisme de la majorité des xénobiotiques et de nombreux composés endogènes. Ces enzymes ont un rôle primordial à jouer dans la protection de l'organisme.

Métabolisme

Généralement, les substances hydrosolubles présentent pour l'organisme un risque plus faible de toxicité. En effet, pour être absorbées ou s'accumuler dans l'organisme, les molécules doivent être suffisamment liposolubles pour pouvoir traverser les différentes membranes cellulaires. Le caractère lipophile (solubilité dans les graisses) des composés est ainsi un déterminant majeur du degré de biotransformation et de la vitesse d'élimination de ces derniers. Plus le coefficient de lipophilie est grand, plus les probabilités de modifications chimiques de la molécule sont élevées, et ce, afin de la rendre plus facilement « éliminable ».

Plusieurs produits à visée thérapeutique utilisés chez l'humain sont des substances lipophiles^{1,2}. Alors que l'administration de médicaments devrait permettre de soulager un état pathologique, ceux-ci sont perçus par l'organisme comme une agression par un toxique. L'organisme tentera d'éliminer ces produits, soit sous forme inchangée dans

différents liquides biologiques (urine, bile, sueur, salive), soit par biotransformation en un ou plusieurs métabolites généralement plus polaires et plus hydrosolubles que le composé d'origine³. Plus un produit est liposoluble, plus il tend à être transformé en métabolites. Ces différentes modifications métaboliques sont habituellement irréversibles.

L'organisme s'est doté de différents moyens stratégiques de défense, tant anatomiques que physiologiques. Ainsi, après son absorption par le tractus intestinal, le médicament est acheminé directement au foie par le système porte avant d'atteindre la circulation générale. Cela constitue un premier mécanisme de protection pour l'organisme, puisque le foie est pourvu de certaines caractéristiques favorisant la biotransformation. Premièrement, le système d'irrigation hépatique est constitué de sinusoides qui facilitent l'entrée des molécules à l'intérieur des hépatocytes, exposant ainsi les molécules à divers systèmes enzymatiques. Deuxièmement, le foie contient une quantité considérable d'enzymes pouvant modifier les propriétés physicochimiques des toxiques afin de faciliter leur élimination et, par conséquent, de protéger l'organisme.

Le métabolisme hépatique implique habituellement une oxydation (réaction de phase I) visant à obtenir un composé plus polaire, souvent suivie d'une conjugaison avec un sulfate ou un glucuronide, ou encore une acétylation afin que la molécule soit suffisamment hydrosoluble pour être éliminée (réaction de phase II) (figure 1)⁴.

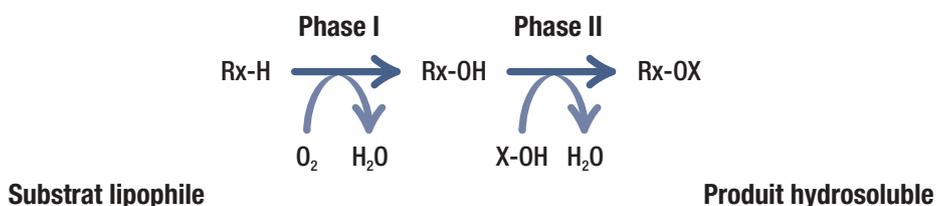
Interactions médicamenteuses

Une approche thérapeutique associant plus d'un médicament est devenue pratique courante aujourd'hui, en particulier pour les patients ayant de multiples maladies⁵. Bien que les bénéfices cliniques des associations médicamenteuses soient clairement définis et démontrés, il faut porter une attention particulière aux possibilités d'interactions médicamenteuses. Celles-ci peuvent être de deux types : pharmacodynamique et (ou) pharmacocinétique

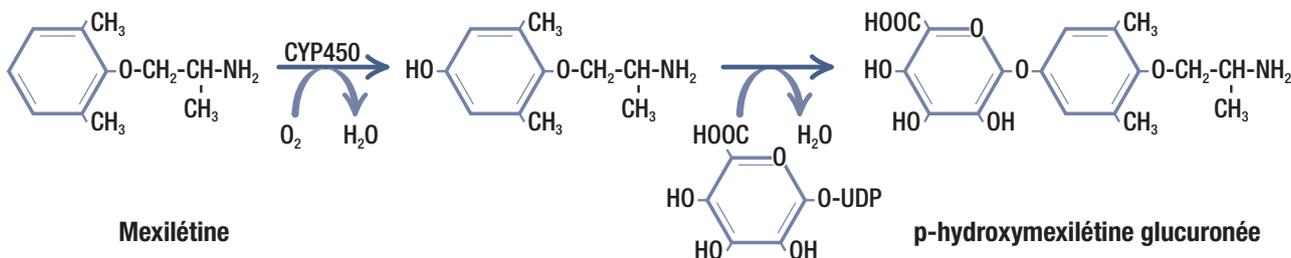
M^{me} Véronique Michaud, pharmacienne, est étudiante au programme de maîtrise. M. Jacques Turgeon, pharmacien, est doyen de la faculté de pharmacie et professeur titulaire à l'Université de Montréal.

FIGURE 1

a) Schéma général du métabolisme des médicaments



b) Métabolisme de la mexilétine en p-hydroxymexilétine par le CYP450, suivi d'une conjugaison à l'acide glucuronique avant qu'elle soit éliminée



74

(figure 2). La pharmacocinétique désigne la relation entre la dose administrée d'un médicament et ses concentrations dans l'organisme. Pour sa part, la pharmacodynamie désigne la relation entre la concentration du médicament et ses effets. Plusieurs facteurs peuvent ainsi moduler la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie d'un médicament.

Les effets indésirables dus aux interactions médicamenteuses constituent un problème clinique considérable. Une variabilité dans l'expression des enzymes intervenant dans le métabolisme, de même qu'une altération de l'activité catalytique peuvent affecter l'effet pharmacologique en soi, mais aussi avoir des conséquences toxiques importantes. Il est important que le clinicien considère le rôle des différents cytochromes P450 dans le métabolisme des médicaments afin de prédire et de prévenir les interactions importantes sur le plan clinique et d'expliquer la réponse de certains patients aux médicaments.

Substrats, inhibiteurs et inducteurs

Il existe de nombreux agents pharmacologiques pouvant affecter l'activité catalytique des cytochromes P450 et, par conséquent, le devenir du médicament dans l'organisme. En fait, une diminution ou une augmentation de l'activité d'une iso-enzyme particulière peut survenir après l'administration d'un médicament.

Tout d'abord, la notion de **substrat** fait référence à une molécule sur laquelle l'enzyme exerce son activité catalytique, c'est-à-dire une molécule qui a de l'affinité pour une enzyme et dont la structure chimique sera modifiée par cette dernière. Les métabolites désignent les produits formés à la suite de l'ensemble des réactions biochimiques.

Certains médicaments sont des **inducteurs**, c'est-à-dire qu'ils augmentent l'activité d'une iso-enzyme. Ils le font généralement en augmentant sa synthèse. Par conséquent, un substrat administré en concomitance avec un inducteur aura un métabolisme augmenté et des concentrations plasmatiques plus faibles.

À l'inverse, il existe des médicaments **inhibiteurs**, c'est-à-dire qu'ils sont capables d'inhiber une iso-enzyme, diminuant ainsi l'activité de cette dernière. Cette fois, le médicament administré en concomitance avec un inhibiteur tendra à s'accumuler dans l'organisme en conséquence de l'inhibition de son métabolisme.

La notion qui suit est très importante pour le clinicien et mérite attention. **Un inhibiteur d'une enzyme particulière n'est pas nécessairement un substrat de cette iso-enzyme, c'est-à-dire qu'il n'est pas obligatoirement transformé par cette enzyme. Par ailleurs, un substrat représente toujours un inhibiteur potentiel.** En effet, l'administration concomitante de deux substrats d'une même iso-enzyme

peut entraîner une compétition pour cette dernière. Cette compétition est fonction de l'affinité de chacun des substrats pour l'enzyme et de leurs concentrations au site enzymatique. Ainsi, une interaction peut être plus ou moins significative cliniquement selon les paramètres de chacun des substrats. Pour le clinicien, il peut être important d'éviter l'administration concomitante de substrats d'une même iso-enzyme, d'où l'importance de connaître les médicaments substrats des principales iso-enzymes*.

Les conséquences pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'une interaction médicamenteuse peuvent être de plusieurs niveaux. Tout d'abord, considérons que le produit mère est actif et que les métabolites sont inactifs : une diminution de l'activité enzymatique par un inhibiteur chimique entraînera une élévation des concentrations du composé actif (produit mère) et un risque d'accumulation de celui-ci dans l'organisme. Il y a donc risque d'augmentation de l'effet pharmacologique, d'effets indésirables, voire de toxicité. En second lieu, considérons que la substance mère est inactive, un promédicament (*prodrug*), et qu'elle doit alors être métabolisée pour être active. Dans cette situation, une diminution de l'activité enzymatique entraîne une réduction de l'efficacité due à l'absence ou à la faible quantité de métabolites actifs formés. Finalement, si le substrat et les métabolites possèdent des activités différentes, une diminution de l'activité enzymatique entraînera des réponses différentes selon les effets de chaque molécule.

FIGURE 2

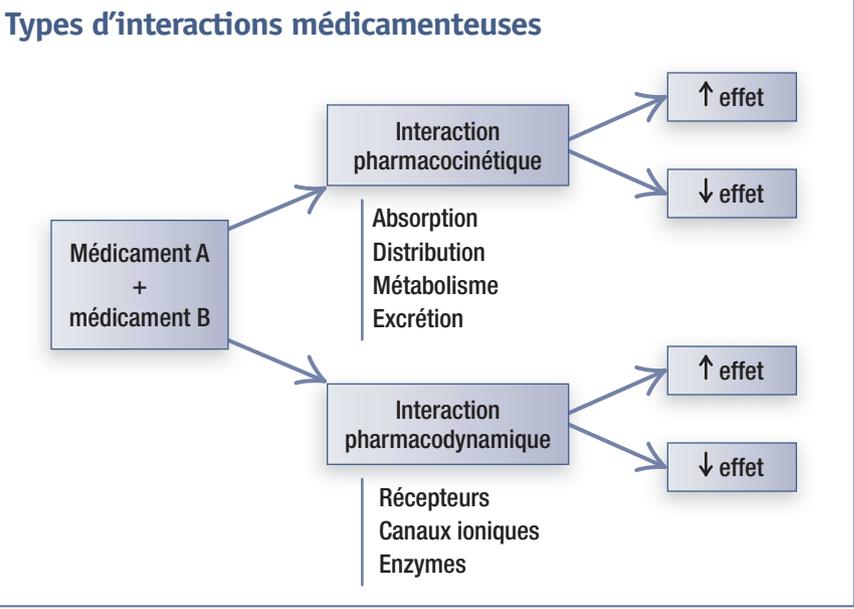


FIGURE 3

Résultats sur l'effet pharmacologique après une modification du métabolisme

Inhibition			
↑ Médicament actif	↯	↓ Métabolites inactifs	→ ↑ effet
↑ Médicament inactif	↯	↓ Métabolites actifs	→ ↓ effet
↑ Médicament actif	↯	↓ Métabolites actifs	→ effet variable

Induction			
↓ Médicament actif	→	↑ métabolites inactifs	→ ↓ effet
↓ Médicament inactif	→	↑ métabolites actifs	→ ↑ effet
↓ Médicament actif	→	↑ métabolites actifs	→ effet variable

* Les substrats seront présentés selon leur degré d'affinité pour l'iso-enzyme étudiée. Les substrats seront ainsi classés comme ayant une affinité élevée, intermédiaire ou faible pour l'enzyme responsable de leur métabolisme. Un substrat ayant une haute affinité constitue un inhibiteur pour les substrats d'affinité intermédiaire ou faible. De même, un substrat qui a une affinité intermédiaire constitue un inhibiteur pour ceux de faible affinité, d'où la notion d'inhibiteur potentiel.

FIGURE 4

Classification des principaux cytochromes P450 humains intervenant dans le métabolisme des xénobiotiques et leurs degrés de similitude respectifs

Familles : > 40 % d'homologie								
1		2					3	
Sous-familles : > 55 % d'homologie								
A	B	A	B	C	D	E	F	A
1, 2	1	6, 7	6	8, 9/10, 18, 19	6	1	1	3, 4, 5, 7

L'inverse peut s'appliquer dans le cas d'une induction enzymatique. Dans cette situation, le risque de toxicité est accru en présence de métabolites actifs, puisque la biotransformation est favorisée. Les conséquences cliniques dépendront de la nature du produit et des métabolites (figure 3).

Cytochromes P450

Les cytochromes P450 sont une superfamille d'enzymes ayant plusieurs caractéristiques communes. On les désigne sous le nom d'iso-enzymes. Ces enzymes sont des hémoprotéines contenant une molécule d'hème par protéine, mais elles se distinguent par leurs apoprotéines^{1,5}.

Cette superfamille d'enzymes est divisée en familles dont les membres ont un pourcentage d'homologie de 40 % dans leur séquence protéique. Ces familles sont subdivisées en sous-familles dont les membres ont une similitude de 55 %. La famille est représentée par un chiffre arabe, la lettre correspond à une sous-famille, et un dernier chiffre arabe indique la protéine spécifique (figure 4)⁶. Les différentes familles du CYP450 peuvent être subdivisées en deux classes majeures, soit celles qui interviennent dans la synthèse de substances endogènes telles que les stéroïdes, les acides biliaires, les leucotriènes ou les prostaglandines, et celles qui interviennent dans le métabolisme des xénobiotiques^{1,5,7}.

Les CYP1, CYP2 et CYP3 sont les trois principales familles responsables du métabolisme des médicaments^{5,6}. Parmi celles-ci, le CYP3A constitue l'enzyme la plus abondamment exprimée au niveau hépatique et la plus impliquée

dans la biotransformation des médicaments (figures 5 et 6). Toutefois, le CYP450 n'est pas restreint au foie. En effet, certains CYP450 sont exprimés dans divers tissus extrahépatiques comme le tractus gastro-intestinal, les poumons, la peau et les reins. Les sous-familles CYP2C, CYP2D et, dans une moindre mesure, CYP1A interviennent également dans le métabolisme d'un nombre important d'agents pharmacologiques.

Le CYP450 catalyse principalement des réactions de mono-oxygénation (réaction de phase I). Même si la plupart des réactions dans lesquelles intervient le CYP450 sont des processus

de détoxification, certains composés sont activés à la suite du métabolisme du composé d'origine⁷. Les métabolites formés par biotransformation peuvent être inactifs, et plus rarement actifs et (ou) toxiques.

Enfin, nous devons noter qu'il existe des variations inter-individuelles importantes dans l'expression du CYP450. Plusieurs facteurs peuvent affecter le métabolisme d'un médicament, dont le polymorphisme génétique, l'inhibition ou l'induction de l'activité catalytique des systèmes enzymatiques due à l'administration concomitante de médicaments ou à des facteurs environnementaux, le statut physiologique et la présence de maladies^{1,4,8,9}. Parmi ceux-ci, les deux premiers constituent les facteurs majeurs pouvant affecter le devenir du médicament.

Dans la section qui suit, nous discuterons des principales caractéristiques des iso-enzymes les plus importantes du cytochrome P450 intervenant dans la biotransformation des xénobiotiques.

Famille CYP1

Sous-famille CYP1A

L'activation métabolique de plusieurs toxines, médicaments, cytotoxiques et produits chimiques environnementaux, dont les hydrocarbures polycycliques aromatiques, se fait par l'intermédiaire des enzymes de la famille CYP1⁶.

CYP1A2. Le CYP1A2 se retrouve presque exclusivement au foie, et seulement de faibles niveaux ont été détectés au cerveau, au duodénum et dans l'endothélium de la veine ombilicale⁶. Cette iso-enzyme représente environ 13 % du

FIGURE 5

Proportions relatives des différentes iso-enzymes majeures du CYP450 au niveau hépatique

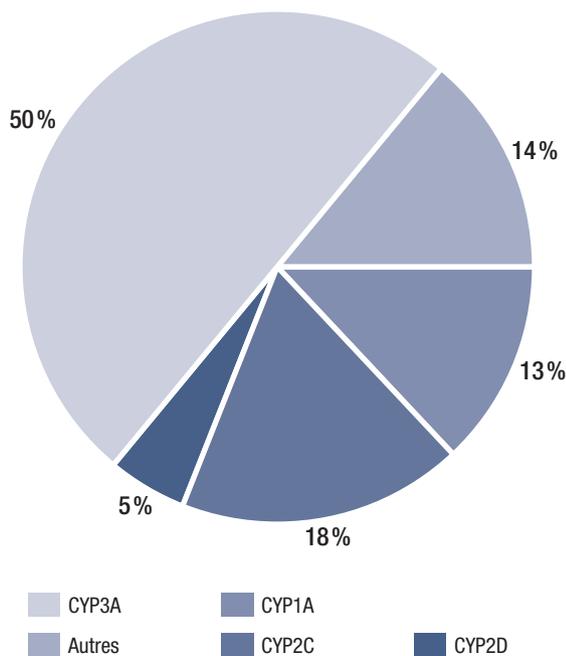
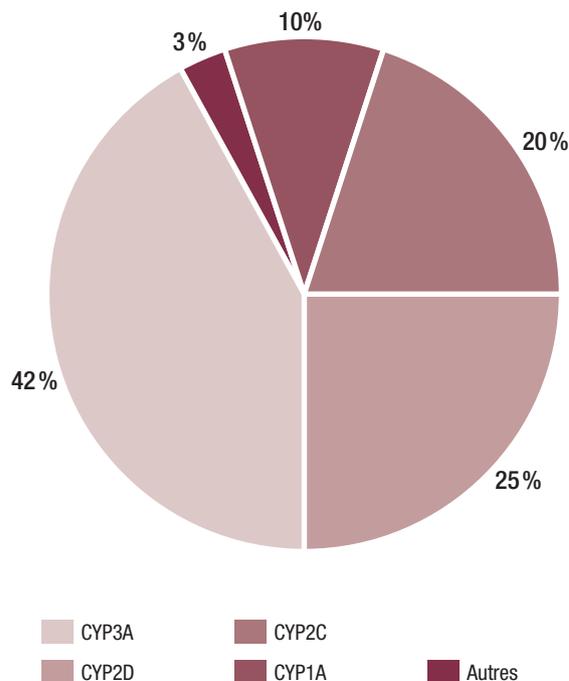


FIGURE 6

Proportions relatives des médicaments métabolisés par les diverses iso-enzymes du CYP450



le fil d'Ariane

total des cytochromes⁵.

Le CYP1A2 intervient dans le métabolisme de médicaments comme la théophylline, la mexilétine, l'imipramine, la clozapine et la caféine^{4,6}. Différents facteurs sont capables de moduler l'activité de cette iso-enzyme. En effet, certains médicaments ont la particularité d'inhiber l'activité du CYP1A2. Les principaux inhibiteurs sont la fluvoxamine, quelques antibiotiques fluoroquinolones et la furaphylline, un analogue structurel de la théophylline^{6,7,10}. Par ailleurs, certains composés ont la capacité de déclencher l'activité enzymatique du CYP1A2. Parmi ces inducteurs, on retrouve la fumée de cigarette, les végétaux crucifères (brocoli, chou de Bruxelles), les viandes cuites sur charbon de bois et des médicaments comme l'oméprazole (tableau I)^{6,7,11}.

Le CYP1A2 intervient dans le métabolisme de nombreux composés. On a relevé plusieurs interactions importantes impliquant des composés dont le métabolisme était tributaire du CYP1A2. Des cas de toxicité à la théophylline dus à l'administration de fluvoxamine, un puissant inhi-

biteur, sont signalés dans la littérature^{12,13}. L'association de ces derniers a nécessité une réduction de la dose quotidienne de théophylline de près de 33 %^{2,11}. En ce qui a trait au tabagisme, celui-ci est associé à une élévation de l'activité catalytique du CYP1A. Une augmentation de la clairance et (ou) une réduction de la demi-vie d'élimination des substrats du CYP1A2, incluant la théophylline, l'acétaminophène, l'imipramine et la mexilétine ont été mises en évidence chez des fumeurs¹⁰. Par conséquent, les fumeurs nécessitaient des doses supérieures pour atteindre l'effet thérapeutique escompté et un effet comparable à celui des non-fumeurs⁴.

Famille CYP2

Sous-famille CYP2C

Le CYP2C est la sous-famille la plus complexe. Quatre membres ont été identifiés chez l'humain : CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18 et CYP2C19^{6,7}. Les enzymes de cette sous-famille possèdent plus de 80 % d'homologie et ont des activités catalytiques semblables. Sur le plan quantitatif, le CYP2C est

T A B L E A U I

CYP1A2				
Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
	Affinité			
	Élevée	Intermédiaire	Faible	
Ciprofloxacine (Cipro®) Norfloxacine (Noroxin®) Fluvoxamine (Luvox®)		Clozapine (Clozaril®) Olanzapine (Zyprexa®) Mexilétine (Mexitil®) Tacrine (Cognex®)	Acétaminophène Caféine Clomipramine (Anafranil®) Imipramine (Tofranil®) Ondansétron (Zofran®) Théophylline (Theo-Dur®)	Fumée de cigarette Cuisson sur charbon de bois Oméprazole (Losec®) Lansoprazole (Prevacid®)

T A B L E A U II

CYP2C9				
Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
	Affinité			
	Élevée	Intermédiaire	Faible	
Fluconazole (Diflucan ^{MC}) Sulfaphénazole Sulfinpyrazone (Anturan®)	Fluvoxamine (Luvox®) Fluoxétine (Prozac®) Fluvastatine (Lescol®) S-warfarine Célécoxib (Celebrex ^{MC})	Diclofénac (Voltaren®) Flurbiprofène (Ansaid®) Ibuprofène (Motrin®) Naproxen (Naprosyn®) Piroxicam (Feldene ^{MC}) Ténoxycam (Mobicox®) Léflunomide (Arava®) Phénytoïne (Dilantin ^{MC}) Tolbutamide (Orinase®)	Glyburide (DiaBeta®) Irbesertan (Avapro ^{MC}) Losartan (Cozaar®)	Barbituriques Rifampine

78

la deuxième sous-famille en importance¹. Le CYP2C représente près de 18 % des cytochromes hépatiques totaux⁶.

Le métabolisme de nombreux composés endogènes et de plusieurs médicaments est catalysé par le CYP2C. Il catalyse l'activation de certains promédicaments et de quelques composés chimiques environnementaux⁶.

Certaines iso-enzymes, dont le CYP2C9 et le CYP2C19, subissent l'influence d'un polymorphisme génétique^{6,7,14,15}. La notion de polymorphisme génétique fait référence à une variabilité déterminée par des facteurs héréditaires dans la capacité métabolique des différentes iso-enzymes. De nombreuses données scientifiques laissent entrevoir l'importance du rôle de la génétique dans la réponse au traitement pharmacologique¹⁴. La présence d'un polymorphisme

influe sur le métabolisme, le devenir et, par conséquent, l'efficacité et la toxicité du médicament.

La détermination du génotype permet d'établir un phénotype comme les métabolisateurs lents, intermédiaires/normaux et rapides. Les répercussions cliniques de la présence d'un métabolisateur lent sont similaires à celles d'un inhibiteur chimique : le métabolisme étant diminué, voire même absent, la substance mère s'accumule. Par ailleurs, un métabolisateur rapide s'apparente à un inducteur chimique : la clairance métabolique du composé d'origine est augmentée, entraînant une diminution des concentrations de la substance mère et une élévation des métabolites. Il existe donc une variabilité interindividuelle importante dans les enzymes du CYP2C, c'est-à-dire que l'activité en-

T A B L E A U III

CYP2C19

Inhibiteurs	Substrats			Inducteurs
	Affinité			
	Élevée	Intermédiaire	Faible	
Fluconazole (Diflucan ^{MC})	S-méphénytoïne Fluvoxamine (Luvox [®]) Oméprazole (Losec [®]) Lansoprazole (Prevacid [®])	R-warfarine Proguanil (Malarone ^{MC}) Fluoxétine (Prozac [®])	Propranolol (Indéral [®]) Diazépam (Valium [®]) Amitriptyline (Elavil [®]) Clomipramine (Anafranil [®]) Désipramine (Norpramin [®]) Imipramine (Tofranil [®])	Barbituriques Rifampine

le fil d'Ariane

zymatique varie beaucoup entre les individus à cause de la présence de polymorphismes génétiques^{6,7,15}.

CYP2C9. Le CYP2C9 est l'enzyme majeure de la sous-famille CYP2C. Il compte pour 35 à 60 % du total des CYP2C⁵. Cette iso-enzyme catalyse le métabolisme de nombreux médicaments comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), la S-warfarine, la phénytoïne et le losartan^{6,12,16}. Le CYP2C9 est une enzyme inductible⁵. Les principaux inducteurs sont la rifampine et les barbituriques¹⁰. Il existe de puissants inhibiteurs potentiels de l'activité catalytique du CYP2C9, dont la fluvoxamine, la fluoxétine et le sulfaphénazole^{6,10}. D'ailleurs, la littérature indique que les concentrations plasmatiques de warfarine ont doublé après l'ajout de fluvoxamine au traitement d'un patient déjà sous anticoagulothérapie¹². Des élévations de concentrations plasmatiques ont été signalées après l'administration concomitante de fluoxétine et de phénytoïne. De fait, l'ajout de fluoxétine au traitement d'un patient déjà traité avec de la phénytoïne a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de l'antiépileptique d'environ 161 % (tableau II)¹².

La prévalence des patients ayant un métabolisme lent lié au CYP2C9 est faible, soit de 1 à 2 %. Des études *in vitro* et *in vivo* ont fait état d'une diminution de la clairance de la warfarine en présence d'allèles mutants^{7,10}. En clinique, ces patients nécessitaient de plus faibles doses, encouraient plus de risques de saignements, et l'instauration du traitement anticoagulant était plus ardue¹².

CYP2C19. Quantitativement, le CYP2C19 est une forme mineure : il représente 1 % du CYP2C total⁵. Cette iso-enzyme est responsable du métabolisme de certains médicaments, dont des antidépresseurs tricycliques, des an-

tidépresseurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des antimalariques, des inhibiteurs de la pompe à protons et de la R-warfarine^{6,7}. Le fluconazole est un inhibiteur important du CYP2C19 (tableau III)^{5,17}.

Tout comme pour le CYP2C9, il existe un polymorphisme génétique dans cette iso-enzyme². En effet, l'existence d'un polymorphisme génétique dans le métabolisme de la méphénytoïne a été bien démontrée, et celui-ci a été associé à une anomalie dans la biosynthèse du CYP2C19⁶. Après l'administration d'un substrat du CYP2C19, le patient peut se révéler être un métabolisateur lent ou un métabolisateur rapide. De 18 à 23 % des Japonais sont des métaboliseurs lents du CYP2C19, alors que cette fréquence atteint seulement de 2 à 5 % des Caucasiens^{5,7,8,18}.

Sous-famille CYP2D

La sous-famille CYP2D comprend trois gènes, c'est-à-dire le CYP2D6, le CYP2D7 et le CYP2D8. Toutefois, ces deux derniers sont des pseudogènes non fonctionnels^{1,7}. Chez l'humain, le CYP2D6 est le seul membre actif de cette sous-famille⁶.

CYP2D6. Cette iso-enzyme intervient dans le métabolisme d'un grand nombre de médicaments, et ce, de diverses classes pharmacologiques. Plus de 80 médicaments sont des substrats du CYP2D6, dont des analgésiques (codéine), le dextrométorphan, des antiarythmiques, des antidépresseurs tricycliques, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des β -bloquants, des antihistaminiques de première génération, des stimulants du système nerveux central et des hallucinogènes (tableau IV)^{6,7}. Il intervient aussi dans le métabolisme de certaines substances endogènes et de composés environnementaux procarcinogènes⁶.

T A B L E A U IV

CYP2D6

Inhibiteur	Substrats		
	Affinité		
	Élevée	Intermédiaire	Faible
Quinidine (Biquin Durules®)	Flécaïnide (Tambocor ^{MC})	Carvédilol (Coreg TM)	Mexilétine (Mexitil®)
	Propafénone (Rythmol®)	Métoprolol (Lopresor®)	Procainamide
	Fluoxétine (Prozac®)	Propranolol (Indéral®)	Amitriptyline (Elavil®)
	Paroxétine (Paxil®)	Halopéridol (Haldol ^{MD})	Clomipramine (Anafranil®)
	Thioridazine (Mellaril®)	Rispéridone (Risperdal®)	Désipramine (Norpramin®)
	Maprotiline (Ludiomil®)	Imipramine (Tofranil®)	
	Diphenhydramine (Benadryl®)	Nortriptyline (Aventyl®)	
	Clémastine (Tavist®)	Venlafaxine (Effexor®)	
	Chlorphéniramine (Chlor-Tripolon®)	Codéine	
		Oxycodone	
		Hydrocodone	
		Dextrométhorphan	

Quelques agents pharmacologiques comme la quinidine sont de puissants inhibiteurs de l'activité catalytique du CYP2D6. De plus, certains médicaments comme des phénothiazines, la paroxétine, la fluoxétine et des β-bloquants sont des substrats ayant une très grande affinité pour le CYP2D6, c'est-à-dire qu'ils représentent d'importants inhibiteurs potentiels¹⁹. Jusqu'à présent, aucun inducteur de cette enzyme n'a encore été découvert.

Une variabilité interindividuelle importante caractérise l'activité de l'enzyme CYP2D6. Le premier polymorphisme démontré pour cette enzyme fut celui de la débrisoquine, un antihypertenseur²⁰. Des cas d'hypotension orthostatique importante ont été signalés chez quelques patients traités avec la débrisoquine. Une relation a été établie entre l'hypotension orthostatique, des concentrations plasmatiques élevées de l'agent antihypertenseur et des concentrations urinaires faibles du métabolite 4-hydroxydébrisoquine dues à une diminution ou à une absence de l'activité de la 4-hydroxylase du CYP2D6^{20,21}.

Deux phénotypes ont ainsi été définis, soit les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides. De 5 à 10 % environ de la population caucasienne et de 1 à 3 % de la population orientale et africaine ont une déficience en CYP2D6 et présentent un phénotype de métaboliseurs

lents^{5,7,15}. Plusieurs allèles ont été identifiés pour le gène CYP2D6, la plupart codant une protéine non fonctionnelle¹⁴. Un troisième phénotype a été identifié dans des études récentes, les métaboliseurs ultrarapides. Ce phénotype est associé à une duplication ou à une amplification du gène fonctionnel CYP2D6^{5,15,22}. La prévalence des métaboliseurs ultrarapides varie aussi selon les ethnies : 1 % des Scandinaves, 3,6 % des Allemands, de 7 à 10 % des Espagnols, de 1 à 7 % des Caucasiens européens, et jusqu'à 29 % des Éthiopiens^{22,23}.

Certains types de patients sont davantage exposés à des interactions médicamenteuses. **Ainsi, les patients atteints d'une maladie cardiovasculaire risquent d'avoir des interactions médicamenteuses** avec des β-bloquants comme le métoprolol, utilisé pour traiter l'hypertension et l'angine ou prescrit à la suite d'un infarctus, des antiarythmiques, dont la flécaïnide, prescrite pour traiter les arythmies symptomatiques, des antidépresseurs, ou encore des médicaments en vente libre comme le dextrométhorphan et les antihistaminiques, dont la diphenhydramine, qu'ils peuvent prendre en raison d'allergies ou d'insomnie. Il est alors possible de retrouver dans le profil pharmacologique d'un patient plusieurs médicaments substrats de la même enzyme et, par conséquent, de mul-

tiples interactions potentielles. D'ailleurs, des risques de toxicité cardiaque consécutive à l'accumulation de venlafaxine ont été signalés chez des patients ayant un phénotype de métabolisateur lent, soit à cause d'une activité enzymatique déficiente, soit à cause de l'administration concomitante d'un antihistaminique²⁴.

Les patients en soins palliatifs sont également susceptibles d'avoir des interactions médicamenteuses. Ces patients ont souvent des profils pharmacologiques lourds incluant des antidépresseurs, des antihistaminiques comme l'hydroxyzine et la diphenhydramine, et des antiémétiques tel l'halopéridol. Ces médicaments sont tous des substrats du CYP2D6 et peuvent donc affecter le métabolisme de la codéine ou de ses dérivés. En effet, la codéine, un promédicament, doit être métabolisée en morphine par le CYP2D6 pour acquérir son effet analgésique. Le métabolisme de la codéine et, par conséquent, son efficacité analgésique peuvent être perturbés par de nombreux substrats du CYP2D6 ou en présence d'une enzyme inactive (CYP2D6).

Famille CYP3

Sous-famille CYP3A

Sur le plan quantitatif, la sous-famille CYP3A est la plus importante. En effet, les concentrations hépatiques du CYP3A représentent généralement de 25 à 28 % des cytochromes hépatiques totaux mais, chez certaines personnes, cette proportion peut s'élever à 70 %⁶. Quatre membres du CYP3A ont été identifiés chez l'humain, soit le CYP3A3/4, le CYP3A5 et le CYP3A7. Étant donné le degré élevé d'homologie entre le CYP3A3 et le CYP3A4, soit 97 %, et le manque de certitude concernant l'existence indépendante du gène CYP3A3, certains ont avancé que le CYP3A3 constitue une variante allélique du CYP3A4^{7,25}. Quant au CYP3A7, il est surtout considéré comme une enzyme foetale. Il représente l'iso-enzyme majeure dans le foie du fœtus humain, alors que chez l'adulte son contenu est faible^{6,26}. Les enzymes de la sous-famille CYP3A interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments et stéroïdes endogènes, et elles catalysent également l'activation de certains procarcinogènes pharmacologiques, environnementaux et nutritionnels^{6,25,26}.

CYP3A4. Le CYP3A4 est l'iso-enzyme la plus abondamment exprimée au niveau du foie et du tractus gastro-intestinal^{26,27}. Cette iso-enzyme contribue au métabolisme de près de 50 % des médicaments utilisés en clinique²⁵. De par sa présence importante dans le petit intestin et le foie, le CYP3A4 joue un rôle considérable dans le méta-

bolisme présystémique de plusieurs médicaments^{25,28}. Plus de 150 médicaments sont des substrats du CYP3A4, dont des anesthésiques, des immunosuppresseurs, des corticostéroïdes, des antihistaminiques de deuxième génération, des antagonistes calciques, des inhibiteurs de la protéase du VIH, des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et certaines benzodiazépines^{6,27}. Plusieurs composés exogènes et endogènes ont la particularité d'inhiber l'activité du CYP3A4 : les antifongiques de type azole, l'érythromycine, la clarithromycine et le jus de pamplemousse^{6,25,26}. Par ailleurs, certains agents pharmacologiques tels que la rifampine, la carbamazépine, la phénytoïne et les barbituriques ont la capacité d'induire le CYP3A4^{5,26,28}.

Des études font état d'une grande variabilité interindividuelle quant au contenu de CYP3A dans le petit intestin ; il est plus élevé dans le duodénum et plus faible dans l'iléon^{29,30}. Les enzymes de la muqueuse intestinale, tout comme celles du foie, jouent un rôle important dans le métabolisme présystémique des médicaments et peuvent ainsi avoir d'importants effets sur la biodisponibilité de certains agents pharmacologiques pris par voie orale²⁹. Les médicaments métabolisés par le CYP3A4 ayant une faible biodisponibilité (c'est-à-dire un métabolisme présystémique important) sont les plus susceptibles d'être affectés par l'activité ou l'inactivité de cette enzyme. Par conséquent, l'administration concomitante par voie orale d'un inhibiteur du CYP3A4 et d'un médicament substrat de cette même iso-enzyme peut entraîner une augmentation très importante de la concentration maximale (C_{max}) (jusqu'à 20 fois) et s'accompagner d'une prolongation de la demi-vie d'élimination. De nombreuses interactions médicamenteuses impliquant le CYP3A4 sont possibles et d'importance clinique.

Par exemple, des cas d'hypotension symptomatique ont été signalés avec l'association de jus de pamplemousse et d'un antagoniste calcique²⁵. En effet, le jus de pamplemousse, un « inhibiteur vrai » du CYP3A4, peut entraîner une augmentation de la C_{max} des dihydropyridines (à l'exception de l'amlodipine)²⁵. Des cas de rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (lovastatine, simvastatine et céri-vastatine) et de divers inhibiteurs du CYP3A4²⁵. Également, des cas de toxicité cardiaque comme des prolongements de l'intervalle QT et des torsades de pointes ont eu lieu après la prise d'une association d'inhibiteurs du CYP3A4, dont l'érythromycine et le kétoconazole, et d'astémizole, de terfé-nadine, de cisapride ou de pimozide, qui sont tous des

CYP3A4

Inhibiteurs	Substrats Affinité			Inducteurs
	Élevée	Intermédiaire	Faible	
Érythromycine	Amiodarone (Cordarone®)	Amlodipine (Norvasc ^{MC})	Alprazolam (Xanax®)	Barbituriques
Clarithromycine (Biaxin®)	Diltiazem (Cardizem®)	Félodipine (Plendil®)	Diazépam (Valium®)	Carbamazépine (Tegretol®)
Fluconazole (Diflucan ^{MC})	Vérapamil (Chronovera®)	Nifédipine (Adalat®)	Midazolam (Versed®)	Dexaméthasone
Kétoconazole (Nizoral®)	Indinavir (Crixivan®)	Nicardipine (Cardene®)	Triazolam (Halcion®)	Phénytoïne (Dilantin ^{MC})
Itraconazole (Sporanox®)	Nelfinavir (Viracept®)	Nimodipine (Nimotop®)	Citalopram (Celexa®)	Rifampine
Métronidazole (Flagyl®)	Ritonavir (Norvir®)	Atorvastatine (Lipitor ^{MC})	Alfentanil (Alfenta®)	
Miconazole (Monistat®)	Saquinavir (Invirase®)	Lovastatine (Mevacor®)	Fentanyl (Duragesic®)	
Jus de pamplemousse		Simvastatine (Zocor®)	Bromocriptine (Parlodel®)	
		Buspirone (BuSpar®)	Dompéridone (Motilium®)	
		Néfazodone (Serzone®)	Ergotamine	
		Sertraline (Zoloft ^{MC})	Fexofénadine (Allegra®)	
		Cyclosporine (Neoral®)	Finastéride (Proscar®)	
		Tamoxifène (Tamofen®)	Lidocaïne	
			Paclitaxel (Taxol ^{MC})	
			Pimozide (Orap®)	
			Pravastatine (Pravachol®)	
			Sildénafil (Viagra ^{MC})	
			Dexaméthasone	
			Méthylprednisolone	
			Éthinylœstradiol	
			Testostérone	

substrats de cette iso-enzyme^{26,31-34}. L'azithromycine, contrairement à l'érythromycine et à la clarithromycine, n'inhibe pas de façon significative l'activité du CYP3A4 et n'a pas été associée jusqu'à maintenant à une toxicité cardiaque (*tableau V*)²⁵.

Il est parfois possible de tirer avantage d'une interaction médicamenteuse. Ainsi, en associant la cyclosporine au kétoconazole ou au jus de pamplemousse, on peut réduire les doses de celle-ci, obtenir des concentrations plasmatiques suffisantes et, par conséquent, conserver un même degré d'efficacité pour un prix moindre²⁵. L'association de ritonavir et de saquinavir est un autre exemple de ces bénéfiques potentiels²⁵. En fait, le ritonavir, agissant à titre d'inhibiteur métabolique, permet d'augmenter la biodisponibilité du saquinavir tout en limitant l'apparition d'effets indésirables.

CYP3A5. Le CYP3A5 est l'iso-enzyme du CYP3A prédominante dans l'estomac et les poumons^{7,26}. À cause du chevauchement dans la spécificité des substrats entre le CYP3A4 et le CYP3A5, il est difficile de séparer le métabolisme de chacune des isoformes^{26,35}. Le CYP3A5 est exprimé dans seulement 10 à 20 % des foies humains^{7,27,35}. Lorsque le CYP3A5 est exprimé, il représente habituellement 25 % du CYP3A4²⁷. Des études effectuées sur la région 5' du promoteur du gène CYP3A5 ont permis d'identifier deux polymorphismes qui ont été associés à une augmentation de l'expression et de l'activité du CYP3A5²⁵. Une étude indique que la fréquence du CYP3A5 est trois fois plus élevée chez les Chinois que chez les Caucasiens, ce qui laisse supposer qu'un plus grand nombre de Chinois seraient des métabolisateurs rapides du CYP3A5³⁵.

EN SOMME, les CYP450 sont responsables de la majorité des réactions de biotransformation des médicaments. Chez l'homme, les CYP1, CYP2 et CYP3 constituent les familles les plus importantes dans le métabolisme de la plupart des agents pharmacologiques⁹. Des changements et des différences dans l'activité des CYP450 peuvent affecter la biodisponibilité, l'efficacité ou la toxicité de composés environnementaux⁹. Des facteurs génétiques et environnementaux peuvent causer des différences intra-individuelles et interindividuelles dans la biotransformation des médicaments pouvant affecter l'équilibre entre la réaction de détoxification et la toxicité³⁶.

Une méta-analyse réalisée en 1994 aux États-Unis indique que les effets indésirables ont été la cause de plus de 100 000 décès par année^{15,37}. Par ailleurs, on y mentionne que la connaissance préalable du génotype ou du phénotype pourrait prévenir de 10 à 20 % de ces décès³⁷.

Les interactions médicamenteuses impliquant le CYP450 et la présence d'un polymorphisme génétique de ces enzymes peuvent provoquer une toxicité, ou encore une réponse thérapeutique inadéquate¹⁹. Lorsqu'on élabore un schéma thérapeutique, on devrait éviter d'associer différents substrats d'une même iso-enzyme. Le clinicien doit donc privilégier les médicaments (substrats et [ou] inhibiteurs) métabolisés par des iso-enzymes différentes. De plus, la connaissance des iso-enzymes qui interviennent dans le métabolisme des divers médicaments d'une même classe pharmacologique est un outil essentiel pour le choix d'un agent pharmacologique, car elle permet de choisir le meilleur médicament pour un patient particulier. Il est donc important de pouvoir prédire les interactions médicamenteuses afin de prévenir ou de limiter à un niveau acceptable les répercussions de ces dernières chez le patient.

Il existe une grande diversité et une variabilité interindividuelle importante dans la quantité relative et l'activité des iso-enzymes, ce qui place le clinicien devant la nécessité d'individualiser son approche thérapeutique. Ainsi, dans une perspective d'individualisation des thérapies, le « phénotypage » ou le « génotypage » des iso-enzymes sous l'influence d'un polymorphisme génétique constituera un atout essentiel. Ces connaissances pourraient s'avérer des outils primordiaux dans l'élaboration de schémas posologiques, permettant alors au clinicien d'orienter judicieusement son choix vers un agent pharmacologique particulier, de déterminer la posologie adéquate pour le patient et de réduire considérablement les cas de toxicité et d'échecs thérapeutiques. ❧

Bibliographie

1. Beaune P. Les cytochromes P450 humains. *Thérapie* 1993; 48: 521-6.
2. Cupp JM, Tracy T. Cytochrome P450: new nomenclature and clinical implications. *Am Fam Physician* janvier 1998; 57: 107-14.
3. Leblanc PP, Bélanger PM. Élimination. Dans: *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*. Paris-Montréal: Vigot-Presses de l'Université de Montréal, 1997: 179-213.
4. Touw DJ. Clinical implications of genetic polymorphisms and drug interactions mediated by cytochrome P-450 enzymes. *Drug Metabol Drug Interact* 1997; 14 (2): 55-82.
5. Lu HY, Lin JH. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* novembre 1998; 35 (5): 361-90.
6. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers and inhibitors. *Drug Metabol Rev* 1997; 29: 413-580.
7. Smith G, Stubbins J, Harries W, Wolf CR. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. *Xenobiotica* 1998; 28 (12): 1129-65.
8. Ingelman-Shunberg M, Oscarson M, McLellan RA. Polymorphic human cytochrome P450, an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 1999; 20: 342-9.
9. Snawder JE, Lipscomb JC. Interindividual variance of cytochrome P450 forms in human hepatic microsomes: correlation of individual forms with xenobiotic metabolism and implications in risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 2000; 32: 200-9.
10. Pelkonen O, Mäenpää J, Taavitsainen P, Rautio A, Raunio H. Inhibition and induction of human cytochrome P450 (CYP) enzymes. *Xenobiotica* 1998; 28 (12): 1203-53.
11. Wrighton SA, VandenBranden M, Ring BJ. The human drug metabolizing cytochromes P450. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24 (5): 461-73.
12. Winans EA, Cohen LJ. Assessing the clinical significance of drug interactions in psychiatry. *Psychiatr Ann* juillet 1999; 28 (7): 399-405.
13. Rasmussen BB, Jeppesen U, Gaist D, Borsen K. Griseofulvin and fluvoxamine interactions with the metabolism of theophylline. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 56-62.
14. Hiratsuka M, Mizugaki M. Genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes and drug targets. *Mol Genet Metabol* 2001; 73: 298-305.
15. Pirmohamed M, Park BK. Genetic susceptibility to adverse drug reactions. *Trends Pharmacol Sci* juin 2001; 22 (6): 298-305.
16. Yasar Ü, Tybring G, Hidestrand M, Dahl ML. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. *Drug Metabol Disp* 2001; 29 (7): 1051-6.
17. Miller MS, McCarver DG, Bell DA, Eaton DL, Goldstein JA. Genetic polymorphism in human drug metabolic enzymes. *Fundament Appl Toxicol* 1997; 40: 1-14.
18. Wang JH, Liu ZQ, Wang W, Chen XP. Pharmacokinetics of sertraline in relation to genetic polymorphism of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther* juillet 2001; 70 (1): 42-7.
19. Ereshefsky L. Drug interactions of antidepressants. *Psychiatr Ann* juin 1996; 26 (6): 342-50.



Congrès de formation médicale continue FMOQ

Septembre 2002

12, 13 **La psychiatrie**
Hôtel Radisson Québec, Québec

Octobre 2002

17, 18 **La personne âgée,
d'un milieu de soins à l'autre**
Hôtel Wyndham, Montréal

Novembre 2002

4-8 **L'omnipratique d'aujourd'hui à demain**
Hôtel Sheraton Laval, Laval

23-30 **La FMOQ sous d'autres cieux**
Riviera Maya, Mexique

Décembre 2002

5, 6 **La dermatologie**
Hôtel Wyndham, Montréal

Février 2003

13, 14 **La neurologie**
Centre des congrès, Québec

Mars 2003

13, 14 **La thérapeutique**
Radisson – Hôtel des Gouverneurs, Montréal

Avril 2003

4 et 11 **Diabète : suivi clinique et paraclinique**
Montréal (4) et Québec (11)

20. Turgeon J, Fiset C, Giguère R, Gilbert M. Influence of debrisoquine phenotype and of quinidine on mexiletine disposition in man. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 259 (2) : 789-98.
21. Gonzalez FJ, Skoda RC, Kimura S, Umeno M. Characterization of the common genetic defect in humans deficient in debrisoquin metabolism. *Nature* 1988; 331 : 442-6.
22. Lovlie R, Daly AK, Matre G, Molven A, Steen MV. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 2001; 11 : 45-55.
23. Bork JA, Rogers T, Wedlund PJ, De Leon J. A pilot study on risperidone metabolism: the role of cytochromes P450 2D6 and 3A. *J Clin Psychiatry* juillet 1999; 60 (7) : 469-76.
24. Lessard É, Yessine MA, Hamelin B, Gauvin C, Labbé L, O'Hara G, Leblanc J, Turgeon J. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21 (2) : 175-84.
25. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* janvier 2000; 38 (1) : 41-57.
26. Guengerich FP. Cytochrome P450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39 : 1-17.
27. Paine MF, Khalighi M, Fisher JM, Shen DD, Kunze KL, Marsh C. Characterization of interintestinal and intraintestinal variations in human CYP3A-dependent metabolism. *J Clin Pharmacol Exp Ther* 1997; 283 (3) : 1552-61.
28. Wilkinson GR. Cytochrome P4503A (CYP3A4) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J Pharmacokinet Biopharm* 1996; 24 : 475-90.
29. Lown KS, Kolars JC, Thummel KE, Barnett JL, Kunze KL. Interpatient heterogeneity in expression of CYP3A4 and CYP3A5 in small bowel. *Drug Metabol Dispos* 1994; 22 : 947-55.
30. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990; 264 : 2788-90.
31. Tsai WC, Tsai LM, Chen JH. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsades de pointes. *J Formos Med Assoc* 1997; 96 : 144-6.
32. Zimmermann M, Duruz H, Guinand O. Torsades de pointes after treatment with terfenadine and ketoconazole. *Eur Heart J* 1992; 13 : 1002-3.
33. Piquette RK. Torsades de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 1999; 33 : 22-6.
34. Drolet B, Khalifa M, Hamalin BA, Turgeon J. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998; 97 : 204-10.
35. Chou FG, Tzeng SJ, Uang JD. Genetic polymorphism of cytochrome P450 3A5 in Chinese. *Drug Metabol Dispos* 2001; 29 : 1205-9.
36. Meyer UA. Overview of enzymes of drug metabolism. *J Pharmacokinet Biopharm* octobre 1996; 24 (5) : 449-59.
37. Ingelman-Shundberg M. Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes. *Mutat Res* octobre 2001; 482 (1-2) : 11-9.