

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

voie conduisant à un métabolite actif !

voie métabolique majeure

voie métabolique mineure

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la 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	
acide valproïque										erythromycine											natéglinide									
amiodarone										ésoméprazole											néfazodone									
atazanavir										éthinyloestradiol											nelfinavir									
boceprevir										étravirine											nifédipine									
bupropion										everolimus											nilotinib									
cannabidiol										felbamate											nitrendipine									
célécoxib										flécaïnide											norfloxacine									
chardon marie (silibinine)										fluconazole											oméprazole									
chloroquine										fluoxétine											oxcarbazépine									
chlorpromazine										fluvastatine											paritaprevir									
ciclosporine										fluvoxamine											paroxétine									
cimétidine										fosamprenavir											posaconazole									
ciprofloxacine										géfinitib											prasugrel									
citalopram										gemfibrozil											prométhazine									
clarithromycine										gestodène											propafénone									
clobazam										grapefruit, orange de Séville											quétiapine									
clomipramine										halopéridol											quinidine									
clopidogrel										imatinib											réglisse									
cobisistat										indinavir											rilpivirine									
curcuma										irbésartan											rispéridone									
daclatasvir										isoniazide											ritonavir									
darunavir										itraconazole											roxithromycine									
dasabuvir										kétoconazole											saquinavir									
dasatinib										lansoprazole											sertraline									
delavirdine										ledipasvir											simeprevir									
désogestrel										lévomépromazine											sorafénib									
diltiazem										lopinavir											sulphaméthoxazole									
diphényhydramine										losartan											telaprevir									
dipyridamole										luméfántrine											terbinafine									
disulfirame										méthadone											tipranavir (avec ritonavir)									
doxycycline										métoclopramide											topiramate									
dronédarone										métronidazole											triméthoprim									
duloxétine										miconazole											venlafaxine									
ecstasy										moclobémide											vérapamil									
efavirenz										modafinil											voriconazole									
erlotinib																														

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										isoniazide											oxcarbazépine									
carbamazépine										lansoprazole											phénobarbital									
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											phénytoïne									
dexaméthasone										méprobamate											primidone									
efavirenz										métamizole											rifabutine									
elvitravir										millepertuis											rifampicine									
éthanol										modafinil											ritonavir									
étravirine										névirapine											tabac (goudrons)									
felbamate										oméprazole											vinblastine									
ifosfamide																														

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 à l'**indinavir**, 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'**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.