

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

Tableau 1 : substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

majeure ■ mineure ■

métabolite actif !

	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 fusidique										erythromycine											modafinil										
acide valproïque										ésoméprazole											natéglidine										
amiodarone										éthinyloestradiol											nifédipine										
atazanavir										étravirine											nilotinib										
bupropion										everolimus											nitrendipine										
cannabidiol										felbamate											norfloxacine										
carvedilol										flécaïnide											oméprazole										
célécoxib										fluconazole											oxcarbazépine										
chardon marie (silibinine)										fluoxétine											paroxétine										
chloroquine										fluvastatine											posaconazole										
chlorpromazine										fluvoxamine											prasugrel										
ciclosporine										géfitinib											prométhazine										
ciprofloxacine										gemfibrozil											propafénone										
citalopram										gestodène											quétiapine										
clarithromycine										grapefruit, orange de Séville											quinidine										
clobazam										grazoprévir											réglisse										
clomipramine										halopéridol											rilpivirine										
clodogrel										imatinib											rispéridone										
cobisistat										irbésartan											ritonavir										
curcuma										isoniazide											roxithromycine										
daclatasvir										itraconazole											saquinavir										
darunavir										kétoconazole											sertraline										
dasatinib										lansoprazole											sorafénib										
désogestrel										ledipasvir											sulphaméthoxazole										
diltiazem										lévomépromazine											terbinafine										
diphénhydramine										lopinavir											tiranavir (avec ritonavir)										
disulfirame										losartan											topiramate										
doxycycline										luméfantine											triméthoprim										
dronédarone										méthadone											velpatasvir										
duloxétine										métoclopramide											venlafaxine										
ecstasy										métronidazole											vérapamil										
efavirenz										miconazole											voriconazole										
erlotinib										moclobémide																					

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

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 (l 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.

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'éthinylestradiol, 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 de 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.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14

Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacoclin.ch - Copyright SPTC - Genève, mars 2020