

Etude et exécution de l'ordonnance

Patrick Hindlet – Christine Fernandez

Médicaments inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Les inhibiteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- médicaments cardiovasculaires : *amiodarone, diltiazem, vérapamil* ;
- la plupart des macrolides sauf *spiramycine* ;
- antifongiques azolés : *fluconazole, itraconazole, kétoconazole, miconazole* ;
- antiparasitaire : *triclabendazole* ;
- antirétroviraux : *atazanavir, darunavir, délavirdine, fosamprénavir, nelfinavir, ritonavir, tipranavir* ;
- association *dalfopristine + quinupristine* ;
- antihistaminique H2 : *cimétidine* ;
- anticancéreux : *imatinib, lapatinib, nilotinib, pazopanib* ;
- antiémétiques : *aprépitant, fosaprépitant* ;
- antiépileptiques : *stiripentol, lacosamide* ;
- antiagrégant plaquettaire : *ticagrélor* ;
- jus de pamplemousse ;
- etc.

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Les médicaments métabolisés par l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450 sont principalement :

- anticancéreux : *bortézomib, le cyclophosphamide, docétaxel, paclitaxel, imatinib, erlotinib, nilotinib, géfitinib, lapatinib, sorafénib, sunitinib, dasatinib, pazopanib, irinotécan, vindésine, vinorelbine, vincristine, vinblastine, vinflunine, étoposide, ixabépilone, temsirolimus, trabectédine, tamoxifène, torémifène, exémestane, bicalutamide, etc.* ;
- antiarythmiques : *amiodarone, disopyramide, hydroquinidine, quinidine, mexilétine* ;
- inhibiteurs calciques : *diltiazem, félodipine, isradipine, lercanidipine, nifédipine, nimodipine, vérapamil* ;
- sartan : *losartan* ;
- statines : *atorvastatine, simvastatine* ;
- antihypertenseur inhibiteur de la rénine : *aliskirène* ;
- anticoagulant : *rivaroxaban* ;
- antiagrégant plaquettaire : *ticagrélor* ;
- hypoglycémisants : *répaglinide, sitagliptine, saxagliptine* ;
- anorexigène : *sibutramine* ;
- opioïdes : *alfentanil, buprénorphine, fentanyl, lopéramide, méthadone, oxycodone, tramadol* ;
- médicaments utilisés en gastro-entérologie : *aprépitant, dompéridone, oméprazole* et autres inhibiteurs de la pompe à protons
- immunodépresseurs : *ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus* ;
- antiépileptiques : *carbamazépine, zonisamide* ;
- antimigraineux : *élétriptan, almotriptan* ;
- médicaments de la maladie d'Alzheimer : *donépézil, galantamine* ;
- agonistes dopaminergiques dérivés de l'ergot de seigle : *bromocriptine, lisuride* ;
- neuroleptiques : *aripiprazole, halopéridol* ;

- benzodiazépines et apparentés : *alprazolam, clorazépam, diazépam, estazolam, flurazépam, midazolam, zolpidem, zopiclone* ;
- anxiolytique : *bupirone* ;
- antidépresseurs : *amitriptyline, imipramine, venlafaxine* ; *mirtazapine* ;
- antigoutteux : *colchicine* ;
- bêta-2 stimulants : *salmétérol, 'indacatérol* ;
- corticoïdes : *budésonide, dexaméthasone, fluticasone, méthylprednisolone, prednisone* ;
- rétinoïde : *alitrétinoïne* ;
- antihistaminiques H1 : *loratadine, mizolastine, ébastine, rupatadine* ;
- inhibiteurs de la 5 alpha réductase : *dutastéride, finastéride* ;
- médicaments des troubles de l'érection : *sildénafil, vardénafil, tadalafil* ;
- atropiniques : *oxybutynine, toltérodine, solifénacine* ;
- alphanbloquants : *alfuzosine, doxazosine, silodosine, tamsulosine* ;
- calcimimétique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire de l'insuffisance rénale : *cinacalcet* ;
- antirétroviraux : *lopinavir, atazanavir, fosamprénavir, indinavir, saquinavir, tipranavir, éfavirenz, névirapine, étravirine, maraviroc* ; *ritonavir* ;
- antibiotiques : *rifabutine, télichromycine* ;
- antifongiques azolés : *itraconazole, etc.* ;
- antiparasitaires : *halofantrine, artéméther, luméfantrine, triclabendazole, quinine* ;
etc.

Médicaments inducteurs de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450

Les médicaments inducteurs enzymatiques sont principalement :

- antiépileptiques : *carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone* ;
- antibactériens : *rifabutine, rifampicine* ;
- antirétroviraux : *éfavirenz, étravirine, lopinavir, névirapine, ritonavir* ;
- « antidépresseur : *millepertuis* » (*plante et non pas médicament*) ;
- vasodilatateur : *bosentan* ;
- antiépileptiques : *oxcarbazépine, eslicarbazépine, lacosamide* ;
- psychostimulant : *modafinil* ;
- sédatif : *méprobamate* ;
- antifongique : *griséofulvine* ;
etc.

Le tabac est un inducteur enzymatique. Il induit notamment l'isoenzyme CYP 1A2 du cytochrome P450. L'alcool en prise chronique est inducteur enzymatique.

Médicaments substrats de la P glycoprotéine

La P glycoprotéine diminue l'absorption intestinale de ces médicaments substrats.

Elle joue aussi un rôle dans leur distribution, comme au niveau de la barrière hémato-encéphalique où elle s'oppose à leur passage dans le cerveau.

Voici quelques médicaments substrats de la P glycoprotéine :

- anticancéreux : *daunorubicine, doxorubicine, étoposide, paclitaxel, vinblastine, vincristine, erlotinib, nilotinib, lapatinib, pazopanib, trabectédine, etc* ;
- antirétroviraux : *saquinavir, maraviroc* ;
- immunodépresseurs : *ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus* ;
- antigoutteux : *colchicine* ;
- hypoglycémiant : *sitagliptine, saxagliptine* ;

- médicaments cardiovasculaires : *digoxine, rivaroxaban, dabigatran, ticagrélol, ranolazine, aliskirène* ;
- alphanbloquant : *silodosine* ;
- antihistaminique H1 : *fexofénadine* ;
- antifongique : *posaconazole* ;
- bêta-2 stimulant : *indacatérol* ;
- opioïde : *lopéramide*
- etc

De nombreux médicaments substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P50 sont aussi des substrats de la P glycoprotéine .

Médicaments inhibiteurs de la P glycoprotéine

Une inhibition de la P glycoprotéine expose à une augmentation des concentrations plasmatiques des médicaments substrats par augmentation de l'absorption intestinale ou diminution de l'élimination rénale ou hépatique.

Des signes de surdosage peuvent être observés.

Les inhibiteurs de la P glycoprotéine sont principalement :

- inhibiteurs calciques : *diltiazem, vérapamil, nicardipine, bépridil* ;
- antiarythmiques : *amiodarone, dronédarone, hydroquinidine, quinidine, propafénone* ;
- statine : *atorvastatine* ;
- antiagrégants plaquettaires : *dipyridamole, ticagrélol* ;
- antibiotiques macrolides : *clarithromycine, érythromycine* ;
- antifongiques azolés : *itraconazole, kétoconazole* ;
- inhibiteurs de la protéase du HIV : *ritonavir, saquinavir* ;
- immunodépresseur : *ciclosporine* ;
- anticancéreux : *lapatinib*
- etc

Médicaments inducteurs de la glycoprotéine P

Les inducteurs de la P glycoprotéine peuvent abaisser les concentrations plasmatiques des substrats de ce transporteur, du fait d'une diminution de l'absorption intestinale ou d'une augmentation de la clairance rénale ou hépatique. Il en résulte une diminution des effets du médicament.

Les principaux inducteurs de la P glycoprotéine sont :

- antibiotiques : *rifampicine*,
- antituberculeux : *rifabutine*
- antiépileptiques : *carbamazépine*
- antirétroviraux : *ritonavir, tipranavir*
- etc