Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine

Amélie Mathis

▶ **To cite this version:**

Amélie Mathis. Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01731987

HAL Id: hal-01731987
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731987v1

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE DE LORRAINE

2012

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 31 août 2012,

Sur un sujet dédié au :

Rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine

pour obtenir

le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par **Amélie MATHIS**

née le 06/05/1988

Membres du Jury

Président :	**B. LEININGER,**	**Professeur**
Directeur de thèse :	**G. TROCKLE,**	**Maître de Conférences**
Juges :	**P. LAURAIN,**	**Docteur en Pharmacie, titulaire d'officine**
	N.PETIT PAIN,	**Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier au Centre Régionale de Pharmacovigilance de Lorraine**

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2011-2012

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Présentation

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	*82*	*Thérapie cellulaire*
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Louis MERLIN	*82*	*Biologie cellulaire*
Alain NICOLAS	*80*	*Chimie analytique et bromatologie*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*

Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Environnement et Santé*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Mihayl VARBANOV	*87*	*Immuno-Virologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Emilie VELOT	*86*	*Physiologie-Physiopathologie humaines*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

*Je remercie M. **Gabriel TROCKLE**, mon directeur de thèse, pour son aide précieuse apportée par sa gentillesse, sa disponibilité et ses judicieux conseils ou cours de ces deux dernières années. Son écoute, sa patience, son savoir sur la médication officinale et sa grande pédagogie m'ont beaucoup aidé à avancer dans la réalisation de ce travail. Toujours souriant et optimiste, il a su me remotiver dans les moments de doutes.*

*Je remercie Mme **Brigitte LENINGER**, d'avoir accepté de présider mon jury de thèse. En plus de sa connaissance sur les cytochromes P450, sa bonne humeur et son accessibilité de par sa proximité avec les étudiants ont largement contribué à ce choix.*

*Je remercie M**. Philippe LAURAIN**, d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et pour le temps qu'il va consacrer à la lecture de ma thèse. Je le remercie également tout particulièrement, pour le maître de stage de 6ème année exceptionnel qu'il a été pour moi. Je n'oublierai jamais les heures qu'il a passées à répondre à mes innombrables questions. Il a aussi réussi à me réconcilier avec l'image de l'officine telle que je me l'étais faite depuis toute petite, contribuant essentiellement, enfant, à ma vocation de devenir « un jour »pharmacien. La bonne ambiance entre les collègues au sein de son officine est largement imputable à sa jovialité, son enthousiasme mais aussi à son recul et son relativisme face aux imprévus et aux situations difficiles que l'on rencontre parfois.*

*Je remercie Mme **Nadine PETITPAIN**, pour avoir accepté de participer à mon jury de thèse alors que nous ne nous connaissions pas. Sa pratique professionnelle au sein du Centre Régionale de Pharmacovigilance de Lorraine dans la gestion des déclarations d'effets indésirables m'ont incité à me tourner vers elle. Je la remercie pour le temps qu'elle va m'accorder à la lecture de ma thèse.*

Je remercie ***Christelle VOIGNIER****, qui fût toujours disponible pour m'aiguiller dans les démarches administratives concernant la réalisation de ma thèse.*

Je remercie mon père, M. ***Roland MATHIS****, qui a largement contribué à l'avancement de ce travail : notamment au cours de ces 3 derniers mois. Il a su prendre le temps, alors qu'il n'en avait pas beaucoup, pour m'aider dans les dernières finitions de ma thèse. Je le remercie également pour son soutien qu'il ma apporté au quotidien par ses mots simples d'encouragements qui faisaient chauds au cœur. Plus particulièrement, je le remercie pour avoir toujours cru en moi. C'est en parti grâce à lui, par la confiance en moi qu'il a su m'apporter depuis mon enfance, que je suis arrivée à faire ce métier dont j'ai toujours rêvé, qui était pour moi une réelle vocation depuis l'âge de 7ans. Ma réussite dans mes études, je le lui dois par son immense générosité, son expérience de la vie étudiante, son écoute et ses bonnes petites blagues qui remontent toujours le moral au bon moment. Un grand merci aussi pour toutes les autres choses importantes qu'il m'a apportées que je n'ai pas citées ici et pour toutes celles qu'il m'apportera encore pour mon plus grand bonheur.*

Je remercie ma mère, Mme ***Corinne MATHIS****, généreuse et disponible, qui fut elle aussi d'un grand soutien dans la réalisation de ce travail.*

Je remercie ma grand-mère, Mme ***Odette MATHIS****, qui s'est toujours intéressée de près à mon cursus scolaire puis universitaire et qui m'a elle aussi soutenu et encouragé sans relâche depuis le début de ma thèse. Plus particulièrement, je la remercie pour sa gentillesse et sa sincérité. Entière et toujours à mon écoute, elle n'a jamais douté de mes capacités à y arriver.*

Je remercie mes grands parents ***Béatrice SCHROETER*** *et* ***Alfred SCHROETER*** *qui ont toujours cru en moi.*

Je remercie ma sœur, ***Cindy MATHIS*** *et mon frère,* ***Jérôme MATHIS*** *que j'affectionne beaucoup, pour leur patience qu'ils ont su m'accorder quand je n'étais pas toujours de bonne humeur. Leurs rires, leurs joie de vivre et notre complicité m'ont permis de me détendre quand j'en avais besoin.*

Je remercie mes collègues de la Pharmacie LAURAIN ; ***Sophie****,* ***Aline*** *et* ***Souad*** *(mes trois Solanges) pour les bons moments passés ensemble ces 6 derniers mois.*

Je remercie mon cousin, ***Vincent MATHIS*** *qui n'a eu de cesse de croire en moi depuis toute petite. Un grand merci pour sa spontanéité, sa bonne humeur et sa présence permanente malgré la distance.*

Je remercie ***Emilie PHAM*** *et* ***Stéphanie SCLAPARI*** *qui m'ont soutenue toute l'année au cours du D.U Orthopédie dans l'avancée de ma thèse. Toujours optimistes, elles n'ont jamais douté de l'échéance que je m'étais fixée. Me voyant courir à droite et à gauche tous les jeudis entre-midi, elles ont fait preuve de patience et de compréhension face à mes indisponibilités répétées. Plus particulièrement à Emilie, je souhaite lui adresser un grand merci pour ces 6 super années passées à ses côtés, pour nos fou-rires, nos soirées, nos délires. Elle a toujours été là pour moi dans les moments de joie comme dans les moments de tristesse. Ces 6 années étudiantes sont indissociables de ces bons souvenirs passés avec elle. Je ne l'oublierai jamais.*

Je remercie ***Constance DEVOS****,* ***Chloë REBSTOCK****,* ***Delphine THIRION****, des ami(e)s rencontré(e)s au cours de ce cursus universitaire. Les liens tissés avec eux resteront très forts. Plus particulièrement je remercie* ***Francklin TCHOUPE*** *sans qui je n'aurais sûrement pas eu ma P1.*

Je remercie tous les autres qui m'ont aidée et soutenue durant la réalisation de ce travail et durant toutes mes années d'études.

Enfin, j'ai une pensée toute particulière pour ***Florent MOUGEOLLE****, mon ami décédé trop jeune en 2008, qui m'a beaucoup manqué ces 4 dernières années. Je le remercie pour tous ces bons moments trop courts passés ensemble et regrette qu'il n'y ait pu en avoir d'autres.*

Table des matières

INTRODUCTION 1

Partie 1 : Rappels sur les biotransformations des médicaments 3

Partie 2 : Généralités sur les cytochromes P450 8

2.1 Présentation des cytochromes P450 9

2.1.1 Définition, dénomination, classification 9

2.1.2 Mécanisme d'action des cytochromes P450 10

2.1.3 Le rôle des cytochromes P450 13

2.1.4 Localisations des cytochromes P450 13

2.2 Cytochromes P450 et métabolisme des xénobiotiques 13

2.3 Polymorphisme des cytochromes P450 16

2.3.1Les différents polymorphismes 16

2.3.1.1 Polymorphisme génétique 16

2.3.1.2 Polymorphismes d'activité 16

2.3.1.3Polymorphismes de régulation 16

2.3.2 Polymorphisme et conséquences sur le métabolisme des médicaments 16

2.3.3 Polymorphisme génétique, pathologies et cancers 17

2.3.4 Facteurs physiopathologiques 18

2.3.4.1 L'âge 18

2.3.4.1.1 Le nouveau-né 18

2.3.4.1.2 La personne âgée 19

2.3.4.2 Le sexe 20

2.3.4.3 L'obésité 20

2.3.4.4 Maladies hépatiques 21

2.4 Cytochromes P450 et interactions médicamenteuses 21

2.4.1 Rappels sur les différents types d'interactions médicamenteuses 21

2.4.1.1Interactions pharmacodynamiques 22

2.4.1.2 Interactions pharmacocinétiques 22

2.4.2 Interactions pharmacocinétiques au niveau du métabolisme enzymatique : le rôle des CYP450 23

2.4.2.1Inhibition du CYP P450 23
2.4.2.2Induction du CYP P450..... 26
2.4.2.2.1 Présentation générale de l'induction enzymatique et de ses conséquences 26
2.4.2.2.2 Régulation transcriptionnelle des gènes codant pour les CYP P450..... 26
2.4.2.2.3 Conclusion : les répercussions de l'induction sur le métabolisme des médicaments..... 30
2.4.2.3 Conséquences cliniques de l'induction et l'inhibition enzymatique 31
2.5 Conclusion..... 33
Partie 3 : Interactions médicamenteuses avec l'environnement du malade dépendantes des cytochromes P450 34
3.1 Interactions médicaments-aliments 35
3.1.1 Jus de pamplemousse 35
3.1.1.1 Mécanisme d'action de l'interaction 35
3.1.1.1.1 Action sur le cytochrome P450..... 36
3.1.1.1.2 Action sur la glycoprotéine P (P-gp) 36
3.1.1.1.3 Action sur l'OATP* 36
3.1.1.2 Localisation de l'effet du jus de pamplemousse 37
3.1.1.3 Délai et durée de l'effet du jus de pamplemousse..... 37
3.1.1.4 Facteurs de variations de cette interaction 38
3.1.1.4.1 Facteurs liés à l'administration du jus de pamplemousse 38
3.1.1.4.2. Facteurs liés au médicament co-administré. 39
3.1.1.4.3 Facteurs liés à l'individu 39
3.1.1.5 Substances responsables de l'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse..... 40
3.1.1.6 Utilisation de cette interaction à des fins bénéfiques..... 41
3.1.1.7 Autres jus de fruits..... 41
3.1.1.8 Médicaments concernés et risques associés..... 42
3.1.1.8 Médicaments concernés et risques associés..... 43
3.1.1.8.1 Exemples d'interactions avec le jus de pamplemousse 43
3.1.1.8.2 Interactions d'autres médicaments avec le jus de pamplemousse 47
3.1.1.9 CONCLUSION..... 51

3.1.2 Légumes, fruits, condiments 52
3.1.2.1 Les végétaux de la famille des crucifères (Brassicacées) 52
3.1.2.1.1 Propriétés des crucifères 52
3.1.2.1.2 Mécanisme d'action de l'interaction crucifères-médicaments dépendante des cytochromes P450 52
3.1.2.2 L'Ail : Allium sativum 53
3.1.2.3 Autres légumes/condiments/fruits provoquant une interaction avec les CYP P450. 54
3.1.2.4 Conclusion 55
3.2 Interactions médicaments-plantes cytochromes P450 dépendantes 55
3.2.1 Le millepertuis 55
3.2.1.1 Propriétés pharmacologiques 56
3.2.1.2 Mécanisme d'action de l'interaction millepertuis-médicaments : le rôle des CYP P450 57
3.2.1.2.1 Substances responsables de l'induction enzymatique 57
3.2.1.2.2 Délai d'action et durée de l'induction 58
3.2.1.2.3 Cytochromes impliqués dans l'induction enzymatique 59
3.2.1.2.4 Potentiel inhibiteur des cytochromes par le millepertuis 59
3.2.1.3 Autres mécanismes d'interactions pharmacocinétiques mis en jeu : action sur la P-glycoprotéine 60
3.2.1.4 Thésaurus des interactions médicamenteuses : millepertuis et induction enzymatique 60
3.2.1.5 Résumé des connaissances sur les interactions médicaments-millepertuis 61
3.2.1.6 Autres interactions rencontrées avec le millepertuis 67
3.2.1.7 Conclusion 67
3.2.2 Plantes médicinales 68
3.2.2.1 L'Echinacée pourpre : Echinacea purpurea 69
3.2.2.1.1 Modifications pharmacocinétiques 70
3.2.2.1.2 Interactions pharmacocinétiques 70
3.2.2.2 Eleutherocoque : Eleuthereococcus senticosus, ... 71
3.2.2.2.1 Modifications pharmacocinétiques 71
3.2.2.2.2 Interactions pharmacocinétiques : pas de preuve clinique ni expérimentale 72

3.2.2.3 Ginkgo : Ginkgo biloba 72
3.2.2.3.1 Modifications pharmacocinétiques 73
3.2.2.3.2 Interactions pharmacocinétiques 73
3.2.2.3.3 Interactions mixtes : pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamique 74
3.2.2.4 Les Ginsengs : Panax ginseng CA meyer et Panax quinquefolius 74
3.2.2.4.1 Modifications pharmacocinétiques 75
3.2.2.4.2 Interactions pharmacocinétiques 75
3.2.2.4.3 Interactions mixtes : pharmacodynamiques et pharmacocinétiques 76
3.2.2.5 Le réglisse : Glycyrrhiza glabra 76
3.2.2.5.1 Modifications pharmacocinétiques 76
3.2.2.5.2 Interactions pharmacocinétiques aucune recensée à l'heure actuelle. 76
3.2.2.6 Harpagophytum : Harpagophytum procumbens 76
3.2.2.6.1 Modifications de la pharmacocinétique 76
3.2.2.6.2 Interactions pharmacocinétiques 77
3.2.2.7 Récapitulatif des interactions plantes-médicaments dépendantes des CYP P450 recensées à l'heure actuelle 77
3.2.2.8 Discussion 78
3.2.2.9 Conclusion : le rôle du pharmacien d'officine 79
3.3 Interactions médicaments-substances psychoactives et additives : le rôle des CYP P450 81
3.3.1 Tabac 81
3.3.1.1 Composants du tabac et modifications pharmacocinétiques 82
3.3.1.1.1 HAP* (Hydrocarbures polycycliques aromatiques) 82
3.3.1.1.2 La nicotine 84
3.3.1.1.3 Le monoxyde de carbone 85
3.3.1.1.4 Les métaux lourds 85
3.3.1.1.5 Les cyanures 85
3.3.1.1.6 Les pesticides 85
3.3.1.1.7 Résumé 86
3.3.1.2 Interactions médicaments-composants du tabac Cytochromes P450 dépendantes 86

3.3.1.2.1 Tabac et théophylline 87
3.3.1.2.2 Tabac et psychotropes 88
3.3.1.2.3 Tabac et médicaments cardio-vasculaires 91
3.3.1.2.4 Tabac et oestro-progestatifs 92
3.3.1.2.5 Tabac et quinine 93
3.3.1.2.6 Tabac et caféine 93
3.3.1.2.7 Tabac et nicotine 93
3.3.1.3 Résumé des interactions médicaments-tabac dépendantes des CYP P450 93
3.3.1.4 Conclusion 95
3.3.2 Alcool 96
3.3.2.1 Métabolisme de l'alcool 96
3.3.2.1.1 Oxydation de l'alcool en acétaldéhyde 96
3.3.2.1.2 Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate par l'ALDH et devenir de l'acétate 99
3.3.2.1.3 Conclusion 100
3.3.2.2 Description de l'interaction médicament-alcool 100
3.3.2.2.1 L'effet antabuse médicamenteux (*non dépendant des CYP 450)* 101
3.3.2.2.2 Consommation aigüe d'alcool : Inhibition du CYP 2E1 102
3.3.2.2.3 Consommation chronique d'alcool : induction du CYP 2E1 103
3.3.2.2.4 Modifications du métabolisme de l'alcool par les médicaments 104
3.3.2.2.5 Récapitulatif de l'interaction médicament-alcool dépendante des cytochromes P450, (hors effet antabuse, et hors interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques autres que les CYP et l'ADH) 104
3.3.2.3 Cas particulier de l'interaction alcool-paracétamol : une mésaventure thérapeutique 108
3.3.2.3.1 Mécanismes cellulaires impliqués, dans la relation délétère entre l'alcool et le paracétamol 110
3.3.2.3.2 Induction enzymatique de l'éthanol : consommation chronique 110
3.3.2.3.3 Déplétion hépatique en glutathion réduit, induite par le métabolisme de l'alcool 111
3.3.2.3.4 Résumé 111
3.3.2.3.5 Effet de la prise concomitante d'alcool et de paracétamol : alcoolisation aigüe 111

3.3.2.3.6 Conclusion 112
3.3.2.4 Conclusion 112
3.3.3 Café 113
3.3.3.1 Pharmacologie de la caféine 113
3.3.3.2 Métabolisme de la caféine et pharmacocinétique 114
3.3.3.3 Interactions pharmacocinétiques cytochromes P450 dépendantes entre caféine et médicaments. 115
3.3.3.3.1 Inhibition enzymatique du CYP 1A2 par certains médicaments 115
3.3.3.3.2 Induction enzymatique du CYP 1A2 par certains médicaments 116
3.3.3.3.3 Inhibition enzymatique du CYP 1A2 par la caféine par compétition avec la clozapine 116
3.3.3.4 Autres interactions pharmacocinétiques médicaments-caféine 116
3.3.3.5 Résumé des interactions médicamenteuses rencontrées avec la caféine CYP P450 dépendante. 117
3.3.3.6 Conclusion 118
CONCLUSION 119
BIBLIOGRAPHIE 129

Table des tableaux

Tableau 1 : résumé des diverses possibilités des conséquences du métabolisme sur le médicament. 7
Tableau 2 : relation entre le polymorphisme de chaque cytochrome et la suspicion de maladies (21). 17
Tableau 3 : évolution des différents cytochromes en fonction de l'âge (23). 19
Tableau 4 : évolution de l'activité des cytochromes avec l'âge (14). 19
Tableau 5 : relation entre le sexe et l'activité enzymatique des cytochromes (10). 20
Tableau 6 : Relation entre maladies hépatiques et l'activité des CYP (10). 21
Tableau 7 : récapitulatif des différentes interactions pharmacocinétiques des médicaments. 23
Tableau 8 : comparaison entre induction et inhibition enzymatique. 32
Tableau 9 : récapitulatif de l'interaction jus de pamplemousse-dihydropyridines. 44
Tableau 10 : récapitulatif de l'interaction jus de pamplemousse-statines. 46
Tableau 11 : Récapitulatif de l'interaction jus de pamplemousse-immunosupresseurs sélectifs. 47
Tableau 12 : récapitulatif des interactions médicaments-jus de pamplemousse. 50
Tableau 13 : récapitulatif des interactions médicaments-Brassicacées cytochromes P450 dépendantes. 52
Tableau 14 : récapitulatif de l'interaction végétaux alimentaires-médicaments. 55
Tableau 15 : récapitulatif de l'interaction médicaments-millepertuis dépendantes des CYP P450. 66
Tableau 16 : interactions plantes médicinales-médicaments CYP P450 dépendantes. 78
Tableau 17 : interactions médicamenteuses tabac-médicaments au niveau des CYP P450. 94
Tableau 18 : récapitulatif des principaux médicaments induisant un effet antabuse (275) (276) (277). 102
Tableau 19 : récapitulatif de l'interaction alcool-médicaments cytochromes P450 dépendants. 107
Tableau 20 : teneur en caféine de différents végétaux (300). 113
Tableau 21 : récapitulatif des médicaments inhibiteurs du métabolisme de la caféine (54) 117
Tableau 22 : récapitulatif des interactions pharmacocinétiques dépendantes des CYP P450 des médicaments induites pas la caféine. 118

Table des figures

Figure 1 : schéma résumant le métabolisme de transformation des médicaments liposolubles en hydrosolubles (3)..... 4
Figure 2 : représentation simplifiée de l'oxydation d'un médicament par le cytochrome P450 (4). 5
Figure 3 : résumé des diverses réactions de conjugaison dans l'organisme (2). 6
Figure 4 : représentation de quelques réactions de conjugaison (2). 6
Figure 5 : résumé de la glucuronoconjugaison d'un substrat (2)..... 6
Figure 6 : résumé des deux phases d'une biotransformation d'un médicament. 7
Figure 7 : représentation des limites d'inactivation des substrats (6)..... 7
Figure 8 : structure d'un cytochrome P450 (11). 10
Figure 9 : représentation schématique de l'état bas-spin, haut-spin du cytochrome P450 (11). 11
Figure 10 : cycle catalytique du cytochrome P450 (4)(à gauche), (13) (à droite). 12
Figure 11 : localisation membranaire et fonction du CYP P450 dans le réticulum endoplasmique (14). 12
Figure 12 : implications physiologiques et physiopathologiques des CYP P450 (14). 13
Figure 13 : contribution relative des différentes familles de cytochromes P450 au niveau hépatique (16). 14
Figure 14 : régulation de la détoxification et du catabolisme des xénobiotiques par les récepteurs nucléaires PXR, PPAR, CAR et le facteur de transcription AhR (14). 29
Figure 15 : métabolisme séquentiel présystémique de la félodipine par le CYP 3A4 dans les entérocytes (A) et les hépatocytes (B) en absence et en présence de jus de pamplemousse (38). 35
Figure 16 : structure de la naringine (38). 40
Figure 17 : structure du 6',7'-dihydroxybergamottine (38). 40
Figure 18 : représentation des molécules d'hypéricine et d'hyperforine présentes dans le millepertuis..... 57
Figure 19 : réaction d'oxydation de l'éthanol par l'ADH (272). 97
Figure 20 : réaction d'hydroxylation du MEOS (272). 97
Figure 21 : oxydation de l'éthanol par la voie de la catalase (272). 98
Figure 22 : oxydation de l'éthanol par les radicaux libres (272). 98
Figure 23 : résumé des principales voies du métabolisme de l'éthanol (272). 99
Figure 24 : oxydation de l'acétaldéhyde par l'ALDH 100
Figure 25 : transformation de l'acétate en acétylCoA. 100
Figure 26 : métabolisme du paracétamol (10). 109
Figure 27 : molécules de caféine et d'adénosine (300). 114
Figure 28 : métabolisation de la caféine en ses métabolites actifs (300). 115

Table des annexes

Annexe 1 : fonctions métaboliques des CYP P450 (14). 120
Annexe 2 : les substrats médicamenteux des cytochromes P450 (précision sur les médicaments à métabolites actifs) (308). 121
Annexe 3 : liste des médicaments à marge thérapeutique étroite 122
Annexe 4 : les modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et leurs conséquences cliniques (10). 123
Annexe 5 : liste des principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des CYP P450 (26) (24). 124
Annexe 6 : tableau résumant les molécules agonistes des récepteurs nucléaires PXR, CAR, PPARμ et PPARγ, et du facteur de transcription AhR, ainsi que leurs gènes cibles codant pour les CYP P450 (14). 125
Annexe 7 : publication au Journal Officiel des nouvelles conditions particulières relatives à la dispensation de produits contenant du millepertuis. 126
Annexe 8 : rapport de l'EMEA concernant les interactions médicamenteuses rencontrées avec le millepertuis 127
Annexe 9 : tableau récapitulatif des interactions médicaments-plantes médicinales recensées (309). 128

Liste des abréviations*

AH : Amine Hétérocyclique
ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé *(anciennement AFFSAPS)*
ASC=AUC : Aire sous la Courbe
AUC : Area Under Curve
AVK : Antivitamine K
BZD : Benzodiazépine(s)
CAT : Conduite A Tenir
CI : Contre Indiqué/Contre Indication(s)
CSM : Committee on the Safety of Medicines
CYP : Cytochrome
CYP P450 : Cytochrome P450
DCI : Dénomination Commune Internationale
DHB : Dihydroxybergamottine
D : Déconseillé
EMEA : European Medicines Evaluation Agency
HAP : Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques
IP : Inhibiteur de la Protéase
ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
IV : Intra Veineux
MCA : Médecines Complémentaires et Alternatives
MEOS : Microsomal Ethanol Oxidizing System
NAPBQI : N-Acétyl P-Benziquinone Imine
NAD : Nicotine Adénine Dinucléotide
NADP : Nicotine Adénine Dinucléotide Phosphate
OTC : Over the Counter : médicaments en libre accès
OATP : Organic Anion-Transporting Polypeptide
OMS : Organisation Mondial de la Santé
P-gp : P-glycoprotéine
PE : Précaution(s) d'Emploi(s)
Rq : Remarque
SNC : Système Nerveux Central
TTT : Traitement
UDP : Uridine DiPhosphate

LEXIQUE*

Apoprotéine : L'apoprotéine est la partie protéique d'une molécule qui comporte une partie non protéique.

AUC : L'aire sous la courbe (abrégée en ASC ou AUC, pour l'*anglais Area Under Curve*) est la mesure de la surface située sous le tracé d'une fonction mathématique dessinée dans un repère. Formellement, cette valeur correspond à l'intégrale de cette fonction. Dans le domaine de la pharmacocinétique, on utilise souvent l'aire sous la courbe d'un graphique représentant la concentration plasmatique d'un médicament en fonction du temps.

Coordinance : La coordinance d'un atome est le nombre d'atomes voisins les plus proches dans les trois directions de l'espace.

Flavoprotéine : Une flavoprotéine désigne une classe de transporteur dans la chaîne de transport des électrons. C'est une protéine qui contient de la flavine, coenzyme dérivée d'une vitamine B2, la riboflavine.

Hème : Un hème est un cofacteur contenant un atome de fer servant à accueillir un gaz diatomique (souvent l'O_2) au centre d'un large anneau organique appelé porphyrine.

gène MRD : Code pour l'expression de la P-gp.

OATP : Ce sont des polypeptides transporteurs d'anions organiques. Ils forment une famille de transporteurs rencontrée notamment dans le foie et l'intestin au niveau de la membrane cellulaire.

P-gp : La glycoprotéine P est un récepteur transmembranaire de la membrane plasmique. La protéine agit en tant que pompe ATPase, soit une pompe capable d'expulser, grâce à l'énergie fournie par l'ATP, des substrats spécifiques.

Porphines : Résulte de la condensation cyclique de 4 noyaux pyrroles.

Porphyrine : Les porphyrines sont des molécules à structures cycliques impliquées dans le transport de l'oxygène lorsqu'elles possèdent un atome de Fer. Ce sont des porphines*substituées.

Protéine chaperonne : Une protéine chaperonne est une protéine dont la fonction est d'assister d'autres protéines dans leur maturation, en leur assurant un repliement tridimensionnel adéquat.

Protoporphyrine : Les protoporphyrines sont les précurseurs des porphyrines

Senseur : Détecteur placé à la source même du phénomène étudié. Ici l'expression du gène codant pour les CYP P450 est le phénomène étudié.

Substrat : molécule qui, après s'être liée au site actif de l'enzyme (ici CYP P450) est transformée en un ou plusieurs métabolites.

Tétrapyrrolique : Constitué de 4 noyaux pyrroles

INTRODUCTION

De nos jours où l'espérance de vie croît avec un nombre croissant de patients traités, une bonne compréhension des interactions médicamenteuses est devenue essentielle à la pratique de la médecine et de la pharmacologie.

Les interactions médicamenteuses constituent une source majeure d'échecs thérapeutiques, d'inobservance ou d'accidents potentiellement graves pouvant mettre en jeu le pronostic vital, particulièrement dans les situations de polymédications dangereuses pour les personnes âgées.

L'iatrogénie médicamenteuse en France représente 140000 hospitalisations, et 13000 décès avérés par an soit trois fois plus que le nombre de personnes tuées sur les routes. Les effets indésirables liés aux médicaments sont estimés à 283 000 par an, soit un coût de 320 millions d'euros par an (1).

Pour comprendre ce phénomène et l'éviter, il m'a semblé intéressant d'étudier les cytochromes P450, une « superfamille » d'enzymes, situées essentiellement au niveau du foie. Ces enzymes sont responsables des interactions d'ordre pharmacocinétiques par leurs rôles prépondérants dans le métabolisme des médicaments dans l'organisme.

L'expression de ces enzymes au niveau de l'organisme est influencée par un grand nombre de facteurs : génétiques, physiopathologiques et environnementaux responsables de la variabilité interindividuelle de la réponse au traitement. La connaissance de ces facteurs permet de mieux appréhender l'efficacité d'un traitement ou sa toxicité chez un patient.

Alors que les mécanismes des interactions pharmacocinétiques cytochromes dépendantes entre médicaments sont généralement bien connus, établis et référencés dans les bases de données informatiques à l'officine, d'autres interactions avec ces enzymes peuvent intervenir, pouvant conduire à des accidents iatrogéniques tout aussi graves. Celles-ci sont moins évidentes car elles touchent l'environnement même du malade allant du simple comportement alimentaire, à la consommation de tabac, café, et d'alcool. Ces interactions environnementales ne sont pas toujours faciles à déceler car elles nécessitent un interrogatoire précis voir personnel des habitudes de vie du patient. De plus, certaines d'entre elles, dont leurs découvertes restent récentes, sont encore mal connues tant les mécanismes mis en jeu sont complexes.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle de conseils incontournable à jouer, tant sur la prévention de ces interactions médicamenteuses par analyse de l'ordonnance et questionnement à chaque fois que cela sera nécessaire sur l'environnement du patient, que sur leurs détections après manifestation d'un effet indésirable révélateur.

Quand un effet indésirable se produit, lié ou non à une interaction médicamenteuse, le pharmacien d'officine est souvent le premier sollicité dans la chaîne de soins. Il doit ainsi reconnaître les situations d'urgence en analysant les signes de gravité, et aiguiller rapidement les patients vers des autorités médicales compétentes et adaptées.

Devant ces responsabilités qu'engage le pharmacien au quotidien, il m'a semblé utile de récapituler les interactions médicamenteuses et environnementales concernées par les cytochromes P450 sous forme de tableaux synthétiques en précisant le degré de contre-indication, la nature des risques qu'elles engendrent et la conduite à tenir.

Partie 1 :

Rappels sur les biotransformations des médicaments

Le terme « biotransformations » désigne les diverses modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites. Les biotransformations des médicaments sont essentiellement effectuées grâce aux enzymes (dont les cytochromes P450), mais certaines d'entre elles se font sans intervention d'enzymes, par exemple une hydrolyse en milieu acide ou alcalin. Certains médicaments ne subissent pas de biotransformations dans l'organisme et sont éliminés tels quels, d'autres sont transformés en un ou plusieurs métabolites, parfois plus de dix.

Chaque métabolite M1, M2, M3, formé à partir du médicament M peut être plus ou moins actif, plus ou moins toxique que le médicament M, et même avoir des propriétés différentes, voire antagonistes de celles du médicament M**. Cependant, d'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule initiale, mais il existe plusieurs exceptions à cette règle.**

Lorsque le médicament administré est inactif et que son métabolite est actif, il est considéré comme une «prodrogue».

D'une manière schématique, il existe deux types de biotransformations classés en phase I et phase II (2). La *figure n*°1, résume le métabolisme de transformation des médicaments liposolubles en molécules hydrosolubles afin de pouvoir être éliminées de l'organisme.

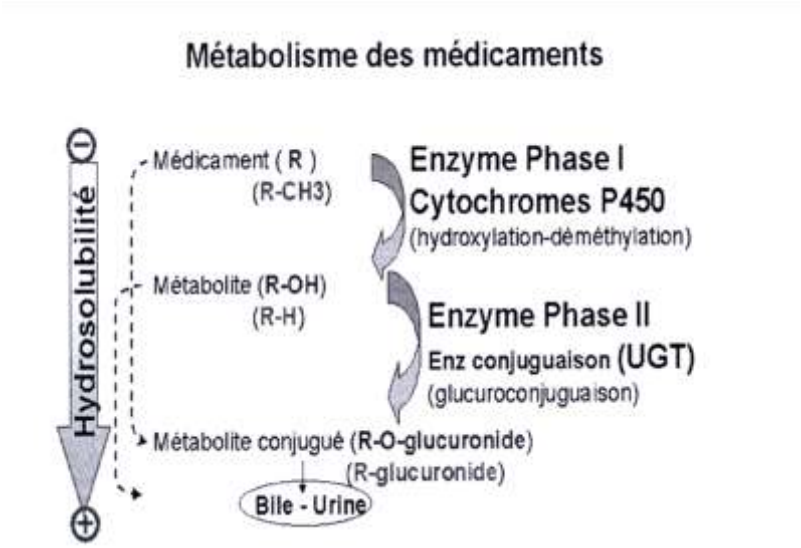


Figure 1 : schéma résumant le métabolisme de transformation des médicaments liposolubles en hydrosolubles (3).

- La phase I : oxydation

La phase I comporte les biotransformations dont le mécanisme réactionnel implique une oxydation sans que celle-ci soit toujours apparente dans le produit final obtenu. L'oxydation du médicament conduit à la formation de métabolites, qui peuvent être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant, ou poursuivre les processus

de métabolisation par la phase II. La phase I n'est pas obligatoire : certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

La phase I comporte des réactions d'hydroxylation (RCH→RCOH), de N-oxydation (R1-NH-R2 →R1-NOH-R2), de S-oxydation (R1-S-R2 →R1-SO-R2) où l'oxydation est évidente car il y a eu addition d'un atome d'oxygène, et des réactions de N- et O-déalkylation, où la fixation d'un atome d'oxygène n'a été qu'une étape intermédiaire et n'apparaît pas dans le produit final.

Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par le cytochrome P-450.

Le cytochrome P-450 constitue, en fait, non pas une enzyme unique mais une famille d'iso-enzymes à fer, métabolisant préférentiellement certains médicaments. Les changements du degré d'oxydoréduction du fer sont à l'origine des biotransformations catalysées par l'enzyme.

Le fonctionnement du cytochrome P-450 nécessite la présence d'une enzyme associée, appelée cytochrome P-450 réductase, qui prélève deux électrons à une flavoprotéine* réduite pour les transférer au substrat (médicament…) qui sera oxydé. La flavoprotéine elle-même reçoit ses électrons du NADPH, H^+ selon le schéma de la *figure n°*2.

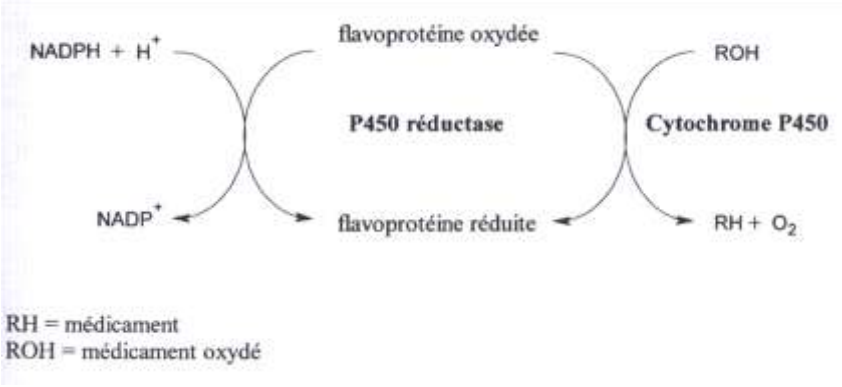


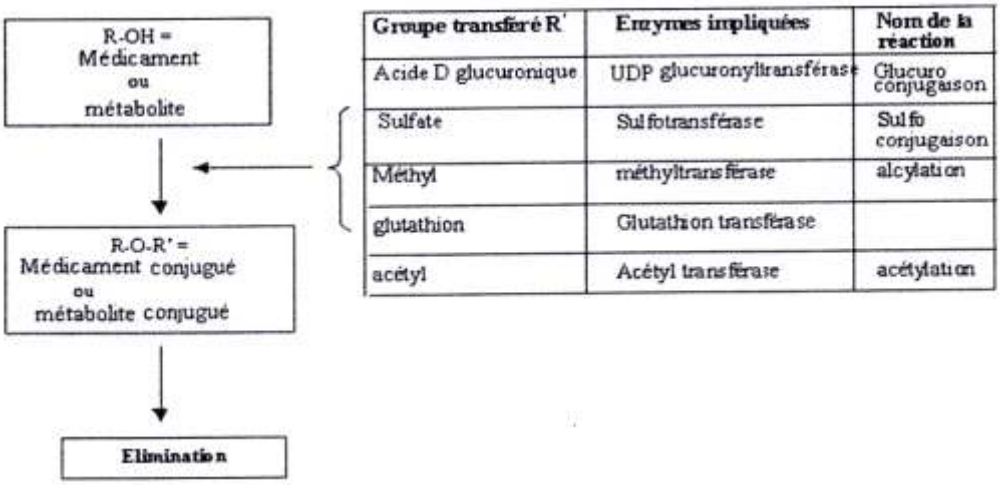
Figure 2 : représentation simplifiée de l'oxydation d'un médicament par le cytochrome P450 (4).

Un même médicament peut être métabolisé par deux ou plusieurs iso-enzymes différentes. La littérature mentionne la liste des médicaments préférentiellement métabolisés par les divers iso-enzymes de cytochromes P-450. Par ailleurs les monographies (Résumé des Caractéristiques du Produit) doivent indiquer pour chaque nouveau médicament son type de métabolisme (5) (2).

- <u>Phase II : conjugaisons</u>

Elles consistent à la formation de composés hydrosolubles qui pourront ensuite être facilement éliminés par les urines ou la bile. La phase II comporte les réactions de conjugaison, soit par l'acide glucuronique (glucuronoconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), soit par le sulfate (sulfoconjugaison catalysée par des sulfotransférases) ou encore l'acétate (acétylation catalysée par des N-acétyl transférases) et le glutathion. Ainsi, la conjugaison est le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH2, COOH) d'un

composé sulfate, glucoronide, méthyl…Les principales réactions de conjugaison sont résumés dans le schéma des figures n°3 et n°4.



Groupe transféré R'	Enzymes impliquées	Nom de la réaction
Acide D glucuronique	UDP glucuronyltransférase	Glucuro conjugaison
Sulfate	Sulfotransférase	Sulfo conjugaison
Méthyl	méthyltransférase	alcylation
glutathion	Glutathion transférase	
acétyl	Acétyl transférase	acétylation

Figure 3 : résumé des diverses réactions de conjugaison dans l'organisme (2).

$$R\text{-}OH \longrightarrow R\text{-}O\text{-} \text{ acide glucuronique} \quad (\textit{glucuronoconjugaison})$$

$$R\text{-}NH_2 \longrightarrow R\text{-}NH\text{-}COCH_3 \quad (\textit{N-acétylation})$$

$$R\text{-}OH \longrightarrow R\text{-}O\text{-}SO_3^- \quad (\textit{sulfatation})$$

Figure 4 : représentation de quelques réactions de conjugaison (2).

La glucuronoconjugaison est la réaction de conjugaison la plus courante. Elle est catalysée par des UDP*-glucuronyl-transférases qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule selon la *figure n°*5. La morphine et le paracétamol sont deux exemples de médicaments glucuronoconjugués (2).

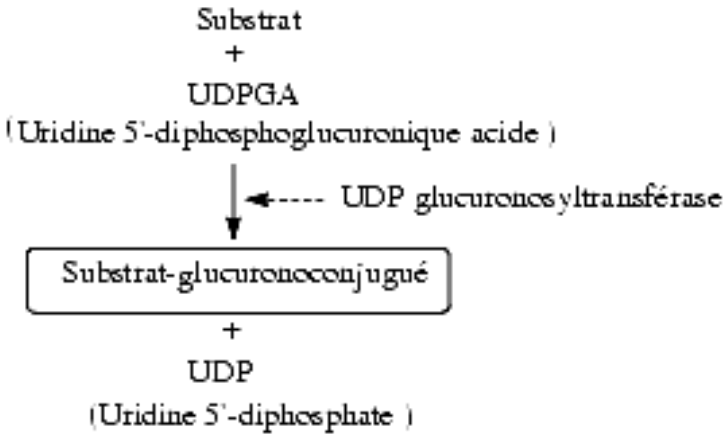


Figure 5 : résumé de la glucuronoconjugaison d'un substrat (2).

D'une manière générale, la conjugaison conduit à des produits moins actifs que le médicament initial, mais il existe des exceptions illustrées par l'exemple de la morphine. La morphine comporte deux groupes OH. Le métabolite obtenu par glucuronoconjugaison du groupe OH en position 6 est un agoniste actif, alors que le métabolite résultant de la conjugaison du groupe OH en 3 est un antagoniste (2).

Le résumé de la biotransformation des médicaments dans l'organisme est illustré dans les figures n°6 et 7 et le *tableau n*°1.

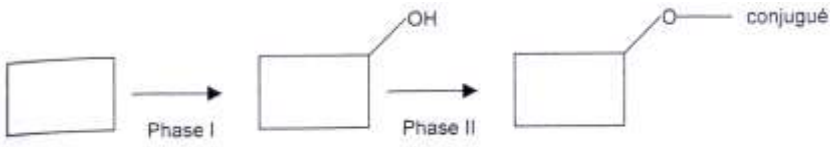


Figure 6 : résumé des deux phases d'une biotransformation d'un médicament.

Médicament	Métabolite correspondant
Actif	Inactif
Actif	Actif
Inactif (prodrogue)	Actif
Actif	Toxique

Tableau 1 : résumé des diverses possibilités des conséquences du métabolisme sur le médicament.

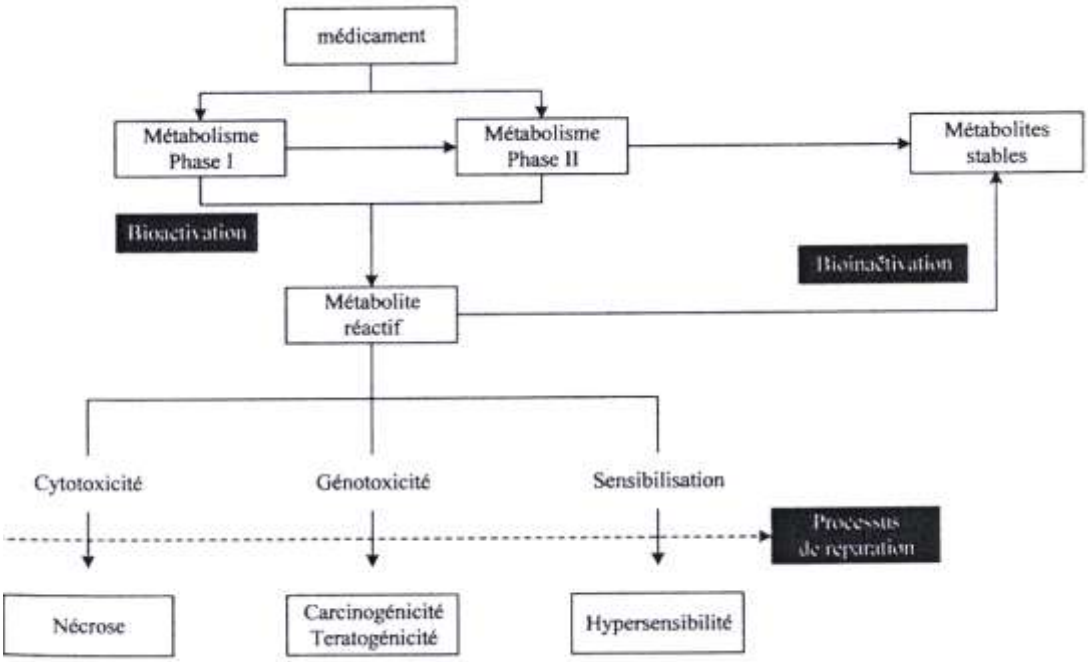


Figure 7 : représentation des limites d'inactivation des substrats (6).

Partie 2 :

Généralités sur les cytochromes P450

HISTORIQUE :

Il y a quelques milliards d'années les enzymes P450 ont vraisemblablement eu une origine génétique commune chez la plante et l'animal. Initialement les systèmes P450 devaient aider au maintien de l'intégrité de la membrane cellulaire, ceci par leurs contributions au métabolisme des stéroïdes. Lors de l'apparition des premiers herbivores, les plantes produisirent des toxines pour survivre. Les animaux, pour éliminer ces substances chimiques élaborèrent un système de détoxification : ainsi le système P450 se développa (7).

Le cytochrome est une protéine indispensable à la production d'énergie par les cellules. Il participe à la chaîne respiratoire des cellules fonctionnant comme transporteur d'électrons, permettant la synthèse d'ATP (Adénosine-tri-phosphate) qui est la source d'énergie pour les cellules. Certains cytochromes ont une activité enzymatique, il s'agit du groupe des cytochromes P450 (CYP P450) (8).

Le CYP P450 a un premier rôle de métabolisation des composés endogènes tels que les stéroïdes, un second de détoxification les substances ingérées ou inhalées (=exogènes.) Ainsi le système P450 n'a pas été initialement développé pour aider l'homme à métaboliser les médicaments. La description du rôle du système P450 dans la métabolisation des médicaments n'est qu'un fait récent dans l'histoire de l'Homme, qui apparut dans les années 1980, quand l'association terfénadine (antihistaminique) et macrolides et/ou antifongiques azolés entraîna des troubles du rythme mortels (9).

2.1 Présentation des cytochromes P450

2.1.1 Définition, dénomination, classification

Ces enzymes sont localisées au niveau du **réticulum endoplasmique lisse** des hépatocytes et de l'épithélium des cellules intestinales essentiellement. Plus de 200 enzymes CYP P450 existent dans la nature dont au moins 40 ont été répertoriées chez l'homme.

« Le cytochrome P450 est constitué d'une chaîne polypeptidique simple et d'un groupement prosthétique, noyau tétrapyrrolique* (protoporphyrine* X) associé à un atome de fer, c'est-à-dire un noyau héminique*. Le Cytochrome P450 est donc une hémoprotéine contenant une molécule d'hème par molécule d'apoprotéine* » (*figure n°*8). Ils proviennent d'un même gène ancestral s'étant différencié au cours de l'évolution phylogénétique en de très nombreux isoenzymes. Ils doivent leur nom à leur découverte par deux japonais en 1963, SATO et OMURA, sous forme de pigments dans des fractions microsomales hépatiques et à leur spectre d'absorption à 450nm quand leur atome de fer est réduit à l'état ferreux en présence de monoxyde de carbone. D'où le terme « Cyto = Vésicule microsomiale, P = pigmented, 450 = longueur d'onde » (10).

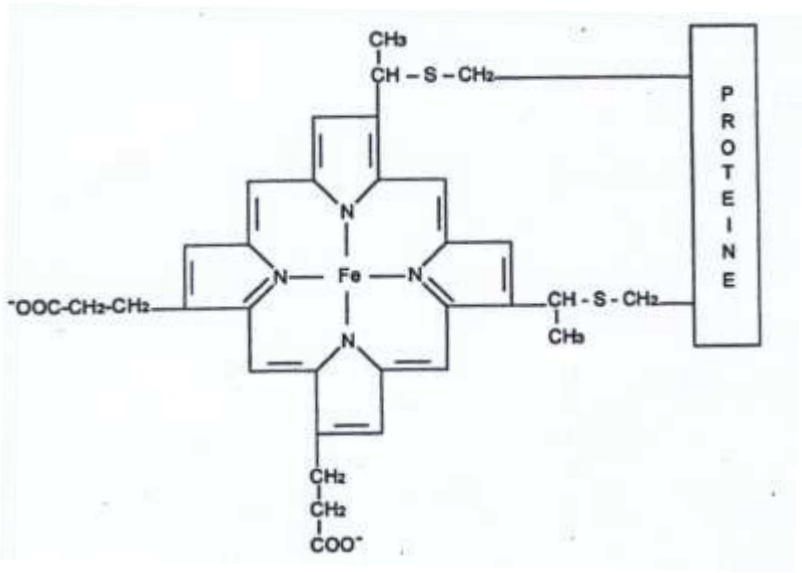


Figure 8 : structure d'un cytochrome P450 (11).

La nomenclature actuelle des cytochromes P450 tient compte de leur appartenance à des familles et sous familles grâce au pourcentage d'analogie dans la séquence d'acides aminés :

-S'il y a moins de 40% d'analogie dans la séquence d'acides aminés de deux cytochromes P450, ils seront classés dans des familles différentes.

-Si le pourcentage d'analogie dépasse 55% alors les deux cytochromes appartiendront à la même famille.

Pour le CYP3A4 : CYP désigne le cytochrome P450, 3 la famille, A correspond à la sous famille, 4 précise l'isoforme. Deux isoformes ont le même centre oxydatif, c'est-à-dire le même noyau héminique, mais ils diffèrent par la structure des protéines. Lorsqu'il est fait référence au gène, celui-ci est écrit en italique, par exemple *: CYP3A4*.

Chez l'homme il existe 17 familles de cytochromes et 42 sous familles (10).

2.1.2 Mécanisme d'action des cytochromes P450

Le cytochrome P450 est un système multienzymatique qui est capable d'oxyder une substance en lui transférant directement un atome d'oxygène à partir de l'oxygène moléculaire. Il intervient dans de nombreuses réactions métaboliques (*cf* partie 1). Le substrat entre dans le site actif du cytochrome où va se produire directement une interaction entre ce substrat et les acides aminés du site. Dans tous les cytochromes P450, le noyau tétrapyrrolique* est attaché au niveau de la 5ème coordinance* du fer par le soufre d'une chaîne latérale de cystéine. La 6ème coordinance est assurée par une molécule d'eau. Il semble y avoir en effet, un petit amas de molécules d'eau dans la partie du site actif du cytochrome au contact du fer. Cette coordinance tend à rétablir la symétrie autour du fer

qui va prendre la structure bas spin. L'approche du substrat va déranger la liaison fer-molécules d'eau provoquant l'apparition d'une dissymétrie autour de l'atome métallique : le noyau tétrapyrrolique passe à l'état de haut spin. Le changement de l'état de spin des cytochromes P450 se traduit par un déplacement spectral caractéristique, ce qui permet l'étude de la formation du complexe CYP-substrat. **C'est l'état de haut spin qui rend le fer capable d'accepter un électron puis une molécule d'oxygène** (12) **:** *figure n°*9.

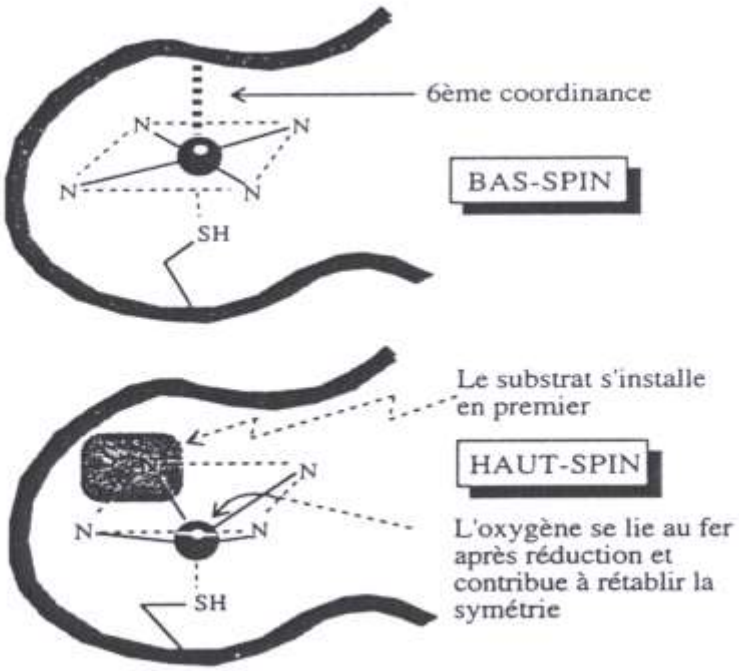


Figure 9 : représentation schématique de l'état bas-spin, haut-spin du cytochrome P450 (12).

Ce système multienzymatique comprend, en plus des molécules déjà évoquées dans la *partie 1* (NADPH, CYP P450, flavoprotéine), le cytochrome b5 qui contribue aux transferts d'électrons à partir de NADPH et de NADH (4).

Le cycle d'oxydation du cytochrome P450 comprend plusieurs étapes :

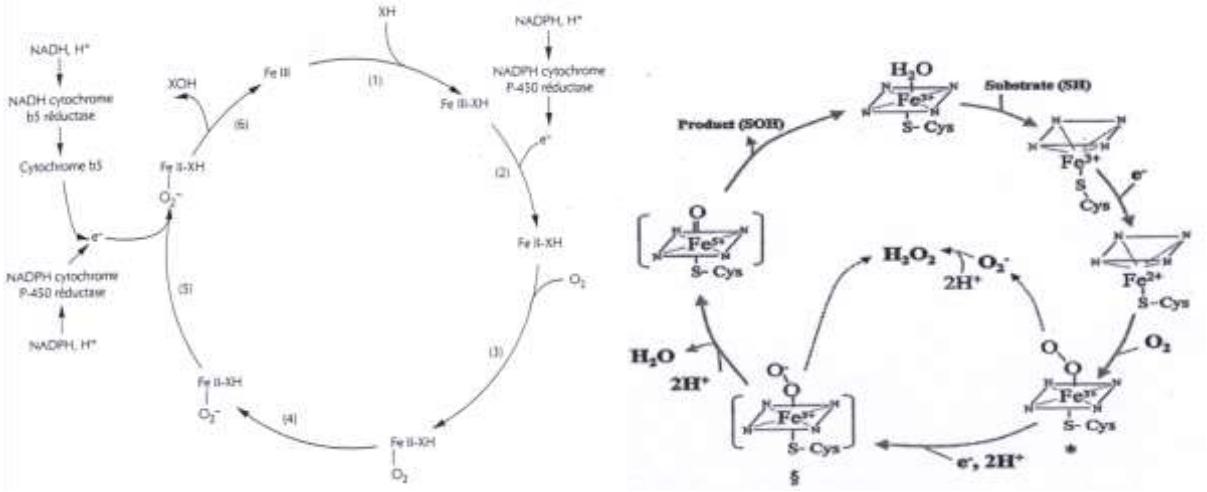
-Tout d'abord, il se forme un complexe entre une molécule (substrat endogène ou exogène) et le fer à l'état ferrique de l'hémoprotéine.

-Ce complexe est ensuite réduit par un électron fourni par le NADPH grâce au coenzyme NADPH-CYP réductase (le fer passe à l'état ferreux).

-L'oxygène moléculaire se fixe sur le fer ferreux et un deuxième électron apporté par le NADPH grâce au coenzyme NADPH CYP réductase ou NADH-NADH cytochrome b5 réduit ce nouveau complexe. Il y a alors formation d'un hydroperoxyde.

-La molécule d'oxygène est ensuite transférée sur la molécule à métaboliser (13).

L'ensemble de ces étapes est résumé dans la *figure n*°10.



Abréviations : XH=Substrat, XOH=métabolite hydroxylé

Figure 10 : cycle catalytique du cytochrome P450 (4)(à gauche), (14) (à droite).

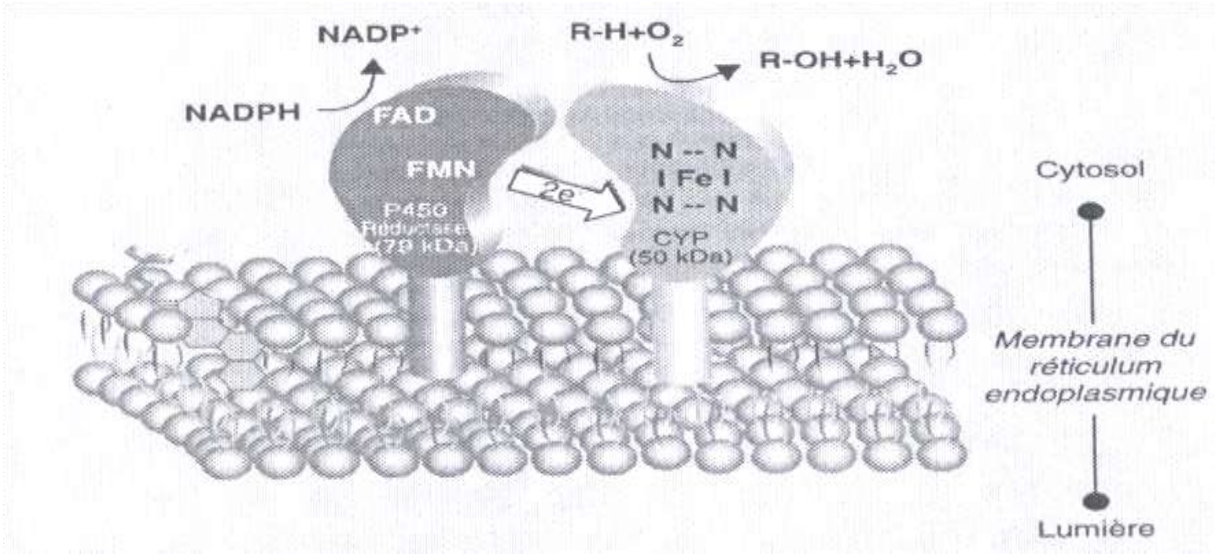


Figure 11 : localisation membranaire et fonction du CYP P450 dans le réticulum endoplasmique (15).

Selon la *figure n*°11, la transformation d'un composé chimique par le CYP P450 a lieu à la surface externe du réticulum endoplasmique où est encrée l'enzyme. Le site actif du CYP P450 contient un atome de fer (Fe) fixé par des liaisons de coordinance. Deux électrons, provenant d'une molécule de NADPH, sont transférés à l'hémoprotéine par une flavoprotéine (FAD-FMN) en présence d'une molécule organique (R-H) et d'un atome d'oxygène. Le composé organique est oxydé et un atome d'oxygène moléculaire est incorporé au produit chimique (R-OH). R=médicaments, acides gras, stéroïdes, polluants.

2.1.3 Le rôle des cytochromes P450

Les cytochromes P450 sont essentiels pour effectuer des biotransformations de substances endogènes et exogènes : ils détoxifient l'organisme des molécules étrangères à celui-ci (=xénobiotiques) en les oxydant. Ils interviennent par exemple dans la conversion du cholestérol en androgènes, en estrogènes, et gluco et minéralocorticoïdes, dans la synthèse ou la dégradation des prostaglandines et d'autres acides gras, dans la conversion des vitamines en leur forme active ou dans le métabolisme du cholestérol en acides biliaires. Ils interviennent également dans la biotransformation des xénobiotiques comme les médicaments et les polluants (voir *annexe n*°1). La variété des propriétés catalytiques provient de la variété de la partie protéique du cytochrome P450 (10). Le rôle des cytochromes P450 dans l'organisme est mentionné dans la *figure n*°12.

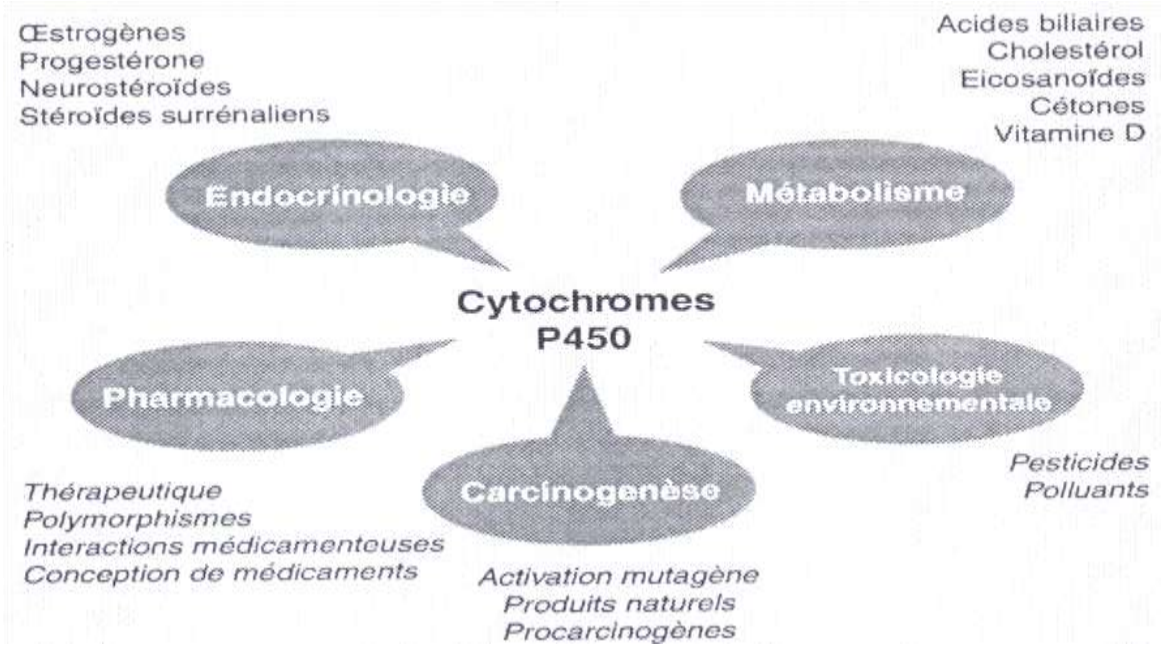


Figure 12 : implications physiologiques et physiopathologiques des CYP P450 (15).

2.1.4 Localisations des cytochromes P450

Ces enzymes sont présentes en grande quantité dans les hépatocytes, dans les entérocytes de l'intestin grêle, et en plus faible quantité dans d'autres tissus comme le rein, le poumon, le cerveau, la peau.

2.2 Cytochromes P450 et métabolisme des xénobiotiques

Les cytochromes les plus souvent impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques sont les CYP 1A2, CYP 2A6, CYP 2B6, CYP 2C, CYP 2D6, CYP 2E1, et le CYP 3A (voir *annexe n*°2). Ces

enzymes représentent plus de 90% de toutes les enzymes P450. Les deux cytochromes les plus abondants sont le CYP 3A et le CYP 2C. Le foie, par sa taille et sa richesse en enzymes, est le site majoritaire du métabolisme : « Sitôt dans le foie, cytochrome P450 » ! La contribution de l'intestin est importante également (16). La *figure n°*13 montre la part relative des CYP P450 dans le foie.

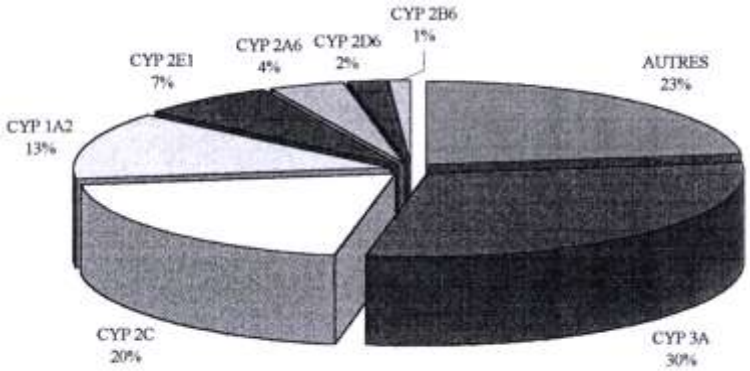


Figure 13 : contribution relative des différentes familles de cytochromes P450 au niveau hépatique (17).

a. Le CYP 1A

Le CYP 1A1 n'est pas impliqué dans le métabolisme des médicaments, mais dans la réaction d'hydroxylation des hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans la fumée de cigarette et dans les aliments grillés.

Le CYP 1A2 intervient dans le métabolisme des médicaments, dans la production de carcinogène et catalyse également le métabolisme de certaines substances endogènes (10).

b. Le CYP 1B

Les substrats de ce cytochrome ne sont pas encore bien définis.

c. CYP 2A

Le CYP 2A6 semble jouer un rôle important dans le métabolisme de la nicotine et dans l'activation d'une nitrosamine spécifique du tabac. IL présente un polymorphisme. La délétion du gène du CYP 2A6 a été associée à une susceptibilité moindre au cancer du poumon (15).

d. CYP 2C

7 membres de cette sous famille ont été répertoriés mais pour le métabolisme des médicaments deux sont intéressants : le CYP 2C9 et le CYP 2C19. Le CYP 2C19 présente un polymorphisme génétique. 2 à 4% des caucasiens et 20% des asiatiques sont des métaboliseurs lents (15).

e. CYP 2D

Le CYP 2D6 est impliqué dans le métabolisme de nombreux médicaments Ce cytochrome a été très étudié car il présente un polymorphisme génétique qui s'exprime en 4 phénotypes : il existe des métaboliseurs extensifs, lents ou limités, intermédiaires et ultrarapides. Il existe également une grande variabilité interéthnique : 5 à 10% des caucasiens et 1% des asiatiques sont déficients en cette enzyme. Le polymorphisme aura des conséquences thérapeutiques avec une diminution d'effets chez certaines personnes ou une apparition d'effets secondaires chez d'autres. Ce cytochrome métabolise également des substances endogènes, des xénobiotiques procarcinogènes et neurotoxiques (15).

f. CYP 2E

Le CYP 2E1 est le représentant de cette sous-famille. Il métabolise un grand nombre de composés caractérisés par leur faible poids moléculaires et par leur hydrophobie. Parmi ces composés se trouvent potentiellement des agents cytotoxiques et carcinogènes. L'activité du CYP 2E1 est induite par des conditions physiopathologiques comme le diabète, l'obésité, le jeûne (10).

g. CYP 3A

Le CYP 3A est la plus importante sous-famille quantitativement. Elle représente 25 à 60% de tous les cytochromes hépatiques chez l'adulte. Il existe trois isoformes : CYP3A, CYP 3A5, CYP 3A7. Le CYP 3A4 est le plus abondant : il représente 30 à 40% de la totalité des cytochromes contenus dans le foie humain adulte et dans l'intestin grêle (il n'est pas présent dans l'estomac). Le CYP 3A4 présente une large variation interindividuelle mais on ne parle pas de polymorphisme génétique (18). Le CYP 3A5 a 83% d'homologie avec le CYP 3A4. Il semble présenter un polymorphisme et être présent chez un quart de la population. Le CYP 3A7 a 90% d'homologie avec le CYP 3A4, il a une activité élevée pendant la vie embryonnaire et la vie fœtale. Cette activité diminue rapidement pendant la première semaine de la vie. A l'inverse le CYP 3A4 a un niveau bas avant la naissance mais augmente rapidement par la suite atteignant 50% du niveau adulte entre le 6 et 12 mois d'âge. Pendant l'enfance, le CYP 3A4 a une activité légèrement plus élevée que chez l'adulte. Ces CYP 3A interviennent dans le métabolisme de nombreux médicaments mais aussi des procarcinogènes. Ils jouent aussi un rôle dans la biotransformation des composés endogènes, en catalysant notamment la réaction d'hydroxylation de la DHEA-S (une réaction importante pour la formation de l'estriol pendant la grossesse) et la réaction d'hydoxylation de la testostérone (10).

2.3 Polymorphisme des cytochromes P450

2.3.1Les différents polymorphismes

2.3.1.1 Polymorphisme génétique

Le polymorphisme génétique a été découvert en 1950 quand les chercheurs ont constaté que des effets indésirables apparaissant aux doses usuelles, ne pouvaient être induits que par des variations dans l'activité de l'enzyme. Le niveau d'activité des cytochromes est soumis à une régulation génétique. Chez l'homme le contrôle génétique est polygénétique pour les CYP 1A2, 2E1 et 3A4. A l'inverse le contrôle génétique des CYP 2C9, 2C19 et 2D6 est monogénétique, ayant conduit par mutations, à un polymorphisme génétique. On parle de polymorphisme génétique si la mutation de l'allèle se produit avec une fréquence d'au moins 1% dans la population normale et entraîne une différence dans la réponse thérapeutique. Les mutations des gènes codant pour une enzyme peuvent donner lieu à des variations : l'activité de l'enzyme peut être plus élevée, plus basse ou nulle. Les mutations peuvent aussi n'entraîner aucune modification à l'activité enzymatique et passer inaperçues (15) (19).

2.3.1.2 Polymorphismes d'activité

Dans ce cas, l'expression du gène et la quantité de protéines sont inchangées, seule l'activité enzymatique est modifiée. L'effet peut être une augmentation ou une diminution de l'activité (15).

2.3.1.3Polymorphismes de régulation

L'action des facteurs de transcription sur la régulation transcriptionelle des gènes étant dépendante de la séquence d'ADN dans les promoteurs, on peut concevoir que des mutations et/ou polymorphismes génétiques de ces régions puissent entraîner des modifications de leur régulation. En retour, le niveau de protéines (dans ce cas précis ; les CYP P450) peut être affecté (15).

2.3.2 Polymorphisme et conséquences sur le métabolisme des médicaments

Le polymorphisme divise la population en deux catégories de métaboliseurs : les métaboliseurs lents avec un allèle défectueux et les métaboliseurs rapides ou extensifs (15).

- *Conséquences du polymorphisme au niveau de la métabolisation des médicaments :*

<u>-Pour les métaboliseurs lents :</u>

-il se produit une accumulation de la molécule, avec risque de majoration de l'effet thérapeutique avec apparition d'effets indésirables, voir de surdosage.

-il n'y a pas d'effets thérapeutiques des pro-drogues.

-Pour les métaboliseurs rapides et ultra-rapides :

-La réponse thérapeutique est absente.

-L'effet thérapeutique des pro-drogues est augmenté, avec un risque de majoration de l'effet thérapeutique (apparition d'effets indésirables).

Ainsi ce polymorphisme génétique peut avoir des conséquences importantes sur l'efficacité thérapeutique d'un médicament mais aussi sur ses effets indésirables, surtout si ces derniers sont doses dépendantes et si la marge thérapeutique d'un médicament est étroite (La liste des médicaments à marge thérapeutique étroite est mentionnée dans l'*annexe n*°3) (2) (5).

2.3.3 Polymorphisme génétique, pathologies et cancers

Le polymorphisme des cytochromes peut influencer la sensibilité individuelle à développer des cancers ou des maladies. Il existe une relation entre la présence d'allèles mutants, l'exposition à des toxiques et la susceptibilité à des cancers et à des maladies. Plusieurs pathologies sont associées à des modifications de séquences de CYP. Si le lien entre certaines mutations de CYP 2D6 et la maladie de Parkinson est encore discuté à l'heure actuelle (20), la relation entre certains polymorphisme de CYP 2D6 et la dépendance à la nicotine est clairement établi (21).

Polymorphisme du CYP	Maladies
CYP1A1	Cancers du poumon, du sein, du colon
CYP1A2	Cancers du colon, dystrophies myocloniques
CYP2A6	Cirrhose hépatique
CYP2C9	Aucune suspicion de maladies référencées
CYP2C19	Aucune suspicion de maladies référencées
CYP2D6	Cancers du poumon, du foie, de l'estomac, maladie de Parkinson
CYP2E1	Cancer du poumon, maladies hépatiques
CYP3A4	Aucune suspicion de maladies référencées

Tableau 2 : relation entre le polymorphisme de chaque cytochrome et la suspicion de maladies (22).

-CYP P450 et cancers du colon :

Parmi les toxiques susceptibles d'engendrer des cancers, il y a les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) et les amines hétérocycliques (AH) présents dans les aliments grillés au charbon de bois et dans la fumée de cigarette. La teneur en HAP et en AH des aliments dépend de leur mode de préparation. Les AH se forment quand les protéines animales sont portées à température élevée et les HAP lors d'une combustion incomplète et lors d'une pyrolyse. Lors d'un barbecue au charbon de bois, la graisse de la viande tombe sur

les braises chaudes, se transformant alors en composés volatils qui se redéposent ensuite sur l'aliment. De même, certaines techniques de préparations d'aliments ou de poissons fumés entraînent la formation de composés toxiques (15).

Les HAP sont des puissants inducteurs du CYP 1A1 et du CYP 1A2 par l'intermédiaire du récepteur Ah. Des études ont clairement montré que la consommation régulière d'aliments cuits au charbon de bois et probablement les aliments fumés augmenteraient l'activité du CYP 1A. Cette induction a lieu à la fois dans l'épithélium intestinal et dans le foie. Quand lors d'un barbecue au charbon de bois, l'aliment est placé dans une feuille de papier d'aluminium, l'effet inducteur est plus modeste, ce qui prouve le rôle majeur de la combustion incomplète de la graisse dans la formation de ces composés toxiques. De plus, plusieurs études ont suggéré que la consommation régulière de tels aliments augmente le risque de développer un cancer du colon (10).

Les enzymes impliquées dans le métabolisme des AH et des HAP sont les CYP 1A1, A2 et 3A4. Des études ont essayé de montrer le rôle protecteur des entérocytes contre les xénobiotiques d'origine alimentaire. Les entérocytes ne contiennent pas les CYP 1A2 mais les CYP 1A1 et 3A4. Les AH et HAP induisent les CYP 1A1 au niveau intestinal et CYP 1A2 au niveau hépatique mais pas le CYP 3A4 qui ne joue donc pas le rôle protecteur contre ces agents mutagènes. En fait, le CYP 1A1 est induit au niveau de l'intestin grêle mais pas au niveau du colon. Il est possible que les inducteurs soient dégradés ou absorbés au niveau de l'intestin grêle et qu'une faible quantité de métabolites gagne le colon. L'absence d'induction du CYP 1A au niveau du colon montre l'existence de fonctions biologiques différentes entre l'intestin grêle et le colon. L'intestin grêle joue le rôle de barrière active alors que le colon sert de réservoir de débris. De plus, des liaisons des AH à l'ADN ont été récemment détectés dans le colon. Ces liaisons sont responsables des mutations et donc des cancers (23).

Remarque : de même le CYP 2E1 situé au niveau pulmonaire intervient dans l'activation des procarcinogènes du tabac en carcinogènes. Il existe une forte corrélation entre le niveau d'activité du CYP 1A1 et le risque de cancer du poumon.

2.3.4 Facteurs physiopathologiques

2.3.4.1 L'âge

2.3.4.1.1 Le nouveau-né

Après la vie in utéro, le nouveau-né va devenir capable de métaboliser seul les xénobiotiques. A la naissance, la concentration totale des cytochromes P450 hépatiques représente 30% du niveau adulte. Les études ont montré in vivo que le nouveau né est capable de métaboliser les xénobiotiques mais leur clairance est considérablement plus faible que chez l'enfant et chez l'adulte. De ces données on peut conclure que même si le fœtus est dépendant de la capacité maternelle pour métaboliser les médicaments et du

placenta pour se protéger contre les composés nuisibles, il est capable dans une certaine mesure de métaboliser les xénobiotiques. De plus, il apparaît que les cytochromes même chez le nouveau-né peuvent être induit par les xénobiotiques. **Si les nouveau-nés sont exposés à certains composés, ils peuvent avoir de façon permanente l'expression de leurs cytochromes perturbée** (10)**.** L'évolution des différents cytochromes après la naissance est indiquée dans le *tableau n*°3.

CYP	Evolution
CYP1A1	Il est présent dans le foie fœtal humain
CYP1A2	Il est absent du foie fœtal, mais il commence à être détecté à partir du 1er mois pour atteindre au bout d'un an le niveau adulte
CYP2C	Son activité semble négligeable chez le fœtus mais augmente durant la 1ère semaine de vie pour atteindre au bout d'un an 40% du niveau adulte
CYP2D	Son activité est négligeable ou minime chez le fœtus, mais augmente progressivement dans le 1er mois suivant la naissance
CYP2E1	Son activité est très faible chez le fœtus, mais augmente très vite après la naissance
CYP 3A4/3A7	Le CYP 3A7 est la forma majoritaire dans le foie de l'embryon, du fœtus et du nouveau-né. Il représente 50% de la totalité des cytochromes fœtaux. Son niveau est très élevé à la naissance, mais diminue ensuite. Le CYP 3A4 est absent à la naissance, mais augmente ensuite pour atteindre 30à 40% du niveau adulte entre 3 et 12 mois

Tableau 3 : évolution des différents cytochromes en fonction de l'âge (24).

2.3.4.1.2 La personne âgée

Il semble important d'étudier le métabolisme médicamenteux chez la personne âgée étant donné que la sévérité et la fréquence des effets indésirables augmentent avec l'âge. Les paramètres pharmacocinétiques sont en effet modifiés avec l'âge (voir *annexe n*°4).

L'influence de l'âge sur les cytochromes reste controversée. De plus, elle est difficile à étudier en raison des variations interindividuelles non dépendantes de l'âge.

Le tableau ci dessous nous donne une indication de l'évolution des cytochromes avec l'âge. Le *tableau n*° 4 donne une indication de l'évolution des cytochromes avec l'âge.

CYP	Evolution avec l'âge
CYP 1A1	Effet inconnu
CYP 1A2	Activité diminuée
CYP 2A6	Activité probablement non diminuée
CYP 2C9	Activité diminuée
CYP 2C19	Activité diminuée
CYP 2D6	Activité non diminuée
CYP2E1	Possible réduction
CYP 3A4/3A5	Activité diminuée

Tableau 4 : évolution de l'activité des cytochromes avec l'âge (15).

Actuellement aucune étude n'a été réalisée pour montrer l'influence de l'âge sur le fonctionnement des cytochromes intestinaux.

2.3.4.2 Le sexe

Il a été établi une relation entre le sexe et l'activité enzymatique des cytochromes (*tableau n°*5).

CYP	F>M	M>F
CYP 1A2		?
CYP 2C9		?
CYP 2C19		+
CYP 2D6		+
CYP 2E1		+
CYP 3A4	+	

Tableau 5 : relation entre le sexe et l'activité enzymatique des cytochromes (10).

Abréviations : « F » : sexe féminin, « M »: sexe masculin, « ? » : le sexe semble influencer l'activité des cytochromes, mais les données sont insuffisantes pour conclure, « M>F » : médicaments plus rapidement métabolisés par l'homme.

La différence d'activité enzymatique entre les hommes et les femmes peut s'expliquer par la présence d'hormones stéroïdes, comme les œstrogènes et la progestérone en plus grande quantité chez la femme. Les hormones stéroïdes semblent donc activer les CYP 3A4. De plus, il a été prouvé que les contraceptifs oraux peuvent influencer le métabolisme de certains médicaments en inhibant par un mécanisme suicide les cytochromes P450, et en particulier le CYP 3A4. *In vitro* la différence d'activité n'est pas observée car les études se font avec la même quantité d'hormones (5).

2.3.4.3 L'obésité

Les études ont montré que l'effet de l'obésité sur les cytochromes P450 était fonction des isoenzymes. Les résultats les plus concluants ont été rapportés pour le CYP 3A4 et pour le CYP 2E1 :

-Pour le CYP 3A4, l'activité est diminuée, mais l'importance de l'effet varie en fonction du médicament. Des doses usuelles de médicaments administrées à des patients obèses peuvent entraîner une toxicité, alors que des doses usuelles de prodrogues peuvent entraîner une absence d'effet thérapeutique.

-A l'inverse, l'activité du CYP 2E1 est augmentée (10).

2.3.4.4 Maladies hépatiques

Les effets sont plus marqués avec la cirrhose qu'avec une hépatite chronique et une cholestase. Les maladies hépatiques réduisent l'activité des cytochromes de façon spécifique comme il est indiqué dans le *tableau n*°10.

CYP	Effets de maladies hépatiques sur les CYP
CYP 1A	Quelle que soit la gravité de la cirrhose, l'expression du CYP 1A est diminuée. On a vu précédemment que ce CYP était induit par le tabac, cette induction est encore plus présente chez les patients atteints d'une cirrhose.
CYP2C	Ce cytochrome semble être moins affecté par les maladies hépatiques que le CYP 1A, mais ceci dépend de la sévérité de l'atteinte.
CYP3A	En cas de cirrhose, l'expression du CYP 3A est légèrement diminuée ou même non diminuée.
CYP2E1	La modification de l'expression du CYP 2E1 est variable. L'activité enzymatique apparaît diminuée en cas de cirrhose.
CYP2D6	Les maladies hépatiques n'ont pas d'effet sur ce cytochrome

Tableau 6 : relation entre maladies hépatiques et l'activité des CYP (10).

L'ajustement des doses chez les patients avec une maladie hépatique dépendra de la voie de métabolisme du médicament utilisée et de la sévérité de l'atteinte.

2.4 Cytochromes P450 et interactions médicamenteuses

2.4.1 Rappels sur les différents types d'interactions médicamenteuses

L'interaction médicamenteuse est le reflet d'un changement d'activité ou d'un effet sur l'organisme d'un médicament, ceci lors de la présence d'une autre substance (autre médicament, aliments, boissons, divers produits chimiques). Les interactions médicamenteuses sont d'ordre pharmacodynamique ou pharmacocinétique.

2.4.1.1Interactions pharmacodynamiques

L'interaction est dûe à l'action d'un médicament ou d'une substance sur un autre médicament au niveau du site récepteur ou de l'organe final visé. Cette interaction n'est donc pas dûe à un changement dans la résorption, distribution, métabolisme ou élimination du médicament. Nous nous n'intéresserons que très peu à ce type d'interaction car non dépendante du CYP P450. Néanmoins, à chaque fois qu'il a été utile nous avons décrit une telle interaction pour aider à la compréhension globale d'une interaction dont les limites entre interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques étaient floues par manque de données dans la littérature ou d'études. Ce problème a été rencontré notamment avec les plantes médicinales.

2.4.1.2 Interactions pharmacocinétiques

Les interactions pharmacocinétiques sont des interactions dues à l'effet d'un médicament ou substance sur la concentration plasmatique d'un autre médicament dans l'organisme. Ces interactions qui se traduisent par des altérations de la résorption d'un médicament, de sa distribution, de son métabolisme ou de son élimination sont répertoriées dans le *tableau n*°7.

Modifications pharmacocinétiques	Conséquences sur la pharmacocinétique du médicament
Interactions sur la résorption des médicaments	
Variations du PH gastrique	Les alcalinisants, de même que les inhibiteurs de la sécrétion acide favorisent l'ionisation des médicaments acides faibles et diminuent de ce fait leur résorption digestive.
Adsorption ou « effet pansement »	Le « film protecteur » s'oppose à la résorption de certains médicaments.
Complexation	Cette interaction survient lorsque la substance active forme avec une autre substance dite complexante (ou chélatrice) un complexe non résorbable de gros poids moléculaire. Ex : interaction des sels de calcium avec les tétracyclines.
Vidange gastrique	Modification de l'absorption des médicaments.
Transit intestinal	Les modifications du transit peuvent influer sur la résorption.
Interactions sur la distribution des médicaments	
Taux de liaison et affinité pour les protéines plasmatiques	L'interaction la plus habituelle à ce niveau s'explique par une défixation du médicament des protéines plasmatiques. Le produit qui a la plus forte affinité se fixe prioritairement ce qui entraîne une augmentation de la forme libre active du médicament qui a la plus faible affinité.

Interactions sur le métabolisme des médicaments (voir *partie 1*)	
Réaction de phase I : oxydation (CYP)	Le métabolisme des médicaments joue un rôle déterminant dans l'élimination des médicaments en les rendant hydrosolubles et/ou en les conjuguant pour permettre leur excrétion urinaire et biliaire.
Réaction de phase II : conjugaison	Les CYP sont au centre de nombreuses interactions médicamenteuses ; de par leur polymorphisme rendant quelquefois imprévisibles certaines interactions médicamenteuses, leur induction ou inhibition par diverses molécules.
Interactions sur l'excrétion des médicaments	
Filtration glomérulaire	Les insuffisants rénaux voient l'élimination des médicaments diminuée par diminution de leur filtration glomérulaire. Une adaptation posologique est souvent nécessaire pour les médicaments éliminés sous forme inchangée par le rein.
Réabsorption tubulaire	Elle est variable selon le PH des urines. Un médicament qui alcalinise les urines diminue l'ionisation des médicaments basiques ce qui provoque une augmentation de leur réabsorption). L'inverse est vrai pour les acides faibles.
Sécrétion tubulaire	Il peut y avoir une compétition entre les acides faibles pour les mécanismes de transport actif.

Tableau 7 : récapitulatif des différentes interactions pharmacocinétiques des médicaments.

2.4.2 Interactions pharmacocinétiques au niveau du métabolisme enzymatique : le rôle des CYP450

En général, on parle d'interaction médicamenteuse quand au minimum 2 médicaments sont en compétition pour la même enzyme et quand la réaction métabolisée par cette enzyme est la voie majeure d'élimination de ces médicaments. Il existe deux types d'interactions concernant ce cytochrome : il peut être soit induit, soit inhibé (25).

2.4.2.1 Inhibition du CYP P450

Un médicament (ou une autre substance, d'origine alimentaire par exemple) est un inhibiteur d'un cytochrome quand il bloque le métabolisme que doit effectuer un cytochrome pour éliminer un autre médicament ou substance. **Il y a donc nécessité de la concomitance des prises de ces deux substances pour que l'inhibition se fasse**. Cette association médicamenteuse a pour effet de diminuer le métabolisme du médicament inhibé, d'en augmenter sa concentration plasmatique, de prolonger ses effets thérapeutiques et de déclencher éventuellement des effets indésirables si la dose de ce

médicament dont le métabolisme est inhibé n'est pas diminuée. Cet effet est inversé si le métabolisme du médicament inhibé est une pro-drogue. Les inhibiteurs enzymatiques (voir *annexe n°*5), à l'inverse des inducteurs enzymatiques, sont généralement **spécifiques d'une isoenzyme**. De plus, **l'inhibition enzymatique est un phénomène plus dangereux, car plus brutal que l'induction** (25) (13).

L'inhibition peut provenir :

a) D'une réduction de la biosynthèse de protéines microsomiales et du CYP P450 ou d'une augmentation de leur catabolisme. Un répresseur de la synthèse enzymatique est connu : le SFK-525A. Il reste expérimental.

b) De l'introduction dans la membrane du REL de substances désorganisant les structures membranaires et induisant la dénaturation du CYP P450 (18).

c) De la fixation sur le groupement hème du CYP P450 de molécules bloquant le cycle catalytique. Des substances administrées simultanément, métabolisées par le même cytochrome rentrent en compétition au niveau de ce même CYP. La substance ayant le moins d'affinité pour ce CYP, voit son métabolisme ralenti et sa concentration plasmatique augmentée. Essentiellement 3 étapes au niveau du cycle du cytochrome sont particulièrement vulnérables à l'inhibition. Il s'agit de l'étape 1 quand le substrat se fixe sur l'enzyme, de l'étape 3 quand l'oxygène moléculaire se fixe sur le fer ferreux et l'étape 6 quand la molécule d'oxygène est transférée sur le substrat.

Dans cette dernière catégorie d'inhibition enzymatique, il existe trois mécanismes d'inhibition : une inhibition réversible, une inhibition quasi-irréversible, une inhibition irréversible. Le mécanisme d'inhibition réversible est probablement le plus fréquent. Les agents qui agissent sur le transfert de l'oxygène sont généralement responsables de l'inhibition irréversible et quasi-irréversible. Ces deux mécanismes entraînent la formation de métabolites réactifs (18).

- L'inhibition réversible

Les plus puissants inhibiteurs réversibles ont dans leur structure chimique des groupements imidazoles, pyridines ou quinoliques. Ils se lient à la fois au groupement prosthétique et à la région lipophile de la protéine. **La fonction du cytochrome est restaurée après élimination par l'organisme de l'inhibiteur.**

L'inhibition réversible peut être classifiée en mécanisme compétitif, non compétitif et incompétitif :

-Dans le *mécanisme compétitif*, la liaison de l'inhibiteur empêche la fixation du substrat sur le site actif de l'enzyme car l'inhibiteur a une plus forte affinité pour l'enzyme ou il se retrouve en plus grande concentration au site actif qu'un autre substrat. Il est donc très important de rappeler **qu'une substance inhibitrice d'une enzyme n'est pas nécessairement**

le substrat de cette enzyme. Par contre un substrat est assurément un inhibiteur potentiel de l'enzyme. Contrairement à l'induction enzymatique, l'inhibition compétitive se produit et s'estompe beaucoup plus rapidement car aucune synthèse enzymatique n'est requise. Il est à noter qu'une plus grande concentration de l'inhibiteur peut augmenter l'importance de l'interaction médicamenteuse (25).

-Dans *le mécanisme non compétitif*, la liaison se fait sur un site différent du site actif et ne bloque pas la fixation du substrat, mais entraîne une modification de la conformation tridimensionnelle de l'enzyme la rendant ainsi non fonctionnelle.

-Dans le *mécanisme incompétitif*, la liaison se fait sur le complexe enzyme-substrat.

Dans tous ces cas, l'ensemble du complexe enzyme-substrat n'est pas fonctionnel (26).

- L'inhibition quasi-irréversible

De nombreuses substances, dont les alkylamines, les antibiotiques macrolides, les hydrazines, sont converties par les cytochromes P450 en métabolites inhibiteurs. Ces métabolites forment des liaisons non covalentes mais fortes avec les groupements prosthétiques du cytochrome, bloquant son fonctionnement.

- L'inhibition irréversible

Certains agents peuvent être oxydés par le cytochrome en intermédiaire réactif qui va provoquer une inactivation irréversible (destruction). Ces agents sont appelés des **substrats « suicides »**(le jus de pamplemousse en est un). Ces intermédiaires réactifs se lient de façon covalente à l'hème, à la protéine ou aux deux. En général la modification de l'hème inactive le cytochrome alors que l'altération de la protéine diminue l'activité catalytique, seulement si ce sont des acides aminés essentiels pour la liaison du substrat, le transfert de l'électron et l'activation de l'oxydation (15). **Cette inhibition est un phénomène rapide**.

In vivo, les complexes formés lors des inhibitions irréversibles et quasi-irréversibles sont tellement stables que le cytochrome impliqué devient incapable de métaboliser les médicaments. **La synthèse de nouvelles enzymes est alors nécessaire pour restaurer l'activité.** Cette inhibition enzymatique irréversible est retrouvée avec le jus de pamplemousse. Contrairement à l'inhibition réversible, l'inhibition irréversible est un mécanisme dose et temps dépendant (26).

2.4.2.2 Induction du CYP P450

2.4.2.2.1 Présentation générale de l'induction enzymatique et de ses conséquences

Les inducteurs enzymatiques (voir *annexe n°*5) accélèrent le métabolisme de certains médicaments en augmentant la quantité d'enzymes, soit en inhibant leurs dégradations (mécanisme mineur), soit en augmentant leurs expressions génétiques (mécanisme majeur) (27).

-Mécanisme d'action de l'induction enzymatique :

L'induction de cytochromes P-450 impliqués dans les biotransformations de certains médicaments met en jeu une augmentation de la transcription d'un gène (ADN) en ARNm codant la synthèse de ces cytochromes. Une stabilisation de l'ARNm peut également y participer. Le médicament ou le xénobiotique qui augmente la transcription agit à la manière des hormones à effet sur des récepteurs nucléaires en faisant intervenir des facteurs transcriptionnels qui interagissent avec l'ADN. Un de ces facteurs est le PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor). **Les inducteurs enzymatiques ne sont généralement pas spécifiques d'une isoenzyme donnée**, mais ils activent de très nombreux systèmes enzymatiques (2).

Pour comprendre plus en détail le mécanisme d'induction enzymatique, il est important de connaître la régulation transcriptionnelle des gènes codant pour les CYP P450.

2.4.2.2.2 Régulation transcriptionnelle des gènes codant pour les CYP P450

La régulation des enzymes impliquées dans le catabolisme des médicaments est un acteur important du métabolisme de ces molécules et de leur efficacité thérapeutique. Les gènes codant ces enzymes sont inductibles par de nombreux xénobiotiques ou par des ligands endogènes. Il est maintenant clairement établi que la plupart de ces molécules, essentiellement exogènes, vont moduler l'activité transcriptionnelle de certains récepteurs nucléaires ayant pour cibles les cytochromes P450 impliqués dans le métabolisme des médicaments. Il est important de noter que ces mêmes récepteurs nucléaires peuvent également réguler les transporteurs membranaires dont les activités vont réduire l'efficacité thérapeutique des médicaments. Ce point ne sera pas développé dans ce chapitre.

-Présentation des récepteurs nucléaires impliqués dans la régulation transcriptionnelle des gènes codant pour les CYP P450 :

Ces récepteurs appartiennent à une grande famille de facteurs de transcription activés par des ligands. Ceux-ci sont représentés par une grande variété de molécules lipophiles telles que les stéroïdes, les acides gras, les eicosanoïdes, les acides biliaires, et les oxystérols. Cependant certains récepteurs, dont aucun ligand endogène n'a encore été identifié, peuvent être activés par des médicaments et d'autres xénobiotiques. Parfois, des polluants

tels que les pesticides ou la dioxine peuvent être des ligands de ces récepteurs. Dans la majorité des cas, la présence d'un ligand endogène ou exogène va moduler la transcription des gènes cibles selon une mécanistique maintenant bien établie que nous ne détaillerons pas ici. Schématiquement, en l'absence de ligand, les facteurs de transcription sont bloqués, par des protéines nucléaires (co-répresseurs) ou cytoplasmique (chaperonnes*). L'arrivée d'une molécule activatrice (ligand ou autre) va entraîner le départ des protéines « bloquantes » et la libération des capacités transcriptionnelles du facteur de transcription (15).

Si de nombreux récepteurs nucléaires ont été associés à la régulation transcriptionnelle des CYP P450, nous focaliserons ce chapitre sur les récepteurs nucléaires des prégnanes (PXR), des acides gras poly-insaturés (PPAR), de l'androstérone (CAR), et celui moins conventionnel de la dioxine (AhR) qui modulent les gènes codant les enzymes de la phase I et II du métabolisme.

- PXR (*Pregnane X Receptor*)

Il est aussi appelé SXR pour « récepteur des stéroïdes et des xénobiotiques ». A la différence des autres récepteurs nucléaires, la comparaison de la séquence en acides aminés du domaine de liaison du ligand montre de grandes divergences entre tous les s* de PXR. Cette spécificité explique les différences observées dans l'induction des gènes codant pour les CYP par les différents médicaments. Ce récepteur est exprimé abondamment dans le foie, l'intestin grêle, le côlon et la glande mammaire. Il est exclusivement nucléaire et s'hétérodimérise avec le récepteur RXR de l'acide rétinoïque 9-*cis*. **A ce jour, l'inducteur le plus puissant du PXR humain est l'hyperforine, molécule isolée du millepertuis** (*Hypericum perforatum*), couramment utilisée en phytothérapie (28).

PXR est le régulateur transcriptionnel de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme et le transport des médicaments. Parmi les gènes cibles chez l'homme, on retrouve ceux codant pour les enzymes de la phase I telles les CYP 2B6, 2C8, 2C9, 3A4, 3A7. En plus des enzymes oxydatives de la phase I, PXR peut également réguler la transcription des enzymes de conjugaison de la phase II comme les glutathion-S-transférases, les sulfotransférases, et les UDP-glucuronosyltransférases(voir *annexe n*°6). Enfin, il peut également activer le gène MRD1 impliqué dans la sortie cellulaire des molécules exogènes (29)(voir *figure n*°14). Le PXR est un acteur clé du système adaptatif de défense contre les xénobiotiques. Ce récepteur est donc activé par de nombreuses molécules endogènes et exogènes (stéroïdes, antifongiques, anticancéreux, extrait de millepertuis). L'analyse cristallographique de la poche de fixation du ligand a mis en évidence une cavité importante permettant l'interaction du récepteur avec de nombreuses molécules hydrophobes. PXR peut donc être considéré comme un « senseur* » de xénobiotiques hydrophobes (30).

- CAR (*Constitutive Androstane Receptor*)

D'un point de vue phylogénique, CAR est très proche de PXR. Exprimé essentiellement dans le foie, et dans une moindre mesure, dans l'intestin, les reins, les poumons, le cœur et les muscles, CAR interagit avec deux métabolites endogènes de la testostérone : l'androstanol et l'androsténol (31). La fixation de ces molécules dans la poche de fixation du ligand se traduit contre toute attente par une inhibition des capacités transcriptionnelles de CAR, faisant de ce récepteur le premier exemple d'un facteur de transcription régulé négativement par des ligands endogènes (voir *figure n°*14). Au-delà de ce mécanisme, le phénobarbital, un puissant inducteur enzymatique, régule l'activité transcriptionelle de CAR en augmentant son déplacement depuis le cytoplasme vers le noyau. Il a été prouvé qu'il augmentait la phosphorylation de CAR. Dans l'espèce humaine, l'activation de CAR est associée à une induction des gènes codant des CYP tels que CYP2B6, 2C9, 2C19 (voir *annexe n°*6). Il existe clairement une interaction entre les voies de régulation activées par PXR et CAR (28). Même si l'analyse des éléments de réponse localisés dans le promoteur des gènes suggère que les deux voies de régulation sont distinctes, des arguments physiologiques et physiopathologiques montrant que CAR peut être considéré comme un « senseur » de xénobiotiques existent et ce, même si son spectre d'action est loin d'être aussi large que celui de PXR, sans doute en raison d'une poche de fixation du ligand plus étroite que celle de PXR (15).

- PPAR (*Peroxysome Proliferative Activated*)

Ils comportent trois isotypes (alpha, béta/delta, gamma). De façon générale ces récepteurs sont des régulateurs clés de l'homéostasie glucidique, du métabolisme des lipides, de la prolifération et de la différenciation cellulaire. Du point de vue de la détoxification, PPAR active aussi bien la transcription de gènes de phase I (CYP 1A1, 2A, 2C et 2E), que de la phase II de conjugaison comme l'UGT1A4, et surtout l'UGT2B4 (voir *annexe n°*6) (15).

- AhR (*Aryl Hydrocarbon Receptor*)

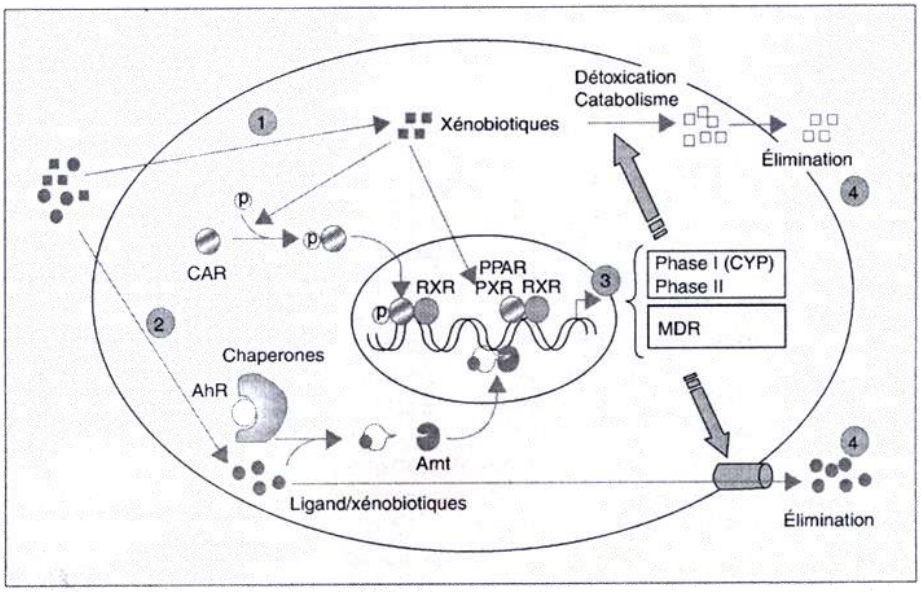
Il est structurellement distinct de la super famille des récepteurs nucléaires. Il s'agit d'un facteur de transcription de la famille Per-Arnt-Sim présentant des domaines d'interactions hélice-boucle-hélice. Il est présent dans la glande mammaire, le système cardiovasculaire, et l'utérus (32). En l'absence de ligand, AhR est séquestré dans le cytoplasme dans un complexe de molécules chaperonnes. La liaison du ligand entraîne la translocation nucléaire d'AhR et s'associe avec son partenaire Arnt (*AhR-Nuclear Translocator*). Le dimère Arnt-AhR avec son ligand peut alors se fixer en amont des gènes cibles au niveau des promoteurs pour moduler leur activité transcriptionnelle (voir *figure n°*14). Parmi la centaine de gènes cibles identifiés, CYP1A1 et 1B1 occupent une place de choix, car ils sont impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques (15). **Les HAP* présents dans la fumée de cigarettes, se fixent sur ce récepteur et induisent ainsi l'expression génétique de certains cytochromes.**

AhR fixe une dioxine, le 2,3,7,8 TCDD (tétrachlorodibenzo-p-dioxine), ainsi que d'autres molécules d'hydrocarbure aromatiques polycycliques fortement hydrophobes (présentes dans la fumée de cigarette), telles que les furanes (voir *annexe n°*6). Il est à noter que l'activité transcriptionnelle du AhR peut être inhibée de façon tout à fait intéressante par un dérivé phénolique présent dans le raisin et le vin, le resvératrol et un oxystérol, le 7-cétocholestérol (32).

- RXR (*Retinoic X Recepteur*)

Le récepteur de l'acide rétinoïque 9-*cis* n'est pas impliqué dans les mécanismes d'induction des CYP par les médicaments (voir *figure n°*14). Néanmoins, étant un partenaire de fixation obligatoire des récepteurs PXR, CAR et PPAR, il semble opportun de signaler que RXR peut modifier la réponse de ces derniers en fonction de la présence de son ligand ou de toute autre molécule agoniste.

La *figure n°*14 résume la régulation de la transcription génétique des CYP P450 *via* ces récepteurs nucléaires.



Régulation de la détoxication et du catabolisme des xénobiotiques par les récepteurs nucléaires PXR, PPAR, CAR et le facteur de transcription AhR. Lorsque des xénobiotiques pénètrent dans une cellule, plusieurs mécanismes peuvent être mis en jeu pour limiter l'accumulation de produits toxiques : 1) l'activation de la capacité transcriptionnelle de récepteurs nucléaires peut être réalisée directement par liaison dans la poche de liaison hydrophobe du ligand (cas de PPAR ou PXR) ou par phosphorylation de la protéine (cas du récepteur CAR par les phénobarbitates) ; 2) certains xénobiotiques se comportent comme des ligands de la protéine AhR : la liaison entraîne la séparation des protéines chaperonnes qui bloquent AhR dans le cytoplasme, la dimérisation avec Arnt et leur fixation sur les promoteurs des gènes cibles. Dans les deux cas, l'augmentation de l'activité transcriptionnelle des protéines provoque une réponse accrue de la cellule, et (3) la synthèse de deux types de protéines : les enzymes de la phase I et de la phase II impliqués dans la détoxication ou le catabolisme des xénobiotiques ou des protéines de transport de type MDR (*multi drug resistance proteins*) ; *in fine* (4), les xénobiotiques sont éliminés de la cellule. Pour plus de détails se référer au texte.

Figure 14 : régulation de la détoxification et du catabolisme des xénobiotiques par les récepteurs nucléaires PXR, PPAR, CAR et le facteur de transcription AhR (15).

Il est maintenant clairement établi que les récepteurs nucléaires peuvent modifier l'induction des CYP P450 impliqués dans le processus de catabolisme/détoxification des médicaments et donc perturber la cinétique d'action des molécules et leur demi-vie. De plus, l'administration concomitante de molécules thérapeutiques et des produits a *priori* inoffensifs, comme le millepertuis, peut conduire à une inefficacité de certains médicaments.

Au total, la découverte des récepteurs nucléaires comme senseurs des xénobiotiques intervenant dans la régulation des enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments pose la question de l'émergence de ces mêmes récepteurs comme des cibles thérapeutiques. Ainsi, l'inhibition de CAR pourrait peut être prévenir l'accumulation des métabolites hépatotoxiques du paracétamol. A l'inverse, l'induction de PXR pourrait constituer une voie de traitement des patients atteints de cholestase présentant un fort niveau d'acide biliaire (15).

Ainsi, **l'induction enzymatique peut se réaliser par l'augmentation de l'expression du gène codant par le CYP, augmentant ainsi sa quantité dans l'organisme.** Plus rarement, elle peut se faire aussi en ralentissant la dégradation et l'élimination des CYP ou en agissant sur le niveau de l'activité de l'enzyme (25) (33).

2.4.2.2.3 Conclusion : les répercussions de l'induction sur le métabolisme des médicaments.

D'une manière générale, la concentration plasmatique du médicament ainsi que son efficacité sont notablement réduites. A l'inverse, **l'arrêt de l'inducteur expose à un risque de surdosage**, l'élimination du médicament étant ralentie. C'est le contraire dans le cas des pro-drogues dont le médicament métabolisé rendu actif, s'accumule dans l'organisme et peut provoquer des effets indésirables**.** Lors de l'arrêt de l'inducteur enzymatique le patient s'expose à un risque de sous dosage et de diminution de l'activité thérapeutique. **L'induction enzymatique est un phénomène progressif, atteignant son maximum en 10 jours (parfois 2 à 3 semaines pour se développer totalement) et disparaissant progressivement dans le même laps de temps à l'arrêt de la substance inductrice** (34)**. Donc c'est un phénomène non immédiat et réversible** (33)**.** Il est à souligner que certains inducteurs activent leur propre métabolisme. On parle alors d' « autoinduction ».

Pour que l'induction se fasse, il faut que l'agent inducteur soit administré de manière chronique et que le médicament soit fortement métabolisé. Un médicament dont le pourcentage de métabolisation est faible, sera donc peu sensible à cet effet (35). Lorsqu'une interaction médicamenteuse dûe à une induction se produit, il faut alors rechercher la prise d'un inducteur deux semaines avant l'apparition de celle-ci !

-Conduite à tenir face à une induction enzymatique (34) :

L'ampleur des conséquences cliniques de l'induction est fonction de la puissance de l'inducteur, des conséquences cliniques de la diminution de l'activité du médicament soumis à l'effet inducteur quand ce médicament agit sur une pathologie sévère, et de la marge thérapeutique de ce médicament.
Le point-clé de la gestion des interactions d'un inducteur enzymatique est d'évaluer les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité, pour décider du traitement associé. L'association est acceptable si les conséquences de l'interaction sont prévisibles et maîtrisables : par l'information du patient, par une surveillance clinique ou biologique, éventuellement avec dosage de la concentration plasmatique du médicament associé, et par l'adaptation des doses. **Cette adaptation consiste à augmenter la dose du médicament associé à l'introduction de l'inducteur enzymatique, et à la diminuer à son arrêt** (36).

L'arrêt de l'inducteur enzymatique expose à une surdose du médicament associé. En cas d'association déjà existante, il vaut mieux ne pas interrompre sans surveillance la prise de l'inducteur, mais adapter la dose du médicament en assurant une surveillance clinique, parfois prolongée. Les conséquences cliniques des interactions médicamenteuses par induction enzymatique surviennent parfois à distance de la modification du traitement, selon le délai d'installation et de régression de l'induction.

Il est prudent de ne pas associer un médicament sensible à l'effet inducteur enzymatique si les conséquences cliniques d'une perte d'efficacité sont importantes et qu'il n'y a pas de moyen pratique d'évaluer, prévoir et surveiller l'efficacité du médicament. C'est par exemple le cas des contraceptifs hormonaux (25).

2.4.2.3 Conséquences cliniques de l'induction et l'inhibition enzymatique

Pour que l'induction ou l'inhibition enzymatique se manifestent cliniquement, il faut :

-que l'agent **inducteur soit administré de manière chronique**. Dans le cas d'une **inhibition, une administration ponctuelle** peut suffire à engendrer des conséquences cliniques.
Et/ou,
-que le médicament induit ou inhibé soit principalement et quasi **exclusivement métabolisé par l'enzyme concernée.**
Et/ou,
-que le médicament dont les concentrations sont modifiées ait **une marge thérapeutique étroite** (voir *annexe n*°3), c'est-à-dire un faible écart entre les concentrations actives et les concentrations toxiques (5) (36) (2).

Dans tous les cas, l'ampleur des conséquences cliniques de l'induction ou de l'inhibition enzymatiques est fonction de la **puissance de la substance modificatrice** et du patient.
La comparaison entre l'induction et l'inhibition enzymatique est présentée dans le *tableau n°*8.

	Induction enzymatique	Inhibition enzymatique
Spécificité de la modification enzymatique	Non spécifique d'une isoenzyme	Généralement spécifique d'une isoenzyme
Survenue de la modification enzymatique	Progressivement, jusqu'à 3 semaines après la prise de l'induction enzymatique. **Phénomène lent**	Immédiatement lors de la présence de l'inhibiteur **Phénomène rapide, brutal**
Arrêt de la modification enzymatique	Jusqu'à 3 semaines après l'arrêt de la prise de l'inducteur, le temps que les cytochromes se détruisent graduellement pour revenir à leur nombre initial	-Rapidement après l'arrêt de la prise de l'inhibiteur, une fois qu'il est éliminé (maximum 24H) pour les inhibitions réversibles -Pour les inhibitions irréversibles : nécessité de synthèse de nouvelles enzymes pour une restauration de l'activité normale de l'enzyme, d'où un délai de l'arrêt de l'inhibition enzymatique plus long.
Mécanisme	Surexpression génétique du gène codant pour les CYP	-Sous expression génétique du gène codant pour les CYP par un répresseur, ou introduction dans la membrane du REL de composés dégradant le CYP. -Le plus souvent : une substance inhibitrice empêche le substrat d'accéder à son site catalytique pour y être métabolisé : -Au niveau du site actif du CYP ou en dehors de celui-ci (compétitif/non compétitif) -Phénomène : réversible/irréversible
Effets principaux sur le métabolisme de certains médicaments	-Diminution de l'efficacité du médicament par augmentation de son métabolisme (sauf pour les prodrogues) -Risque de surdosage à l'arrêt de la prise de l'inducteur	-Augmentation de la concentration plasmatique du médicament avec un risque de surdosage et d'effets indésirables (sauf pour les prodrogues.)

Tableau 8 : comparaison entre induction et inhibition enzymatique.

2.5 Conclusion

La connaissance de la relation entre un médicament et les isoenzymes du cytochrome P450 (induction, inhibition) est importante pour l'anticipation correcte (par adaptation posologique, informations au patient, surveillance clinique et/ou biologique), des interactions médicamenteuses et environnementales.

Partie 3 :

Interactions médicamenteuses avec l'environnement du malade dépendantes des cytochromes P450

3.1 Interactions médicaments-aliments

3.1.1 Jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse fait partie des trois jus stars que l'on prend généralement au réveil, moment privilégié pour la prise de médicaments. Riche en potassium et vitamine C, il est revendiqué comme ayant des vertus anticancéreuses et protectrices du système cardiovasculaire par ses propriétés anti-oxydantes (37).

Cette interaction a été découverte par hasard il y a une quinzaine d'année, alors que les chercheurs étudiaient l'interaction entre la félodipine, un antagoniste calcique, avec l'alcool. Le jus de pamplemousse était utilisé pour masquer le goût de l'éthanol. A la surprise des chercheurs, la concentration sanguine de la félodipine fut très fortement augmentée. Depuis la découverte en 1989, de la première interaction du jus de pamplemousse avec un médicament, de nombreuses études ont été menées. Malgré l'importance clinique de cette interaction, elle demeure encore méconnue (38). La *figure n°*16 illustre l'interaction félodipine-jus de pamplemousse.

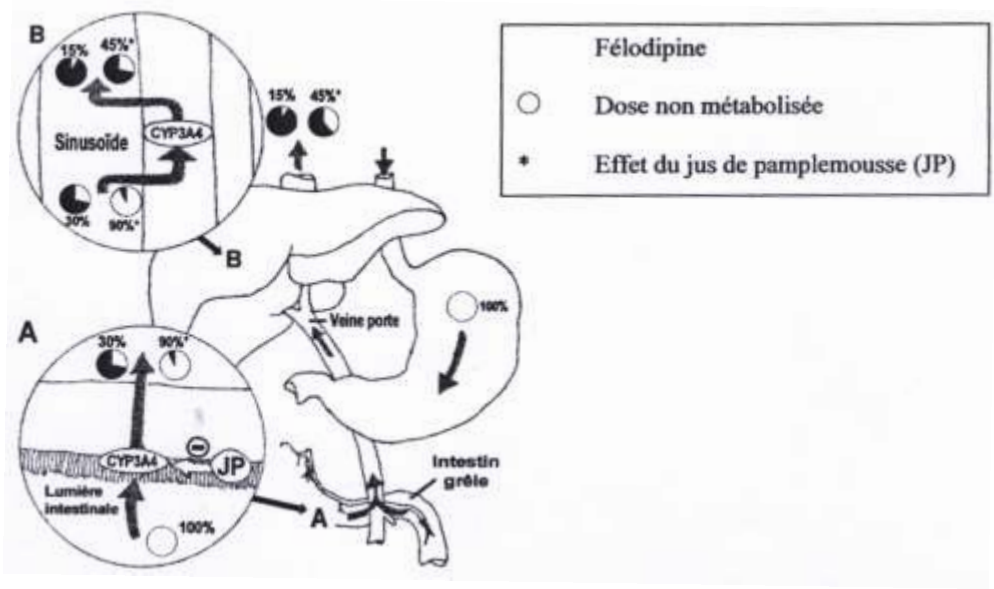


Figure 15 : métabolisme séquentiel présystémique de la félodipine par le CYP 3A4 dans les entérocytes (A) et les hépatocytes (B) en absence et en présence de jus de pamplemousse (39).

3.1.1.1 Mécanisme d'action de l'interaction

Quatre facteurs pharmacocinétiques sont impliqués dans l'interaction jus de pamplemousse-médicaments :

-l'isoforme CYP 3A4
-les composés du jus de pamplemousse
-la P-glycoprotéine (=P-gp)
-l'OATP* (Organic anion-transporting polypeptide)

Le jus de pamplemousse est responsable d'un effet inhibiteur du métabolisme pré-systémique des médicaments qui se caractérise par une augmentation de la concentration maximale du médicament sans changement de sa demi-vie plasmatique et par augmentation de l'aire sous la courbe de ce même médicament (40).
Il a été montré que « l'absorption intestinale de certains médicaments est régulée dans les entérocytes par la présence d'une enzyme, le CYP3A4, couplée à un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine. Le CYP 3A4 métabolise directement ces médicaments dans l'entérocyte alors que la P-gp favorise leur rejet dans la lumière intestinale. » (41). Le jus de pamplemousse augmente donc l'absorption intestinale de certains médicaments.

3.1.1.1.1 Action sur le cytochrome P450

L'ingestion du jus de pamplemousse conduit à une diminution sélective de l'expression des CYP3A4 et CYP 3A5 au niveau des **entérocytes** avec comme conséquence une augmentation de la biodisponibilité des substances administrées.

Il semblerait qu'une ou plusieurs substances du jus de pamplemousse entraînent une dégradation intracellulaire rapide de l'enzyme CYP3A4 intestinale par **inhibition suicide irréversible**. Le jus de pamplemousse inhibe également l'enzyme CYP1A2 *in vitro*, mais pas *in vivo.* L'action du jus de pamplemousse se situe au niveau de la barrière intestinale, où l'expression de ce cytochrome est faible. Un phénomène d'inhibition compétitive interviendrait également mais il serait mineur (42). Ce mécanisme d'interaction qui fait intervenir le CYP 3A4 est le plus important dans l'interaction jus de pamplemousse-médicaments. L'action du jus de pamplemousse sur l'OATP et la P-gP est mineure (43).

3.1.1.1.2 Action sur la glycoprotéine P (P-gp)

Cette pompe transporte de nombreux substrats du CYP 3A4. *In vivo*, des études cliniques portant sur l'interaction Ciclosporine-jus de pamplemousse montrent que la biodisponibilité de l'immunosuppresseur augmente avec l'ingestion croissante de jus de pamplemousse. Il a été démontré que la P-gp intestinale est un déterminant plus important que le CYP3A4 intestinal pour la biodisponibilité de la ciclosporine (44). Il est donc vraisemblable que le jus de pamplemousse inhibe la P-gp en permettant une augmentation de la biodisponibilité des médicaments substrats et agissent **en synergie avec le CYP 3A4** (40). Les flavonoïdes ont été proposés comme les molécules responsables de cette inhibition (45).

La question de l'importance du rôle de la P-gp dans l'interaction jus de pamplemousse-médicament est complexe et reste encore à élucider.

3.1.1.1.3 Action sur l'OATP*

L'activité de ce transporteur est elle aussi sous l'influence de nombreux facteurs génétiques (46). *In vitro*, le jus de pamplemousse a été montré comme inhibiteur de l'OATP. L'effet inhibiteur de la naringine, un flavonoïde, sur l'OATP 1A2 a été confirmé par une autre étude *in vitro* (46). L'inhibition de ce transporteur protéique a pour conséquence une petite diminution de la biodisponibilité des substances qui sont le substrat de ce transporteur,

comme la féxofénadine. C'est donc exactement l'effet inverse de celui mentionné plus haut. Selon David Bailey *et al*, les jus d'orange et de pomme, à raison de 1200 mL d'ingestion journalière diminuent l'absorption de la féxofénadine de 28 et 23% respectivement.

L'ANSM répond à ce sujet : « Ces résultats ont été obtenus chez des volontaires sains en s'appuyant uniquement sur des données pharmacocinétiques, lesquelles ne reproduisent pas exactement les conditions réelles de prise. Intéressants pour les chercheurs, ils demeurent sans portée pour le prescripteur ou son patient. En effet, cette interaction ne s'applique qu'à la féxofénadine. On ne saurait extrapoler ces résultats à d'autres médicaments, puisque, à ce jour, hormis la féxofénadine, on ne connaît pas de substrats spécifiques de ce transporteur, au moins chez l'homme. Il est important de rappeler que l'impact d'autres jus de fruits sur la pharmacocinétique des médicaments n'a pas été mise en évidence par d'autres équipes » (41).

Des études ont démontré des résultats similaires avec la digoxine (47).

3.1.1.2 Localisation de l'effet du jus de pamplemousse

Plusieurs points indiquent que le jus de pamplemousse agit sur **le système du cytochrome au niveau intestinal** et non pas au niveau hépatique :

-Les médicaments qui interagissent avec le jus de pamplemousse subissent une biotransformation dans l'intestin grêle.

-Pour des doses standard de jus de pamplemousse, celui-ci n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de ces médicaments administrés par voie intraveineuse (44) (48).

3.1.1.3 Délai et durée de l'effet du jus de pamplemousse

L'inhibition due au jus de pamplemousse est **rapide**. Dans une étude sur la félodipine, Takanaga *et al* ont montré que cet effet apparaît dans les quatre heures après l'ingestion de jus de pamplemousse (49).

En 2003, une étude menée par Greenblatt et *al* s'est intéressée au temps de rétablissement des fonctions du CYP 3A4 après des doses uniques et ponctuelles de jus de pamplemousse : les données obtenues estiment la demi-vie de rétablissement à 23h et le rétablissement des fonctions du CYP est complet en trois jours, ce qui est cohérent avec la régénération de l'enzyme après un mécanisme d'inhibition suicide (50).

- CONCLUSION

L'interaction produite n'étant pas une simple compétition entre deux substrats mais s'agissant d'une inhibition enzymatique suicide (cette interaction accélère la dégradation des CYP 3A4), pour restaurer l'activité enzymatique, la synthèse de novo CYP 3A4 est alors nécessaire. Ceci permet d'expliquer **l'effet prolongé de l'interaction avec le jus de pamplemousse**. Il faut en effet entre 48 et 72 heures pour régénérer l'activité de l'enzyme.

Ainsi, l'importance de cette interaction diminue lentement avec le temps. La demi-vie de l'effet du jus de pamplemousse est estimée à 12h et l'inhibition du CYP 3A4 intestinal apparaît simultanément et jusqu'à 4heures après la prise d'un simple verre de jus de pamplemousse (51) (38).

Par mesure de précaution, l'ANSM en 2008 recommande de limiter la consommation de jus de pamplemousse à 25cL par jour et au moins 2h avant la prise des médicaments chez les personnes sous traitement médical (41).

3.1.1.4 Facteurs de variations de cette interaction

3.1.1.4.1 Facteurs liés à l'administration du jus de pamplemousse

- Produits administrés (état frais, jus, peau, pulpe, variétés)

Les études sur l'interaction du jus de pamplemousse ont été conduites principalement avec des jus commerciaux. Le jus de pamplemousse commercial est obtenu après plusieurs étapes qui incluent l'extraction par pression du fruit entier, sa pasteurisation et une possible concentration. L'intensité de l'interaction jus de pamplemousse-médicaments varie en fonction de la marque et du lot de celui-ci.

Cependant **le jus pressé à la maison serait moins à risque que le jus commercial**. Ce dernier contient généralement de l'albédo (peau blanche sous l'écorce du fruit), dans laquelle se retrouvent en majorité les substances qui agissent sur les médicaments. Le jus de pamplemousse obtenu directement par la pression du fruit ne contient que très peu de ces substances (52).

Le tangelo (37), un hybride du pamplemousse, ainsi que l'orange de Séville et les oranges sanguines pourraient également participer à cette interaction (53) car ces trois variétés contiennent de la 6'-7'-dihydroxybergamottine. Elles ne sont pas utilisées dans la fabrication du jus de pamplemousse commercial mais peuvent l'être dans celle de la confiture (54).

Ainsi, la **quantité de flavonoïdes varie en fonction de la variété du jus de pamplemousse** (rouge, blanche, rose). De plus, il a été constaté que dans la pulpe de pamplemousse, la quantité de flavonoïdes est inférieure à celle du jus (16).

Une interaction pamplemousse fruit frais-carbamazépine et félodipine a été recensée, ainsi qu'une interaction entre de la confiture de jus de pamplemousse et le tacrolimus et une autre avec un extrait de jus de pamplemousse-warfarine (55). **Toutes les parties du pamplemousse auraient donc un impact sur l'inhibition du CYP3A.**

L'interaction du jus de citron avec les médicaments n'a pas été établie avec certitude, par contre le jus d'orange et les mandarines n'auraient aucun effet (56).

- Quantités administrées, moment et fréquence d'administration

En 2004, Lilja *et al* ont évalué l'effet d'une consommation régulière ainsi qu'une consommation répétée dans la journée, de jus de pamplemousse sur la pharmacocinétique de la simvastatine. Cette étude montre que la consommation quotidienne d'un verre de jus de pamplemousse augmente considérablement les concentrations plasmatiques de simvastatine. Ceci suggère que même une petite quantité de jus de pamplemousse contient suffisamment d'ingrédients actifs pour inhiber considérablement le métabolisme de premier passage de la simvastatine. Cette équipe conclut aussi que **l'interaction augmente avec des quantités et des fréquences croissantes d'ingestion de jus de pamplemousse** (57).

3.1.1.4.2. Facteurs liés au médicament co-administré.

Le médicament concerné par cette interaction doit être métabolisé par le CYP 3A4. Lors d'interaction jus de pamplemousse-médicament, les valeurs pharmacocinétiques vont d'autant plus varier que le métabolisme pré-hépatique de ces médicaments est important. L'intensité de l'inhibition est directement corrélée à la biodisponibilité absolue des médicaments : **l'inhibition sera d'autant plus importante que la biodisponibilité sera faible** (58).

3.1.1.4.3 Facteurs liés à l'individu

- Concentrations en CYP 3A4

Il y a une très grande variabilité interindividuelle dans l'effet du jus de pamplemousse. D'importantes variations existent entre les individus dans l'expression du CYP 3A4 dans le foie et l'intestin. De fortes concentrations de CYP 3A4 dans l'intestin sont corrélées avec un métabolisme de premier passage plus important et des taux plasmatiques de médicament plus bas**. Les patients avec des concentrations de CYP 3A4 intestinaux les plus élevés ont des effets plus importants avec le jus de pamplemousse que ceux qui avaient des concentrations de CYP 3A4 intestinaux plus faible** (44).

C'est également ce qu'on observé Ducharme *et al* dans leur étude sur la Ciclosporine (par administration orale et intraveineuse). Le sujet qui a la biodisponibilité initiale la plus faible (7,2%) a eu l'augmentation de loin la plus importante dans la biodisponibilité de la ciclosporine (multipliée par 7, à 48,3%) (59).

- Age

La personne âgée est plus vulnérable vis-à-vis de cette interaction (60).

- Maladie

Andersen *et al se* sont intéressés à l'effet du jus de pamplemousse sur le métabolisme de premier passage hépatique du midazolam en cas de cirrhose hépatique. La contribution relative du métabolisme par le CYP 3A4 intestinal dans le métabolisme global du médicament semble être plus grande chez les patients avec une cirrhose hépatique que chez

les sujets sains. Ces résultats indiquent que **les patients atteints de cirrhose hépatique** sont relativement plus dépendants de l'intestin pour le métabolisme des substrats du CYP 3A4 et donc qu'ils **sont plus sensibles aux effets inhibiteurs enzymatiques du jus de pamplemousse sur les CYP 3A4 de l'intestin** (61).

3.1.1.5 Substances responsables de l'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse renferme de nombreux composés (62) :

-<u>des flavonoïdes</u> : naringine, naringénine, hespéridine, apigénine, nomoline, narirutine

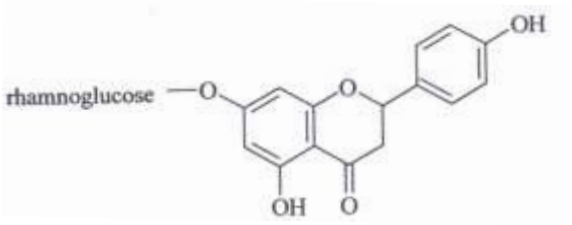


Figure 16 : structure de la naringine (39).

<u>-des furanocoumarines</u> : géranyloxycoumarine, GF-I-1(bergaptène = 5-méthoxypsoralène), GF-I-2 (bergamotine), GF-I-3 (dérivé du géranyloxypsoralène), 6'7' dihydroxybergamottine (=DHB), GF-I-5 (époxyde de la bergamottine), GF-I-6

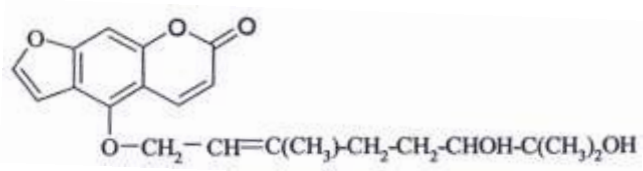


Figure 17 : structure du 6',7'-dihydroxybergamottine (39).

-<u>des sesquiterpènes</u> : nootkatone

-<u>des triterpènes</u> : limonine, ocubanone en concentration faible

-<u>et des aldéhydes</u> : limonène, décanal.

Leur teneur varie considérablement en fonction de la variété du pamplemousse, de la maturité du fruit, des conditions climatiques, de leur origine (Israël, Australie…) et des procédés de fabrication du jus de pamplemousse.

Un grand nombre des composés présents dans le jus de pamplemousse a été testé et proposé pour être les composés inhibiteurs du CYP3A4 (40). Les flavonoïdes, présents principalement sous la forme de glycosides, sont hydrolysés par la flore intestinale en leur aglycone et le sucre correspondant. La naringine, le glucoside de la naringénine, est le flavonoïde le plus abondant dans le jus de pamplemousse. Elle lui donne son odeur caractéristique et son goût amer, et n'est trouvé dans aucun autre jus de *Citrus* ou d'autres

fruits. Mais il semblerait que la naringine ne soit pas l'agent actif principal dans le jus de pamplemousse (63).

Les recherches se sont également portées sur les **furanocoumarines et elles apparaissent comme des ingrédients actifs responsables de l'interaction du jus de pamplemousse, particulièrement la dihydroxybergamottine** (64) (65).

Girennavar B., *et al* ont classé les 5 principales furanocoumarines en fonction de leurs potentiels inhibiteurs sur les CYP 3A4, 2D6, 2C9 par ordre croissant : DHB*> bergamottine > bergaptol > géranylcoumarine (66).

Ainsi, les données les plus récentes suggèrent que la 6'-7'- DHB* pourrait à elle seule causer la majeure partie de l'inactivation des CYP 3A intestinaux. Cette furanocoumarine proviendrait de l'huile de pamplemousse se retrouvant dans la pelure du fruit. Les furanocoumarines sont photosynthétisées ; ainsi elles sont localisées en périphérie, car la lumière n'atteint pas la chaire du fruit. Lors des préparations du jus de pamplemousse, de l'huile de pamplemousse est ajoutée afin de rehausser la saveur et on remarque une importante variation des teneurs en DHB pour différents échantillons du même produit (67).

Néanmoins, il semble difficile de trouver un responsable unique de l'action inhibitrice du jus de pamplemousse. L'interaction pourrait dépendre de l'effet de toutes les furanocoumarines et peut être d'autres substances du jus de pamplemousse, mais l'absence d'un des composants conduirait à une diminution de la puissance de l'effet inhibiteur. Ainsi **l'interaction réside certainement dans une synergie des furanocoumarines et des flavonoïdes et non pas d'un seul composé** (42) (64) (55) (68).

3.1.1.6 Utilisation de cette interaction à des fins bénéfiques

L'interaction jus de pamplemousse-médicament augmente les taux plasmatiques de ce dernier. Cette hausse de la biodisponibilité a permis à certains chercheurs d'émettre cette hypothèse : l'administration concomitante de jus de pamplemousse permet de diminuer les posologies pour obtenir une même concentration plasmatique et donc diminuer le coût du traitement. Ceci serait applicable aux médicaments onéreux ou à ceux dont la biodisponibilité est faible (58) (59). Cependant, malgré ces avantages, ils en sont arrivés à la conclusion qu'il il vaut mieux éviter d'utiliser le jus de pamplemousse dans ce but car **cette interaction est imprévisible et variable** (notamment par son contenu qui varie selon le climat, les saisons, les régions et par les variations interindividuelles de l'expression du CYP 3A4 intestinale) (58) (69).

3.1.1.7 Autres jus de fruits

Les jus de *Citrus* étant communément consommés au petit déjeuner, moment où les médicaments peuvent être pris, il est important d'examiner des interactions aliments-médicaments autres que celle du jus de pamplemousse, comme celles des autres jus de fruits.

Outre le jus de pamplemousse, le jus d'orange amère (orange de Séville), servant à la préparation de marmelades, et le jus de citron vert semblent avoir le même effet car ils augmentent tous deux la biodisponibilité des médicaments associés mais de façon moins marqué que le jus de pamplemousse (42) (38). Du peu d'études qui on été faites, il ressort que ces deux jus inhiberaient le CYP 3A4 au niveau intestinal avec diminution du métabolisme de premier passage intestinal et augmentation de la biodisponibilité de la félodipine. Par contre leur effet sur la P-gp est moins sûr. En effet, le jus d'orange amère n'a aucun effet sur la Ciclosporine alors que le jus de pamplemousse en a un. Or la ciclosporine est un substrat de la P-gp et la félodipine ne semble pas en être un. Le jus d'orange amère bloquerait sélectivement le CYP 3A4 intestinal et non la P-gp alors que le jus de pamplemousse inhibe les deux. Par contre **le jus d'orange commun n'aurait aucun effet**. D'ailleurs le jus d'orange est utilisé dans certaines études de contrôle par rapport au jus de pamplemousse. Il faut tout de même noter que son extrait a la propriété d'inhiber la P-gp (70).

Les agrumes contiennent uniquement des biflavonoïdes alors que le jus de pamplemousse contient à la fois des bi-flavonnoïdes et des furanocoumarines. Cette différence de composition de ces fruits expliquerait en partie que les agrumes hors jus de pamplemousse seraient responsables d'une moindre interaction avec les médicaments. Cependant, il a été rapporté que les biflavonoïdes des agrumes seuls pourraient avoir une interaction importante avec la lovastatine et simvastatine (55).

- CONCLUSION

Plusieurs études menées sur le jus de pamplemousse ont permis de comprendre son implication dans les interactions médicamenteuses : il interagit avec les médicaments par **inhibition du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P au niveau intestinal**. **Son effet est rapide et durable, mais hautement variable.** De nombreux facteurs entrent en jeu. Même si les caractéristiques des molécules responsables de son effet inhibiteur sont connues, il est difficile de savoir exactement ce que sera l'effet du jus de pamplemousse sur ceux-ci.

3.1.1.8 Médicaments concernés et risques associés

L'intensité de l'interaction pharmacocinétique jus de pamplemousse-médicaments varie en fonction des différentes molécules au sein d'une même classe thérapeutique (60). La pertinence et les conséquences cliniques de cette interaction dépendent essentiellement :

-<u>du profil pharmacocinétique</u> (importance du premier passage pré-systémique) du médicament ainsi que de sa capacité à être toxique (toxicité dose-dépendante) (47),

<u>-du volume de jus de pamplemousse consommé ainsi que sa fréquence</u> : la chronicité de la consommation augmente le risque d'interaction. Cependant une quantité aussi minime qu'un verre de jus de pamplemousse (250ml) peut entraîner une hausse de la concentration plasmatique d'un médicament, et les effets peuvent persister durant trois jours ou

davantage. Même si le jus est bu le matin et que le médicament est pris au coucher, la concentration sanguine du médicament peut être modifiée : **la prise du médicament quelques heures après avoir consommé le pamplemousse ne permet donc pas d'éviter les effets indésirables** (37).

-du polymorphisme génétique du CYP 3A4 intestinal (45)(voir partie2.3).

La nature de cette interaction ne va pas dans le sens d'une « réduction de l'efficacité de ces médicaments, mais d'une augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables » précise l'ANSM (71).

Ainsi, les effets varient selon les personnes, les médicaments, le mode de préparation du jus de pamplemousse, la variété, la quantité consommée. En conséquence, **cette interaction est imprévisible, et les effets peuvent être parfois graves** (72).

Cependant, il existe quelques exceptions à cette généralité où le jus de pamplemousse peut diminuer la biodisponibilité du médicament. Cela survient lorsque le médicament est transformé en métabolite actif par le CYP3A4 intestinal (rare), ou lorsque l'OATP ou la Pg-p sont inhibés de façon significative, ce qui est le cas de la féxofénadine.

3.1.1.8 Médicaments concernés et risques associés

3.1.1.8.1 Exemples d'interactions avec le jus de pamplemousse

- Les DIHYDROPYRIDINES

Les dihydropyridines font partie des premiers médicaments pour lesquels une interaction avec le jus de pamplemousse a été identifiée. Elles sont d'ailleurs utilisées comme références dans les études. Ce sont des médicaments liposolubles et ils sont tous métabolisés *in vivo* par le CYP 3A4, mais comme nous l'avons vu précédemment, l'intensité de l'inhibition du jus de pamplemousse est directement corrélée à leur biodisponibilité : **l'inhibition sera d'autant plus importante que la biodisponibilté est faible**. Ainsi toutes les dihydropyridines n'ont pas la même sensibilité au jus de pamplemousse (40).

Mais, selon le rapport de l'ANSM en 2008, « à l'exception de la Lercanidipine, les variations pharmacocinétiques observées lors d'une prise simultanée de jus de pamplemousse et des médicaments de cette classe n'ont pas de traduction clinique significative sur les effets hémodynamiques ou indésirables de ces médicaments. » (41). Les dihydropyridines concernées ou non par cette interaction sont mentionnées dans le *tableau n°*9 (40) (44) (73) (74) (75) (76) (77) (78).

Dénomination Commune Internationale	Spécialités	Médicaments insensibles	Interactions	
			Nécessitant des PE*	D* voire CI*
DIHYDROPYRIDINES				
Amlodipine	AMLOR©	×		
Barnidipine			×	
Félodipine[1]	FLODIL©			× D
Isradipine	ICAZ©			× D
Lacidipine	CALDINE©			×
Lercanidipine	LERCAN© ZANIDIP©			× CI
Manidipine	IPERTEN©			×
Nicardipine	LOXEN©			× D
Nifédipine	ADALATE© CHRONADALATE ©			× D
Nimodipine	NIMOTOP©			× D
Nitrendipine	BAYPRESS© NIDREL©			×

Tableau 9 : récapitulatif de l'interaction jus de pamplemousse-dihydropyridines.

- CONCLUSION

En raison des effets du jus de pamplemousse sur les patients traités par des dihydropyridines antagonistes calciques, il semble préférable de conseiller d'éviter de consommer du jus de pamplemousse en même temps que ces médicaments et ce pendant au moins trois jours. **L'amlodipine pourrait être une alternative thérapeutique car son métabolisme n'est pas inhibé par le jus de pamplemousse.**

- Les STATINES

Les statines sont des **pro-drogues** sous forme de lactones inactives et sont métabolisées par une réaction d'hydrolyse indépendante de la voie du CYP3A4 en acides, composés actifs inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Cette réaction se déroule au niveau de la barrière intestinale ainsi que dans d'autres tissus. Ces mêmes métabolites sont ensuite transformés par le CYP 3A4 (réaction d'oxydation) en lactones et métabolites acides inactifs. Elles sont divisées en trois groupes en fonction de leur métabolisme (79) :

[1] L'effet a été décrit avec du pamplemousse frais ou de la pulpe de pamplemousse

-1er groupe : les statines métabolisées de façon prépondérante par le CYP 3A4 (au niveau intestinal et hépatique) comme la lovastatine et la simvastatine.

Les interactions CYP 3A4 dépendantes sont majeures et les conséquences cliniques (rhabdomyolyse) sont les plus fréquentes. Lorsque le CYP3A4 est inhibé, le métabolisme est entièrement bloqué, ce qui explique de très importantes augmentations de concentration plasmatique. **Le jus de pamplemousse peut multiplier jusqu'à 15 fois la concentration plasmatique de la simvastatine** (38), ce qui équivaut à prendre la dose de 2 semaines en une seule fois (80).

-2ème groupe : les statines dont le métabolisme n'est pas exclusivement lié au CYP3A4. Il s'agit de l'atorvastatine et de la cérivastatine.

Les interactions CYP 3A4 dépendantes existent mais leur amplitude reste modérée et les répercussions cliniques sont rares, car d'autres cytochromes entrent dans le métabolisme de ces molécules et peuvent jouer un rôle prépondérant lorsque le CYP 3A4 est inhibé. Il a été prouvé que les concentrations plasmatiques d'atorvastatine pouvaient être doublées lors d'une prise concomitante avec du jus de pamplemousse (41).

-3éme groupe : les statines dont le métabolisme n'interfère pas, ou très peu, avec le CYP 3A4. Se sont la fluvastatine et la pivastatine qui sont métabolisées par le CYP 2C9.

Dans le cas de la, pravastatine et rosuvastatine, les métabolismes hépatique et intestinal par les CYP sont insignifiants (moins de 1% de la pravastatine est métabolisée par le CYP 3A4). Les interactions médicamenteuses CYP 3A4 dépendantes sont donc fort peu probables.

- CONCLUSION

Le risque d'interaction avec le jus de pamplemousse est donc majeur avec la lovastatine et la simvastatine, modérée avec l'Atorvastatine et la cérivastatine. Il est donc préférable d'éviter leur consommation conjointe. Ce risque est quasi nul avec la fluvastatine, la **pitavastatine, la pravastatine et la rosuvastatine, qui peuvent être utilisées comme alternative si le patient désire consommer du jus de pamplemousse.**

Le *tableau n°*10 récapitule les interactions statines-jus de pamplemousse (57) (81) (82) (77) (76) (78).

Dénomination Commune Internationale	Spécialités	Médicaments insensibles	Interactions	
			Nécessitant des PE	D voire CI
STATINES				
Atorvastatine	TAHOR©			× D
Cérivastatine				×
Fluvastatine	FRACTAL© LESCOL©	×		
Lovastatine				× CI
Pitavastatine		×		
Pravastatine	ELISOR© VASTEN©	×		
Rosuvastatine	CRESTOR©	×		
Simvastatine	LODALES© ZOCOR©			× CI

Tableau 10 : récapitulatif de l'interaction jus de pamplemousse-statines.

- LES IMMUNOSUPRESSEURS SELECTIFS

Les immunosuppresseurs sélectifs comprennent trois groupes : les inhibiteurs des cytokines : ciclosporine, sirolimus, tacrolimus ; les anticorps lymphocytaires utilisés par voie injectable qui ne seront donc pas affectés par ce type d'interaction, et les inhibiteurs de la synthèse de l'ADN : le mycophénolate mofétil (CELLECEPT©), dont l'interaction avec le jus de pamplemousse n'aura presque aucun effet au vu de ses paramètres pharmacocinétiques (absorption rapide et complète, biodisponibilité de 94%).

La ciclosporine est principalement métabolisée par le CYP 3A4 et se décompose en moins de 18 métabolites actifs. Elle est également un substrat de la glycoprotéine P. Cette molécule est caractérisée par sa marge thérapeutique étroite. En cas de surdosage, une néphrotoxicité survient. Les interactions médicamenteuses avec celle-ci sont nombreuses, c'est pourquoi le jus de pamplemousse a rapidement fait l'objet d'études (40). D'après Hermann M *et al*, le jus de pamplemousse augmente bien la biodisponibilité de la ciclosporine par inhibition du CYP 3A4 et de la Pg-p intestinaux (83) (84). Contrairement à la ciclosporine, peu de publication concernent l'interaction jus de pamplemousse-tacrolimus. Un article publié en 2009 rapporte le cas d'une telle interaction à partir d'une étude prospective (85) (86). Il n'y a pas à l'heure actuelle d'études publiées sur l'interaction jus de

pamplemousse-sirolimus, mais compte-tenu de ses caractéristiques, ce phénomène est fort probable.

Etant donné l'importance vitale d'un traitement équilibré par immunosuppresseur**, il est fortement recommandé de s'abstenir de consommer ces trois molécules avec du jus de pamplemousse. Il n'y a pas avec cette classe pharmacologique d'alternative thérapeutique.**

Le *tableau n*°11 récapitule l'interaction des immunosuppresseurs sélectifs avec le jus d pamplemousse (44) (40).

Dénomination Commune internationale	Spécialités (voie orale)	Médicaments insensibles	Interactions
IMMUNOSUPRESSEURS			
Ciclosporine	NEORAL® SANDIMMUN®		× CI
Sirolimus	PARAMUNE®		× CI
Tacrolimus[2]	PROGRAF®		× CI

Tableau 11 : récapitulatif de l'interaction jus de pamplemousse-immunosupresseurs sélectifs.

3.1.1.8.2 Interactions d'autres médicaments avec le jus de pamplemousse

Plus de 50 médicaments différents ont été répertoriés pour leurs interactions médicamenteuses avec le jus de pamplemousse (38).

Le *tableau n*°12, non exhaustif, synthétise les conclusions des études ayant été réalisées sur une partie des médicaments et présente juste le bilan des connaissances à l'heure actuelle concernant les interactions médicaments-jus de pamplemousse bien établies (40) (44) (58) (87) (55) (88) (89) (90) (91) (92) (93) (94) (95) (72) (76) (77). Il se pourrait que dans les années futures d'autres substances viennent se rajouter à ce tableau au fil des découvertes scientifiques.

[2] L'effet a été décrit avec une consommation excessive de confiture de pamplemousse

DCI	Spécialités	Interactions			Risques
		PE	D	CI	
CARDIOLOGIE					
Aliskiren	RASILEZ©	×			Diminution de l'efficacité
Amiodarone	CORDARONE©			×	Torsades de pointe
Carvédilol	KREDEX©	×			
Céliprolol	CELECTOL©		×		
Clopidogrel	PLAVIX©	×			Activité plaquettaire atténuée
Diltiazem	BI TILDIEM©	×			
Disopyramide	RYTHMODAN©	×			Trouble du rythme (torsades de pointe)
Digoxine	DIGOXINE NATIVELLE©	×			Diminution des concentrations plasmatiques (OATP) ??
Losartan	COZAAR© FORTZAAR© HYZAAR	×			Hypotension+ tachycardie
Quinidine	QUINIMAX©	×			
Vérapamil	ISOPTINE© TARKA©		×		Hypotension
Warfarine	COUMARINE©	×			Hémorragie
Ivrabadine	PROCORALAN©		×		
NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE					
Buspirone	BUSPAR©			×	Faiblesse Nausées Somnolence
Carmabazépine[3]	TEGRETOL©		×		Ataxie
Clomipramine	ANAFRANIL©		×		Trouble de la conduction Signes anticholinergiques
Ergotamine	GYNERGENE©		×		Ergotisme
Fluoxétine	PROZAC©	×			Syndrome sérotoninergique
Fluvoxamine	FLOXYFRAL©	×			Troubles gastro-intestinaux, cardiaques, Somnolence
Méthadone	METHADONE©	×			
Morphine		×			Augmentation de la

[3] L'effet a été décrit avec du pamplemousse frais et de la pulpe

					biodisponibilité chez le rat
Midazolam	BUCCOLAM© HYPNOVEL©	×			Sédation excessive
Triazolam		×			
Diazépam	VALLIUM©	×			
Pimozide	ORAP©		×		Troubles du rythme ventriculaire
Sertraline	ZOLOFT©	×			
Zopiclone	IMOVANE©	×			Somnolence
Dextromethorpha-ne	HUMEX©		×		
ALLERGOLOGIE					
Astemizole			×		Torsades de pointe
Ebastine	KESTIN©	×			Effets sédatifs et atropiniques Fexofénadine : diminution de l'effet thérapeutique
Féxofénadine	TELFAST©	×			
Loratadine	CLARITYNE©		×		Effets sédatifs et atropiniques
Terfénadine			×		Torsades de pointe, cardiotoxique
ANTI-INFECTIEUX					
Erythromycine		×			
Clarithromycine		×			
Itraconazole	SPORANOX©	×			Baisse de sa biodisponibilité, échec thérapeutique
Kétoconazole	NIZORAL©	×			
Artemether	RIAMET©	×			
Saquinavir	INVIRASE©	×			
Ritonavir	KALETRA©	×			
Nelfinavir	VIRACEPT©	×			
ANTI-DIABETIQUES					
Repaglinide	NOVONORM©	×			Hypoglycémie
ANOREXIGENE					
Sibutramine	SIBUTRAL©	×			Hausse de la pression artérielle, tachycardie
GASTRO-ENTEROLOGIE					
Cisapride	PREPULSID©		×		Torsades de pointe

Oméprazole	MOPRAL©	×			
UROLOGIE					
Sildénafil	VIAGRA©	×			Hypotension artérielle, infarctus du myocarde
Tadalafil	CIALIS©	×			
Vardénafil	LEVITRA©		×		
HORMONES					
Ethinylestradiol		×			
Progestérone		×			
Cortisol		×			Dysfonctionnement de l'activité minéralocorticoïde
Methylprednisolone	MEDROL©	×			

Tableau 12 : récapitulatif des interactions médicaments-jus de pamplemousse.

Légende : CI=éviter de consommer du jus de pamplemousse, D=consommer au maximum 25 cL par jour, décaler de 4h avec la prise d'un médicament, PE=Interactions généralement sans conséquences cliniques mais prudence.

- Le rapport de l'ANSM en 2009 émet les considérations concernant les oestroprogestatifs :

« On pourrait concevoir, d'un point de vue purement théorique, que la consommation régulière de pamplemousse, pris de façon simultanée avec la contraception oestroprogestative, chez une femme à risque cardiovasculaire, puisse être problématique, puisque cela reviendrait in fine à prendre une pilule plus fortement dosée en éthinylestradiol, d'environ 30%. Toutefois, des études épidémiologiques, portant sur plusieurs milliers de patientes, ne sont pas en faveur de la réalité de cette interaction, qui demeure pharmacocinétique, d'amplitude modeste et, selon toute vraisemblance, dépourvue de traduction clinique » (96).

Les médicaments les plus à risques sont ceux qui ont un index thérapeutique étroit : simvastatine, atorvastatine, immunosuppresseurs, cisapride (41).

3.1.1.9 CONCLUSION

Lorsqu'un médicament a une faible biodisponibilité orale en raison d'un métabolisme pré-systémique par le CYP 3A4 ou d'un efflux par la P-gp ou l'OATP, et qu'il a la possibilité de produire une toxicité dose-dépendante, le jus de pamplemousse doit alors être évité pendant tout le traitement.

Les effets sont variables selon les personnes, les médicaments, le mode de préparation du jus de pamplemousse. Ainsi les conséquences d'une telle combinaison sont imprévisibles et leurs effets peuvent parfois se révéler graves.

Les principales substances touchées sont la plupart des dihydropyridines, la majorité des statines, les immunosupresseurs sélectifs mais également certains psychotropes et médicaments de neurologie, l'amiodarone, le cisapride, et la terfénadine. Les interactions ont une importance clinique lorsque ces médicaments ont une marge thérapeutique étroite ou lorsque leurs effets sont dose-dépendants. Il existe dans la plupart des cas, une alternative thérapeutique lorsque le patient souhaite ne pas arrêter le jus de pamplemousse.

De manière générale et par mesure de précaution, l'ANSM recommande d'éviter de prendre du jus de pamplemousse dans les deux heures qui précèdent la prise de tout médicament, et de limiter la consommation à moins d'un quart de litre par jour » (71) .Pour tous les autres médicaments cités, à risque d'interactions, il est recommandé d'éviter de consommer du pamplemousse sous toutes ses formes.

Plusieurs molécules ayant une interaction importante avec le jus de pamplemousse ne sont pas signalées comme telles dans le Vidal©, alors que cet ouvrage constitue la référence de la profession. Ceci est aussi valable dans les bases de données informatiques présentes à l'officine. Il importe de rester vigilant avec ce jus de fruit. Ainsi, devant un tableau de surdosage inexpliqué, il conviendra d'interroger le patient sur ces habitudes alimentaires.

3.1.2 Légumes, fruits, condiments

3.1.2.1 Les végétaux de la famille des crucifères (Brassicacées)

3.1.2.1.1 Propriétés des crucifères

Les isothiocyanates des Brassicacées sont capables de prévenir expérimentalement le développement des cancers. Ils peuvent en particulier réduire la toxicité des nitrosamines contenus dans le tabac. Ils inhibent en effet, la voie d'activation de ces composés qui implique le CYP 1A, 2D6, 2E1, et 3A.

3.1.2.1.2 Mécanisme d'action de l'interaction crucifères-médicaments dépendante des cytochromes P450

- Induction enzymatique

La famille des crucifères comprend les choux, les choux de Bruxelles, les navets, les épinards, les brocolis. Les crucifères contiennent des glucosinolates. Leur hydrolyse par les myrosinases présentes dans les cellules des végétaux et libérées lors de la mastication ou par les bactéries intestinales entraînent la formation de nombreux composés comme des indoles, des nitriles, des isothiocyanates et des oxazolidines-2-thiones.

La glucobrassicine est un glucosinolate majeur qui, lors de son hydrolyse produit trois composés, l'indole-3-carbinol, l'indole-3-acétonitrile et le 3-3'-diindolylméthane. L'indole-3-carbinol est un agoniste du récepteur Ah (AhR) (voir partie 2.4.2.2.2 sur les récepteurs nucléaires) (97). Les crucifères induisent donc le CYP 1A au niveau intestinal et hépatique pouvant altérer le métabolisme de ses substrats. Il existe des grandes variétés intraindividuelles, mais pour que cette induction soit cliniquement significative il faudrait une consommation régulière et massive de crucifères. Chez les personnes qui diversifient leur alimentation cette interaction passe inaperçue. Le *tableau n°*13 résume cette interaction (98).

Crucifères		Molécules(s) et/ou médicaments concernés(e)(s)	Type d'interaction	Cytochromes P450 impliqués
Nom français	**Nom latin**			
Brocoli	*Brassica oleracea v. Iltalica L.*	Caféine Estrone	Induction	1A2
Chou Cabus	*Brassica oleracea var. capitala L.*	Caféine,	Induction	1A2
Chou de Bruxelles	*Brassica oleracea v. gemmifera L.*	Oxazépam, Warfarine	Induction	inconnus

Tableau 13 : récapitulatif des interactions médicaments-Brassicacées cytochromes P450 dépendantes.

3.1.2.2 L'Ail : Allium sativum

La principale indication de l'Ail inscrite à la pharmacopée européenne est son utilisation traditionnelle dans le traitement des troubles circulatoires mineurs.

Des études in vivo suggèrent que l'ail inhibe à des degrés variables, les CYP 2C9, 2C19, 2E1 et induit le CYP3A4 (99).

Concernant l'inhibition du CYP 3A4, les études cliniques utilisant le midazolam comme substrat témoin de l'activité du CYP 3A4 ne montrent pas de modification significative de cette isoenzyme par l'ail. Cependant d'autres études utilisant d'autres substrats montrent une possible induction du CYP3A4 par *Allium sativum.*

Concernant l'inhibition du CYP 2E1, les études cliniques utilisant le chloroxaone comme substrat témoin de l'activité du CYP 2E1, montrent une diminution de la conversion de la chloroxazone en son métabolite (6-hydroxychloroxazone), ce qui suggère une inhibition de l'isoenzyme CYP 2E1 par l'Ail.

Cependant, dans toutes ces études cliniques, l'ail et ses constituants ne semblent affecter que très légèrement les CYP P450 précédemment cités, les conséquences cliniques étant minimes (100).

- Les interactions médicamenteuses pharmacocinétiques recensées avec l'Ail et les CYP P450 :

-Pour les inhibiteurs de protéase : une modification des concentrations plasmatiques des inhibiteurs de protéases par l'Ail est observée. Dans une étude sur sujets sains, la prise d'Ail sur une longue période a diminué de façon significative les taux plasmatiques de saquinavir (101) alors que dans une autre, l'administration sur une période courte d'Ail ne modifie pas de façon significative la pharmacocinétique du ritonavir (102). Une des explications à ces résultats mitigés serait que la prise de ce condiment sur une courte période ne représente pas ce qui se passe à l'état d'équilibre lors d'une prise prolongée. D'autre part, le ritonavir est à la fois inducteur et inhibiteur du CYP 3A4 ce qui peut également être un biais à l'étude. Le mécanisme probable de l'interaction Ail-saquinavir serait l'induction du CYP 3A4, isoenzyme par laquelle est métabolisée le saquinavir. Etant donné que le métabolisme du saquinavir met en jeu la P-gp, une induction de cette protéine par l'Ail est également envisageable. Par mesure de précautions et en attendant d'autres données, il est conseillé au patient, d'éviter de consommer ce condiment lorsqu'un traitement avec des inhibiteurs de protéases est en cours.

-Pour certains médicaments anticancéreux : il existe une possible diminution des concentrations plasmatiques de certains anticancéreux métabolisés par le CYP 3A4. IL n'existe pas à l'heure actuelle de preuve clinique ou expérimentale. Cette interaction est théoriquement possible. Par mesure de précautions et en attendant des données plus

précises sur ce sujet, il est recommandé au patient d'éviter la prise d'Ail avec les anticancéreux métabolisés par les CYP 3A4.

-Concernant l'isoniazide : cette interaction pharmacocinétique serait non dépendante des cytochromes P450. L'Ail inhiberait l'absorption intestinale de celui-ci (98).

3.1.2.3 Autres légumes/condiments/fruits provoquant une interaction avec les CYP P450.

Le *tableau n*°14 résume les principales interactions aliments-médicaments recensées dans la littérature avec les CYP P450.

Plantes		Molécules (s) et/ou médicaments concerné (e) (s)	Type d'interaction enzymatique	Cytochromes P450 impliqués
Nom français	**Nom latin**			
Ail (gousse)[4] (101)	*Allium sativum L.*	Saquinavir	induction	3A4
Aneth (103)	*Anethum graveolens L.*	Caféine	Inhibition	1A2
Carotte (103)	*Daucus carota L.*	Caféine	inhibition	1A2
Céleri (graines, racines, tiges) (103)	*Apium graveolens L.*	Caféine	inhibition	1A2
Cresson (feuilles) (98)	*Nasturtium officinale R.*	Paracétamol	Inhibition	2E1
Grenadier (fruit) et/ou jus) (104)	*Punica granatum L.*	Warfarine	Inhibition	inconnu
Pamplemoussier (fruit)	*Citrus Grandis L.*	Tacrolimus (105), Ciclosporine (106)	Inhibition	3A4
Panais (condiment) (103)	*Pastinaca sativa L.*	Caféine	inhibition	1A2
Persil (103)	*Petroselinum crispum Mill.*	Caféine	inhibition	1A2
Poivrier noir (baies)[5] (55)	*Piper nigrum L.*	Phénytoïne (107)	inhibition	inconnu
		Propranolol	inhibition	1A2 et 2D6

[4] La gousse d'Ail induit le CYP 3A4 et interagit avec le saquinavir. Il semblerait par ailleurs que les métabolites de l'allicine (polysulfides) soient responsables de cette induction enzymatique ; car les produits à base d'Ail dépourvus d'allicine n'induisent pas le CYP3A4.

[5] La pipérine, alcaloïde contenu dans les baies du poivrier noir et long augmente l'aire sous la courbe (ASC) et la durée d'élimination de la phénytoïne.

		Théophylline (98)		
Poivrier long (baies) (55)	*Piper longum L.*	Phénytoïne (107)	Inhibition	inconnu
		Propranolol Théophylline (98)	inhibition	1A2 et 2D6
Pomelo (pamplemousse)	*Citrus paridisi Macfad.*	Voir partie détaillée 3.1.1	inhibition	3A4 intestinal

Tableau 14 : récapitulatif de l'interaction végétaux alimentaires-médicaments.

3.1.2.4 Conclusion

Il existe des interactions médicamenteuses cytochromes P450 dépendantes avec des végétaux consommés dans la vie courante pouvant avoir des répercussions sur l'efficacité ou la toxicité de certains traitements. Très peu d'études ont été réalisées sur ces interactions qui sont donc probablement sous-estimées. L'impact clinique de celles-ci dépend essentiellement de la quantité de végétaux ingérée.

3.2 Interactions médicaments-plantes cytochromes P450 dépendantes

3.2.1 Le millepertuis

INTRODUCTION

Le millepertuis de la famille des Hypéricacées, également appelé herbe de la Saint-Jean est une plante courante des talus et des près. Son nom vient du fait que, vues à contre-jour, ses feuilles semblent percées d'un grand nombre de petits orifices.

Dans l'Europe médiévale, le millepertuis aux multiples fleurs d'un jaune éclatant fut un symbole solaire utilisé pour chasser le démon. Cueillis à la Saint-Jean, des bouquets suspendus au-dessus des images pieuses étaient censés préserver des maléfices et prévenir des maladies. Chaque année, le bouquet chargé des sorts accumulés était brûlé aux feux de la Saint-Jean nouvelle. Traditionnellement réputé comme remède contre les brûlures (sous forme de macérat huileux), la plante fut préconisée à la fin du 19ème siècle dans le traitement de « l'hystérie et de l'hypocondrie » (108).

Des centaines d'années plus tard, le millepertuis continue à faire parler de lui. Vanté par de nombreux médias, en particulier sur internet (109), le millepertuis (*Hypericum perforatum*, « St John's Wort » en anglais) a vu ses ventes se développer en quelques années de façon spectaculaire. La plante et ses extraits sont recherchés par un public adepte du « naturel » pour les propriétés antidépressives qui leur sont attribuées.

3.2.1.1 Propriétés pharmacologiques

Le millepertuis est utilisé, pour ses propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, antimicrobiennes, cicatrisantes, adoucissantes et antiprurigineuses (110), en applications locales pour soulager les brûlures superficielles, les irritations, rougeurs en cas de dermatite atopique, plaies de la peau, piqûres d'insectes, crevasses, gerçures, écorchures, érythèmes fessiers et solaires. En gargarisme, on l'utilise comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et du pharynx (111). Pris par voie orale, les produits à base de millepertuis sont destinés à traiter les états dépressifs transitoires (cet usage est confirmé par de nombreuses études cliniques).

L'action du millepertuis semble liée à des naphtodianthrones, comme l'hypericine (un pigment polycyclique quinonique) et la pseudohypéricine, et à des pholoroglucinols, comme l'hyperforine (molécule peu stable). On a longtemps pensé que l'hypéricine était la substance active contre les états dépressifs. Néanmoins, les études récentes semblent indiquer que les **effets antidépresseurs du millepertuis seraient plutôt liés à sa concentration en hyperforine** (112).

L'action du millepertuis sur les petits problèmes de peau serait liée à l'effet antiseptique des naphtodianthrones. L'usage local de l'huile de millepertuis repose uniquement sur la tradition.

Malgré de nombreux travaux, le mécanisme d'action des extraits de millepertuis sur l'humeur recèle encore de nombreuses zones d'ombre (113). Les chercheurs ont abandonné l'hypothèse selon laquelle, comme certains antidépresseurs aujourd'hui délaissés, l'hypericine inhiberait l'action de la monoamine oxydase (MAO) : cette activité, trop faible pour avoir un impact clinique, n'a pas été confirmée. Ils penchent aujourd'hui pour une action complexe de plusieurs substances agissant en synergie dans le millepertuis (112).

Comme les antidépresseurs de référence (ISRS), l'hyperforine du millepertuis induirait une augmentation de la sérotonine et de la norépinephrine dans les synapses du cerveau, mais semble-t-il à la différence des ISRS, sans bloquer la recapture de la sérotonine (114). Cette activité a lieu à des concentrations nanomolaires d'hyperforine. Om a été établi également que l'administration répétée d'hyperforine modifie la densité des récepteurs adrénergiques et sérotoninergiques centraux (115).

En complément de l'hyperforine, les flavonoïdes du millepertuis semblent impliqués dans ses effets antidépresseurs (116). En dépit de ces nouvelles données cliniques, l'évaluation des préparations commerciales continue à privilégier la teneur en hypéricine (115).

L'effet du millepertuis sur les symptômes dépressifs a été confirmé par plus d'une trentaine d'études contrôlées avec placebo, portant sur plus de 4000 patients. Les résultats ont montré que les extraits de millepertuis étaient aussi efficaces que les antidépresseurs dans le cas d'états dépressifs légers à modérés. Par contre il semble insuffisamment inefficace

pour soulager durablement les états dépressifs modérés à graves. Les résultats de ces études cliniques ont été suffisamment convaincants pour que les autorités sanitaires de plusieurs pays, dont la France, acceptent de reconnaître comme médicaments des produits à base de millepertuis dans le traitement des dépressions transitoires, légères à modérées : l'indication thérapeutique traditionnelle dans « **les manifestations dépressives légères et transitoires** » est maintenant entérinée par l'ANSM. Comme pour tous les médicaments à base de plante, qui peuvent bénéficier d'une AMM sur la base d'un dossier allégé, cette indication est assortie de la mention « traditionnellement utilisé ». Le millepertuis est la seule plante dont l'usage est reconnu dans cette indication (112).

En pratique, **le millepertuis est inadapté au traitement de la dépression sévère**. C'est une option acceptable à court terme, dans le cadre de la prise en charge d'une humeur dépressive passagère, en l'absence de risque d'interaction médicamenteuse et en informant bien les patients de ce risque (115).

3.2.1.2 Mécanisme d'action de l'interaction millepertuis-médicaments : le rôle des CYP P450

Le millepertuis, par induction enzymatique interagit avec un très grand nombre de médicaments et de plantes : plus de 70 substances ont été identifiées comme interagissant avec le millepertuis. Comme tous les inducteurs, du cytochrome, les extraits de millepertuis diminuent la concentration plasmatique des médicaments dégradés par ceux-ci. Cela entraîne, de manière générale, une diminution de l'effet thérapeutique attendu, et à l'inverse, l'apparition de manifestations toxiques lors de l'arrêt de la prise millepertuis, surtout dans le cas de médicaments à marge thérapeutique étroite (115).

3.2.1.2.1 Substances responsables de l'induction enzymatique

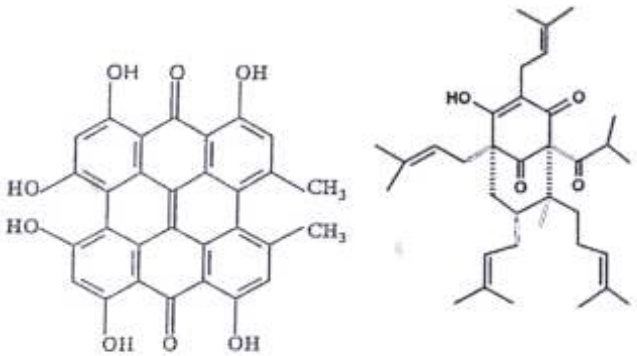


Figure 18 : représentation des molécules d'hypéricine et d'hyperforine présentes dans le millepertuis.

Ce phénomène d'induction est attribué à l'**hyperforine** (*figure n*°18) qui accélère la synthèse de certains cytochromes hépatiques, et diminue l'expression de la P-glycoprotéine.

MOORE *et al* en 2000 ont cherché à connaître la ou les molécules responsables de l'induction enzymatique exercée par le millepertuis. Dans cette étude menée *in vitro*, les auteurs testent l'effet de l'hyperforine et de différents extraits de millepertuis sur l'expression des ARN du CYP 3A4 ainsi que sur le PXR (Pregnane X Receptor). Ils démontrent ainsi que l'**hyperforine** (ligand possédant une haute affinité pour ce récepteur) **active le PXR** (*cf* partie 2.4.2.2.2 sur les récepteurs nucléaires) et par conséquent induit l'expression du CYP3A4. Donc en augmentant l'expression du CYP 3A4, l'hyperforine entraîne une plus grande métabolisation des principes actifs principalement métabolisés par le CYP3A4 (117).

Dans une étude plus récente, Gutmann et son équipe (2006), ont cherché à identifier quels sont les constituants du millepertuis capables d'induire l'expression intestinale de la PgP/MDR1* et du CYP3A4. Les auteurs ont testé plusieurs constituants isolés, plusieurs extraits ainsi que des « extraits artificiels »sur des cellules issues de carcinome colique humain (LS180). L'induction de MDR1 et du CYP 3A4 a été déterminée par quantification de l'ARNm par PCR en temps réel. Il apparaît que l'hypéricine et l'hyperforine (10uM) induisent l'expression de l'ARNm de MRD1. Le CYP 3A4 est lui aussi induit par l'hypéricine et l'hyperforine mais également par la quercétine. Les auteurs ont par la suite testé plusieurs extraits de millepertuis se différenciant par leur teneur en hyperforine, hypéricine et quercétine. Seuls les extraits contenant de l'hyperforine ont conduit à une augmentation significative de l'expression de l'ARNm de MRD1. En revanche, le CYP 3A4 n'a été induit par aucun des extraits. Enfin, les auteurs de l'étude ont créé des « extraits artificiels » mimant les concentrations en hyperforine, hypéricine et quercétine des extraits précédemment employés. Ces extraits ont ensuite été enrichis en hypéricine afin de reproduire le contenu en hypéricines totales (hypéricine+pseudohypéricine) des extraits naturels. Les extraits artificiels mènent aux mêmes résultats qu'avec leurs équivalents naturels. L'addition d'hypéricine quant à elle ne montre pas d'effet supplémentaire ni sur MRD1 ni sur le CYP3A4. Ces résultats suggèrent donc, tout comme l'étude de Moore *et al* que **l'hyperforine est le constituant le plus important dans le mécanisme d'induction du gène MRD1** (118).

Il est à noter que l'intensité de cette interaction reste **imprévisible**, tant par la teneur en hyperforine variable d'un extrait à l'autre que par les variations interindividuelles du polymorphisme des CYP450.

3.2.1.2.2 Délai d'action et durée de l'induction

Des études se sont intéressées à la durée de l'effet du millepertuis sur l'induction du CYP3A4. Une première étude montre que l'activité du CYP3A4 revient à la normale au bout d'une semaine après la consommation de millepertuis pendant 14 jours (119). Néanmoins, une autre étude montre que l'effet du millepertuis dure plus de deux semaines après son arrêt chez certains patients (120).

3.2.1.2.3 Cytochromes impliqués dans l'induction enzymatique

- CYP3A4 hépatique et intestinal

L'étude de Dresser *et al.* (2003) menée chez 21 volontaires a montré qu'un prétraitement de 12 jours par de la prise millepertuis diminue la biodisponibilité du midazolam de 55% et augmente sa clairance systémique de presque 50%. Le midazolam est entièrement métabolisé par le CYP 3A4 et n'est pas un substrat du transporteur membranaire P-gP/MDR1. Ces changements sont donc corrélés à une augmentation de l'activité du CYP3A4 à la fois au niveau hépatique et intestinal (121).

- Cytochrome 2C8

La pharmacocinétique de la rosiglitazone a été évaluée chez vingt sept volontaires (Hruska *et al*. (122)) en l'absence ou en présence de millepertuis (900mg/jour). L'administration du millepertuis a entraîné des changements significatifs témoins d'une induction du CYP2C8.

- Cytochromes 1A2, 2C9 et 2D6

Certains cas cliniques d'interactions impliquant les médicaments métabolisés essentiellement par les CYP1A2 (théophylline) ou 2C9 (warfarine) on été rapportés.

Cependant, une étude menée sur treize volontaires sains (Zaiqi *et al* (123).) n'a pas pu mettre en évidence d'induction significative des cytochromes 1A2, 2C9 et 2D6 par le millepertuis. Selon les auteurs de l'étude, les interactions décrites sont vraisemblablement causées par une augmentation de la contribution de CYP 3A4 dans le métabolisme des produits incriminés.

De plus dans les deux études de Markowitz *et al* (124) (125), l'administration de millepertuis n'a pas modifié de manière significative la pharmacocinétique du dextrométorphane, substrat du CYP 2D6. Il apparaît donc que le millepertuis n'a pas d'effet significatif sur l'activité du CYP2D6.

3.2.1.2.4 Potentiel inhibiteur des cytochromes par le millepertuis

Bien que de nombreux auteurs aient montré que le millepertuis est un inducteur des cytochromes, certaines études ont cherché à déterminer son potentiel inhibiteur.

Une étude a identifié plusieurs inhibiteurs potentiels comme l'hyperforine, et l'hypéricine. Parmi les cytochromes testés, le 2D6 s'est révélé être le plus sensible à l'inhibition (126). Il semble que le millepertuis exerce deux effets opposés sur les CYP450 : un **effet inducteur lors d'une exposition sur du long terme**, et un **effet inhibiteur sur du court terme, lors d'une exposition initiale** (127).

3.2.1.3 Autres mécanismes d'interactions pharmacocinétiques mis en jeu : action sur la P-glycoprotéine

Le millepertuis a un effet sur l'activité de la P-glycoprotéine intestinale essentiellement. On observe une inhibition de celle-ci brièvement au début de la prise de millepertuis, puis une induction puissante et prolongée, de même que pour les CYP450. Là encore, l'hyperforine est impliquée dans cet effet (128).

- CONCLUSION

En France, les médicaments contenant du millepertuis sont sans ordonnance. Au vu des risques élevés d'interactions avec d'autres substances, il est légitime de se demander si cela est une bonne chose. Pour cette raison, la province de Québec envisage actuellement d'imposer une prescription médicale pour obtenir un produit à base de millepertuis. Avec ou sans ordonnance, l'usage du millepertuis devrait toujours se faire sous contrôle médical (112). En somme, surtout en raison du risque d'interaction médicamenteuse, la balance bénéfices-risques du millepertuis n'est pas plus favorable que celle des médicaments antidépresseurs (115).

3.2.1.4 Thésaurus des interactions médicamenteuses : millepertuis et induction enzymatique

Suite aux nombreux cas d'interactions décrites, et aux études menées, l'ANSM a émis les recommandations suivantes :

-Pour les anti-convulsivants métabolisés : une contre-indication a été retenue entre la quasi-totalité des médicaments anti-convulsivants et le millepertuis. La majorité des anti-convulsivants font l'objet d'un métabolisme hépatique même partiel. La contre indication se justifie au regard de leur fourchette thérapeutique souvent étroite. Deux anti-convulsivants ne sont pas concernés par cette contre indication avec le millepetuis. Il s'agit de la Gabapentine et du Vigabatrin, puisqu'ils ne sont pas métabolisés et ne risquent donc pas de subir l'effet inducteur du millepertuis.

-Pour les AVK : l'association est contre indiquée. En cas d'association fortuite, ne pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler l'INR avant puis après l'arrêt du millepertuis.

-Pour la carbamazépine : l'association est déconseillée.

-Pour la digoxine : il y a une contre indication. En cas d'association fortuite, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de millepertuis, mais contrôler les concentrations plasmatiques de la digoxine avant puis après l'arrêt de la prise du millepertuis.

-Pour les estroprogestatifs contraceptifs (éthinylestradiol) : une contre indication est retenue car il y a un risque de baisse d'efficacité voir d'annulation de l'effet dont les conséquences cliniques peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

-Concernant les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus) : il existe une contre indication dûe au risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet des immunosuppresseurs dont les conséquences cliniques peuvent être éventuellement graves (rejet de greffe).

-Les Inhibiteurs de protéases sont également concernés : (amprénavir, atazanavir, fosamprénavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, saquinavir) : il y a contre indication. En cas d'association fortuite, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) de l'inhibiteur de protéase avant et après l'arrêt de la prise du millepertuis.

-Concernant l'irinotécan : la contre indication est dûe au risque d'échec du traitement cytotoxique.

-Pour les progestatifs contraceptifs (désogestrel, etonogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, medroxyprogestérone, norethisterone, norgestrienone) on trouve là aussi une contre indication par risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).

-Dans le cas de la thélithromycine : l'association avec la prise de millepertuis est déconseillée car il y a risque d'échec du traitement anti-infectieux.

-Enfin pour la théophylline (et par extrapolation, l'aminophylline) une contre indication a été aussi retenue à cause du risque de baisse d'efficacité, voire d'annulation de l'effet dont les conséquences cliniques peuvent être éventuellement graves (survenue d'un trouble ventilatoire obstructif). En cas d'association fortuite, il ne faut pas interrompre brutalement la prise de millepertuis mais contrôler les concentrations plasmatiques (ou l'efficacité) du médicament associé avant ou après l'arrêt de la prise du millepertuis.

3.2.1.5 Résumé des connaissances sur les interactions médicaments-millepertuis.

Le millepertuis interagit avec tous les antidépresseurs de la famille des ISRS, celle des IMAO et des tricycliques (129). Cette interaction provoque un syndrome sérotoninergique du fait de l'addition des effets sérotoninergiques (apparition de symptômes caractéristiques d'un excès de sérotonine : hypertension, tachycardie, sueurs, troubles neuromusculaires, agitation, confusion) et implique :

- La Buspirone (Buspar©) (130) et la venlaflaxine (Effexor©) (131)
- Les ISRS comme la sertraline (Zoloft©) ou la fluoxétine (Prozac©) (132), citalopram, fluvoxamine, paroxétine, (115), l'escitalopram

- Les IMAO A sélectifs comme le moclobémide ou non sélectif comme l'iproniazide (Marsilid©)
- Un antibiotique tel que le linézolide (Zyvoxid©) (115).
- Les triptans (élétriptan : Relpax©) : un cas de syndrome sérotoninergique a été rapporté chez un patient sous fluoxétine et élétriptan consommant du millepertuis ainsi qu'un autre cas chez un patient sous triptan seul (133).

Ces médicaments figurent en « précautions d'emplois » dans le Thésaurus des interactions médicamenteuses du 30/09/2011 édité par l'ANSM.

Cette interaction est d'ordre pharmacologique, non pharmacocinétique. C'est pourquoi elle n'est pas citée dans le *tableau n°15.*

DCI § Classes pharmacologiques	Spécialités	Cytochromes impliqués ou autres	Types d'interactions Conséquences cliniques
Agents thyroïdiens (134)	LEVOTHYROX©		Diminution : Elévation de la TSH
Alprazolam (124)	XANAX©	3A4	
Amiodarone	CORDARONE©		
Amitriptyline (135)	LAROXYL©	Inconnus, 2C19	Diminution, pas de conséquence clinique
Anesthésiques (134)[6] (propofol, citrate de fentanyl, barbituriques…) (136)		Mécanismes de l'interaction inconnus : désensibilisation adrénergique, activité IMAO du millepertuis, induction des CYP 450 ?	Augmentation Prolongation des effets de l'anesthésie. Cas de collapsus, de retard au réveil après utilisation prolongée de millepertuis. CAT (American Society of Anesthesiologists) : arrêter la prise de millepertuis deux semaines avant toute anesthésie.
Anti-convulsivants métabolisés (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, Valproate) (76)		3A4 Aucune étude n'a été faite, ces recommandations sont basées sur des prédictions pharmacocinéti-ques.	Diminution Pas de conséquences cliniques **CI** Sauf : Gabapentine et Vigabatrin
Atorvastatine (137)	TAHOR©	3A4	diminution

[6] En 2000 a été publié un cas de collapsus chez une jeune femme de 23 ans traitée depuis 6 mois par du millepertuis. Elle avait subi sans problème deux ans auparavant une autre anesthésie générale alors qu'elle ne prenait aucun traitement. Un autres cas a été rapporté en 2001, celui d'une femme de 21 ans ayant présenté un retard au réveil de l'anesthésie. Elle prenait au moment de l'intervention 1000mg de millepertuis 3fois/jour depuis trois mois.

AVK* (76)			Diminution **CI** CAT : contrôler l'INR et adaptation des posologies
Benzodiazépines (alprazolam, midazolam) (138)		3A4	Diminution Sauf : lorazépam, oxazépam, temazépam (molécules subissant une glucuronidation) (119) : alternative si consommation de millepertuis
Caféine (139)		1A2 (deux études montrent que le millepertuis augmentent le métabolisme de la caféine, d'autres que non) (140)	Augmentation ou non ? (corrélation avec la quantité d'hyperforine dans l'extrait de millepertuis) Sans conséquence clinique même si augmentation de la concentration en caféine.
Carbamazépine (141) (76)	TEGRETOL©	3A4 : Rq : la Carbamazépine est un autoinducteur (induisant son propre métabolisme) bien plus puissant que le millepertuis, ce qui explique que par compétition, l'effet du millepertuis est négligeable.	Diminution **Association déconseillée** Pas de conséquences cliniques sur la prise de carbamazépine au long cours, on observe par contre une légère diminution de sa concentration sur une prise initiale.
Ciclosporine (142) (143)[7] (76)	NEORAL©, SANDIMMUN©	3A4 +Induction de la P-Glycoprotéine intestinale Rq : le millepertuis n'interfère pas avec le dosage de la ciclosporinémie	Diminution **CI** Risque de rejet de greffe en 3 à 4 semaines CAT si prise de millepertuis : dosage de la ciclosporinémie et adaptation des posologies
Cortisol (144)	HYDROCORTISO-NE©	3A4	Diminution
Désogestrel (145)		3A4	Diminution **CI**

[7] La chute brutale de la concentration plasmatique en ciclosporine provoquée par la prise d'extrait de millepertuis a déclenché des épisodes de rejet de greffe chez les transplantés cardiaques, hépatiques et rénaux.
Le risque de rejet de greffe persiste deux semaines après l'arrêt de la prise de millepertuis. (331)
L'interaction s'est produite avec une simple infusion de la plante. On observe aussi une induction de la P-gp également.

			Risque de survenue d'une grossesse non désirée
Digoxine (146) (76)	HEMIGOXINE NATIVELLE©	Augmentation de l'activité de la P-gp intestinale (147) Rm : le millepertuis n'interfère pas avec le dosage de la digoxinémie	Diminution de l'absorption de la digoxine **CI** par mesure de précaution Pas de conséquence clinique CAT si prise de millepertuis : dosage de la digoxinémie et adaptation des posologies.
Eplérénone (148)	INSPRA©	3A4	Diminution Association déconseillée Pas de conséquence clinique
Estro-progestatifs contraceptifs oraux (76) +patch contraceptif (149)		3A4 Rq : Les traitements anti-androgéniques (éthinylestradiol/norethisterone) ne seraient pas affectés par les inducteurs enzymatiques (comme le millepertuis.) (150)	Diminution **CI** Risque de survenue d'une grossesse non désirée CAT : Utiliser un autre moyen de contraception non hormonal durant toute la durée de l'exposition au millepertuis et pendant 4 semaines après l'arrêt de celui-ci.
Ethinylestradiol (145) (76)		3A4	Diminution **CI** Risque de survenue d'une grossesse non désirée
Fexofénadine (151)	TELFAST©	P-gp Nécessité d'autres études. (une étude : pas d'effet, deux autres études : diminution) (152)	Diminution ? Pas de conséquence clinique CAT : par prudence éviter la consommation de millepertuis.
Imatinib (153)	GLIVEC©	3A4	
Inhibiteurs calciques (55)		3A4 (tous métabolisés par le CYP3A4)	Aucune étude, mais prudence par mesure de précaution et extrapolation des études menées sur la nifédipine et le vérapamil
Inhibiteurs de la protéase (IP*) (119)		3A4 The CSM (Committee on the Safety of Medicines) aux USA invite les patients traités par des IP d'éviter la consommation de	Diminution Risque d'apparition de résistances par extrapolation de l'étude menée sur l'indinavir. L'effet inducteur du millepertuis a un effet sur la concentration plasmatique en IP qui perdure 1 à 2 semaines

		millepertuis. Si consommation il y a, de l'arrêter et de mesurer la charge d'ARN virale sanguine. (119)	après son arrêt (119).
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (154)[8]		3A4	Diminution Risque d'apparition de résistances
Indinavir (154)	CRIXIVAN©	3A4	Diminution
Ivabradine (155)	PROCORALAN©	3A4	Diminution
Méthadone (156)	METHADONE©	3A4	Diminution
Midazolam (123)	BUCCOLAM© HYPNOVEL©	3A4	Diminution
Névirapine (157)	VIRAMUNE©	inconnu	
Nifédipine (158) (159)	ADALATE©	3A4	Diminution
Norethindrone (145)	ACTIVELLE©	3A4	Diminution **CI** Risque de survenue d'une grossesse non désirée
Oméprazole (160)[9]	MOPRAL©	2C19, 3A4	Diminution
Opiacés (Buprénorphine, Fentanyl) (161)		3A4 (tous les opiacés métabolisés par le CYP3A4)	Diminution CAT : éviter la consommation de millepertuis par extrapolation de l'étude menée sur la méthadone
Progestatifs contraceptifs oraux seuls (76) +Implant progestatif (162)		3A4 Rq : Les injections de progestatifs (lévonorgestrel) + les DIU au cuivre et au lévonorgestrel ne sont pas affectés par les inducteurs enzymatiques (comme le millepertuis) : alternative possible (163)	Diminution **CI** Risque de survenue d'une grossesse non désirée CAT : Utiliser un autre moyen de contraception non-hormonal durant toute la durée de l'exposition au millepertuis et durant les 4 semaines suivant l'arrêt de celui-ci.
Simvastatine (164) (165)[10]	LODALES© ZOCOR©	3A4	Diminution

[8] Sachant que les autres inhibiteurs de protéases ainsi que les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse sont eux aussi métabolisés par le CYP3A4, les auteurs extrapolent leurs recommandations à tous ces produits, et ce malgré l'avis contraire de certains médecins

[9] Les autres inhibiteurs de la pompe à protons ne seraient pas concernés par cette interaction.

Sirolimus (76)	RAPAMUNE©	3A4	Diminution **CI**
Sumatriptan (129)	IMIGRANE©	inconnu	Augmentation
Tacrolimus (166) (76)	PROGRAF©	3A4, P-gP	Diminution **CI**
Télithromycine (76)	KETEK©	inconnu	Diminution **Association déconseillée**
Tramadol (129)	CONTRAMAL© IXPRIM©	inconnu	Augmentation
Théophylline (167) (76)	DILATRANE© EUPHYLLINE©	2E1, 1A2 : mécanismes incertains : induction par l'hypéricine ? Le CSM* aux USA recommande aux patients sous théophylline de ne pas consommer du millepertuis.	Diminution, Peu ou pas de conséquence clinique. **CI** Si arrêt de la consommation de millepertuis, faire un dosage de la théophyllinémie pour ajuster la posologie si nécessaire.
Vérapamil (168)	ISOPTINE©	3A4	Diminution
Voriconazole (169) (170)	VFEND©	2C19, 3A4, P-gp intestinale	Augmentation de l'absorption du voriconazole après une exposition initiale au millepertuis (sans conséquence clinique), suivi d'une diminution lors d'une prise prolongée (à partir de 15 jours)
Warfarine (171)	COUMADINE©	2C9	Diminution CAT : éviter la prise de millepertuis. Si prise ou arrêt de la prise du millepertuis : contrôler l'INR et adapter des posologies.

Tableau 15 : récapitulatif de l'interaction médicaments-millepertuis dépendantes des CYP P450.

Remarques : Le millepertuis n'interfère pas *in vitro* avec le dosage de la carbamazépine, ciclosporine, digoxine, phénobarbital, phénytoïne, quinidine, tacrolimus, théophylline, antidépresseurs tricycliques et valproate (172).

[10] Le millepertuis n'a aucune influence sur le métabolisme de la pravastatine, de la rosuvastatine et fluvastatine (peu métabolisés par le CYP3A4) mais réduit significativement les concentrations plasmatiques de la simvastatine et de l'atorvastatine.

3.2.1.6 Autres interactions rencontrées avec le millepertuis

Le millepertuis pourrait également interagir avec des plantes (le ginkgo, la valériane, l'aubépine, la passiflore) et avec des substances présentes dans certains compléments alimentaires comme par exemple le 5-hydroxytryptophane (5-HT)[11] ou la S-adénosylméthionine (SAM-e)[12] (112).

Il a été aussi rapporté une crise hypertensive avec hallucinations suite à la consommation d'aliments et de boissons riches en **tyramine** chez un patient consommant régulièrement du millepertuis. (173) La tyramine, par son action vasomotrice intervient dans la régulation de la pression artérielle. Physiologiquement, les monoamines oxydases (MAO) intestinales et hépatiques (présentes dans d'autres organes comme le système nerveux central ou le rein), dégradent rapidement les amines vasoconstrictives ou toxiques comme la tyramine en provenance du bol alimentaire (174) . Celle-ci est responsable de crises hypertensives quand elle est ingérée en grande quantité en présence des antidépresseurs de la classe des IMAO non sélectifs. En effet, si les MAOs sont inhibées, la concentration sanguine en tyramine augmente, ce qui provoque une crise hypertensive potentiellement grave. Le millepertuis apparaîtrait alors comme un potentiel inhibiteur de la MAO au même titre que ces antidépresseurs, expliquant ainsi le mécanisme mis en jeu lors de l'interaction millepertuis-tyramine. Néanmoins, cet effet n'a pas été démontré aux doses recommandées de millepertuis. Ce cas renforce l'idée que l'action pharmacologique précise étant impliquée dans les effets thérapeutiques du millepertuis reste encore mal élucidée (55).

3.2.1.7 Conclusion

Le 22 janvier 2001, l'ANSM a émis une décision (publiée dans le journal officiel de la République française) « fixant les conditions particulières relatives à la délivrance de préparations magistrales, des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés, à base de millepertuis, ainsi que les préparations homéopathiques de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale Hahnemannienne et du millepertuis en vrac». Celle-ci stipule que « toute préparation magistrale, préparation hospitalière (…) à base de millepertuis (…) doit comporter sur le conditionnement la mise en garde suivante : « attention risque d'interaction médicamenteuse. L'association de cette préparation de millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité. A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut majorer la toxicité de certains médicaments» (voir *annexe n°*7).

[11] Le 5-HTP est proposé pour soulager la dépression légère à modérée, les maux de tête chroniques, les manifestations de l'anxiété et pour réduire l'appétit afin de perdre du poids (329).
[12] La SAM(e) est surtout proposée pour soulager l'arthrose et la dépression (330).

Au journal officiel du 2 mars 2002, l'ANSM va plus loin en nommant précisément les associations contre indiquées et déconseillées. On retrouve : les médicaments antivitamines K, la ciclosporine, et les antirétroviraux inhibiteurs de protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse comme associations contre-indiquées,La digoxine, la théophylline, la carbamazépine, la phénytoïne, et les contraceptifs oraux comme associations déconseillées.

D'autres autorités de santé ont, elles aussi, ont pris des mesures concernant le millepertuis : c'est le cas en Belgique et au Canada ; mais aussi l'EMEA (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products) pour l'Europe ainsi que l'OMS*, au niveau mondial (voir *annexe n°*8).

3.2.2 Plantes médicinales

INTRODUCTION

Les médecines complémentaires et alternatives (MCA*) connaissent actuellement un véritable engouement dans les pays développés, en particulier chez les patients suivant des traitements médicamenteux chroniques. Cette tendance actuelle semble correspondre au besoin grandissant des patients de s'impliquer dans la prise de décisions médicales les concernant et de se sentir libres quant à leurs choix thérapeutiques. Une certaine déception par rapport à la médecine conventionnelle, qui ne répond pas toujours aux attentes de ces patients peut également expliquer ce phénomène. Parmi ces MCA, la phytothérapie tient une place importante.

Pour la plupart des plantes (et encore moins pour les légumes et condiments), le potentiel d'interaction n'a jamais été étudié méthodiquement, ce qui appelle à la prudence en cas d'association à des médicaments à marge thérapeutique étroite. Les plantes médicinales, comme tous les médicaments, exposent à des effets indésirables et à des risques d'interactions. Leur évaluation et souvent aussi les garanties de fabrication sont médiocres : d'où la nécessité d'être phytovigilant.

Depuis quelques années, les essais cliniques se multiplient visant à évaluer, comme pour n'importe quel médicament ou pratique médicale, les « plantes » et les « produits » qui en contiennent. La démarche est nécessaire pour cerner au plus près la place éventuelle de ces plantes dans la panoplie des moyens thérapeutiques dont disposent les praticiens. Toutefois, il faut être prudent car un essai clinique conduit avec un extrait de plante standardisé, aussi bonne que soit la qualité méthodologique de cet essai, n'autorise, *à priori* et en toute rigueur, aucune généralisation à d'autres extraits obtenus par des procédés différents (175).

Ce n'est là qu'une des difficultés de l'évaluation thérapeutique des plantes, ainsi que de leurs toxicités et des interactions qu'elles peuvent provoquer.

La consommation de plantes médicinales par les patients soulève un problème de sécurité des produits selon la source d'approvisionnement. Le pharmacien garantit la sécurité de ses produits via le circuit pharmaceutique. De plus, il y a un réel problème pour les pharmaciens en ce qui concerne l'accès à l'information concernant les plantes médicinales : tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif. Peu d'études sont réalisées, à la fois sur le plan des bénéfices(les effets pharmacologiques des plantes médicinales étant souvent mis en évidence chez l'animal, ce qui n'équivaut pas à une investigation chez l'homme.), et sur le plan des effets indésirables et encore moins des éventuelles interactions avec des traitements médicamenteux concomitants. D'autre part, il semble que le pharmacien ne soit pas suffisamment informé en ce qui concerne la phytothérapie et ne puisse donc pas intervenir en termes de « phytovigilance. »

Le rôle du pharmacien vis-à-vis des plantes médicinales se justifie à deux niveaux :

-Par rapport à l'approvisionnement : le pharmacien assure au patient la sécurité des produits trouvés au sein de son officine et la traçabilité des plantes médicinales qu'il délivre.

-Par rapport à l'utilisation et à la sécurisation de la dispensation : la pharmacie clinique représente un ensemble large de services visant à sécuriser et optimiser l'utilisation des médicaments. Le pharmacien a donc un rôle clé dans l'identification, la gestion, la prévention des interactions médicamenteuses, et ceci est valable aussi avec les plantes médicinales et les médicaments.

Les plantes étudiées dans ce chapitre sont celles pour lesquelles des interactions médicamenteuses ont été recensées dans la littérature et/ou des études cliniques et/ou pour lesquelles des études expérimentales ont été faites en relation avec les cytochromes. Cette présentation détaillée d'interactions plantes médicinales-médicaments n'est donc pas exhaustive. Il est à noter que la limite entre les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques est parfois floue, soit par manque de données, parce que certains mécanismes de ces deux types d'interactions s'additionnent, soit parce que la nature même de l'interaction reste inconnue.

3.2.2.1 L'Echinacée pourpre : Echinacea purpurea

L'Echinacée pourpre est inscrite sur la liste des plantes médicinales, mais ne fait pas l'objet d'une monographie dans la pharmacopée française ou la pharmacopée européenne. Elle est utilisée pour la stimulation des défenses immunitaires et permet une immunomodulation, en prévention et traitement du rhume et des autres infections respiratoires hautes : l'Echinacée semble diminuer, modestement, dans de nombreuses études les symptômes, la sévérité et la durée du rhume (98).

3.2.2.1.1 Modifications pharmacocinétiques

De nombreuses études de pharmacocinétiques ont été réalisées avec *E. purpurea*.

- Effets sur les CYP 2D6, 1A2, 2C9 et 2C19

Des études *in vitro*, n'utilisant pas de substrats témoins suggèrent que E. purpurea ne modifie pas de façon significative l'activité de l'isoenzyme 2D6 et n'a pas ou peu d'effet sur les CYP 1A2, 2C9, et C19 (176) (177). Ces données sont appuyées par des études cliniques. Une étude sur des volontaires sains a évalué les effets de la racine de E. purpurea sur l'activité des isoenzymes du CYP 1A2, 2C9, 2D6, et CYP 3A4 en utilisant comme substrats témoins respectivement la caféine, le tolbutamide, le dextromethorphane et le midazolam. Les résultats de cette étude montrent **une inhibition du CYP 1A2** par E. purpurea mais pas d'action significative sur les CYP 2D6 et 2C9 (178). De même, une autre étude sur des volontaires sains ne montre pas d'effets significatifs de l'Echinacée pourpre sur l'activité des CYP 2D6, 2E1 et 3A4 (179).

- Effets sur le CYP 3A4

Les effets sur le CYP 3A4 sont moins clairs : certains extraits *d'E. pupurea* inhibent le CYP 3A4 de façon modeste à minima alors que d'autres provoquent à la fois une inhibition et une induction du CYP 3A4. Ces différents résultats sont probablement dûs au fait que le CYP 3A est modulé sélectivement **: l'Echinacée pourpre semble inhiber l'activité du CYP3A intestinal et induire le CYP 3A hépatique** (178). Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer ce phénomène : l'inhibition peut être dûe à un constituant qui ne serait pas toujours présent dans les différents extraits (évite l'inhibition hépatique) ; le constituant responsable de l'induction pourrait être rapidement absorbé (évite l'induction intestinale). Par ailleurs, les recherches d'une étude clinique utilisant le midazolam (susbsrat témoin du CYP 3A4) montrent un effet clinique modeste *d'E. pupurea* sur le CYP 3A4 (179) et une autre étude montre que les dérivés de l'acide caféique, les echinacosides et l'acide cinchonique provoquent une inhibition du CYP3A4 (180).

- Effet sur la P-gp

Une étude récente semble montrer une faible inhibition de la glycoprotéine P *in vitro* (98). Cependant aucune autre étude clinique ne vient appuyer ces données.

3.2.2.1.2 Interactions pharmacocinétiques

-*Pour les médicaments métabolisés par le CYP 1A2* : une augmentation des concentrations plasmatiques est observée par inhibition enzymatique.

Cela concernerait par exemple la clozapine, le ropirinol, la tacrine, l'olanzapine, substrats de cette isoenzyme. Il existe des études contradictoires. Comme nous l'avons vu précédemment, une étude sur des volontaires sains utilisant la caféine comme substrat témoin de l'activité du CYP 1A2 montre une diminution de la clairance et une augmentation

de la Tmax, sans modification de la demi-vie, de l'AUC ou de la Cmax de la caféine après ajout d'Echinacée pourpre. Ceci suggère que cette plante pourrait posséder une action inhibitrice sur le CYP 1A2 (178).

Une étude plus récente, également sur sujets sains ne montre pas de différence significative de l'activité du CYP 1A2 par l'Echinacée pourpre (179). L'interaction est donc possible mais d'autres études seraient nécessaires pour pouvoir conclure. Il est à conseiller au patient en cas d'association, une surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage.

-*Pour les médicaments métabolisés par le CYP 3A4 :* on observe une modification des concentrations plasmatiques. Comme nous l'avons vu dans les études précédentes, l'activité du cytochrome 3A4, dans le cas du midazolam est modulée sélectivement par l'Echinacée pourpre qui inhibe son activité intestinale et induit son activité hépatique (178). En théorie, l'Echinacée pourpre pourrait donc modifier les concentrations plasmatiques de médicaments substrats du CYP 3A4 comme la ciclosporine, le diltiazem, l'indinavir, le triazolam… (Voir *annexe n*°2)

Des études récentes semblent cependant démontrer qu'il n'existe pas d'interaction entre l'Echinacée pourpre et les inhibiteurs de protéase qui sont pourtant métabolisés par le CYP 3A4 (181) (182).

L'impact clinique de cette interaction n'est pas encore élucidé. Cependant une interaction théorique reste possible. Il faudrait conseiller au patient, en cas d'association, une surveillance clinique et/ou biologique des signes de sur ou sous dosage.

3.2.2.2 Eleutherocoque : Eleuthereococcus senticosus,

Cette plante, encore appelé le Ginseng sibérien, est inscrite à la pharmacopée européenne. Elle est « traditionnellement utilisée dans les états de fatigue passagers ». Elle est aussi utilisée dans le rhume et les atteintes respiratoires supérieures (183).

3.2.2.2.1 Modifications pharmacocinétiques

- Effet sur les CYP P450

-*Aucun effet n'est observé sur le 3A4 ni sur le 2D6* : es études sur des volontaires sains utilisant des substrats témoins (le dextrométorphane pour le CYP 2D6 et l'alprazolam pour le CYP 3A4) ne montrent pas de modification significative de la pharmacocinétique de ces substrats par E. *senticosus*.

-*E. senticosus provoque une inhibition du 1A2 et 2C9* : des études *in vitro* et *in vivo* montrent une inhibition des CYP 1A2 et 2C9. Des interactions pharmacocinétiques sont donc possibles avec les substrats de ces isoenzymes (184) (185).

- Effet sur la P-gp

Il a été rapporté que cette plante inhiberait de façon non compétitive, la glycoprotéine P. Il a été observé une augmentation de la digoxine, substrat de celle-ci, après addition d'Eleuthérocoque, d'une manière non concentration dépendante (186).

3.2.2.2.2 Interactions pharmacocinétiques : pas de preuve clinique ni expérimentale

-*Pour les médicaments métabolisés par le CYP 1A2 et 2C9 :* une augmentation des concentrations plasmatiques de certains médicaments pourraient être observés. Comme il a été présenté précedemment, des études expérimentales *in vitro* et sur des modèles animaux suggèrent que les extraits de Ginseng sibérien inhibent le CYP 1A2 et le 2C9 (185). Des interactions seraient donc possibles avec les médicaments substrats du CYP 1A2 tels que la clozapine, la fluvoxamine, l'halopéridol, l'imipramine, l'olanzapine, la théophylline, le zomitriptan et pour le CYP 2C9 tels que l'amitriptylline, le diazépam, le vérapamil… (voir *annexe n°*2). Il est conseillé au patient, en cas d'association une surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage.

-*Concernant le digoxine*, le mécanisme d'action de l'interaction avec cette plante n'est pas encore déterminé. Il existe un cas isolé d'augmentation de la digoxinémie suite à la prise de Ginseng sibérien pendant une durée indéterminée chez un patient précédemment stable sous digoxine depuis plus de 10 ans (187). Il a été montré que *Panax ginseng* (Ginseng asiatique), *Panax quinquefolius* (ginseng américain) et *Eleutherococcus senticosus* (Ginseng sibérien) interfèrent avec certains dosages de la digoxine dont les dosages immunologiques par polarisation de fluorescence (FPIA) et les dosages immuno-enzymatiques sur microparticules (MEIA) (98). Le mécanisme de l'interaction reste non élucidé car il est difficile de savoir si l'augmentation de la digoxinémie est dûe à une interaction pharmacocinétique (inhibition de P-gp qui augmenterait l'absorption de la digoxine) ou s'il s'agit d'une interférence avec le dosage de la digoxine qui donnerait de faux résultats. Une autre possibilité serait la contamination du produit par une plante chinoise, *Periploca sepium*, qui contient des glycosides cardiotoniques et qui est connue pour être une falsification du ginseng sibérien (188). Devant ces incertitudes, il est conseillé aux patients, en cas d'association de réaliser une surveillance clinique et/ou biologique des signes de surdosage en digoxine.

3.2.2.3 Ginkgo : Ginkgo biloba

La feuille est inscrite à la pharmacopée française et à la pharmacopée européenne. Le ginkgo entre dans la composition de médicaments vasculoprotecteurs et veinotoniques (183).

3.2.2.3.1 Modifications pharmacocinétiques

- Effets sur les cytochromes

Une étude utilisant l'oméprazole comme substrat témoin de l'activité du CYP 2C19 montre une possible induction de cette isoenzyme par le Ginkgo (189). Par contre, les études *in vitro* sur l'effet du Ginkgo sur le 3A4 sont contradictoires, certaines ne montrant pas d'effets (99), d'autres un effet inhibiteur (190) ou inducteur (177).

- Effets sur la P-gp

Des études récentes montrent une possible inhibition de la P-gp, ce qui pourrait affecter les concentrations de nombreux médicaments (191).

3.2.2.3.2 Interactions pharmacocinétiques

-*Pour les médicaments antiépileptiques* des interactions probables ont été recensées avec le valproate de sodium, la phénytoïne qui provoque une diminution de l'efficacité des antiépileptiques. Plusieurs cas rapportés montrent des crises convulsives chez les patients sous ces deux antiépileptiques associés au Ginkgo (valproate (192), phénytoïne (193)). Le mécanisme probable de l'interaction évoqué serait que les graines de Ginkgo contiennent une neurotoxine (la ginkgotoxine) qui inhibe indirectement l'activité de la glutamate décarboxylase, qui engendrerait une diminution des taux de GABA* qui serait à l'origine des convulsions. L'ingestion d'une grande quantité de graines de Ginkgo seules a également été à l'origine de plusieurs crises convulsives chez une patiente saine (194). Les extraits de Ginkgo ne doivent normalement pas ou peu contenir de ginkgolides. Cependant il est possible que ceux qui ont été ingérés par les patients ayant souffert de convulsions aient été contaminés. Un autre mécanisme de cette interaction est possible : l'induction du CYP 2C19 par le Ginkgo, métabolisant la phénytoïne. L'induction du CYP 2C19 par le Ginkgo a déjà été démontrée dans des études expérimentales avec l'oméprazole (189).

-*Avec le phénobarbital* une interaction théorique est possible aussi. Il a été observé une diminution des concentrations plasmatiques et réduction marquée du temps de sommeil induit par le phénobarbital après ajout de Ginkgo chez le rat (195). Le mécanisme probable de l'interaction serait une induction du CYP 2D6 par cette plante métabolisant le phénobarbital (98).

D'une manière générale, étant donné **que les médicaments antiépileptiques sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, il ne vaut mieux pas associer de médecine complémentaire, notamment les plantes médicinales,** pouvant modifier leurs taux plasmatiques.

-*Pour certains inhibiteurs calciques tels que le diltiazem et la nifédipine*, une interaction est également possible) qui pourrait se traduite par une augmentation marquée des concentrations plasmatiques. Pour le diltiazem une étude animale (rat) a montré le doublement de l'AUC* et de la C_{max} du diltiazem après ajout de Ginkgo *per os*. Ces résultats

n'ont pas été retrouvés après administration en IV* (196). Pour la nifédipine , plusieurs études cliniques sur des volontaires sains montrent une augmentation marquée des taux de nifédipine administrée par voie orale ainsi qu'une augmentation de ses effets indésirables après ajout de Ginkgo (197) (198). Ces interactions seraient dûes à une inhibition du CYP 3A4. Avec la nicardipine : il a été aussi observé une diminution des concentrations et des effets thérapeutiques après ajout de Ginkgo chez le rat, probablement par induction du CYP 3A4 (199).

-*Dans le cas du midazolam*, une benzodiazépine : les études cliniques les plus anciennes n'ont pas révélé d'effets du Ginkgo sur la pharmacocinétique du midazolam, alors que les plus récentes montrent une augmentation de celle-ci (99) et pour d'autres une diminution (200) des concentrations plasmatiques du midazolam après ajout du Ginkgo, sûrement par induction ou inhibition du CYP 3A4. Les études expérimentales sur le CYP 3A4 sont également contradictoires, montrant aussi bien une induction qu'une inhibition de cette isoenzyme (98). D'autres études seraient nécessaires pour pouvoir conclure, mais il semble qu**'il existe bien une interaction de type pharmacocinétique entre le midazolam et le ginkgo.**

-*Pour un inhibiteur de la pompe à protons, l'oméprazole* : l'induction du métabolisme par le ginkgo a été également constaté. Une étude sur sujet sain montre une diminution de l'AUC de l'oméprazole et une augmentation des taux plasmatiques de son métabolite actif après ajout de Ginkgo. (189), probablement par induction du CYP 2C19.

3.2.2.3.3 Interactions mixtes : pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamique

-*Pour l'antidépresseur, la trazodone* : il se produit une augmentation de l'effet pharmacologique de celle-ci, ce qui laisse supposer une interaction de ce médicament avec cette plante probable. Un rapport de cas de coma, chez une patiente atteinte de la maladie d'Alzheimer consommant des extraits de Ginkgo suggère une augmentation de l'effet de la trazodone par cette plante (201). Le mécanisme probable de l'interaction invoqué serait une action directe des flavonoïdes du Ginkgo sur les récepteurs aux BZD* et donc une augmentation de l'activité GABAergique (interaction pharmacodynamique). Le Ginkgo semble également augmenter le métabolisme de la trazodone (Ginkgo : inducteur du CYP 3A4 ?) en son métabolite actif qui agit sur les récepteurs aux BZD et provoque une libération de GABA (cette interactions serait donc pharmacocinétique). Les études de l'effet du Ginkgo sur le CYP 3A4 étant contradictoires, d'autres études sont nécessaires pour pouvoir conclure quant à l'effet de celui-ci sur le CYP 3A4 dans cette interaction (183).

3.2.2.4 Les Ginsengs : Panax ginseng CA meyer et Panax quinquefolius

Le *Panax ginseng* fait l'objet d'une monographie dans la pharmacopée européenne. Il est « traditionnellement utilisé dans les états de fatigue passagère » (98).

3.2.2.4.1 Modifications pharmacocinétiques

- Effets sur les cytochromes P450 :

Des études *in vitro* sur plusieurs extraits de *P. ginseng* et *P.quinquefolius,* mais aussi de leurs **ginsénosides** ont montré qu'ils interféraient avec les CYP P450. Les ginsénosides semblent inhiber le CYP 1A2 (202) et certains de leurs métabolites semblent exercer un effet inhibiteur sur le CYP 3A4 (203). Cependant, des études cliniques utilisant le midazolam comme substrat témoin de l'activité du CYP 3A4, la caféine comme substrat du 1A2 et la chloroxazone comme substrat du 2E1 ne montrent pas d'effets cliniques significatifs de *P. ginseng* sur ces isoenzymes (99). Il n'existe pas d'étude clinique sur *P.quinquefolius.*

- Effet sur le P-gp :

Certains ginsénosides ont montré une possible inhibition de la P-gp *in vitro* (203).

3.2.2.4.2 Interactions pharmacocinétiques

-*Avec la warfarine*, un anticoagulant, on observe une diminution de son effet thérapeutique. Une étude sur des volontaires sains utilisant *P.quinquefolius* associé la warfarine montre une diminution significative de l'INR après deux semaines de prise Ginseng ainsi qu'une diminution du pic plasmatique et de l'AUC de la warfarine (204). Par ailleurs il existe deux rapports de cas de diminution de l'INR chez des patients ayant associé de la warfarine avec du *P.ginseng*. Chez l'un d'entre eux, cette diminution a provoqué une thrombose de prothèse de valve aortique (205). Cependant deux autres études cliniques sur des patients sous warfarine (les uns suite à un remplacement de valve cardiaque (206), et les autres suite à un AVC (207)) ne montrent pas de modification significative de l'INR après ajout de *P.ginseng*. Le mécanisme probable de cette interaction serait que les ginsénosides pourraient augmenter l'activité du CYP 2C9.

-*Concernant les antidiabétiques oraux et l'insuline* : il a été observé une augmentation du risque d'hypoglycémie, l'interaction pharmacocinétique de ceux-ci avec le Ginseng serait donc probable. Plusieurs études montrent une amélioration de la glycémie que ce soit chez les sujets sains, des diabétiques de type 1 ou 2 après prise de ginseng aussi bien avec *P.ginseng* et *P.quinquefolius* (208). Au niveau des preuves expérimentales, les effets hypoglycémiants de *P.ginseng* et *P.quinquefolius* ont également été démontrés dans plusieurs études animales et *in vitro*. De récentes études *in vitro* sur l'effet des ginsénosides montrent d'une part un ralentissement de l'évolution du diabète de type 2 par protection des cellules béta pancréatiques et d'autre part, une **amélioration de l'expression des PPARsγ** et du métabolisme lipidique (209) (210). Devant toutes ces études, il serait judicieux de conseiller au patient diabétique, an cas d'association, une surveillance clinique des signes d'hypoglycémie et une surveillance étroite de la glycémie.

3.2.2.4.3 Interactions mixtes : pharmacodynamiques et pharmacocinétiques

L'imatinib, un inhibiteur de la protéine tyrosine kinase favorise une augmentation de l'hépatotoxicité. Il existe un cas rapporté d'hépatite aigüe induite par l'imatinib après une consommation importante de *P.ginseng* chez un patient souffrant de leucémie myéloïde chronique. Il n'existe à l'heure actuelle aucune preuve expérimentale. Le mécanisme invoqué de cette interaction serait une addition des effets hépatotoxiques (interaction pharmacodynamique) et une inhibition enzymatique du CYP 3A4, première enzyme impliquée dans le métabolisme de l'imatinib (interaction pharmacocinétique) (98). Par mesure de précaution, il faudrait conseiller au patient d'éviter l'association.

3.2.2.5 Le réglisse : Glycyrrhiza glabra

La racine est inscrite à la pharmacopée européenne. Elle est « traditionnellement utilisée dans le traitement des troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, flatulences » par voie orale, et « traditionnellement utilisée par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou pharynx (183). »

3.2.2.5.1 Modifications pharmacocinétiques

- effets sur les CYP P450 :

La consommation prolongée d'extrait de réglisse ou de **glycyrrhizine semble induire de façon significative les CYP 3A4** et, dans une moindre mesure le 1A2 et 2C9 intestinaux chez la souris. Il semble que la glycyrrhizine soit la molécule responsable de cet effet (211) (212).

3.2.2.5.2 Interactions pharmacocinétiques aucune recensée à l'heure actuelle.

3.2.2.6 Harpagophytum : Harpagophytum procumbens

La racine tubérisée et séchée est inscrite à la pharmacopée européenne. Cette plante est « traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures (183) ». *In vitro*, l'harpagoside bloquerait la biosynthèse des eicosanoïdes en inhibant aussi bien la cyclo-oxygénase que la lipoxygénase, ce qui justifie son action anti-inflammatoire (213) (98).

3.2.2.6.1 Modifications de la pharmacocinétique

- Effets sur les cytochromes P450 :

L'Harpagophytum est un inhibiteur des sous unités 3A4, 2C8, 2C9 et 2C19 du CYP P450 (98).

- Effets sur la glycoprotéine P

Les flavonoïdes présents dans l'Harpagophytum modulent l'activité de la glycoprotéine P en se liant directement au site de liaison de l'ATP. Ils peuvent également interagir avec le site de liaison des stéroïdes par un mécanisme de compétition (214).

3.2.2.6.2 Interactions pharmacocinétiques

Par mesure de précaution, il est conseillé au patient prenant des médicaments métabolisés par les CYP 3A4, 2C9 et 2C19 d'éviter l'association avec l'Harpagophytum, en attendant des études cliniques et/ou expérimentales.

Il a été observé avec les antiarythmiques, une diminution de leur l'activité par diminution de leur absorption (215).

3.2.2.7 Récapitulatif des interactions plantes-médicaments dépendantes des CYP P450 recensées à l'heure actuelle

Le *tableau n°*16, non exhaustif, récapitule les interactions plantes-médicaments dépendantes des CYP P450, selon des cas rapportées isolés ou non et de données existantes dans la littérature (voir *annexe n°*9 récapitulant les diverses interactions médicamenteuses rencontrées avec les plantes médicinales).

Plantes		Molécule (s) et/ou médicaments concerné (e) (s)	Type d'interaction enzymatique	Cytochromes P450 impliqués
Nom français	**Nom latin**			
Armoise[13] (216)	Artemisia annua L.	oméprazole	induction	2C19
Caféiers (217)	Coffea arabica L. et Coffea canephora PIERRE EX FRÖHNER	clozapine théophylline	inhibition	1A2
Coptis (baies)[14] (218)	Coptis chinensis Franch.	ciclosporine	inhibition	3A4
Echinacée pourpre (racines) (178)	Echinacea purpurea L.	midazolam	induction	3A4 hépatique
		caféine	inhibition	3A4 intestinal
Epine-vinette (baies) (218)	Berberis Vulgaris L.	ciclosporine	inhibition	3A4
Eucalyptus (feuilles) (98)	Eucalytptus globulus Labill	amidopyrine	induction	inconnu
Ginkgo (feuilles)	Ginkgo biloba L.	midazolam (99) (200)	Induction, inhibition ?	3A4
		nifédipine (197) (198)	inhibition	3A4

[13] Molécule responsable : artémisinine (= lactone sesquiterpénique)
[14] Plantes contenant de la berbérine responsable de l'inhibition du CYP 3A4 : Coptis, épine-vinette, hydraste du Canada, Mahonia à feuilles de houx

		oméprazole (189)	Induction	2C19
		trazodone (201)	induction	3A4
Ginseng (204)	Panax ginseng C.A. Mey.	nifédipine (racine et feuille) (197)	inhibition	3A4
		warfarine (racine)	induction	2C9
Guarana (217)	Paulina cupana KUNTH	clozapine	inhibition	1A2
Hydraste du Canada (218)	Hydrastis Canadensis L.	ciclosporine	inhibition	3A4
Kolatier (217)	Cola nitida VENT	clozapine	inhibition	1A2
Mahonia à feuilles de houx (racines) (218)	Mahonia aquifolium Nutt.	ciclosporine	inhibition	3A4
Maté (217)	Ilex paraguariensis	clozapine	inhibition	1A2
Millepertuis perforé	Hypericum perforatum L.	voir partie détaillée 3.2.1	Induction enzymatique	
Théier (217)	Camellia sinensis L.	clozapine	inhibition	1A2

Tableau 16 : interactions plantes médicinales-médicaments CYP P450 dépendantes.

3.2.2.8 Discussion

Lors de la réalisation de cette partie, cette étude réalisée portant sur les interactions plantes médicinales-médicaments soulèvent quelques problèmes. **Le manque de données pour certaines plantes en représente la principale limite.** Si de nombreuses informations sont disponibles pour des plantes très étudiées comme le millepertuis, il existe un manque certain d'études pour d'autres. Ce manque d'information peut s'expliquer par un désintérêt des chercheurs vis-à-vis des plantes. Un biais existe également au niveau de la méthodologie utilisée dans les différentes études. La plupart des études sur les interactions entre plantes et médicaments ne sont réalisées que sur de petits effectifs de volontaires sains. Il faut alors se demander si une extrapolation au niveau de la population totale de sujets malades est possible. Par ailleurs, certaines études ne s'intéressent qu'aux effets à court terme d'une administration parfois unique de plantes, ce qui ne reflète pas toujours les effets d'une administration quotidienne et pourrait expliquer les résultats contradictoires trouvés par d'autres études à doses multiples et sur plusieurs jours. Les effets sur l'organisme ne sont pas toujours identiques selon que l'administration soit faite à court ou long terme. De plus, les doses administrées sont rarement précisées. Les mécanismes d'interaction ne sont pas toujours clairement définis et peuvent être multiples.

Un certain nombre d'interactions recensées dans la littérature ne sont pas confirmées par des études cliniques et ne sont que théoriques ou démontrées par des expérimentations animales ou in vitro, ce qui met en évidence le problème de l'extrapolation *in vivo*/*in vitro* et animal/homme. Le principal biais au niveau de l'étude des interactions pharmacocinétiques dépendantes des cytochromes P450, réside aussi dans la variabilité interindividuelle par le

polymorphisme génétique de ceux-ci. Il en est de même pour la P-gp. Ceci pourrait expliquer aussi certaines données contradictoires. **Le manque de reproductibilité peut également s'expliquer par la différence de nature et de composition des différents extraits utilisés.**

3.2.2.9 Conclusion : le rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien officinal d'aujourd'hui, dans son rôle de professionnel de santé de proximité et grâce à ses connaissances sur le fonctionnement des médicaments, a l'opportunité de jouer un rôle clé dans la prise en charge du patient consommant ou ayant l'intention de consommer des produits à base de plantes. Toute la problématique des produits de phytothérapie en vente libre se situe au niveau de la communication entre patients utilisateurs de plantes médicinales et professionnels de santé. Car, si de plus en plus de patients ont recours à des médecines alternatives en complément (MCA) de la médecine traditionnelle, c'est le plus souvent sans en avertir les professionnels de santé, ce qui augmente considérablement le risque d'interactions. Le problème se pose d'autant plus que ce manque de communication concerne souvent des patients souffrant de pathologies chroniques qui recherchent des conseils auprès d'herboristes, et qui prennent en plus, de nombreux médicaments susceptibles d'occasionner des interactions pouvant être graves entre plantes et médicaments (219). La consommation mondiale de médecines alternatives et complémentaires (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie) ne cesse d'augmenter et semble toucher tout particulièrement les individus souffrant de pathologies chroniques (220), souvent poly-médicamentés et donc plus à risque de subir des interactions. Dans une étude canadienne sur des patients utilisant des MCA, la raison la plus fréquemment évoquée pour leur utilisation est que ce type de médecine permet aux patients de jouer un rôle plus actif dans leur santé (221). Par ailleurs, 40% des répondants ont dit utiliser des MCA car ils ont des problèmes de communication avec leurs médecins traitants et environ 2/3 des répondants ont rapporté que la médecine conventionnelle n'était pas assez efficace pour leurs problèmes de santé, qu'ils étaient désespérés et étaient prêts à essayer n'importe quoi. La majorité de ces personnes les utilisent en complément de la médecine traditionnelle et non en alternative (222) (223) (224).

Le pharmacien d'officine est donc de plus en plus susceptible de se retrouver face à des patients consommant des plantes médicinales ou autres MCA. En tant qu'acteur de santé de proximité il a également un rôle central dans cette problématique, en engageant la discussion sur la consommation de ces produits, car cibler les patients consommant ou susceptibles de consommer des MCA et comprendre les raisons pour lesquelles ils les consomment est une première étape vers la communication avec le patient. Le pharmacien d'aujourd'hui se doit donc d'avoir des connaissances sur les différentes thérapies pouvant exister, ceci grâce à sa formation initiale ou continue. Un des problèmes auquel le pharmacien se retrouve confronté dans sa pratique courante repose sur les problèmes d'étiquetage, d'identification, de falsification ou de contamination de produits à base de plantes. L'étiquetage de ces produits peut parfois ne pas refléter le contenu exact, et des interactions ou des effets indésirables attribués aux plantes peuvent être, en fait, dûs à des

plantes mal identifiées, mal étiquetées, ou à la présence additionnelle de médicaments classiques ou de métaux lourds. **L'approvisionnement des produits à base de plantes est donc un point clé de la sécurisation du patient**, c'est pourquoi le pharmacien d'officine se doit de connaître les possibles malfaçons et de contrôler les produits qu'il vend et doit, dans le cas de sous-traitance de préparation de produits à base de plantes être sûr de ses fournisseurs et prestataires de services**. Il a également un rôle d'avertissement des patients quant à leur approvisionnement dans un réseau autre que le réseau pharmaceutique**. Il se pose encore un autre problème : l'accès à la phytothérapie en dehors du circuit pharmaceutique. Avec le développement des accès à Internet, de plus en plus de patients se tournent vers ce nouveau circuit de distribution et les problèmes qu'il impliquent que ce soit en terme de qualité des plantes, mais aussi de dosage, falsification et présence d'impuretés.

Il faut soulever le problème de l'accès par le pharmacien à l'historique médicamenteux du patient, qu'il s'agisse de médicament sur ordonnance, de médicaments de médication familiale (médicaments en vente libre) ou de produit à base de plantes. Ce problème est en partie résolu par l'accès au dossier pharmaceutique, ceci à condition que le pharmacien pense à l'alimenter pour des ventes de produits OTC*.

La question de l'observance du patient face à un traitement médicamenteux au long cours alors qu'il consomme par ailleurs des médecines dites « douces » peut se poser. Il faut bien garder à l'esprit que si la phytothérapie n'est pas toujours à l'origine d'une interaction avec le traitement conventionnel, elle peut également modifier l'observance du patient pour son traitement habituel et ainsi conduire à une diminution de l'efficacité thérapeutique (225). Une étude réalisée en 2007 au département des urgences d'un hôpital indien semble montrer que le nombre d'admissions liées à la non observance d'un traitement chronique est plus élevé chez les utilisateurs de MCA que les autres (226).

3.3 Interactions médicaments-substances psychoactives et additives : le rôle des CYP P450

3.3.1 Tabac

INTRODUCTION

Le pouvoir cancérigène du tabac n'est pas le seul danger pour la santé. De nombreux composants de la fumée du tabac entraînent des modifications pharmacocinétiques et parfois pharmacodynamiques des médicaments pris par les fumeurs. La fumée de tabac a la capacité de modifier la disponibilité de certaines molécules. Depuis 1967, date de la première étude publiée sur les modifications des effets hémodynamiques du propranolol chez les fumeurs, l'observation de ces interactions fait régulièrement l'objet de publications. L'effet du tabac a été évalué pour environ 60 médicaments. Ce sujet a beaucoup été étudié. Aujourd'hui les mécanismes sont mieux connus, bien qu'il reste certains phénomènes à identifier et à éclaircir.

Les mécanismes par lesquels la fumée de tabac induit une variation de l'efficacité voire même une toxicité des médicaments, sont de natures divers et variés. Ils sont divisés en deux groupes : les interactions médicaments-tabac d'ordre pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. La plupart des interactions médicamenteuses avec le tabac sont pharmacocinétiques et dûes à l'induction des cytochromes P450 hépatiques. Lors d'une consommation de plus de 20 cigarettes par jour, on peut s'attendre à des effets cliniquement significatifs (227). Nous insisterons dans cette partie que sur les interactions pharmacocinétiques, plus particulièrement celles faisant intervenir les cytochromes P450 et décrirons très brièvement les interactions pharmacodynamiques.

3.3.1.1 Composants du tabac et modifications pharmacocinétiques

La fumée de cigarette est composée :

- A 95% d'une phase gazeuse contenant plus de cinq cents composés parmi lesquels : le monoxyde de carbone, le dioxyde de carbone, l'acide cyanhydrique, des oxydes nitriques, le benzène et l'ammoniac (228).
- A 5% d'une phase particulaire comportant plus de 3500 composés. Elle est constituée de composés hydrosolubles : nicotine et autres alcaloïdes, ainsi qu'une phase liposoluble ou goudron contenant en particulier des substances pro-carcinogènes comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques, des N-nitrosamines, des amines aromatiques et des métaux lourds (Cd, Pb, Ni, Cr, As…) (229).

Au cours de l'inhalation, une partie des composants de la fumée de tabac est absorbée et se retrouve dans la circulation générale jusqu'au foie, lieu de prédilection pour le métabolisme des médicaments. Ces différents composants vont interagir avec les médicaments pris par les patients fumeurs, principalement par induction enzymatique des cytochromes P450 ou par augmentation de la glucuronoconjugaison.

3.3.1.1.1 HAP* (Hydrocarbures polycycliques aromatiques)

Les effets des HAP débutent 3 à 6 heures après leur absorption. La durée de leurs effets est de 24h maximum.

- *Leurs rôles dans le potentiel cancérigène du tabac :*

La combustion incomplète de la matière organique de la cigarette conduit à la formation d'hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) impliqués directement dans le pouvoir cancérigène du tabac. Zevin *et al* ont séparé une portion neutre de fumée condensée de cigarette et une fraction enrichie d'HAP ; la portion enrichie d'HAP était seulement de 0.4% du poids de cette portion neutre, mais cette faible fraction entre pour quasiment dans tout le potentiel cancérigène (227). L'hydroxycarbone hydroxylase, parfois appelée benzopyrène hydroxylase, est une enzyme oxydase à fonctions multiples retrouvée dans les tissus humains et animaux. L'activité de cette enzyme dans beaucoup de tissus est fortement touchée par une grande variété de composés présents dans la fumée de tabac, incluant les HAP. Elle intervient dans la biotransformation de nombreux carcinogènes**. L'induction enzymatique de cette hydroxylase est dûe à l'augmentation d'activité des cytochromes P450** (227)**.**

- *Leurs rôles dans l'induction enzymatique*

Il s'agit notamment du benzopyrène, de l'anthracène, du phénanthrène, qui favorisent l'induction enzymatique des cytochromes P450 1A1, 1A2, 2E1 et 2D6 et certaines glucuronosyl-transférases en se fixant sur le récepteur Ah (AhR) (voir chapitre 2 : les

récepteurs nucléaires). Ce complexe migre ensuite vers le noyau cellulaire et stimule la production de CYP. La majeure partie de ces inductions enzymatiques de médicaments produites par la fumée de tabac a lieu dans le foie.

Les HAP produisent une augmentation d'une forme modifiée du cytochrome P450, appelée cytochrome P 448 ou P1 450. Ces deux cytochromes, P450 et P448 ont des affinités différentes sur certains substrats. On peut donc s'attendre, dans la mesure où les HAP constituent les inducteurs enzymatiques principaux dans la fumée de tabac, à ce que seules, les molécules médicamenteuses utilisant une telle voie métabolique soient affectées par la cigarette. Il ya une corrélation entre la fumée du tabac et l'augmentation de l'activité de l'hydroxycarbone hydroxylase ainsi que la biotransformation de certaines substances actives qui partagent le système oxydatif P 450 et P 448. L'augmentation de la biotransformation de certaines substances par les cytochromes P1 450 et P448 du système oxydatif semble certes en corrélation avec la consommation de tabac mais aussi avec l'augmentation de l'hydroxycarbone hydroxylase induite par ces mêmes cytochromes. L'activité de l'hydroxycarbone hydroxylase présente une grande variabilité interindividuelle. De cette variabilité ressortent 3 catégories de personnes : les sujets avec inductions rapides, avec inductions moyennes et avec inductions lentes. De plus le nombre de cigarettes, l'environnement dans lequel se trouve le fumeur, l'âge, l'état de santé général semblent jouer un rôle dans la variabilité de l'induction enzymatique (230).

Les HAP induisent ainsi une modification du métabolisme de divers médicaments par induction enzymatique et/ou la production de substances carcinogènes *via* l'hydroxycarbone hydroxylase.

- Le cytochrome P450 1A1

Chez l'homme, il n'est pas présent au niveau du foie mais au niveau du poumon et du placenta. Il est retrouvé de façon significative chez les fumeurs (<30 paquets par an) et est indétectable chez les non-fumeurs sans pouvoir établir de relation claire entre l'induction et le nombre cumulé de cigarettes. Ce cytochrome n'a pas d'impact dans les interactions tabac-médicaments car il ne métabolise aucun médicament.

- Le Cytochrome P450 1A2

Cette enzyme présente au niveau hépatique intervient dans les phénomènes de N-méthylation ou N-oxydation. Par contre il pourrait exister une différence sur le phénomène d'induction entre les différents types de cigarettes (brunes ou blondes).

- Les cytochromes P450 2E1 et 2D6

Se référer à la *partie 2* pour plus de détails.

- L'uridine 5'diphosphate (UDP)-glucuronyltransférase

Il semblerait que les HAP agissent également sur les enzymes du systéme Uridine-5'-Diphosphate (UDP)-Glucuronyltransférases. Une augmentation de la glucuronidation a été retrouvée chez les fumeurs pour la mexilétine, propranolol et la codéine (227).

3.3.1.1.2 La nicotine

La nicotine est en partie responsable de la dépendance tabagique.

- *Métabolisme*

Son absorption est proche de 100% et est très rapide chez le fumeur. Elle atteint le cerveau en seulement 10 à 20 secondes après inhalation. Sa concentration plasmatique décline rapidement. La nicotine est principalement métabolisée au niveau hépatique par le cytochrome P450 2A6 en cotinine via une C-oxydation à 70-80%, et à 4% en nicotine N-oxyde. Ce métabolisme est auto-inductible, ceci expliquant la tolérance à la nicotine chez les fumeurs. Le tabagisme augmente le métabolisme de la nicotine, ce qui contribue à son inactivation. Ainsi le taux de nicotine retrouvé dans les urines après inhalation, passe de 55% à 70% chez les non fumeurs et seulement de 25 à 50% chez les fumeurs (231).

- *Action physiologique de la nicotine :*

Elle se fixe au récepteur nicotinique cholinergique que l'on trouve dans le cerveau principalement. L'activation du récepteur nicotinique libère des neurotransmetteurs incluant l'acétylcholine, noradrénaline, dopamine, sérotonine, Béta-endorphine, glutamate et autres. La dépendance à la nicotine est fortement corrélée à la libération de dopamine, mais la libération d'autres neurotransmetteurs y contribuent certainement. Il a été montré qu'une exposition prolongée à la nicotine est associée à une augmentation du nombre de récepteurs nicotiniques (232).

- *Modifications pharmacocinétiques*

Il a été démontré que la nicotine a un effet inducteur sur les Cytochromes 2B1/2B2, 2A1/2A2. Une absorption de 0.5mg/kg/jour de nicotine chez l'homme, est suffisante pour entraîner des modifications d'activité de certains médicaments, par ce mécanisme d'induction enzymatique. C'est la cas pour le métabolisme du méprobamate et de l'éthylmorphine qui est accéléré par l'administration de nicotine (230).

Elle possèderait aussi un rôle d'inhibiteur du cytochrome P450 2E1, comme l'a montré l'étude réalisée par Van-Vleet *et al*, bien que son activité soit modeste par rapport à d'autres composants de la fumée de tabac (231).

Néanmoins, ces modifications pharmacocinétiques dûes à la nicotine semblent relativement mineures comparativement à ses effets pharmacologiques propres (non développés dans cette partie) qui sont responsables des interactions pharmacodynamiques.

- *Conclusion*

La nicotine est responsable principalement des interactions pharmacodynamiques. Son rôle dans les interactions pharmacocinétiques avec les médicaments est mineur.

3.3.1.1.3 Le monoxyde de carbone

L'affinité du monoxyde de carbone pour l'hémoglobine est 200 fois supérieure que celle de l'oxygène. Ainsi, le taux d'hémoglobine capable de se combiner avec l'oxygène est considérablement diminué. Dès lors, il devient très difficile, pour les tissus, d'extraire l'oxygène de l'hémoglobine. Le monoxyde de carbone se combine aussi avec les cytochromes oxydases, la myoglobine et inactivent les enzymes mitochondriales du muscle. Il en résulte une diminution du transport intracellulaire de l'oxygène et un effet ionotrope négatif. Ces mécanismes conduisent à une hypoxie tissulaire que l'organisme compense par une augmentation d'érythrocytes, aboutissant ainsi à une viscosité plus importante du sang.

L'effet inhibiteur de celui-ci sur les cytochromes est bien connu *in vitro*. C'est un effet dose-dépendant, direct (plus que par effet d'hypoxie sur les tissus) et sélectif : plus la concentration en CO est haute, plus l'inhibition est prononcée. *In vitro*, il a été mis en évidence un effet sur le cytochrome 2D6, qui nécessite des concentrations très élevées en monoxyde de carbone (230).

3.3.1.1.4 Les métaux lourds

On retrouve à l'état de traces des métaux tels que le cadmium, le radium 226, le plomb, le bismuth, le polonium. Ils présentent un intérêt sur le plan toxicologique.

Le cadmium a été le plus étudié. Il serait inhibiteur enzymatique du cytochrome P450 2E1. Cependant, les doses de cadmium employées dans ces études excédaient de loin celles accumulées par le fumeur. Il n'est pas évident à l'heure actuelle de dire que le cadmium accumulé chez le fumeur affecte le métabolisme enzymatique (230).

3.3.1.1.5 Les cyanures

Leur détermination est utilisée comme marqueurs de l'imprégnation tabagique. Cependant les réactions de biotransformation des médicaments ne semblent que peu touchées par la présence d'acide cyanhydrique, en dépit de la fixation de cet acide sur l'hème des protéines (227).

3.3.1.1.6 Les pesticides

Il y a approximativement 100 différents composés chimiques recommandés pour traiter et protéger les plants de tabac contre les maladies et les nuisibles. On peut donc s'attendre à

retrouver leurs traces dans les cigarettes. Le DDT, un pesticide halogéné utilisé jusqu'en 1970 entraîne généralement une stimulation des biotransformations des médicaments, alors qu'à l'inverse, les insecticides organophospohorés conduisent à une inhibition des réactions microsomiales hépatiques au niveau des CYP P450. Les effets à long terme de tous ces produits sont encore mal connus, bien que certains d'entre eux, tels que les organochlorés se soient montrés tératogènes et carcinogènes (227).

3.3.1.1.7 Résumé

Les interactions entre composants du tabac et médicaments sont complexes et mettent en jeu des mécanismes parfois contradictoires (inhibition par métaux lourds et monoxyde de carbone et induction par nicotine, HAP).

On peut toutefois dire que le phénomène principal, source d'interactions médicamenteuses de type pharmacocinétiques, est l'effet inducteur des HAP sur les CYP 450 1A2, 2D6 et 2E1. Il existe un polymorphisme d'origine génétique sur ceux-ci, avec l'existence de métaboliseurs lents, rapides ou ultra-rapides, ce qui entraîne de nombreuses variations interindividuelles dans les interactions tabac-médicaments. Ainsi un métaboliseur initialement lent qui fume, peut devenir un métaboliseur rapide, et un métaboliseur initialement rapide, un ultra-rapide.

Ces effets métaboliques apparaissent en plusieurs semaines et disparaissent progressivement après l'arrêt du tabac.

Cet effet inducteur ne se retrouve pas avec les substituts nicotiniques car les composants de la fumée du tabac n'y sont pas présents.

3.3.1.2 Interactions médicaments-composants du tabac Cytochromes P450 dépendantes

L'effet prédominant de la fumée de tabac est l'induction enzymatique hépatique des CYP 450 1A1, 1A2, et 2E1. La spécificité des HAP sur certains cytochromes laissent pressentir l'existence d'interactions médicamenteuses en fonction des voies métaboliques empruntées par les molécules concernées : accélération du métabolisme hépatique et diminution de l'efficacité, ou plus exceptionnellement production de substances toxiques carcinogènes.

La plupart des interactions entre tabac et médicaments ne nécessitent pas d'adaptation de la conduite thérapeutique. Toutefois, pour certains d'entre eux, il est nécessaire d'adapter les posologies ou les rythmes d'administration, surtout lorsque la marge thérapeutique est étroite.

Sans pouvoir définir avec précision le mécanisme en cause dans certains cas, il a été constaté une variation des taux sériques pour certains traitements.

3.3.1.2.1 Tabac et théophylline

C'est une interaction bien documentée. La théophylline est métabolisée en grande partie par le foie. Seulement 10% de la dose absorbée sont éliminés sous forme inchangée dans les urines. En raison de son effet inducteur enzymatique sur le CYP 1A2 par l'intermédiaire des HAP, le tabac accélère le métabolisme de la théophylline. La durée d'action de la théophylline, chez le fumeur, est une et demi fois inférieure à celle des non fumeurs. La variation des paramètres pharmacocinétiques de la théophylline devrait induire une adaptation de la posologie chez les fumeurs. Il a été mis en évidence que l'incidence du tabac sur le métabolisme de la théophylline est plus prononcée chez le jeune fumeur, que chez le fumeur plus âgé. Une des explications est que le système enzymatique hépatique a des capacités réduites chez les personnes âgées. La métabolisation de cette molécule étant plus grande, une augmentation des doses sera nécessaire. **La posologie peut être de 30 à 50% plus élevée chez les fumeurs** (les jeunes fumeurs nécessitent de doubler la posologie de la théophylline) (233). Il est notable de constater que l'augmentation de la clairance de la théophylline, chez les fumeurs passifs, est comparable à celle retrouvée chez les fumeurs actifs. **Les fumeurs passifs seraient exposés de façon identique aux composants responsables de l'induction métabolique**. Cette constatation renforce l'idée que les principaux composants responsables des modifications du métabolisme se trouveraient dans la fumée de tabac et non pas dans le tabac à mâcher ou à priser (234).

A l'inverse, le sevrage tabagique brutal s'accompagne d'une accumulation de la théophylline par diminution de l'activation du métabolisme, avec risque de surdosage. Le délai de retour à la normale peut varier selon les individus et le type de tabagisme, de quelques jours à plus de trois mois (235). En raison de la marge thérapeutique étroite de la théophylline et des grandes variabilités interindividuelles, il est recommandé de réaliser une théophyllinémie 7 à 15 jours après l'arrêt de la consommation du tabac. Néanmoins pour la plupart des auteurs, les changements de clairance de la théophylline ne sont ni rapides, ni importants dans le temps, après l'arrêt de la consommation cigarettes. Des réductions de posologie de la théophylline ne seraient donc pas nécessaires (236).

Les contraceptifs oraux et le tabac ont des effets opposés sur la clairance de la théophylline. Le tabac augmente son métabolisme *via* les HAP tandis que l'utilisation chronique de contraceptifs oraux inhiberait celui-ci. L'inhibition du métabolisme par l'utilisation chronique des contraceptifs oraux serait dûe à une inhibition spécifique des voies d'oxydation par l'intermédiaire d'apoprotéines cytochromiques. Ces deux mécanismes se compensent selon Gardner *et al* (237).

La consommation de caféine associée à celle du tabac induirait un mécanisme d'induction du CYP 1A2, métabolisant la théophylline (238).

En conclusion, on peut dire qu'il n'y a pas de risques toxiques pour le fumeur, sauf un risque de sous dosage, mais pour celui qui arrête de fumer, cela peut provoquer une diminution de l'activation du métabolisme, avec risque de surdosage. Les articles sont discordants sur le

délai de retour à la normale du métabolisme de la théophylline, qui varie selon les individus et le type de tabagisme, de quelques jours à plus de trois mois.

3.3.1.2.2 Tabac et psychotropes

Les interactions entre tabac et les psychotropes ont été assez fréquemment décrites. Elles sont essentiellement d'ordre pharmacocinétique et mettent en jeu prioritairement le CYP1A2, et de moindre façon, le 2D6. Les fumeurs traités par benzodiazépines, chlorpromazine, relatent moins d'effets secondaires (somnolence, vertige, hypotension orthostatique) que les non fumeurs. L'influence du tabac sur la pharmacocinétique de ces médicaments ne semble pas seule en cause. C'est aussi le rôle psychostimulant du tabac qui entraînerait une réduction des effets secondaires (230).

- Tabac et neuroleptiques

La prévalence de fumeurs chez les schizophrènes est très élevée. Il apparaît que les fumeurs schizophrènes subissent plus d'hospitalisations que les non fumeurs par diminution de l'efficacité du traitement associé au tabac. De plus, Salokangas *et al*, ont comparé les effets de l'âge, du sexe et du tabac sur les doses journalières d'antipsychotiques. Le sexe seul n'est pas significatif, mais les interactions entre le sexe, l'âge et le tabac sont significatives. Chez les femmes non fumeuses, la dose journalière de neuroleptiques se réduit avec l'âge tandis que la dose chez les fumeuses augmente (239). Ceci peut s'expliquer pour différentes raisons, l'une d'entre elles étant que la nicotine permettrait d'atténuer les effets secondaires des neuroleptiques.

-D'un point de vue pharmacodynamique, les effets sédatifs et l'hypotension orthostatique induite par les neuroleptiques sont atténués chez les fumeurs, probablement en raison de l'activité stimulante de la nicotine. L'augmentation de la libération de dopamine, dans le système nigro-strié, sous l'action de la nicotine, a une influence sur les troubles extrapyramidaux induits par neuroleptiques. Ainsi, cette libération de dopamine et/ou l'augmentation du métabolisme enzymatique hépatique des neuroleptiques dûe au tabac, nécessite une augmentation des doses de ces produits, car elle nuit à la pleine efficacité du traitement visant justement à réduire la concentration de dopamine dans la fente synaptique (235).

-L'autre raison de ce constat est d'ordre pharmacocinétique. Les CYP 1A2, 2D6, 3A4 sont les principales enzymes de détoxification des antipsychotiques. Le CYP 3A4 n'est pas inductible par la fumée de cigarette. Il n'entre donc pas en jeu dans cette interaction. La pharmacocinétique de la plupart des molécules étudiées (chlorpromazine, fluphénazine, halopéridol, clozapine et olanzapine) montre une diminution des concentrations plasmatiques (ainsi qu'une augmentation de la clairance) au cours du tabagisme chronique, qui peuvent s'accompagner d'une diminution de l'efficacité (240).

Stimmel *et al*, ont rapporté le cas d'un patient âgé de 25 ans ayant une schizophrénie contrôlée par chlorpromazine, déclarant des effets secondaires sévères après la cessation de

tabac, ainsi qu'une augmentation de sa concentration plasmatique de chlorpromazine. Cette concentration allait de 10 mg/l pendant la consommation de tabac, à 106mg/L après une semaine d'arrêt du tabac (240). Cette interaction a été confirmée par d'autres études.

Pour la clozapine, métabolisée par de nombreuses isoenzymes du CYP P450, dont le CYP 1A2, plusieurs études montrent qu'il faut augmenter la posologie de 1.5 à 2 en 2 à 4 semaines chez les fumeurs car la concentration de clozapine est beaucoup plus faible chez les fumeurs que chez les non fumeurs. En cas de sevrage tabagique et en raison de la marge thérapeutique étroite et des effets indésirables dose-dépendants, il faudra diminuer d'autant la posologie (241) (242) (243). Cependant, il reste un « mystère », car les études retrouvent une concentration de clozapine plus basse chez les fumeurs, mais aussi pour la concentration de ses métabolites. Il se peut donc que le métabolisme des métabolites soit aussi induit par la fumée de tabac.

Pour l'olanzapine, métabolisée par le CYP1A2 majoritairement, et par le CYP 2D6 minoritairement, quelques études montrent qu'il faut majorer les posologies de 40% environ chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (244).

Des variables comme l'âge, le sexe, le type de métaboliseurs doivent également être pris en compte dans le métabolisme des psychotropes (245).

- Tabac et benzodiazépines (hors zopiclone et zolpidem)

Il semblerait qu'il y ait une relation entre les troubles de l'anxiété et la cigarette. Les fumeurs rapportent que la nicotine réduit les symptômes anxieux.

Les effets de la fumée de tabac sur le métabolisme des benzodiazépines (alprazolam, diazépam, lorazépam, nordiazépam, oxazépam), sont négligeables et pas encore entièrement établis. Par contre les études épidémiologiques ont montré que la consommation de tabac diminuait l'efficacité des benzodiazépines en termes de sédation chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, comme pour les neuroleptiques. Cet effet est proportionnel au nombre de cigarettes fumées par jour et peut nécessiter une augmentation de la posologie (236).

Bien que les études diffèrent dans leurs résultats, il est probable que l'action de la fumée de cigarette se fasse plus par excitation du système nerveux que par accélération du métabolisme. D'autres études seront nécessaires pour évaluer plus clairement l'impact de la fumée de cigarette sur le métabolisme des BZD. Un ajustement thérapeutique du dosage entre fumeurs et non fumeurs ne serait pas nécessaire (246).

- Tabac et antidépresseurs
    - Antidépresseurs tricycliques

Le profil métabolique des antidépresseurs tricycliques a révélé une implication complexe des isoenzymes CYP. Ceux-ci peuvent être métabolisés en un métabolite actif par de multiples isoenzymes CYP, lui-même métabolisé par d'autres isoenzymes CYP. Les antidépresseurs tricycliques (nortryptilline, amitryptilline, imipramine, clomipramine) sont métabolisés par le CYP 2D6 inactivé par le monoxyde de carbone. La concentration à l'équilibre semble plus basse chez les fumeurs que les non fumeurs. Par exemple, l'amotriptyline est convertie en nortriptyline via le CYP 1A2, 3A4, 2C19, elle-même métabolisée en son hydroxy-métabolite par le CYP2D6. Mais en raison d'une marge thérapeutique plus ou moins large, les conséquences cliniques sont peu visibles et ne nécessitent pas d'adaptation de posologie (247).

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Le métabolisme de la fluvoxamine (Floxyfral©) et de la fluoxétine (Prozac©) fait intervenir CYP 1A2 sans que ce soit le mécanisme principal (3A4 et faiblement 2D6) (247). Certaines études montrent une diminution des concentrations plasmatiques pour ces deux antidépresseurs, surtout pour la fluvoxamine. Les auteurs préconisent donc d'utiliser de plus fortes doses de fluvoxamine chez les fumeurs (248).

Les effets du tabac sur la biodisponibilité d'autres ISRS n'ont pas été évalués de manière approfondie (sertraline, paroxétine, citilopram), mais en se basant sur les informations existantes sur les isoenzymes CYP. Le tabac ne devrait pas affecter de manière significative la disponibilité pharmacocinétique de ces molécules (249).

- Autres antidépresseurs

-Trazodone : les effets du tabac sur sa concentration plasmatique et de son métabolite m-chlorophénylpipérazine ont été étudiés dans une étude d'Ishida *et al*. Ils trouvèrent une concentration plus faible de trazodone chez les fumeurs, ainsi qu'un ratio plus important de son métabolite. Ces résultats suggèrent que le tabac augmente l'hydroxylation et/ou la N-oxydation du trazodone, ou qu'il augmente la formation et le métabolisme du métabolite. Il se peut qu'il faille une dose plus importante de trazodone chez les fumeurs, afin que la réponse clinique soit optimale (250).

-Amfébutamone (Buproprion©) : c'est un antidépresseur exclusivement utilisé en France, dans les traitements d'arrêt du tabac. Bien que l'amfébutamone aide à l'arrêt du tabac, l'efficacité et la sûreté de celui-ci peuvent changer au cours de la période de transition. Il est donc important de déterminer les effets du tabac sur sa pharmacocinétique et sur son métabolisme. Des études in vitro sur les microsomes du foie humain indiquent que la principale enzyme convertissant l'amfébutamone en son métabolite hydroxy- est le CYP 2C6. Les CYP 1A2, 3A4, 2A6, 2C9, et 2E1 peuvent y contribuer mais de façon mineure. Ces

résultats suggèrent que le tabac n'affecte pas significativement le métabolisme de l'amfébutamone, ni celui de ses métabolites. Il n'y a donc aucune raison d'ajuster la posologie de celle-ci en fonction du statut du fumeur (251).

3.3.1.2.3 Tabac et médicaments cardio-vasculaires

Il est à noter que la nicotine, par son interaction pharmacodynamique avec les médicaments favorise la libération de catécholamines. Elle s'oppose ainsi à l'action des bêta-bloquants ainsi que tous les autres médicaments de l'angor sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque. Elle peut accroître la consommation d'oxygène du cœur, majorer l'ischémie cardiaque et neutraliser ainsi partiellement l'efficacité des traitements anti-angoreux, tout cela en plus du rôle des CYP dans les interactions pharmacocinétiques décrites ci-après.

- Les béta-bloquants

Des études sur l'hypertension rapportèrent que les bêta-bloquants étaient moins actifs sur la pression artérielle chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs (252) (253).

Les composants du tabac favorise la destruction des bêta-bloquants liposolubles à fort métabolisme hépatique (labétolol, métoprolol, propranolol) et leur élimination rénale (par induction des enzymes de glucuronidation). Ainsi, la pharmacocinétique des bêta-bloquants semble diversement affectée par la fumée de tabac**. Il serait donc préférable d'utiliser chez un fumeur hypertendu, un béta-bloquant hydrosoluble ou peu métabolisé** (aténolol, bétaxolol) ou une autre classe thérapeutique (236) (254).

- Les anti-arythmiques

-La mexilétine : elle est métabolisée principalement au niveau du foie. Une large variabilité interindividuelle de sa concentration sanguine est connue et une corrélation entre les concentrations sanguines et les effets thérapeutiques et toxiques est démontrée. Une étude démontre que chez l'adulte jeune, la fumée de cigarette augmente l'élimination de la mexilétine, avec une diminution de la demi-vie. Cet effet ne touche ni le niveau d'absorption, ni le volume de distribution. Une diminution de 10% de forme inchangée de mexilétine dans les urines et une augmentation de la concentration des hydroxymétabolites permet de conclure à une induction de l'hydroxylation aliphatique et aromatique, par les composants de la fumée de tabac tels que les HAP. Ces deux voies d'hydroxylation étant régies par différents types de cytochromes P450, le tabac augmenterait le niveau de conjugaison avec l'acide glucuronique, mais n'affecterait pas la voie d'oxydation de la molécule (255).

-La flécaïnide : une étude rapporte que la fumée de tabac augmente la clairance plasmatique de celle-ci. Les fumeurs requièrent des posologies plus importantes afin d'obtenir la même concentration à l'équilibre que celle des non fumeurs. Bien que le mécanisme de l'interaction soit inconnu, une augmentation du métabolisme hépatique est une possibilité (235) (227).

- Le diltiazem

Matsuka *et al* ont étudié l'effet du tabac sur la concentration plasmatique du diltiazem chez les rats « fumeurs » et « non-fumeurs ». Leurs résultats suggèrent que l'absorption orale de diltiazem est inhibée et retardée par la fumée de cigarette (256).

- La nifédipine

Deanfield *et al* ont déterminé que la fumée de tabac interférait sur l'efficacité de la nifédipine (257)

- Le vérapamil

Kang *et al* ont observé lors de cette étude une clairance du vérapamil plus importante dans le groupe fumeur (258). L'étude menée par Fuhr *et al* démontra une aire sous la courbe et une concentration plasmatique de vérapamil significativement plus faibles dans le groupe fumeur (259).

- La warfarine

Bachmann *et al* révélèrent des variations de certains paramètres suivant la phase d'abstinence : une augmentation de la concentration plasmatique, une diminution de la clairance, une augmentation de la demi-vie et du volume de distribution. En revanche, le temps de prothrombine n'était pas altéré. En conclusion, cette étude a détecté une faible interaction pharmacocinétique et ce malgré un effet réel mais négligeable de la fumée de tabac sur la pharmacodynamique de la warfarine (227) (230).

3.3.1.2.4 Tabac et oestro-progestatifs

Les composants du tabac (surtout les HAP) accélèrent le métabolisme de l'estradiol en la formation d'un métabolite, le 2hydroxy-estradiol, inactif d'un point de vue contraceptif car sans effet oestrogènique, mais qui augmenterait le risque thrombo-embolique et le risque d'infarctus du myocarde par son effet pro-coagulant. Ainsi le tabac accentue la toxicité des oestroprogestatifs, en augmentant la transformation oxydative des oestrogènes chez l'homme. De ce fait l'hydroxylation de l'oestradiol est plus importante chez les fumeurs. L'effet anti-oestrogènique du tabac joue un rôle dans la diminution de l'incidence des cancers de l'endomètre, dans l'augmentation de l'ostéoporose et la précocité de la ménopause. Cependant, on n'observe pas de différence du niveau d'échec de la contraception entre fumeuses, non-fumeuses et anciennes fumeuses (260) (236) (261).

Les oestro-progestatifs sont déconseillés chez les femmes fumeuses de plus de 35 ans. La prescription d'oestroprogestatifs peut être considérée comme contre-indiquée lorsque d'autres facteurs sont réunis, comme l'hypertension, le diabète, une surcharge pondérale importante. Il faut privilégier, si le sevrage tabagique n'est pas envisageable, d'autres moyens de contraception (progestatifs seuls, stérilets, etc) (235).

3.3.1.2.5 Tabac et quinine

Wanwimolruk *et al* ont étudié la pharmacocinétique d'une dose unique de quinine (600mg) chez 20 patients dont 10 fumeurs. La clairance après administration orale de la quinine est significativement plus grande chez les fumeurs. La clairance de la quinine libre des fumeurs, qui reflète l'activité des enzymes métabolisant celle-ci, était considérablement plus élevée (1 fois et demi) que celle des non fumeurs. La demi-vie de la quinine est significativement plus courte chez les fumeurs. Ces résultats suggèrent que la fumée de cigarette augmente l'élimination de la quinine. La signification clinique de ces découvertes n'est pas encore connue, mais elles indiquent **qu'une attention particulière doit être portée lors de l'administration de la quinine chez un fumeur** (262).

3.3.1.2.6 Tabac et caféine

Le métabolisme de la caféine serait induit de 60 à 70% par l'action de la fumée de tabac sur le cytochrome 1A2 selon les études de Vistisen *et al* et de Kalow *et al* (230) (227). La demi-vie de la caféine est presque deux fois moindre chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs. Brown *et al* ont étudié les changements intervenant dans le métabolisme de la caféine, après l'arrêt de la consommation de tabac. Après une abstinence de 4 jours, ils observèrent chez leurs patients, une augmentation de 46% de l'aire sous la courbe. Ils relatèrent aussi que le ratio caféine/les métabolites diméthyl diminuent, ce qui suggérait que le tabac accélérait donc les étapes de déméthylation, et que les autres voies métaboliques sont inaffectées. Il y a donc un risque de surdosage en caféine lors du sevrage tabagique (263).

3.3.1.2.7 Tabac et nicotine

La nicotine peut en effet être considérée comme un médicament, de par son emploi dans les traitements anti-tabagiques : gommes, patchs, comprimés à sucer à la nicotine, et autres systèmes. Benowitz et Jacob (264), et Miksys *et al* (265), par leurs deux seules expériences sur ce sujet, ont prouvé qu'il n'y avait pas un véritable intérêt clinique dans l'étude de la modification du métabolisme de la nicotine par le tabac.

3.3.1.3 Résumé des interactions médicaments-tabac dépendantes des CYP P450

Dans le *tableau n*°17 sont représentées toutes les molécules pour lesquelles des études ont démontré l'existence d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques faisant intervenir les cytochromes P450 avec le tabac (266) (267).

Médicaments DCI	Nom commercial	Cytochromes impliqués (induction)	Conséquences thérapeutiques
Alcool		*2D6, 2E1*	*Risque de nombreuses interactions si on associe des médicaments*
Benzodiazépines (hors hypnotiques)		1A2	Surveillance clinique
Béta-bloquants		1A, 2C, 2 E	Prescription de béta-bloquants hydrosolubles ou peu métabolisés
Caféine		1A2	En cas de sevrage tabagique, risque d'hypervigilance
Chlorpromazine	LARGATIL©	1A2	Surveillance clinique, adaptation de posologie si nécessaire
Clozapine (268)	LEPONEX©	1A2	Surveillance clinique
Halopéridol	HALDOL©	1A2	Surveillance clinique
Héparine			Augmentation de la posologie
ISRS (sauf fluvoxamine)		1A2	Sans conséquence clinique
Flécaïnide	FLECAINE©	inconnu	Surveillance clinique
Fluvoxamine	FLOXYFRAL©	1A2	Augmentation de la posologie
Mexilétine		inconnu	Surveillance clinique
Morphiniques		2 E1	Augmentation de la posologie
Neuroleptiques		1A2, 2D6	Surveillance clinique, augmentation de la posologie. Lors du sevrage, diminution de la posologie en fonction de la clinique
Oestroprogestatifs		Inconnu Mécanisme : Formation accru du métabolite 2-OH-estradiol procoagulant	PE chez la femme fumeuse de plus de 40 ans, chez l'hypertendu, le diabétique et les personnes en surcharge pondérale. Augmentation du risque d'infarctus du myocarde et du risque thromboembolique
Olanzapine	ZYPREXA©	1A2	Surveillance clinique, idem Neuroleptiques
Rispéridone	RISPERDAL©	1A2, 2D6	Surveillance clinique, idem Neuroleptiques
Théophylline	DILATRANE© EUPHYLLINE©	1A2	Dosage thérapeutique à 7-15japrès arrêt de la consommation de tabac, puis adaptation des doses
Trazodone	TRAZOLAN©	inconnu	Augmentation des doses

Tableau 17 : interactions médicamenteuses tabac-médicaments au niveau des CYP P450.

3.3.1.4 Conclusion

La fumée de tabac a une lourde incidence sur l'altération de la biodisponibilité des médicaments. Les effets du tabac sont très diversifiés, mais l'effet principal à retenir concernant les interactions médicamenteuses, **c'est son effet inducteur enzymatique par l'intermédiaire des HAP se trouvant dans sa fumée**. Cette induction concerne les cytochromes P4450 et leurs dérivés (P1 450, P448). L'augmentation de l'activité de ces cytochromes entraîne diverses inductions enzymatiques telles que celles du système oxydatif commandées par l'hydroxycarbone hydroxylase. La nicotine est elle aussi un inducteur enzymatique mais ces effets pharmacologiques sur la fonction cardiaque sont prédominants (augmentation du rythme cardiaque, de la contractilité myocardique et de la pression artérielle par libération de catécholamines) et entraîne plus d'interactions d'ordre pharmacodynamiques que pharmacocinétiques avec les médicaments. Le tabagisme augmente le métabolisme de la nicotine ce qui induit sa propre inactivation, ce qui explique le phénomène de tolérance à la nicotine chez les fumeurs.

De nombreuses familles de médicaments ont leur activité modifiée soit au niveau cinétique, soit au niveau pharmacodynamique par la fumée de cigarette. Il a été principalement approfondi dans cette partie les interactions pharmacocinétiques où les cytochromes P450 y jouaient un rôle**. La théophylline est l'une des molécules dont la cinétique est la plus affectée par l'induction tabagique**. L'augmentation de son métabolisme hépatique induit par le tabac oblige à une adaptation posologique chez les fumeurs, et en cas de sevrage tabagique récent. Chez les femmes fumeuses, la fumée de tabac par ses HAP, en plus d'induire la formation du 2-OH-estradiol procoagulant, augmente le taux de cholestérol et le taux de lipoprotéines de bas poids moléculaire athérogènes via la nicotine. Elle est de plus, plus exposée à l'ostéoporose et à une ménopause précoce par l'effet antioestrogénique du tabac.

Toutes ces recherches n'en sont qu'à leur début, car tous les composants du tabac n'ont pas encore été identifiés et toutes les molécules présentes dans la fumée de cigarette n'ont pas encore été étudiées.

Le pharmacien d'officine, a là encore un rôle important à jouer. Devant une augmentation brutale de toxicité médicamenteuse survenant chez un patient en sevrage tabagique récent, ou devant une absence d'effet thérapeutique chez un patient fumeur, il doit tout de suite penser au possible impact du tabac. C'est pourquoi, connaître les habitudes de vie de son patient, l'environnement dans lequel il évolue est primordial dans l'optimisation de la détection d'interaction médicamenteuse à l'officine.

3.3.2 Alcool

INTRODUCTION

Compte-tenu du nombre important de personnes consommant de l'alcool de façon chronique ou aigüe et de personnes consommant des médicaments, la fréquence des consommations associées ne peut être qu'importante. La France occupe le troisième rang mondial pour la consommation de boissons alcoolisées (13.7 litres d'alcool pur, par habitant de plus de 15 ans et par an) et l'alcoolisme est la quatrième cause de mortalité (23000 décès directs et 22000 décès indirects par an en France) (269) (270). En même temps, la consommation de médicaments est très importante dans notre pays. Or il est établi que ces deux types de produits peuvent interagir da façon pharmacodynamique et pharmacocinétique et entraîner des modifications dans l'activité ou la toxicité des médicaments, avec des effets opposés de l'éthanol selon que sa consommation soit occasionnelle ou chronique. Par ailleurs, des médicaments peuvent eux aussi agir sur la pharmacocinétique ou la toxicité de l'alcool et être à l'origine de certains effets secondaires. Le conseil pharmaceutique doit prendre en compte ces interactions nombreuses et complexes, qui peuvent varier d'un individu à l'autre et selon la nature de l'alcoolisation.

3.3.2.1 Métabolisme de l'alcool

3.3.2.1.1 Oxydation de l'alcool en acétaldéhyde

L'éthanol est une petite molécule absorbée par simple diffusion essentiellement au niveau de l'intestin grêle (le reste est diffusé directement au niveau de l'estomac). Puisqu'il n'existe aucune possibilité de mise en réserve dans l'organisme, toute molécule d'alcool doit donc être éliminée. Sa distribution après absorption se fait en quelques minutes vers les organes très vascularisés (270). Environ 10% sont éliminés sans oxydation (sueur, air expiré…).Une faible partie de l'alcool ingéré subit un métabolisme présystémique au niveau de l'estomac. La majeure partie de l'alcool (90%) gagne le foie pour y subir une oxydation, lieu où il intervient dans les interactions médicamenteuses. Au niveau hépatique, l'éthanol peut être oxydé par quatre voies différentes, d'importance inégale. Elles dépendent de la quantité d'alcool ingérée et des conditions physiopathologiques de l'individu (271). La *figure n°* 23 résume ces différentes voies.

Les quatre voies du métabolisme de l'éthanol sont :

-La voie de l'alcool déshydrogénase (ADH), située dans le cytosol des hépatocytes. Elle a pour coenzyme le nicotinamide-adénine-dinucléotide ou NAD^+ (*figure n°*19). Cette voie est majoritaire et est constamment utilisée quelque soit la dose d'éthanol ingérée (une dose modérée d'éthanol ne fait intervenir que l'ADH). Ce système n'est pas inductible. **Cette enzyme reste peu impliquée dans les interactions médicaments-alcool hors effet antabuse.** L'ADH est distribuée chez l'homme de façon bimodale. Il existe une ADH normale et une

ADH atypique qui a une activité hépatique accrue. Cette ADH atypique serait responsable de la réaction antabuse-like chez certains sujets (272).

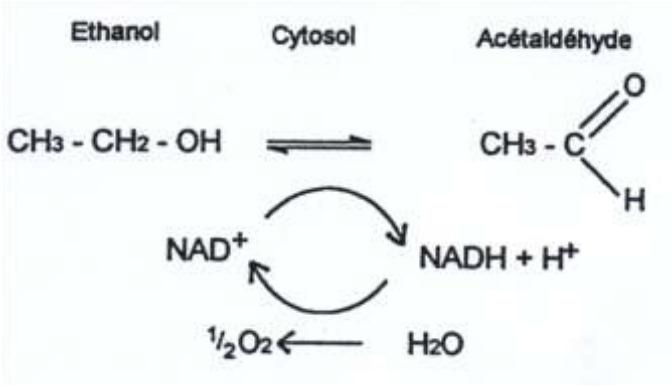


Figure 19 : réaction d'oxydation de l'éthanol par l'ADH (11).

Le système ADH-NAD$^+$ n'étant pas adaptatif, notre organisme se trouve vite débordé lorsque la consommation d'alcool devient excessive. C'est alors qu'interviennent les trois autres voies d'oxydation :

-<u>La voie du Microsomal Ethanol Oxidizing System (MEOS*)</u> : cette voie minoritaire utilise le NADP$^+$ comme cofacteur et son enzyme clé est **le cytochrome P450 2E1**, mais elle fait aussi intervenir les CYP 1A2 et CYP 3A4 (*figure n*°20). Contrairement à la voie de l'ADH, **elle est inductible par la consommation d'alcool et de certains médicaments**. Le MEOS n'intervient dans le métabolisme de l'alcool, comme voie de suppléance, que dans le cas d'une consommation importante d'éthanol. Ainsi, pour une alcoolémie voisine ou supérieure à 1g/L, ou lorsque la prise d'alcool est répétée (alcoolisme chronique), ce système adaptatif pourrait prendre en charge environ 20% de l'éthanol ingéré (273) (271).

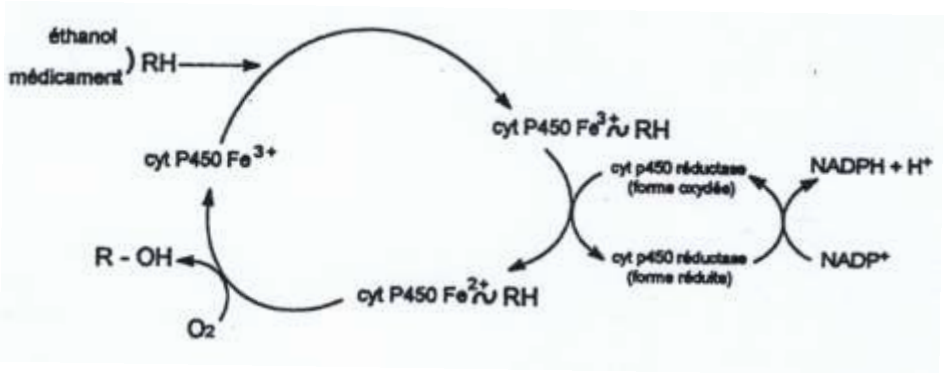


Figure 20 : réaction d'hydroxylation du MEOS (11).

<u>- La voie de la catalase située dans les peroxysomes :</u> elle est négligeable chez l'homme sain et est considérée comme une voie de sécurité qui n'intervient que lors de la consommation de doses massives d'éthanol. Elle fait intervenir la xanthine oxydase qui transforme l'hypoxanthine en xanthine avec production d'eau oxygénée. La catalase se lie à

celle-ci pour former un complexe intermédiaire, qui en présence d'éthanol, produit de l'acétaldéhyde et libère de l'eau (*figure n*°21).

hypoxanthine $\xrightarrow{\text{Xanthine oxydase}}$ xanthine $+H_2O_2$

H_2O_2 $\xrightarrow{\text{Catalase}}$ catalase ~~H_2O_2~~

catalase—H_2O_2 + éthanol $\longrightarrow$ catalase + acétaldéhyde + $2H_2O$

Figure 21 : oxydation de l'éthanol par la voie de la catalase (11).

Cette voie est toxique pour deux raisons. La réaction avec le système xanthine oxydase exige un catabolisme nucléotidique qui apporte des bases xanthiques. Les acides nucléiques utilisés ne sont plus utilisables pour la synthèse des polypeptides. De plus le système xanthine oxydase produit des radicaux superoxydes, responsable du phénomène hépatotoxique (271).

-La voie des radicaux libres : l'importance de cette voie est relativement peu connue. Elle serait susceptible de s'accroître en cas d'intoxication chronique. L'oxydation de l'éthanol par cette voie est dûe à l'action des radicaux libres, les radicaux hydroxyles (OH°) ou superoxydes (O2°). Une étape importante de cette oxydation est la formation d'un composé intermédiaire, le peroxyde d'hydrogène, à partir du radical superoxyde. La réaction est métabolisée par les métaux. Le fer augmente la production du radical hydroxyle (*figure n*°22). Comme le métabolisme de l'éthanol est en même temps producteur de radicaux libres, ce processus s'auto-entretient. L'action toxique des radicaux libres perdure (273).

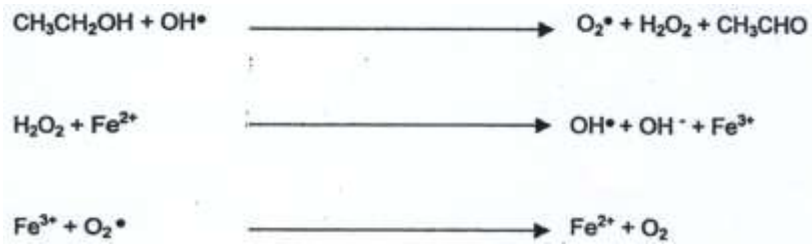


Figure 22 : oxydation de l'éthanol par les radicaux libres (11).

En résumé, ces quatre enzymes sont capables de catalyser par une réaction d'oxydation, la conversion de l'éthanol en acétaldéhyde de façon suivante :

$CH_3CH_2OH + NAD+ \xrightarrow{ADH} CH_3CHO+NADH + H+$

Voie majoritaire (70%-90%)

$CH_3CH_2OH + O_2 + NADPH + H+ \xrightarrow{CYP2E1\ (MEOS)} CH_3CHO + H_2O + NADP+$

Voie minoritaire (<30%)

$CH_3CH_2OH + H_2O_2 \xrightarrow{Catalase} CH_3CHO + 2H_2O$

Voie très limitée

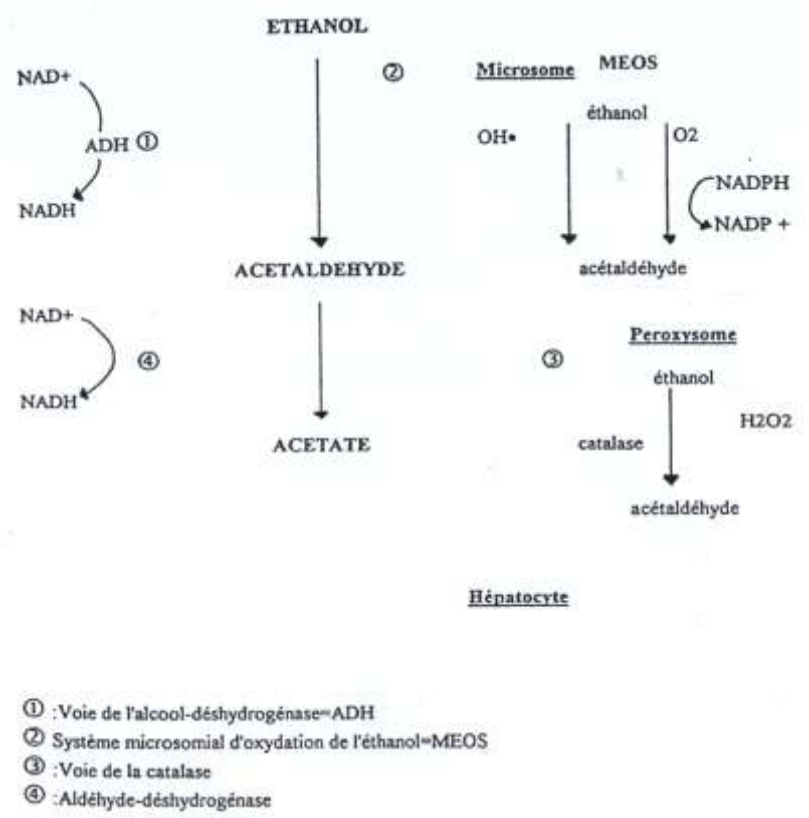


Figure 23 : résumé des principales voies du métabolisme de l'éthanol (11).

3.3.2.1.2 Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate par l'ALDH et devenir de l'acétate

L'acétaldéhyde est une molécule toxique pour l'organisme car elle altère le fonctionnement des mitochondries, du réticulum endoplasmique et du système microtubulaire intracellulaire. Elle est très rapidement métabolisée par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) en radicaux d'acides acétiques (acétate) ou radicaux acétyle, réaction NAD dépendante (*figure n*°24). Ceux-ci se combinent avec le Coenzyme A pour former l'Acétyl-CoA, facilement dégradé dans la mitochondrie par l'intermédiaire du cycle de Krebs (273)(*figure n*°25). Il peut aussi participer à la synthèse des lipides ou des corps cétoniques.

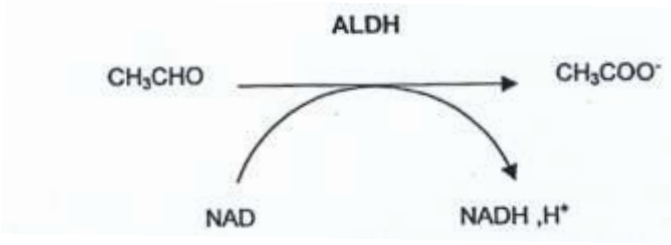


Figure 24 : oxydation de l'acétaldéhyde par l'ALDH

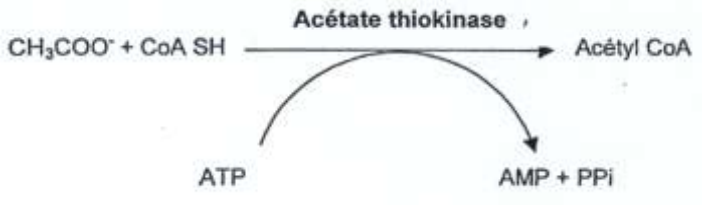


Figure 25 : transformation de l'acétate en acétylCoA.

L'inhibition de l'ALDH par différentes substances provoque une réaction antabuse. Il est à noter que certaines personnes, notamment orientales, présente un déficit spontané en ALDH (272).

3.3.2.1.3 Conclusion

Le rôle de chaque voie impliquée dans le métabolisme de l'éthanol dépend de la quantité ingérée. L'oxydation de l'éthanol par le MEOS et la transformation en par acétaldéhyde l'ALDH sont deux principaux points où les interactions avec les médicaments peuvent être observées.

3.3.2.2 Description de l'interaction médicament-alcool

Dans la mesure où l'alcool et les médicaments peuvent partager la même voie métabolique, qui est de surcroît inductible, les interactions sont prévisibles. L'importance de l'éthylisme sur le métabolisme des médicaments dépend d'un certain nombre de facteurs dont les principaux sont la durée et l'importance de l'imprégnation éthylique.

L'alcool interagit à deux niveaux avec les médicaments :

-Premier niveau : les **médicaments ralentissent le métabolisme de l'alcool**, et augmentent ainsi le phénomène de toxicité de l'alcool par **accumulation d'acétaldéhyde : c'est ce qu'on appelle l'effet antabuse.**

-Deuxième niveau **: l'alcool agit sur le métabolisme des médicaments en augmentant ou en ralentissant leur destruction suivant qu'il s'agit d'un alcoolisme aigu ou chronique.**

En effet l'alcool n'a pas le même effet sur le métabolisme des médicaments s'il est pris de façon chronique ou aigüe car il exerce des effets opposés sur le système oxydatif MEOS en fonction des conditions d'alcoolisation.

3.3.2.2.1 L'effet antabuse médicamenteux (*non dépendant des CYP 450)*

Il est dû à l'accumulation dans l'organisme d'acétaldéhyde par inhibition de l'alcool déshydrogénase. L'acétaldéhyde est un produit toxique qui peut manofester, lorsqu'il s'accumule, différents signes cliniques : flush très pénible (bouffées de chaleur), sensation de malaise général tachycardie, tachypnée, nausées-vomissements, céphalées pulsatiles dûes à la vasodilatation, vertiges, palpitations, asthénie, fourmillements, hypotension artérielle pouvant aller jusqu'au collapsus. Certains médicaments indiqués dans le sevrage alcoolique utilisent cet effet antabuse volontairement : la crainte de ces manifestations pénibles est utilisée dans la prévention des rechutes au cours de l'alcoolodépendance. C'est le cas du Disulfiram (Espéral©). Cette réaction survient quand l'alcool est absorbé, même en petite quantité après la prise de sulfirame. Il faut donc prendre garde à la présence d'alcool dans d'autres médicaments, notamment les solutions buvables, dans l'alimentation, dans les bains de bouche. Les symptômes désagréables se produisent 10 min après l'ingestion d'alcool et durant une demi-heure à plusieurs heures.

D'autres médicaments présentent un effet antabuse dissocié de leurs effets thérapeutiques initiaux, provoquant lors de la consommation conjointe d'alcool, cet effet indésirable assez violent. Alors que le disulfirame agit chez tous les sujets en présence d'alcool, l'effet antabuse n'est observé, avec ces médicaments, que chez des sujets particulièrement sensibles (populations asiatiques ou personnes dont l'acétaldéhyde déshydrogénase est peu active) (274) (272) (*tableau n*°18).

Classes pharmacologiques	DCI § Spécialités
Antibactériens-Céphalosporine (à spectre élargi) (même injectables)	Céftriaxone (Rocéphine©) Céfopérazone Céfamandole Latamoxef
Antibactériens phénicolés	Chloramphénicol
Antibactériens-quinolones	Acide nalidixique
Antibactériens urinaires	Furazolidone (Furoxane©)
Antifongiques	Griséofulvine (Griséfuline©)
Antifongiques azolés	Kétoconazole (Nizoral©) Métronidazole (Flagyl©) Ornidazole (Tibéral©) Sécnidazole (Flagentyl©) Tinidazole (Fasigyne 500©) Ténonitrozole (Artican©)
Antidiabétiques-sulfamides hypoglycémiants	Chlorpropamide (Diabenèse©)

Leur dégradation produit un métabolite proche du disulfirame	Glibenclamide (Daonil©) Glipizide (Glibenese) Tolbutamide
Cytostatiques	Procarbazine (Natulan©) Nilutamide (Anadron©)
IMAO non sélectif	Isoniazide (Rifater©)
Inhibiteurs de la prolactine	Bromocriptine (Parlodel©) Lisuride (Dopergine©)
Antiparasitaires	Sulfirame (Ascabiol©) (même en application externe)
Sevrage alcoolique	Disulfirame (Espéral©)
Antipaludéen	Mépacrine Quinacrine

Tableau 18 : récapitulatif des principaux médicaments induisant un effet antabuse (275) (276) (277).

3.3.2.2.2 Consommation aigüe d'alcool : Inhibition du CYP 2E1

Ingéré de façon aigüe, l'alcool inhibe le métabolisme des médicaments. Le CYP2E1 métabolisant à la fois l'éthanol et certains xénobiotiques, l'interaction est dûe à une compétition des substrats pour la même voie d'oxydation : l'alcool monopolisant le CYP 2 E1 qui le dégrade. Cette compétition entre l'alcool et les médicaments vis-à-vis du système MEOS entraîne une diminution du métabolisme de certains principes actifs, qui s'accumulent alors dans l'organisme. De ce fait, la biodisponibilité du médicament est augmentée. L'effet pharmacologique est alors potentialisé et les risques d'apparition d'effets secondaires ou de toxicité des produits concernés sont augmentés (271) (278). Néanmoins, cette inhibition pourrait avoir des conséquences favorables sur la cinétique des médicaments possédant des métabolites toxiques. Mais peu de médicaments sont métabolisés par le CYP2E1 (271).

C'est le cas par exemple avec les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoine…), les anticoagulants oraux avec un risque d'hémorragie augmenté et les benzodiazépines. L'inhibition sera en intensité et en durée en rapport avec l'importance de l'alcoolémie. L'exemple le plus couramment cité concerne le dextropropoxyphène (retiré du marché), dont l'administration simultanée à de fortes doses d'alcool a conduit à des décès par dépression respiratoire.

Soulignons par ailleurs, que l'alcoolisation aigüe augmente la fluidité membranaire et peut ainsi faciliter le passage intracellulaire d'un médicament ou sa fixation sur un récepteur. C'est le cas par exemple des antidépresseurs tricycliques (278).

3.3.2.2.3 Consommation chronique d'alcool : induction du CYP 2E1

- DIMINUTION DE L'ACTIVITE DES MEDICAMENTS

La prise chronique d'éthanol induit les enzymes situées au niveau des microsomes, en particulier le CYP2E1, l'activité du MEOS s'en trouve accrue. L'induction est progressive et atteint son maximum en 10 à 15 jours, voire plus. De la même façon, cet effet disparaît progressivement à l'arrêt de l'inducteur (275). Les substrats de ce cytochrome sont donc plus rapidement métabolisés et éliminés au risque de voir **une diminution de l'efficacité de certains médicaments.** La tolérance à l'alcool devient donc plus importante et la réponse thérapeutique de certains médicaments est donc plus limitée chez l'alcoolique chronique (271).

La plupart des composés induisant le CYP 2E1 sont aussi des substrats pour cette enzyme. C'est le cas de l'éthanol, qui est un auto-inducteur, c'est-à-dire qu'il accélère son propre métabolisme en augmentant la synthèse du CYP 2E1 qui le dégrade. Le CYP 2E1 participe faiblement au métabolisme de l'éthanol chez les individus non alcooliques, mais à des concentrations alcooliques élevées chez les consommateurs chroniques, le CYP 2E1 joue un rôle majeur dans le métabolisme de ce substrat car l'alcool multiplie son activité par 10. L'association d'une diète enrichie en lipides insaturés potentialise l'induction dûe à l'alcool, de même que celle d'une diète appauvrie en glucides. Il est à noter que le tabac augmente aussi l'induction du CYP 2E1 : une personne fumant 25 cigarettes par jour élimine 20% plus rapidement l'éthanol par rapport à un non-fumeur (272). Ce mécanisme d'induction est complexe et résulte de deux mécanismes : stabilisation de l'enzyme par son substrat entraînant une diminution de la dégradation de l'enzyme et activation transcriptionnelle du gène (271).

Ainsi, le pourcentage de l'éthanol métabolisé chez les patients alcooliques est supérieur à celui que l'on observe chez les sujets non alcooliques, ce qui résulte de l'augmentation du contenu hépatique en CYP2E1. Outre l'induction du CYP 2E1, l'alcool induit également le CYP 3A4. Une fois activées, ces enzymes exercent leur action même en l'absence d'alcool, perturbant le métabolisme de certains médicaments plusieurs semaines après l'arrêt de la consommation d'alcool. Pour cette raison **les buveurs chroniques récemment abstinents nécessitent une posologie supérieure à la normale afin d'obtenir l'effet thérapeutique attendu** (271).

On observera donc une biotransformation accélérée des xénobiotiques et il en résulte une diminution de la demi-vie de certains principes actifs. C'est le cas des barbituriques, des antiépileptiques, des antivitamines K, des benzodiazépines, du tolbutamide, du paracétamol, du méprobamate, antidépresseurs tricycliques, méthadone, sulfamides hypoglycémiants et de la warfarine. Dans le cas des bétabloquants, seuls les dérivés fortement métabolisés, dont le propanolol, sont concernés, à l'inverse de l'aténolol ou du sotalol, peu métabolisés et dont l'activité n'est pas modifiée.

- AUGMENTATION DE L'HEPATOTOXICITE DE CERTAINS MEDICAMENTS

Il existe, chez l'alcoolique, un risque toxique accru du paracétamol. Cette interaction est décrite plus en détail ci-après. Les effets hépatotoxiques du méthotrexate sont également majorés chez celui-ci. Enfin, on constate une accélération de l'acétylation des médicaments (isoniazide) en raison de l'augmentation du pool d'acétate (résultant du métabolisme de l'éthanol) et de l'activité de l'acétyl-coA. La toxicité majorée de l'isoniazide est rapportée à ce mécanisme par la formation de dérivés acétylés hépatotoxiques (274).

De plus, contrairement à l'alcoolisation aigüe, la rigidité membranaire est accrue pour limiter le passage ou la fixation des médicaments, induisant ainsi une sorte de tolérance acquise à certains principes actifs (278). Il est à noter aussi que chez l'alcoolique chronique, on observe une diminution du flux sanguin hépatique, ce phénomène étant particulièrement marqué en cas de cirrhose. Il y a alors une diminution de l'effet de premier passage hépatique et donc une diminution du métabolisme des médicaments à fort effet de premier passage hépatique comme le zopiclone et le vérapamil. Une adaptation de posologie est alors indispensable (277).

- Conclusion

En règle générale, **des ajustements de posologie et une surveillance accrue sont nécessaires chez l'alcoolique chronique**, bien que l'effet inducteur ou hépatotoxique ne soit pas aisé à prévoir et que d'autres facteurs peuvent s'y ajouter (tabac, alimentation, médicaments associés). Lors du sevrage après alcoolisation chronique, la persistance de l'induction du système d'oxydation fait que la demi-vie des médicaments est diminuée de 50% pendant encore plusieurs jours ou semaines, imposant un réajustement thérapeutique des doses de médicament (270).

3.3.2.2.4 Modifications du métabolisme de l'alcool par les médicaments

D'autres modifications du métabolisme de l'alcool par les médicaments ont été décrites : la chlorpromazine, l'halopéridol et les œstrogènes inhibent l'alcool déshydrogénase et prolongent la demi-vie de l'éthanol. A l'inverse, les inducteurs enzymatiques (rifampicine, barbituriques, phénylbutazone) accélèrent le métabolisme de l'alcool (279).

3.3.2.2.5 Récapitulatif de l'interaction médicament-alcool dépendante des cytochromes P450, (hors effet antabuse, et hors interactions pharmacodynamiques et pharmacocinétiques autres que les CYP et l'ADH)

Le *tableau n°*19 résume en fonction de la nature de la prise (aigüe ou chronique) de l'éthanol, les interactions médicaments-alcool rencontrées avec les CYP P450 et l'ADH (276) (280) (279) (278) (281) (277).

Principes actifs § Classes pharmacologiques § Spécialités	Effet de l'alcool : PA § PC
Anticholinestérasiques et Alzheimer Donazépil (Aricept©), Tacrine (Cognex©)	PC : effet diminué Rq : La tacrine a un potentiel cytolytique au niveau hépatique pouvant être augmenté avec l'alcool
Antidépresseurs divers Maproptiline (Ludiomil©), Miansérine (Athymil©) : mêmes effets que les imipraminiques sédatifs	PA : Effet augmenté avec risque de surdosage
Antidépresseurs tricycliques (=imipraminiques) Ils se comportent différemment vis-à-vis de l'alcool. Ceux à structure dibenzazépine (imipramine, clomipramine) ont un effet plutôt bénéfique sur les tests psychomoteurs alors que les dibenzocycloheptadiènes (amitriptyline, nortriptylline) potentialisent les effets néfastes de l'alcool (282)	PA : effet augmenté avec risque de surdosage : apparition de somnolence, description de décès brutaux avec l'amitriptyline PC : diminution de l'effet
Antiépileptiques : phénytoïne (Di-Hydan©), carbamazépine (Tégrétol©) Rq : l'alcool abaisse le seuil épileptogène	PA : Effet augmenté avec risque de surdosage PC : Diminution de l'effet avec risque de déclenchement de crises épileptiques
Anticoagulants oraux (AVK) : acénocoumarol (Sintrom©), warfarine (Coumadine©), (Previscan©)	PA : effet coagulant augmenté avec risque d'apparition de thromboses PC : effet anticoagulant diminué avec risque d'apparition d'hémorragies
Antihistaminiques H1 première génération : prométhazine (Phénergan©), dexchlorphéniramine (Polaramine©) avec effet sédatifs marqués Rq : la seconde génération : cétirizine (Zyrtec©), loratadine (Clarityne©) présente moins d'interactions avec l'alcool car pénètre peu la BHE	PA : Effet augmenté de la dépression centrale par inhibition enzymatique. On peut trouver ces molécules dans de nombreux produits conseils. Il appartient au pharmacien de prévenir le patient des risques encourus en cas de consommation d'alcool
Antimitotiques : ciclosporine (Néoral©) méthotrexate (Novatrex©)	PA : effet augmenté avec majoration de l'hépatotoxicité
Antituberculeux	PA : Augmentation des effets neurologiques
Barbituriques : phénobarbital	PA : effet augmenté avec majoration du risque

(Gardénalp), primidone (Mysololine©)	de dépression respiratoire, augmentation de la profondeur du sommeil, effet sédatif en anesthésiologie + interactions pharmacodynamiques. Risque de surdosage PC : effet diminué, nécessité d'une plus forte dose d'anesthésique. **Association déconseillée**
Benzodiazépines : effet augmenté pour les BZD liposolubles Inhibition enzymatique lors d'une PA pour les molécules subissant une N-méthylation et/ou hydroxylation : les BZD à longue durée d'action : diazépam (Valium©), chlordiazépoxide (Librax©), clorazépate (Tranxène©) Rq : les hypnotiques comme le zopiclone (Imovane©) et le zolpidem (Stilnox©) seraient moins sensibles à cette interaction	PA : effet augmenté avec risque de dépression respiratoire par surdosage Rq : après quelques semaines de TTT* par le bromazépam, diazépam, chlodiazépoxide, une dose unique d'alcool peut provoquer une réaction importante, car ces BZD ont tendance à s'accumuler dans l'organisme (283). **Association déconseillée** PC : effet diminué
Bupropion (Zyban©)	PA : effet augmenté avec risque accru de convulsions (dose-dépendant)
Digoxine (Hémigoxine Nativelle©)	PA : effet augmenté (*voie de l'ADH*). Des quantités moyennes d'alcool diminuent les concentrations du plasma en magnésium et potassium, ce qui augmente la sensibilité du myocarde à la digoxine
Ethambutol (Dexambutol©)	PA : effet augmenté avec risque de surdosage
Isoniazide (Rifater©)	PA : effet antabuse +hépatotoxicité PC : effet diminué
Méprobamate	PC : effet diminué
Métformine (Stagid©)	PA : Risque accru d'acidose lactique Association déconseillée
Méthadone (Méthadone©)	PA : Effet augmenté avec risque de dépression respiratoire PC : Effet diminué **Association déconseillée**
Neuroleptique : Chlorpromazine (Largatil©) Rq : l'halopéridol semble être le plus adapté au TTT de l'ivresse aiguë et de la psychose alcoolique aiguë, par rapport	PA : effet augmenté avec majoration des effets sédatifs, et diminution des capacités psychomotrices. De plus, il inhiberait l'ADH, ralentissant l'élimination de l'alcool

aux autres molécules dont l'action sur le SNC est marquée.	**Association déconseillée**
Nifédipine (Adalate©)	PA : augmentation de l'effet
Paracétamol	PC : Toxicité hépatique sévère avec des doses usuelles par accumulation de métabolites toxiques du paracétamol.
Pénicillines	PC : Diminution de l'efficacité
Propranolol (Avlocardyl©) : métabolisme hépatique marqué	PC : effet diminué Attention : le propranolol peut masquer les symptômes d'hypoglycémie induite par l'alcool
Sotalol (Sotalex©)	PC : Effet diminué
Stéroïdes	PA : effet augmenté (*voie de l'ADH*)
Sulfamides hypoglycémiants (+ réaction antabuse) : Chlorpropamide, Gibenclamide (Daonil), Glipizide (Glibenese)	PA : potentialisation de l'effet hypoglycémiant favorisant la survenue d'un coma hypoglycémique sévère PC : diminution de l'effet hypoglycémiant **Association déconséillée**
Théophylline (Dilatrane©)	PA : Effet augmenté avec risque de toxicité PC : Effet diminué avec risque d'inefficacité thérapeutique
Tétracyclines	PA : augmentation de l'effet PC : diminution de l'effet
Vitamine A	PC : diminution de l'effet

Tableau 19 : récapitulatif de l'interaction alcool-médicaments cytochromes P450 dépendants.

Abréviations : PC = prise chronique : un effet diminué correspond à une induction enzymatique, PA= prise aigüe : un effet augmenté correspond à une inhibition enzymatique

3.3.2.3 Cas particulier de l'interaction alcool-paracétamol : une mésaventure thérapeutique

Depuis sa mise sur le marché, le paracétamol est l'un des médicaments les plus utilisés en France et est considéré comme une substance d'utilisation sûre à dose thérapeutique. La dose maximale autorisée est de 4 grammes/jour. Le potentiel hépatotoxique du paracétamol en cas de surdosage, accidentel ou le plus souvent à visée suicidaire, est connue depuis longue date, les premiers cas rapportés datant de 1966. L'hépatite au paracétamol est le modèle le plus connu de toxicité hépatique dépendante de la dose. Le seuil de toxicité est de 10 grammes en une prise chez l'adulte et de 150 mg/kg pour un enfant (284).

Dans les études publiées, il a été observé des cas d'hépatites sévères survenus avec des doses inférieures à 10 grammes par jour en particulier chez les buveurs excessifs. Cette relation troublante entre consommation chronique d'alcool et seuil de toxicité du paracétamol a également été soulignée par de nombreux cas publiés d'hépatites chez des malades alcooliques chroniques ayant pris du paracétamol à visée thérapeutique. Ces cas ont alors été désignés sous le terme de « mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif » (285).

- Métabolisme du paracétamol : explications concernant son hépatotoxicité :

En cas d'administration de faibles quantités de paracétamol, plus de 90% du médicament sont conjugués en composés non toxiques par sulfo- et glucurono-conjugaison qui sont ensuite éliminés par le rein (286). La fraction non conjuguée va être métabolisée par différents systèmes enzymatiques hépatiques oxydatifs, principalement le CYP 2E1, cytochrome majeur du métabolisme de l'éthanol, et les CYP 1A2 et 3A4 (287). Le résultat de cette oxydation est la formation **de métabolites intermédiaires hautement réactifs** au premier rang desquels figure la N-Acétyl p-benziquinone imine **(NAPBQI*)**, mais il existe probablement d'autres composés électrophiles issus d'une telle oxydation (*figure n*°26). Ces composés sont alors rapidement éliminés par liaison covalente au glutathion réduit puis excrétés dans les urines en dérivés soufrés de la cystéine et de l'acide mercapturique (285).

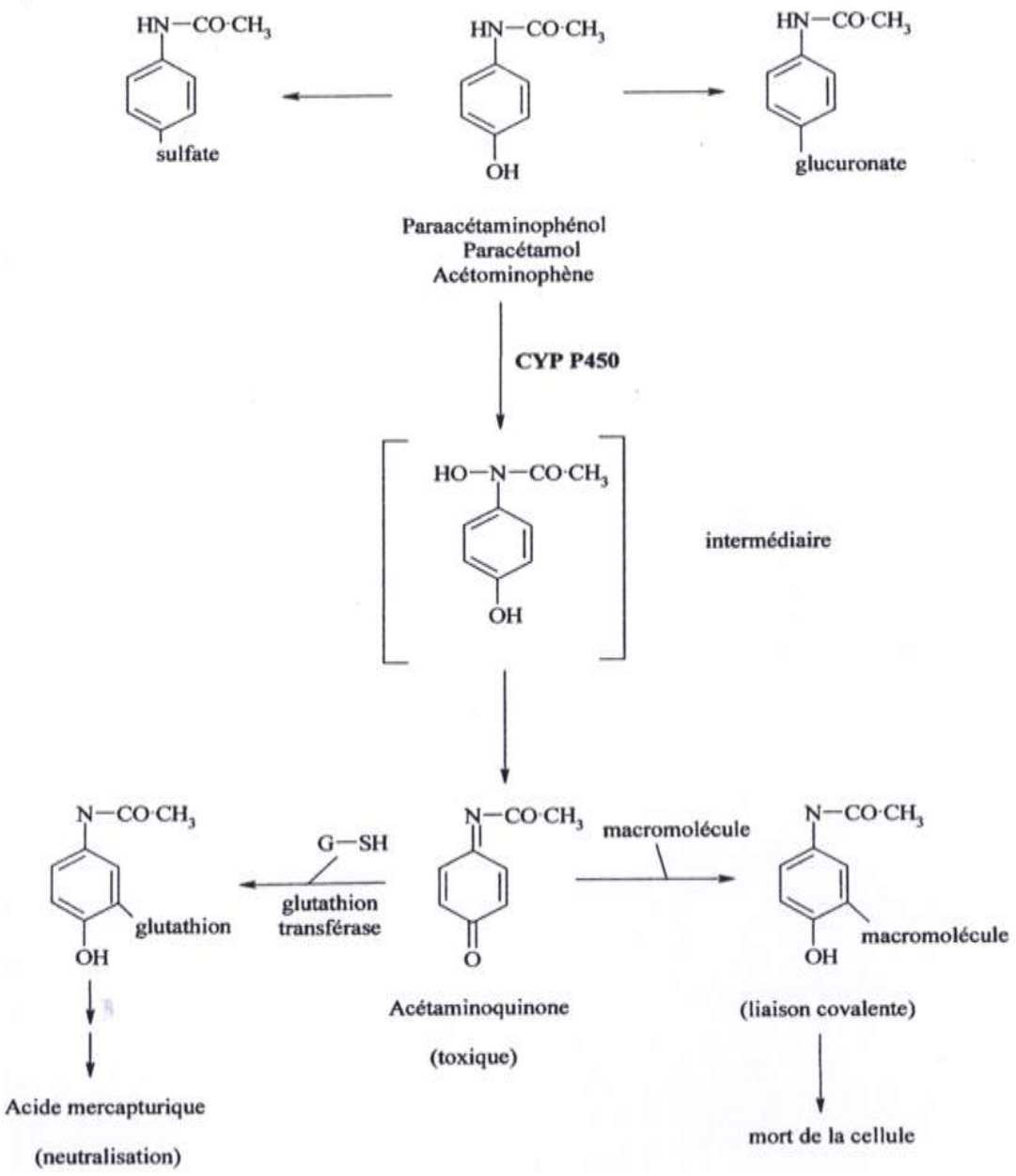


Figure 26 : métabolisme du paracétamol (10).

Légende : Acétaminoquinone = NAPBQI, macromolécule = protéine hépatocytaire

En cas de surdosage en paracétamol, on assiste à une production accrue et rapide de NAPBQI (288) qui dépasse les capacités de conjugaison au glutathion conduisant à la formation de liaisons covalentes entre ce réactif électrophile et les protéines hépatocytaires ainsi qu'à un stress oxydatif et une nécrose hépatocellulaire (*figure n*°26). L'attaque de la mitochondrie par la NAPBQI et la déplétion du glutathion réduit sont des événements précoces de l'hépatotoxicité du paracétamol. De plus, en situation de surdosage, la peroxydation lipidique provenant des composés électrophiles issus de l'oxydation du paracétamol pourrait également entraîner des lésions hépatiques (285).

3.3.2.3.1 Mécanismes cellulaires impliqués, dans la relation délétère entre l'alcool et le paracétamol

Certains mécanismes ont été évoqués mais ne semblent pas tenir un rôle prépondérant dans l'exacerbation de l'hépatotoxicité du paracétamol chez l'alcoolique chronique tels que :

-une diminution de la sécrétion biliaire du paracétamol (289),
-une fragilisation des membranes hépatocytaires par l'éthanol, augmentant ainsi la susceptibilité à l'agression toxique (290),
-une augmentation de la liaison des métabolites réactifs du paracétamol aux protéines hépatocytaires (291).

Ces mécanismes ont un rôle mineur par rapport à ceux impliquant l'induction des cytochromes et à la déplétion mitochondriale en glutathion observées au cours des réactions d'oxydation de l'alcool et du paracétamol.

3.3.2.3.2 Induction enzymatique de l'éthanol : consommation chronique

Les métabolismes d'oxydation de l'alcool et du paracétamol empruntent des voies communes : l'éthanol est soit oxydé par l'alcool déshydrogénase pour former l'acétaldéhyde, soit pris en charge par le cytochrome P450 2E1 (*cf* partie 3.3.2.1). Ce dernier système est inductible par la consommation chronique d'alcool (292) par deux mécanismes distincts : d'une part l'induction de la synthèse de *novo* du cytochrome P450 2E1 par stabilisation de l'ARN messager, et d'autre part, la stabilisation de la protéine P450 2E1 par liaison de l'éthanol au site actif du cytochrome (293). On assiste donc à une induction du cytochrome P450 2E1 après consommation chronique d'alcool de l'ordre de 4 à 10 fois par rapport aux valeurs normales. **Cette induction serait corrélée à la dose d'éthanol ingérée et pourrait être le mécanisme principal impliqué dans l'ascension nette des concentrations de NAPBQI** (294).

Cependant, le cytochrome P450 2E1 pourrait ne pas être le seul cytochrome induit par une consommation chronique d'alcool comme cela été démontré dans des travaux réalisés principalement avec des souris invalidées pour le gène du cytochrome P450 2E1. Dans un modèle murin de maladie alcoolique du foie il a été observé que les souris invalidées pour le gène du CYP P450 2E1 développaient des lésions après alcoolisation chronique. Ce résultat paradoxal a été expliqué par une compensation de l'activité du CYP P450 2E1 déficitaire par l'induction d'autres cytochromes, tels que les CYP3A, 2A12, 1A, 2B, eux aussi capables d'oxyder l'alcool (295).

En conclusion**, la capacité d'induction par l'alcoolisation chronique s'exerce sur le CYP P450 2E1 mais aussi sur d'autres cytochromes capables de métaboliser tant l'alcool que le paracétamol.**

3.3.2.3.3 Déplétion hépatique en glutathion réduit, induite par le métabolisme de l'alcool.

Une étude a montré que l'acétaldéhyde, pourrait tenir un rôle prépondérant dans la diminution du transfert mitochondrial du glutathion en provoquant des changements ultrastructuraux de la membrane mitochondriale, précédant le dysfonctionnement de la mitochondrie. Le mécanisme serait une inhibition par l'alcool du transfert du glutathion du cytoplasme vers la mitochondrie. En effet le glutathion réduit est synthétisé exclusivement dans le cytoplasme puis transféré dans la mitochondrie *via* un transporteur spécifique situé dans la membrane mitochondriale interne. L'alcool entraîne un défaut d'expression d'un récepteur du glutathion (296).

En résumé, la consommation chronique d'alcool induit une déplétion mitochondriale en glutathion, préjudiciable à la viabilité de l'hépatocyte. Parallèlement, cette déplétion du glutathion bloque l'élimination des métabolites réactifs du paracétamol et est aggravée par la production de métabolites réactifs après ingestion du paracétamol (292)(*figure n*°26).

3.3.2.3.4 Résumé

En conséquence, chez certains buveurs excessifs, la synergie délétère de l'alcool et du paracétamol pourrait conduire après absorption de doses thérapeutiques de paracétamol à l'accumulation de métabolites réactifs de ce dernier. Cette accumulation de métabolites réactifs peut atteindre les taux observés après absorption de doses toxiques à visée suicidaire.

Ces mécanismes d'**induction enzymatique et de déplétion en glutathion paraissent prédominants** étant donné que la toxicité majorée du paracétamol en cas d'alcoolisme chronique chez le rat disparaît une fois la restauration des stocks de glutathion et la normalisation des taux de cytochromes obtenus (292) (294).

3.3.2.3.5 Effet de la prise concomitante d'alcool et de paracétamol : alcoolisation aigüe

La consommation chronique d'alcool a pour conséquence de favoriser l'hépatotoxicité du paracétamol par divers mécanismes aboutissant en quelque sorte à **une « préparation » cellulaire à la mésaventure thérapeutique**. Cependant, ces mécanismes nocifs de la prise chronique d'alcool ne s'expriment que lorsque l'éthanol est absent du cytochrome hépatocytaire. En effet, lorsque l'alcool est présent, on assiste à une compétition alcool/paracétamol pour la liaison au site actif de l'enzyme (mécanisme d'inhibition compétitive), empêchant ainsi l'oxydation du paracétamol en NAPBQI (293). Expérimentalement chez l'animal, alcoolisé de manière chronique, l'administration concomitante aigüe d'alcool et de paracétamol se manifeste par une moindre formation de NAPBQI. Ceci entraîne une épargne du glutathion réduit hépatique et une diminution de la formation de liaisons covalentes entre les dérivés oxydés du paracétamol et les protéines hépatiques par rapport à une prise chronique d'alcool, puis de paracétamol seul (293) (figure n°26).

Il apparaît donc clairement que la relation entre alcool et paracétamol fait intervenir en plus des effets de la métabolisation des deux composés, un phénomène de compétition de substrats sur le site enzymatique du cytochrome P450 2E1 en cas d'administration concomitante. En effet, tant que l'alcool est présent, la fixation des autres substrats au cytochrome P450 induit est bloquée, expliquant l'effet protecteur transitoire. Ce concept de protection de l'hépatotoxicité du paracétamol lors d'une alcoolisation aigüe est confirmé expérimentalement chez l'animal comme chez l'homme (297).
En conséquence, la relation entre alcool et le paracétamol doit aussi prendre en compte le phénomène de compétition des substrats lors de l'administration aigüe responsable d'un effet diamétralement différent de celui lié à l'alcoolisation chronique.

3.3.2.3.6 Conclusion

L'interaction alcool et paracétamol est un phénomène qui est en grande partie lié aux **voies métaboliques complexes de l'alcool et du paracétamol**. Le pourcentage faible de buveurs excessifs avec hépatite à doses thérapeutiques de paracétamol est expliqué en partie par la complexité des phénomènes d'induction enzymatique et de compétition de l'éthanol faisant intervenir des paramètres encore mal connus et ne s'observant qu'avec chronologie précise. L'induction enzymatique et la déplétion en glutathion sont corrigés en quelques heures ce qui suggère que l'interaction entre l'alcool et le paracétamol ne devrait être observé que dans les 24 heures suivant l'arrêt de la consommation d'alcool (284) (298). On comprend donc mieux que, bien qu'un tiers des buveurs excessifs prennent du paracétamol régulièrement, **le phénomène de mésaventure thérapeutique reste rare** (285).

Il reste primordial d'attirer l'attention des cliniciens sur la vigilance extrême à observer lors de la prescription de paracétamol chez le buveur excessif. Le rôle du pharmacien d'officine a là aussi toute sa place, tant par sa connaissance du patient avec lequel il instaure une relation privilégiée, que par son bagage de connaissances scientifiques. Face à une prescription de paracétamol ou une demande spontanée du patient buveur excessif dans le cadre d'une automédication, le pharmacien d'officine se doit de l'alerter et de l'informer des risques d'hépatites qu'il encourt.

3.3.2.4 Conclusion

Les interactions entre éthanol et les médicaments sont complexes car elles mettent en jeu des mécanismes très divers. Par ailleurs il est très **difficile de prévoir avec certitude et précision le résultat de la consommation concomitante d'alcool et de médicaments** dans la mesure où la résultante est fonction de l'importance de l'alcoolisation, de la chronicité de l'alcoolisme, du sexe, de l'âge ou de la sensibilité personnelle (polymorphismes génétiques de l'ADH et des cytochromes P450 métabolisant l'alcool).
De nombreux patients ne sont pas conscients de la possibilité d'interférences des médicaments avec l'alcool dans la mesure où ce dernier est souvent perçu comme un nutriment habituel et anodin. **Le pharmacien d'officine devra toujours veiller à inciter les**

patients à la plus grande prudence quant à la consommation d'alcool lors de traitements médicamenteux et le prévenir des éventuels effets indésirables qu'ils pourraient rencontrer.

3.3.3 Café

INTRODUCTION

La caféine, aussi appelée théine, est un alcaloïde de la famille des méthylxanthines. La caféine est également un composant des complexes chimiques insolubles que sont la guaranine, la matéine et la théine, découverts respectivement dans la graine de guarana, la feuille de maté et de théier. Elle est présente dans les graines, les feuilles et les fruits de différentes plantes où elle agit comme insecticide naturel, paralysant ou tuant les insectes qui s'en nourrissent. Elle est couramment consommée sous forme d'infusion de graines du caféier ou des feuilles de théier. De même, la caféine est présente dans de nombreux aliments ou boissons tels que le café, le thé, le cacao, les sodas à base de cola et les boissons énergisants, certains médicaments stimulants et antalgiques (Gynergène caféine©, Prontalgine©) (299).

Des boissons contenant de la caféine telles que le café, le thé, certains sodas et certaines boissons énergisantes sont très populaires. Elle est légale dans tous les pays à la différence d'autres substances psychoactives. La consommation mondiale de caféine a été estimée à 120 000 tonnes par an, ce qui en fait la substance psychoactive la plus répandue et la plus consommée au monde. Ce chiffre équivaut à une boisson caféinée par jour pour chaque habitant de la planète (112). La teneur en caféine varie d'une plante à l'autre.

Teneur en caféine de différents produits végétaux	
Produit végétal	**% de caféine du poids sec**
Graine d'arabica (*Coffea arabica*)	1,1
Graine de robusta (*Coffea canephora*)	2,2
Fève de cacao (*Theobroma cacao*)	0,1 à 0,4
Graine de Guarana (*Paullinia cupana*)	2 à 4,5
Noix de kola (*Cola acuminata*)	1 à 3,5
Feuille de thé (*Camellia sinensis*)	2,5 à 5
Feuille de maté (*Ilex paraguariensis*)	0,3 à 1,7

Tableau 20 : teneur en caféine de différents végétaux (300).

3.3.3.1 Pharmacologie de la caféine

La caféine, qui est un stimulant du système nerveux central et du métabolisme, est utilisée dans un but à la fois récréatif et médical pour réduire la fatigue physique et restaurer la vigilance quand une faiblesse ou une somnolence inhabituelle se produit. La caféine stimule le système nerveux central au niveau du cerveau, il en résulte une vigilance accrue, un flot

de pensées plus claires et rapides, une augmentation de la concentration et une coordination générale du corps améliorée.

-Mode d'action : Comme l'alcool et la nicotine, la caféine traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Une fois dans le cerveau, elle agit principalement comme antagoniste des récepteurs à adénosine. La molécule de caféine, qui a une structure similaire à l'adénosine agit donc comme un inhibiteur compétitif (*figure n°*27) (112).

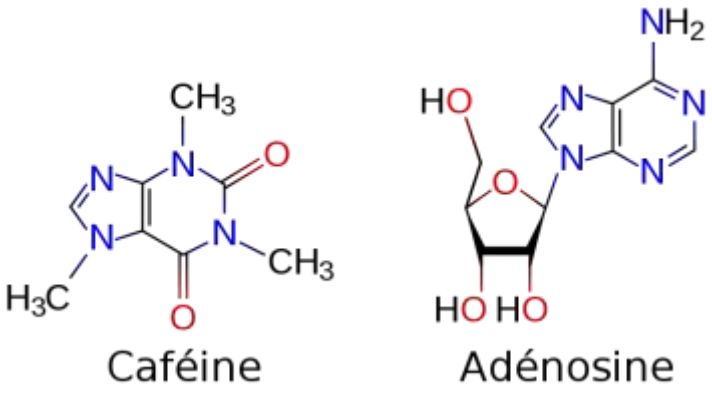


Figure 27 : molécules de caféine et d'adénosine (300).

L'adénosine est présente dans l'ensemble du corps, elle y joue un rôle dans le métabolisme énergétique de l'ATP, provoque une vasodilatation et elle a aussi des fonctions spécifiques au niveau du cerveau. Les concentrations d'adénosine dans le cerveau sont augmentées par différents types de stress métaboliques (dont l'anoxie et l'ischémie) et permettent de protéger le cerveau en augmentant la circulation sanguine (301). Ainsi la caféine, en neutralisant l'adénosine, a globalement un effet désinhibiteur sur l'activité cérébrale. L'antagonisme de l'adénosine par la caféine provoque l'augmentation de l'activité nerveuse avec la libération d'adrénaline et de dopamine (302). Cependant, le mécanisme précis, par lequel ces effets se traduisent en une augmentation de la vigilance et de l'éveil, n'est pas connu.

3.3.3.2 Métabolisme de la caféine et pharmacocinétique

La caféine est très rapidement et intégralement absorbée par le tube digestif, et parvient au cerveau dès la 5ème minute suivant l'ingestion. Elle n'est que faiblement liée aux protéines circulantes du plasma (environ 15 %). Elle passe la barrière hémato-encéphalique grâce à sa ressemblance à l'adénine. Chez des adultes en bonne santé, la demi-vie de la caféine est approximativement de 3-4 heures. Chez les femmes prenant des contraceptifs oraux, cette durée augmente à 5-10 heures et chez celles enceintes la demi-vie est d'environ 9-11 heures. La caféine peut s'accumuler chez les individus atteints d'une hépatopathie sévère, la demi-vie pouvant aller jusqu'à 96 heures. Chez les nourrissons et les jeunes enfants, la demi-vie peut être plus longue que chez les adultes ; chez les nouveaux-nés, elle peut aller jusqu'à 30 heures. D'autres facteurs tels que le fait de fumer peut diminuer la demi-vie de la caféine comme nous l'avons vu précédemment (300).

La caféine est métabolisée dans le foie par le CYP 1A2 en trois isomères de la diméthylxanthine (*figure n°*28), qui ont leurs propres effets sur l'organisme :

-la paraxanthine (84 %) (issue d'une N3-déméthylation de la caféine) : elle augmente la lipolyse en libérant du glycérol et des acides gras dans le sang pour être utilisés comme source d'énergie par les cellules.

-la théobromine (12 %) : c'est un vasodilatateur qui augmente le flux d'oxygène et de nutriments dans le cerveau et les muscles. Il augmente aussi la diurèse. La théobromine est le principal alcaloïde du cacao et donc du chocolat.

- la théophylline (4 %) : qui induit une bronchorelaxation (d'où son utilisation dans le traitement de l'asthme). La dose thérapeutique de la théophylline représente cependant plusieurs fois les concentrations atteintes lors du métabolisme de la caféine (299).

Ces métabolites de la caféine contribuent aussi aux effets de la caféine. Chacun de ces métabolites est à son tour métabolisé puis excrété dans les urines.

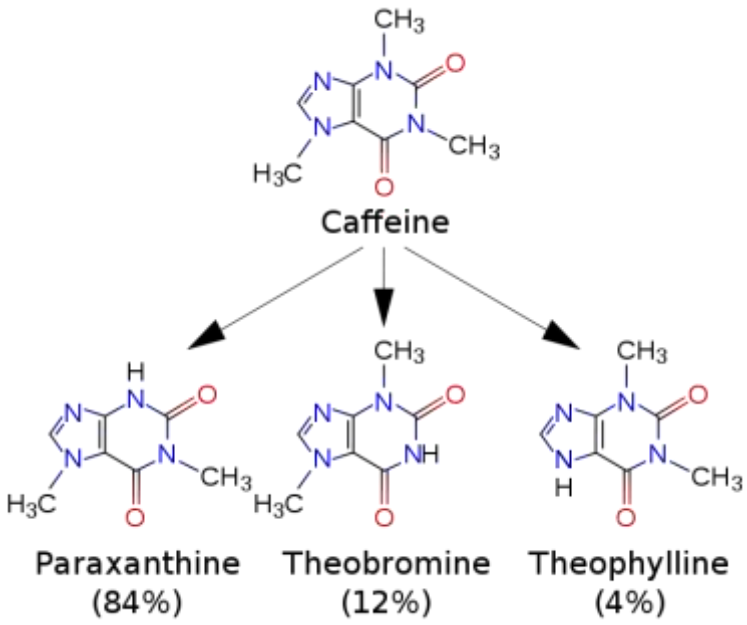


Figure 28 : métabolisation de la caféine en ses métabolites actifs (300).

3.3.3.3 Interactions pharmacocinétiques cytochromes P450 dépendantes entre caféine et médicaments.

3.3.3.3.1 Inhibition enzymatique du CYP 1A2 par certains médicaments

-Certains médicaments inhibent le métabolisme hépatique de la caféine par inhibition enzymatique du CYP1A2. La caféine s'accumule alors dans l'organisme, pouvant conduire à des signes cliniques de surdosage. Ainsi les effets indésirables neuropsychiques de ces médicaments sont la conséquence d'une accumulation anormale de caféine chez les

consommateurs réguliers de boissons caféinées et non du médicament lui même. C'est le cas de la fluvoxamine (ISRS), des contraceptifs oraux, des antibiotiques de la famille des fluoroquinolones, spécialement l'énoxacine et dans une moindre mesure, la norfloxacine et la ciprofoxacine. Ainsi, les patients consommant des quantités importantes de boissons caféinées en même temps que ces médicaments, doivent diminuer leurs apports s'ils présentent des effets indésirables liés à la caféine, tels que tremblements, palpitations, nausées, agitation, insomnie. Plus particulièrement l'énoxacine (Enoxor©) augmente de façon importante les concentrations de caféine (apportée par les boissons ou médicaments) dans l'organisme pouvant engendrer excitation, tachycardie et hallucinations (55) (112).

-On observe une **augmentation du pic plasmatique de la théophylline** par réduction de son catabolisme hépatique. Le mécanisme probable de cette interaction réside dans le fait que ces deux molécules sont dégradées par la même voie métabolique, ce qui provoque l'accumulation de la théophylline. De plus, une petite partie de la caféine est métabolisée en théophylline. Plus la consommation de café sera grande, plus la quantité de théophylline issue de la dégradation de la caféine augmentera. Ce médicament présentant une marge thérapeutique étroite, son équilibre fragile peut être perturbé, entre autres, par une consommation importante de caféine, ou lors de son arrêt. **Il est conseillé aux patients de consommer raisonnablement de la caféine, et lors d'un arrêt brutal de sa consommation, de surveiller les taux plasmatiques de théophylline** (303) (304).

3.3.3.3.2 Induction enzymatique du CYP 1A2 par certains médicaments

C'est la cas des barbituriques et de la phénytoïne, qui de ce fait, réduisent les effets de la caféine dans l'organisme (299).

3.3.3.3.3 Inhibition enzymatique du CYP 1A2 par la caféine par compétition avec la clozapine

-Cette interaction a été recensée dans plusieurs études avec la clozapine qui utilise le même CYP 1A2 que la caféine pour son métabolisme. Il en résulte une augmentation des taux plasmatiques de clozapine. L'importance clinique de cette interaction est variable selon les études. Les symptômes cliniques (exacerbation des symptômes psychotiques par diminution des effets antipsychotiques de la clozapine) interviennent surtout quand le patient, stabilisé en fonction de ses habitudes alimentaires, arrête sa consommation de caféine, le métabolisme de la clozapine étant alors subitement augmenté (305) (306) (307).

3.3.3.4 Autres interactions pharmacocinétiques médicaments-caféine

-Augmentation de la solubilité et la résorption de quelques principes actifs comme l'ergotamine. Cette molécule est ainsi associée dans le traitement de la crise migraineuse dans la spécilalité Gynergène caféine©.

-Les tanins présents dans le thé diminuent l'absorption digestive du fer par formation de complexe hydrosoluble dans la lumière intestinale (129).

3.3.3.5 Résumé des interactions médicamenteuses rencontrées avec la caféine CYP P450 dépendante.

-Le *tableau n°*21 récapitule les médicaments responsables de l'inhibition enzymatique du métabolisme de la caféine et le *tableau n°*22 résume les interactions médicamenteuses dépendantes des CYP P450 engendrées par la caféine

DCI	Nom commercial	Conduite à tenir
Inhibiteurs puissants de la caféine		
Fluvoxamine	FLOXYFRAL©	Interaction très probable : Alerter le patient et lui conseiller de diminuer les doses de la consommation de caféine pour éviter l'apparition de signes de surdosage
Enoxacine	ENOXOR©	
Inhibiteurs modérés de la caféine		
Artémisinine	RIAMET©	Interaction probable chez certains patients. Avertir le patient que devant l'apparition de surdosage en caféine, il doit diminuer les quantités de caféines consommées.
Cimétidine	TAGAMET©	
Disulfiram	ESPERAL©	
Méxilétine		
Ciprofloxacine	CIFLOX©	
Norfloxacine	NOROXINE©	
Péfloxacine	PEFLACINE©	
Acide pipémidique	PIPRAM FORT©	
Tiabendazole		
Inhibiteurs mineurs de la caféine		
Fluconazole	BEAGYNE©	Interaction peu probable, rare ou avec de faibles manifestations cliniques. Prévenir éventuellement le patient.
Terbinafine	FUNGSTER©	
Contraception orale		
Jus de pamplemousse		
Vérapamil	ISOPTINE©	

Tableau 21 : récapitulatif des médicaments inhibiteurs du métabolisme de la caféine (55)

DCI	Nom commercial	Effets et conséquences cliniques
Clozapine	LEPONEX©	Inhibition du CYP 1A2 par la caféine par compétition enzymatique. Augmentation de l'effet antipsychotique de la clozapine. Risque de l'apparition de symptômes psychotiques lors de l'arrêt de la consommation de caféine.
Phénytoïne, Barbituriques	DI HYDAN© GARDENAL©	Induction enzymatique du CYP 1A2 avec diminution des effets de la caféine.

Tableau 22 : récapitulatif des interactions pharmacocinétiques dépendantes des CYP P450 des médicaments induites pas la caféine.

3.3.3.6 Conclusion

L'interaction pharmacocinétique dépendante des cytochromes réside principalement dans **l'inhibition du CYP 1A2 de certains médicaments métabolisant la caféine, provoquant son accumulation avec un risque de surdosage**. Les interactions propres de la caféine sur le métabolisme des médicaments sont rares. Elles surviennent essentiellement lors de l'arrêt brutal de la consommation de caféine.

CONCLUSION

A travers l'étude de différentes et diverses interactions médicamenteuses recensées à l'heure actuelle avec l'environnement du malade, il est clairement établi que celui-ci peut influencer l'efficacité, la toxicité et l'observance du traitement. Devant tout effet indésirable inexpliqué d'apparition brutale, ou à l'inverse devant une baisse d'inefficacité thérapeutique d'un traitement, le pharmacien d'officine doit toujours se demander dans quel environnement le patient évolue. De façon pratique, il doit l'interroger sur ses habitudes alimentaires, sur sa prise éventuelle de médecine alternative complémentaire à base de plantes ou encore sur sa consommation d'alcool, de café et de tabac. S'il est établi qu'une interaction médicamenteuse est possible entre un médicament et un facteur environnemental du malade suite à l'apparition d'effets secondaires ou de perte d'inefficacité d'un traitement, **il a l'obligation de le déclarer au Centre de Pharmacovigilance, surtout si ces effets ou conséquences sont graves ou potentiellement graves.**

Les interactions médicaments-environnement dépendantes des cytochromes P450 sont souvent imprévisibles et patient-dépendants. C'est pourquoi elles sont très difficiles à prévoir et surtout à identifier clairement lorsqu'elles surviennent. Les professionnels de santé n'y pensent pas toujours ou du moins pas immédiatement. On comprend alors mieux pourquoi ces nombreuses interactions, en plus d'être peu connues, sont malheureusement trop souvent **sous-évaluées.**

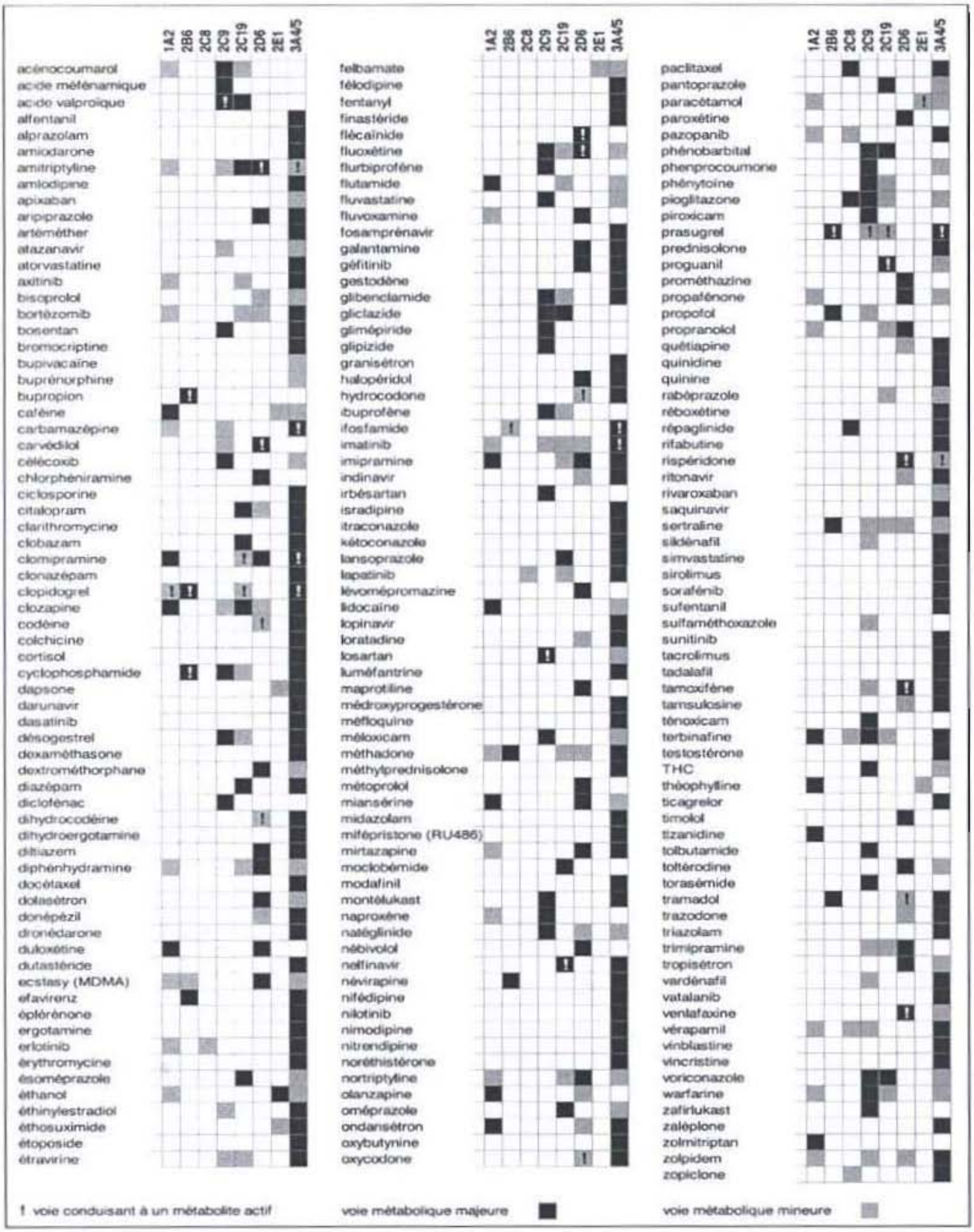
Si les interactions médicaments-jus de pamplemousse-millepertuis-tabac et alcool sont clairement identifiées, pour d'autres comme celles avec les plantes, l'absence d'études et le manque de données dans la littérature est un véritable problème.

Le pharmacien étant le garant de la sécurité dans l'approvisionnement et la dispensation du médicament, il se doit de mettre à jour régulièrement ses connaissances dans ce vaste domaine que sont les interactions médicamenteuses**. Plus particulièrement, le pharmacien d'officine, est l'ultime maillon de la chaîne de sécurisation du médicament lui permettant d'avoir une relation directe et souvent privilégiée avec le patient. Cette relation de confiance lui permet d'avoir accès aux habitudes de vie de celui-ci et lui donne donc l'opportunité d'optimiser au mieux son devoir d'information, d'alerte et de conseil sur son traitement médicamenteux.**

Annexe 1 : fonctions métaboliques des CYP P450 (15).

Cytochrome P450	Fonctions métaboliques
CYP1	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP2	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP3	Métabolisme des xénobiotiques et des stéroïdes
CYP4	Métabolisme des acides gras, eicosanoïdes, acide arachidonique et médicaments
CYP5	Thromboxane A2 synthase
CYP7	Synthèse des acides biliaires
CYP8	Synthèse des acides biliaires, prostacycline synthase
CYP11	Stéroïdogenèse
CYP17	Stéroïde 17-alpha hydroxylase
CYP19	Aromatase (synthèse des œstrogènes)
CYP21	Stéroïdogenèse, stéroïde 21-hydroxylase
CYP24	Dégradation de la vitamine D, vitamine D-24 hydroxylase
CYP26	Hydroxylation de l'acide rétinoïque
CYP27	Synthèse des acides biliaires, hydroxylations de la vitamine D3
CYP39	7α-hydroxylation du 24S-hydroxycholestérol
CYP46	Cholestérol 24S-hydroxylase
CYP51	Lanostérol 14-alpha déméthylase (biosynthèse du cholestérol)

Annexe 2 : les substrats médicamenteux des cytochromes P450 (précision sur les médicaments à métabolites actifs) (308).



Annexe 3 : liste des médicaments à marge thérapeutique étroite

Classes médicamenteuses concernées	DCI et spécialités
Anti-arythmiques	Amiodarone : Cordarone© Flécaïnide : Flécaïne© Sotalol : Sotalex©
Anticoagulants oraux	Coumadine©, Minisintrom©, Sintrom©, Préviscan©
Antiépileptiques	Phénobarbital : Gardénal© Carbamazépine : Tégrétol© Oxcarbazépine : Trileptal© Phénytoïne : Di Hydan© Valproate de sodium : Dépakote© Ethosuximide : Pétinimid© Primidone : Mysoline©
Anti-goutteux	Colchicine : Colchimax©
Digoxine	Hémidigoxine Nativelle©
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine : Lévothyrox©
Immunosuppresseurs	Ciclosporine : Néoral©, Sandimmum© Tacrolimus : Prograf© Sirolimus : Répamune© Everolimus : Certican© Aziathioprine : Imurel© Mycophénolate mofétil : Cellcept©
Lithium	Théralithe©
Neuroleptique	Clozapine : Léponex©
Théophylline	Dilatrane©, Euphylline©, Théophylline©

Annexe 4 : les modifications pharmacocinétiques liées à l'âge et leurs conséquences cliniques (10).

Modifications des paramètres pharmacocinétiques	Conséquences cliniques
Absorption : -Augmentation du PH gastrique -Diminution du flux sanguin gastrique	-Modification de l'ionisation et de la solubilité de certains médicaments -Diminution du temps de vidange gastrique
Distribution -Diminution de l'albumine et augmentation de l'alpha-1-glycoprotéine -Augmentation de la masse grasse, diminution de la quantité d'eau totale	-Augmentation de la fraction libre du médicament, donc la forme active -Augmentation du volume de distribution des médicaments lipophiles et diminution du volume de distribution des médicaments hydrophiles
Métabolisme : -Diminution de la taille du foie et du flux sanguin hépatique	-Modification des fonctions oxydatives microsomales (réaction de phase I). Peu de modifications des réactions de phase II (conjugaison)
Fonction rénale -Diminution de la filtration glomérulaire et du flux sanguin rénal	Risque d'effets indésirables par accumulation du médicament dans l'organisme et de néphrotoxicité

Annexe 5 : liste des principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des CYP P450 (27) (25).

CYP	SUBSTRATS		INDUCTEURS	INHIBITEURS
1A2	Théophylline Clozapine Clomipramine Caféine Tacrine	Paracétamol Warfarine Lidocaïne Tamoxifène Phénacétine	Oméprazole Ritonavir Fumée de tabac Cuisson au charbon de bois Brocolis Choux de Bruxelles	Cimétidine Fluvoxamine Ticlopidine Fluoroquinolones Amiodarone
2A6	Coumarine		Phénobarbital	
2C9	Ibuprofène Piroxicam Losartan	Warfarine Phénytoïne Tolbutamide	Barbituriques Rifampicine	Fluvastatine Fluconazole Amiodarone
2C19	Diazépam Méphénytoïne	Naproxène Propranolol	Rifampicine Millepertuis	Cimétidine Oméprazole Felbamate Fluoxétine Fluvoxamine Kétoconazole
2D6	Codéine Dextrométhorphane Hydrocodone Oxycodone Dextropropoxyphène Imipramine Fluoxétine Paroxétine	Flécaïnide Propafénone Mexilétine Métoprolol Timolol Halopéridol Clozapine Sélégiline	Dexaméthasone Rifampicine	Ritonavir Efavirenz Quinidine Amiodarone Paroxétine Fluoxétine Sertraline Cimétidine Halopéridol Bupropion Cocaïne Doxorubicine Halofantrine Méthadone
2E1	Paracétamol Chlorzoxazone Enflurane	Halothane Caféine Théophylline	Ethanol (chronique) Isoniazide	Disulfirame
3A4	Fentanyl Paracétamol Méthadone Amiodarone Quinidine Disopyramide Lidocaïne Cyclophosphamide Tamoxifène Ifosfamide Vincristine Cisapride Antihistaminiques H1 Dihydroergotamine Antiprotéases Névirapine Efavirenz Glucocorticoïdes Testostérone Ethinylestradiol Progestérone	Dapsone Zolpidem Diazépam Midazolam Triazolam Ciclosporine Tacrolimus Sirolimus Diltiazem Dihydropyridines Sildénafil Tadalafil Varnénafil Macrolides Rifabutine Rifampicine Griséofulvine Pimozide Statines (sauf pravastatine) Cocaïne	Phénobarbital Carbamazépine Phénytoïne Rifampicine Dexaméthasone Millepertuis	Amiodarone Fluoxétine Fluvoxamine Itraconazole Miconazole Fluconazole Kétoconazole Clarithromycine Josamycine Erythromycine Antiprotéases Cimétidine Vérapamil Diltiazem Imatinib Gestodène Ciprofloxacine Atorvastatine Jus de pamplemousse

Annexe 6 : tableau résumant les molécules agonistes des récepteurs nucléaires PXR, CAR, PPARμ et PPARγ, et du facteur de transcription AhR, ainsi que leurs gènes cibles codant pour les CYP P450 (15).

Facteurs de transcription	Agonistes potentiels	Exemples d'agonistes	Gènes cibles chez l'homme
PXR	Extraits de plantes	Hyperforine (millepertuis)	CYP2B6
	Statines	Lovastatine	CYP2C8
	Antibiotiques	Rifampicine	CYP2C89
	Antidiabétiques (TZD)	Troglitazone	CYP3A4
	Barbituriques	Phénobarbital	CYP3A7
	Acides biliaires	Acide ursodéoxycholique	GST
	Stéroïdes de synthèse	RU486, dexaméthasone	ST
	Stéroïdes naturels	Prégnénolone	UGT1A1
	Antihormones	Acétate de cyprotérone	MDR1
CAR	Analgésiques	Acétaminophène (paracétamol)	CYP2B6
	Barbituriques	Phénobarbital	CYP2C9
	Opiacés	Cocaïne	CYP2C19
PPARα	Hypolipidémiants (lactones)	Chlofibrate, fénofibrate	CYP1A
			CYP2A
			CYP2C
			CYP2E
			CYP4A
			UGT1A4
			UGT2B4
PPARγ	Antidiabétiques (TZD)	Rosiglitazone	CYP4A
AhR	Hydrocarbures polycycliques aromatiques	Dioxine	CYP1A1
	Benzo(a)pyrène	Fumée de cigarette	CYP1A2
	Antiulcéreux (benzimidazole)	Oméprazole	CYP1B1

CYP : cytochrome P450 ; GST : glutathione S transférase ; ST : sulfotransférase ; UGT : UDP-glucuronosyltransférase ; MDR1 : *multi drug resistance protein 1* ; TZD : thiazolidinediones. D'après [42].

Annexe 7 : publication au Journal Officiel des nouvelles conditions particulières relatives à la dispensation de produits contenant du millepertuis.

Le Journal Officiel

Lois et Décrets

Ministère de l'emploi et de la solidarité

Décision du 22 janvier 2001 fixant les conditions particulières relatives à la délivrance des préparations magistrales, des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés, à base de millepertuis, ainsi que des préparations magistrales homéopathiques de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale hahnemannienne et du millepertuis en vrac.

NOR : *MESM0120230S*

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé,
Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 5121-1, L. 5311-1 et L. 5312-1 ;
Vu le communiqué de presse 6321/2000 de l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments du 28 février 2000 ;
Vu le communiqué de presse de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé du 1er mars 2000 ;
Vu l'alerte n° 96 de l'Organisation mondiale de la santé du 3 mars 2000 ;
Vu l'avis de la commission d'autorisation de mise sur le marché n° 307 du 13 juillet 2000 ;
Considérant que la mise sur le marché des préparations magistrales, des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés, à base de millepertuis, ainsi que des préparations magistrales homéopathiques de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale hahnemannienne et du millepertuis en vrac n'est pas soumise à une autorisation préalable ;
Considérant que des risques liés à la consommation de millepertuis concomitante à certains autres médicaments ont été mis en évidence ;
Considérant que, compte tenu de ces risques, la sécurité d'emploi des préparations magistrales, des préparations hospitalières et des produits officinaux divisés, à base de millepertuis, ainsi que des préparations magistrales homéopathiques de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale hahnemannienne et du millepertuis en vrac n'est pas satisfaisante en l'absence d'information spécifique ;
Considérant que des conditions particulières pour la délivrance de ces produits sont nécessaires afin de garantir leur sécurité sanitaire,

Décide :

Art. 1er. - Toute préparation magistrale, préparation hospitalière ou produit officinal divisé, à base de millepertuis, et toute préparation magistrale homéopathique de millepertuis à des dilutions inférieures ou égales à la troisième dilution centésimale hahnemannienne ainsi que le millepertuis délivré en vrac doit comporter sur le conditionnement la mise en garde suivante :

« Attention, risque d'interaction médicamenteuse.
L'association de cette préparation de millepertuis à d'autres médicaments peut entraîner une diminution de leur efficacité.
A l'inverse, une interruption brutale de la prise de millepertuis peut majorer la toxicité de ces médicaments.
Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien. »

Art. 2. - La présente décision sera publiée au Journal officiel de la République française.

Fait à Paris, le 22 janvier 2001.

P. Duneton

Annexe 8 : rapport de l'EMEA concernant les interactions médicamenteuses rencontrées avec le millepertuis

2000

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 28 February 2000
EMEA/6321/00

EMEA PUBLIC STATEMENT ON THE RISK OF DRUG INTERACTIONS WITH *HYPERICUM PERFORATUM* (ST JOHN'S WORT) AND ANTIRETROVIRAL MEDICINAL PRODUCTS

The European Medicines Evaluation Agency (EMEA) would like to draw attention to the fact that products containing *Hypericum perforatum* (**St John's wort**) have the potential to interact with medicinal products. *Hypericum perforatum* is widely used in different products that can either be freely sold or made available subject to medical prescription.

During the last year, information on drug interactions between *Hypericum perforatum* and medicinal products, including cyclosporin, digoxin, oral contraceptives, theophylline and warfarin, has become available either as case reports or as pharmacokinetic data. These interactions are most likely related to the induction of certain isoenzymes of the cytochrome P450 system by *Hypericum perforatum*. These interactions may lead to a reduction in plasma concentrations and hence reduction of the therapeutic effect of these medicinal products. Because these interactions are caused by enzyme induction, stopping herbal products containing *Hypericum perforatum* may also lead to increased blood levels of some medicines resulting in toxicity (particularly cyclosporin, digoxin, theophylline and warfarin).

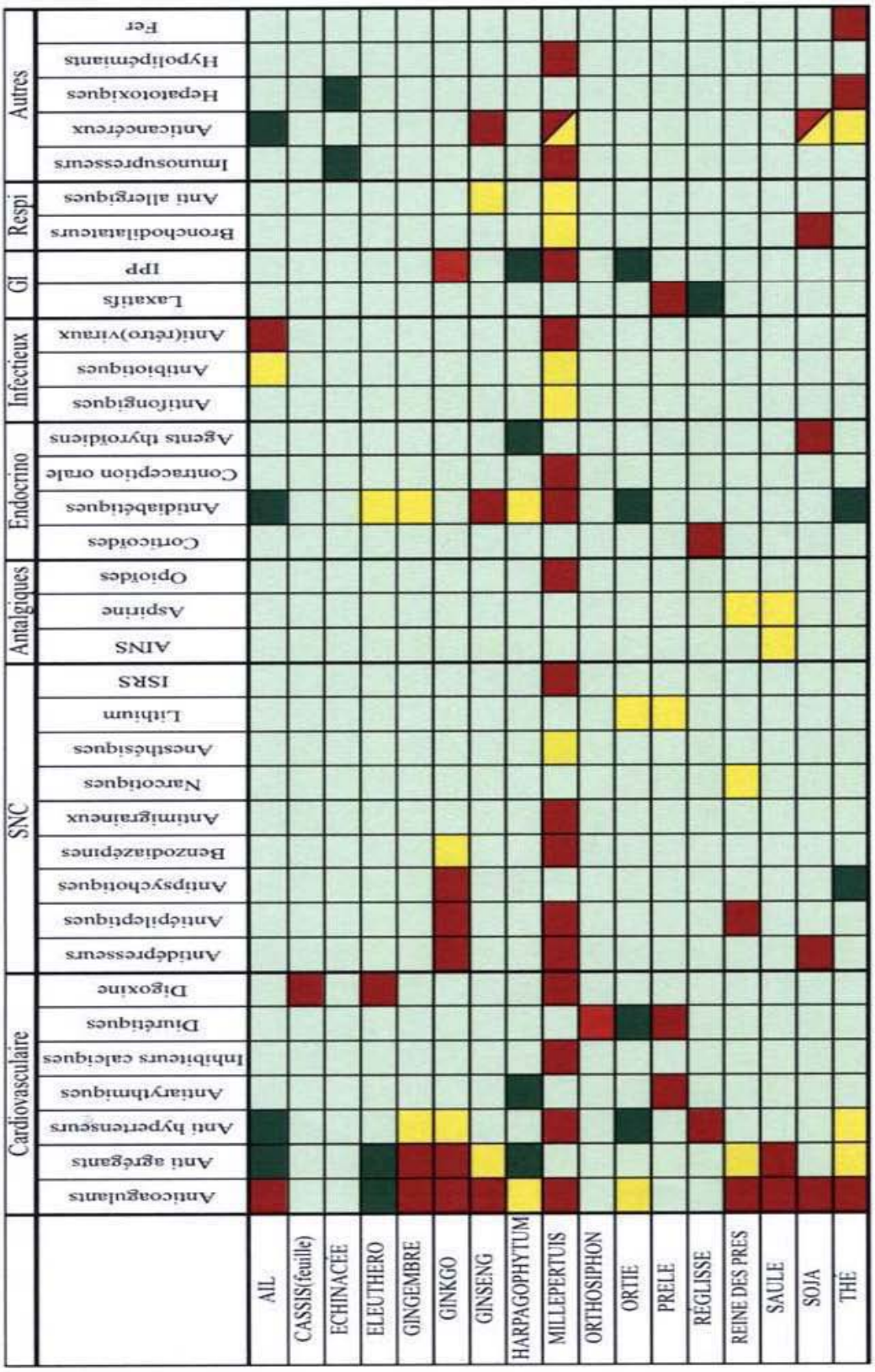
Recent information included the results of an interaction study performed by The National Institutes of Health (United States) between *Hypericum perforatum* and indinavir (**Crixivan**)[1], a protease inhibitor indicated for the treatment of HIV-1 infected adult patients. The study, which was carried out in healthy volunteers, showed that when co-administered *Hypericum perforatum* significantly reduced the indinavir plasma concentrations. This interaction is likely to be related to the induction of isoenzyme 3A4 of the cytochrome P450. These results may have important clinical implications for HIV-1 infected patients since sub-therapeutic plasma concentrations of indinavir can lead to the development of resistance and treatment failure.

There is currently no information as to whether this interaction also occurs with other antiretroviral medicinal products. Considering the metabolism and elimination pathways of these antiretroviral medicinal products particularly protease inhibitors and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, there is a potential risk of interaction when they are co-administered with *Hypericum perforatum* and hence decrease in therapeutic effect. The list of centrally authorised antiretroviral medicinal products is attached for information. In addition there are other nationally authorised antiretroviral medicinal products containing zidovudine, didanosine and zalcitabine.

[1] The Lancet, vol 355 – February 12, 2000 p 547-548

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK
Switchboard (44-20-7) 418 8400 Fax (44-20-7) 418 8613
E-mail: mail@emea.eudra.org http://www.eudra.org/emea.html
EMEA 2000 Reproduction and/or distribution of this document is authorised for non-commercial purposes only provided the EMEA is acknowledged

Annexe 9 : tableau récapitulatif des interactions médicaments-plantes médicinales recensées (309).



BIBLIOGRAPHIE

1. **L'HERMITTE, FRANCK.** "Prévenir l'iatrogénie à l'officine". *Le Moniteur des Pharmacies.* 8 10 2011, 2900.

2. "Biotransformations". *Pharmacorama : connaissance des médicaments.* [En ligne] [Citation : 01 07 2012.] http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Pharmacocinetiquea7.php#56895.

3. "Variations du métabolisme hépatique des médicaments". *pharmacomedicale.* [En ligne] 01 11 2005. [Citation : 01 07 2012.] hyyp://www.pharmacomedicale.org/Fiche85.html.

4. **BATT, A.M.** *"Les biotransformations des médicaments et des toxiques.".* 2. Reuil-Malmaison : Collection le Moniteur Internat, 1999. pp. 31-57. Vol. 1.

5. "Le cytochrome P450 en bref". *La Revue prescire.* 2008, Vol. 27, 290(supplément), p. 197.

6. **PIRMOHAMED, M, MADDENS, S et PARK, B.K.** "Idiosyncratic drug reactions. Metabolic bioactivation as a pathogenic mecanism.". *Clin. Pharmacokinet.* 1996, 31, pp. 215-230.

7. **JEFFERSON, J.W et GREIST, J.H.** "Brussels sprouts and Psychopharmacology : understanding the cytochrome P450 enzyme system.". *Psychiatr. Clin. North. Am. : Annual of drug therapy.* 1996, 3, pp. 205-222.

8. **MORIN, Y.** Paris : Larousse médical, 2003. p. 1248.

9. **COZZA, K.L et ARMSTRONG, S.C.** "The cytochrome P450 system : drug interaction principales for medical practice.". *American Psychiatric Publishing.* 2001, p. 272.

10. **LAMOTTE, Géraldine.** Thèse d'exercice : "Interactions médicamenteuses : le rôle des CYP P450". LYON : s.n., 19 mars 2002.

11. **COAT, Guillaume.** "Interactions alcoolo-médicaments". Thèse d'excercice de pharmacie. Nantes : s.n., 2002.

12. **PELMONT, J.** *"Les oxygénases : enzymes-catalyseurs du monde vivant".* Grenoble : Presses Universitaires de Grenoble, collection Grenobles Sciences, 1995. pp. 819-860.

13. **LIN, J.H et LU, A.Y.H.** "Inhibition and Induction of Cytochrome P450 and the Clinical Implications.". *Clin. Pharmacokinet.* 1998, Vol. 35, 5, pp. 362-390.

14. **FLEMING, I.** "Cytochrome p450 ans vascular homeostasis.". *Circ. Ress.* 2001, 89, pp. 753-762.

15. **GUEGUEN, Y, MOUZAT, K et FERRARI, L et al.** "Les cytochromes P450 : métabolisme des xénobiotiques, régulation et rôle en clinique.". *Ann. Biol. Clin.* 2006, Vol. 64, 6, pp. 535-548.

16. **LIN, J.H et LU, A.Y.H.** "Interindividual variability in inhibition and induction of cytochromes P450 enzymes.". *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001, 41, pp. 533-567.

17. **MERLE, O, GUITTON, J et BRAZIER, J.L et al.** "Intérêt d'un test de mesure de l'activité cytochrome P450 3A in vivo.". *La Lettre du Pharmacologue.* 1998, Vol. 12, 1, pp. 6-10.

18. "Inhibiteurs et substrats de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450". *La Revue Prescrire.* 2008, Vol. 27, 290 (supplément), p. 198.

19. **MEYER, U.A.** "Pharmacogenetics and adverse drug reactions.". *Lancet.* 2000, 356, pp. 1667-1671.

20. **FOLTYNIE, T, et al.** "The genetic basis of Parkinson's disease.". *J. Neurol. Neurosurg Psychiatry.* 2002, 73, pp. 363-370.

21. **MALAIYANDI, V, SELLERS, EM et TYNDALE, RF.** "Implications of CYP 2D6 genetic variation for smoking behaviors and nicotine dependence.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005, 77, pp. 145-158.

22. **WATANABE, M.** "Polymorphic CYP genes and disease predisposition what have the studies shown so far?". *Tocicol. Lett.* 1998, 102-103, pp. 167-171.

23. **FONTANA, R.J, LOWN, K.S et PAINE, M.F.** "Effects of chargrilled meat diet on expression of CYP 3a, CYP 1A, and P-glycoprotein levels in healthy volunteers.". *Gastroenterology.* 1999, 117, pp. 89-98.

24. **RING, J.A, GHABRIAL, H et CHING, M.S.** "Fetal Hepatic drug elimination". *Pharmacol. Ther.* 1999, Vol. 84, 3, pp. 429-445.

25. "Interactions médicamenteuses : le cytochrome P450 en bref.". *La Revue Prescrire.* 2010, Vol. 30, 326 (suppl. Interactions médicamenteuses), pp. 385-390.

26. **MICHAU, V et TURJEON, J.** "Les cytcotchromes P450 et leur rôle clinique.". *Le médecin du Québec.* 2002, 37, pp. 73-84.

27. "Pharmacocinétique clinique : modification de l'exposition plasmatique aux médicaments : mécaninsmes et conséquences cliniques.". *pharmapk.* [En ligne] 2010. [Citation : 01 07 2012.] http://pharmapk.pharmacie.univ-mrs.fr/Cours%20PK/Joseph/interactions-2010.pdf.

28. **KLIEWER, SA, GOODWIN, B et WILLSON, TM.** "The nuclear pregnane X receptor : a key regulator of xenobiotic metabolism.". *Endocr. Rev.* 2002, 23, pp. 687-702.

29. **SONODA, J, ROSENFELD, JM et XU, LU et al.** "A nuclear receptor-mediated response and its implication in drug metabolism and host protection.". *Curr. Drug. Metab.* 2003, 4, pp. 59-72.

30. **MAGLICH, JM, STOLTZ, CM et GOODWIN, B et al.** "Nuclear pregnane X receptor and constitutive androstane receptor regulate overlapping but distinct sets of genes involved in xenobiotic detoxification.". *Mol. Pharmacol.* 2002, 62, pp. 638-646.

31. **FORMAN, BM, TZAMELI, I et CHOI, HS et al.** "Androstane metabolites bind to and deactivate the nuclear receptor CAR-béta.". *Nature.* 1998, 395, pp. 612-615.

32. **MIMURA, J et FUJII-KURIYAMA, Y.** "Functionnal role of AhR in the expression of toxic effects of TCDD.". *Biochim. Biophys. Acta.* 2003, 1619, pp. 263-8.

33. "Les inducteurs enzymatiques en bref. *La Revue Prescrire.* 2008, Vol. 17, 290 (supplément), p. 200.

34. "Petit manuel de Pharmacovigilance et pharmacologie clinique, partie 1 : les inducteurs enzymatiques en bref.". *La revue Prescrire.* 2011, 31, supplément338, p. 437.

35. **ABDELKHIRANE, CHERIF, Cardiologue interventionnel.** Les inducteurs du cytochrome P450. *pharmacies.ma.* [En ligne] 4 avril 2011. [Citation : 03 07 2012.] http://pharmacies.ma/mail1/cytochrome_P450.pdf.

36. "Interactions médicamenteuses : comprendre et décider : les inducteurs enzymatiques en bref.". *Le Revue Prescrire.* décembre 2010, Vol. 30, 326 (suppl. Interactions médicamenteuses), p. 390.

37. **Institut des nutraceutiques et des aliments fonctionnels.** Pamplemousse et Pomélo. *PasseportSanté.net.* [En ligne] [Citation : 29 10 2011.] http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=pamplemousse_nu.

38. **SITZIA, GAEL.** *Aliments et médicaments : comment éviter les interactions?* s.l. : J.LYON, 2009. pp. 98-100. 978-2-84319-205-0.

39. **BAILEY, DG, et al.** "Grapefruit juice-drug interactions.". *Br. Clin. Pharmacol.* 1998, 46, pp. 101-110.

40. **LOHEZIC-LE DEVEHAT, F, et al.** "Jus de pamplemousse et médicaments : une association à surveiller?". *Thérapie.* 2002, Vol. 57, 5, pp. 432-445.

41. **AFSSAPS.** "Interaction médicaments et jus de pamplemousse - Mise au point". *Afsapps.fr.* [En ligne] oct 2008. [Citation : 29 10 2011.] http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Interaction-medicaments-et-jus-de-pamplemousse-Mise-au-point/%28language%29/fre-FR.

42. **BAILEY, D.G, BEND, J.R et DRESSER, G.K.** "Bergamottine, lime juice, and red wine as inhibitor of cytochrome P450 3A4 activity : comparaison with grapefruit juice". *Clinical Pharmacology§Therapeutics.* 2003, Vol. 73, pp. 529-537.

43. **MERTENS-TALCOTT, SU, et al.** "Grapefruit-drug interactions : can interactions with drugs be avoided?.". *Journal of Clinical Pharmacology.* 2006, Vol. 46, 12, pp. 1390-1416.

44. **KANE, G.C et LIPSKY, J.J.** "Drug-grapefruit juice interactions". *Mayo Clin Proc.* 2000, Vol. 75, pp. 933-942.

45. **SEDEN, K, et al.** "Grapefruit-drug interactions.". *Drugs.* 24, Dec 2010, Vol. 70, 18, pp. 2373-2407.

46. **BAILEY, DG, et al.** "Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice". *Clinical Pharmacology$Therapeutics.* 2007, Vol. 81, pp. 495-502.

47. **BRESSLER, R.** "Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs.". *Geriatrics.* Nov 2006, Vol. 61, 11, pp. 12-18.

48. **LOW, K.S, BAILEY, D.G et FONTANA, R.J.** "Grapefruit juice increases felodipine oral availability in humans by decreasing intestinal CYP3A protein expression". *Journal of Clinical Investigation.* 1997, Vol. 99, 10, pp. 2545-2553.

49. **TAKANAGA, H, OHNISHI, A et MATSUO, H.** "Pharmacocinetic analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model". *Britsh Jounal of Clinical Pharmacology.* 2000, Vol. 49, pp. 49-58.

50. **GREENBLATT, D.J, VON MOLTKE, L.L et HARMATZ, J.S.** "Time course of recovery of cytochrome P 450 3A function after single doses of grapefruit juice". *Clinical Pharmacology§Therapeutics.* 2003, Vol. 74, pp. 121-129.

51. **GREENBLATT, D.J, et al.** "Drug interactions with grapefruit juice : An update". *Journal Clinic Psychopharmacology.* 2001, Vol. 21, pp. 357-359.

52. **LASALLE, MARTIN.** "Jus de pamlemousse et médicaments : interactions relatives". *PasseportSanté.net.* [En ligne] [Citation : 29 10 2011.] http://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Nouvelles/Fiche.aspx?doc=2005012800.

53. "Pamplemousse et médicaments : attention!". *Extenso.org.* [En ligne] 07 02 2007. [Citation : 29 10 2011.] http://www.extenso.org/pleins_feux/detail.php/f/1326.

54. **DEAN, ELBE.** Grapefruit-drug Interactions : Frequently Asked Questions. *PowerNet Design.* [En ligne] 10 04 2009. [Citation : 06 11 2011.] http://www.powernetdesign.com/grapefruit/.

55. **WILLIAMSON, E, DRIVER, S et BAXTER, K.** *Stockley's Herbal Medicines Interactions.* London/Chicago : Pharmaceutical Press, 2009. 978 0 85369 760 2.

56. "Interactions médicamenteuses avec le jpl". *Pharma-News.* juin 2004, 15, pp. 6-7.

57. **LILJA, J.J et NEUVONEN, M.** "effects of regular consumption of grapefruit juice on the pharmacokinetics of simvastatin.". *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2004, Vol. 58, 1, pp. 56-60.

58. **NEUMAN, M.** "Effets métaboliques et interactions médicamenteuses provoqués par certaines substances d'origine végétale : pamplemousse, millepertuis, ail". *La presse médicale.* 2002, Vol. 31, pp. 1416-1422.

59. **DUCHARME, M.P, WARBASSE, L.H et EDWARDS, D.J.** "disposition of intraveinous and oral cyclosporine after administration with grapefruit juice". *Clinical Pharmacology$Therapeutics.* 1995, Vol. 57, pp. 485-491.

60. **CUCIUREANU, M, VLASE, L et MUNTEAN, D.** "Grapefruit juice-drug interactions : importance for pharmacotherapy". *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2010, Vol. 114, 3, pp. 885-891.

61. **ANDERSEN, V, et al.** "Intestinal first metabolism of midazolam in liver cirrhosis-effect of grapefruit juice". *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2002, Vol. 54, pp. 120-124.

62. **HARAPU, CD, MIRON, A et CUCIUREANU, M.** Flavonoïds-bioactive compouds in fruit juice. *Rev. Med.Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* Décembre 2010, Vol. 114, 4, pp. 1209-1214.

63. **MALHOTRA, S, et al.** "Seville orange juice-felodipine interaction : comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furanocoumarins". *Clinical Pharmacology$Therapeutics.* 2001, Vol. 69, pp. 14-23.

64. **GUO, L.Q, et al.** "Role of furanocoumarin derivates on grapfruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity". *Drug Metabolism and Disposition.* 2000, Vol. 28, 7, pp. 766-771.

65. **GIRENNAVAR, B, JAYAPRAKASHA, GK et PATIL, BS.** "Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4,2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furanocoumarins". *Journal Food Sciences.* 2007, Vol. 72, pp. 417-421.

66. —. "Potent inhibition of human cytochrome P450 3A4, 2D6, and 2C9 isoenzymes by grapefruit juice and its furocoumarins.". *J. Food. Sci.* Oct 2007, Vol. 72, 8, pp. 417-421.

67. **CROTEAU, JEAN-FRANCOIS et BOYER, HELENE.** "Les interactions médicamenteuses avec le jus de pamplemousse ont elles lieu uniquement avec les préparations commerciales?". *Pharmactuel.* mai-juin-juillet 2006, Vol. 39, 3, pp. 159-160.

68. **DIACONU, CH, CUCIUREANU, M et VLASE, L.** Food-drug interactions: grapefruit juice. *Re. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2011, Vol. 115, 1, pp. 245-250.

69. "Pas de jus de pamplemousse avec vos médicaments". *e-santé.fr.* [En ligne] [Citation : 29 10 2011.] http://www.e-sante.fr/pas-jus-pamplemousse-avec-vos-medicaments/2/actualite/385.

70. **TIAN, R, KOYABU, N et TAKANAGA, H.** "Effects of grapefruit juice and orange juice on the intestinal efflux of -Glycoprotein substrates". *Pharmaceutical Research.* 2002, Vol. 19, 6, pp. 802-809.

71. **AFFSAPS.** 2011.

72. Les interactions médicamenteuses du jus de pamplemousse. *Votre pharmacie.be.* [En ligne] [Citation : 29 10 2011.] http://www.votrepharmacie.be/html/pamplemousse.html.

73. **OHTANI, M, KAWABATA, S et KARIYA, S.** "Effect of grapefuit pulp on the pharmacokinetics of the dihydropyridine calcium antagonists nifedipine and nisoldipine". *Yakugaku Zasshi.* 2002, Vol. 122, 5, pp. 323-329.

74. **ODOU, P, FERRARI, N et BARTHELEMY, C.** "Grapefruit juice-nifedipine interaction : possible inolvement of several mechanisms. *Journal of Clinical Pharmacy$Therapeutics.* 2005, Vol. 30, 2.

75. **SICA, DA.** "Interaction of grapefruit juice and calcium channel blockers.". *Am. J. Hypertens.* Jul 2006, Vol. 19, 7, pp. 768-773.

76. **AFFSAPS.** *Thésaurus des interaction médicamenteuses.* Mise à jour : septembre 2011.

77. **MAUTRAIT, CATHERINE et RAOULT, ROBERT.** *"Les interactions médicamenteuses".* 3. 92500 REUIL-MALMAISON : s.n., 2008. 978-2-9115585-63-6.

78. "Guide des interactions médicamenteuses"-Interactions médicamenteuses. *Prescrire.* Déc. 2011, supplément.

79. **SCHACHTER, M.** "Chemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins : an update". *Fundam Clin Pharmacol.* 2005, Vol. 19, 1, pp. 117-125.

80. **EUSTACHE, ISABELLE.** "Pourquoi faut-il éviter le jus de pamplemousse avec certains médicaments ?". *e-santé.fr.* [En ligne] 20 10 2008. [Citation : 29 10 2011.] http://www.e-sante.fr/pourquoi-faut-il-eviter-jus-pamplemousse-avec-certains-medicaments/actualite/385#paragraphe1.

81. **KUKAZAWA, I, et al.** "Effects of grapefruit juice on pharmacokinetics of atorvastatin and pravastatin in Japanese". *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2004, Vol. 57, 4, pp. 448-455.

82. **YAMAZAKI, H, FUJINO, H et KANAZAWA, M.** "Pharmacological and pharmacokinetic features and clinical effects of pitavastatin". *Nippon Yakurigaku Zasshi.* 2004, Vol. 123, 5, pp. 349-362.

83. **M, HERMANN, ASBERG, A et REUBSAET, JLE.** "Intake juice alters the metabolic pattern of cyclosporin A in renal transplant recipients.". *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2001, Vol. 40, pp. 451-456.

84. **PAINE, MF, et al.** "Further characterization of a furanocoumarin-free grapefruit juice on drug disposition : studies with cyclosporine.". *Am. J. Clin. Nutr.* Apr 2008, Vol. 87, 4, pp. 863-871.

85. **EGASHIRA, K, FUKUDA, E et ONGA, T.** "Pomelo-induced in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient". *Transplantation.* 2003, Vol. 75, 7, p. 1057.

86. **LIU, C, et al.** "Co-administration of grapefruit juice increases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients : a prospective study". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* Jul 2009, Vol. 65, 9, pp. 881-885.

87. **BAILEY, DG et DRESSER, GK.** "Interactions between grapefruit juice and cardiovascular drugs". *Am J Cardiovasc Drug.* 2004, Vol. 4, 5, pp. 281-297.

88. **BAXTER, KAREN.** *Stockley's Drug Interactions.* 8th. London-Chicago : Pharmaceutical Press 2008, 2008.

89. **TAPANINEN, T, NEUVONEN, PJ et NIEMI, M.** "Grapefruit juice greatly reduces the plasma concentrations of the OATP2B1 and CYP 3A4 substrate aliskiren". *Clinical Pharmacology§Therapeutics.* Sept 2010, Vol. 88, 3, pp. 339-342.

90. **DESMARD, M, et al.** "Severe overdose in vitamin K antagonist secondary to grapefruit juice absorption.". *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* Sept 2009, Vol. 28, 10, pp. 897-899.

91. **STRAUCH, K, LUTZ, U et BITTNER, N.** "Dose response relationship for interaction grapefruit juice dextromethorphan investigated by human urinary metabolite profiles.". *Food. Chem. Toxicol.* May 2009, Vol. 47, 8, pp. 1928-1935.

92. **PILLAI, U, et al.** "Grapefruit juice and verapamil : a toxic cocktail.". *South. Med. J.* Mar 2009, Vol. 102, 3, pp. 308-309.

93. **OKURA, T, et al.** "Enhancement by grapefruit juice of morphine antinoception.". *Biol. Pharm. Bull.* 2008, Vol. 31, 12, pp. 2338-2341.

94. **PAWETCZK, T et KTOSZEWSKA, I.** "Grapefruit juice interactions with psychotropic drugs : advantages and potential risk". *Przegl. Lek.* 2008, Vol. 65, 2, pp. 92-95.

95. **SCHEEN, AJ.** "Drug-Drug and food-drug pharmacokinetic interactions with new insulinotropic agents repaglinide and nateglinide.". *Clin. Pharmacokinet.* 2007, Vol. 46, 2, pp. 93-108.

96. **AFSSAPS.** "Mise au point : Contraception estroprogestative et pamplemousse : que risque t'on vraiment?". *Assaps.fr.* [En ligne] 20 04 2009. [Citation : 29 10 2011.] http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/f3e4eb54a3765853c201c5af2f214b4a.pdf .

97. **ALEXANDER, S.** "Induction des cytochromes P450 : stress oxydant et susceptibilité". [En ligne] 2000. [Citation : 8 11 2011.] http://lara.inist.fr/bitstream/handle/2332/1448/INSERM_dioxines_chap16.pdf?sequence=18.

98. **WILLIAMSON, E, DRIVER, S et BAXTER, K.** *"Stockley's Herbal Medicines Interactions.'.* London : Pharmaceutical Press, 2009. p. 432. 9780853697602.

99. **GURLEY, BJ, GARDNER, SF et HUBBARD, MA et al.** "Cytochrome P450 phenotypic rations for predicting herb-drug interactions in humans.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002, 72, pp. 276-287.

100. **ZENG, T, ZHANG, CL et SONG, FY et al.** "The modulatory effects of garlic oil on hepatic cytochrome P450s in mice.". *Hum. Exp. Toxicol.* 2009, Vol. 28, 12, pp. 777-783.

101. **PISCITELLI, SC, BURSTEIN, AH et WELDEN, N.** "The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir". *Clin. Inf. Dis.* 2002, 34, pp. 234-238.

102. **GALLICANO, K, FOSTER, B et CHOUDHRI, S.** "Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 55, pp. 199-202.

103. **LAMPE, JW, KING, IB et LI, S et al.** "Brassica vegetables increase and apiaceous vegetables decrease cytochrom P450 1A2 activity in human : changes in caffeine metabolite ratios in response to controlled diets.". *Carcinogen.* 2000, 21, pp. 1157-1162.

104. **KOMPERDA, KE.** "Potential interaction between pomegranate juice and warfarin". *Pharmacother.* 2009, 29, pp. 1002-1006.

105. **EGASHIRA, K, FUKUDA, E et ONGA, et al.** "Pomelo-induced increase in the blood level of tacrolimus in a renal transplant patient.". *Transplant.* 2003, 75, p. 1057.

106. **GRENIER, J, FRADETTE, C et MORELLI, G et al.** "Pomelo juice, but not cranberry juice, affects the pharmacokinetics of cyclosporine in humans.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2006, 79, pp. 255-262.

107. **VELPANDIAN, T, JASUJA, R et BHARDWAJ, RK et al.** "Piperine in food : interference in the pharmacokinetics of phenytoin". *Eur. J. Drug. Metab Pharmacokinet.* 2001, 26, pp. 241-247.

108. **BRUNETON, J.** *"Dépression et Phytothérapie. Les données de l'évaluation".* Paris : Tec§Doc, 2002. pp. 81-96.

109. **MARTIN-FACKLAM, M et al.** "Quality markers of drug information on the internet : an evaluation of sites about St John's wort.". *Am. J. Med.* 2002, Vol. 113, 9, pp. 740-745.

110. **SOSA, S et PACE, R et al.** "Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from Hypericum perforatum.". *J Pharm Pharmacol.* May 2007, Vol. 59, 5, pp. 703-709.

111. **FLEURENTIN, JACQUES.** *"Les Plantes qui nous soignent, Tradition et thérapeutique.".* Rennes : OUEST-FRANCE, 2007. pp. 36-37. 978-2-7373-4359-9.

112. *"Le guide des plantes qui soignent".* Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2010. 978-2-85091-192-7.

113. **GURIB-FAKIM, AMEENAH.** *"Toutes les plantes qui soignent.".* Neuilly-sur-Seine : Michel Lafon, 2008. pp. 614-616. 978-2-7499-0936-3.

114. **LEUNER, K et KAZANSKI, V et al.** "Hyperforin--a key constituent of St. John's xort specifically activates TRPC6 channels.". *FASEB J.* Dec 2007, Vol. 21, 14, pp. 4101-4111.

115. "Millepertuis : de nombreuses associations à risques.". *La revue Prescrire.* 2007, Vol. 27, 286, p. 616.

116. **BUTTERWECK, V et HEGGER, M et al.** "Flavonoids of St John's wort reduce HPA axis function in the rat.". *Planta Med.* Oct 2004, Vol. 70, 10, pp. 1008-1011.

117. **MOORE, LB, GOODWIN, B et JONES, SA et al.** "St John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor.". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2000, 97, pp. 7500-7502.

118. **GUTMANN, H, POLLER, B et BERGER BUTER, K et al.** "Hypericum perforatum : Which constituents may induce intestinal MRD1 and CYP3A4 mRNA expression?". *Planta Medica.* 2006, 70, pp. 685-690.

119. **IMAI, H, KOTEGAWA, T et TSUTSUMI, K et al.** "The recovery time-course of CYP3A after induction by StJohn's wort administration.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2008, 65, pp. 701-707.

120. **BAUER, S, STÖRMER, E et JOHNE, A et al.** "Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 55, pp. 203-211.

121. **DRESSER, GK, SCHWARZ, U.I et WILKINSON, G.R.** "Coordinate induction of both cytochrome P450 3A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects.". *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2003, 73, pp. 41-50.

122. **HRUSKA, M.W, et al.** "Effetc of St John's wort administration on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism.". *Clinical Pharmacology and Therapeutics.* 2005, 77, p. 35.

123. **WANG, Z, GORSKI, JC et HAMMAN, MA et al.** "The effects of St John's wort (Hypericum perforatum) on human cytochrome P450 activity.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 70, pp. 317-326.

124. **MARKOWITZ, JS, DONOVAN, JL et DEVANE, CL et al.** "Effect of St John's wort on drug metabolism by induction of cytochrome P450 3A4 enzyme.". *JAMA.* 2003, 290, pp. 1500-1504.

125. **J.S, MARKOWITZ, DEVANE, C.L et BOULTON, D.W et al.** "Effect of St John's wort (Hypericum perforatum) on cytochrome P450-2D6 and 3A4 activity in healthy volunteers.". *Life Sciences.* 2000, 66, pp. 133-139.

126. **OBACH, R.S.** "Inhibition of human cytochromes P450 enzymes by constituents of St John's wort, an herbal preparation used in the treatment of depression.". *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2000, 294, pp. 88-95.

127. **XIE, H-G et KIM, RB.** "St John's wort-associated drug interactions : Short-term inhibition and long-term induction?". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005, 78, pp. 19-24.

128. **HENNESSEY, M, KELLEHER, D et SPIERS, JP et al.** "St Jonh's wort increases expression of P-glycoprotein : Implications for drug interactions.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002, 53, pp. 75-82.

129. **DUBRAY, MICHEL.** *"Guide des contre-indications des principales plantes médicinales".* 87260 Saint-Paul : Lucien Souny, 2010. 978-2-84886-309-2.

130. **DANNAWI, M.** "Possible serotonin syndrome after combination of buspirone and St John's wort.". *J. Psychopharmacol.* 2002, Vol. 16, 4, p. 401.

131. **PROST, N et al.** "Interaction millepertuis-venlaflaxine". *Press. Méd.* 2000, Vol. 29, 23, pp. 1285-1286.

132. **SPINELLA, M et EATON, LA.** "Hypomania induced by herbal and pharmaceutical psychotropic medicines following mild traumatic brain injury.". *Brain. Inj.* 2002, Vol. 16, 4, pp. 359-367.

133. **BONNETO, N, SANTELLI, L et CAGNIN, A.** "Serotonin syndrome and rhabdomyolysis induced by concomitant use of triptans, fluoxetine and hypericum.". *Cephalagia.* 2007, 27, pp. 1421-1423.

134. **LINDE, K et BERNER, M.** "Has Hypericum found its place in antidepressant treatment?". *BMJ.* 1999, 319, p. 1539.

135. **JOHN, A, SCHMIDER, J et BROCKMOLLER, J et al.** "Decreased plasma levels of amitriptyline and its metabolites on comedication with an extract from St. John's wort (Hypericum perforatum)". *J. Clin. Psychopharmacol.* 2001, 22, pp. 46-54.

136. **CROWE, S et MCKEATING, K.** "Delayed emergence and St John's wort .". *Anesthesiology.* 2002, 96, pp. 1025-1027.

137. **ANDREN, L, ANDREASSON, A et AGGERTSEN, R.** "Interaction between a commercially available St John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia.". *Eur. J. Clin. Pharma.* 2007, 63, pp. 913-916.

138. **MUELLER, SC, MAJCHER-PESZYNSKA, J et UEHLEKE, B.** "The extent of induction of CYP3A by St John's wort varies among productsand its linked to hyperforin dose.". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2006, 62, pp. 29-36.

139. **WENK, M, TODESCO, L et KRAHENBUHL, S.** "Effect of St John's wort on the activities of CYP 1A2, CYP 3A4, CYP 2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, Vol. 57, 4, pp. 495-499.

140. **AROLD, G, DONATH, F et MAURER, A et al.** "No relevant interaction with alprazolam caffeine, tolbutamide, and digoxin by treatment with a low-hyperforin St John's wort extract.". *PLanta. Med.* 2005, 71, pp. 331-337.

141. **BURSTEIN, AH, HORTON, RL et DUNN, T et al.** "Lack of effect of St John's wort on carbamazepine pharmacokinetics in healthy volunteers.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 68, pp. 605-612.

142. **BREIDENBACH, T et al.** "Profound drop pf cyclosporine A whole blood through levels caused by St John's wort.". *Transplantation.* 2000, 69, pp. 2229-2230.

143. **ALSCHER, DM et KLOTZ, U.** "Drug interaction of herbal tea containing St John's wort with ciclosporine.". *Transplant Int.* 2003, Vol. 16, 7, pp. 543-544.

144. **WENK, M, TODESCO, L et KRAHENBUHL, S.** "Effect of St John's wort on the activities of CYP 1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 57, pp. 495-499.

145. **HALL, SD, WANG, Z et HUANG, S-M et al.** "The interaction between St John's wort and oral contraceptive". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 74, pp. 525-535.

146. **JOHN, A et al.** "Pharmacokinetic interaction of digoxin with an herbal extract from St John's wort (Hypericum perforatum).". *Clin Pharmacol Ther.* 1999, Vol. 66, 4, pp. 338-345.

147. **GURLEY, BJ, SWAIN, A et WILLIAMS, DK et al.** "Gauging the clinical significance of P-Glycoprotein-mediated herb-drug interactions : Comparative effects of St John's wort, Echinacea, clarithromycin, and rifampicin on digoxin pharmacokinetics.". *Mol. Nutr. Food. Res.* 2008, 52, pp. 772-779.

148. Inspra (Eplerenone).Pfizer Inc. US Prescribing information. April 2008.

149. **PFRUNDER, A, SCHIESSER, M et GERBER, S et al.** "Interaction of St John's wort with low-dose oral contraceptive therapy : a randomized controlled trial.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 56, pp. 683-690.

150. **FOGLE, RH, MURPHY, PA et WESTHOFF, CL et al.** "Does St John's wort intefere with the antiandrogenic effect of oral contraceptive pills?". *Contraception.* 2006, 74, pp. 245-248.

151. **WANG, Z et al.** "Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of fexofenadine.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002, Vol. 71, 6, pp. 414-420.

152. **XIE, R, TAN, LH et POLASEK, EC et al.** "CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St John's wort in healthy volunteers from 6 ethnic population.". *J. Clin. Pharmacol.* 2005, 45, pp. 352-356.

153. **FRYE, RF, FITZGERALD, SM et LAGATTUTA, TF et al.** "Effect of St John's wort on imatinib mesylate pharmacokinetics.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76, pp. 323-329.

154. **PISCITELLI, SC, et al.** "Indinavir concentrations and St John's wort.". *Lancet.* 2000, 355, pp. 547-548.

155. **PORTOLES, A, TERLEIRA, A et CALVO, A et al.** "Effects of Hypericum perforatum on ivabradine pharmacokinetics in healthy volunteers : an open- label, pharmacokinetic interaction clinical trial.". *J. Clin. Pharmacol.* 2006, 46, pp. 1188-1194.

156. **EICH-HOCHLI, Dl, OPPLIGER, R et POWELL GOLAY, K et al.** "Methadone maintenance treatement and St John's wort-A case report.". *Pharmacopsychiatry.* 2003, 36, pp. 35-37.

157. **DE, MAAT et al.** "Drug interaction between St John's wort and nevirapine.". *AIDS.* 2001, Vol. 15, 3, pp. 420-421.

158. **SMITH, M, LIN, KM et ZHENG, YP.** "An open trial of nifedipine-herb interactions : nifedipine with St John's wort, ginseng or Ginko biloba". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 69, p. 86.

159. **WANG, X-D, LI, J-L et CHEN, X et al.** "Rapid and simultaneous determination of nifedipine and dehydronifedipine in human plasma by liquid chromotagraphy-tandem mass spectrometry : Application to a clinical herb-drug interaction study.". *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life. Sci.* 2007, Vol. 852, 534.

160. **WANG, L-S, ZHOU, G et ZHU, B et al.** "St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole.". *Clin.Pharmacol.Ther.* 2004, 75, pp. 191-197.

161. **KUMAR, NB, ALLEN, K et BEL, H.** "Perioperative herbal supplement use in cancer patients : potential implications nad recommendations for presurgical sreening.". *Cancer. Control.* 2005, 12, pp. 149-157.

162. FFPRHC Guidance : Drug interactions with hormonal contraception. *Faculty of Family Planning and Reproductive Health Care Clinical Effectiveness Unit.* [En ligne] April 2005. [Citation : 08 04 2012.] http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/DrugInteractionsFinal.pdf.

163. **WILL-SHAHAB, L, BAUER, S et KUNTER, U et al.** "St John's wort extract does not alter the pharmacokinetics of a low-dose oral contraceptive .". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009, 65, pp. 287-294.

164. **SUGIMOTO, K et al.** "Different effects of St John's wort on the pharmacokinetics of simvastatin and pravastatin.". *Clin. Pharm. Ther.* 2001, 70, pp. 518-524.

165. **EGGERTSEN, R, ANDREASSON, A et ANDREN, L.** "Effects of treatment with commercially avaible St John's Wort product (Movina) on cholesterol levels in patient with hypercholesterolemia treated with simvastatin.". *Scand. J. Prim. Health. Care.* 2007, 25, pp. 154-159.

166. **HEBERT, MF, PARK, JM et CHEN, YL et al.** "Effects of St John's wort (Hypericum perforatum) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers.". *J. Clin. Pharmacol.* 2004, 44, pp. 89-94.

167. **MORIMOTO, T, KOTEGAWA, T et TSUTSUMI, K.** "Effect of St John's wort on the pharmacokinetics of theophylline in healthy volunteers.". *J. Clin. Pharmacol.* 2004, 44, pp. 95-101.

168. **TANNERGREN, C, ENGMAN, H et KNUTSON, L et al.** "St John's wort decreases the bioavailability of R- and S-verapamil through induction of the first-pass metabolism.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 75, pp. 298-309.

169. **RENGELSHAUSEN, J, BANFIELD, M et RIEDEL, K-D et al.** "Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005, 78, pp. 25-33.

170. Vfend (Voriconazole). Pfizer Ltd. UK Summary of product characteristics. October 2008.

171. **JIANG, X, WILLIAMS, KM et LIAUW, WS et al.** "Effect of St John's wort and ginseng on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of warfarin in healthy subjects.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2004, 57, pp. 592-599.

172. **DASGUPTA, A, TSO, G et SZELEI-STEVENS, K.** "St John's wort does not interfere with therapeutic drug monitoring of 12 commonly monitored drugs using with immunoassays.". *J. Clin. Lab. Anal.* 2006, 20, pp. 62-67.

173. **PATEL, S, ROBINSON, R et BURK, M.** "Hypertensive crisis associated with St. John's wort. *Am. J. Med.* 2002, 112, pp. 507-508.

174. Le métabolisme de l'azote-Métabolisme général des acides aminés-Mono-Amine-Oxydase. *Faculté médecine, Pierre§Marie Cury-Sorbonne universités.* [En ligne] [Citation : 02 04 2012.] http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/CNbioch/POLY.Chp.1.5.html.

175. "Interactions et phytothérapie". *La revue Prescrire.* octobre 2002, Vol. 22, 232, p. 669.

176. **YALE, SH et GLURICH, I.** "Analysis of the inhibitory potential of Ginko biloba, Echinacea purpura, and Serenoa repens on the metabolic activity of cytochrome P450 3A4,2D6, and C9.". *J. Altern. Complement. Med.* 2005, 11, pp. 433-439.

177. **HELLUN, BH, HU, Z et NILSEN, OG.** "The induction of CYP 1A2, CYP 2D6, and CYP 3A4 by six trade herbal products in cultured primary human hepatocytes.". *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007, 100, pp. 23-30.

178. **GORSKI, JC et al.** "The effects of Echinacea (Echinacea purpure root) on cytochrom P450 activity in vivo". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 75, pp. 89-100.

179. **GURLEY, BJ et al.** "In vivo assessment of botanical supplementation on human cytochrome P450 phenotypes : citrus aurantium, Echinaceae pupurea, milk thistle, and saw palmetto.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004, 76, pp. 428-440.

180. **BUDZINSKI, JW, FOSTER, BC et al, VANDEHOEK et.** "An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures.". *Phytomedicine.* 2000, 7, pp. 273-282.

181. **MOLTO, J, VALLE, M et MIRANDA, C et al.** "Herb-drug interaction between Echinacea pupurea and darunavir/ritonavir in HIV-infected patients.". *Antimicrob Agents Chemother.* 2011, Vol. 55, 1, pp. 326-330.

182. **PENZAK, SR, ROBERTSON, SM et HUNT, JD et al.** "Echninacea purpurea significantly induces cytochrome P450 3A activity but does not alter lopinavir-ritonavir exposure in healthy subjects.". *Pharmacotherapy.* 2010, Vol. 30, 8, pp. 797-805.

183. **BARNES, J, ANDERSON, LA et PHILLIPSON, JD.** *"Herbal Medecines".* third edition. London : Pharmaceutical Press, 2007. p. 721.

184. **DONOVAN, JL, DEVANE, CL et CHAVIN, KD et al.** "Siberian Ginseng (Eleutherococcus senticosus) : effects on CYP 2D6 and CYP 3A4 Activity in Normal Volunteers.". *Drug Metab. Dispos.* 2003, 31, pp. 519-522.

185. **HARKEY, MR, HENDERSON, GL et ZHOU, L et al.** Effects of Siberian ginseng (Eleutherococcus senticosus) on c-DNA-expressed P450 drug metabolizing enzymes.". *Alt. Ther.* 2001, 7, pp. 7-14.

186. **TAKAHASHI, T, et al.** "Effects of Acanthopanax senticosus HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2.". *J. Nat. Med.* 2010, Vol. 64, 1, pp. 55-62.

187. **McRAE, S.** "Elevated serum digoxin levels in a patient taking digoxin and Siberian ginseng.". *CMAJ.* 1996, 155, pp. 293-295.

188. **AWANG, DVC.** "Siberian ginseng toxicity may be case of mistaken identity (letter).". *CMAJ.* 1996, 155, p. 1237.

189. **YIN, OQ, TOMLINSON, B et WAYE, MM et al.** "Pharmacogenetics and herb-drug interactions : experience with Ginkgo biloba and omeprazole.". *Pharmacogenetics.* 2004, 14, pp. 841-850.

190. **HELLUN, BH et NILSEN, OG.** "In vitro inhibition of CYP3A4 metabolism and P-glycoprotein mediated transport by trade products.". *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2008, 102, pp. 466-475.

191. **FAN, L, MAO, XQ et TAO, GY et al.** "Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of tanilol in healthy volunteers.". *Xenobiotica.* 2009, Vol. 39, 3, pp. 249-254.

192. **GRANGER, AS.** "Ginkgo biloba precipitating epileptic seizures.". *Age ageing.* 2001, 30, pp. 523-525.

193. **KUPIEC, T et RAJ, V.** "Fatal seizures due to potential herb-drug interactions with Ginkgo biloba.". *J. Anal. Toxicol.* 2005, 29, pp. 755-758.

194. **MIWA, H, IIJIMA, M et TANAKA, S et al.** "Generalized convulsions after consuming a large amount of ginkgo nuts.". *Epilepsia.* 2001, Vol. 42, 2, pp. 280-281.

195. **KUBOTA, Y, KABAYASHI, K et TANAKA, N et al.** "Pretreatment with Ginkgo biloba extract weakens the hypnosis action of phenobarbital and its plasma concentration in rats.". *J. Pharm. Pharmacol.* 2004, Vol. 56, 3, pp. 401-405.

196. **OHNISHI, N, KUSUHARA, M et YOSHIOKA, M et al.** "Studies on interactions between functionnal foods or dietary supplements and medicines. Effects of Ginkgo biloba leaf on the pharmacokinetics of diltiazem in rats.". *Biol. Pharm. Bull.* 2003, 26, pp. 1315-1320.

197. **SMITH, M, LIN, KM et ZHENG, YP.** "An open trial of nifedipine-herb interactions : nifedipine with St. John's wort, ginseng or Ginko biloba<;". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 69, p. 86.

198. **YOSHIOKA, M, OHNISHI, N et KOISHI, T et al.** "Studies on interactions between functionnal foods or dietary supplements and medicines. Effetcs of Ginkgo biloba leaf extract on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of niffedipine in healthy volunteers.". *Biol. Pharm. Bull.* 2004, 27, pp. 2006-2009.

199. **KUBOTA, Y, KOBAYASHI, K et TANAKA, N et al.** " Interaction of Ginkgo biloba extract (GBE) with hypotensive agent, nicardipine, in rats.". *In Vivo.* 2003, 17, pp. 409-412.

200. **ROBERTSON, SM, DAVEY, RT et VOELL, J et al.** "Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects.". *Curr. Med. Res. Opin.* 2008, Vol. 24, 2, pp. 591-599.

201. **IZZO, AA et ERNST, E.** "Interactions between herbal medicines and prescribed drugs : an updated systemic review.". *Drugs.* 2009, Vol. 69, 13, pp. 1777-1798.

202. **CHANG, TKH, CHEN, J et BENETTON, SA.** "In vitro effect standardiezd ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP 1A2 and CYP1B1.". *Drug. Metab. Dispos.* 2002, 30, pp. 378-384.

203. **ETHERIDGE, AS, BLACK, SR et PATEL, PR et al.** "An in vivo evaluation of cytochrome P450 inhibition and P-glycoprotein interaction with Goldenseal, Ginkgo biloba, grape seed, milk thistle, and ginseng extracts and their constituents.". *PLanta. Med.* 2007, 73, pp. 731-741.

204. **YUAN, CS et al.** "Brief communication : American ginseng reduces warfarin's effect in healthy patients : a randomized, controlled Trial". *Ann. Intern. Med.* 2004, 141, pp. 23-27.

205. **ROSADO, MF.** "Thrombosis of a prosthetic aortic valve disclosing a hazardous interaction between warfarin and a commercial ginseng product.". *Cardiology.* 2003, Vol. 99, 2, p. 111.

206. **LEE, YH, LEE, BK et CHOI, YJ et al.** "Interaction between warfarine and korean reg ginseng in patient with cardiac valve replacement.". *Int. J. Cardiol.* 2009.

207. **LEE, SH, AHN, YM et AHN, SY et al.** "Interaction between warfarin and panax ginseng in ischemic stroke patient.". *J. Altern. Complement Med.* 2008, Vol. 14, 6, pp. 715-721.

208. **HUI, H, TANG, G et GO, VL.** "Hypoglycemic herbs and their action mechanisms.". *Chin. Med.* 2009, 4, p. 11.

209. **NI, HX, YU, NJ et YANG, XH.** "The study of ginsenoside on PPARgamma expression of mononuclear macrophage in type2 diabetes.". *Mol. biol. Rep.* 2010, Vol. 37, 6, pp. 2975-2979.

210. **KIM, K, PARK, M et YOUNG KIM, H.** "Ginsenoside Rg3 Suppresses Palmitate-Induced Apoptosis in MN6N8 Pancreatic beta Cells.". *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2010, Vol. 46, 1, pp. 30-35.

211. **CANTELLI-FORTI, G, MAFFEI, F et HRELIA, P et al.** "Interaction of licorice on glycyrrhizin pharmacokinetics. Environ Health Prespect.". *1994.* 102(Suppl 9), pp. 65-69.

212. **PAOLINI, M, POZZETTI, L et SAPONE, A et al.** "Effect of licorice and glycyrrhizin on murine liver CYP-dependent monooxygenases.". *Life. Sci.* 1998, 62, pp. 571-582.

213. **LOEW, D.** "Investigation on the pharmacokinetic properties of Harpagophytum extracts and their effects on eicosanoid biosynthesis in vitro and ex vivo.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001, 69, pp. 356-364.

214. **ZHOU, S, LIM, LY et CHOWBAY, B.** "herbal modulation of P-glycoprotein.". *Drug. Metab. Rev.* 2004, Vol. 36, 1, pp. 57-104.

215. **ULBRICHT, C, BASCH, E et WEISSNER, W et al.** "An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration.". *Expert Open Drug Saf.* 2006, Vol. 5, 5, pp. 719-728.

216. **SVENSSON, USH, ASHTON, M et HAI, TN.** "Artemisinin induces omeprazole metabolism in human beings". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998, 64, pp. 160-167.

217. **CARILLO, JA, HERRAIZ, AG et RAMOS, SI et al.** "Effects of caffeine withdrawal from the diet on the metabolism of clozapin in schizophrenic patients.". *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998, 18, pp. 311-316.

218. **WU, X, LI, Z et XIN, H et al.** "Effects of berberine on the blood concentration of ciclosporine A in renal transplanted recipients : clinical and pharmacokinetic study.". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009, 61, pp. 567-572.

219. **NAHIN, RL, BARNES, PM et STUSSMAN, BJ et al.** Costs of Complementary and Alternative Medicine (CMA) and Frequency of Visits to CAM Practitioners : United States, 2007.". *Natl. Health. Stat Reports.* 30 jul 2009, 18, pp. 1-14.

220. "Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses, comprendre et décider.". *Prescrire, le Guide 2011.* Dec 2010, 326(supplément).

221. **SIROIS, M.** "Motivations for consulting complementary and alternative medicine". *BMC Complement Altern.* 2008, 8, p. 16.

222. **ANDREWS, G et BOON, H.** "CAM in Canada: places, practices, research.". *Complementary Therapies in Clinical Practice.* 2005, 11, pp. 21-27.

223. **SAMDUP, DZ, SMITH, RG et IL SONG, S.** "The use of complementary and alternative medicine in children with chronic medical conditions.". *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* 2006, Vol. 85, 10, pp. 842-846.

224. **BARNES, PM, BLOOM, B et NAHIN, RL.** "Complementary and alternative medicine use among adults and children : United States, 2007". *Natl. Health. Stat. Reports.* 10 Dec 2008, 12, pp. 1-23.

225. **ERNST, E.** "Noncompliance with conventionnal medicine and use of complementary/alternative medicine.". *J. Postgrad.* Apr-Jun 2007, Vol. 53, 2, p. 85.

226. **VM, Jose, BHALLA, A et SHARMAET, N et al.** "Study of association between use of complementary and alternative medicine and non-compliance with modern medicine in patients presenting to ermegency department.". *J. Postgrad. Med.* Apr-Jun, Vol. 53, 2, pp. 96-101.

227. **ZEVIN, S et BENOWITZ, N.L.** "Drug interactions with tobacco smoking : an update". *Clin. Pharmacokinet.* 1999, Vol. 36, 6, pp. 425-438.

228. **ZEVIN, S, GOURLAY, SG et BENOWITZ, NL.** "Clinical pharmacology of nicotine". *Clin. Dermatol.* 1998, 16, pp. 557-564.

229. **HOFFMANN, D, HOFFMANN, I et EI-BAYOUMY, K.** "The less harmful cigarette : a controversial issue. A tribute to Ernest L. Wynder.". *Chem. Res. Toxicol.* 2001, 14, pp. 767-790.

230. **DAWSON, GW et VESTAL, RF.** "Smoking and drug metabolism". *Pharmacol. Ther.* 1981, 15, pp. 207-221.

231. **VAN VLEET, TR, BOMBICK, DW et COULOMBE, RA.** "Inhibition of human cytochrome P450 2E1 by nicotine, cotinine, and aqueous cigarette tar extract in vitro.". *Toxicol. Sci.* 2001, 64, pp. 185-191.

232. **COLLINS, AC, et al.** "Sensitivy to nicotine and brain nicotinic receptors are altered by chronic nicotine and mecamylamine infusion.". *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1994, 271, pp. 125-133.

233. **CUSACK, BJ, et al.** "Cigarette smoking and theophylline metabolism.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985, 37, pp. 330-336.

234. **MAYO, PR.** "Effect of passive smoking on theophylline clearance in children.". *Therapeutic Drug Monitoring.* 2001, 23, pp. 503-505.

235. **SCHEIN, JR.** "Cigarette smoking and clinically significant drug interactions.". *Ann. Pharmacother.* 1995, 29, pp. 1139-1148.

236. *"Influence du tabac sur l'activité et la cinétique des médicaments".* **MANEN, M.** Marseille : s.n., 1994.

237. **GARDNER, MJ, et al.** "Effects of tabacco smoking and oral contraceptive use on theophylline disposition.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 16, pp. 271-280.

238. **GRYGIEL, JJ et BIRKETT, DJ.** "Cigarette smoking and theophylline clearance and metabolism.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1981, 30, pp. 491-496.

239. **SALOKANGAS, RK, SAARIJARVI, S et TAIMINEN, T et al.** "Effect of smoking on neuroleptics in schizophrenia.". *Schizophr. Res.* 1997, 23, pp. 55-60.

240. **STIMMEL, GI et FALLON, IRH.** "Chlorpromazine plasma levels, adverse effects, and tabacco smoking : a case report.". *J. Clin. Psychiatry.* 1993, 44, pp. 420-422.

241. **HASEGAWA, M, GUTIERREZ-ESTEINOU, R et WAY, L et al.** "Relationship between clinical efficacity and clozapine concentrationsin plasma in schizophrenia effect of smoking.". *J. Clin. Psychopharmacol.* 1993, 13, pp. 383-390.

242. **SEPPALA, NH, LEINOMEN, EV et LEHTONEN, ML.** "Clozapine serum concentrations are lower in smoking than in non-smoking schizophrenic patients.". *Pharmacol.Toxicol.* 1999, 85, pp. 244-246.

243. **PERRY, PJ, BEVER, KA et ARNDT, S et al.** "Relationship between patient variables and plasma clozapine concentrations : a dosing nomogram.". *Biol. Psychiatry.* 1998, 44, pp. 733-738.

244. **PRIOR, TI.** *"Interactions between the cytochrome P450 system and the second-generationantipsychotics.".* 2003.

245. **LEON, DE.** *"A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tabacco smoking behaviors.".* 2005.

246. **SMITH, RB, GWILT, PR et WRIGHT, CE.** "Single-and multiple-dose pharmacokinetics of oral alprazolam in healthy smoking and nonsmoking men.". *Clin. Pharm.* 1983, 2, pp. 139-143.

247. **DESAI, H-D, SEABOLT, J et JANN, M-W.** "Smoking in patients receiving psychotropic medications : a pharmacokinetic perspective.". *CNS Drugs.* 2001, 15, pp. 469-494.

248. **SPIGSET, O, et al.** "Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1995, 58, pp. 399-403.

249. **HUGUES, JR.** *"Antidepressants for smoking cessation.".* 2004.

250. **ISHIDA, M, OTANI, K et KANEKO, S et al.** "Effects of various factors on steady state plasma concentration of trazodone and its active metaboliste m-chlorophenylpiperazine.". *Int. Clin. Psychopharmacol.* 1995, 10, pp. 143-146.

251. **HSYU, PH, SINGH, A et GIARGIARI, TD et al.** "Pharmacokinetics of bupropion and its metabolites in cigarette smokers versus nonsmokers.". *J. Clin. Pharmacol.* 1997, 37, pp. 737-743.

252. **BUHLER, FR, et al.** "Impact of smoking on heart atacks, strockes, blood pressure control, drug dose, and quality of life aspects in the Internaional Prospective Primary Prevention Study in Hypertension.". *Am. Heart. J.* 1988, 115, pp. 282-288.

253. **BOLLI, P, BUHLER, FR et McKENZIE, JK.** "Smoking antihypertensive treatment benefit, and comprehensive antihypertensive treatment approach : some thoughts on the results of the International Prospective Primary Prevention Study in Hypertension.". *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1990, 16 Suppl 7, pp. 77-80.

254. **GAUDONEIX-TAIEB, M, BEAUVERIE, P et POISSON, N.** "Tabac et médicaments : liaisons dangereuses?". *Alcoologie et addictologie.* 2001, 23, pp. 7-12.

255. **GRECH-BELANGER, O, et al.** "Effect of cigarette smoking on mexiletine kinetics.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1985, 37, pp. 638-643.

256. **MATSUKA, N, FURUNO, K et ETO, K et al.** "Effects of cigarette smoke inhalation on plasma diltiazem levels in rats.". *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1997, 19, pp. 173-179.

257. **DEANFIELD, J, WRIGHT, C et KRIKLER, S et al.** "Cigarette smoking and the treatment of angina with propranolol, atenolol and nifedipine.". *N. Engl. J. Med.* 1984, 310, pp. 951-954.

258. **KANG, D, VEROTTA, D et KRECIC-SHEPARD, ME et al.** "Population analyses of sustained-release verapamil in patients : effects of sex, race, and smoking.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003, 73, pp. 31-40.

259. **FUHR, U, MULLER-PELTZER, H et KERN, R et al.** "Effects of grapefruit juice and smoking on verapamil concentrations in steady state.". *Eur. J. Clin Pharmacol.* 2002, 58, pp. 45-53.

260. **ZEVIN, S, et al.** "Cardiovascular effects of carbon monoxide and cigarette smoking.". *Am. J. Col. Cardiol.* 2001, 38, pp. 1633-1638.

261. **MICHNOVICZ, JJ, et al.** "Increased 2-hydroxylation of estradiol as o possible mechanismfor the anti-estrogenic effect of cigarette smoking.". *N. Engl. J. Med.* 1986, 315, pp. 1305-1309.

262. **WANWIMOLRUK, S, WONG, SM et COVILLE, PF et al.** "Cigarette smoking enhances the elimination of quinine.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 36, pp. 610-614.

263. **BROWN, CR, et al.** "Changes in rate and pattern of caffeine metabolism after cigarette abstinence.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1988, 43, pp. 488-491.

264. **BENOWITZ, NL et JACOB, P.** "Effects of cigarette smoking and carbon monoxide on nicotine and cotinine metabolism.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 67, pp. 653-659.

265. **MIKSYS, S, HOFFMANN, E et TYNDALE, RF.** "Regional and cellular induction of nicotine-metabolizing CYP2B1 in rat brain by chronic nicotine treatment.". *Biochem. Pharmacol.* 2000, Vol. 15, 59, pp. 1501-1511.

266. **KROON, L.A.** *"Drug interactions with smoking".* 2007.

267. **NARSIMHA, R.** *"Coffee, cigarettes and meds : what are the metabolic effects?".* 2005.

268. **EAP, CB.** *"Nonresponse to clozapine and ultrarapid CYP1A2 activity: clinical data and analysis of CYP 1A2 gene.".* 2004.

269. *Wikipédia.* [En ligne] [Citation : 13 05 2012.] http://fr.wikipedia.org/wiki/Alcoolisme#Alcoolisme_et_mortalit.C3.A9.

270. **J.J-P.** L'alcoolisme. *Impact pharmacien.* 1996, 6, pp. 26-36.

271. **MESKAR, A, PLEE-GAUTIER, E et AMETY, Y et al.** "Interactions alcool-xénobiotiques. Rôle du cytochrome P450 2E1. *Pathol. Biol.* 2001, Vol. 49, 9, pp. 696-702.

272. **GIRRE, C, HISPARD, E et TUSZYNSKI, T.** *"Tocicité de l'éthanol".* s.l. : Encyclopédie méd. Chir., Toxicité-Pathologie professionnelle, 1995. pp. 1-8. 160-047-A-20.

273. **PAILLE, F, PISSOCHET, P et PIROLLET, P.** "Alcoolisation aigüe et médicaments". *Revue Praticien.* 1993, 43, pp. 2075-2080.

274. **ESCOUSSE, A et SGRO, C.** "alcool et médicament : mélange détonnant". *Le médecin généraliste FMC.* 1997, 1756, pp. 9-11.

275. **VIDAL.** s.l. : Vidal, 2011.

276. **JULIEN, C.** "Horaires, alimentation et médicament.". *Cahier du Moniteur des pharmacies.* 2005, Vol. 2563/2564, 50, pp. 1-16.

277. **BERR, C, CLAVEL-CHAPELON, F et DALLY, S et al.** *"Alcool : effets sur la santé" Chap. 14, Interactions entre alcool et médicaments.* Paris : INSERM, 2001. pp. 267-275.

278. **ERNOUF, D.** "Interactions alcool-médicaments". *Thérapie.* 1995, Vol. 50, 3, pp. 199-202.

279. **TALBERT, M.** "Médicaments, alcool, tabac.". *J. Pharm. Clin.* 1992, 11, pp. 23-27.

280. **SAULNIER, J.L.** "Interactions entre alimentation et les médicaments". *J. Pharm. Clin.* 1992, 11, pp. 20-22.

281. **CALOP, N et CALOP, J.** "Gérer les interactions : alcool et médicaments". *Cahier conseil du Moniteur des pharmacies.* 1998, 2245, pp. 35-37.

282. **TAUGERON, S.** "Alcool et médicaments". *Thèse pour le diplôle d'état de docteur en pharmacie.* Nantes : s.n., 1999.

283. **BELLOIRE, J.** "Interactions entre alcool et les médicaments". *Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie.* Tours : s.n., 1996. p. 5.

284. **LEE, WM.** "Drug-induced hepatotoxicity.". *N. Engl. J. Med.* 2003, 349, pp. 474-485.

285. **LOUVET, ALEXANDRE, BOITARD, JEANNE et DHARANCY, ARNAUD.** "La mésaventure thérapeutique du paracétamol chez le buveur excessif.". *Gastroentérol. Clin. Biol.* 2006, 30, pp. 769-774.

286. **DRAGANOV, P, DURRENCE, H et COX, C et al.** "Alcohol-acetaminophen syndrome.Even moderate social drinkers are at risk". *Postgrad. Med.* 2000, 107, pp. 189-195.

287. **PRESCOTT, LF.** "Paracetamol, alcohol and the liver.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 49, pp. 291-301.

288. **SCHMIDT, LE, DALHOFF, K et POULSEN, HE.** "Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotxicity.". *Hepatology.* 2002, 35, pp. 876-882.

289. **VENDEMIALE, G, ALTOMARE, E et LIEBER, CS.** "Altered biliary excretion of acetaminophen in rats fed ethanol chronically". *Drug Metab Dispos.* 1984, 12, pp. 20-24.

290. **WALKER, RM, MASSEY, TE et MC ELLIGOTT, TF et al.** "Acetaminophen toxicity in fed and fasted mice.". *Can J Physiol Pharmacol.* 1982, 60, pp. 399-404.

291. **AMUNDI, I, LAHTEENMAKI, T et RUNDGREN, M et al.** "Zonaction of acetaminophen metabolism and cytochrome P4502E1-mediated toxicity studied in isolated periportal and perivenous hepatocytes.". *Biochem Pharmacol.* 1993, 45, pp. 1251-1259.

292. **ZHAO, P et SLATERRY, JT.** "Effects of ethanol withdrawal on rat liver mitochondrial glutathione : implication of potentiated acetaminophen toxicity in alcoholics.". *Drug Metab Dispos.* 2002, 30, pp. 1413-1417.

293. **SLATTERY, JT, NELSON, SD et THUMMEL, KE.** "The complex interaction between ethanol and acetaminophen.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996, 60, pp. 241-246.

294. **ZHAO, P, KALHOM, TF et SLATERRY, JT.** "Selective mitochondrial glutathione depletion by ethanol enhances acetaminophen toxicity in rat liver.". *Hepatology.* 2002, 36, pp. 326-335.

295. **KONO, H, BRADFORD, BU et YIN, M et al.** "CYP2E1 is not involved in early alcohol-induced liver injury.". *Am. J. Physiol.* 1999, 277.

296. **LLUIS, JM, COLELL, A et GARCIA-RUIZ, C et al.** "Acetalehyde impairs mitochondrial glutathione transport in HepG2 cells through endoplasmic reticulum stress.". *Gastroenterology.* 2003, 124, pp. 708-724.

297. **THUMMEL, KE, SLATTERY, JT et NELSON, SD et al.** "Effect of ethanol o hepatotoxicity of acetaminophen in mice and on reactive metabolite formation by mouse and human liver microsomes.". *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1989, 100, pp. 391-397.

298. **THUMMEL, KE, SLATERRY, JT et RO, H et al.** "Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000, 67, pp. 591-599.

299. **CARILLO, JA et BENITEZ, J.** "Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications.". *Clin. Pharmacokinet.* 2000, 39, pp. 127-153.

300. "Caféine-provenance.". *Wikipédia.* [En ligne] 14 10 2009. [Citation : 07 07 2012.] http://fr.wikipedia.org/wiki/Caf%C3%A9ine.

301. **SMITS, p, SCHOUTEN, J et THIEN, T.** "Cardiovascular effects of two xanthines and the relation to adenosine antagonism.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989, 45, pp. 593-599.

302. **MAJD-ARDEKANI, J, et al.** "Time for abstention from caffeine before an adenosine myocardial perfusion scan.". *Nuvl. Med. Commun.* 2000, 21, pp. 361-364.

303. **JONKMAN, JHG, SOLLIE, FAE et SAUTER, R et al.** "The influence of caffeine on the steady-state pharmacokinetics of theophylline.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 49, pp. 248-255.

304. **SATO, J, NAKATA, H et OWADA, E et al.** "Influence of usual intake of dietary caffeine on single-dose of theophylline in healthy human subjects.". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993, 44, pp. 295-298.

305. **RAASKA, K, RAITASUO, V et LAITILA, J et al.** "Effetc of caffeine-containing versus decaffeinated coffee on serum clozapine concentration in hospitalised patients.". *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2004, 94, pp. 13-18.

306. **HAGG, S, SPIGEST, O et MJORNDAL, T et al.** "Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers.". *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2000, 49, pp. 59-63.

307. **ODOM-WHITE, A et DE LEON, J.** "Clozapine levels and caffeine.". *J. Clin Psychiatry.* 1996, 57, pp. 175-176.

308. "Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance". Genève : Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, mai 2011.

309. **NAVARETTE, SANDRA et SAUSSAYS, CHARLINE.** "Les interactions entre plantes et médicaments". Thès d'exercice de Pharmacie. Grenoble : s.n., 2011.

310. **Gaël, SITZIA.** *Aliments et médicaments : comments éviter les interactions?* s.l. : J.LYON, 2009. pp. 98-100. 978-2-84319-205-0.

311. **KANE, G.C et LIPSKY, J.J.** "drug-grapefruit juice interactions". *Mayo Clin Proc.* 2000, Vol. 75, pp. 933-942.

312. **GREENBLATT, D.J, et al.** "Drug interactions with grapefruit juice : An update". *Jouranl Clinic Psychopharlacology.* 2001, Vol. 21, pp. 357-359.

313. **LIU, C, et al.** "Co-administration of grapefruit juice incereases bioavailability of tacrolimus in liver transplant patients : a prospective study". *Eur. J. Clin. Pharmacol.* Jul 2009, Vol. 65, 9, pp. 881-885.

314. **LAM, FYW et ERNST, E.** *"Botanical Products-Drugs Interactions : Focus on Garlic, Ginko and Ginseng.".* New York : Taylor§Francis group, 2006. pp. 108-112.

315. **YIN, OPQ, TOMLINSON, B et WAYE, MMY.** "Pharmacogenetics and herb-drug interactions : experience with Ginki biloba and omeprazole". *Pharmacogen.* 2004, 14, pp. 841-850.

316. **NIU, HS, LIU, IM et CHENG, JT et al.** "Hypoglycemic effect of syringin from Eleutherococcus senticosus in streptozotocin-induced rats.". *Planta Med.* 2008, Vol. 74, 2, pp. 109-113.

317. **WATANABE, K, KAMATA, K et SATO, J et al.** "Fundamental studies on the inhibitory action of Acanthopanax senticosus Harms on glucose absorption/. *J. Ethnopharmacol.* 2010, Vol. 131, 1, pp. 193-199.

318. **XIA, SH et FANG, DC.** "Pharmacological action and mecanisms of ginkgolid B.". *Clin. Med. J.* 2007, Vol. 120, 10, pp. 922-928.

319. **FONTANA, L, SOUZA, AS et DEL BEL, EA.** "Ginkgo biloba leaf extract (EGb 761) enhances catalepsy induced by haloperidol and L-nitroarginine in mice.". *Braz. J. Med. Biol. Ress.* 2005, Vol. 38, 11, pp. 1649-1654.

320. **JIN, YR, YU, JY et LEE, JJ et al.** "Antithrombotic and antiplatelet activities of Korean red ginseng extract.". *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2007, Vol. 100, 3, pp. 170-175.

321. **SIGURJONSDOTTIR, HA, MANHEM, K et AXELSON, M et al.** "Subjects with essential hypertension are more sensitive to the inhibition of 11 béta-HSD by liquorice.". *J. Hum. Hypertens.* 2003, 17, pp. 125-131.

322. **JANSEA, A, VAN, IERSEL et HOEFNAGELS, WH et al.** "The old lady who liked liquorice : hypertension due to chronic intoxication in a memory-impaired patient;3. *Neth. J. Med.* 2005, 63, pp. 149-150.

323. **MURPHY, SC, AGGER, S et RAINEY, PM.** "Too muchof a good thing : a woman with hypertension and hypokalemia .". *Clin. Chem.* 2009, Vol. 55, 12, pp. 2093-2096.

324. **YORGUN, H, AKSOY, H et SENDUR, MA et al.** "Brugada syndrome with aborted sudden cardiac death related to liquorice-induced hypokalemia.". *Med. Princ. Pract.* 2010, Vol. 19, 6, pp. 485-489.

325. **MAUER, A et al.** "Interaction of St John's wort extract with phenprocoumon.". *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 1999, 55, p. 22.

326. **MAAT, MMR, HOETELMANS, RMW et MATHOT, RAA et al.** "Drug interaction between St John's wort and nevirapine.". *AIDS.* 2001, 15, pp. 420-421.

327. **MATHIJSSEN, RHJ, VERWEIJ, J et BRUNIJN, P et al.** "Effects of St John's wort on irinotecan metabolism.". *J. Nat. Cancer Inst.* 2002, 94, pp. 1247-1249.

328. **RENGELSHAUSEN, J, BANFIELD, M et RIEDEL, K-D et al.** "Opposite effects of short-term and long-term St John's wort intake on voriconazole pharmacokinetics.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2005, 78, pp. 25-33.

329. L-5-hydroxytryptophane (5HTP). *EurekaSanté.* [En ligne] Vidal, 19 08 2011. [Citation : 22 01 2012.] http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-5-hydroxytryptophane-5-htp.html.

330. S-adénosyl-L-méthionine (SAM-e). *EurekaSanté.* [En ligne] Vidal, 22 08 2011. [Citation : 22 01 2012.] http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/s-adenosyl-l-methionine-sam-e.html.

331. **BAUER, S, STÖRMER, E et KRÜGER, H et al.** "Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2003, 55, pp. 203-211.

332. **GOSSAIN, VV et SHERMA, NK et al.** "Hormonal effects of smoking : effects on plasma renin activity.". *Am. J. Med. Sci.* 1986, 291, pp. 321-324.

333. **OZETROL, E, et al.** "Effect of smoking on serum concentrations of total homocysteine, folate, vitamine B12 and nitric oxide in pregnancy : a preliminary study.". *Fetal. Diagn. Ther.* 2004, 19, pp. 145-148.

334. **MCDONALD, SD, et al.** "Folate levels in pregnant women who smoke : an important gene/environment interaction.". *An. J. Obset. Gynecol.* 2002, 187, pp. 620-625.

335. **ERNOUF, D et BOUSSA, N.** "Les interactions alcool-médicaments : mécanismes et conséquences pratiques.". *J. Pharm. Clin.* 1996, 15, pp. 91-98.

336. **DOROSZ, PH.** *Guide partiques des interactions médicamenteuses.* s.l. : Maloine, 2009.

337. **SANDS, B.F, KNAPP, C.M et CIRAULO, D.A.** "Interaction of alcohol with therapeutic drugs and drugs of abuse". *Handbook of experimental pharmacology.* 1995, pp. 475-512.

338. Adenoscan (Adénosine). *"Summary of product characteristics ".* 2005 : Sanofi-Aventis.

339. **JAMES, JE.** "Critical review of dietary caffeine and blood pressure : a relationship thate should be taken more seriously.". *Psychosom. Med.* 2004, 66, pp. 63-71.

340. **NOORDZIJ, M, UITERWAAL, CS et ARENDS, LR et al.** "Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine : a meta-analysis of randomized controlled trials.". *J. Hypertens.* 2005, 23, pp. 921-928.

341. **THITHAPANDHA, A.** "Effect of caffeine on the bioavailability and pharmacokinetics of aspirin.". *J. Med. Assoc. Thai.* 1989, 72, pp. 562-566.

342. **ZHANG, WY et PRO, ALW.** "Do codeine and caffeine enhance the analgesic effect of aspirin : a systemic overview.". *J. Clin. Pharm. Ther.* 1997, 22, pp. 79-97.

343. **MATTILA, ME, MATTILA, MJ et NUOTTO, E.** "Caffeine moderately antagonizes the effects of triazolam and zopiclone on the psychomotor performance of healthy subjects.". *Pharmacol. Toxicol.* 1992, 70, pp. 286-289.

344. **CYSNEIROS, RM, FARKAS, D et HARMATZ, JS et al.** "Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions betwwen zolpidem and caffeine.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007, 82, pp. 54-62.

345. **SMITS, P, et al.** "Dose-dependent inhibition of the hemodynamic response to dipyramidole by caffeine.". *Clin. Pharmacol. Ther.* 1991, 50, pp. 529-537.

346. **MESTER, R, TOREN, P et MIZRACHI, I et al.** "Caffeine withdrawal increases lithium blood levels.". *Biol. Psychiatry.".* 1995, 37, pp. 348-350.

347. **JEFFERSON, JW.** "Lithium tremor and caffeine intake : two cases of drinking less and shaking more.". *J. Clin. Psychiatry.* 1988, 49, pp. 72-73.

348. **JESSEN, A, BUEMANN, B et TOUBRO, S et al.** "The appetite-suppressant effect of nicotine in enhanced by caffeine.". *Diabetes Obes. Metab.* 2005, 7, pp. 327-333.

349. **PERKINS, KA, FONTE, C et STOLINSKI, A et al.** "The influence of caffeine on nicotine's discriminative stimulus, subjective, and reinforcing effects.". *Exp. Clin. Pharmacol.* 2005, 13, pp. 275-281.

350. **RENNER, B, CLARKE, G et GRATTAN, T et al.** " Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen.". *J. Clin. Pharmacol.* 2007, 47, pp. 715-726.

FACULTE DE PHARMACIE **UNIVERSITE DE LORRAINE**

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : **31 août 2012**

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par : Amélie MATHIS

Sujet : Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine

Jury :

Président : B. LENINGER, Professeur
Directeur : G. TROCKLE, Maître de conférences
Juges : P. LAURAIN, Docteur en pharmacie, titulaire d'officine,
N.PETITPAIN, Docteur en pharmacie, praticienne hospitalière au Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine

Vu,

Nancy, le 09/07/2012

Le Président du Jury Directeur de Thèse

B. LENINGER G. TROCKLE

Vu et approuvé,

Nancy, le 10 JUIL. 2012

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,

UNIVERSITE DE LORRAINE FACULTE DE PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 27 JUIL. 2012

Le Président de l'Université de Lorraine,

Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 4037

N° d'identification :

TITRE :

Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l'officine.

Thèse soutenue le 31 août 2012

Par Amélie MATHIS

RESUME :

La super famille d'isoenzymes des cytochromes P450 est la principale actrice du métabolisme du médicament dans l'organisme. Ces enzymes sont impliquées dans de nombreuses interactions médicamenteuses pharmacocinétiques avec l'environnement du malade. L'alimentation, notamment le jus de pamplemousse et certains végétaux, la consommation d'alcool, de tabac ou de café, ainsi que de plantes médicinales comme le millepertuis, peuvent provoquer une induction ou une inhibition de celles-ci. Les conséquences cliniques de telles modifications pharmacocinétiques entraînent généralement, dans le cas d'une induction enzymatique, une diminution de l'effet thérapeutique, et dans le cas d'une inhibition, un risque de toxicité de certains médicaments avec l'apparition d'effets secondaires.

MOTS CLES :

Cytochromes P450
Induction enzymatique
Inhibition enzymatique
Interactions médicamenteuses
Interactions pharmacocinétiques
Alcool-Tabac-Jus de pamplemousse-Plantes médicinales-Café-Millepertuis

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
GABRIEL TROCKLE		**Expérimentale** **Bibliographique** × **Thème**

Thèmes
1 – Hygiène/Environnement
2 – Médicament
2 – Alimentation – Nutrition
3 – Pratique professionnelle