

L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450: de la fiction à la réalité

Véronique Michaud, B.Pharm., étudiante à la maîtrise

Jacques Turgeon, B.Pharm., Ph.D.

Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Résumé

Objectif:

Discuter de l'importance des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450.

Résumé:

La présence de plus en plus fréquente de nombreux médicaments au sein des régimes thérapeutiques augmente les risques d'interactions médicamenteuses chez les patients. Ainsi, une connaissance approfondie des systèmes enzymatiques et des transporteurs membranaires qui régissent le devenir des médicaments dans l'organisme représente maintenant un atout nécessaire permettant le développement de soins pharmaceutiques de grande qualité. Parmi les systèmes enzymatiques d'importance, notons que la superfamille des cytochromes P450 joue un rôle prépondérant pour plus de 80 % des médicaments actuellement utilisés en clinique. Par ailleurs, nous découvrons rapidement le rôle important et complémentaire de la glycoprotéine-P qui limite l'absorption, facilite l'élimination par la bile ou l'urine et réduit la pénétration de plusieurs médicaments au niveau du système nerveux central. Les niveaux d'expression et d'activité variable des P450 et de la glycoprotéine-P s'expliquent non seulement par des facteurs exogènes mais aussi par des polymorphismes génétiques.

Conclusion:

Le pharmacien peut exercer un rôle important dans la gestion des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450. Une meilleure compréhension des facteurs qui influencent la présence d'interactions médicamenteuses pourrait entraîner une réduction significative des effets indésirables, de l'inefficacité thérapeutique et des toxicités.

Introduction

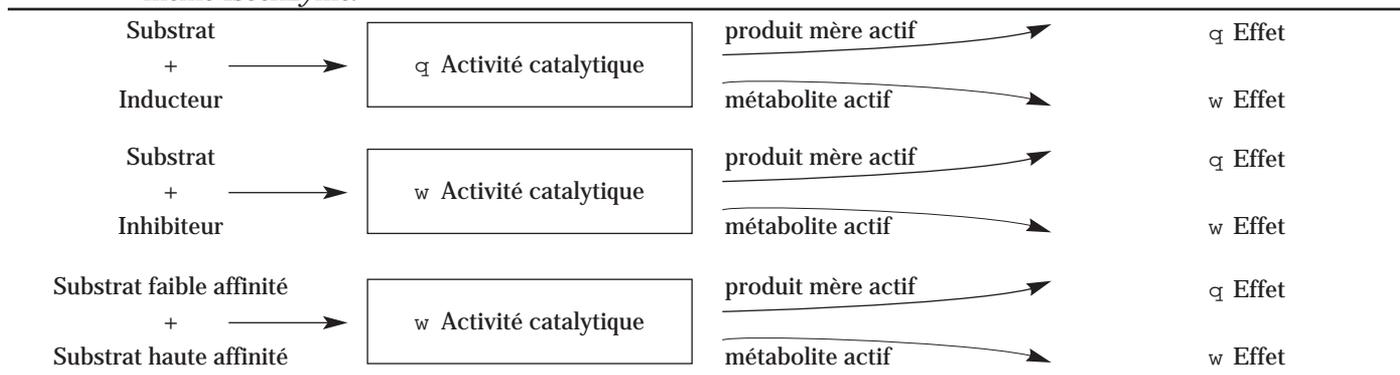
L'application stricte des lignes directrices qui émanent de plusieurs consensus thérapeutiques entraîne fréquemment l'utilisation de plus d'un médicament dans

l'établissement d'un régime thérapeutique (polypharmacie). Cette situation est également accentuée par l'apparition de nombreuses classes pharmacologiques permettant l'élaboration de diverses combinaisons médicamenteuses. Bien qu'elles soient justifiées au niveau de l'efficacité, les associations médicamenteuses peuvent toutefois prédisposer à des interactions médicamenteuses. L'importance de ces interactions s'applique de plus en plus à la pratique clinique, quittant le domaine purement théorique.

Prenons ainsi comme exemple un article d'importance publié au cours des dernières semaines rapportant une diminution voire une absence d'efficacité du clopidogrel sur l'activité plaquettaire lors de l'administration concomitante de ce médicament et de l'atorvastatine¹. Juste auparavant, des études *in vitro* avaient démontré que le métabolisme du clopidogrel, un médicament qui doit être métabolisé pour être actif, était considérablement réduit lorsqu'il était associé à l'atorvastatine, un substrat du CYP3A4/5². Ainsi, le clopidogrel *n'offrirait plus la protection désirée* contre la formation de thrombus lorsqu'il est coadministré avec l'atorvastatine, cette dernière agissant à titre de substrat-inhibiteur et empêchant la conversion du clopidogrel en sa forme active par cette isoenzyme¹. D'autres statines dont la lovastatine et la simvastatine possèdent une affinité semblable, sinon plus grande, pour l'isoenzyme CYP3A4/5. Il devient ainsi possible de prédire que ces médicaments de même que plusieurs autres substrats du CYP3A4/5 (bloquants calciques, benzodiazépines, inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, etc.) entraîneraient une interaction similaire. Ces interactions pourraient avoir des répercussions considérables puisque plusieurs patients traités avec du clopidogrel et porteurs de tuteurs coronariens sont régulièrement sous traitement avec un inhibiteur de l'HMG CoA réductase ou des bloquants calciques.

Les récentes découvertes dans le domaine de la pharmacogénétique permettent une meilleure compréhension des systèmes enzymatiques (principalement le cytochrome P450) et des transporteurs membranaires (glycoprotéine-P) reconnus comme étant des déterminants majeurs du devenir du médicament dans l'organisme. De plus, ces découvertes permettent de mieux comprendre les mécanismes associés aux variabilités interindividuelles observées dans la réponse aux

Figure 1. Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique à la suite de l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme.



médicaments. Ainsi, en plus de l'âge, du sexe, des facteurs environnementaux et de la présence de polymorphismes génétiques, nous savons maintenant que les interactions médicamenteuses jouent un rôle prépondérant pouvant expliquer les différences intra-individuelles et interindividuelles dans la réponse aux médicaments (figure 1).

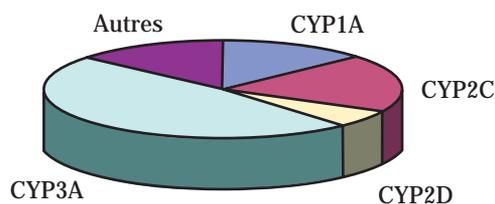
Le présent article tentera de distinguer et d'intégrer la contribution de chacun de ces acteurs dans la réponse à un traitement pharmacologique afin d'optimiser la pratique des soins pharmaceutiques. Nous effectuerons une revue des principales isoenzymes du cytochrome P450 ainsi que du transporteur membranaire glycoprotéine-P en nous attardant sur l'importance des interactions médicamenteuses et l'influence des polymorphismes génétiques. Enfin, nous voulons également partager avec le lecteur une partie de l'expérience développée dans notre laboratoire sur ces thèmes d'intérêt au cours des dernières années.

CYP1A

Commençons tout d'abord par les enzymes de la famille CYP1 qui sont responsables de l'activation métabolique de procarcinogènes environnementaux, de toxines et de quelques médicaments^{3,5}. Le CYP1A1 et le CYP1A2 sont les deux gènes identifiés jusqu'à maintenant chez l'humain. Le CYP1A1, qui est exprimé principalement dans des tissus extrahépatiques, catalyse la biotransformation d'hydrocarbures aromatiques. Rien ne nous permet de considérer une quelconque contribution de cette isoforme dans la variabilité de la réponse aux médicaments. Quant au CYP1A2, il intervient dans le métabolisme de plusieurs médicaments ou substances utilisées régulièrement dont la théophylline, la caféine, la mexilétine, la propafénone, des antidépresseurs tricycliques et certains antipsychotiques. Cette isoenzyme semble s'exprimer exclusivement au

foie où elle représente 13 % des cytochromes hépatiques totaux (figure 2)^{5,6}.

Figure 2 : Proportions relatives des isoenzymes du cytochrome P450 hépatiques



Il existe une variabilité importante dans le niveau d'expression de l'isoenzyme CYP1A2. Bien que cette isoforme ne semble pas subir l'influence de polymorphismes génétiques, son activité peut être modulée par des facteurs environnementaux comme la fumée de cigarette, les végétaux crucifères et les aliments cuits sur charbon de bois⁷⁻⁹. Certaines études ont observé une augmentation de l'activité du CYP1A2 par l'oméprazole et le lansoprazole alors que d'autres ont conclu qu'aucune modification du métabolisme de la caféine ou de la théophylline n'était produite par ces inhibiteurs de la pompe à protons¹⁰⁻¹².

Par ailleurs, certaines fluoroquinolones dont la ciprofloxacine, de même que la fluvoxamine, ont été identifiées comme des inhibiteurs du métabolisme des méthylxantines. Il n'en demeure pas moins que ces interactions sont généralement mineures tel que l'a démontré récemment notre étude sur la mexilétine et la ciprofloxacine. En effet, l'administration concomitante de ciprofloxacine a entraîné une diminution d'environ 10 % de la clairance de la mexilétine, et ce, chez des fumeurs présentant une plus grande activité en CYP1A2¹³. De même, les diminutions de clairance

observées pour la théophylline et la clozapine lors de la coadministration de ciprofloxacine ne sont que d'environ 15 % à 30 %^{14,15}.

CYP2C

Passons maintenant à la famille CYP2, et plus particulièrement à la sous-famille CYP2C qui est la famille la plus complexe retrouvée chez l'humain. Les isoenzymes de la sous-famille CYP2C représentent environ 20 % des isoenzymes totales du foie^{3,6}. Ce niveau peut cependant augmenter à la suite d'une induction par la rifampicine ou encore des barbituriques³. Le CYP2C, en plus de métaboliser de nombreux composés endogènes comme l'acide arachidonique, catalyse le métabolisme d'environ 20 % des médicaments utilisés en clinique³. Quatre membres ont été identifiés chez l'humain dont les 2C8, 2C9, 2C18 et 2C19. Parmi ceux-ci, l'isoenzyme CYP2C9 est la plus abondante. Tous les membres de cette famille subissent l'influence de polymorphismes génétiques, et les polymorphismes associés aux isoenzymes CYP2C9 et CYP2C19 revêtent une importance clinique non négligeable.

Rappelons que la notion de polymorphisme génétique fait référence à une variabilité déterminée par des facteurs héréditaires dans la capacité catalytique des diverses isoenzymes. La détermination du génotype permet d'établir un phénotype tel que celui des métaboliseurs lents, intermédiaires et rapides. Les conséquences cliniques d'un métaboliseur lent sont semblables à celles d'un inhibiteur chimique tandis qu'un métaboliseur rapide s'apparente à un inducteur chimique.

CYP2C9

Cette isoforme majeure de la sous-famille CYP2C représente approximativement 60 % des CYP2C totaux¹⁶. Elle catalyse le métabolisme de plusieurs agents pharmacologiques fréquemment prescrits : le losartan, l'irbesartan, la fluvastatine, des sulfonilurées et certains AINS de même que des agents à index thérapeutique étroit dont la S-warfarine et la phénytoïne. La fluoxétine, la fluvoxamine et le sulfaphénazole constituent de puissants inhibiteurs potentiels.

Jusqu'à maintenant, six variants alléliques ont été identifiés : CYP2C9*1 (gène sauvage), CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C9*4, CYP2C9*5 et CYP2C9*6 qui représentent des allèles mutés. Parmi ceux-ci, les allèles les plus communs, CYP2C9*2 et CYP2C9*3, causent respectivement une diminution de l'activité enzymatique d'environ 30 % et 80 %¹⁷⁻¹⁹. Cette diminution d'activité serait due à une affinité moindre (Km plus élevé) et/ou à une réduction du taux de métabolisme (Vmax) entraînant

une diminution de la clairance intrinsèque^{17,18,20,21}. Ainsi, une prévalence élevée du génotype CYP2C9*3/*3 a été retrouvée chez des sujets présentant une clairance diminuée (phénotype de métaboliseur lent) pour plusieurs substrats du CYP2C9 tels que le losartan, le tolbutamide, la phénytoïne et la warfarine²²⁻²⁶. De plus, des cas d'hypoglycémie par suite de l'administration de sulfonilurées ont été rapportés chez des patients CYP2C9*3/*3^{25,27}. Les fréquences alléliques correspondant au CYP2C9*2 et au CYP2C9*3 ont été estimées à 11 % et 7 % chez la population caucasienne²⁸⁻³⁰, ce qui signifie qu'environ 5 % à 8 % des patients seraient porteurs d'un génotype de métaboliseur lent du CYP2C9. De plus, il existe une hétérogénéité significative dans la distribution allélique parmi les différentes ethnies^{21,30,31}.

Plusieurs recherches s'effectuent actuellement afin d'établir une relation entre le génotype du CYP2C9 et la dose de warfarine à administrer. Cette association semble possible chez les patients porteurs des allèles CYP2C9*2 ou CYP2C9*3, ces derniers nécessitant de faibles doses de warfarine et présentant un risque supérieur de suranticoagulation et de saignements^{19,32}. Cependant, chez les patients porteurs de l'allèle sauvage (CYP2C9*1), soit la majorité des gens (90 %), le génotype ne paraît pas pouvoir prédire à lui seul le dosage. En effet, une variabilité dans le régime posologique persiste chez les patients avec une enzyme CYP2C9 fonctionnelle. Par conséquent, le phénotype métabolique pourrait représenter un outil plus approprié puisqu'il donne le reflet de l'activité enzymatique à un moment donné, et ce, indépendamment du génotype. Ainsi, tous les paramètres susceptibles d'affecter l'activité catalytique du CYP2C9, tant les interactions médicamenteuses, les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques, seraient considérés.

CYP2C19

Au niveau quantitatif, le CYP2C19, isoforme mineure, ne représente que 1 % des CYP2C totaux¹⁶. Il participe au métabolisme de divers agents thérapeutiques comme les inhibiteurs de la pompe à protons, des antidépresseurs tricycliques, des antidépresseurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des antimalariques, le diazépam, le propranolol et la R-warfarine.

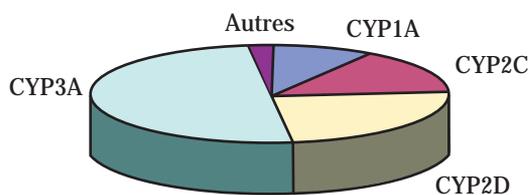
En clinique, l'isoenzyme CYP2C19 est importante en raison de la présence d'un polymorphisme génétique qui divise les individus selon deux phénotypes, soit les métaboliseurs lents et les métaboliseurs rapides. Le polymorphisme dans le métabolisme de la 4-hydroxylation de la S-méphénytoïne fut le premier polymorphisme de la sous-famille CYP2C documenté^{33,34}. De fait, le caractère dominant de cette isoenzyme est reflété par des valeurs de clairance orale apparente pour la

S-méphénytoïne de 100 à 200 plus élevées chez les métaboliseurs rapides par rapport aux métaboliseurs lents³⁵. Il existe une différence interr raciale marquée dans la distribution du polymorphisme des métaboliseurs lents, soit de 3 % à 5 % dans la population caucasienne comparativement à 23 % dans la population asiatique^{36,37}. Huit allèles ont été identifiés jusqu'à maintenant pour le gène CYP2C19. L'allèle CYP2C19*2, qui est le plus commun, et ce, parmi toutes les différentes ethnies évaluées, résulte en la production d'un gène inactif.

CYP2D

Bien que représentant moins de 5 % des CYP450 hépatiques, l'importance clinique de la prochaine isoenzyme est considérable étant donné son implication dans le métabolisme de médicaments largement prescrits⁶. L'isoenzyme CYP2D6, seul membre actif de la sous-famille CYP2D identifié chez l'humain, métabolise plus de 80 médicaments appartenant à diverses classes pharmacologiques dont des analgésiques, le dextrométorphan, des antiarythmiques, des antidépresseurs tricycliques, des antidépresseurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des β -bloqueurs, des antihistaminiques de première génération, des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, des stimulants du SNC et des hallucinogènes (figure 3)³.

Figure 3 : Proportions relatives des médicaments utilisés en clinique et métabolisés par chacune des principales isoenzymes P450



Suivant la mise en marché à la fin des années 80 de la débrisoquine, un antihypertenseur prometteur, des cas d'hypotension orthostatique ont été rapportés chez des patients traités avec ce médicament. Une association a été démontrée entre les patients souffrant d'hypotension orthostatique, des concentrations plasmatiques élevées de débrisoquine et des concentrations urinaires faibles du métabolite 4-hydroxydébrisoquine³⁸. La variabilité du phénotype basée sur des valeurs de ratio métabolique a permis de classer les individus comme des métaboliseurs lents, des métaboliseurs rapides et, plus récemment, des métaboliseurs ultrarapides. Plus de 70 allèles ont été décrits, dont la plupart codant pour une protéine non fonctionnelle³⁹⁻⁴¹. Le phénotype de métaboliseur lent du CYP2D6 est transmis de façon

autosomique récessive. Ainsi, seuls les homozygotes pour des allèles mutants expriment ce phénotype. Dans la population de race blanche, les proportions de métaboliseurs lents, rapides et ultrarapides sont approximativement de 7 %, 90 % et 1 % à 7 %^{41,42}.

Une attention particulière devrait être portée aux patients atteints de maladies cardiovasculaires, avec des désordres psychiatriques ou encore en soins palliatifs. En effet, ces patients sont plus susceptibles de présenter des interactions médicamenteuses puisque la polypharmacie est fréquente; des β -bloqueurs, des antiarythmiques, des antidépresseurs, des analgésiques opiacés et des médicaments sans ordonnance (antihistaminique de première génération, dextrométorphan) peuvent résulter en des toxicités ou parfois en une inefficacité du traitement. Des résultats de notre laboratoire ont démontré que des toxicités cardiaques peuvent être observées à la suite de l'administration concomitante de diphénhydramine, un substrat du CYP2D6, et de venlafaxine, aussi métabolisée par cette isoenzyme⁴³. La diphénhydramine représente un inhibiteur potentiel envers la venlafaxine et cette dernière voit son métabolisme réduit, pouvant ainsi prédisposer le patient à une intoxication cardiaque consécutive à une accumulation de venlafaxine. En effet, nous avons aussi démontré que la venlafaxine s'avérait un bloqueur des canaux sodiques au niveau cardiaque et qu'à cet effet, elle présentait des caractéristiques semblables à celles d'un antiarythmique de classe I⁴⁴.

Dans certaines circonstances, on peut tirer profit des interactions médicamenteuses. Cela nécessite cependant de la part du praticien une excellente compréhension des mécanismes régissant l'interaction souhaitée. Prenons l'exemple de la stratégie que nous avons développée lors de l'administration concomitante de quinidine et de propafénone, qui s'est avérée plus efficace dans la prévention des récurrences de fibrillation auriculaire que l'administration de propafénone seule. Les résultats de cette étude suggèrent que la propafénone démontre une efficacité supérieure à son métabolite, la quinidine étant utilisée pour inhiber le métabolisme de la propafénone. Par suite de l'administration de quinidine (100 mg BID), il devient alors possible de reproduire un phénotype de métaboliseur lent et de favoriser les concentrations plasmatiques du produit mère tel que désiré.

La grande majorité des substrats du CYP2D6 sont de petites molécules contenant une amine⁴⁵. Cette observation avait mené des chercheurs à suggérer que cette isoenzyme pouvait intervenir dans le métabolisme de produits endogènes comme certains neurotransmetteurs^{46,47}. Récemment, il fut démontré qu'effectivement

le métabolisme de certaines amines endogènes au niveau cérébral est dépendant de l'activité du CYP2D6⁴⁸. Ces découvertes pourraient avoir un impact important tant au niveau médical (en permettant d'expliquer des prédispositions pour certaines maladies comme la dépression) qu'au niveau pharmacologique où une remise en question des mécanismes d'action de certains médicaments serait peut-être nécessaire. Par ailleurs, l'utilisation d'une substance endogène comme substrat-marqueur de l'activité du CYP2D6 pourrait permettre d'établir le phénotype d'un individu sans avoir à administrer un nouveau médicament.

CYP3A

Cette famille revêt une grande importance étant donné son niveau d'expression élevé au sein des principaux organes de métabolisme, tels le foie et les intestins, et de son rôle dans le métabolisme d'une panoplie de médicaments. Quatre membres constituent cette sous-famille: CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 et CYP3A7. En ce qui a trait au CYP3A3, des évidences suggèrent que cette isoenzyme représente tout simplement un variant allélique du CYP3A4, et ce, en raison du degré d'homologie élevé (97 %) dans leurs séquences^{49, 50}. Le CYP3A7 est exprimé majoritairement chez le fœtus et dans le placenta ou le tissu endométrial^{51,52}. Enfin, les isoenzymes qui nous intéressent particulièrement en clinique, CYP3A4 et CYP3A5, présentent aussi un degré important d'homologie dans leur séquence nucléotidique (89 %) ^{7, 53, 54}.

La littérature rapporte un chevauchement important dans la spécificité des substrats pour les CYP3A4 et les CYP3A5. Étant donné que jusqu'à maintenant aucun substrat spécifique ne permet de distinguer l'activité des CYP3A4 et CYP3A5, il demeure difficile de séparer le métabolisme des substrats pour chacune des isoformes. Les résultats de notre laboratoire suggèrent que la dompéridone présente une affinité 10 fois supérieure pour l'isoenzyme CYP3A4 comparativement au CYP3A5. L'utilisation de la dompéridone pourrait ainsi permettre de différencier l'activité CYP3A4 de l'activité CYP3A5 et, par conséquent, leurs substrats. Parmi les substrats des CYP3A4/5, on retrouve plus de 50 % des médicaments utilisés en clinique dont des antagonistes calciques, des anesthésiques, des inhibiteurs de la protéase au VIH, des immunosuppresseurs, des inhibiteurs de HMG-CoA réductase, des corticostéroïdes et quelques benzodiazépines^{3,55,56}. Quant aux antibiotiques macrolides (à l'exception de l'azithromycine), aux antifongiques de type azole et au jus de pamplemousse, ils ont tous la capacité d'inhiber l'activité des CYP3A4/5. Par ailleurs, certains agents pharmacologiques ont à l'inverse la particularité d'induire le CYP3A4/5 tels que les barbituriques, la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et le millepertuis.

À présent, penchons-nous sur le rôle significatif des CYP3A4/5 dans le métabolisme présystémique des médicaments en raison de leur expression dans l'intestin grêle et le foie. Ce phénomène de premier passage hépatique aura d'autant plus d'importance que la biodisponibilité orale des médicaments sera faible. Ainsi, l'administration concomitante d'un inhibiteur et d'un substrat des CYP3A4/5 possédant un coefficient d'extraction hépatique élevé (F faible) entraînera une augmentation de son pic de concentration plasmatique (C_{max}) consécutivement à l'inhibition de son métabolisme. Prenons l'exemple de la simvastatine, dont la biodisponibilité est d'environ 5 %. Celle-ci peut donc voir ses concentrations plasmatiques augmenter jusqu'à 20 fois à la suite d'une inhibition de son métabolisme (par exemple, suivant l'administration concomitante de la clarithromycine), exposant ainsi le patient à des risques importants d'effets indésirables, dont la rhabdomyolyse.

En ce qui concerne les médicaments avec une biodisponibilité élevée, l'inhibition métabolique aura peu d'impact sur l'effet du premier passage hépatique, soit peu d'influence sur le C_{max}. Cependant, on observera une prolongation de la demi-vie. L'augmentation des concentrations plasmatiques sera de plus en plus importante avec l'administration répétée du médicament et si le médicament requiert d'être complètement métabolisé pour être éliminé.

De récentes études ont suggéré une participation plus marquée du CYP3A5 dans le métabolisme des médicaments. Même si cette isoenzyme est exprimée chez moins du tiers des sujets caucasiens, elle constitue un facteur important dans la variabilité interindividuelle et interraciale, puisqu'elle représente au moins 50 % des CYP3A totaux lorsqu'elle est exprimée⁵⁷. L'absence d'expression du CYP3A5 chez environ 70 % de la population caucasienne a été corrélée principalement avec la présence du polymorphisme génétique CYP3A5*3⁵⁷⁻⁵⁹. Il a été démontré que la présence d'au moins un allèle CYP3A5*1 était nécessaire afin d'exprimer des quantités importantes de l'isoenzyme CYP3A5^{57,60}. Nous pouvons constater, et ce, avec étonnement, que l'isoenzyme n'est exprimée que chez un nombre limité d'individus. Par conséquent, les métabolisateurs rapides (normaux) ne représentent qu'une minorité de la population.

Il est intéressant de souligner la relation étroite entre les substrats du CYP3A4/5 et le bloc de la composante rapide du courant potassique cardiaque retardé (I_{Kr}) pouvant prédisposer certains patients à des épisodes de torsades de pointes. De fait, des cas de toxicité cardiaque comme des prolongations de l'intervalle QT et des torsades de pointes peuvent être observés suivant

l'association d'inhibiteurs des CYP3A4/5 avec l'astémizole, la terfénadine, le cisapride, le pimozide, le sildénafil, la dompéridone ou le dropéridol, lesquels sont des substrats des CYP3A4/5⁶¹⁻⁶⁸. Il est bien documenté que ces substrats (astémizole, terfénadine, sildénafil, cisapride, pimozide et dropéridol) ont tous la capacité de bloquer des courants potassiques cardiaques pouvant ainsi expliquer leurs effets pro-arythmiques. Toutefois, cette relation ne semble pas absolue. En effet, nous avons récemment démontré que la rispéridone, un substrat du CYP2D6, est aussi un bloqueur des courants potassiques cardiaques⁶⁹.

Transporteurs membranaires (glycoprotéine-P)

Discutons à présent des transporteurs membranaires dont l'influence sur la réponse aux médicaments est de plus en plus documentée et d'actualité en clinique. Nous nous pencherons essentiellement sur la glycoprotéine-P, transporteur membranaire le mieux connu jusqu'ici. Tout d'abord, rappelons que la glycoprotéine-P appartient à la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette). Le gène *MDR1* codant pour une glycoprotéine-P apparaît comme un des plus importants transporteurs ABC pour la disposition des xénobiotiques chez l'humain⁷⁰.

La glycoprotéine-P a été d'abord décrite dans les cellules tumorales où elle contribuait au phénomène de résistance multidrogue envers les agents anticancéreux. Ce phénomène, nommé *multi-drug resistance* (MDR), est défini comme la capacité des cellules exposées à un médicament de développer une résistance manifestée par un efflux accru des médicaments et effectué par une protéine membranaire⁷¹. En effet, il a été observé, dans les cellules présentant une résistance multidrogue, une expression augmentée d'une glycoprotéine de surface qui était accompagnée d'une réduction dans l'accumulation intracellulaire de l'agent cytotoxique⁷². Notons que les deux principales protéines identifiées dans ce phénomène de résistance aux médicaments sont la *multidrug resistance-associated protein* (MRP2) et la glycoprotéine-P.

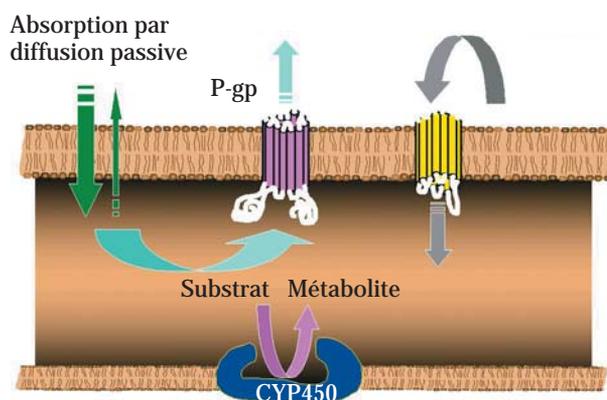
D'abord décrite dans les cellules tumorales, la glycoprotéine-P (P-gp) a ensuite été détectée dans plusieurs tissus sains au niveau des organes excréteurs. De fait, cette protéine est exprimée majoritairement au niveau des cellules épithéliales des intestins, de la surface des hépatocytes orientés vers le canal biliaire, de la surface apicale de cellules du foie et du pancréas, de la bordure en brosse des tubules proximaux du rein, des cellules endothéliales des capillaires du cerveau et des testicules, des glandes surrénales et du placenta⁷³⁻⁷⁵. Donc, la glycoprotéine-P, en raison de ses localisations stratégiques, a pour fonction de limiter l'absorption des

xénobiotiques par le tractus gastro-intestinal, de promouvoir leur efflux dans l'urine et dans la bile et de jouer un rôle protecteur pour le cerveau et le fœtus.

La P-gp possède un large spectre de substrats qui ont des structures très diversifiées. Ces composés sont généralement de nature hydrophobe et amphotère. En plus des agents anticancéreux, la glycoprotéine-P intervient dans le transport de plusieurs agents thérapeutiques appartenant à différentes classes pharmacologiques. Parmi ceux-ci, on retrouve des antiarythmiques, des bloqueurs calciques, des inhibiteurs de la protéase du VIH, des immunosuppresseurs, des antibiotiques, des b-bloqueurs et des antihistaminiques. Des évidences suggèrent que la P-gp serait également impliquée dans le transport et la régulation d'hormones^{76,77}. De plus, il existe des agents qui ont la capacité de moduler l'expression et l'activité de la P-gp comme la rifampicine, un inducteur de cette dernière.

Il est important de se rappeler que plusieurs substrats de la P-gp sont aussi métabolisés par l'isoenzyme CYP3A4/5^{78,79}. De plus, de nombreux inhibiteurs et inducteurs de la glycoprotéine-P affectent également l'activité catalytique du CYP3A4/5. Notons toutefois que cette corrélation n'est pas absolue puisque plusieurs substrats des CYP3A4/5 ne seront pas dépendants de l'activité de la P-gp^{78,79}. Le chevauchement s'étend aussi aux tissus dans lesquels ils sont exprimés, pensons entre autres au foie et à l'intestin grêle. Par conséquent, la P-gp et certaines isoenzymes P450 dont les CYP3A4/5 travaillent de pair dans ces tissus afin de prévenir l'entrée dans la circulation systémique des xénobiotiques (figure 4).

Figure 4 : Interaction entre transporteurs membranaires et cytochromes P450 dans l'absorption et le devenir des médicaments



Le gène *MDR1* subit l'influence d'un polymorphisme génétique pouvant ainsi affecter le devenir du médicament. Plusieurs polymorphismes ont été identifiés chez

l'humain, mais seule la mutation silencieuse au niveau de l'exon 26 du gène *MDR1* (C3435T) a affecté le niveau d'expression de la glycoprotéine-P⁸⁰. Des concentrations plasmatiques significativement plus élevées (38 %) étaient observées chez les individus homozygotes pour C3435T⁸⁰. De plus, des études effectuées auprès de la population asiatique ont démontré une clairance orale à la digoxine réduite de 30 % chez les individus avec au moins un allèle T^{81,82}. D'ailleurs, il a été rapporté que les individus homozygotes pour l'allèle C présentaient un niveau d'expression de P-gp intestinale significativement supérieur aux sujets avec le génotype TT⁸⁰. Nous devons souligner qu'il existe des différences importantes entre différents groupes ethniques dans la distribution du polymorphisme pour *MDR1*. Des études récentes indiquent que l'allèle C est considérablement plus fréquente chez la population de race noire comparativement aux populations caucasienne et asiatique⁸³⁻⁸⁵. La fréquence de sujets homozygotes pour les allèles C et T chez les individus caucasiens américains est d'environ 25 % à 30 % pour chacun des groupes alors que le génotype TT est retrouvé chez seulement 6 % des gens de race noire^{70,85,86}. Notre laboratoire a démontré que dans la population québécoise francophone, 16 %, 55 % et 29 % des individus possèdent respectivement les génotypes CC, CT et TT.

Conclusion

Différents facteurs peuvent affecter la réponse d'un patient à son traitement pharmacologique. On trouve, d'une part, les facteurs reliés directement au patient tels que la génétique ainsi que les conditions physiologiques et pathologiques préexistantes et, d'autre part, les facteurs reliés aux médicaments. Il nous paraît important que le praticien maîtrise bien les notions de pharmacocinétique influencées tant par les isoenzymes du P450 que par les transporteurs membranaires puisque ces facteurs sont des déterminants majeurs des interactions médicamenteuses et des effets indésirables qui sont des causes importantes de morbidité et de mortalité.

L'utilisation d'un phénotype métabolique pourrait constituer, dans un avenir rapproché, un outil très utile dans l'élaboration d'une stratégie thérapeutique puisqu'un tel phénotype pourrait fournir un portrait instantané de la capacité catalytique globale d'un individu. Il permettrait donc une meilleure interprétation du devenir du médicament et, par conséquent, une estimation plus précise de la réponse attendue du patient au traitement.

Plusieurs évidences appuient la notion à l'effet qu'une individualisation de la thérapie est nécessaire pour maximiser l'efficacité des médicaments. Ainsi, le médicament le plus approprié dans l'élaboration d'un

régime thérapeutique pour un patient donné n'est pas nécessairement l'agent le plus puissant disponible. Le choix devra prendre en considération différents paramètres propres à chaque patient et à son régime thérapeutique actuel afin d'éviter les interactions médicamenteuses potentielles, les effets indésirables et les toxicités de même que les échecs thérapeutiques.

Pour toute correspondance :

Jacques Turgeon

Doyen et professeur titulaire

Faculté de pharmacie

Université de Montréal

C.P. 6128, succursale Centre-ville

Montréal (Québec) H3C 3J7

Tél. : (514) 343-6440

Télec. : (514) 343-7377

Courriel : jacques.turgeon@umontreal.ca

Abstract

The more and more frequent occurrence of various drugs in therapeutic treatment plans increases the risks of drug interactions in patients. Thus, from now on, a sound knowledge of enzyme systems and of membrane transport that control the drug transformation process within the body represents a necessary factor in the development of the greatest quality of pharmaceutical care. Among the most important enzyme systems, let's point out that the superfamily of cytochrome P-450 plays a leading role in more than 80 % of the drugs presently in use within clinics. Moreover, the essential and complementary role of glycoprotein-P is rapidly noticeable. It limits the absorption, eases dumping through bile or urin, and reduces several drugs being taken in by the central nervous system. The levels of signs and the variable activity of P-450 and glycoprotein-P are self-explanatory not only by exogenous factors, but also by genetic polymorphism.

Références

1. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB et coll. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation. A new drug-drug interaction. *Circulation* 2003;107:32-37.
2. Clarke TA, Waskell LA. The metabolism of clopidogrel is catalyzed by human cytochrome P450 3A and is inhibited by atorvastatin. *Drug Metab Disp* 2003;31:53-59.
3. Rendic S, Di Carlo FJ. Human cytochrome P450 enzymes: a status report summarizing their reactions, substrates, inducers, and inhibitors. *Drug Metab Rev* 1997;29:413-580.
4. Kadlubar FF. Biochemical individuality and its implications for drug and carcinogen metabolism: recent insights from acetyltransferase and cytochrome P4501A2 phenotyping and genotyping in humans. *Drug Metab Rev* 1994;26:37-46.
5. Gonzalez FJ, Gelboin HV. Role of human cytochrome P450 in the metabolic activation of chemical carcinogens and toxins. *Drug Metab Rev* 1994;26:165-183.
6. Shimada T, Yamazaki H, Mimura M et coll. Interindividual variations in human liver cytochrome P-450 enzymes involved in the oxidation of drugs, carcinogens and toxic chemicals: studies with liver microsomes of 30 Japanese and 30 Caucasians. *J Pharmacol Exp Ther* 1994;270:414-423.
7. Smith G, Stubbins MJ, Harries LW et coll. Molecular genetics of the human cytochrome P450 monooxygenase superfamily. *Xenobiotica* 1998;28:1129-1165.
8. Guengerich FP, Shimada T, Yun CH et coll. Interactions of ingested food, beverage, and tobacco components involving human cytochrome P4501A2, 2A6, 2E1, and 3A4 enzymes. *Environmental Health Perspectives* 1994;102:49-53.
9. Sesardic D, Boobis AR, Edwards RJ et coll. A form of cytochrome P450 in man, orthologous to form d in the rat, catalyses the O-deethylation of phenacetin and is inducible by cigarette smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1988;26:363-372.
10. Rizzo N, Padoin C, Palombo S et coll. Omeprazole and lansoprazole are not inducers of cytochrome P4501A2 under conventional therapeutic conditions. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1996;49:491-495.
11. Buchthal J, Grund KE, Buchmann A et coll. Induction of cytochrome P4501A by smoking or omeprazole in comparison with UDP-glucuronosyltransferase in biopsies of human duodenal mucosa. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1995;47:431-435.
12. Nousbaum JB, Berthou F, Carlhant D et coll. Four-week treatment with omeprazole increases the metabolism of caffeine. *Am J Gastroenterol* 1994;89:371-375.
13. Labbé L, Robitaille NM, Lefez C et coll. Effects of ciprofloxacin on the stereoselective disposition of mexiletine in man. *Ther Drug Monit* 2003.
14. Raaska K, Neuvonen PJ. Ciprofloxacin increases serum clozapine and N-desmethylclozapine: a study in patients with schizophrenia. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2000;56:585-589.
15. Batty KT, Davis TME, Ilett KF et coll. The effect of ciprofloxacin on theophylline pharmacokinetics in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1995;39:305-311.
16. Romkes M, Faletto MB, Blaisdell JA et coll. Cloning and expression of complementary DNAs for multiple members of the human cytochrome P450IIC subfamily. *Biochem* 1991;30:3247-3255.
17. Crespi CL, Miller VP. The R144C change in the CYP2C9*2 allele alters interaction of the cytochrome P450 with NADPH: cytochrome P450 oxidoreductase. *Pharmacogenetics* 1997;7:203-210.
18. Takanashi K, Tainaka H, Kobayashi K et coll. CYP2C9 Ile359 and Leu 359 variants: enzyme kinetic study with seven substrates. *Pharmacogenetics* 2000;10:95-104.
19. Higashi MK, Veenstra DL, Kondo LM et coll. Association between CYP2C9 genetic variants and anticoagulation-related outcomes during warfarin therapy. *JAMA* 2002;287:1690-1698.
20. Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:349-355.
21. Xie HG, Prasad HC, Kim RB et coll. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:1257-1270.
22. Steward DJ, Haining RL, Henne KR et coll. Genetic association between sensitivity to warfarin and expression of CYP2C9*3. *Pharmacogenetics* 1997;7:361-367.
23. McCrean J, Cribb A, Rushmore T et coll. Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:348-352.
24. Sullivan-Klose TH, Ghanayem BI, Bell DA et coll. The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics* 1996;6:341-349.
25. Kidd RS, Straughn AB, Meyer MC et coll. Pharmacokinetics of chlorpheniramine, phenytoin, glipizide and nifedipine in an individual homozygous for the CYP2C9*3 allele. *Pharmacogenetics* 1999;9:71-80.
26. Tabrizi AR, McGrath SD, Blinder MA et coll. Extreme warfarin sensitivity in siblings associated with multiple cytochrome P450 polymorphisms. *American Journal of Hematology* 2001;67:144-146.
27. Shon JH, Yoon YR, Kim KA et coll. Effects of CYP2C19 and CYP2C9 genetic polymorphisms on the disposition of and blood glucose lowering response to tolbutamide in humans. *Pharmacogenetics* 2002;12:111-119.
28. Yasar U, Eliasson E, Dahl ML et coll. Validation of methods for CYP2C9 genotyping: frequencies of mutant alleles in a Swedish population. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;254:628-631.
29. Stubbins MJ, Harries LW, Smith G et coll. Genetic analysis of the human cytochrome P450 CYP2C9 locus. *Pharmacogenetics* 1996;6:429-439.
30. Scordo MG, Aklillu E, Yasar U et coll. Genetic polymorphism of cytochrome P450 2C9 in a Caucasian and a black African population. *Br J Clin Pharmacol* 2001;52:447-450.
31. Lee CR, Goldstein JA, Pieper JA. Cytochrome P450 2C9 polymorphisms: a comprehensive review of the in vitro and human data. *Pharmacogenetics* 2002;12:251-263.
32. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJ et coll. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* 1999;353:717-719.
33. Kupfer A, Preisig R. Pharmacogenetics of mephenytoin: a new drug hydroxylation polymorphism in man. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1984;26:753-759.
34. Kupfer A, Desmond P, Patwardhan R et coll. Mephenytoin hydroxylation deficiency: kinetics after repeated doses. *Clin Pharmacol Ther* 1984;35:33-39.
35. Wedlund PJ, Aslanian WS, Jacqz E et coll. Phenotypic differences in mephenytoin pharmacokinetics in normal subjects. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;234:662-669.
36. Wedlund PJ. The CYP2C19 enzyme polymorphism. *Pharmacology* 2000;61:174-183.
37. Desta Z, Zhao X, Shin JG et coll. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:913-958.
38. Evans DAP, Mahgoub A, Sloan TP et coll. A family and population study of the genetic polymorphism of debrisoquine oxidation in a white British population. *J Med Genet* 1980;17:102-105.
39. Wuttke H, Rau T, Heide R et coll. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:429-437.
40. Griese EU, Zanger UM, Brudermanns U et coll. Assessment of the predictive power of genotypes for the in-vivo catalytic function of CYP2D6 in a German population. *Pharmacogenetics* 1998;8:15-26.
41. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S et coll. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997;60:284-295.
42. Lovlie R, Daly AK, Matre GE et coll. Polymorphisms in CYP2D6 duplication-negative individuals with the ultrarapid metabolizer phenotype: a role for the CYP2D6*35 allele in ultrarapid metabolism? *Pharmacogenetics* 2001;11:45-55.
43. Lessard E, Yessine MA, Hamelin BA et coll. Diphenhydramine alters the disposition of venlafaxine through inhibition of CYP2D6 activity in humans. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:175-184.
44. Khalifa M, Daleau P, Turgeon J. Mechanism of sodium channel block by venlafaxine in guinea pig ventricular myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;291:280-284.
45. Guengerich FP, Hanna IH, Martin MV et coll. Role of glutamic acid 216 in cytochrome P450 2D6 substrate binding and catalysis. *Biochem* 2003;42:1245-1253.
46. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;249:838-843.
47. Miller GP, Hanna IH, Nishimura Y et coll. Oxidation of phenethylamine derivatives by cytochrome P450 2D6: the issue of substrate protonation in binding and catalysis. *Biochem* 2001;40:14215-14223.
48. Yu AM, Granvil CP, Haining RL et coll. The relative contribution of monoamine oxidase and the cytochrome P450 isozymes to the metabolic deamination of the trace amine tryptamine. *J Pharmacol Exp Ther* 2003;304:539-546.

49. Gonzalez FJ, Schmid BJ, Umeno M et coll. Human P450PCN1: sequence, chromosome localization and direct evidence through cDNA expression that P450PCN1 is nifedipine oxidase. *DNA* 1988;7:79-86.
50. Wilkinson GR. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* 1996;24:475-490.
51. Komori M, Nishio K, Kitada M et coll. Fetus-Specific expression of a form of cytochrome P-450 in human livers. *Biochem* 1990;29:4430-4433.
52. Schuetz JD, Kauma S, Guzelian PS. Identification of the fetal liver cytochrome CYP3A7 in human endometrium and placenta. *J Clin Invest* 1993;92:1018-1024.
53. Hashimoto H, Toide K, Kitamura R et coll. Gene structure of CYP3A4, an adult-specific form of cytochrome P450 in human livers, and its transcriptional control. *Eur J Biochem* 1993;218:585-595.
54. Kolars JC, Lown KS, Schmiedlin-Ren P et coll. CYP3A gene expression in human gut epithelium. *Pharmacogenetics* 1994;4:247-259.
55. Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999;39:1-17.
56. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
57. Kuehl P, Zhang J, Lin Y et coll. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genet* 2001;27:383-391.
58. Van Schaik RHN, Van Der Heiden IP, Van Den Anker JN et coll. CYP3A5 variant allele frequencies in Dutch Caucasians. *Clinical Chemistry* 2002;48:1668-1671.
59. Fukuen S, Fukuda T, Maune H et coll. Novel detection assay by PCR-RFLP and frequency of the CYP3A5 SNPs, CYP3A5*3 and *6, in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 2002;12:331-334.
60. Lin YS, Dowling AL, Quigley SD et coll. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002;62:162-172.
61. Drolet B, Zhang S, Deschênes D et coll. Droperidol lengthens cardiac repolarization due to block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1999;10:1597-1604.
62. Geelen P, Drolet B, Rail J et coll. Sildenafil (Viagra) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. *Circulation* 2000;102:275-277.
63. Drolet B, Khalifa M, Daleau P et coll. Block of the rapid component of the delayed rectifier potassium current by the prokinetic agent cisapride underlies drug-related lengthening of the QT interval. *Circulation* 1998;97:204-210.
64. Drolet B, Rousseau G, Daleau P et coll. Domperidone should not be considered a no-risk alternative to cisapride in the treatment of gastrointestinal motility disorders. *Circulation* 2000;102:1883-1885.
65. Drolet B, Rousseau G, Daleau P et coll. Pimozide (Orap) prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current in native cardiac myocytes. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics* 2001;6:255-260.
66. Tsai WC, Tsai LM, Chen JH. Combined use of astemizole and ketoconazole resulting in torsade de pointes. *Journal of the Formosan Medical Association* 1997;96:144-146.
67. Piquette RK. Torsade de pointes induced by cisapride/clarithromycin interaction. *Ann Pharmacother* 1999;33:22-26.
68. Monahan BP, Ferguson CL, Killeavy ES et coll. Torsades de pointes occurring in association with terfenadine use. *JAMA* 1990;264:2788-2790.
69. Drolet B, Yang T, Daleau P et coll. Risperidone prolongs cardiac repolarization by blocking the rapid component of the delayed rectifier potassium current. In press 2002.
70. Schwab M, Eichelbaum M, Fromm MF. Genetic polymorphisms of the human MDR1 drug transporter. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2003;43:285-307.
71. Bellamy WT. P-glycoproteins and multidrug resistance. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996;36:161-183.
72. Kartner N, Riordan JR, Ling V. Cell surface P-glycoprotein associated with multidrug resistance in mammalian cell lines. *Science* 1983;221:1285-1288.
73. Fromm MF. The influence of MDR1 polymorphisms on p-glycoprotein expression and function in humans. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2002;54:1295-1310.
74. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H et coll. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1987;84:7735-7738.
75. Nakamura Y, Ikeda S, Furukawa T et coll. Function of P-glycoprotein expressed in placenta and mole. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;235:849-853.
76. Wolf DC, Horwitz SB. P-glycoprotein transports corticosterone and is photoaffinity-labeled by the steroid. *International Journal of Cancer* 1992;52:141-146.
77. Ueda K, Okamura N, Hirai M et coll. Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J Biol Chem* 1992;267:24248-24252.
78. Wachter VJ, Wu CY, Benet LZ. Overlapping substrate specificities and tissue distribution of cytochrome P450 3A and P-glycoprotein: implications for drug delivery and activity in cancer chemotherapy. *Molecular Carcinogenesis* 1995;13:129-134.
79. Kim RB, Wandel C, Leake B et coll. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm Res* 1999;16:408-414.
80. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O et coll. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc Natl Acad Sci* 2000;97:3473-3478.
81. Kurata Y, Ieiri I, Kimura M et coll. Role of human MDR1 gene polymorphism in bioavailability and interaction of digoxin, a substrate of P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:209-219.
82. Yoon Y, Chun H, Kim E et coll. Genetic and environmental factors influencing on the disposition of digoxin: a population pharmacokinetic approach. *Clin Pharmacol Ther* 2002;71:P73 Abstract.
83. Ameyaw MM, Regateiro F, Li T et coll. MDR1 pharmacogenetics: frequency of the C3435T mutation in exon 26 is significantly influenced by ethnicity. *Pharmacogenetics* 2001;11:217-221.
84. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U et coll. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet* 2001;358:383-384.
85. Kim RB, Leake BF, Choo EF et coll. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:189-199.
86. Cascorbi I, Gerloff T, Johné A et coll. Frequency of single nucleotide polymorphisms in the P-glycoprotein drug transporter MDR1 gene in white subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:169-174.

L'importance clinique des interactions médicamenteuses reliées aux isoenzymes du cytochrome P450 : de la fiction à la réalité.

Dans la figure 1 à la page 89 du *Pharmactuel Vol. 36 No 2 Mars-Avril 2003*, des renseignements ont été inversés. Nous reproduisons ci-après la figure telle qu'elle aurait due apparaître. Nous nous excusons auprès des lecteurs pour les inconvénients que cette erreur a pu causer.

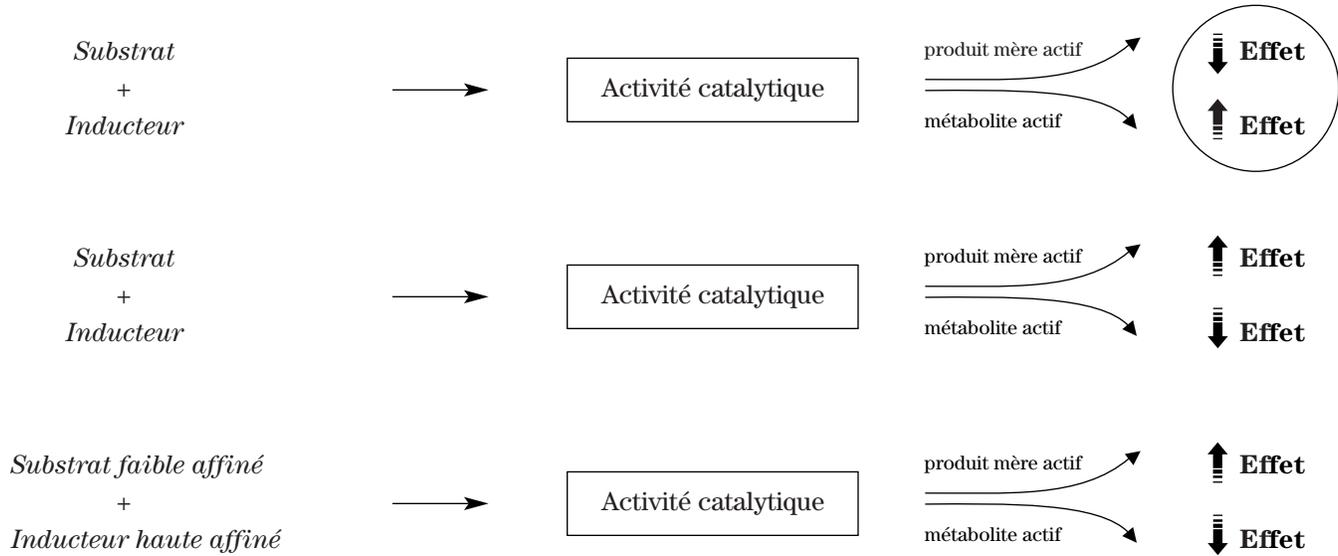


Figure 1. Schéma représentant les conséquences des interactions médicamenteuses sur l'effet pharmacologique suite à l'administration concomitante de médicaments pouvant affecter l'activité catalytique de la même isoenzyme.