

Année: 2022

Thèse N°: 81

Le cytochrome p-450 et son rôle dans les biotransformations médicamenteuses

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2022

PAR

Monsieur Yassine IMILI
Né le 09 Octobre 1995 à Tiznit

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Cytochrome P450; Métabolisme; Interactions médicamenteuses;
Domaines de recherche

Membres du Jury :

Madame Mina AIT EL CADI
Professeur de Toxicologie
Monsieur Yassir BOUSSLIMAN
Professeur de Toxicologie
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de Chimie Thérapeutique
Monsieur Mustapha BOUATIA
Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Présidente
Rapporteur
Juge
Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَيَسْأَلُونَكَ عَنِ الرُّوحِ قُلِ الرُّوحُ مِنْ أَمْرِ رَبِّي وَمَا
أُوتِيتُمْ مِنَ الْعِلْمِ إِلَّا قَلِيلًا

سورة الإسراء: الآية: 85

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك أنت
العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ORGANISATION DÉCANALE :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

Chef du Service des Affaires Administratives

Mr. Abdellah KHALED

Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats

Mr. Azzeddine BOULAAJOU

Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages

Mr. Najib MOUNIR

Chef du service des Finances

Mr. Rachid BENNIS

*Enseignant militaire

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine interne – *Clinique Royale*
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine interne –*Doyen de la FMPR*

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique *Méd. Chef Mat. Orangers Rabat*
Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- *Dir. du Centre National PV Rabat*

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale *Doyen FMPT*
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha Biophysique
Pr. CAOUI Malika Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen FMPA*
Pr. EL AMRANI Sabah Gynécologie Obstétrique
Pr. ERROUGANI Abdelkader Chirurgie Générale– *Dir. du CHIS Rabat*
Pr. ESSAKALI Malika Immunologie
Pr. ETTAYEBI Fouad Chirurgie Pédiatrique
Pr. IFRINE Lahssan Chirurgie Générale
Pr. RHRAB Brahim Gynécologie –Obstétrique
Pr. SENOUCI Karima Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed* Urologie *Inspecteur du SSM*
Pr. BENTAHILA Abdelali Pédiatrie
Pr. BERRADA Mohamed Saleh Traumatologie – Orthopédie
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae Ophtalmologie

*Enseignant militaire

Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Dir. HMI Mohammed V Rabat*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Ne Urologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Dir. Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis Rabat*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine interne

*Enseignant militaire

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Ne Urologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Dir. Hôp. Cheikh Zaid Rabat**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Ne Urologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Dir. Hôp. Des Enfants Rabat**
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-chirurgie
Chirurgie Générale **Dir. Hôpital Ibn Sina Rabat**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D. Aff Acad. Est.**
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir. HMI Moulaya Ismail-Meknès**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique

*Enseignant militaire

Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOULE Yamina
Pr. OUILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Ophthalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Générale Dir. de l' ERPLM

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophthalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Ne Urologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophthalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie réparatrice et plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophthalmologie
Rhumatologie Dir. Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. Dir. Hôp. Ibn Sina Marr.
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie

*Enseignant militaire

Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Anesthésie Réanimation
Médecine interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. OUZZIF Ez zohra*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine*
Pr. SIFAT Hassan*
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour*
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie Clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie Médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Biochimie-Chimie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-Orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGADR Aomar*

Médecine interne
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADÉ Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie Dir. Hôp. Spécialités Rabat
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BENCHEBBA Driss*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Traumatologie-Orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir Chirurgie
Pr. JAHID Ahmed

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophthysiologie
Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAOUDI Rachid*
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane*
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed*
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed*
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia

Pharmacologie **Doyen FP de l'UM6SS**
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine interne
Pharmacologie **Directrice du Méd. Phar.**
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique ***Vice-Doyen à la Pharmacie***
Génétique
Ne Urologie

*Enseignant militaire

Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

Ophthalmologie
Ne Urologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. FILALI Karim*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Anesthésie-Réanimation *Dir. ERSSM*
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie réparatrice et plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

*Enseignant militaire

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :**JANVIER 2005**

Pr. HAJJI Leila

Cardiologie (*mise en disponibilité*)

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie--Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUFETTAL Monsef	Anatomie
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*	Chirurgie-Générale
Pr. BOUZELMAT Hicham*	Cardiologie
Pr. BOUKHRIS Jalal*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFRY Bouchaib*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa*	Anatomie pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*	Neuro-chirurgie
Pr. DAMIRI Amal*	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal*	Anesthésie-Réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie-Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham*	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*	Gynécologie-Obstétrique
Pr. EL HJOUI Abderrahman*	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim*	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam*	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*	O.R.L
Pr. HJIRA Naouafal*	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed*	Médecine interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham*	Chirurgie-Générale
Pr. MAHFOUD Tarik*	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed*	Anesthésie-Réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine*	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida*	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL MAJDOULINE	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*	Pédiatrie
Pr. SAOUAB RACHIDA*	Radiologie
Pr. SBITTI YASSIR*	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG OMAR*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. ZIDOUH SAAD*	Anesthésie-Réanimation

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie réparatrice et plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CCV
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Noual*	Médecine interne
Pr. ELQATNI Mohamed*	Médecine interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie

*Enseignant militaire

Pr. IKEN Maryem
Pr. JAAFARI Abdelhamid*
Pr. KHALFI Lahcen*
Pr. KHEYI Jamal*
Pr. KHBRI Hajar
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae
Pr. LABOUDI Fouad
Pr. LAHKIM Mohamed*
Pr. MEKAOUI Nour
Pr. MOJEMMI Brahim
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad
Pr. SATTE AMAL*
Pr. SOUHI Hicham*
Pr. TADLAOUI Yasmina*
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*
Pr. ZAHID Hafid*
Pr. ZAJJARI Yassir*
Pr. ZAKARYA Imane*

Parasitologie
Anesthésie-Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Cardiologie
Médecine interne
Radiologie
Psychiatrie
Radiologie
Pédiatrie
Chimie Analytique
Neurochirurgie
Neurologie
Pneumo-phtisiologie
Pharmacie Clinique
Virologie
Hématologie
Néphrologie
Pharmacognosie

*Enseignant militaire

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 21/02/2022

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Enseignant militaire



Dédicaces

Depuis la création, l'homme s'est retrouvé sur la surface de la terre, incapable de vivre isolé des autres, et nous trouvons à toutes les étapes de notre vie des personnes qui méritent tous nos remerciements et notre appréciation. Du plus profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers.

À Allah,

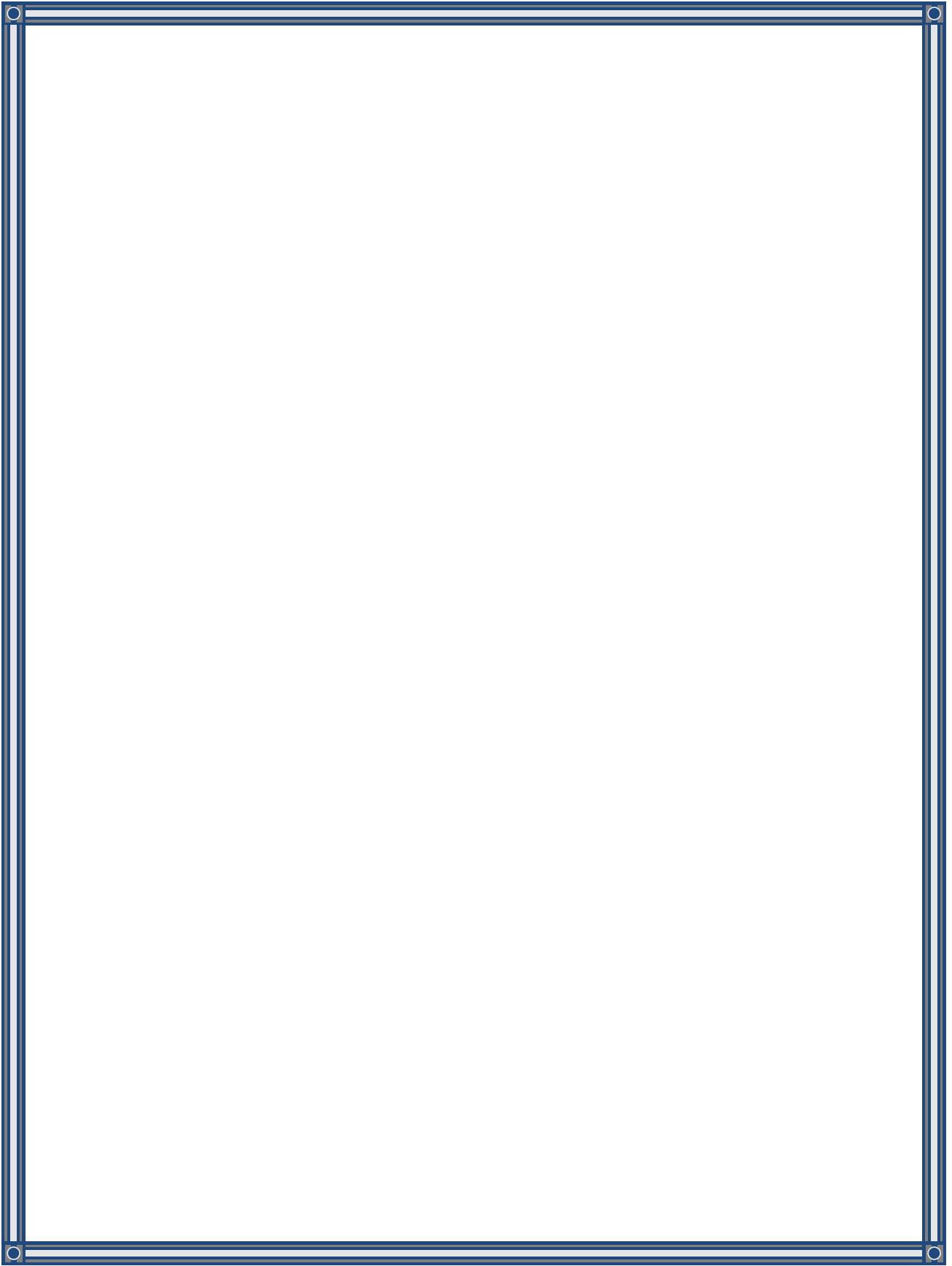
Le tout puissant, le plus gracieux, le plus miséricordieux

Qui m'a toujours inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois tout ce que je suis devenue et ce que je serai

Louanges et remerciements pour votre clémence et miséricorde



À ma très chère mère, ID MOUH Zaina

À la personne qui m'a donné la vie et m'a ouvert les yeux sur ce monde.

Aucune dédicace, chère mère, ne pourrait exprimer la profondeur de mes sentiments envers toi.

Tu représentes pour moi l'exemple de la bonté par excellence, la source de la douceur et le symbole de dévouement qui n'a jamais cessé de me soutenir et de prier pour moi.

Ton amour, ta générosité, ta tendresse et ton accompagnement permanent ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Tu m'as nourri de vos prières et bénédictions pendant toute ma vie, elles m'ont été d'une grande aide dans mes études.

Je te dédie ce travail, qui grâce à toi a pu voir le jour, en gage de ma gratitude pour tous les gestes dont tu as fait preuve tout au long de ces années.

Que Dieu tout-puissant te garde et te comble de santé, de bonheur et te procure une longue vie.

À mon très cher père, IMILI Lahoucine

À celui qui a toujours été là pour moi, à celui qui a toujours veillais sur moi, à mon idole, à mon cher père.

Tous les mots du monde ne peuvent exprimer l'immense amour que je te porte, ni la profonde gratitude que je ressens devant tous les efforts que tu n'as jamais cessé de déployer pour mon bien-être et mon éducation.

Je reste particulièrement impressionner par ta rigueur, ta discipline et ton sens du devoir par excellence.

J'espère avoir répondu aux espoirs que tu mettais en moi et qu'aujourd'hui j'ai réussi à réaliser un de tes rêves.

Je te dédie ce travail, avec tous mes sentiments de respect et de gratitude.

Que Dieu tout puissant vous garde et t'accorde bonheur, santé et longévité.

À mon très cher frère, IMILI Brahim

Mes mots ne seraient jamais à la hauteur de l'amour et l'affection que vous m'avez témoignée.

À tous les souvenirs d'enfance passés avec toi, mon cher, en signe de ma profonde gratitude pour le soutien, l'encouragement constants et l'appui moral que vous m'avez apporté.

J'espère avoir été un exemple pour toi et t'avoir rendu fier à travers ce modeste travail.

Je te souhaite tout le bonheur du monde. Que Dieu te bénisse et t'aide à réaliser tes rêves et à réussir dans ta vie.

À mes grands-parents paternels et ma grand-mère maternel

*Que ce modeste travail soit le fruit des vœux que vous n'avez cessés
d'exprimer dans vos prières.*

*Je vous dédie ce travail comme un témoignage de l'amour et du respect que
j'ai pour vous.*

*Qu'Allah le Tout-Puissant vous préserve et vous accorde santé, bonheur et
prospérité.*

À la mémoire de mon grand-père maternel

Que ton âme repose en paix.

*Que Dieu, le Saint Miséricordieux, vous accorde sa clémence et réserve ton
âme dans son éternel paradis.*

***À tous les membres de la famille IMILI et ID MOUH, petits et
grands***

*Je remercie tous ceux qui ont cru en moi et m'ont encouragé de près ou de
loin. Veuillez trouver dans ces quelques mots l'expression de mon affection,
de mon amour, de ma gratitude et de ma profonde admiration.*

Je suis très honoré de vous voir fiers de moi.

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

***À mes maitres de stage et à toutes les équipes de Pharmacie
ALATLAS et d'industrie PHARMA5***

*Je tiens à remercier très chaleureusement Dr. Farid AASSIME et Dr. Racha
MAAROUF pour leur excellent accueil, leur gentillesse et leurs aides tout au
long de cette période d'élaboration de ce travail.*

*Merci aussi à toutes les équipes opérationnelles pour tous les très bons
moments partagés ensemble qui ont rendu cette période tellement agréable.*

Que Dieu vous protège.

***Mes pensées vont également à mes amis et mes collègues : Abdellah,
Mohamed, Brahim, Badr, Ayoub, Hassan, Yassine, Samir,
Abderrahim, Abderrahman ...***

Je suis chanceux d'avoir des amis aussi adorables à mes côtés.

*Merci d'être de vrais amis pour moi, merci pour vos encouragements et votre
sympathie.*

*Merci pour tous les moments inoubliables que nous avons passés ensemble,
des moments de réussite et d'échec, et pour tous les merveilleux souvenirs de
notre jeunesse, merci à Dieu d'avoir croisé nos chemins.*

*Je vous dédie ce travail en guise de reconnaissance pour votre soutien et je
prie le Tout-Puissant de vous accorder une vie pleine de bonheur et de santé.*

À tous ceux qui m'ont prodigué le savoir.

***À tous ceux qui me sont chers et que dont l'oubli du nom n'est pas
celui du cœur.***



Remerciements

À notre Maître et Présidente de thèse

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

*C'est un grand honneur pour moi de vous voir présider le jury de ma thèse
et de mettre votre confiance en ce travail.*

*Je vous adresse tout mon respect devant votre sagesse et votre sens
disponibilité ainsi que vos qualités humaines et vos compétences
professionnelles.*

*Qu'il me soit permis de vous présenter à travers ce modeste travail le
témoignage de ma profonde gratitude et l'expression de mes remerciements
les plus chaleureux.*

Je vous prie d'agréer, Madame, l'assurance de ma très haute considération.

À notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Durant nos études, nous avons pu apprécier votre ardeur au travail et votre professionnalisme de haut niveau.

Vous m'avez fait un grand honneur d'avoir acceptée de me diriger dans ce travail de thèse.

Je tiens à vous exprimer ma profonde gratitude et plus vifs remerciements pour l'excellent suivi et pour votre rigueur et soutien constant que vous m'avez apporté tout au long de la réalisation de ce travail.

Votre gentillesse, disponibilité et surtout votre grande patience m'ont beaucoup marqué. Vos qualités humaines et professionnelles font de vous un exemple à suivre.

Veillez croire, cher Monsieur, à l'expression de mon profond respect et de toute mon estime.

À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Jaouad EL HARTI
Professeur de chimie thérapeutique

Je vous suis très reconnaissant pour l'honneur que vous me faite en acceptant avec grande sympathie d'être membre de mon jury de thèse.

Ce sont vos compétences professionnelles, votre gentillesse et votre exceptionnelle amabilité qui vous valent l'admiration et le respect de tous.

Permettez-moi, professeur, de vous remercier énormément pour le temps et l'intérêt que vous avez porté à mon travail.

À notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Mustapha BOUATIA
Professeur de Chimie Analytique

Je suis infiniment sensible à l'honneur et au privilège que vous m'avez accordé en acceptant de siéger parmi mon jury de thèse.

Vos qualités professionnelles, votre gentillesse et votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Que ce modeste travail soit le témoignage de ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

Veillez croire, Professeur, l'expression de mes sentiments les plus cordiaux et respectueux



Liste des abréviations

Liste des abréviations

12-HHT	: Acide 12(S)-12-hydroxy-5,8,10-heptadecatriénoïque
24HC	: 24-Hydroxycholesterol
ADH	: Hormone antidiurétique
ADME	: Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
ADN	: Acide désoxyribonucléique
ADNc	: ADN complémentaire
AhR	: Aryl hydrocarbon receptor
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALDH	: Acétaldéhyde déshydrogénase.
AMM	: Autorisation de mise sur le marché
ANSM	: Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ARN	: Acide ribonucléique
ASC	: Aire sous la courbe
ATP	: Adénosine-tri-phosphate
AVK	: Antivitamines K
CAR	: Constitutive androstane receptor
CI	: Contre-indication
CO	: Monoxyde de carbone
CoA	: Coenzyme A
COX	: Cyclooxygénase.
CSF	: <i>Cerebrospinal fluid</i>
CYP	: Cytochrome P450
CYP 450	: Cytochrome P450
D	: Déconseillée
CPR	: Cytochrome P450 Réductase

DBD	: Domaine de liaison à l'ADN
DCI	: Dénomination commune Internationale
DDT	: Dichlorodiphényltrichloroéthane
DHEA	: Déhydroépiandrostérone.
DOC	: Deoxycorticosterone.
DT2	: Diabète de type 2
EET	: Epoxydes d'acide arachidonique.
EMA	: European Medicines Agency
EPP	: Effet de premier passage.
FAD	: Flavine adénine dinucléotide
Fe^{II}	: Fer ferreux.
Fe^{III}	: Fer ferrique
FMN	: Flavine mononucléotide
FMO	: Flavines monooxygénase
Fx	: Ferredoxine
FxR	: Ferredoxine réductase
GABA	: Acide γ -aminobutyrique
GDEPT	: Gene-directed enzyme prodrug therapy
GH	: Hormone de croissance
GST	: Glutathion-S-transférase
HAP	: Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HETE	: Hydroxydes d'acide arachidonique.
HMG Co-A	: Hydroxyméthylglutaryl-CoA
HPETE	: Hydroperoxydes d'acide arachidonique.
IFN	: Interférons
IL-1β	: Interleukine 1 bêta

IL-6	: Interleukine 6
IM	: Interactions médicamenteuses
INR	: International Normalized Ratio
LBD	: Domaine de liaison au ligand
LCR	: Liquide céphalo-rachidien
MEOS	: Microsomal Ethanol Oxidizing System.
Mi	: Mitochondrie
miARN	: Micro-ARN
ML	: Machine learning
MRP	: Multidrug Resistance associated-Proteins
NAD	: Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADH	: Hydrure de Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADPH	: Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NAT	: N-acétyltransférase
NO	: Oxyde nitrique
OATP	: Polypeptide de transport des anions organiques
OMS	: Organisation mondiale de la Santé
P-gp	: Glycoprotéine P
PCB	: Polychlorobiphényles
PCDD	: Dibenzop-dioxines polychlorées
PCN	: Prégénolone carbonitrile
PCR	: Polymerase Chain Reaction
PDB	: Protein Data Bank
PE	: Précaution d'emploi
PGD2	: prostaglandine D2
PGE2	: Prostaglandine E2

PGF2α	: Prostaglandine F2 α
PGH2	: Prostaglandine H2
PGI2	: Prostacycline
PPAR	: Peroxisome proliferator-activated receptor
PXR	: Pregnane X receptor
qPCR	: Réaction de polymérisation en chaine quantitative en temps réel
RE	: Réticulum endoplasmique.
REL	: Réticulum endoplasmique lisse
RF	: Forêt aléatoire
RVD3	: Récepteur de la vitamine D3.
RXR	: Retinoid X receptor.
ST	: Sulfotransférase
STP	: Suivi thérapeutique pharmacologique
SVM	: Machine à vecteurs de support
T_{1/2}	: Demi-vie
T₃	: Triiodothyronine
TNF-α	: Facteur de Nécrose Tumorale alpha
TSH	: Thyroid Stimulating Hormone
TXA2	: Thromboxane A2.
UDP	: Uridine diphosphate
UGT	: Uridine diphosphoglucuronyl transférase
Vd	: Volume de distribution.
XRE	: Élément de réponse aux xénobiotiques



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Croissance exponentielle du nombre de structures CYPs déposées sur la Protein Data Bank (PDB - accessible à l'adresse http://www.rcsb.org)	6
Figure 2 : Nomenclature des cytochromes P450 (exemple de CYP3A4)	9
Figure 3 : Morphologie et repliement caractéristique des cytochromes P-450 humains	10
Figure 4 : Représentation schématique d'un CYP	11
Figure 5 : Illustration de la protoporphyrine IX de fer constituant l'hème des CYP.....	11
Figure 6 : Topologie et éléments de structures secondaires du cytochrome P-450	12
Figure 7 : Localisation tissulaire des CYP dans le jéjunum (A, B), duodénum (C) et le foie (D) par coloration immunohistochimique indiquée par les flèches et coloration brune	15
Figure 8 : Localisation membranaire des CYP au niveau du réticulum endoplasmique.....	15
Figure 9 : Réactions d'oxydation principalement catalysées par les cytochromes P450.....	17
Figure 10 : Cartographie des différents canaux d'accès visualisés sur une protéine CYP450	18
Figure 11 : Les différentes interactions observées au cours de la fixation d'un composé dans le site actif (HS : Haut Spin ; BS : Bas Spin).....	21
Figure 12 : Le cycle catalytique des CYP (Les voies non productives ou abortives sont indiquées en rouge, le cycle court (en bleu) est obtenu par addition d'un composé riche en oxygène, la voie réductase est indiquée en marron).....	22
Figure 13 : Les principales classes de partenaires de transfert d'électrons chez les CYP	25
Figure 14 : Les différents cytochromes P450 impliqués dans la synthèse des acides biliaires (A) et des hormones stéroïdiens (B), dans le métabolisme de la vitamine D3 (C) et des eicosanoïdes (D). (Les isoenzymes non identifiées sont indiquées sous forme de rectangle bleu).....	26
Figure 15 : Relation entre le métabolisme des xénobiotiques et leurs toxicités.	27
Figure 16 : Les différentes voies d'administration des médicaments dans l'organisme.....	28
Figure 17 : Schéma résumant les étapes de métabolisme des médicaments	32
Figure 18 : Proportions des différentes isoformes de CYP dans le foie (A) et dans l'intestin (B).....	34

Figure 19 : Proportions des CYPs qui interviennent dans le métabolisme des médicaments utilisés en clinique et les facteurs qui influencent l'activité de ces enzymes	35
Figure 20 : Les différents génotypes et phénotypes de CYP2D6 en métabolisant la spartéine (MRS : ratio métabolique urinaire pour spartéine)	38
Figure 21 : Schéma de la régulation de la transcription génétique des CYPs via des récepteurs nucléaires	44
Figure 22 : Métabolisme de la félodipine par le CYP3A4 dans les entérocytes de l'intestin grêle (A) et les hépatocytes du foie (B) en présence et en l'absence de jus de pamplemousse	52
Figure 23 : Structure chimique de la naringine et de la 6',7'- dihydroxybergamottine.	54
Figure 24 : Structure chimique de l'hyperforine et de l'hypéricine	64
Figure 25 : Métabolisme hépatique de l'alcool	75
Figure 26 : Structure de caféine et d'adénosine	84
Figure 27 : Les métabolites actifs de la caféine	85
Figure 28 : Domaines de recherche et champs d'application relatifs aux CYPs.....	94
Figure 29 : Les composantes de la notion de pharmacorésistance.....	96
Figure 30 : Les étapes de déroulement de la recherche des inhibiteurs de CYP2C9 par la méthode du machine learning	98
Figure 31 : Résumé des mesures du 24HC ou du CYP46A1 dans le plasma humain, le LCR et les régions cérébrales dans différents troubles cérébraux	102
Figure 32 : Schéma du mécanisme modulateur de l'inflammation sur l'activité des enzymes CYP450s entraînant une surexposition aux médicaments.....	104
Figure 33 : Différentes structures impliquées dans les mécanismes catalytiques de divers CYP450 (les groupements colorés en rouge sont introduits par les CYPs)	108
Figure 34 : Les stratégies d'ingénierie appliquées pour les systèmes CYP450s.....	109
Figure 35 : Le cycle « Design – Make – Test » pour l'amélioration de la fonction des biocatalyseur (Design : Prédiction des mutations utiles avec des logiciels bio-informatiques. Make : Conception des mutations prédéterminées. Test : Criblage des mutations)	113
Figure 36 : Les différentes réactions associées aux CYPs microbiens et leurs domaines d'intérêts	114

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification des cytochromes P-450 humains en fonction de leur substrat principal (Certains CYP450s peuvent être rangés dans plusieurs colonnes)	14
Tableau II : Localisation cellulaire et tissulaire des 57 Cytochromes P-450 humains, et leur activités caractéristiques (RE : Réticulum endoplasmique, Mi : Mitochondrie)	16
Tableau III : Récapitulatif des localisations des canaux d'accès au site actif	19
Tableau IV : Les différentes conséquences possibles du métabolisme sur un médicament ...	31
Tableau V : Evolution de différents CYPs en fonction de l'âge	36
Tableau VI : Comparaison entre l'inhibition et l'induction enzymatique	40
Tableau VII : Certains inhibiteurs des CYPs métabolisant les médicaments	42
Tableau VIII : Les principaux agents inducteurs des CYPs humains (DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane, PCN : Prégnènone carbonitrile).....	43
Tableau IX : Interactions dihydropyridine-jus de pamplemousse (D : Déconseillée, CI : Contre-indiquée, PE : Précaution d'emploi)	56
Tableau X : Interactions statine-jus de pamplemousse (D : Déconseillée, CI : Contre-indiquée, PE : Précaution d'emploi).....	57
Tableau XI : Interactions immunosuppresseurs sélectifs-jus de pamplemousse (CI : Contre-indiquée)	58
Tableau XII : Récapitulatif des interactions entre des médicaments de différentes classes thérapeutiques et le jus de pamplemousse (PE : précautions d'emplois, D : déconseillés, CI : contres indications).....	59
Tableau XIII : Récapitulatif des interactions médicaments – crucifères	62
Tableau XIV : Récapitulatif des interactions médicaments - végétaux alimentaires.	63
Tableau XV : Récapitulatif des interactions médicaments – millepertuis	66
Tableau XVI : Récapitulatif des interactions médicaments – plantes médicinales.....	74
Tableau XVII : Récapitulatif des interactions médicaments – alcool selon la nature de prise.	77
Tableau XVIII : Interactions médicamenteuses et tabac	82

Tableau XIX : Teneur en caféine de différents produits végétaux.....	83
Tableau XX : Récapitulatif des médicaments inhibiteurs enzymatiques de la caféine	85
Tableau XXI : Récapitulatif des interactions médicamenteuses engendrées par la caféine ...	86
Tableau XXII : Les médicaments inhibiteurs des cytochromes P450.....	87
Tableau XXIII : Les médicaments inducteurs des cytochromes P450.....	87
Tableau XXIV : Les médicaments substrats des cytochromes P450.....	88



Sommaire

Introduction générale	1
Perspective historique	4
Chapitre I : Généralités sur les cytochromes P450	7
I. Présentation des cytochromes P-450	8
1. Aspect général.....	8
1.1. Définitions	8
1.2. Dénomination.....	9
1.3. Caractéristiques structurales	9
2. Classification des cytochrome P-450.....	13
3. Localisations	14
4. Propriétés catalytiques et mécanismes d'actions	17
4.1. Types de réactions catalysées par les cytochromes P450.....	17
4.2. Interaction entre l'hème de CYP et un composé fixé au site actif.....	17
4.2.1. Accès des substrats au site actif	17
4.2.2. Caractérisation spectrale des interactions observés lors de fixation d'un substrat au site actif	19
4.3. Cycle catalytique	21
4.4. La chaine de transfert d'électrons	24
5. Les rôles des cytochromes P450.....	25
II. La place des cytochromes P450 dans la biotransformation des médicaments	28
1. Rappel sur les étapes de métabolisme des médicaments et leur devenir dans l'organisme	28
1.1. Absorption	29
1.2. Distribution	30

1.3. Métabolisme.....	31
1.4. Elimination.....	33
2. Cytochromes P-450 et métabolisme des médicaments	34
3. Variations d'expression des CYPs.....	35
3.1. Les facteurs endogènes.....	36
3.1.1. Le sexe	36
3.1.2. L'âge	36
3.1.3. Les pathologies.....	37
3.1.4. Les hormones	37
3.1.5. Le polymorphisme génétique.....	37
3.2. Les facteurs exogènes.....	40
3.2.1. L'inhibition du CYP	41
3.2.2. L'induction du CYP	42
3.2.3. Les substances concernées.....	44
Chapitre II : Cytochromes p-450 et Interactions médicamenteuses	45
I. Généralités sur les classes d'interactions médicamenteuses.....	46
1. Selon le niveau de sévérité	46
1.1. Associations contre indiquées :.....	46
1.2. Associations déconseillées :.....	46
1.3. Associations avec précaution d'emploi :	46
1.4. Association à prendre en compte :	46
2. Selon leur intérêt thérapeutique	47
3. Selon le type de mécanisme mis en jeu.....	47
3.1. Mécanismes physico-chimiques :	47

3.2. Mécanismes pharmacodynamiques :.....	48
3.2.1. Interactions directes :.....	48
3.2.2. Interactions indirectes :.....	49
3.3. Mécanismes pharmacocinétiques :.....	49
3.3.1. Au niveau de la résorption :.....	49
3.3.2. Au niveau de la distribution :.....	50
3.3.3. Au niveau du métabolisme :	50
3.3.4. Au niveau de l'élimination :	50
II. Les différentes interactions médicamenteuses CYP - dépendantes	51
1. Interactions médicaments-aliments.....	51
1.1. Jus de pamplemousse	51
1.1.1. Mécanisme d'action de l'interaction	52
1.1.1.1. Composés responsables de l'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse	53
1.1.1.2. Action sur le cytochrome P450	54
1.1.1.3. Action sur la glycoprotéine P	54
1.1.1.4. Action sur l'OATP.....	55
1.1.2. Localisation et durée de l'effet.....	55
1.1.3. Autres jus de fruits	55
1.1.4. Médicaments concernés.....	56
1.1.4.1. Les principales substances touchées.....	56
1.1.4.2. Interactions avec d'autres médicaments.....	58
1.2. Les crucifères :.....	61
1.3. L'Ail :.....	62

1.4. Autres fruits, légumes ou condiments :	63
2. Interactions médicaments - plantes médicinales.....	63
2.1. Le millepertuis :	64
2.1.1. Mécanisme d'action de l'interaction médicament-millepertuis.....	64
2.1.1.1. Composés responsables de l'effet du millepertuis	64
2.1.1.2. Action sur le cytochrome P450	65
2.1.1.3. Action sur la glycoprotéine P	65
2.1.2. Délai et durée de l'effet	66
2.1.3. Médicaments concernés.....	66
2.2. L'Echinacée pourpre :	70
2.3. L'Eleuthérocoque :.....	70
2.4. Le Ginkgo :.....	71
2.5. Le Ginseng :.....	72
2.6. L'Harpagophytum :	72
2.7. Le réglisse :.....	73
2.8. Autres plantes :.....	73
3. Interactions médicaments - produits psycho-addictifs.....	74
3.1. L'alcool :.....	74
3.1.1. Généralités :	74
3.1.2. Métabolisme de l'alcool par les CYPs :	76
3.1.3. Interactions médicaments-alcool rencontrées avec les CYP P450 :.....	76
3.1.3.1. Inhibition du CYP2E1 :	76
3.1.3.2. Induction du CYP2E1 :	77
3.1.3.3. Récapitulatif des interactions médicaments-alcool rencontrées :.....	77

3.2. Le tabac :.....	79
3.2.1. Généralités :	79
3.2.2. Les composants de la fumée de cigarette et variabilités pharmacocinétique :.....	79
3.2.2.1. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :.....	80
3.2.2.2. La nicotine :.....	80
3.2.2.3. L'oxyde de carbone :.....	80
3.2.2.4. Les métaux lourds :	81
3.2.2.5. Les cyanures :	81
3.2.3. Interactions médicamenteuses et tabac :.....	81
3.3. La caféine :.....	82
3.3.1. Généralités :	82
3.3.2. Pharmacologie et métabolisme de la caféine :	83
3.3.3. Interactions pharmacocinétique entre les médicaments et la caféine :.....	85
4. Interactions médicaments - médicaments.....	86
III. Conclusion :	90
Chapitre III : La place des cytochromes P-450 dans le domaine de la recherche.....	92
I. Les différents domaines de recherche concernés par les cytochromes P-450:.....	93
II. Exemples d'études illustrant le rôle de CYP dans chaque domaine :	95
1. La place des CYPs dans la recherche en domaine de pharmacologie :	95
1.1. Le phénomène de pharmacorésistance :	95
1.2. L'application du concept de machine learning dans la prédiction des profils d'activité des CYPs :	97
2. La place des CYPs dans le domaine de toxicologie :.....	99

3. La place des CYPs dans le domaine de physiologie et physio-pathologie :	100
3.1. Les applications cliniques de l'hydroxylation du cholestérol par le Cytochrome P450 46A1 :	100
3.2. Influence de l'inflammation et du diabète de type 2 sur l'activité des cytochromes P450 :	103
4. La place des CYPs dans le domaine de chimie, de biochimie et de biotechnologie :	106
5. La place des CYPs dans le domaine de microbiologie :	114
6. La place des CYPs dans le domaine de la botanique et des sciences de l'environnement :	115
Conclusion et perspectives	116
Résumés	119
Bibliographie	123



Introduction générale

Chaque jour, une personne peut introduire dans son organisme des milliers de molécules différentes, dont les polluants et certains composés que l'on retrouve dans l'environnement, dans les aliments ou dans l'air inspiré. Certaines de ces substances (par exemple : glucides, lipides et protéines) sont nécessaires pour notre nutrition. Elles sont traitées dans des systèmes biochimiques ordonnés qui ont été affinés et évolués pendant de nombreuses années. Mais comment l'organisme traite-t-il des molécules plus spécifiques et potentiellement toxiques, telles que des composés végétaux complexes ou des agents pharmacologiques qui peuvent être ingérés accidentellement, ou qui peuvent n'être rencontrés qu'une fois dans la vie ?

Il ne serait pas pratique pour le corps de produire une machinerie enzymatique élaborée et spécifique pour traiter chaque nouvelle molécule qui pourrait se présenter à lui. Le mécanisme idéal serait de désactiver et d'éliminer à peu près toutes les molécules indésirables qui entrent dans l'organisme (soit par excrétion, soit par biotransformation, ou encore par une association des deux). Bien que le système immunitaire joue un rôle important dans la réalisation de ces fonctions, il existe une autre ligne de défense qui joue un rôle primordial dans la protection de l'organisme, il s'agit des enzymes du cytochrome P-450. Ces derniers s'avèrent être les piliers du système de détoxification de l'organisme, sans ces enzymes, notre corps seraient remplis de toutes sortes de polluants environnementaux.

Les cytochromes P-450 jouent également un rôle majeur dans le métabolisme des composés endogènes. Les stéroïdes, les acides gras, les vitamines liposolubles et les alcaloïdes sont tous transformés par l'action des enzymes du cytochrome P-450. L'étendue de leur influence est évidente dans leur distribution ; on les trouve dans tous les types de cellules de l'organisme (à l'exception des globules rouges et des cellules musculaires squelettiques). On les trouve également dans tous les règnes biologiques, y compris les procaryotes [1].

Ces dernières décennies, les enzymes du cytochrome P-450 ont fait l'objet d'une attention considérable. Grâce aux progrès réalisés en chimie analytique, en informatique, en biochimie et en enzymologie, ainsi qu'en biologie moléculaire et cellulaire, Les biochimistes ont réussi à acquérir une meilleure compréhension, de la multiplicité des types d'enzymes, de leur rôle dans la cellule et de leur mode de régulation, ainsi que de leur évolution et de leur structure.

Les substances dangereuses métabolisées par les enzymes du cytochrome P-450 se comptent probablement par milliers, mais ceux qu'on va mettre en exergue dans ce mémoire, sont surtout les médicaments et les molécules pharmacologiquement actives, en étudiant leurs comportements vis-à-vis des P-450.

Actuellement, il est devenu évident que la toxicité et le métabolisme d'un médicament peut être augmentée, plutôt que diminuée, par l'action des enzymes du cytochrome P-450. En effet, les facteurs impliqués dans ce processus sont l'induction enzymatique, l'inhibition enzymatique (à la fois réversible et irréversible) et la pharmacogénétique. Bien que les interactions médicamenteuses liées aux activités du P-450 sont bien connues, on en sait encore moins sur les interactions avec les substances chimiques présentes dans les produits naturels, à savoir les aliments et les plantes médicinales, à cause de leurs compositions complexes.

Dans l'industrie pharmaceutique, l'interaction entre les scientifiques de chimie thérapeutique, de pharmacologie et de toxicologie est essentielle au succès de la recherche pharmaceutique, tout en s'intéressant au rôle des P-450 dans le développement de nouvelles molécules médicamenteuses. Les perspectives d'avenir de l'utilisation des enzymes CYP en tant que biocatalyseurs dans les domaines de la biotechnologie, de la médecine et de la bioremédiation, ainsi que les succès récents des techniques d'ingénierie et les exemples de CYP modifiés donnent aux chercheurs un grand potentiel d'application qui peut aller jusqu'à l'utilisation des mutants générés au hasard pour produire des bibliothèques de nouveaux produits.



Perspective historique

Bien que le domaine de la toxicologie remonte à la Grèce antique et à Paracelse il y a 500 ans, l'appréciation du métabolisme est plus récente [2]. L'histoire du métabolisme des médicaments a commencé au XIXe siècle et continuait à se développer lentement. C'est au milieu du XXe siècle que l'on a pris conscience de la relation entre le métabolisme des médicaments et leur toxicité, et c'est dans les années soixante que l'on a commencé à définir le rôle des enzymes du cytochrome P-450.

Deux découvertes importantes ont précédé la découverte du cytochrome P-450, l'une en biologie cellulaire et l'autre en enzymologie. A. Claude et ses collaborateurs ont découvert une nouvelle fraction subcellulaire, qui a été nommée "microsome", en 1943 [3]. G.E. Palade et P. Siekevitz ont étudié les propriétés morphologiques et biochimiques des microsomes isolés du foie de rat et les ont identifiés comme des vésicules fragmentées du réticulum endoplasmique des hépatocytes. La découverte de cette nouvelle fraction subcellulaire, a attiré l'attention de nombreux biochimistes, qui ont trouvé la NADPH-cytochrome c réductase, le cytochrome b5 et la NADH-cytochrome b5 réductase dans les microsomes du foie, correspondant aux composants microsomaux de transfert d'électrons liés au NAD(P)H intervenant dans la respiration cellulaire [4].

La découverte de "l'oxygénase" par Mason et al. [5] et par Hayaishi et al. [6] en 1955 a constitué un autre prélude important à la découverte du cytochrome P-450. La contribution des oxygénases à plusieurs réactions et activités métaboliques importantes dans les tissus animaux a été rapidement découverte, on cite à titre d'exemple : La biosynthèse des hormones stéroïdes dans la glande surrénale [7] et le métabolisme oxydatifs des drogues dans le foie [8].

En 1958, M. Klingenberg avait publié une étude sur les propriétés spectrales des microsomes de foie de rat. Les microsomes ont montré un pic d'absorption optique important à 450 nm lorsque du monoxyde de carbone a été ajouté à la suspension microsomale réduite avec du NADH. Le spectre de différence du monoxyde de carbone du nouveau pigment microsomal était différent à celui des protéines colorées connues, et le pigment semblait être très labile aux divers traitements de solubilisation [9].

T. Omura a répété les expériences décrites dans l'article de Klingenberg en utilisant des microsomes de foie de lapin séparé du cytochrome b5 par des procédures de purification classiques et a découvert de manière inattendue que la disparition du pic à 450 nm du spectre de liaison au monoxyde de carbone du pigment microsomal lors du traitement avec des détergents était accompagnée de l'apparition parallèle d'un nouveau pic spectral à 420 nm. Pour distinguer le pigment original lié aux microsomes de sa forme solubilisée, le premier a été nommé P-450 et le second P-420 ("P" est l'abréviation de "pigment"). Omura et Sato ont confirmé la nature hémoprotéique du pigment microsomal et ils ont examiné diverses propriétés du cytochrome P-450, et des comptes rendus complets de leur étude ont été publiés en 1964 [10].

Depuis la première découverte du P-450 en tant que pigment dans des microsomes de foie de rat, plus de 13000 séquences de P-450 ont été déjà décrites [11], que l'on retrouve chez l'homme, les animaux, les plantes, les microbes et même les virus, ce qui démontre leur incroyable et importante diversité dans la nature (figure 1) [12]. Aujourd'hui, nous comprenons une grande partie du métabolisme et du développement des médicaments et de nombreux aspects de l'évaluation de leur innocuité dans le contexte d'utilisation de ces enzymes dans des domaines de la biotechnologie, de la médecine et de l'ingénierie.

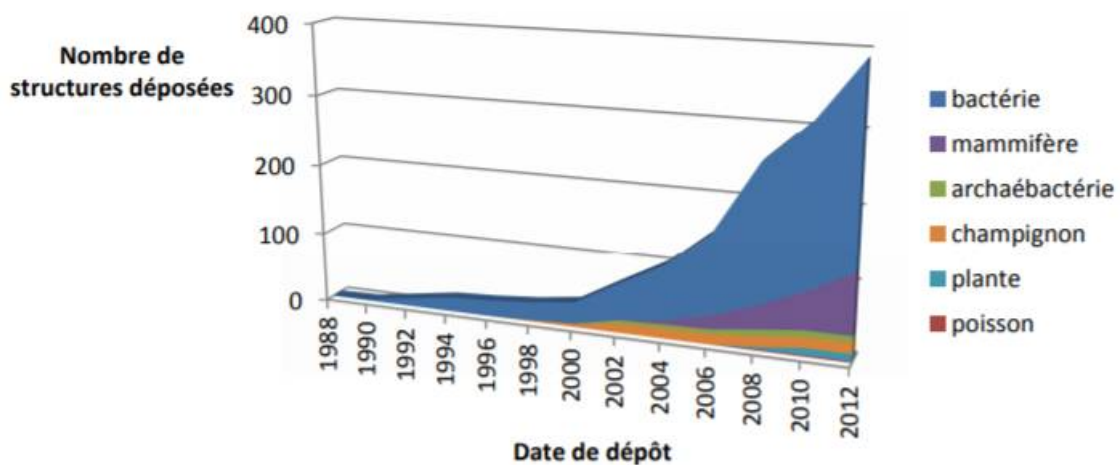


Figure 1 : Croissance exponentielle du nombre de structures CYPs déposées sur la Protein Data Bank (PDB - accessible à l'adresse <http://www.rcsb.org>) [18].



***Chapitre I : Généralités
sur les cytochromes P450***

I. Présentation des cytochromes P-450

1. Aspect général

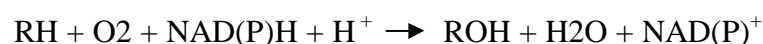
1.1. Définitions

Le cytochrome est une protéine indispensable aux cellules. Il participe à la chaîne respiratoire en 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.

La plupart des cytochromes P-450 eucaryotes sont liés à la membrane cellulaire. Beaucoup d'entre eux sont inductibles, mais certains sont exprimés de manière constitutive. Ils sont des multicatalyseurs distribués de manière ubiquitaire dans l'organisme. Ils possèdent un haut degré de complexité et présentent un large champ d'activité.

Les cytochromes P-450 sont des hémoprotéines qui utilisent l'oxygène moléculaire pour catalyser diverses réactions. D'ailleurs, il existe deux classes générales d'enzymes impliquées dans le métabolisme de l'oxygène : les oxygénases, qui transfèrent l'oxygène à un substrat après la division réductrice de l'oxygène moléculaire, et les oxydases, qui transfèrent les électrons d'un substrat à l'oxygène. On peut diviser les oxygénases en dioxygénases et monooxygénases. Les monooxygénases (oxydases à fonction mixte) catalysent l'incorporation d'un seul atome d'oxygène dans un substrat avec la réduction simultanée de l'autre atome en eau. Les monooxygénases peuvent être divisées en deux groupes, les monooxygénases externes et les monooxygénases internes. Les monooxygénases externes utilisent un réducteur externe tandis que les monooxygénases internes extraient deux équivalents réducteurs du substrat pour réduire un atome d'oxygène issu de dioxygène en eau.

En effet, les cytochromes P-450 sont des monooxygénases externes. Auparavant, les enzymes microsomales qui métabolisent les médicaments et les xénobiotiques étaient appelées oxydases à fonction mixte, mais ces dernières années, le terme monooxygénase est devenu le plus accepté [13]. Ils doivent leur nom à leur découverte par deux japonais, SATO et OMURA, en 1963, sous forme de pigments dans des fractions microsomales hépatiques. Le mot « cytochrome » signifie hémoprotéine, « P » signifie pigment, et « 450 » reflète le pic d'absorption typique du complexe réduit lié au CO (monoxyde de carbone) à 450 nm. En général, les systèmes de cytochrome P-450 catalysent la réaction suivante :



1.2. Dénomination

Ce groupe de protéines (et leurs gènes respectives) est divisé en familles, sous-familles, et enfin en membres individuels selon leur similitude de leur structure primaire. Une nouvelle nomenclature a été introduite dans laquelle « CYP » et une série de chiffres et de lettres sont utilisés pour caractériser chaque hémoprotéine P-450. Par exemple, dans « CYP1A1 », le premier chiffre arabe définit la famille de CYP, la lettre suivante définit la sous-famille et le deuxième chiffre représente l'isoenzyme/l'isozyme/l'isoforme individuel (figure 2). Pour le gène et l'ADNc, la nomenclature s'écrit en italique (*CYP1A1*), alors que l'ARNm et la protéine sont indiqués en caractères majuscules ordinaires (CYP1A1) [14,15].

Les membres d'une même famille de CYP diffèrent par leurs séquences d'acides aminés primaires, leurs spécificités de substrat, leur réactivité croisée immunologique et leur distribution tissulaire. Les séquences d'acides aminés d'une même famille présentent une homologie supérieure à 40 %, tandis que les séquences d'une même sous-famille sont identiques à plus de 55 % [13].

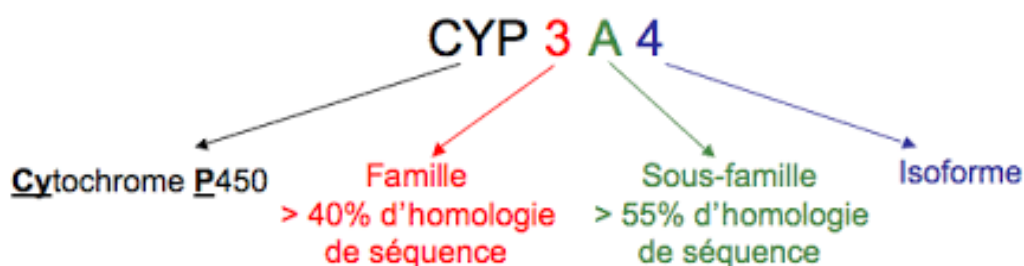


Figure 2 : Nomenclature des cytochromes P450 (exemple de CYP3A4) [14].

1.3. Caractéristiques structurales

Le repliement général et la structure topologique de tous les P450s purifiées sont identiques. Toutes les structures cristallographiques des P450s ont une forme de prisme à base triangulaire dont la hauteur, pour la partie non membranaire, mesure environ 70Å pour une base de 40Å (figure 3). Ce repliement est caractéristique des P450s et n'a été, à ce jour, retrouvé pour aucune autre protéine n'appartenant pas à la superfamille de P450.

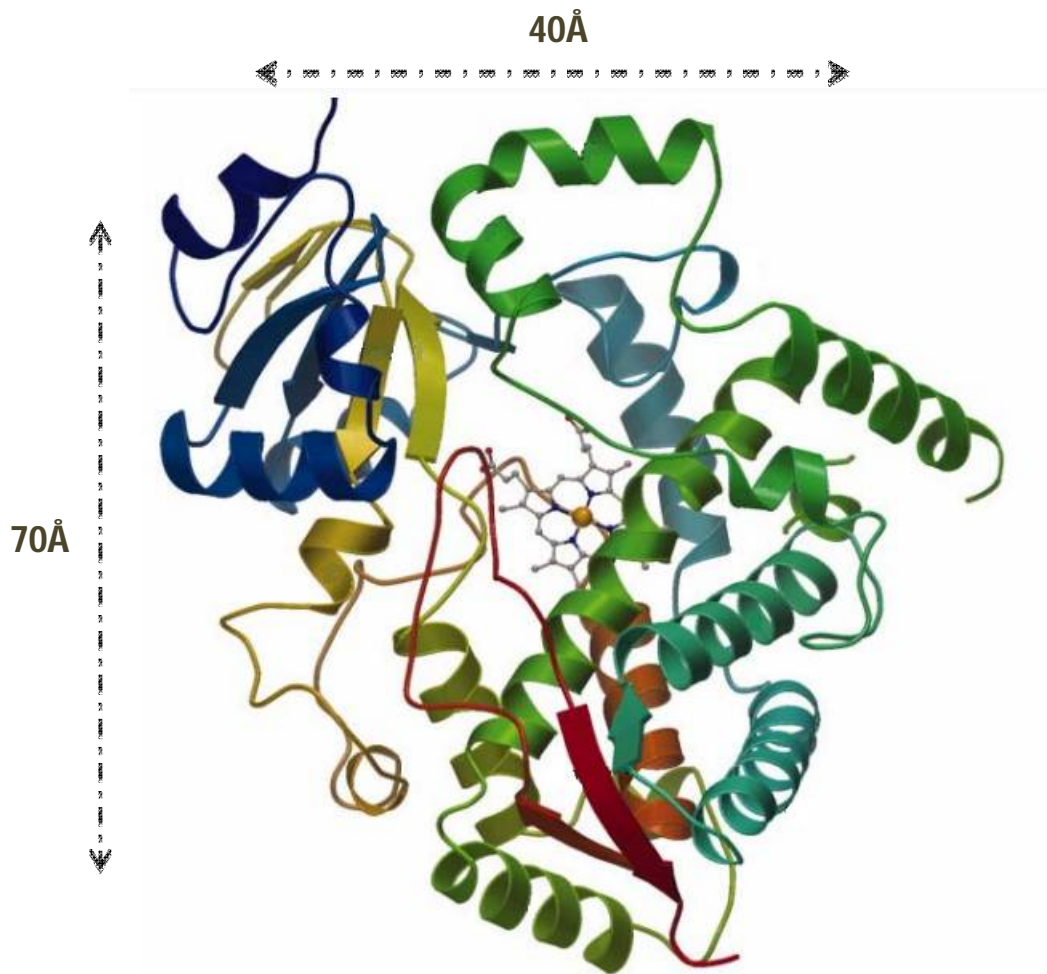


Figure 3 : Morphologie et repliement caractéristique des cytochromes P-450 humains [18].

Légende : (l'hème est bien visualisé au centre de la structure, la partie N-terminale de l'apoprotéine est colorée en bleu et la partie C-terminale en rouge) [18].

Le cytochrome P450 contient entre 400 et 500 résidus d'acides aminés et un seul groupe prosthétique de type hème constituant le site actif ; c'est-à-dire une hémoprotéine composée d'un hème relié à l'apoprotéine par un groupement cystéinate complexant le fer de ce groupe prosthétique. Le plan de l'hème définit deux régions : la face proximale située du côté du ligand cystéinate et la face distale contenant le site actif de l'enzyme (figure 4) :

➤ L'apoprotéine est constituée d'une chaîne polypeptidique de poids moléculaire compris entre 45 et 60 kDa. La diversité des CYP450s est naturellement liée à la séquence primaire en acides aminés de cette chaîne protéique.

➤ L'hème est constitué d'une protoporphyrine IX de Fer (figure 5). Ce métal est lié aux quatre azotes pyrroliques de la porphyrine et au soufre de la cystéine axiale. Le fer peut être hexacoordiné par un sixième ligand comme H₂O, CO, ou une autre molécule.

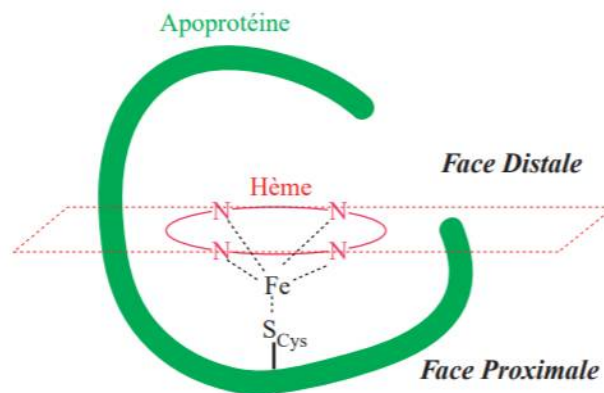


Figure 4 : Représentation schématique d'un CYP [23].

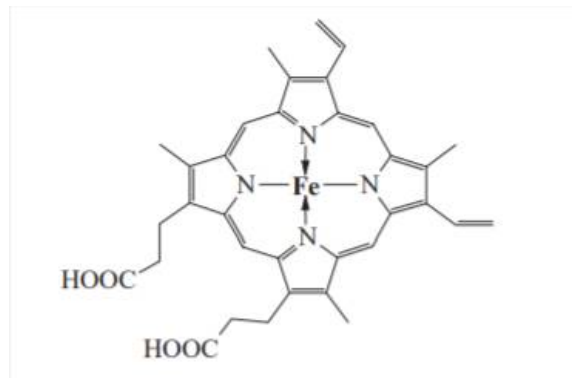


Figure 5 : Illustration de la protoporphyrine IX de fer constituant l'hème des CYP [23].

Le site actif des CYP450s est une cavité hydrophobe située en position distale par rapport à l'hème, il est profondément enfoui au cœur de la protéine et à proximité du complexe hème-thiolate, donc complètement isolé du milieu extérieur. C'est grâce à l'ouverture et la fermeture des canaux d'accès que les substrats entrent et sortent de site actif à travers les structures secondaires protéique.

On distingue deux régions dans la structure protéique des CYP450s : un domaine α riche en hélices α bien structuré et un domaine β composé essentiellement de feuillets et de boucles qui présente une flexibilité plus importante. Les 12 hélices α sont identifiées par des

lettres majuscules (de A à L). Les feuillets β sont eux numérotés de 1 à 5 (figure 5). Cette nomenclature a ensuite été enrichie au fur et à mesure de la découverte de nouvelles structures secondaires. De courtes hélices additionnelles ont été identifiées postérieurement. Elles ont été nommées B', F', ... en fonction du nom de l'hélice qui les précède.

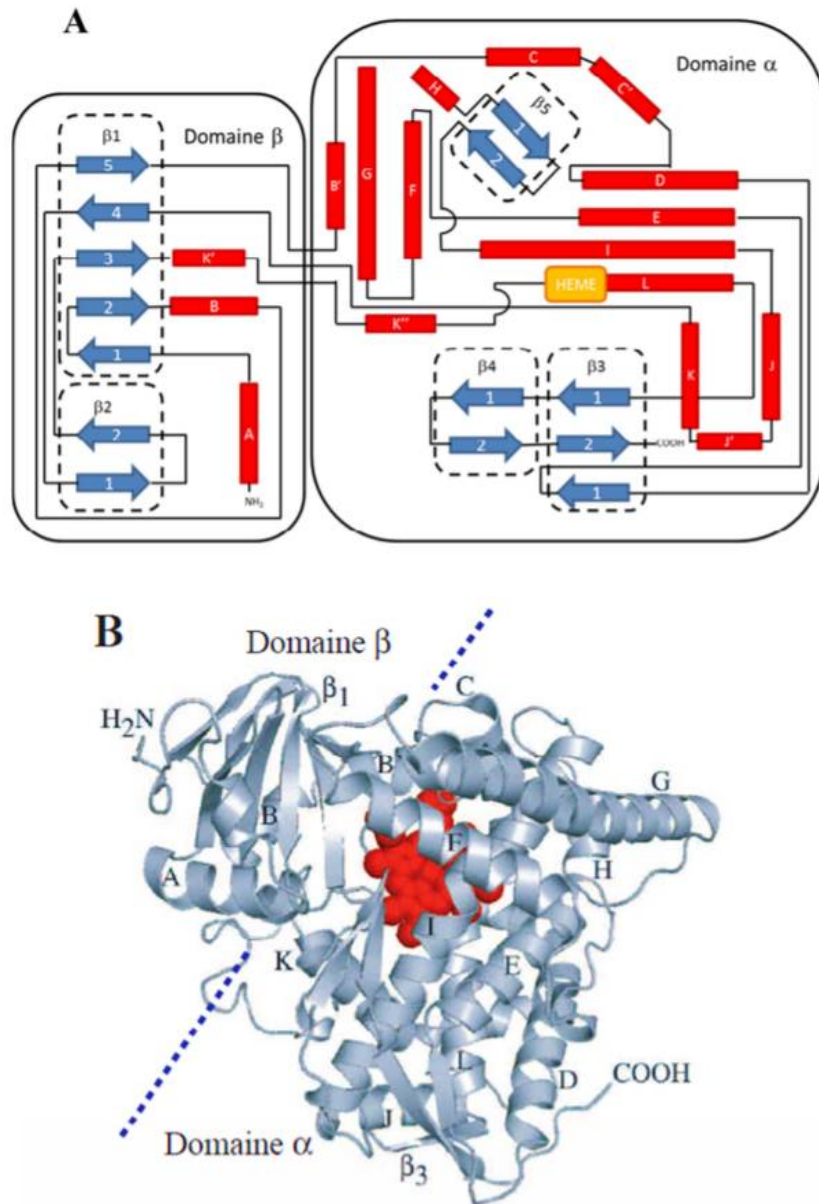


Figure 6 : Topologie et éléments de structures secondaires du cytochrome P-450 [18].

Légende : (A : Les hélices sont représentées en barres rouges, les brins β par des flèches bleues et l'hème par un carré orange. B : L'hème coloré en rouge et l'apoprotéine en gris) [18].

Les CYP d'eucaryotes sont généralement des protéines membranaires. L'ancrage principal de ces hémoprotéines à la membrane plasmique se fait par un domaine transmembranaire en partie N-terminale. Cette région contient successivement une vingtaine de résidus apolaires (partie enfouie) suivie d'un motif riche en proline, comprenant des résidus chargés positivement (en interaction avec les têtes polaires des phospholipides).

2. Classification des cytochromes P-450

Au moins 57 gènes CYP différents ont été répertoriés chez l'homme et classés selon différentes perspectives. Au sens classique, les CYP sont classés en deux grandes catégories, ceux qui participent à la biosynthèse des composés endogènes (environ 20) et ceux qui participent à la détoxification des xénobiotiques (environ 15) ; parmi les CYP450s dont le rôle biologique est encore incertain ou inconnu, on peut distinguer 15 CYP450s dont l'existence est connue depuis le séquençage du génome humain mais dont l'étude du rôle biologique est incomplète ou inexistante, ils sont appelés « CYP450s orphelins » (tableau I).

Les CYP sont également regroupés en deux classes : les formes solubles, que l'on trouve chez les procaryotes, et les formes membranaires, que l'on trouve principalement chez les eucaryotes [16]. Un autre système classe les CYP en fonction de leur localisation subcellulaire et du processus de transfert d'électrons. Plus récemment, les CYP ont été classées en deux groupes : les protéines à éclairage lunaire "moonlighting" et les protéines sans éclairage lunaire "non-moonlighting". Une protéine de type "moonlighting" est une protéine qui remplit différentes fonctions dans différents tissus, alors qu'une protéine "non-moonlighting" n'est pas multifonctionnelle. Les CYP qui participent à la biosynthèse de molécules endogènes sont des protéines moonlighting (contiennent plusieurs sites catalytiques ou assurent des fonctions multiples), tandis que Les CYP qui interviennent dans le métabolisme des xénobiotiques sont des protéines non-moonlighting [17].

Tableau I : Classification des cytochromes P-450 humains en fonction de leur substrat principal
(Certains CYP450s peuvent être rangés dans plusieurs colonnes) [18].

Métabolisation des xénobiotiques	Rôle endogène			Rôle biologique incertain ou inconnu		
	Stérols	Eicosanoïdes	Vitamines	Acides gras	Eicosanoïdes	Orphelins
1A1	1B1	5A1	24A1	2J2	4F2	2A7
1A2	7A1	8A1	26A1	4A11	4F3	2R1
2A6	7B1		26B1	4B1	4F8	2S1
2B6	8B1		27B1	4F12		2U1
2C8	11A1					2W1
2C9	11B1					3A43
2C18	11B2					4A22
2C19	17A1					4F11
2D6	19A1					4F22
2E1	21A2					4V2
2F1	27A1					4X1
3A4	39A1					20A1
3A5	46A1					26C1
3A7	51A1					27C1

3. Localisations

La distribution cellulaire du CYP a été étudiée dans le foie et dans un certain nombre de tissus extra-hépatiques (figure 7). En plus de sa localisation principale dans les hépatocytes, le cytochrome P-450 a été trouvé en faible quantité dans d'autres tissus comme l'épithélium intestinale, le rein, le poumon, le cerveau, le cœur, ... Ces enzymes sont membranaires (figure 8), la majorité est ancrée aux membranes du réticulum endoplasmique lisse, d'autres aux membranes des mitochondries (tableau II) [18].

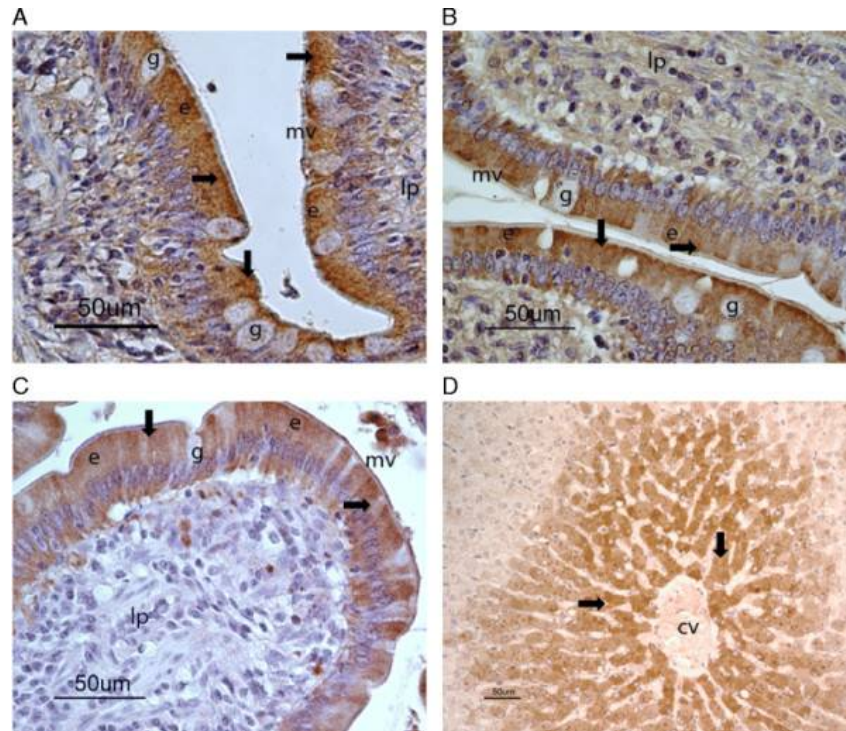


Figure 7 : Localisation tissulaire des CYP dans le jéjunum (A, B), duodénum (C) et le foie (D) par coloration immunohistochimique indiquée par les flèches et coloration brune (Cv : veine centrale, E : entérocyte, G : cellule de goblet, Lp : lamina propia, Mv : microvillosités d'entérocytes) [18].

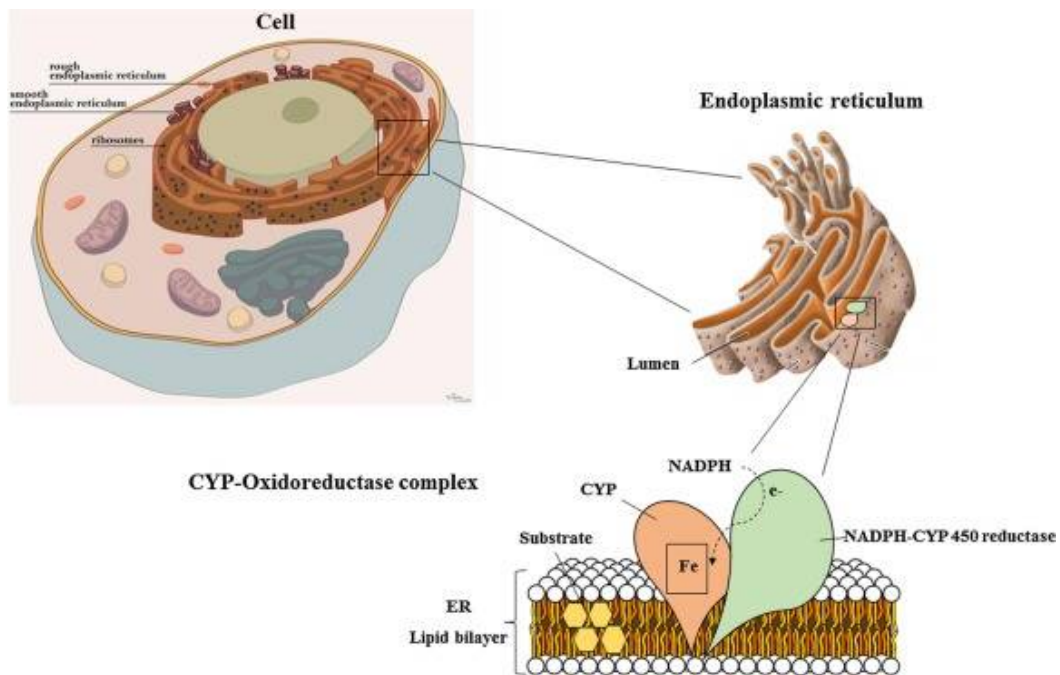


Figure 8 : Localisation membranaire des CYP au niveau du réticulum endoplasmique [18].

Tableau II : Localisation cellulaire et tissulaire des 57 Cytochromes P-450 humains, et leur activités caractéristiques (RE : Réticulum endoplasmique, Mi : Mitochondrie) [18].

P450	Tissus d'expression principaux	Localisation cellulaire	Activité caractéristique
1A1	Poumons	RE	3-hydroxylation du benzo[α]pyrène
1A2	Foie	RE	N3-déméthylation de la caféine
1B1	Foie et reins	RE	4-hydroxylation du 17β-estradiol
2A6	Foie et poumons	RE	7-hydroxylation de la coumarine
2A7	Peau		
2A13	Muqueuse nasale	RE	activation de la 4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone
2B6	Foie et poumons	RE	N-déméthylation de la (S)-mephenytoine
2C8	Foie	RE	6α-hydroxylation du taxol
2C9	Foie	RE	4'-hydroxylation du diclofénac
2C18	Foie	RE	
2C19	Foie	RE	4'-hydroxylation de la (S)-mephenytoine
2D6	Foie	RE	4-hydroxylation de la débrisoquine
2E1	Foie et poumons	RE	6-hydroxylation de la chlozoxazone
2F1	Poumons	RE	activation du 3-méthylindole
2J2	Cœur	RE	hydroxylation de l'ébastine
2R1		RE	hydroxylation des vitamines D2 et D3
2S1	Poumons	RE	hydroxylation de l'acide trans rétinolique
2U1	Cerveau et thymus	RE	hydroxylation d'acides gras à longue chaîne
2W1			
3A4	Foie et intestion	RE	6β-hydroxylation de la testostérone
3A5	Foie et poumons	RE	6β-hydroxylation de la testostérone
3A7	Foie fœtal	RE	6β-hydroxylation de la testostérone
3A43	ARNm détecté dans les gonades	(RE)	
4A11	Foie	RE	ω-hydroxylation d'acides gras
4A22		RE	
4B1	Poumons	RE	ω-hydroxylation de l'acide laurique
4F2	Foie	RE	ω-hydroxylation du leucotriène B ₄
4F3	Neutrophiles	RE	ω-hydroxylation du leucotriène B ₄
4F8	Vésicules séminales	RE	ω-2-hydroxylation de prostaglandines
4F11	Foie	RE	
4F12	Foie	RE	ω,ω-2-hydroxylation de l'acide arachidonique
4F22			
4V2			oxydation d'acides gras
4X1	Cerveau		oxydation d'acides gras
4Z1			
5A1	Plaquettes	RE	synthèse du thromboxane A2
7A1	Foie	RE	7α-hydroxylation du cholestérol
7B1	Cerveau	RE	7α-hydroxylation de la déhydroepiandrosterone
8A1	Aorte	RE	synthèse de la prostacycline
8B1	Foie	RE	
11A1	Glandes adrénales	Mi	coupure de chaînes latérales du cholestérol
11B1	Glandes adrénales	Mi	11-hydroxylation du 11-desoxycortisol
11B2	Glandes adrénales	Mi	18-hydroxylation de la corticostérone
17A1	Tissus stéroïdogènes	RE	17α-hydroxylation de stéroïdes
19A1	Tissus stéroïdogènes		
20A1			
21A2	Tissus stéroïdogènes	RE	21-hydroxylation de la 17-hydroxyprogesterone
24A1	Reins	Mi	24-hydroxylation de la 25-hydroxyvitamine D ₃
26A1		RE	4-hydroxylation de l'acide rétinolique
26B1	Cerveau	RE	4-hydroxylation de l'acide rétinolique
26C1			
27A1	Foie	Mi	27-hydroxylation de stérols
27B1	Reins	Mi	1-hydroxylation de la vitamine D ₃
27C1			
39A1	Foie	RE	7-hydroxylation du 24-hydroxycholestérol
46A1	Cerveau	RE	24-hydroxylation du cholestérol
51A1	Foie	RE	14α-déméthylation du lanostérol

4. Propriétés catalytiques et mécanismes d'actions

4.1. Types de réactions catalysées par les cytochromes P450

Les CYP présentent une large capacité à catalyser une multitude de réactions de mono-oxygénation, dont les plus connues sont des hydroxylations et des époxydations (figure 9). Cependant, d'autres réactions d'oxydoréduction comme des déshydratations, des isomérisations et des désalkylations ont été aussi observées. Ces réactions nécessitent la présence de dioxygène et des cofacteurs (NADPH ou NADH) qui fournissent les électrons et les protons nécessaires [19].

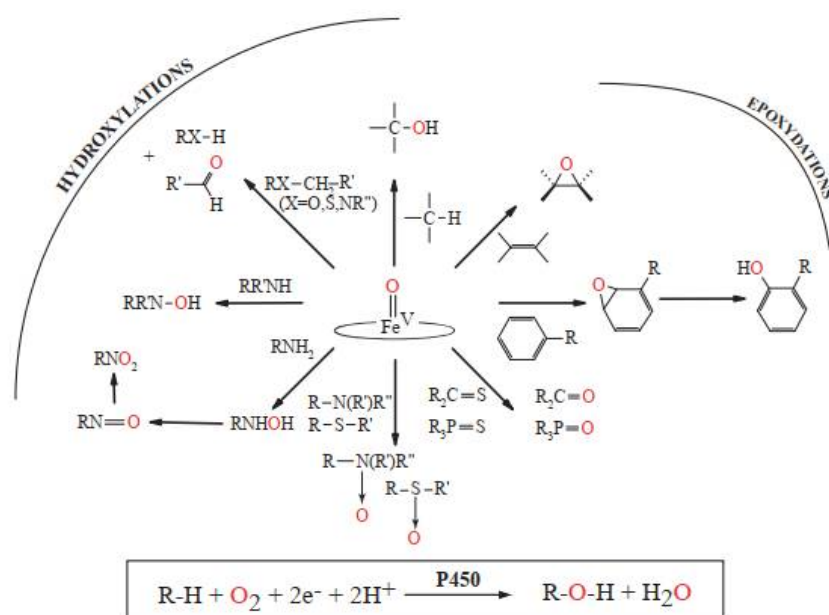


Figure 9 : Réactions d'oxydation principalement catalysées par les cytochromes P450 [18].

4.2. Interaction entre l'hème de CYP et un composé fixé au site actif

4.2.1. Accès des substrats au site actif

L'ouverture et la fermeture de canaux d'entrée de substrats ont été observés et caractérisés dans un premier temps par des expériences de dynamique moléculaire au cours desquelles la sortie sous contrainte du substrat du site actif de l'enzyme permettait de définir les canaux d'accès [20]. Ces expériences de dynamique moléculaire ont été abandonnées au profit d'algorithmes d'exploration des cavités de la protéine avec une sonde afin de trouver des voies d'accès au site actif [21].

Une nomenclature de ces canaux d'accès est aujourd'hui utilisée pour caractériser les canaux d'accès au site actif. Ceci est présentée dans la Figure 10 et le Tableau III :

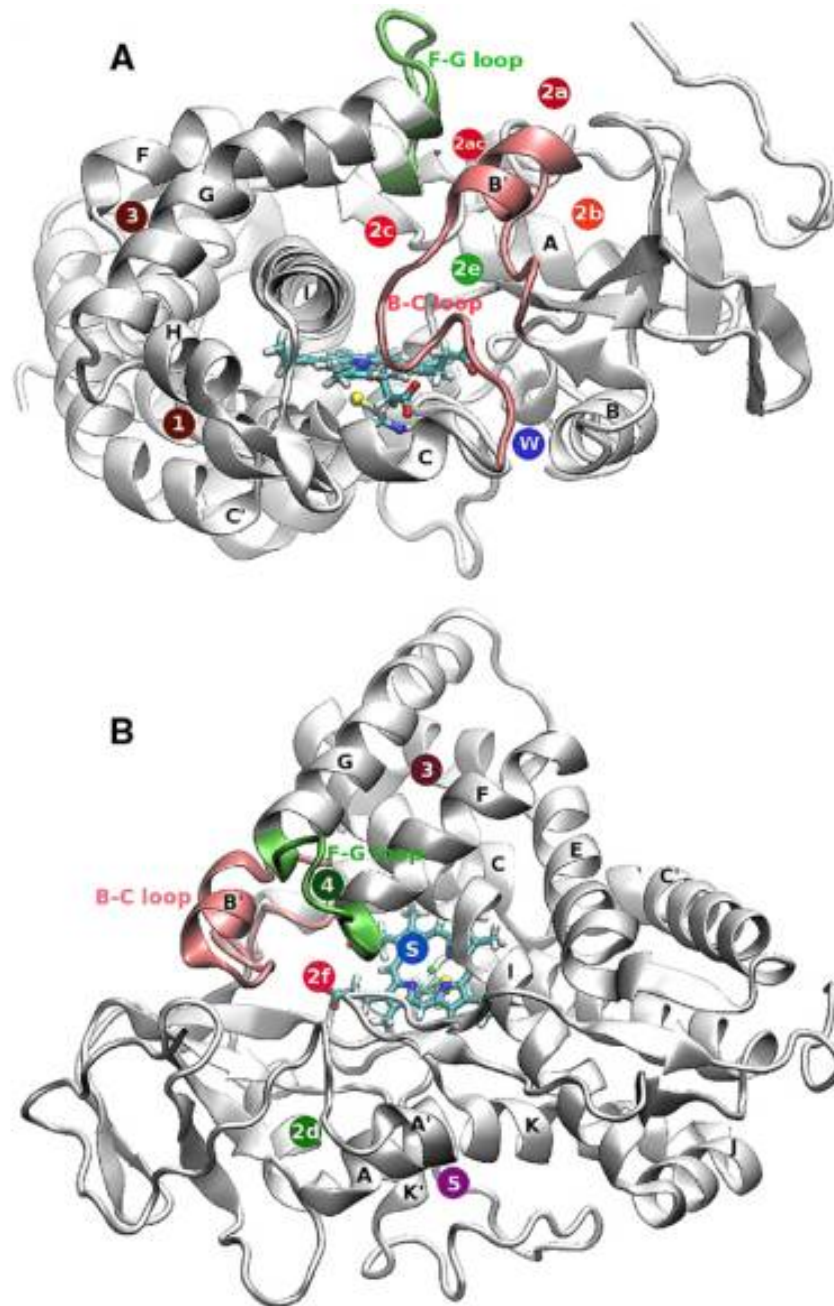


Figure 10 : Cartographie des différents canaux d'accès visualisés sur une protéine CYP450 (Les images A et B sont reliées par une rotation d'environ 90° et sont indispensables pour visualiser tous les canaux – voir tableau III pour comprendre la légende) [18].

Tableau III : Récapitulatif des localisations des canaux d'accès au site actif [18].

canal	Localisation	Commentaire
1	entre les hélices C/C' et H ou L, proche de la boucle G-H et du feuillet $\beta 2$	Canal rare - identifié sur P450 _{CAM}
2a	entre la boucle F-G, l'hélice B', la boucle B-B' et le feuillet $\beta 1$	canal situé entre les canaux 2a et 2c
2b	entre la boucle B-B' et les feuillets $\beta 1$ et $\beta 3$	
2c	entre les hélices B', G, I et la boucle B-C	
2ac	entre l'extrémité de la boucle B-C et l'hélice G	
2e	à travers la boucle B-C	
2d	proche du canal 2a. Sortie du canal entre les hélices A et A'	
2f	proche du canal 2a. Sortie du canal entre l'hélice F et la boucle F-G	
3	entre les hélices F et G ou au niveau de la boucle E-F	canal rare
4	à travers la boucle F-G	canal rare – ex : CYP6B (Li, Baudry et al. 2004)
5	entre les hélices K et K'	canal rare – ex : CYP2A6
Solvant (S)	entre les hélices E, F, I et le feuillet $\beta 5$	
Water (w)	sortie du canal à la base de la boucle B-C à proximité de l'extrémité C-terminale de l'hélice B, canal proximal	entrée de la molécule d'eau entrant dans le cycle catalytique du P450

4.2.2. Caractérisation spectrale des interactions observés lors de fixation d'un substrat au site actif

Naturellement, Le fer peut être hexacoordiné (6 coordinations). Dans le cas du cytochrome P450, le fer subit cinq coordinations à l'aide des 4 azotes pyrrolique de l'hème et par le thiolate de la cystéine. Par conséquent, il peut accepter un sixième ligand, qui peut être une molécule d'eau ou un atome de coordination d'un composé fixé dans le site actif. Ces changements dans l'état de coordination du fer se manifestent par des signes spectrales caractéristiques dans le domaine UV-visible.

A l'état natif, le Fe^{III} existe en équilibre entre ses deux formes de spin, dépendant de son état de coordination :

- Un état de bas spin correspond à un fer hexacoordiné et situé dans le plan de l'hème. Il possède un maximum d'absorption aux environs de 420 nm. Le sixième ligand est généralement une molécule d'eau.

- Un état de haut spin, dans lequel le Fe^{III} pentacoordiné est en dehors du plan de l'hème. Cette espèce a un maximum d'absorption à 390 nm.

Lors de la présence d'un composé exogène qui se fixe au site actif, trois cas de figure se présentent [22] :

- La molécule d'eau qui coordine le fer dans l'état bas spin est chassée par un composé hydrophobe entrant dans le site actif. Le complexe se retrouve alors sous forme pentacoordinée (haut spin), avec un maximum d'absorption à 390 nm. On parle alors d'**interaction de type I** qui est la plus fréquemment rencontrée et dont le spectre différentiel (par rapport à l'état native) est constitué d'un pic à 390 nm et d'une vallée à 420 nm.

- Si le composé hydrophobe porte un atome d'oxygène accessible (comme la fonction alcool ou éther), cet oxygène sera capable de complexer le fer de l'hème pentacoordiné et donner une **interaction de type I inversé**. On observe donc que le Fe^{III} se trouve sous forme de bas spin, avec un maximum d'absorption à 420 nm. Le spectre différentiel résultant comporte alors un pic à 420 nm et une vallée à 390 nm.

- Le composé exogène porte cette fois un atome d'azote ou de soufre accessible capable de complexer le fer de l'hème (haut spin) ou de substituer la molécule d'eau comme sixième ligand du fer. Le Fe^{III} absorbe alors entre 425 et 435 nm, et le spectre différentiel montre un maximum vers 425-435 nm et un minimum vers 390-410 nm. On parle alors d'**interaction de type II**.

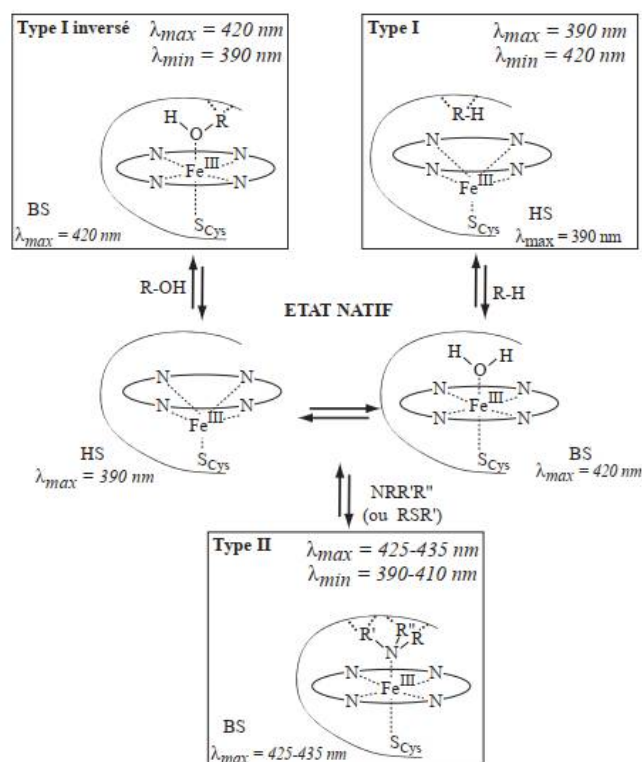


Figure 11 : Les différentes interactions observées au cours de la fixation d'un composé dans le site actif (HS : Haut Spin ; BS : Bas Spin) [23].

4.3. Cycle catalytique

Le mécanisme général de l'oxydation d'un substrat par le cytochrome P450 est décrit dans le schéma général présenté à la figure 12 [23]. Elle se déroule en trois grandes étapes : formation du complexe substrat-enzyme, fixation et activation du dioxygène et oxydation du substrat qui quitte alors le site actif.

Au repos, le Fer de l'hème est en équilibre entre deux états : une forme pentacoordinée et une forme hexacoordinée. Le cycle catalytique de CYP est initié par l'entrée du substrat au sein du site actif. La liaison du substrat provoque des modifications structurales dans le cytochrome entraînant non seulement un déplacement de spin mais aussi des changements des affinités de liaison et une augmentation du potentiel redox du couple $\text{Fe}^{\text{III}}/\text{Fe}^{\text{II}}$.

La deuxième étape du cycle réactionnel est l'introduction du premier électron, Le fer ferrique (Fe^{III}) est alors réduit en fer ferreux (Fe^{II}). Dans certains cas, la liaison du substrat au site actif ne semble pas nécessaire pour produire le transfert d'électrons.

Dans la troisième étape du cycle réactionnel, Le fer réduit se lie à la molécule de dioxygène, donnant le complexe ferreux $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-O}_2$.

L'étape 4 du cycle de réaction est l'introduction du second électron en formant l'entité peroxyferrique $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OO}^-$, puis par protonation, donne le complexe hydroperoxoferrique $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$.

L'étape 5 du cycle de réaction est l'élimination de l'atome d'oxygène terminal du ligand dioxygène, c'est-à-dire le clivage de la liaison de dioxygène. La rupture hétérolytique de la liaison O-O est provoquée par une seconde protonation, entraînant également la formation de l'eau et du composé fer-oxo formellement écrit $\text{Fe}^{\text{V}}\text{=O}$.

Dans l'étape 6, le composé $\text{Fe}^{\text{V}}\text{=O}$, hautement oxydant, peut transférer son atome d'oxygène au substrat.

Enfin, le produit hydroxylé (métabolite) est libéré en se dissociant de site actif. L'hème retrouve son état initial et le cycle peut recommencer.

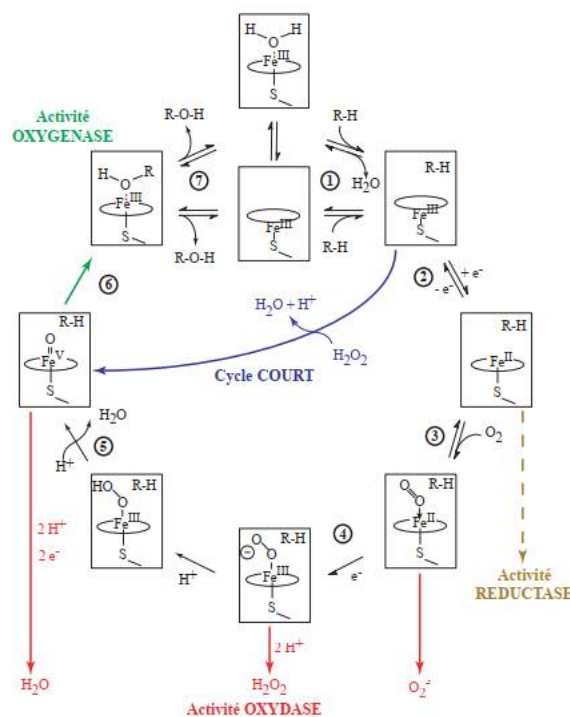
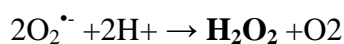
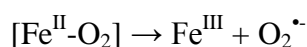


Figure 12 : Le cycle catalytique des CYP (Les voies non productives ou abortives sont indiquées en rouge, le cycle court (en bleu) est obtenu par addition d'un composé riche en oxygène, la voie réductase est indiquée en marron) [23].

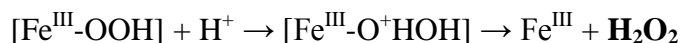
L'utilisation d'agents oxydants donneurs d'atomes d'oxygène (tels que les hydroperoxydes, les anions ClO_2^- ou IO_4^- , les peracides...) permet d'obtenir directement l'espèce réactive fer-oxo à partir de l'état natif. On parle ainsi de cycle court des cytochromes P450 (voie en bleu figure 12).

Idéalement, le cycle catalytique aboutit à l'oxygénation d'un métabolite pour chaque molécule de NAD(P)H et de substrat entrant dans le cycle. Cependant, dans le cas des CYPs impliqués dans la métabolisation des xénobiotiques, il arrive que ce couplage ne soit pas efficace et dans ce cas le substrat n'est pas oxydé. On parle alors de voies abortives ou non productives (découplage) qui sont des voies secondaires de transferts d'électrons (voies en rouge sur la Figure 12). Ce découplage peut apparaître au niveau de plusieurs étapes du cycle catalytique et se traduit par la production d'espèces réactives de l'oxygène et par un retour à l'état natif du complexe enzymatique, d'où l'importance de l'activité oxydase des CYP450s dans la lutte contre ce stress oxydant (ion superoxyde et peroxyde d'hydrogène libérés) :

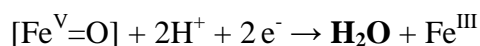
- Le complexe ferreux $\text{Fe}^{\text{II}}\text{-O}_2$ (étape 3) peut se décomposer pour donner l'ion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$ et le complexe ferrique Fe^{III} . Cet ion superoxyde pourra se dismuter et former du peroxyde d'hydrogène :



- L'addition d'un proton sur l'atome d'oxygène coordinant le fer dans le complexe peroxyferrique $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OO}^-$ (étape 4) ou son équivalent hydroperoxoferrique $\text{Fe}^{\text{III}}\text{-OOH}$ (étape 5), se traduit par la formation d'une molécule de peroxyde d'hydrogène et de Fe^{III} :



- L'entité fer-oxo $\text{Fe}^{\text{V}}\text{=O}$ (étape 6) peut aussi redonner l'état natif Fe^{III} après consommation de deux électrons et de deux protons :



4.4. La chaîne de transfert d'électrons

Comme déjà mentionné, les cytochromes P450 appartiennent aux monooxygénases externes. Ça veut dire qu'ils ont besoin d'un donneur d'électrons externe pour l'activation de l'oxygène et à l'hydroxylation du substrat. Ces électrons sont fournis par le NADPH ou le NADH.

Pour assurer leurs transmission (les électrons) jusqu'au lieu de catalyse (hème), plusieurs protéines ou système de support peuvent être impliquées dans ce transfert. On distingue quatre classes de systèmes de transfert d'électrons dont deux sont majoritaires (classe I et II) et les autres sont rarement rencontrées [24] :

La **classe I**, correspond, sauf exception aux enzymes mitochondriales et bactériennes. Leur chaîne de transfert d'électrons comprend des enzymes à centre fer-soufre (la ferredoxine). Les électrons du NAD(P)H sont prélevés par la ferredoxine réductase via son cofacteur flavine FAD puis transmis au centre fer-soufre de la ferredoxine. Ensuite, cette dernière transfère les électrons au CYP pour permettre la catalyse (figure 13).

La **classe II** regroupe les systèmes de transferts d'électrons qui contiennent une réductase à deux flavines (FAD et FMN) et qui sont encrée comme le CYP à la membrane du réticulum endoplasmique. Cette classe est constituée généralement par les cytochromes microsomaux, dont la réductase s'appelle Cytochrome P450 Réductase (CPR) représentant le seul intermédiaire entre le NADPH et le CYP450 (figure 13). Un autre système non spécifique aux CYP450s, peut également participer au transfert d'électrons ; la cytochrome b5 peut transférer les électrons du NADH vers le CYP450 via le cytochrome b5 réductase [25].

La **classe III** englobe les systèmes de transfert d'électrons des CYP450s catalysant des déshydratations ou des isomérisations et qui ne nécessitent pas d'apport d'électrons extérieurs ou d'oxygène moléculaire au site actif. Les substrats transformés lors de ces réactions sont généralement riches en électrons, comme des endoperoxydes ou des hydroperoxydes.

Enfin, une CYP qui reçoit ses électrons directement du NADPH sans protéine intermédiaire a aussi été décrit et constitue à lui seul la **classe IV**.

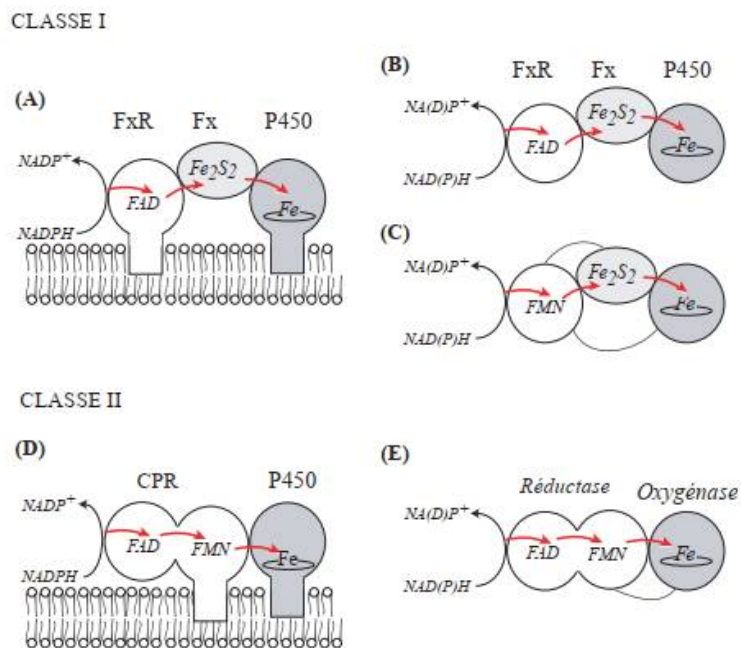


Figure 13 : Les principales classes de partenaires de transfert d'électrons chez les CYP [23].

Légende : La classe I : comprend les CYP450s mitochondriaux (A), les CYP450s solubles (B) et certains systèmes fusionnés (C). La classe II : comprend les CYP450s du réticulum endoplasmique (D) et les CYP450s avec une réductase à deux flavines (E). (Fx : ferredoxine, FxR: ferredoxine réductase, CPR : cytochrome P450 réductase) [23].

5. Les rôles des cytochromes P450

Les cytochromes P450 jouent un rôle essentiel dans la biotransformation des molécules endogènes et exogènes dans l'organisme, ce rôle est assuré par leurs propriétés à catalyser une variété de réactions selon les tissus dans lesquels ils sont exprimés (tableau II).

- Le rôle des CYP450s impliqués dans les voies endogènes :

Chez les procaryotes, certains CYP450s agissent à la biosynthèse de nombreux composés endogènes, comme les stérols ou les antibiotiques assurant la fonction de défense.

Chez les eucaryotes, la chaîne de biosynthèse du cholestérol, des hormones stéroïdiennes et des acides biliaires fait intervenir indispensablement les cytochromes P450 (figure 14 – A et B). De même, La biosynthèse et la biodégradation de la vitamine D₃ sont également catalysées par ces derniers (figure 14 – C). Contrairement aux voies de métabolisme citées précédemment, la chaîne

de biosynthèse et de biodégradation des eicosanoïdes n'est pas complètement connu. Ainsi, plusieurs isoenzymes de CYP450 sont impliquées dans la cascade d'époxydation de l'acide arachidonique et la synthèse de la prostacycline et du thromboxane qui interviennent dans des phénomènes vasculaires (figure 14 – D) [26].

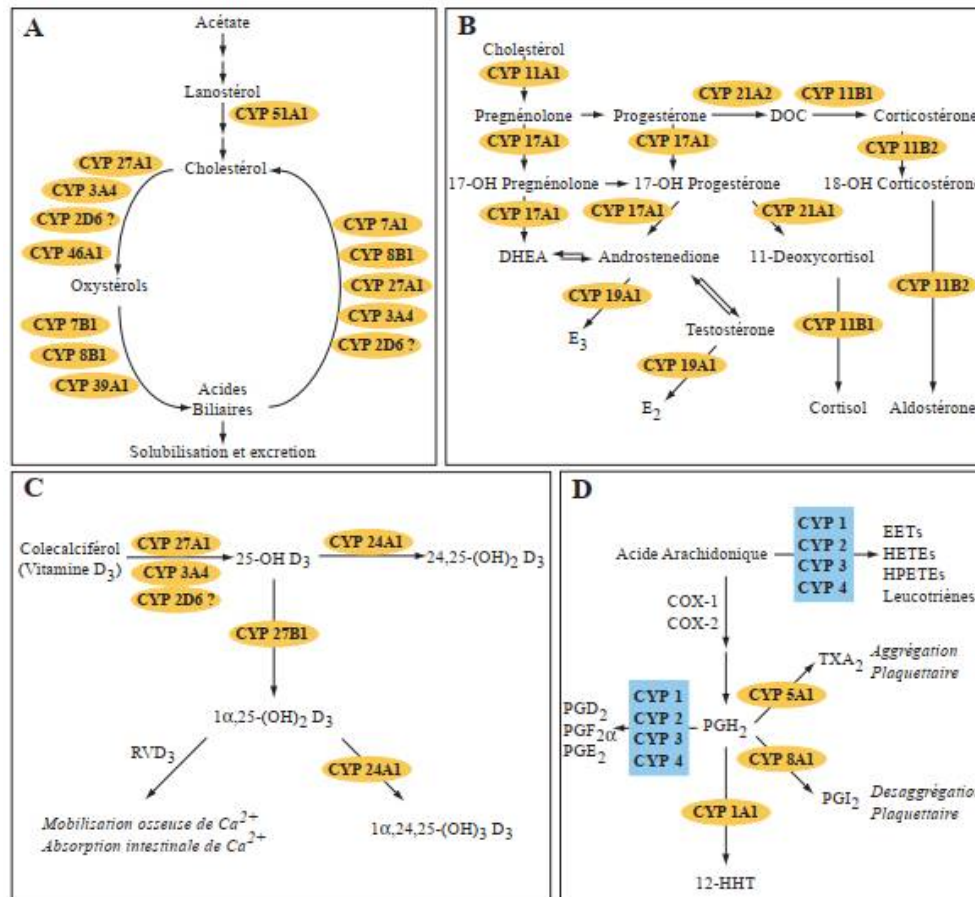


Figure 14 : Les différents cytochromes P450 impliqués dans la synthèse des acides biliaires (A) et des hormones stéroïdiens (B), dans le métabolisme de la vitamine D₃ (C) et des eicosanoïdes (D). (Les isoenzymes non identifiées sont indiquées sous forme de rectangle bleu) [23].

Légende : COX : cyclooxygénase, DHEA : déhydroépiandrostérone, DOC : déoxycorticostérone, E₂ : oestradiol, E₃ : oestriol, EETs : époxydes d'acide arachidonique, HETEs : hydroxydes d'acide arachidonique, HPETEs : hydroperoxydes d'acide arachidonique, PGH₂ : prostaglandine H₂, PGD₂ : prostaglandine D₂, PGE₂ : prostaglandine E₂, PGF₂ α : prostaglandine F₂ α , PGI₂ : prostacycline, RVD₃ : Récepteur de la vitamine D₃, TXA₂ : thromboxane A₂, 12-HHT : acide 12(S)-12-hydroxy-5,8,10-heptadecatriénoïque [23].

- Importance des CYP450s dans la biotransformation des molécules exogènes :

Du fait de leur participation à la phase I de métabolisme des xénobiotiques, les cytochromes P450 assurent un rôle pharmaco-toxicologique très important qui se déroule au niveau des organes de stockage ou de filtration du corps humain (principalement dans le foie et le rein). Ils sont impliqués dans l'élimination de nombreux composés exogènes comme les toxines, les polluants ou les médicaments afin de protéger l'organisme contre leurs dommages.

Dans certains cas, l'oxydation des xénobiotiques par les CYP450s peut devenir une source de formation des métabolites réactifs électrophiles potentiellement toxique pour les différentes macromolécules biologique de l'organisme (figure 15) [27].

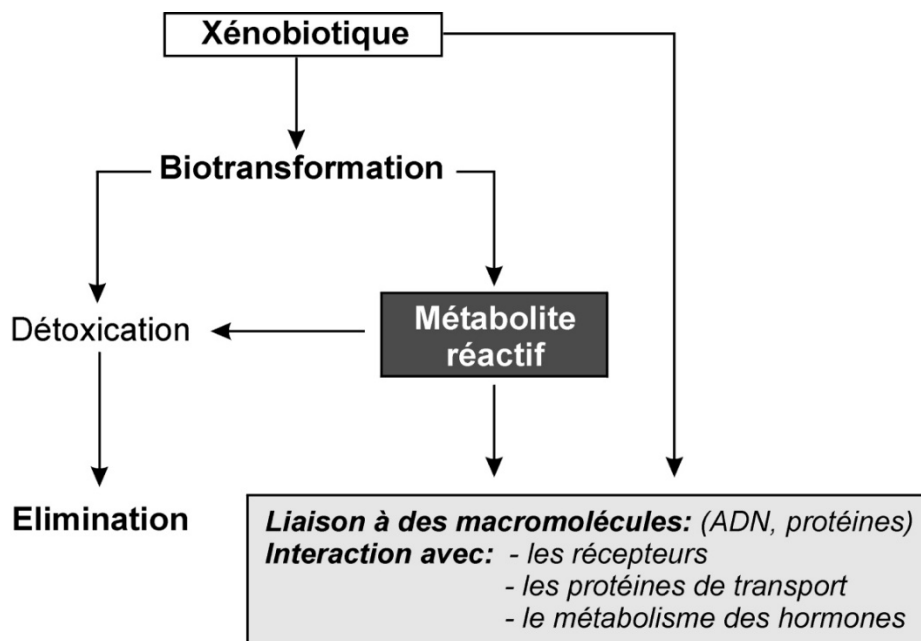


Figure 15 : Relation entre le métabolisme des xénobiotiques et leurs toxicités [27].

II. La place des cytochromes P450 dans la biotransformation des médicaments

1. Rappel sur les étapes de métabolisme des médicaments et leur devenir dans l'organisme

Les substances médicamenteuses peuvent pénétrer dans l'organisme par différentes voies. Elles peuvent être inhalées, avalées, injectées ou appliquées par voie transdermique (figure 16) [28]. Ainsi, le mode d'administration d'une drogue est compté parmi les facteurs influençant la vitesse d'apparition des effets pharmacologiques.

Après avoir être administrer, les médicaments passent par quatre phases pharmacocinétiques au sein de l'organisme. Ces étapes regroupent l'Absorption du principe actif, la Distribution dans les tissus de l'organisme, le Métabolisme ou la biotransformation des molécules et finalement leur Elimination (ADME).



Figure 16 : Les différentes voies d'administration des médicaments dans l'organisme [28].

1.1. Absorption

L'absorption est une étape qui correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Pour les administrations intra-veineuses, Cette étape est rapide et complète car le médicament atteint directement la circulation générale.

Classiquement, on distingue deux étapes dans les mécanismes d'absorption [28] :

- Une étape de dissolution ou de libération, qui correspond à la désintégration de la forme solide médicamenteuse (comprimé, poudre, suppositoire, ...) afin d'être résorbable par l'organisme. La durée, le lieu et la vitesse de libération du principe actif dépendent du mode de fabrication ou de formulation galénique du médicament.
- Et une étape de résorption, correspondant au passage des membranes biologiques par les molécules. Il existe différentes modalités pour un principe actif de traverser des membranes :
 - La diffusion passive : Ce mode est très courant pour les médicaments. Il dépend de la liposolubilité et de la concentration de la forme non ionisée du principe actif. Ce processus se fait dans le sens de gradient de concentration, sans transporteurs et sans consommation d'énergie. Il n'est pas saturable, ni spécifique pour une molécule, et il n'est pas sujet à des phénomènes de compétition.
 - La diffusion facilitée : Ce traversée va dans le sens de gradient de concentration avec apport d'énergie mais il n'implique pas la présence de transporteurs.
 - Le transport actif : C'est un procédé qui correspond au passage du médicament contre le gradient de concentration via des transporteurs membranaires avec apport d'énergie. Il est saturable, spécifique et peut subir des phénomènes de compétition (potentiellement source d'interactions médicamenteuses).

Le taux et la vitesse d'absorption du principe actif est définie par la biodisponibilité (F), qui correspond à la fraction de la dose administré du médicament qui atteint la circulation générale sous forme inchangée.

La biodisponibilité dépend des deux phénomènes suivants :

- Absorption : incluant les caractères physico-chimiques des médicaments (forme galénique, type des excipients, ...) et physiopathologique (débit sanguin, alimentation, ...).
- Effet de premier passage (hépatique, intestinal ou pulmonaire ...) (EPP) : c'est la fraction du médicament qui se métabolise avant d'arriver dans la circulation sanguine suite aux enzymes appropriées.

1.2. Distribution

Après résorption, la substance active est distribuée dans l'ensemble des tissus et organes. Elle met en jeu deux processus [28] :

- Le transport sanguin (phase plasmatique) : la substance médicamenteuse se fixe aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines) en fonction de leur affinité au site de liaison, la quantité des protéines et la concentration de la molécule.
- La diffusion dans les tissus (phase tissulaire) via des protéines tissulaires. Cette phase dépend du débit sanguin (les organes très irrigués seront les plus exposés aux médicaments, ex : Cœur, poumon, ...) et des propriétés physico-chimiques de la molécule (plus la molécule est lipophile, plus qu'elle s'accumule dans les tissus graisseux et vice versa).

Il est à noter que la fixation protéique des médicaments est un phénomène variable et réversible, par conséquent la substance active se trouve en équilibre permanent entre la forme fixée et la forme libre (forme pharmacologiquement active diffusible dans les tissus).

La distribution est décrite par un paramètre théorique appelé volume de distribution (Vd), c'est le rapport entre la quantité de la substance active dans l'organisme et sa concentration plasmatique. Ce volume devient plus important si le principe actif est lipophile, donc s'il traverse bien les membranes biologiques.

1.3. Métabolisme

Le métabolisme correspond au processus de biotransformation des médicaments. Il désigne les différentes modifications, avec ou sans intervention des enzymes, que subissent la quasi-totalité des substances médicamenteuses dans l'organisme en donnant naissance à un ou plusieurs métabolites. D'une manière générale, ce sont des réactions de défense qui conduisent à des métabolites moins toxiques et moins actives par rapport à la molécule mère. Néanmoins, il existe certains types de métabolites qui peuvent être plus toxique et plus active que le médicament administré (tableau IV) [29].

Tableau IV : Les différentes conséquences possibles du métabolisme sur un médicament [29].

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

L'objectif majeur de métabolisme est de rendre hydrosoluble les molécules lipophiles afin de faciliter leur élimination hors de l'organisme. Cette transformation peut avoir lieu essentiellement au niveau hépatique ou intestinal, même s'il se produit aussi au niveau pulmonaire, rénal, plasmatique, Ceci se fait en deux étapes principales, classées en phase I et phase II (figure 17).

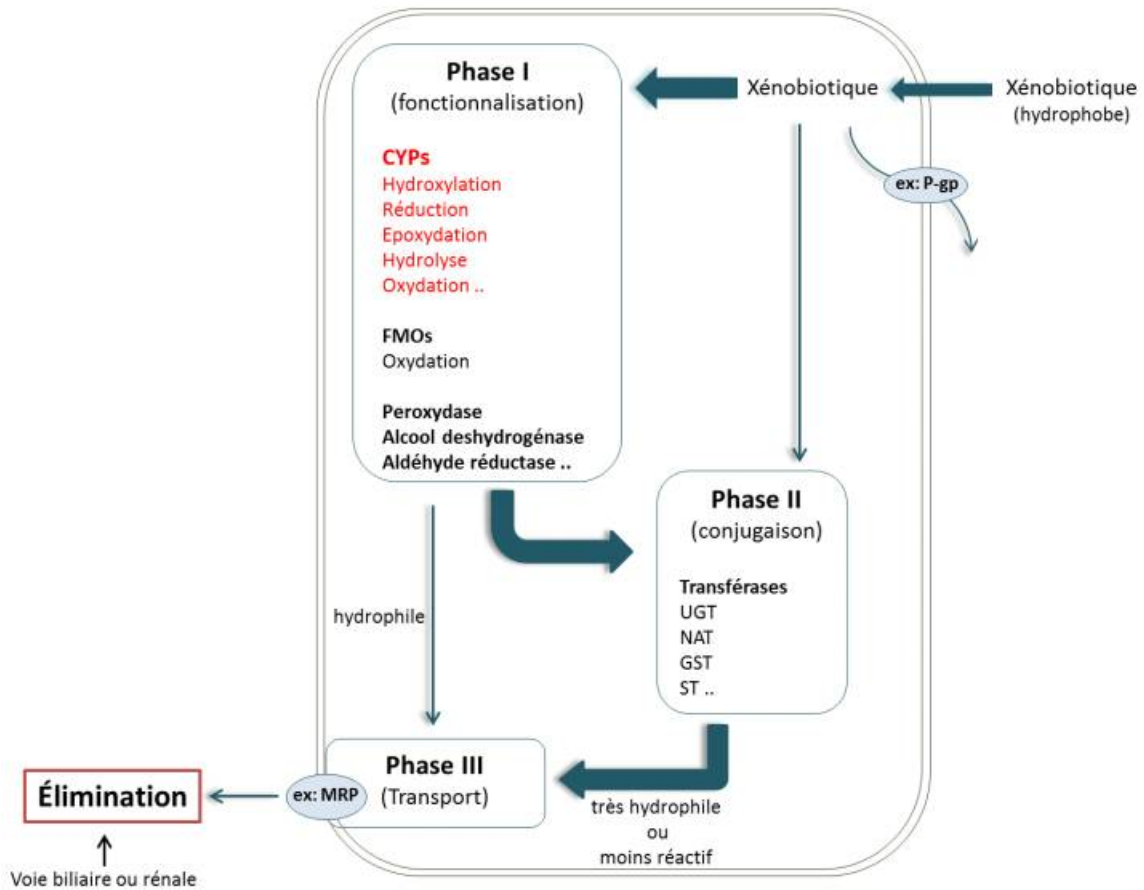


Figure 17 : Schéma résumant les étapes de métabolisme des médicaments [30]

Légende : FMOs : flavines monooxygénases, GST : glutathion-S-transférase, MRP : Multidrug Resistance associated-Proteins, NAT : la N-acétyltransférase, P-gp : P-glycoprotéine, ST : sulfotransférase, UGT : uridine diphosphoglucuronyl transférase [30].

- La phase I : réactions de fonctionnalisation

Les réactions de fonctionnalisation consistent à modifier ou introduire des groupements fonctionnels aux xénobiotiques à l'aide des réactions d'oxydation (hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation), de réduction et d'hydrolyse (voir la partie 1.4.1 et figure 12). Ces réactions, qui permettent la transformation d'un médicament lipophile en un métabolite hydrophile, sont principalement catalysées par des enzymes microsomales appelées cytochromes P-450 (figure 17). Ces derniers contribuent approximativement à 80%

des réactions de la phase de fonctionnalisation [31]. L'activité enzymatique des cytochromes peut subir de nombreux polymorphismes et modifications par des phénomènes intrinsèque et extrinsèque (voir la partie sur les variations d'expressions des CYPs).

Dans certains cas, la phase I peut être considérer comme non obligatoire car certains médicaments peuvent subir directement les réactions de la phase II.

- La phase II : réactions de conjugaison

Ces réactions impliquent l'ajout de groupements polaires sur la molécule par le sulfate (sulfoconjugaison), la glycine (glycoconjugaison) ou l'acide glucuronique (glucurononconjugaison = constitue le mécanisme principal) pour augmenter la solubilité des métabolites, ou l'ajout d'autres radicaux (acétyl, méthyl, glutathion, ...) pour neutraliser un composé réactif. Les transférases sont les enzymes cytosoliques responsables de la plupart des réactions de la phase II (figure 17). En fin, les métabolites obtenus seront transportés à travers la membrane cellulaire via des protéines de transport afin d'être éliminés (phase III) [30].

1.4. Elimination

L'élimination est l'étape final du devenir de médicament dans l'organisme, c'est un processus qui concerne les formes changées et inchangées du médicament. L'élimination rénale (filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire) et l'élimination biliaire constituent les voies principales de l'excrétion des médicaments. Les autres voies d'excrétion comme les poumons, les sécrétions et les phanères restent des voies accessoires pour l'élimination de certains médicaments [28].

Il existe deux paramètres de quantification de l'élimination médicamenteuse :

- La clairance : indique la capacité de l'organisme à épurer une substance, c'est le volume du sang épuré par unité de temps.
- La demi-vie $T_{1/2}$: correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue par moitié.

2. Cytochromes P-450 et métabolisme des médicaments

Le foie est l'organe principal de détoxification des xénobiotiques, il constitue le carrefour de métabolisme de la majorité des médicaments administrés à l'organisme. Les cytochromes hépatiques sont les plus souvent impliqués dans les mécanismes métaboliques, leur quantité est très importante, ils sont de l'ordre de 18000 nmoles pour un foie de 1.5 kg [32]. La contribution des différents CYP dans le processus métabolique est relative à leur abondance au niveau du foie. Approximativement, le métabolisme de 75 % des médicaments est assuré par seulement trois CYP hépatiques : CYP 3A4, CYP 2D6 et CYP 2C9 (figure 18-A) [33].

D'autres organes participent également dans le métabolisme secondaire des médicaments, mais néanmoins important. Ainsi, l'intestin semble être le lieu principal de métabolisme extra-hépatique suivi par le tissu du système respiratoire, la répartition des CYP intestinaux est bien présentée dans la figure 18-B. Bien que la quantité des CYP exprimée dans l'intestin est d'environ 100 fois plus faible que celle exprimée dans le foie, certaines études ont prouvé que parfois le métabolisme intestinal peut contribuer de manière significative ou égale au métabolisme hépatique (cas de certains médicaments comme la cyclosporine, le verapamil et le midazolam) [34,35,36].

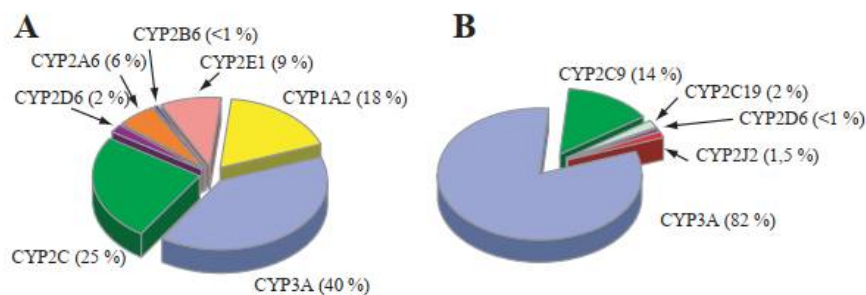


Figure 18 : Proportions des différentes isoformes de CYP dans le foie (A) et dans l'intestin (B) [19,37].

3. Variations d'expression des CYPs

Les cytochromes P450 sont considérés comme une source majeure de variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique. Ces phénomènes de variations d'expression inter-individuelles ont été mis en exergue antérieurement à la découverte des CYPs, par exemple les premiers travaux réalisés par Rimmer ont présenté l'influence des barbituriques sur le métabolisme des médicaments [38]. L'activité des CYPs peut varier en fonction de facteurs endogènes (sexe, âge, hormones, pathologies, polymorphisme génétique) ou exogènes (médicament, alimentation, polluants, additifs) (figure 19).

Dans la figure 19 ci-dessous, les facteurs de variabilité ayant une grande importance sont marqués en gras avec indication des directions possibles de l'influence (↑ : augmentation de l'activité, ↓ : diminution de l'activité, ↑↓ : augmentation et diminution de l'activité). Les facteurs controversés sont indiqués entre parenthèses.

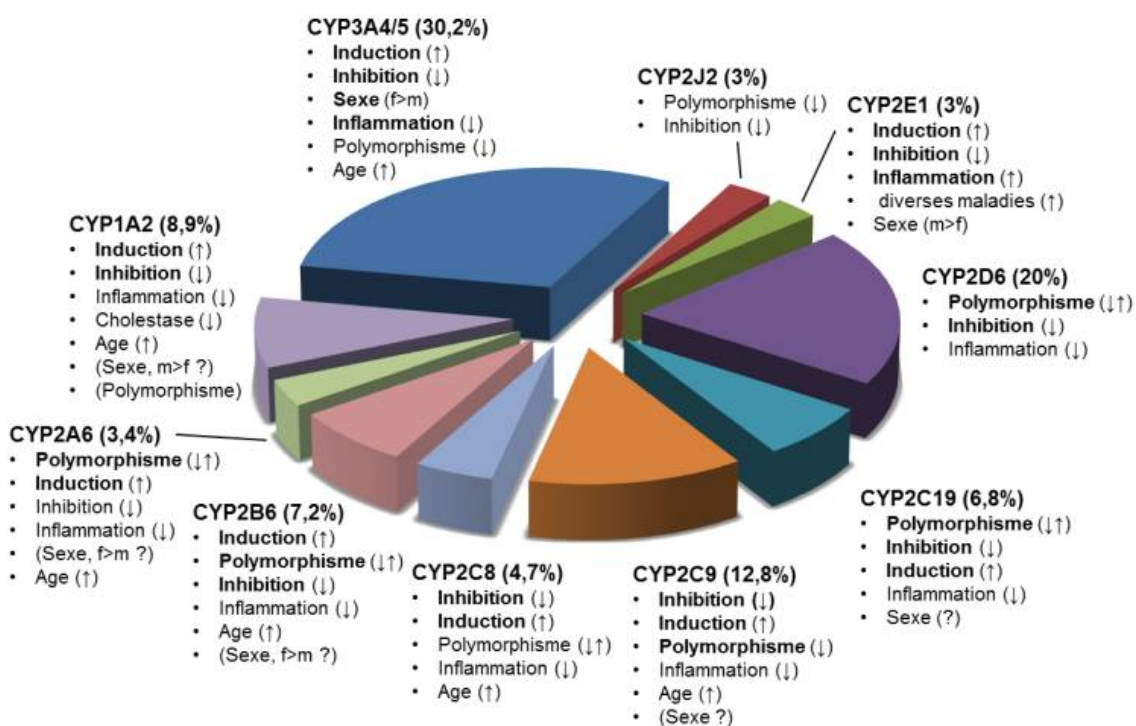


Figure 19 : Proportions des CYPs qui interviennent dans le métabolisme des médicaments utilisés en clinique et les facteurs qui influencent l'activité de ces enzymes [39].

3.1. Les facteurs endogènes

3.1.1. Le sexe

L'influence du sexe sur le métabolisme des médicaments est bien connue et peut être une source importante des variations inter-individuelles. En effet, certains paramètres pharmacocinétiques sont influencés par le sexe en raison des distinctions tels que le poids, l'expression des enzymes de métabolisme et des transporteurs, la distribution des graisses et le flux sanguin du foie [40] ainsi que l'hormone de croissance [41]. Les études cliniques ont montrées que les femmes métabolisent plus rapidement les médicament que les hommes, notamment pour les substrats dépendants du CYP3A4 qui est considéré comme le principal métaboliseur des médicaments [42]. La même chose a été aussi rapporté pour le CYP2B6 et le CYP3A5 [43,41] dont l'expression est supérieur chez les femmes. Pour les autres CYPs, l'effet du sexe n'a pas été clairement déterminé.

3.1.2. L'âge

Les variabilités basées sur l'âge sont bien établies particulièrement pour les nouveau-nés et les personnes âgés. Au cours de la vie in utéro, le fœtus est dépendant des capacités maternelles pour le métabolisme de la majorité des médicaments et du placenta pour la protection des composés nocifs. A la naissance, la quasi-totalité des enzymes du nouveau-né, dont les CYPs, sont encore immatures, ce qui va engendrer une capacité de métabolisme faible. L'activité de ces enzymes commence à augmenter pendant les premières années de la vie (tableau V) [44].

Tableau V : Evolution de différents CYPs en fonction de l'âge [45].

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 1 ^{er} mois pour atteindre au bout d'un an le niveau adulte
CYP2C	Son activité semble négligeable chez le fœtus mais augmente durant la 1 ^{ère} 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 1 ^{er} 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

Chez les personnes âgées, la clairance et le volume de distribution de certains médicaments diminue avec l'âge à cause de la diminution de la circulation sanguine hépatique et du volume du foie et à la co-administration de plusieurs médicaments [46]. Globalement, l'effet de l'âge n'est quasiment pas pris en compte en clinique sauf en pédiatrie où l'impact de l'âge est très significatif [47].

3.1.3. Les pathologies

En général, les pathologies ont un effet négatif sur le métabolisme des médicaments par les CYPs [48]. Au cours de l'inflammation, l'infection et le cancer, les cytokines pro-inflammatoires secrétées comme le TNF- α , IL-1 β et l'IL-6 entraînent un contrôle négatif sur de nombreux CYPs intervenant dans le métabolisme [49,50].

En cas de maladie rénale chronique, une diminution d'expression des CYPs a été rapporté [51]. C'est aussi le cas des maladies hépatiques graves pour lesquelles une réduction significative a été rapporté pour les CYPs 3A, 2C, 2E1 et 1A2 [52]. Par contre, le diabète, quant à lui il provoque une augmentation de l'activité des CYPs (1A1,2B, 3A, 4A, 2E1) [53].

3.1.4. Les hormones

Parmi les hormones influençant l'expression des CYPs, elle y a l'hormone de croissance (GH) qui contrôle l'activité des CYPs 3A4, 2B6 et 3A5 [41,54]. Une étude a montré que la triiodothyronine (T₃) est dotée d'un effet régulateur sur l'expression de CYP3A4, il a été constaté que l'activité métabolique des CYP3A4 est augmenté avec la GH et diminué avec la T₃ [55].

3.1.5. Le polymorphisme génétique

Le polymorphisme génétique est défini comme une modification de la séquence nucléotidique d'un gène à une fréquence $\geq 1\%$ dans une population normale, et pouvant aboutir à des conséquences fonctionnelles. On estime que les polymorphismes influencent typiquement 20 à 25 % de l'efficacité des traitements médicamenteux [56].

La variation génétique dans les gènes des enzymes du métabolisme des médicaments est étudiée depuis plus de 60 ans et de nombreux exemples de l'influence génétique sur la biotransformation des médicaments ont été étudiés de manière très détaillée et pour certains d'entre eux, la pertinence clinique a été étudiée [39].

En fonction de l'enzyme impliquée, on peut distinguer deux phénotypes pharmacocinétiques chez les sujets traités par un médicament :

- Les "métaboliseurs lents" qui désignent les individus ayant deux copies de gènes non fonctionnels (allèle nul),
- Les "métaboliseurs rapides" qui correspondent au phénotype "normal" où les deux copies des gènes sont fonctionnelles, représentant généralement la plus grande partie de la population.

Pour certains CYPs, on distingue également deux autres phénotypes pharmacocinétiques en plus du lent et du rapide (voir l'exemple de CYP2D6 figure 20) :

- Les "métaboliseurs intermédiaires" porteurs d'un seul allèle normal ou d'un allèle présentant un déficit de fonction,
- Les "métaboliseurs ultrarapides", où le phénotype est dérivé d'un gain de fonction, soit en possédant plus de deux copies fonctionnelles du gène, soit en ayant une mutation qui augmente l'activité de l'enzyme.

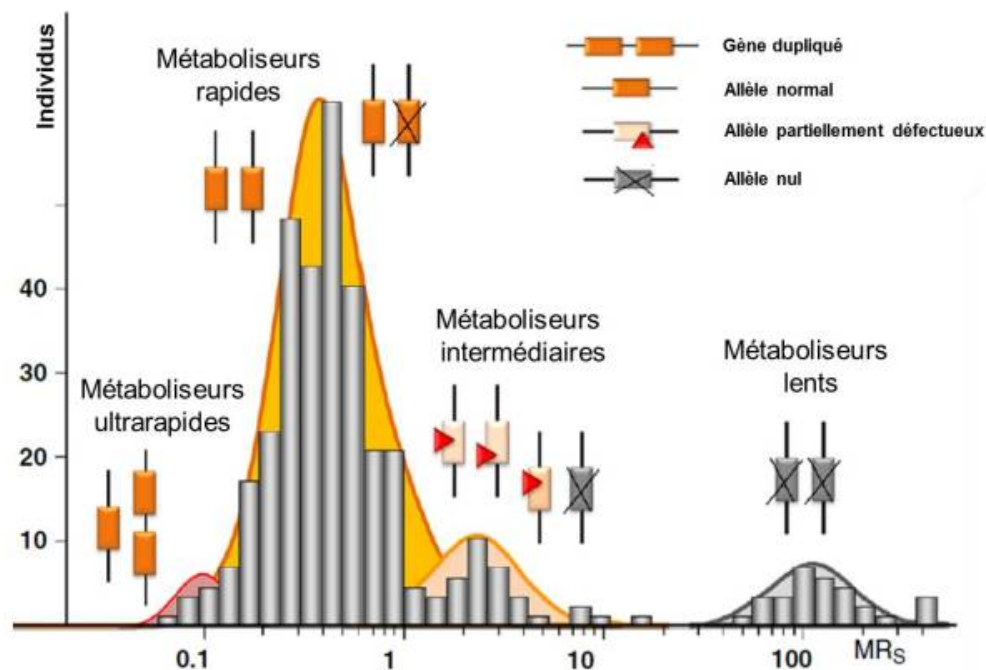


Figure 20 : Les différents génotypes et phénotypes de CYP2D6 en métabolisant la spartéine (MRS : ratio métabolique urinaire pour spartéine) [39].

Les variantes relatives à la perte de fonction entraînent une diminution du métabolisme du médicament et une augmentation de la concentration plasmatique, alors que les variantes qui induisent un gain de fonction entraînent une augmentation de la clairance et une diminution de la concentration du médicament.

Les répercussions pharmacologiques du polymorphisme génétique sur le métabolisme des médicaments peuvent être classées selon les profils phénotypiques des individus :

- Pour les métaboliseurs lents :
 - Il y a une accumulation de la molécule, avec le risque d'augmenter l'effet thérapeutique avec l'apparition d'effets indésirables, voire un surdosage.
 - Il y a une absence d'effet thérapeutique des pro-drogues.
- Pour les métaboliseurs rapides et ultra-rapides :
 - Il y a une réduction de la réponse thérapeutique du médicament.
 - L'effet thérapeutique des pro-drogues est bien considéré, avec un risque d'augmentation de l'effet thérapeutique et apparition d'effets indésirables des métabolites (par exemple dans le cas de la formation de la morphine par le CYP2D6 à partir de la codéine) [57].

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 médicaments sont dose-dépendants et si leur marge thérapeutique est étroite [58]. Le polymorphisme des enzymes CYPs peut aussi influencer les fonctions endogènes telles que la pression artérielle, les niveaux de bilirubine et la susceptibilité à certains cancers [59].

Enfin, un nombre important de cas de variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments, n'est pas lié à des variations au niveau de la séquence du gène. Des facteurs appelés épigénétiques, en particulier les micro-ARNs (miARNs) et la méthylation de l'ADN, sont susceptibles d'être à l'origine de ces variations [60]. Récemment, les chercheurs ont découvert que de nombreux CYPs et récepteurs nucléaires sont régulés de manière post-transcriptionnelle par les miARNs [61]. En outre, les effets épigénétiques sont principalement réversibles et influencés par des facteurs environnementaux et endogènes (âge, sexe).

3.2. Les facteurs exogènes

Les substances exogènes qui génèrent une inhibition ou une induction des CYPs jouent un rôle important dans la variabilité de l'expression et de l'activité de ces enzymes. Les inducteurs des CYPs qui assurent le métabolisme des xénobiotiques ne sont généralement pas très sélectifs alors que les inhibiteurs des CYPs peuvent être sélectifs pour certains isoformes ou non sélectifs pour certains d'autres. L'effet inducteur est généralement lent (plusieurs jours) tandis que l'effet inhibiteur est rapide (voire immédiat) [62]. La comparaison entre l'inhibition et l'induction enzymatique est présentée dans le tableau VI.

Tableau VI : Comparaison entre l'inhibition et l'induction enzymatique [29].

	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'inducteur 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.)

3.2.1. L'inhibition du CYP

Un médicament (ou une autre substance, comme un nutriment) est considéré comme un inhibiteur de cytochrome lorsqu'il bloque l'activité métabolique qui doit être effectuée par ce cytochrome afin d'assurer l'élimination d'un autre médicament (Tableau VII). Il est donc nécessaire de prendre de façon simultanée ces deux substances pour que l'inhibition se produise. L'effet de cette association est d'augmenter la concentration plasmatique du médicament ou autre substance inhibée, de diminuer son métabolisme et d'accroître ses effets thérapeutiques et éventuellement de déclencher des effets indésirables si la dose n'est pas diminuée. Cet effet est inversé si le médicament inhibé s'agit d'une prodrogue.

A l'inverse de l'induction, l'inhibition enzymatique est un phénomène brutal et très dangereux qui peut provenir de [63]:

- L'augmentation du catabolisme des protéines microsomales et du CYP P450 ou la réduction de leur biosynthèse,
- L'introduction de substances dans la membrane du REL qui perturbent les structures membranaires du CYP et entraînent leur dénaturation,
- La fixation des molécules au groupe hème du CYP en bloquant le cycle catalytique lors de métabolisme des substances médicamenteuses.

L'inhibition peut se faire d'une manière réversible ou irréversible, Ces deux mécanismes conduisent à la formation de métabolites réactifs :

- L'inhibition réversible : est probablement la plus fréquente et se produit lorsque la concentration de l'inhibiteur est suffisante pour se lier de manière non covalente au site actif et diminuer la vitesse de l'enzyme. L'activité du cytochrome est restituée après élimination de l'inhibiteur par l'organisme. L'inhibition réversible peut être classée en trois mécanismes :
 - Mécanisme compétitif : l'inhibiteur empêche la liaison du substrat au site actif de l'enzyme parce que celui-ci se trouve en plus grande concentration au site actif ou qu'il a une grande affinité pour l'enzyme.

- Mécanisme non compétitif : l'inhibiteur se fixe sur le CYP mais ne bloque pas la liaison du substrat au site actif, il conduit à une modification de la conformation de l'enzyme en le rendant non fonctionnelle.
- Mécanisme incompétitif : l'inhibiteur se lie au complexe enzyme - substrat.
- L'inhibition irréversible : se déroule lorsque l'agent inhibiteur se lie de manière covalente à l'hème ou à l'apoprotéine. L'élimination de cette espèce n'est pas possible et la perte de l'activité enzymatique du CYP est permanente jusqu'à la resynthèse de nouvelles enzymes.

Tableau VII : Certains inhibiteurs des CYPs métabolisant les médicaments [39].

CYP	Inhibiteur sélectif
CYP1A2	Furafylline
CYP2A6	8-méthoxy-psoralène, Tranylcypromine
CYP2B6	2-phényl-2-(1-piperdiny) propane, thioTEPA
CYP2C8	Montelukast
CYP2C9	Sulphaphénazole, acide tiénilique
CYP2C19	(-)-N-3-benzyl-phenobarbital
CYP2D6	Quinidine
CYP2E1	Diethyldithiocarbamate, Disulfiram, 4-méthylpyrazole
CYP2J2	Danazole
CYP3A4/5	Azamulin, Ketoconazole

3.2.2. L'induction du CYP

Les inducteurs enzymatiques accélèrent la biotransformation de certains médicaments en augmentant la quantité d'enzymes CYP, soit en augmentant leurs expressions génétiques (mécanisme majeur), soit en inhibant leurs dégradations (mécanisme mineur).

La concentration de CYPs peut être augmenter plus rapidement en fonction de l'activation transcriptionnelle par une variété de composés endogènes et exogènes (tableau VIII), qui agissent sur des récepteurs nucléaires en faisant intervenir des facteurs transcriptionnels qui transformes les gènes d'ADN en ARNm codant la synthèse de ces cytochromes [62].

Tableau VIII : Les principaux agents inducteurs des CYPs humains (DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane, PCN : Prégnénone carbonitrile) [19].

Classe d'inducteur	Origine	Exemple	CYPs induits
Ligands des AhR	Tabac, Viande grillée Expositions accidentelles	Polychlorobiphényle	CYPs 1A1, 1A2
Barbituriques	Médicaments, DDT	Diphénylhydantoïne	CYPs 2C, 3A4
Ligands des PXR	Certains stéroïdes et antibiotiques et autres médicaments	Rifampicine, PCN	CYP3A4
Inducteurs du CYP2E1	Ethanol, isoniazide	Ethanol	CYP2E1

La régulation des enzymes impliquées dans le catabolisme des médicaments, par des ligands endogènes ou des xénobiotiques, est un facteur important dans le métabolisme de ces substances et de leur efficacité thérapeutique. Ainsi, cette régulation est effectuée à la base d'une modulation d'activité transcriptionnelle de certains récepteurs nucléaires. Ces derniers sont représentés par une grande variété de molécules lipophiles telles que les acides gras, les stéroïdes, les acides biliaires, les eicosanoïdes et les oxystérols. Dans cette partie, nous focaliserons sur les récepteurs qui modulent les gènes codant les enzymes de la phase I et II du métabolisme (figure 21), ceux des prégnanes (PXR), de l'androstérone (CAR), des acides gras poly-insaturés (PPAR), et celui de la dioxine (AhR).

Schématiquement, L'arrivée d'un ligand (endobiotique ou xénobiotique) dans le cytoplasme va entraîner l'activation du récepteur nucléaire qui va migrer vers le noyau où il forme un hétérodimère avec RXR (retinoid X receptor). Ce dimère se lie à l'ADN et mobilise des co-activateurs qui permettront la transcription du gène cible (figure 21).

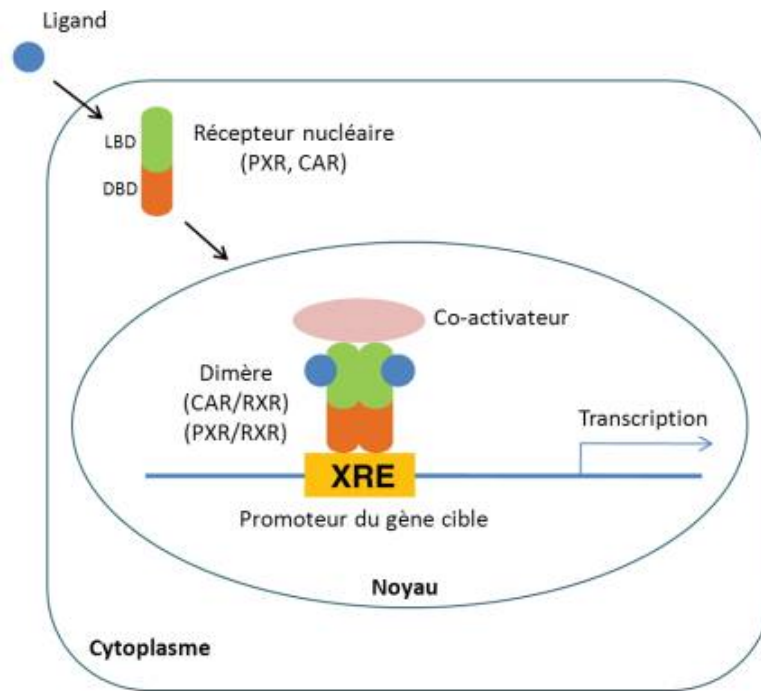


Figure 21 : Schéma de la régulation de la transcription génétique des CYPs via des récepteurs nucléaires [64]

Légende : (LBD : domaine de liaison au ligand, DBD : domaine de liaison à l'ADN, XRE : élément de réponse aux xénobiotiques) [64].

3.2.3. Les substances concernées

Les facteurs environnementaux et exogènes qui influencent l'activité et l'expression des CYPs ont des origines diverses :

- Les médicaments : sont des principaux inhibiteurs et inducteurs des CYPs.
- Les produits alimentaires : contiennent des composés qui peuvent jouer le rôle inhibiteur ou d'inducteur d'un CYP.
- Les polluants : Les polluants environnementaux tels que les pesticides ont également une influence sur l'expression des CYPs.
- Les produits addictifs : comme l'alcool et la fumée de la cigarette.



***Chapitre II :
Cytochromes p-450
et Interactions médicamenteuses***

I. Généralités sur les classes d'interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses (IM) sont définies comme des modifications *in vivo* de la réponse pharmacologique d'un médicament par un autre médicament pris simultanément, par un aliment ou une boisson ou encore par le tabac ou des agents chimiques de l'environnement. Elles peuvent être classées en fonction de différents critères [65].

1. Selon le niveau de sévérité

Cette classification repose sur une hiérarchisation du risque d'interaction en fonction de la gravité des effets cliniques. Par conséquent, quatre niveaux ont été établis, mais les limites ne sont pas encore faciles à préciser et la conduite à tenir par le prescripteur n'est pas toujours bien structurée.

1.1. Associations contre indiquées :

Ce sont des contre-indications absolues, dont les répercussions cliniques sont fréquentes et graves, mettant la vie du patient en danger. Ces types d'association ne doivent donc pas être prescrits (exemple : association de médicaments qui peuvent causer des torsades de pointes).

1.2. Associations déconseillées :

Il s'agit d'une contre-indication relative. L'association doit de préférence être évitée, sauf si le bénéfice attendu est supérieur au risque. Si l'on décide quand même d'associer les deux médicaments, les interactions évoquées requièrent une surveillance particulière (exemple : association des AINS avec les AVK engendrant une augmentation du risque hémorragique).

1.3. Associations avec précaution d'emploi :

C'est une association thérapeutique envisageable en respectant certaines précautions d'utilisation relatives à chaque cas. Exemples de recommandations : adaptation de la posologie, surveillance des constantes biologique, progressivité d'usage des doses thérapeutique, ...

1.4. Association à prendre en compte :

Le risque d'interaction médicamenteuse existe, mais il appartient au prescripteur de faire attention et d'évaluer le risque d'association (exemple : privilégier un bêtabloquant hydrosoluble à la place d'un liposoluble quand il est associé à un produit à élimination hépatique).

2. Selon leur intérêt thérapeutique

On distingue différents résultats d'une IM. Selon leurs intérêts, elles peuvent être [65]:

- Bénéfique et thérapeutiquement utile en cas de :
 - L'antagonisme d'un effet toxique ou non souhaité (par exemple en cas de traitement d'un surdosage médicamenteux).
 - La majoration d'un effet jugé insuffisant (par exemple l'association de deux antibiotiques bactériostatiques " sulfaméthoxazole + triméthoprim " afin d'obtenir une action bactéricide par une synergie de leurs effets).
 - L'économie sur un médicament trop onéreux.
- Nocif et gênant en cas de diminution et d'augmentation d'un effet recherché ou encore en cas d'apparition des effets toxiques habituellement imperceptibles.

3. Selon le type de mécanisme mis en jeu

Il existe trois grands types de mécanismes impliqués dans les interactions médicamenteuses, avec une possibilité de combinaison d'un type de mécanismes avec un autre ce qui peut augmenter significativement l'impact clinique de l'interaction [66].

3.1. Mécanismes physico-chimiques :

Les interactions physico-chimiques se manifestent quand deux ou plusieurs médicaments sont incompatibles à être associés en raison de problèmes liés à leurs propriétés physico-chimiques. Il est nécessaire de distinguer les interactions médicamenteuses qui surviennent *in vivo*, et les incompatibilités physico-chimiques qui désignent les réactions qui peuvent se produire entre les médicaments *in vitro*, avant ou pendant leur administration au patient, ainsi que des interactions contenant-contenu [67]. On parle donc soit de :

- L'incompatibilité physico-chimique entre les composants d'un médicament au moment de la fabrication et de conditionnement dont le risque est fortement minimisé grâce aux nombreux contrôles [68].
- L'incompatibilité physico-chimique entre plusieurs médicaments lors de l'administration, par exemple : mélange de plusieurs médicaments dans un même

liquide de perfusion, réutilisation de la même tubulure pour injecter d'autres médicaments, présence des solvants organiques susceptibles d'interagir avec le contenant, ... [68]

3.2. Mécanismes pharmacodynamiques :

Une interaction pharmacodynamique est définie par une modification de la réponse pharmacologique de l'organisme par rapport à l'action exercée par un médicament : synergie, potentialisation ou antagonisme survenant à la suite d'une action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur, transporteurs, enzymes ou systèmes de transduction et/ou effecteurs [69]. Cette interaction peut être compétitive sur le même récepteur ou non compétitive.

Les interactions d'ordre pharmacodynamique sont relativement prédictibles sur la base de la connaissance des principaux effets des médicaments impliqués. Cependant, ce type d'interaction est plus difficile à identifier que les interactions pharmacocinétiques ; ces dernières sont facilement documentées par la démonstration d'une variation de la concentration plasmatique [69].

3.2.1. Interactions directes :

Dans ce cas, les médicaments exercent leur action sur le même récepteur ou par des mécanismes mettant en jeu des récepteurs différents, mais qui agissent sur le même effecteur [67] :

- La fixation des médicaments sur le même site récepteur, peut conduire soit à un antagonisme compétitif lorsque deux médicaments (un agoniste et un antagoniste) ont une affinité identique pour les mêmes sites, soit à une augmentation des effets thérapeutiques si les médicaments sont agonistes du même récepteur [70].
- La fixation des médicaments sur des récepteurs différents peut donner naissance soit à [71]:
 - Une augmentation des effets thérapeutiques.
 - Une augmentation des effets indésirables.
 - Un antagonisme fonctionnel ou physiologique.

3.2.2. Interactions indirectes :

On peut distinguer celles qui sont causées par :

- Une inhibition des systèmes de transport cellulaire.
- Une altération de la structure d'un organe.
- Une modification de la composition du milieu interne.

3.3. Mécanismes pharmacocinétiques :

Elles peuvent se manifester à n'importe quelle étape du parcours d'un médicament dans l'organisme : résorption, distribution, métabolisme ou élimination (voir la partie : rappel sur les étapes de métabolisme des médicaments et leur devenir dans l'organisme). Elles s'agissent d'interactions simples avec des mécanismes indirects [70,72].

3.3.1. Au niveau de la résorption :

Il est possible d'envisager deux cas de figures d'interactions au cours de la résorption [66]:

- Lors de modification de la quantité du médicament résorbé, on observe de point de vue pharmacocinétique un changement de $t_{1/2}$ et de T_{max} .
- Lors de modification de la vitesse de résorption, on constate une variation de C_{max} et de T_{max} .

Il existe plusieurs types de mécanismes décrivant l'influence d'un médicament sur la résorption d'un autre qui sont pris simultanément, on note [66]:

- La modification du pH gastrique sous l'action de diverses substances.
- La formation de complexes (chélation) dans la lumière intestinale.
- La modification du transport à travers la barrière intestinale.
- La Modification de vidange gastrique et de la motilité gastro-intestinale.
- Modification de la flore intestinale et perturbation du cycle entérohépatique.
- Lésion de la muqueuse par des médicaments cytotoxiques.

3.3.2. Au niveau de la distribution :

Certains médicaments (comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les sulfamides hypoglycémifiants, les anticoagulants oraux...) peuvent empêcher d'autres médicaments de se lier aux protéines plasmatiques, modifiant ainsi la quantité de leur forme libre et par conséquent leur activité. En général cet effet n'est symptomatique que pour les médicaments possédant une marge thérapeutique étroite, pour lesquels la libération d'une quantité fixée aux protéines plasmatiques se révèle par des phénomènes de surdosage [67].

3.3.3. Au niveau du métabolisme :

Les CYP450 sont responsables du métabolisme oxydatif de nombreuses substances endogènes et la détoxification de plusieurs composés exogènes. Ils sont capables de modifier les propriétés biophysiques des molécules en ajoutant des groupes hydrosolubles ou en éliminant les groupes liposolubles facilitant ainsi leur élimination. De nombreuses molécules peuvent provoquer l'induction ou la répression de ces enzymes, et être à l'origine de nombreuses IM (voir la partie : Variations d'expression des CYPs). En effet, ces mécanismes représentent plus de 50% des interactions cliniquement significatives.

3.3.4. Au niveau de l'élimination :

Dans certaines interactions médicamenteuses, l'élimination hépatique est mise en jeu. Elle peut être [68]:

- Augmentée par certains médicaments en accélérant le débit sanguin hépatique, comme le glucagon, l'isoprénaline.
- Diminuée soit par des agents ralentisseurs du flux sanguin dans la circulation porto-cave (comme les β -bloquants), soit par compétition entre les médicaments au niveau des transports actifs d'excrétion biliaire.

II. Les différentes interactions médicamenteuses CYP - dépendantes

1. Interactions médicaments-aliments

Il existe plusieurs aliments consommés dans la vie quotidienne qui peuvent entrer en interaction avec les cytochromes P450, ce qui est susceptible d'entraîner des conséquences sur l'efficacité ou la toxicité de certains médicaments. En revanche, très peu de travaux ont été menés sur ces types d'interactions.

1.1. Jus de pamplemousse

Le nom générique "pamplemousse" regroupe deux espèces très différentes : le pomelo (*Citrus x paradisi*), un agrume de forme arrondie à peau fine, jaune ou rose, d'environ 10 centimètres de diamètre, qui comporte de nombreuses variétés destinées à être consommées, et le vrai pamplemousse (*Citrus maxima*), dont le fruit en forme de poire et très acide, peut atteindre jusqu'à 8 Kg de poids [73].

L'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse a été découvert par hasard lors d'une étude d'interaction entre la féلودipine, un antagoniste du calcium, et l'éthanol dont le goût était masqué par le jus de pamplemousse. À la surprise des chercheurs, la concentration plasmatique de la féلودipine a fortement augmenté. Depuis la découverte en 1989 de cette première interaction entre le jus de pamplemousse et un médicament, de nombreuses autres études ont été réalisées dans ce sens [74].

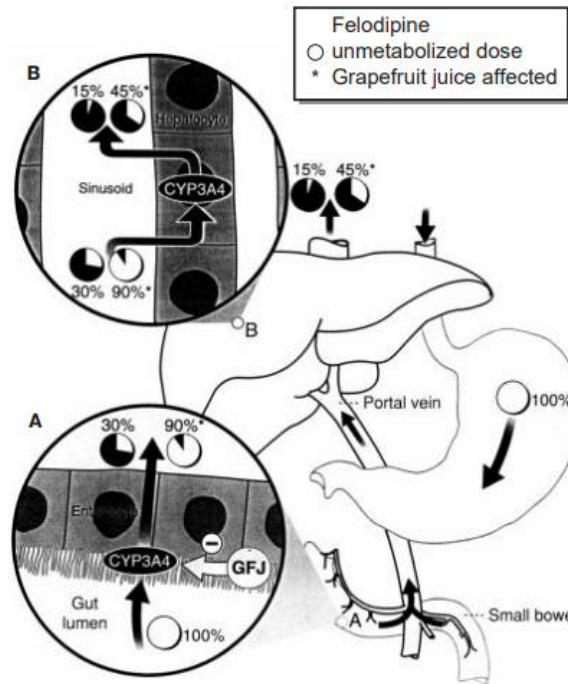


Figure 22 : Métabolisme de la féلودipine par le CYP3A4 dans les entérocytes de l'intestin grêle (A) et les hépatocytes du foie (B) en présence et en l'absence de jus de pamplemousse [75].

1.1.1. Mécanisme d'action de l'interaction

Le jus de pamplemousse est responsable d'un effet inhibiteur sur le métabolisme séquentiel pré-systémique des médicaments, qui se manifeste par une augmentation de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe du médicament sans modification de sa demi-vie plasmatique. La régulation de l'absorption intestinale se fait à l'aide de l'enzyme CYP3A4 (métabolise les médicaments) couplé à la P-glycoprotéine (favorise le rejet dans la lumière intestinale) qui est un transporteur d'efflux [76].

Quatre paramètres pharmacocinétiques sont impliqués dans l'interaction jus de pamplemousse-médicament :

- Les composés du jus de pamplemousse.
- L'isoforme CYP 3A4.
- La glycoprotéine P (P-gp).
- OATP (polypeptide de transport des anions organiques).

1.1.1.1. Composés responsables de l'effet inhibiteur enzymatique du jus de pamplemousse

Le jus de pamplemousse contient de nombreux composés [73,77]:

- Les flavonoïdes : naringine, naringénine, quercétine, kaempférol,
- Les furanocoumarines : bergamottine, 6',7'-dihydroxybergamottine, géranyloxy-coumarine,
- Les sesquiterpènes : nootkatone,
- Les triterpènes : limonine,
- Les aldéhydes : limonène,

La teneur en ces substances est très variable selon la maturité du fruit, son origine et les conditions climatiques. Plusieurs sont proposées comme étant des agents inhibiteurs des CYP3A4. La naringine (figure 23) est le flavonoïde glucosidique le plus abondant dans le jus de pamplemousse, elle lui apporte son odeur caractéristique et son goût amer. Mais il apparaît que la naringine ne constitue pas le principal élément actif du jus de pamplemousse [78].

Les recherches les plus récentes montrent que les furanocoumarines sont des ingrédients actifs responsable de l'interaction avec les CYP particulièrement la 6',7'-dihydroxybergamottine (figure 23). Cette furanocoumarines provenant de l'huile de pamplemousse que l'on trouve dans l'écorce du fruit, pourrait à elle seule causer la majeure partie de l'inactivation du CYP 3A intestinal [79].

Cependant, il est difficile de trouver un seul responsable de l'action inhibitrice de jus de pamplemousse car l'interaction peut être causée par l'effet de toutes autres substances inhibitrices incorporées dans le jus, mais l'absence d'un seul composé peut réduire la puissance de l'inhibition. Ainsi, l'interaction repose certainement sur une synergie de furanocoumarines et de flavonoïdes et non pas sur l'effet d'un seul composé inhibiteur [80].

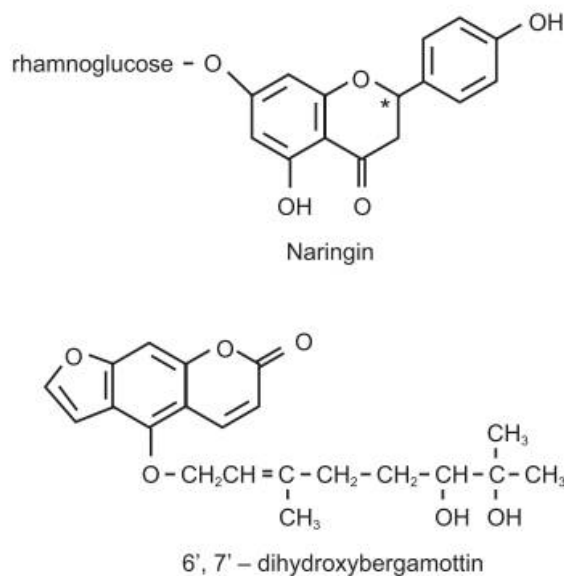


Figure 23 : Structure chimique de la naringine et de la 6',7' - dihydroxybergamottine [75].

1.1.1.2. Action sur le cytochrome P450

L'ingestion de jus de pamplemousse entraîne une diminution ciblée de l'expression du CYP3A4 et du CYP3A5 dans les entérocytes, avec une augmentation corrélative de la biodisponibilité des substances administrées. Ainsi, l'action du jus de pamplemousse se situe au niveau de la barrière intestinale. Les composés inhibiteurs contenus dans le jus de pamplemousse provoquent une inhibition suicidaire irréversible par le biais d'une dégradation intracellulaire rapide de l'enzyme intestinale CYP3A4. Ce mécanisme d'interaction, qui implique le CYP3A4, est le plus important dans l'interaction jus de pamplemousse-médicament [81].

1.1.1.3. Action sur la glycoprotéine P

Cette glycoprotéine de perméabilité (P-gp) joue le rôle d'une pompe transmembranaire en transportant de nombreux substrats du CYP 3A4 et facilite leur libération dans la lumière intestinale. Plusieurs études cliniques ont montrées que le jus de pamplemousse inhibe la P-gp en favorisant une augmentation de la biodisponibilité des médicaments substrats et exerce une action synergique avec le CYP 3A4 [82].

1.1.1.4. Action sur l'OATP

Ces transports d'anions contribuent à l'entrée des substrats dans les cellules au niveau intestinal. L'inhibition de ce transporteur protéique entraîne une légère diminution de la biodisponibilité des substances qui sont le substrat de ce transporteur [83]. Il s'agit exactement de l'effet inverse de celui mentionné ci-dessus.

1.1.2. Localisation et durée de l'effet

L'inhibition provoquée par le jus de pamplemousse est considérée comme rapide puisque l'effet apparaît dans les heures qui suivent l'ingestion de jus [84]. Les médicaments qui réagissent avec le jus de pamplemousse subissent une biotransformation au niveau de l'intestin grêle et non pas au niveau hépatique.

L'effet durable et hautement variable de l'interaction est expliqué par la nature suicidaire (irréversible) de l'inhibition enzymatique. Les données obtenues à partir des études pharmacocinétiques estiment que la régénération de l'activité de l'enzyme prend entre 48 et 72 heures [85].

1.1.3. Autres jus de fruits

Le jus d'orange amère (orange de Séville) et le jus de citron vert augmentent tous deux la biodisponibilité des médicaments associés, mais de manière moins importante que le jus de pamplemousse. Ces deux jus exerceraient une inhibition du CYP3A4 au niveau intestinal se traduisant par une diminution du métabolisme de premier passage intestinal et une augmentation de la biodisponibilité du médicament [74,86].

Généralement, les agrumes ne renferment que des biflavonoïdes alors que le jus de pamplemousse contient à la fois des biflavonoïdes et des furanocoumarines. Cette différence dans la composition de ces fruits permettrait d'expliquer en partie la raison pour laquelle les agrumes, à l'exception du jus de pamplemousse, sont responsables d'une moindre interaction avec les médicaments [87].

1.1.4. Médicaments concernés

L'intensité de l'interaction pharmacocinétique jus de pamplemousse-médicaments peut varier selon les différentes molécules d'une même classe thérapeutique. Les conséquences cliniques et la pertinence de cette interaction reposent essentiellement sur les facteurs suivants :

- La quantité de jus consommé ainsi sa fréquence.
- Le profil pharmacocinétique du médicament.
- Le polymorphisme génétique du CYP3A4.

1.1.4.1. Les principales substances touchées

➤ Les dihydropyridines :

Les dihydropyridines sont des médicaments liposolubles métabolisés par le CYP 3A4. Ils sont considérés comme les premiers médicaments pour lesquels une interaction avec le jus de pamplemousse a été identifiée. L'amlodipine peut constituer une option alternative car son métabolisme n'est pas influencé par le jus de pamplemousse (tableau IX) [76].

Tableau IX : Interactions dihydropyridine-jus de pamplemousse (D : Déconseillée, CI : Contre-indiquée, PE : Précaution d'emploi) [29].

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©			×

➤ Les statines :

Les statines sont des médicaments sous forme de prodrogues qui sont activées par une réaction d'hydrolyse au niveau de la barrière intestinale mais aussi au niveau d'autres tissus, pour donner naissance à des composés actifs inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. Ces derniers sont alors transformés par l'intermédiaire du CYP3A4 en métabolites inactifs. Les statines sont classées en trois groupes selon leur métabolisme [88]:

- Groupe 1 : les statines principalement métabolisées par le CYP3A4 telles que la lovastatine et la simvastatine.
- Groupe 2 : les statines comme la cérvastatine et l'atorvastatine pour lesquelles le métabolisme n'est pas entièrement lié au CYP3A4.
- Groupe 3 : Les statines ayant un métabolisme faisant pas intervenir le CYP3A4. Il s'agit de la fluvastatine et la pitavastatine.

Dans le cas de consommation de jus de pamplemousse, les statines du 3^{ème} groupe peuvent être considéré comme une alternative thérapeutique car le risque d'interaction est quasi-nul (tableau X).

Tableau X : Interactions statine-jus de pamplemousse (D : Déconseillée, CI : Contre-indiquée, PE : Précaution d'emploi) [29].

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

➤ Les immunosuppresseurs sélectifs :

Les immunosuppresseurs appartenant au groupe des anticorps lymphocytaires utilisés par voie injectable et ceux du groupe des inhibiteurs de la synthèse de l'ADN (mycophénolate mofétil), ne sont pas affectés par ce type d'interaction vu leurs paramètres pharmacogénétiques. Par contre immunosuppresseurs inhibiteurs des cytokines (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus) présentent un grand risque d'interaction avec le jus de pamplemousse (tableau XI) [76].

Tableau XI : Interactions immunosuppresseurs sélectifs-jus de pamplemousse (CI : Contre-indiquée) [29].

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

1.1.4.2. Interactions avec d'autres médicaments

Il y a plus de 50 médicaments différents qui ont été répertoriés pour leurs interactions avec le jus de pamplemousse [74]. Le tableau XII ci-dessous indique d'une manière non exhaustive les conclusions des études qui ont été menées concernant une partie des interactions médicaments-jus de pamplemousse [76,82,87].

Tableau XII : Récapitulatif des interactions entre des médicaments de différentes classes thérapeutiques et le jus de pamplemousse (PE : précautions d'emplois, D : déconseillés, CI : contre indications) [29].

DCI	Spécialités	Interactions			Risques
		PE	D	CI	
CARDIOLOGIE					
Aliskiren	RASILEZ®	x			Diminution de l'efficacité
Amiodarone	CORDARONE®			x	Torsades de pointe
Carvédilol	KREDEX®	x			
Céliprolol	CELECTOL®		x		
Clopidogrel	PLAVIX®	x			Activité plaquettaire atténuée
Diltiazem	BI TILDIEM®	x			
Disopyramide	RYTHMODAN®	x			Trouble du rythme (torsades de pointe)
Digoxine	DIGOXINE NATIVELLE®	x			Diminution des concentrations plasmatiques (OATP) ??
Losartan	COZAAR® FORTZAAR® HYZAAR	x			Hypotension+ tachycardie
Quinidine	QUINIMAX®	x			
Vérapamil	ISOPTINE® TARKA®		x		Hypotension
Warfarine	COUMARINE®	x			Hémorragie
Ivradabine	PROCORALAN®		x		
ALLERGOLOGIE					
Astemizole			x		Torsades de pointe
Ebastine	KESTIN®	x			Effets sédatifs et atropiniques
Féxofénadine	TELFEST®	x			Féxofénadine : diminution de l'effet thérapeutique
Loratadine	CLARITYNE®		x		Effets sédatifs et atropiniques
Terfénadine			x		Torsades de pointe, cardiotoxique

NEUROLOGIE-PSYCHIATRIE					
Buspirone	BUSPAR®			x	Faiblesse Nausées Somnolence
Carmabazépine	TEGRETOL®		x		Ataxie
Clomipramine	ANAFRANIL®		x		Trouble de la conduction Signes anticholinergiques
Ergotamine	GYNERGENE®		x		Ergotisme
Fluoxétine	PROZAC®	x			Syndrome sérotoninergique
Fluvoxamine	FLOXYFRAL®	x			Troubles gastro- intestinaux, cardiaques, Somnolence
Méthadone	METHADONE®	x			
Morphine		x			Augmentation de la biodisponibilité chez le rat
Midazolam	BUCCOLAM® HYPNOVEL®	x			Sédation excessive
Triazolam		x			
Diazépam	VALLIUM®	x			
Pimozide	ORAP®		x		Troubles du rythme ventriculaire
Sertraline	ZOLOFT®	x			
Zopiclone	IMOVANE®	x			Somnolence
Dextrométhorpha-ne	HUMEX®			x	

ANTI-DIABETIQUES					
Repaglinide	NOVONORM®	x			Hypoglycémie
ANOREXIGENE					
Sibutramine	SIBUTRAL®	x			Hausse de la pression artérielle, tachycardie
GASTRO-ENTEROLOGIE					
Cisapride	PREPULSID®		x		Torsades de pointe
Oméprazole	MOPRAL®	x			

UROLOGIE					
Sildénafil	VIAGRA®	x			Hypotension artérielle, infarctus du myocarde
Tadalafil	CIALIS®	x			
Vardénafil	LEVITRA®		x		

HORMONES					
Ethinylestradiol		x			
Progestérone		x			
Cortisol		x			Dysfonctionnement de l'activité minéralocorticoïde
Méthylprednisolone	MEDROL®	x			
ANTI-INFECTIEUX					
Erythromycine		x			
Clarithromycine		x			
Itraconazole	SPORANOX®	x			Baisse de sa biodisponibilité, échec thérapeutique
Kétoconazole	NIZORAL®	x			
Artemether	RIAMET®	x			
Saquinavir	INVIRASE®	x			
Ritonavir	KALETRA®	x			
Nelfinavir	VIRACEPT®	x			

1.2. Les crucifères :

Les crucifères est une famille, actuellement appelée brassicacée, qui regroupent des légumes comme les choux, choux de Bruxelles, choux-fleurs, ainsi que navets, épinards, brocolis. Les cellules de ces végétaux renferment des glucosinolates qui, par hydrolyse, donnent naissance à de nombreux composés comme des indoles, des isothiocyanates et des nitriles.

Les indoles et les dérivés indoliques contenus dans les choux sont à l'origine du phénomène de l'induction enzymatique. Ils stimulent l'activité des enzymes hépatiques responsable des oxydations, des hydroxylations et des glucuronoconjuguaisons [89].

L'hydrolyse de la glucobrassicine, qui une glucosinolate majeure, donne naissance à 3 composés dont l'indole-3-carbinol joue le rôle d'un agoniste du récepteur nucléaire Ah (AhR). Les légumes crucifères induisent donc le CYP 1A au niveau intestinal et hépatique, ce qui peut modifier le métabolisme de ses substrats (tableau XIII). Cette interaction peut devenir significative d'un point de vue clinique lorsque la consommation des crucifères est de plus en plus fréquente et massive [87].

Tableau XIII : Récapitulatif des interactions médicaments – crucifères [29].

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

1.3. L'Ail :

En effet, plusieurs études in vivo démontrent que l'ail (*Allium sativum*) entraîne, à des degrés divers, une inhibition des CYP2C9, 2C19, 2E1 et une induction du CYP3A4 [90]. Cependant, il semblerait que l'ail et ses constituants comme l'allicine n'affectent les CYP P450 précités que modérément, les conséquences cliniques étant minimales [91].

Les interactions pharmacocinétiques identifiées entre l'ail et le CYP :

- Pour les inhibiteurs de protéase : l'usage prolongé de l'ail réduit significativement les concentrations plasmatiques du saquinavir [92], alors que la prise sur une période courte de ce condiment ne change pas d'une manière considérable la pharmacocinétique du ritonavir [93]. D'autre part, Le principal mécanisme d'interaction entre l'ail et le saquinavir est l'induction du CYP3A4, le même phénomène est également envisageable pour la P-gp. Il est donc déconseillé de consommer ce condiment en cours de traitement par des inhibiteurs de protéase.
- Pour certains anticancéreux : jusqu'à l'heure actuelle, il n'existe pas des études cliniques qui démontrent pratiquement une telle interaction. Mais de point de vue théorique, il est possible que les concentrations plasmatiques de certains anticancéreux soient diminuées par l'effet de l'induction des CYP3A4.
- Pour l'isoniazide : l'interaction avec l'ail est non dépendante du CYP. Ce médicament est inhibé par l'ail au niveau de l'absorption intestinale [87].

1.4. Autres fruits, légumes ou condiments :

Le tableau ci-dessous présente une liste non exhaustive des principales interactions médicament-aliment faisant intervenir les interactions les CYPs.

Tableau XIV : Récapitulatif des interactions médicaments - végétaux alimentaires [29].

Plantes		Molécules et/ou Médicaments concernées	Type d'interaction enzymatique	Cytochromes P450 impliqués
Nom français	Nom latin			
Aneth	<i>Anethum graveolens L.</i>	Caféine	Inhibition	1A2
Carotte	<i>Daucus carota L.</i>	Caféine	inhibition	1A2
Céleri (graines, racines, tiges)	<i>Apium graveolens L.</i>	Caféine	inhibition	1A2
Cresson (feuilles)	<i>Nasturtium officinale R.</i>	Paracétamol	Inhibition	2E1
Grenadier (fruit et/ou jus)	<i>Punica granatum L.</i>	Warfarine	Inhibition	inconnu
Panais (condiment)	<i>Pastinaca sativa L.</i>	Caféine	inhibition	1A2
Persil	<i>Petroselinum crispum Mill.</i>	Caféine	inhibition	1A2
Poivrier noir (baies)	<i>Piper nigrum L.</i>	Phénytoïne	inhibition	inconnu
		Propranolol Théophylline	inhibition	1A2 et 2D6
Poivrier long (baies)	<i>Piper longum L.</i>	Phénytoïne	Inhibition	inconnu
		Propranolol Théophylline	inhibition	1A2 et 2D6

2. Interactions médicaments - plantes médicinales

Ces dernières années, les études cliniques se sont multipliées afin d'évaluer l'impact des plantes médicinales et leurs composés endogènes sur l'efficacité des médicaments. Cette approche est nécessaire pour déterminer avec exactitude le potentiel d'interaction de ces plantes, mais il existe encore un manque de données pour certaines d'autres.

2.1. Le millepertuis :

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) de la famille des Hypéricacées est une plante inscrite à la pharmacopée européenne. Il est utilisé pour ses propriétés antidépressives légères, adoucissantes, antiprurigineuses, anti-inflammatoires et antioxydantes [94].

2.1.1. Mécanisme d'action de l'interaction médicament-millepertuis

Par induction enzymatique, le millepertuis entre en interaction avec un très grand nombre de médicaments, ainsi plus de 70 substances ont été répertoriées comme pouvant interagir avec le millepertuis. Les extraits de millepertuis entraînent une diminution de la concentration plasmatique des médicaments, Ce qui conduit le plus souvent à une diminution de leur effet thérapeutique [95].

2.1.1.1. Composés responsables de l'effet du millepertuis

Le millepertuis contient de nombreux composés :

- Dérivés du phloroglucinol : hyperforine et dérivés
- Naphtodianthrones : hypéricine et dérivés
- Huiles essentielles : hydrocarbures terpéniques, ...
- Flavonoïdes : hypéroside, rutoside, quercitroside, biflavones, ...
- Procyanidines : catéchol et dérivés
- Xanthones

Le phénomène d'induction du millepertuis est associé principalement à l'hyperforine (Figure 24) qui permet de réduire l'expression de la glycoprotéine P et d'accélérer le processus de synthèse de certains cytochromes hépatiques.

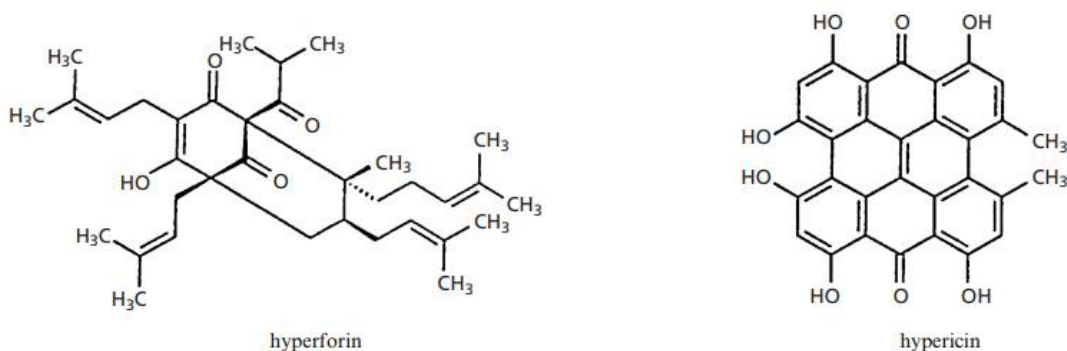


Figure 24 : Structure chimique de l'hyperforine et de l'hypéricine [96].

Dans le cadre des études in vitro, les chercheurs ont testé l'effet de divers extraits de millepertuis sur l'expression des ARN du CYP 3A4 ainsi que sur le PXR (Pregnane X Receptor). Ils ont prouvé que l'hyperforine qui est un ligand présentant une très grande affinité pour le récepteur nucléaire PXR, induit l'expression du CYP3A4 et par conséquent la métabolisation des principes actifs augmente [97]. En plus de l'hyperforine, d'autres constituants du millepertuis comme l'hypéricine et la quercétine sont capables de générer une induction de l'expression intestinale des P-gp et de l'activité d'autres CYPs [98].

2.1.1.2. Action sur le cytochrome P450

- CYP3A4 hépatique et intestinal :

Plusieurs résultats d'études ont montré que le millepertuis induit le CYP3A4. Par exemple, l'étude menée par Dresser et al. (2003) démontre que la prise du millepertuis entraîne une diminution de 55 % de la biodisponibilité du midazolam et une augmentation de près de 50 % de sa clairance systémique. En effet, le midazolam n'est pas un substrat du transporteur membranaire P-gp, il est complètement métabolisé par le CYP3A4. Ces variations sont en conséquence liées à une augmentation de l'activité du CYP3A4 au niveau intestinal et hépatique [99].

- Autres cytochromes :

La prise du millepertuis provoque des modifications importantes dans la pharmacocinétique de la rosiglitazone qui un médicament métabolisé essentiellement par CYP2C8, ces changements de métabolisme correspondent à une induction de l'activité du CYP2C8 [100].

Dans certaines études impliquant les médicaments métabolisés principalement par le CYP1A2 (théophylline) ou CYP2C9 (warfarine), les chercheurs ont mis en évidence des modifications significative de la pharmacocinétique de ces médicaments par un potentiel inducteur [101].

2.1.1.3. Action sur la glycoprotéine P

Le millepertuis exerce un effet important sur l'activité de la glycoprotéine-P intestinale. On observe une légère inhibition survenant au début de la prise de millepertuis, puis une puissante et longue induction. L'hyperforine joue ainsi un grand rôle dans le processus d'induction des P-gp [102].

2.1.2. Délai et durée de l'effet

Les travaux qui ont été portés sur la durée et la persistance de l'effet du millepertuis sur CYP3A4, ont révélé que l'activité du CYP3A4 redevient normale au bout de 7 jours après 2 semaines de consommation de millepertuis et que ce changement d'activité par induction se maintient pendant plus de 14 jours après l'arrêt de la prise chez certains patients [103,104].

2.1.3. Médicaments concernés

Selon plusieurs autorités de santé (comme l'ANSM, l'OMS ou l'EMA), Le millepertuis interagit avec un très grand nombre de médicaments et de plantes. Il existe plus de 70 classes de substances identifiées comme ayant une interaction avec le millepertuis (tableau XV). La prise concomitante de cette plante avec les médicaments est susceptible d'entraîner une diminution de leur efficacité. D'autre part, l'interruption brutale de la consommation de la plante peut aggraver la toxicité de certains médicaments.

Tableau XV : Récapitulatif des interactions médicaments – millepertuis [29].

Classes pharmacologiques & DCI	Cytochromes P450 impliqués ou autres	Types d'interactions Conséquences cliniques
Agents thyroïdiens	-	Elévation de la TSH
Alprazolam	3A4	-
Amitriptyline	2C19	Diminution, pas de conséquence clinique
Anesthésiques	-	Prolongation des effets de l'anesthésie (arrêter la prise de millepertuis deux semaines avant toute anesthésie).
Anti-convulsivants	3A4	Diminution de la concentration, Pas de conséquences cliniques Sauf : Gabapentine et Vigabatrin, Contre-indication
Atorvastatine	3A4	diminution
AVK	-	Diminution des concentrations plasmatiques, (Contrôler l'INR et

		adapter les posologies), contre-indication
Benzodiazépines (alprazolam, midazolam)	3A4	Diminution de taux de médicament. Sauf : lorazépam, oxazépam, temazépam, alternative si consommation de millepertuis.
Caféine	1A2	Sans conséquence clinique même si augmentation de la concentration en caféine.
Carbamazépine	3A4	Une légère diminution de sa concentration sur une prise initiale. Association déconseillée
Ciclosporine	3A4 et P- gp intestinale	Diminution de concentration, Risque de rejet de greffe (dosage et adaptation des posologies)
Cortisol	3A4	Diminution
Désogestrel	3A4	Diminution, risque de survenue d'une grossesse non désirée. Contre-indication.
Digoxine	P-gp intestinale	Diminution de l'absorption intestinale de la digoxine (dosage de la digoxinémie et adaptation des posologies). Contre-indication.
Eplérénone	3A4	Diminution de concentration. Pas de conséquence clinique. Association déconseillée
Estro-progestatifs contraceptifs	3A4	Diminution du taux sanguin. Risque de grossesse non désirée (utiliser un autre moyen

		de contraception durant toute la période de l'exposition). Contre-indication.
Fexofénadine	P-gp	Nécessité d'autres études
Imatinib	3A4	-
Inhibiteurs calciques	Tous métabolisés par 3A4	Nécessité d'autres études
Inhibiteurs de la protéase	3A4	L'effet inducteur du millepertuis provoque une diminution sur la concentration plasmatique, avec un risque d'apparition de résistances au médicament
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse	3A4	Diminution. Risque d'apparition de résistances.
Indinavir	3A4	Diminution
Ivabradine	3A4	Diminution
Méthadone	3A4	Diminution
Midazolam	3A4	Diminution
Névirapine	inconnu	-
Nifédipine	3A4	Diminution
Norethindrone	3A4	Diminution. Risque de grossesse non désirée. Contre-indication
Oméprazole	3A4, 2C19	Diminution
Opiacés	Tous métabolisés par le CYP3A4	Diminution (éviter la consommation de millepertuis)

Progestatifs contraceptifs	3A4	Diminution de l'effet du progestatif sauf pour les injections de progestatifs (alternative possible). Risque de grossesse non désirée (utiliser un autre moyen de contraception pendant la durée de l'exposition)
Simvastatine	3A4	Diminution
Sirolimus	3A4	Diminution Contre-indication
Sumatriptan	inconnu	Augmentation
Tacrolimus	3A4, P-gP	Diminution Contre-indication
Télithromycine	inconnu	Diminution Association déconseillée
Tramadol	inconnu	Augmentation
Théophylline	2E1, 1A2	Diminution de concentration (doser la théophyllinémie et ajuster la posologie si arrêt de prise).
Vérapamil	3A4	Diminution
Voriconazole	3A4,2C19, P-gp	Augmentation de l'absorption au début de l'exposition, puis diminution lors d'une prise prolongée
Warfarine	2C9	Diminution de l'effet de warfarine (Contrôler l'INR et adapter les posologies)

2.2. L'Echinacée pourpre :

L'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) fait partie de la liste des plantes médicinales, mais elle n'est pas inscrite dans la pharmacopée européenne. Elle est utilisée comme stimulateur du système immunitaire, ainsi que dans la prévention et le traitement des infections respiratoires et du rhume [87].

Nombreux sont les cytochromes influencés par les extraits de l'Echinacée pourpre. Les effets de cette plante sur les CYP 1A2, 2D6, 2C9 et 2C19 sont évalués par des études cliniques qui ont été amenés sur des volontaires sains, les résultats de l'étude n'ont pas montrés aucunes modifications significatives pour les CYP 2D6, 2C9 et 2C19, mais par contre le CYP 1A2 a subi une inhibition d'activité entraînant une augmentation des concentration plasmatiques des médicaments métabolisés par de cytochromes comme la clozapine, l'olanzapine et la tacrine [105,106].

Par ailleurs, une étude clinique utilisant une substance témoins du CYP3A4 (midazolam) montre que certains extraits d'*E. purpurea* inhibent de façon modeste l'expression de ce CYP, alors que d'autres essais ont mis en évidence une modulation sélective provoquée par cette plante en induisant l'activité du CYP3A hépatique et inhibant le CYP3A intestinal. Théoriquement, l'Echinacée peut ainsi modifier les concentrations plasmatiques des substrats du CYP3A4 tels que la cyclosporine, le diltiazem, l'indinavir ... [106]

2.3. L'Eleuthérocoque :

L'*Eleutherococcus senticosus* est une plante inscrite dans la pharmacopée européenne. Elle est principalement indiquée dans les états de fatigue passagers, avec possibilité d'utilisation en cas de rhume et dans des infections respiratoires.

D'après plusieurs études qui ont été amenées sur des volontaires sains en utilisant la dextrométorphane comme substance témoins de CYP2D6 et l'alprazolam pour le CYP3A4, les résultats ne démontrent aucunes interactions pharmacocinétiques entre les composés d'Eleuthérocoque (Éleuthérosides) et ces cytochromes. Par contre l'activité des CYP1A2 et 2C9 est inhibé par l'effet de cette plante, ce qui fait que les concentrations plasmatiques des médicaments métabolisés par ces enzymes tels que la clozapine, l'imipramine, l'halopéridol, la théophylline, le vérapamil, le diazépam ... peuvent augmentées [107,108].

Il a été constaté que l'activité de la glycoprotéine P est aussi inhibée par *E. senticosus*, ce qui peut influencer les taux sanguins de la digoxine [109].

2.4. Le Ginkgo :

Les feuilles du *Ginkgo biloba* sont inscrites dans la pharmacopée européenne pour ses propriétés veinotoniques et vasculoprotecteurs. Elles sont indiquées en cas de troubles vasculaires et pour améliorer les fonctions cognitives. Les extraits du ginkgo tels que les bilobalides (sesquiterpènes), les ginkgolides (diterpènes) et les dérivés du quercétol (hétérosides), provoquent des modifications importantes dans la pharmacocinétique de plusieurs médicaments :

- Effets sur les CYPs :

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* montrent que le CYP2C19 subit des inductions de métabolisme par le ginkgo. Cet effet a été constaté pour l'oméprazole qui est un inhibiteur de la pompe à protons, il se produit une diminution de la concentration plasmatique de ce médicament [110]. Ce même phénomène peut être observé pour la phénytoïne, mais dans le cas des autres antiépileptiques comme le valproate de Na, le mécanisme le plus probable de l'interaction serait que la ginkgotoxine (neurotoxine) des grains de ginkgo entraîne une diminution des taux de GABA qui est à l'origine des convulsions et donc par conséquent la diminution de l'efficacité des antiépileptiques [111].

D'autre part, les résultats des études *in vitro* relatives à l'effet du Ginkgo sur le CYP3A4 sont contradictoires, certains montrent un effet inducteur ou inhibiteur, d'autres ne présentent aucun effet. Pour les inhibiteurs calciques (médicaments métabolisés par le CYP3A4), plusieurs études cliniques montrent que la concentration du diltiazem et de nifédipine augmente après ajout de ginkgo, par contre une diminution de concentration a été observée pour la nicardipine [112,113]. Concernant le cas du midazolam (benzodiazépine), les résultats des expériences réalisées sont contradictoires car ils montrent en même temps l'induction et l'inhibition [114].

- Effets sur la P-gp :

Des études récemment menées révèlent une éventuelle inhibition de la glycoprotéine P, qui pourrait modifier les concentrations de certains médicaments [115].

2.5. Le Ginseng :

Les principales espèces de ginsengs sont le *Panax ginseng* CA Meyer (Ginseng asiatique) et le *Panax quinquefolius* (Ginseng américain), elles sont utilisées traditionnellement pour traiter les états de fatigue passagère. De nombreuses études *in vitro* démontrent que les composés de *Panax* surtout les ginsénosides interfèrent avec les cytochromes P450. En effet, cette plante semble avoir un effet inhibiteur sur le CYP1A2 et le CYP3A4 sans oublier leur influence sur l'activité des P-gp [116,117].

Plusieurs médicaments sont concernés par l'interaction pharmacocinétique avec le ginseng tel que :

- La warfarine : les résultats d'une étude sur des volontaires sains avaient montrés une chute significative de l'INR au bout de deux semaines de prise de ginseng, et une baisse de l'ASC et du pic plasmatique de la warfarine, ce qui signifie la diminution de l'effet de l'anticoagulant. Le mécanisme probable de cette interaction est que les ginsénosides sont capables de renforcer l'activité du CYP2C9 [118].
- L'insuline et les antidiabétiques oraux : pour lesquels un risque de majoration des effets hypoglycémiant a été observé [119].
- L'imatinib : l'augmentation de l'hépatotoxicité est justifiée à la fois par un mécanisme pharmacodynamique par addition d'effet hépatotoxique ou par un mécanisme pharmacocinétique reposant sur un pouvoir inhibiteur du CYP3A4 [87].

2.6. L'Harpagophytum :

La racine tubérisée de l'*Harpagophytum procumbens* fait l'objet d'une monographie dans la pharmacopée européenne. Elle est traditionnellement utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires et antalgiques en tant que traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses. La plupart des études pharmacocinétiques sont consacrées à l'harpagoside (monoterpènes), car il est considéré comme le composé le plus actif de point de vue pharmacologique.

Les métabolites de l'Harpagophytum possèdent un pouvoir inhibiteur sur les isoenzymes 3A4, 2C8, 2C9 et 2C19 de cytochrome P-450. Une augmentation des concentrations et des effets des médicaments métabolisés par ces CYPs est ainsi constaté. Concernant la glycoprotéine-P, les flavonoïdes peuvent moduler leur activité, il a été observé une diminution de l'activité des antiarythmiques suite à la réduction de leur absorption [87,120].

2.7. Le réglisse :

La racine de *Glycyrrhiza glabra* est inscrite dans la pharmacopée européenne pour ses utilisations par voie orale en cas de troubles digestifs et dans le traitement symptomatique de la toux, et par voie locale comme antalgique dans les affections de la cavité buccale [87].

La consommation prolongée d'extraits de réglisse qui renferment plusieurs composés et métabolites secondaires provoque une induction de manière significative sur les isoenzymes 3A4, 1A2 et 2C9 du cytochrome P450. Il semble que la glycyrrhizine (acide glycyrrhizique) soit la molécule responsable de cet effet [121].

2.8. Autres plantes :

Le tableau ci-dessous récapitule, d'une manière non exhaustive, les diverses autres interactions entre les plantes médicinales et les médicaments dépendantes des CYP450.

Tableau XVI : Récapitulatif des interactions médicaments – plantes médicinales [29].

Plantes		Molécules médicamenteuses concernées	Type d'interaction enzymatique	Cytochromes P450 impliqués
Nom français	Nom latin			
Armoise	<i>Artemisia annua</i>	oméprazole	induction	2C19
Caféiers	<i>Coffea arabica</i> et <i>Coffea canephora</i>	clozapine théophylline	inhibition	1A2
Coptis	<i>Coptis chinensis</i>	ciclosporine	inhibition	3A4
Epine-vinette	<i>Berberis Vulgaris</i>	ciclosporine	inhibition	3A4
Eucalyptus	<i>Eucalyptus globulus</i>	amidopyrine	induction	inconnu
Guarana	<i>Paulina cupana</i>	clozapine	inhibition	1A2
Hydraste du Canada	<i>Hydrastis Canadensis</i>	ciclosporine	inhibition	3A4
Kolatie	<i>Cola nitida</i>	clozapine	inhibition	1A2
Mahonia à feuilles de houx	<i>Mahonia aquifolium</i>	ciclosporine	inhibition	3A4
Maté	<i>Ilex paraguariensis</i>	clozapine	inhibition	1A2
Théier	<i>Camellia sinensis</i>	clozapine	inhibition	1A2

3. Interactions médicaments - produits psycho-addictifs

3.1. L'alcool :

3.1.1. Généralités :

L'alcool, ou éthanol, est un xénobiotique de petite taille qui est principalement absorbé au niveau de l'intestin grêle et distribué rapidement vers les organes vascularisés. La grande partie de l'alcool (90%) est métabolisé au niveau hépatique afin de faciliter leur élimination, l'oxydation de l'éthanol peut être réalisée par quatre voies enzymatiques différentes selon la quantité de l'alcool ingérées (figure 25) [29,122]:

- La voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) lié au NAD^+ , c'est la voie enzymatique principale.
- La voie microsomale d'oxydation de l'éthanol par le cytochrome P450 situé dans le réticulum endoplasmique et contrôlé par le MEOS (Microsomal Ethanol Oxidizing System).
- La voie de la catalase située dans les peroxysomes, elle s'agit d'une voie accessoire.
- La voie des radicaux libres récemment découverte et elle est encore peu connu.

Ces différentes voies sont capables de convertir l'éthanol en acétaldéhyde, qui est une molécule toxique pour l'organisme. Elle est rapidement transformée et métabolisée par l'acétaldéhyde déshydrogénase (ALDH) en acétate qui quitte par la suite le foie pour être converti en acétyl-CoA dans d'autres tissus tels que le rein ou le tissu adipeux (figure 25) [122].

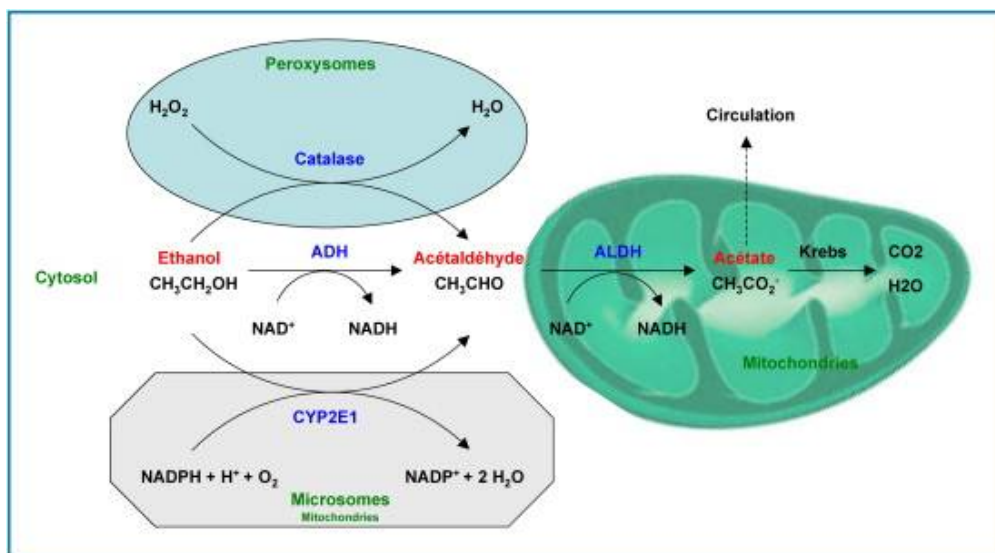


Figure 25 : Métabolisme hépatique de l'alcool [123].

3.1.2. Métabolisme de l'alcool par les CYPs :

Le CYP2E1 est la principale isoenzyme impliquée dans la voie d'oxydation microsomale de l'éthanol. Sa constante de Michaelis est particulièrement élevée pour l'éthanol (10 mM) par rapport à celle de l'ADH (< 0,5 mM). La contribution de l'ADH dans l'oxydation de l'éthanol est prédominante pour des concentrations inférieures à 10 mM. Cependant, au-delà de ces niveaux, la contribution du CYP2E1 augmente de 30% pour une concentration de 10 mM, et à 60% pour une concentration de 60 mM [124]. Il existe d'autres isoenzymes de CYP450 qui interviennent dans le métabolisme de l'éthanol avec un moindre degré, une étude menée par Salmela et al. a montré une contribution des CYP1A2 et CYP3A4 dans le métabolisme microsomal de l'éthanol, mais l'importance de leur activités est moindre par rapport au CYP2E1 [125]. Tous ces CYPs précités sont impliqués dans le métabolisme oxydatif de plusieurs médicaments mais à des degrés différents, d'où l'importance de l'alcool dans les interactions médicamenteuses.

3.1.3. Interactions médicaments-alcool rencontrées avec les CYP P450 :

Puisque l'alcool et les médicaments peuvent partager la même voie métabolique, des interactions médicamenteuses avec l'alcool sont donc susceptibles de se produire. L'impact de l'éthylisme sur le métabolisme des médicaments dépend de plusieurs facteurs, dont les plus importants sont la durée et l'étendue de l'imprégnation éthylique.

Les interactions entre l'alcool et les médicaments se déroulent en deux volets :

- Premier volet : les médicaments provoquent un effet de ralentissement du métabolisme de l'alcool, et donc une augmentation de toxicité de l'alcool par accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme. Ce phénomène correspond à l'effet antabuse qui ne dépend pas de l'activité des CYP450.
- Deuxième volet : Selon la façon de la prise, l'alcool peut entraîner un ralentissement ou une augmentation du métabolisme des médicaments par les CYP2E1 en fonction qu'il s'agit d'un alcoolisme aigu ou chronique.

3.1.3.1. Inhibition du CYP2E1 :

Lors d'une ingestion aiguë, l'alcool inhibe le métabolisme des médicaments par le

CYP2E1. L'interaction est due à une compétition des substrats (alcool et médicament) pour la même voie d'oxydation. Ce phénomène de compétition entre l'alcool et les médicaments pour le système MEOS entraîne une accumulation de certains principes actifs dans l'organisme et par conséquent une augmentation de leur biodisponibilité. Ainsi, l'effet pharmacologique est potentialisé et le risque de survenu d'effets toxiques est augmenté. Cependant, cette inhibition pourrait avoir des conséquences favorables sur la pharmacocinétique de certains médicaments ayant des métabolites toxiques [124].

3.1.3.2. Induction du CYP2E1 :

La consommation chronique d'éthanol entraîne une induction des enzymes intervenant dans le métabolisme des médicaments, en particulier le CYP2E1. L'apparition du phénomène d'induction est progressive, il atteint son maximum au bout de 10 à 15 jours. La même chose est constatée au moment de l'arrêt de la consommation de l'alcool, l'effet inducteur diminue progressivement jusqu'à sa disparition. De ce fait, l'efficacité de certains médicaments métabolisés par ce cytochrome diminue et la réponse thérapeutique devienne plus limitée à cause du mécanisme de tolérance chez l'alcoolique chronique [124].

3.1.3.3. Récapitulatif des interactions médicaments-alcool rencontrées :

Le tableau ci-dessous présente un résumé sur les interactions médicament-alcool rencontrées avec les CYPs en fonction du type d'alcoolisme (aigu ou chronique).

Tableau XVII : Récapitulatif des interactions médicaments – alcool selon la nature de prise [29].

Classes pharmacologiques ou principes actifs	Effet de l'alcool
Anticholinestérasiques	PC : effet diminué
Antidépresseurs divers	PA : Effet augmenté avec risque de surdosage
Antidépresseurs tricycliques	PA : effet augmenté avec risque de surdosage. PC : diminution de l'effet.
Antiépileptiques	PA : Effet augmenté avec risque de surdosage. PC : Diminution de l'effet avec risque de déclenchement de crises épileptiques.

Anticoagulants oraux	PA : effet coagulant augmenté avec risque d'apparition de thromboses. PC : effet anticoagulant diminué avec risque d'apparition d'hémorragies.
Antihistaminiques H1 première génération	PA : Effet augmenté de la dépression centrale par inhibition enzymatique
Antimitotiques	PA : effet augmenté avec majoration de l'hépatotoxicité
Antituberculeux	PA : Augmentation des effets neurologiques
Barbituriques	PA : effet augmenté avec majoration du risque de dépression respiratoire
Benzodiazépines	PA : effet augmenté avec risque de dépression respiratoire par surdosage
Digoxine	PA : effet augmenté
Ethambutol	PA : effet augmenté avec risque de surdosage
Isoniazide	PA : effet antabuse + hépatotoxicité PC : effet diminué
Méprobamate	PC : effet diminué
Métformine	PA : Risque accru d'acidose lactique
Méthadone	PA : Effet augmenté avec risque de dépression respiratoire PC : Effet diminué
Neuroleptique	PA : effet augmenté avec majoration des effets sédatifs, et diminution des capacités psychomotrices
Nifédipine	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	PC : effet diminué
Sotalol	PC : Effet diminué
Stéroïdes	PA : effet augmenté
Sulfamides hypoglycémiant	PA : potentialisation de l'effet hypoglycémiant PC : diminution de l'effet hypoglycémiant
Théophylline	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

3.2. Le tabac :

3.2.1. Généralités :

En plus de son pouvoir cancérigène, la fumée de tabac, par ses nombreux composants, entraîne des modifications pharmacocinétiques et parfois pharmacodynamiques sur le métabolisme et l'effet des médicaments chez les fumeurs. L'effet du tabagisme a été évalué pour environ 60 médicaments. Actuellement, ce sujet est largement étudié et les mécanismes mis en jeu sont mieux connus.

Les variations de l'efficacité et de la toxicité des médicaments sont de nature très diverse. La majorité des interactions médicamenteuses rencontrés avec le tabac sont d'ordre pharmacocinétique et dues à l'induction des cytochromes P450 hépatiques. En cas de prise de plus de 20 cigarettes par jour, des effets cliniquement significatifs peuvent être attendus [126].

3.2.2. Les composants de la fumée de cigarette et variabilités pharmacocinétique :

Certaines des substances contenues dans la fumée de tabac sont absorbées dans la circulation sanguine et le foie, elles sont susceptibles d'interagir avec les enzymes responsables du métabolisme des médicaments.

La fumée de cigarette est composée à :

- 95% d'une phase gazeuse comportant 500 composés (monoxyde de carbone, dioxyde de carbone, acide cyanhydrique, oxydes nitriques, benzène et ammoniac, etc.)
- 5% d'une phase particulaire contenant plus de 3 500 composés de nature hydrosolubles (nicotine et autres alcaloïdes) et liposolubles (substances pro-carcinogènes, hydrocarbures aromatiques polycycliques, N-nitrosamines, amines aromatiques, des métaux lourds).

3.2.2.1. Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) :

Ils correspondent notamment au benzopyrène, anthracène et phénanthrène, qui agissent sur l'activité de certains cytochromes par induction enzymatique tels que le CYP1A1, 1A2 et 2E1, ainsi que sur certaines glucuronosyl-transférases en se fixant sur le récepteur nucléaire AhR. Par ailleurs, les HAP peuvent entraîner soit une augmentation du métabolisme des médicaments en favorisant leur élimination par glucuroconjugaison ou bien une production de substances cancérogènes via la modification de l'activité des hydroxycarbone hydroxylase [127].

3.2.2.2. La nicotine :

La nicotine est un alcaloïde responsable en partie de la dépendance tabagique. Elle est principalement métabolisée en cotinine au niveau hépatique par le CYP2A6. Il faut noter que ce métabolisme est auto-inductible. Il a également été démontré chez le rat un effet inducteur de la nicotine sur les cytochromes 2A1, 2A2, 2B1 et 2B2 [127]. En revanche, les modifications pharmacocinétiques liées à la nicotine semblent être relativement mineures par rapport à ses effets pharmacodynamiques.

3.2.2.3. L'oxyde de carbone :

Le monoxyde de carbone est bien connu par sa grande affinité à l'hémoglobine par rapport à l'oxygène, ce qui aboutit à une hypoxie tissulaire que l'organisme compense par une augmentation des globules rouges. Il a aussi la capacité de se combiner avec les cytochromes oxydases, la myoglobine et les enzymes mitochondriales du muscle.

L'inhibition des cytochromes par l'oxyde de carbone est un effet dose-dépendant, sélectif et direct. Une étude *in vitro* a montrée que des concentrations élevées en monoxyde de carbone provoque un effet inhibiteur sur le cytochrome 2D6 [127].

3.2.2.4. Les métaux lourds :

Le tabac contient des traces de plusieurs métaux lourds tels que le cadmium, le nickel, le plomb, le chrome, le bismuth et l'arsenic. Le cadmium été le plus étudié. Il possède un pouvoir inhibiteur sur le cytochrome 2E1, mais n'a aucun effet sur le CYP3A4 [127].

3.2.2.5. Les cyanures :

Les réactions de biotransformation des médicaments semblent être faiblement affectées par la présence des cyanures.

3.2.3. Interactions médicamenteuses et tabac :

Le tabagisme présente un impact significatif sur la biodisponibilité des médicaments. Ses effets sont très divers, mais on peut dire que le phénomène principal et prédominant de la fumée de tabac, source d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques, est l'effet inducteur des HAP sur les CYP1A1, 1A2, et 2E1, qui accélèrent le métabolisme hépatique et diminuent l'efficacité des médicaments, ou plus exceptionnellement produisent des substances cancérigènes et toxiques [29].

De nombreuses classes de médicaments sont modifiés dans leur activité. Cependant, pour certaines d'entre elles, il est indispensable d'ajuster les posologies ou les fréquences d'administration, notamment lorsque la marge thérapeutique est étroite.

Sur le tableau ci-dessous sont représentées les molécules pour lesquelles des études ont démontré l'existence d'interactions d'ordre pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique.

Tableau XVIII : Interactions médicamenteuses et tabac [127].

Molécule	Cytochrome	Pharmacocinétique	Pharmacodynamique	Conduite thérapeutique
alcool	2E1	X	X	
anticoagulants				
warfarine		X		
héparine		X		
antalgiques				
dextropropoxifène		X	X	Δ
pentazocine		X	X	Δ
paracétamol	2E1	X	X	Δ
codéine	glucuronidation	X	X	Δ
lidocaïne		X	X	Δ
antiulcéreux			X	Δ, durée
caféine	1A2			
cardiovasculaire			X	
antiarythmique :				
quinidine				
bêtabloquants	1A-2C-2E	X		±
œstradiol	hydroxylation		X	
éthyniloœstradiol				
flécainide		X		Δ
furosémide				
glucostéroïdes	non			Δ
insulines		X		Δ
psychotropes				
antidépresseurs				
tricycliques	1A2	X	X	
IRSS : fluvoxamine	1A2	X		
benzodiazépines		X	X	
neuroleptiques				
chlorpromazine	1A2, 2D6	X	X	
clozapine	1A2, 2D6	X	X	
halopéridol	1A2	X	X	
olanzapine	1A2	X	X	
rispéridone	1A2, 2D6	X	X	
tacrine	1A2	X		
théophylline	1A2	X		Δ

Δ = Adaptation de la posologie.

3.3. La caféine :

3.3.1. Généralités :

La caféine est un alcaloïde de la famille des méthylxanthines. Elle est présente dans les grains, les feuilles et les fruits de différentes plantes. De même, elle est présente dans de nombreux aliments ou boissons tels que le café, le thé, les sodas à base de cola et les boissons énergisants et certains médicaments. La consommation mondiale de caféine est estimée à 120 000 tonnes par an, ce qui en fait la substance psychoactive la plus consommée au monde, ce chiffre continu jour après jour d'augmenter. La teneur en caféine varie fortement d'une plante à l'autre (tableau XIX) [128].

Tableau XIX : Teneur en caféine de différents produits végétaux [128].

Produit végétal	% de caféine du poids sec
Graine d'arabica (<i>Coffea arabica</i>)	1,1
Graine de robusta (<i>Coffea canephora</i>)	2,2
Fève de cacao (<i>Theobroma cacao</i>)	0,1 à 0,4
Graine de Guaraná (<i>Paullinia cupana</i>)	2 à 4,5
Noix de kola (<i>Cola acuminata</i>)	1 à 3,5
Feuille de thé (<i>Camellia sinensis</i>)	2,5 à 5
Feuille de maté (<i>Ilex paraguariensis</i>)	0,3 à 1,7

3.3.2. Pharmacologie et métabolisme de la caféine :

La caféine est un agent stimulant au niveau du système nerveux central, entraînant une plus grande vigilance, une réflexion plus claire et plus rapide, une concentration accrue et une amélioration de la coordination générale du corps. Cette molécule est très rapidement absorbée par le tube digestif. Elle n'est que faiblement liée aux protéines circulantes du plasma et atteint son pic plasmatique au bout d'une heure, puis diffuse rapidement dans le milieu extravasculaire.

Comme l'alcool et la nicotine, la caféine traverse facilement la barrière hémato-encéphalique. Une fois arrivée dans le cerveau, elle exerce principalement une action antagoniste envers les récepteurs de l'adénosine. En effet, la structure de la caféine est très similaire à celle de l'adénosine (figure 26). Elle peut se lier aux récepteurs à la surface des cellules sans les activer (blocage des récepteurs). La caféine joue donc le rôle d'un inhibiteur compétitif.

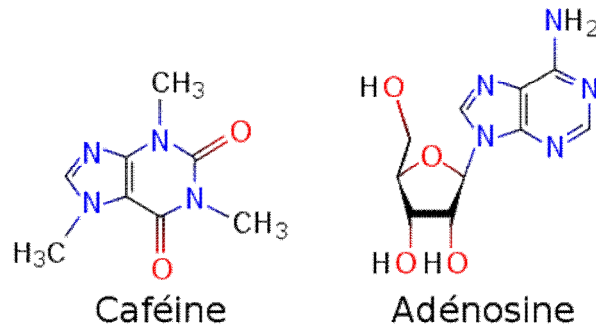


Figure 26 : Structure de caféine et d'adénosine [128].

La caféine est métabolisée au niveau hépatique par les enzymes du cytochrome P450 et plus spécifiquement par l'isoenzyme 1A2, pour donner naissance à trois isomères de la diméthylxanthine (figure 27), dont chacun présente ses propres effets sur l'organisme :

- La paraxanthine (84 %) : elle augmente la lipolyse en libérant du glycérol et des acides gras dans le sang.
- La théobromine (12 %) : c'est un vasodilatateur qui augmente le flux sanguin dans le cerveau et les muscles. Il augmente aussi la diurèse.
- La théophylline (4 %) : elle induit une bronchorelaxation d'où son utilisation dans le traitement de l'asthme. La dose thérapeutique de la théophylline est plus élevée par rapport aux concentrations atteintes au cours du métabolisme de la caféine.

Tous ces métabolites sont à leur tour métabolisés et excrétés dans l'urine.

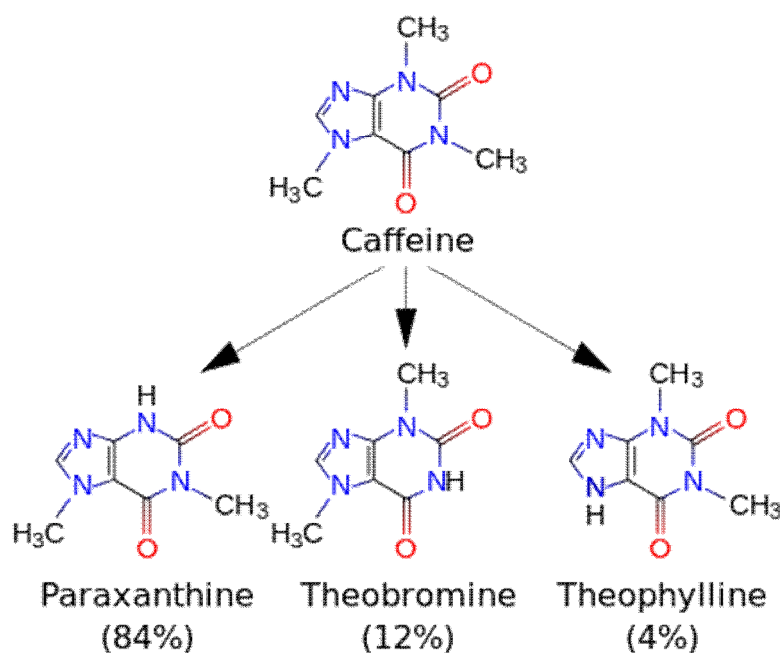


Figure 27 : Les métabolites actifs de la caféine [128].

3.3.3. Interactions pharmacocinétique entre les médicaments et la caféine :

Les interactions pharmacocinétiques liées aux cytochromes sont principalement dues à l'inhibition du CYP 1A2. Cette inhibition de l'activité du CYP1A2 par certains médicaments, peut entraîner une accumulation de la caféine avec un risque de surdosage (tableau XX). Par contre, les effets de la caféine sur le métabolisme des médicaments sont rares et peu fréquents (tableau XXI) [29].

Tableau XX : Récapitulatif des médicaments inhibiteurs enzymatiques de la caféine [29].

Principes actifs	Effets sur la caféine
Fluvoxamine	Interaction très probable
Enoxacine	
Artémisinine	Interaction probable chez certains patients
Cimétidine	
Disulfiram	

Méxilétine	.
Ciprofloxacine	
Norfloxacine	
Péfloxacine	
Acide pipémidique	
Tiabendazole	
Fluconazole	Interaction peu probable
Terbinafine	
Contraception orale	
Vérapamil	

Tableau XXI : Récapitulatif des interactions médicamenteuses engendrées par la caféine [29].

Principes actifs	Effets de la caféine sur le médicament
Clozapine	Inhibition du CYP 1A2 par la caféine par compétition enzymatique et augmentation des effets de médicament
Phénytoïne, Barbituriques	Induction enzymatique du CYP 1A2 avec diminution des effets de la caféine.

4. Interactions médicaments - médicaments

Les modifications d'activité des enzymes du CYP450 sont souvent provoquées par les associations médicamenteuses. Un grand nombre des médicaments inhibent (tableau XXII) ou induisent (tableau XXIII) l'activité d'une isoenzyme particulière. La fréquence et le risque d'interactions potentielles augmente parallèlement avec le nombre des médicaments consommés et la quantité des CYPs incriminés dans l'interaction, car certains médicaments sont métabolisés par plusieurs isoenzymes (tableau XXIV), sans oublier l'importance de leurs

intervalles thérapeutiques comme facteur d'impact sur la gravité de l'association des médicaments.

Tableau XXII : Les médicaments inhibiteurs des cytochromes P450 [129].

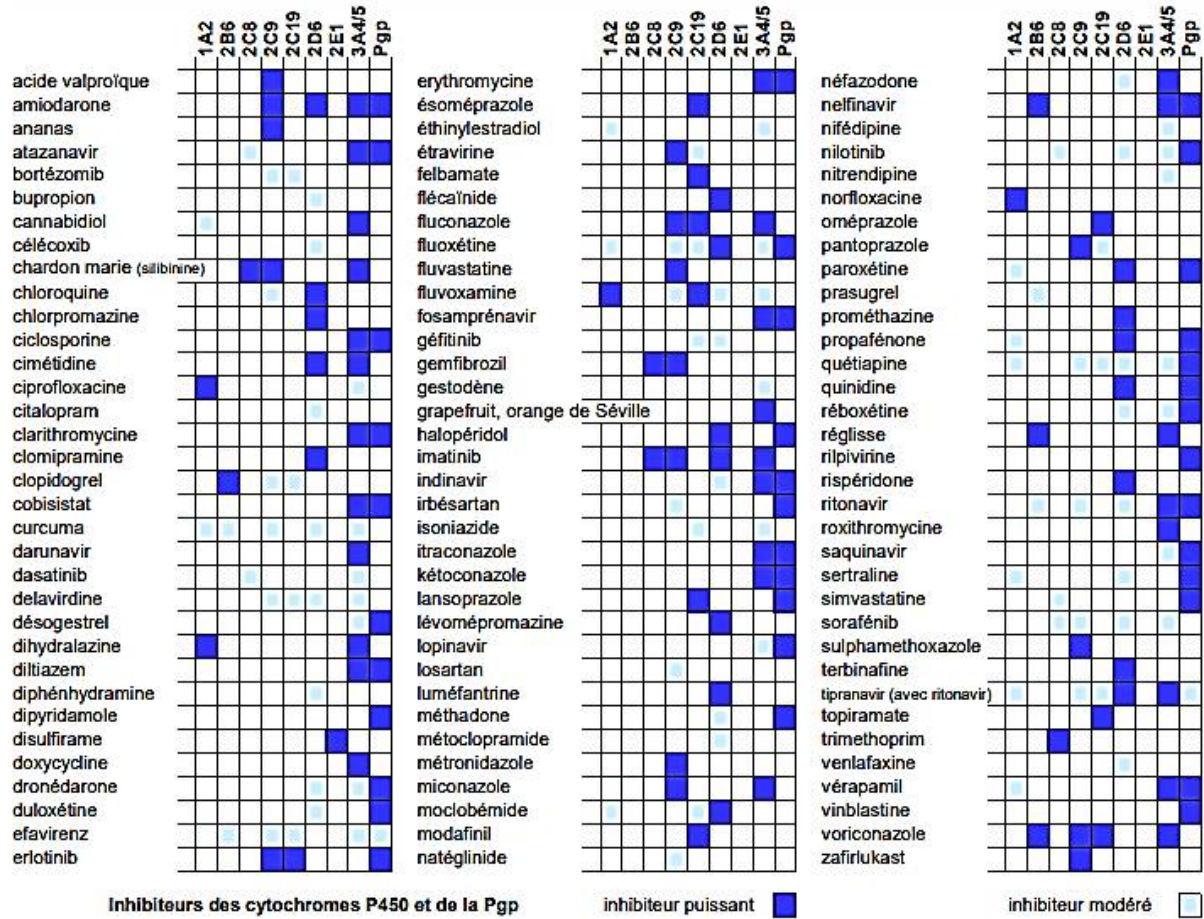


Tableau XXIII : Les médicaments inducteurs des cytochromes P450 [129].

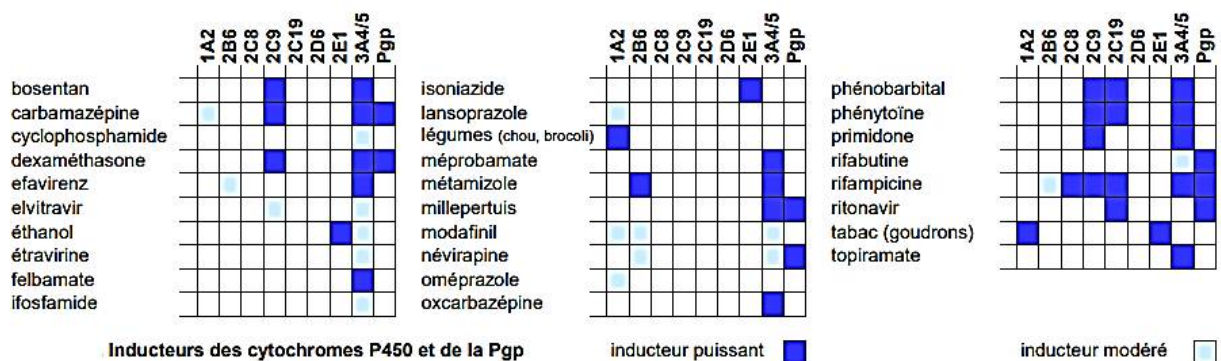
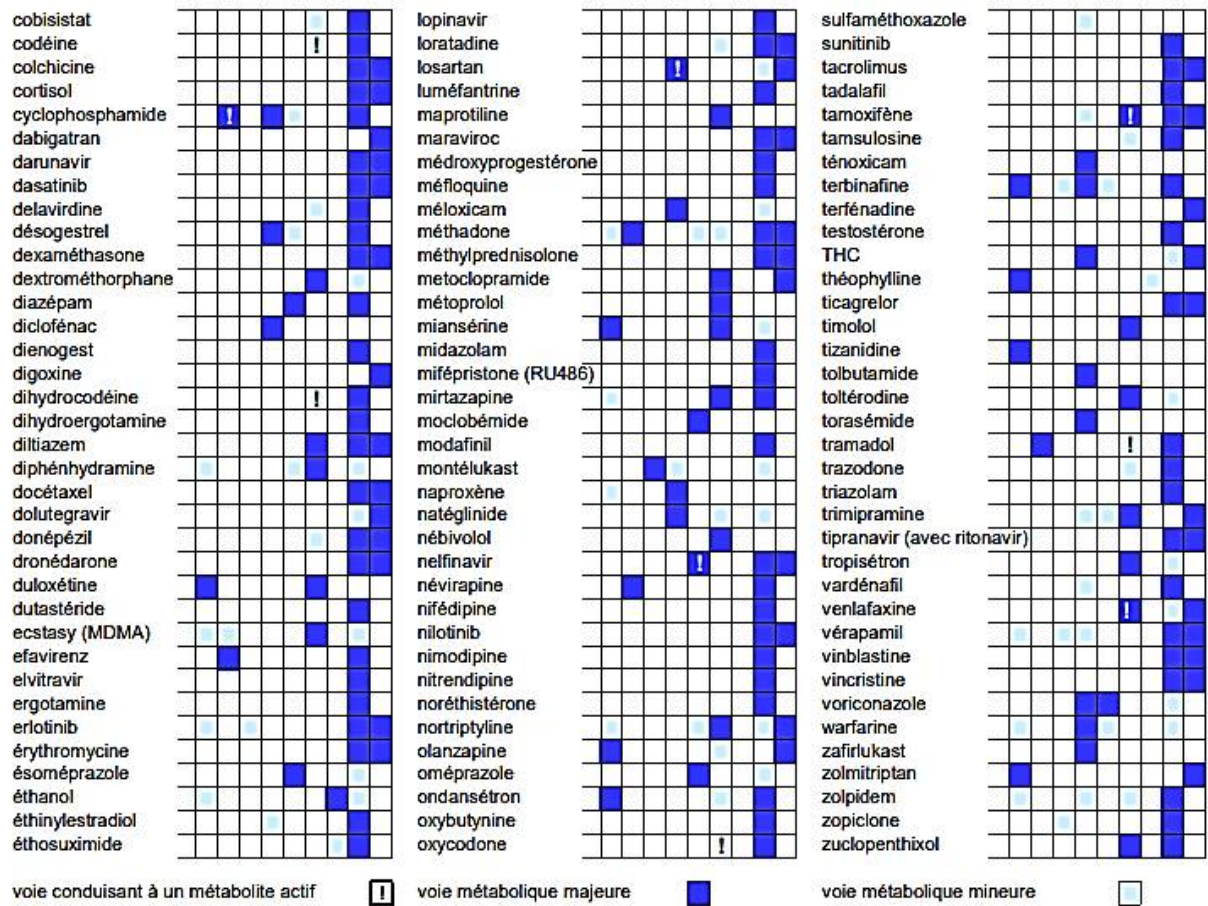


Tableau XXIV : Les médicaments substrats des cytochromes P450 [129].

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP
acénocoumarol										étoposide										paclitaxel									
acide méfénamique										étravirine										pantoprazole									
acide valproïque										felbamate										paracétamol									
agomelatine										félodipine										paroxétine									
alfentanil										fentanyl										phénobarbital									
alprazolam										fexofénadine										phenprocoumone									
amiodarone										finastéride										phénytoïne									
amitriptyline										flécaïnide										pioglitazone									
amlodipine										fluoxétine										piroxicam									
apixaban										flurbiprofène										prasugrel									
aripiprazole										fluvastatine										prednisolone									
artéméthér										fluvoxamine										proguanil									
atazanavir										fosamprenavir										prométhazine									
atomoxétine										galantamine										propafénone									
atorvastatine										géfítinib										propofol									
bisoprolol										gestodène										propranolol									
bortézomib										glibenclamide										quétiapine									
bosentan										glicazide										quinidine									
bromocriptine										glimépiride										quinine									
buprénorphine										granisétron										ranitidine									
bupropion										halopéridol										rabéprazole									
caféine										hydrocodone										réboxétine									
cannabidiol										ibuprofène										répaglinide									
carbamazépine										ifosfamide										rifabutine									
carvédilol										imatinib										rilpivirine									
célécoxib										imipramine										rispéridone									
celiprolol										indinavir										ritonavir									
chlorphéniramine										irbésartan										rivaroxaban									
ciclosporine										isradipine										saquinavir									
citalopram										itraconazole										saxagliptine									
clarithromycine										kétoconazole										sertraline									
clobazam										lansoprazole										sildénafil									
clomipramine										letrozole										simvastatine									
clonazépam										lévomépromazine										sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne										sorafénib									
clozapine										lopéramide										sufentanil									



III. Conclusion :

Une meilleure anticipation des interactions médicamenteuses pharmacocinétique nécessite une bonne connaissance de la relation entre les cytochromes P450 et les médicaments. Les tableaux d'interactions régulièrement mis à jour représentent un outil important pour le dépistage des éventuelles interactions et variations qui sont difficiles à identifier en pratique quotidienne. Dans les situations cliniques où on observe des effets indésirables inattendus ou un phénomène de pharmacorésistance à des posologies habituelles, il faut opter vers la conduite des tests pharmacogénétiques (Drug-Gene testing) pour étudier les mécanismes déclenchant les effets indésirables graves des médicaments [130].

La pharmacogénétique, également appelée pharmacogénomique, est l'étude de la manière dont les gènes affectent la réponse de l'organisme à certains médicaments. Les tests pharmacogénétiques sont généralement effectués sur du sang ou de la salive et sont destinés à [131]:

- Déterminer l'efficacité d'un médicament,
- Déterminer sa meilleure posologie,
- Prédire les effets indésirables graves.

L'approche pharmacogénomique permettra d'affiner la connaissance du rapport bénéfice-risque des médicaments et d'améliorer la compréhension des problèmes de variabilité interindividuelle dans la réponse au traitement pour essayer de manière prospective d'améliorer l'efficacité et la sécurité du médicament.

Aujourd'hui, le rôle des tests pharmacogénétiques est encore limité dans la pratique médicale courante. Les principaux tests fréquemment demandés concernent les enzymes métaboliques suivants : Cytochrome P450 2C9, 2C19, 2D6, thiopurine méthyltransférase, UDP — glucuronosyltransferase 1A, ou une cible des anticoagulants oraux comme la vitamine K époxyde réductase. Dans un prochain avenir, la demande de ces tests va connaître une réelle croissance, qui concernera principalement les médicaments à grande variabilité interindividuelle (antipsychotiques, antidépresseurs) ou à risque toxique élevé (anticancéreux, immunosuppresseurs, anticoagulants). Ce développement va donc permettre une adaptation individuelle des traitements [132].

Enfin les firmes pharmaceutiques, sous l'impulsion des agences d'enregistrement, sont en train d'évaluer la place des tests pharmacogénétiques dans les premières phases du développement clinique des nouvelles molécules médicamenteuses. La constitution systématique de banques d'ADN dans le cadre des études post-AMM est d'un grand intérêt pour les industriels. Les études rétrospectives mener chez les cohortes de patients peuvent identifier de nouveaux marqueurs génomiques individuels de risque (toxicité) ou d'activité (réponse au traitement) et vont rapidement révolutionner le développement de nouveaux médicaments [132].



Chapitre III :
La place des cytochromes P-450
dans le domaine de la recherche

I. Les différents domaines de recherche concernés par les cytochromes

P-450:

Aujourd'hui, le domaine des cytochromes P450 peut être considéré comme mature. Cela ne signifie pas que toutes les questions ont été répondues. Cependant, au cours des trois dernières décennies et après la découverte de cette superfamille de protéines, il est logiquement légitime de se demander quels bénéfices ont été tirés de l'investissement dans ce domaine d'étude [10].

En effet, de nombreux résultats pratiques ont été obtenus, principalement en médecine humaine, en mettant l'accent sur leur régulation, leur cinétique, le métabolisme des médicaments, les interactions médicamenteuses et les études structure-fonction. Mais leur rôle est également important dans plusieurs branches de la recherche en raison de leur utilisation dans (figure 28):

- La synthèse de médicaments et de métabolites de médicaments dans l'industrie pharmaceutique.
- La synthèse de composés colorés à base d'indigo dans les industries de la teinture et de l'horticulture.
- La synthèse de produits agrochimiques et d'autres produits chimiques dans les industries alimentaire et chimique.
- La GDEPT (gene-directed enzyme prodrug therapy) à base de CYP450 pour l'activation des promédicaments anticancéreux.
- La conception de biocapteurs pour surveiller les niveaux de médicaments et les composants dangereux dans le plasma sanguin en clinique.
- La bioremédiation à l'aide de plantes transgéniques.

La catalyse enzymatique par les CYPs à l'échelle commerciale a été mise en œuvre dans plusieurs industries telles que pharmaceutique et alimentaire. Il a été démontré que le rendement des produits dans ces industries est régi par la mise en œuvre de la catalyse enzymatique dans des conditions de processus plus optimales, avec une consommation d'énergie moindre, une production de déchets réduite et une sélectivité exceptionnelle des produits, ce qui permet d'améliorer l'économie des processus et la durabilité environnementale.

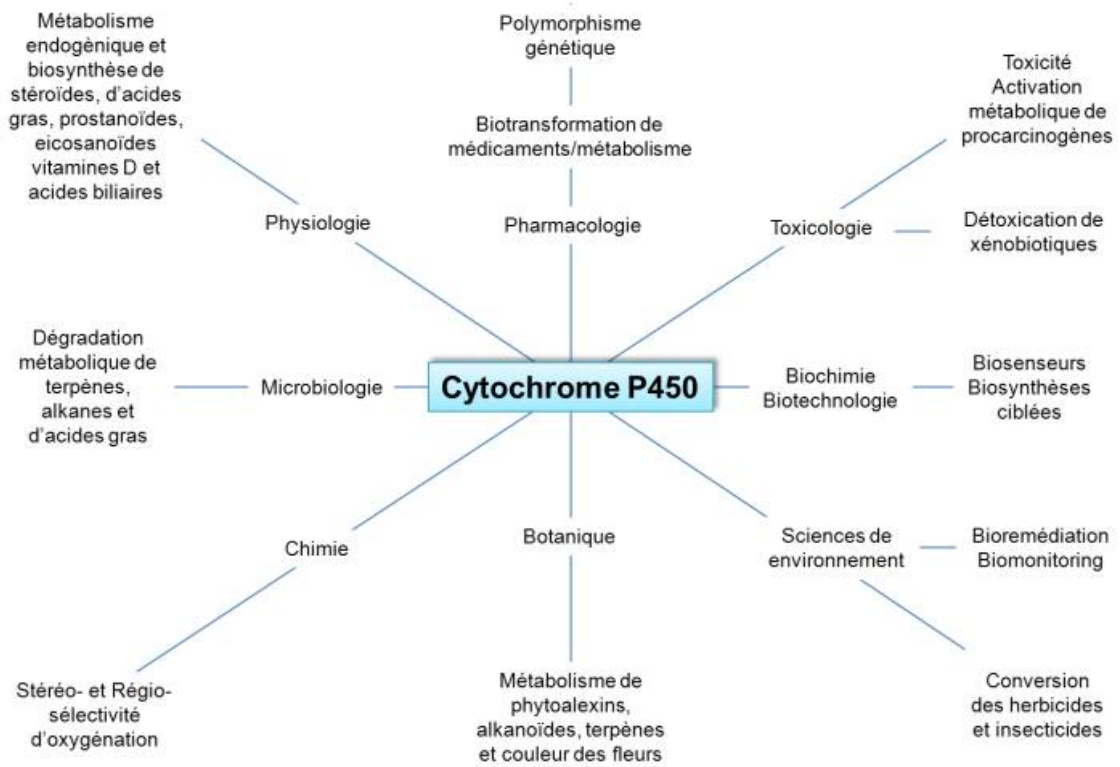


Figure 28 : Domaines de recherche et champs d'application relatifs aux CYPs [30]

II. Exemples d'études illustrant le rôle de CYP dans chaque domaine :

Dans cette partie, nous avons illustré chaque champ d'application mentionné dans la partie précédente par une (ou des) étude(s) récemment rapporté(s) dans la littérature. Pour la majorité des exemples, nous avons toujours suivi un même plan. Ainsi, dans un premier temps, nous rappelons les principales caractéristiques de chaque sujet traité avant de résumer l'étude en discutant les hypothèses de l'auteur et de conclure sur une analyse des résultats.

1. La place des CYPs dans la recherche en domaine de pharmacologie :

1.1. Le phénomène de pharmacorésistance :

La pharmacorésistance est définie comme une persistance d'une maladie malgré un traitement bien conduit, c'est due à une diminution de l'efficacité d'un médicament spécifique mis au point pour soigner cette maladie. Ce problème de résistance au traitement pharmacologique est un phénomène qui devient de plus en plus courant dans la pratique médicale. Il est bien rencontré dans les domaines de la cancérologie ou de l'infectiologie, et peut être expliquée par de nombreux mécanismes, notamment par des phénomènes de mutation qui touchent respectivement la cellule tumorale ou bactérienne et deviennent ainsi insensibles aux antimétabolites ou aux antibiotiques. Cependant, le concept de pharmacorésistance influe sur beaucoup d'autres disciplines médicales telles que la neurologie et la psychiatrie, où des pathologies comme la dépression, l'épilepsie ou la schizophrénie, présente une préoccupation majeure de résistance au traitement [133].

Généralement, les causes de cette résistance peuvent être multiples et diversifiées, mais elles sont classées en quatre grands axes impliquants le médicament, le patient, le médecin et la maladie. En effet, ce phénomène de pharmacorésistance s'avère souvent complexe et renferme un ensemble de composantes et de sources de pseudo-pharmaco-résistance (figure 29), qu'il faut systématiquement appréhender et écarter en premier lieu par le clinicien, avant de conclure à une véritable résistance au traitement [133].

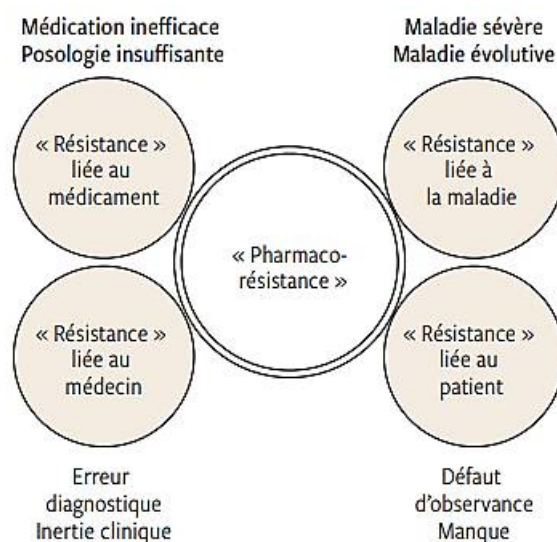


Figure 29 : Les composantes de la notion de pharmacorésistance [133]

Dans ce contexte, un ensemble de chercheurs ont mis en place une étude biomédicale afin d'étudier la prévalence de polymorphismes du gène CYP2D6 chez une population d'enfants et d'adolescents présentant une pathologie psychiatrique pharmaco-résistante aux psychotropes de type antipsychotiques et antidépresseurs [134].

En France, Les médicaments antipsychotiques et antidépresseurs sont fréquemment utilisés chez l'enfant et l'adolescent dans les services de pédopsychiatrie, avec une partie non négligeable des prescriptions qui se fait hors AMM (surtout pour les antipsychotiques) et dépend de l'expérience de chaque clinicien. Certains patients, même s'ils bénéficient d'un traitement pharmacologique adapté, sont pharmaco-résistants et montrent une inefficacité des traitements psychotropes et une persistance des symptômes. Selon l'Agence Européenne du Médicament, La résistance aux psychotropes se définit comme l'échec d'au moins deux traitements adaptés à dose efficace et d'une durée suffisante [134].

La plupart des traitements psychotropes sont métabolisés par le CYP2D6, ce dernier constitue l'isoenzyme le plus impliqué dans la variabilité de la réponse aux médicaments en psychiatrie. Son gène est localisé sur le bras long du chromosome 22. Les phénotypes du CYP2D6 sont très nombreux et sont classés selon l'activité enzymatique en : métaboliseur ultrarapide, métaboliseur rapide, métaboliseur intermédiaire et métaboliseur lent [134].

En conséquence, l'efficacité clinique d'un traitement psychotrope dépend en partie au génotype CYP2D6 du patient et à son métabolisme. Plusieurs études montrent une forte relation entre le génotype CYP2D6, l'efficacité d'un traitement psychotrope et la sévérité de la maladie. L'anomalie pharmacogénétique de duplication/multiplication du gène CYP2D6 et ensuite le phénotype métaboliseur ultrarapide sont associés à une baisse significative de l'efficacité et une pharmacorésistance aux médicaments se traduisant par la persistance des symptômes cliniques. La recherche d'anomalies du profil pharmacogénétique peut être réalisée à l'aide d'un génotypage des CYP2D6 chez les enfants et adolescents pharmacorésistants aux psychotropes. Cette exploration permettrait, bien sûr, une bonne adaptation de la voie à la médecine personnalisée en pédopsychiatrie et ainsi de bien améliorer le pronostic et la qualité de vie des patients [134].

1.2. L'application du concept de machine learning dans la prédiction des profils d'activité des CYPs :

Le cytochrome P450 2C9 est l'un des principales enzymes du métabolisme des médicaments qui représente 20% des CYPs hépatiques et responsable de métabolisme de 15% des médicaments. La préoccupation majeure dans le domaine de recherche et développement des médicaments est d'éviter et prévenir les interactions médicamenteuses indésirables.

Une étude menée récemment en France montre le rôle important que peut apporter le concept du machine learning (ML) dans la prédiction des interactions médicamenteuses dans la pratique clinique et dans le processus de recherche de médicaments (figure 30). Dans ce contexte, les chercheurs ont développé une approche originale basée sur des modèles de machine learning qui permet la prédiction de l'inhibition du CYP2C9 et l'identification de nouveaux médicaments inhibants ces CYP2C9 [135].

Ils ont exploré une grande région de l'espace conformationnel du CYP2C9 et les états des liaisons au substrat en utilisant des simulations de dynamique moléculaire combinées à des analyses énergétiques, ce qui a permis de générer des conformations de protéines représentant les mouvements clés du site actif. Par conséquent, les nouveaux modèles prédictifs sont construits en combinant les connaissances sur la structure et la dynamique de la protéine CYP2C9, la sélection originale de descripteurs physico-chimiques des inhibiteurs du

CYP2C9, et les algorithmes de « machine à vecteurs de support » (SVM) et de « forêt aléatoire » (RF). Ces modèles SVM et RF développés ont classé avec succès les inhibiteurs et les non-inhibiteurs du CYP2C9. Les modèles ML ont ensuite été utilisés pour cribler 4480 médicaments expérimentaux et approuvés. La validation sur les données de PubChem et de ChEMBL a démontré que nos modèles ont réussi à prédire les inhibiteurs du CYP2C9 avec une précision, une sensibilité et une spécificité d'environ 80 %. Ils ont démontré pour la première fois que les médicaments cloperidone, piriqualone, ticagrelor et vatalanib sont des inhibiteurs puissants du CYP2C9 [135].

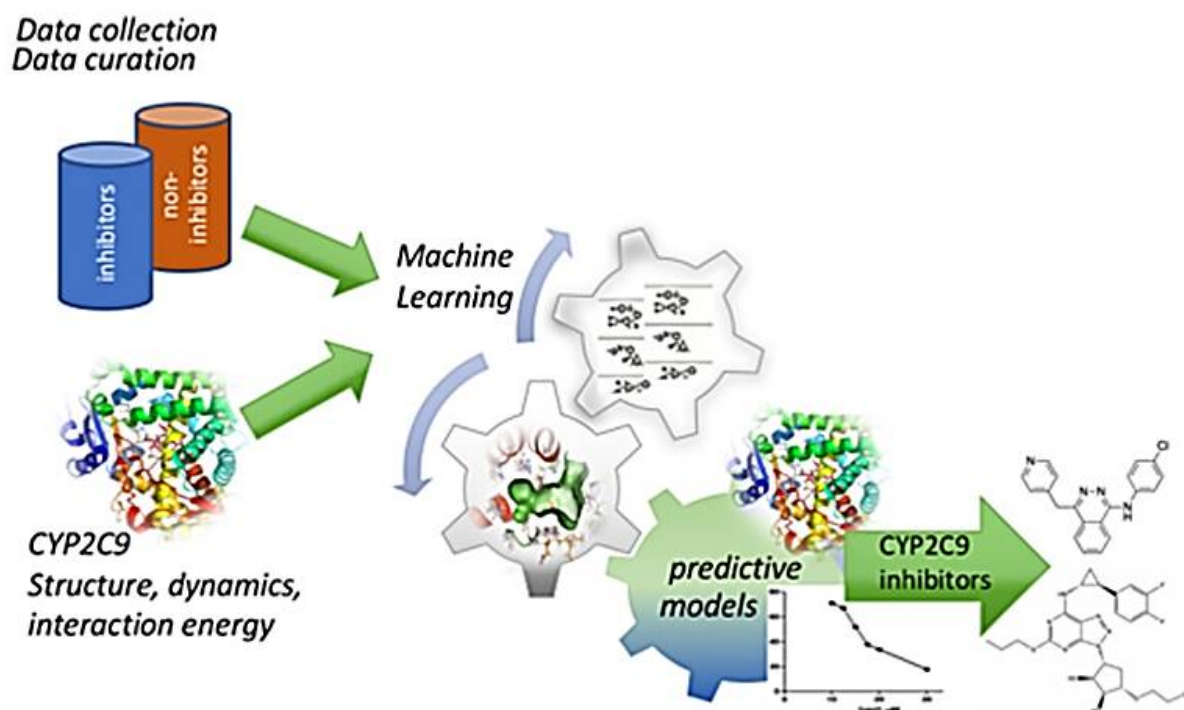


Figure 30 : Les étapes de déroulement de la recherche des inhibiteurs de CYP2C9 par la méthode du machine learning [135]

Légende : (il comprend la préparation des ensembles de données, la structure du CYP2C9, les analyses de la dynamique et de la liaison des ligands, le machine learning pour former différents modèles prédictifs et l'identification in vitro de nouveaux inhibiteurs du CYP2C9) [135]

2. La place des CYPs dans le domaine de toxicologie :

Bien que les enzymes de phase I et II du métabolisme jouent un rôle essentiel dans la détoxification des xénobiotiques. Elles peuvent, dans certains cas, être à l'origine d'effets toxiques comme dans le cas des cytochromes P450 [136] :

- La formation de métabolites chimiquement réactifs comme les radicaux libres à cause de la bioactivation de certains composés par les CYPs, chose qui peut contribuer au stress oxydatif et par conséquent aux effets génotoxiques, immunotoxiques ou cytotoxiques [136,137]. Cette série de réactions peut même avoir le potentiel d'induire des hépatites [138].
- La perturbation endocrinienne peut également résulter suite à la production d'un métabolite, par les CYPs, dont l'activité ou l'affinité pour un récepteur nucléaire ou une protéine de transport est supérieure à celle du composé initial [139].
- L'activation de 66 % des pro-carcinogènes par les CYPs, dont les principaux activateurs sont les CYP 1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2E1 et 3A4 [140].
- Le déclenchement des interactions médicamenteuses, surtout celles qui résultent des CYPs, constituant ainsi une source importante d'intoxication clinique.

Le fait de disposer de données quantitatives relatives aux niveaux d'expression de ces enzymes dans différents organes tels que le foie et l'intestin grêle, in vitro, dans des modèles animaux et chez l'homme, pourrait améliorer la prévision et la compréhension du profil pharmacocinétique et toxique de nouveaux médicaments et d'autres xénobiotiques. Les différentes méthodes utilisées pour quantifier les CYPs dans les tissus et les cultures sont des méthodes indirectes (telles que les tests enzymatiques pour la détermination de l'activité des CYPs ou la qPCR pour le dosage de leur l'ARNm) et des méthodes directes (comme les tests immunologiques notamment le Western blot pour le dosage de l'intégralité de la protéine de CYP). Dans le contexte de la nécessité d'un dosage fiable et sensible des CYPs pour des approches pharmacotoxicologiques, un travail de recherche a été réalisé dans le but de développer et d'appliquer une méthode de quantification des CYPs humains par spectrométrie de masse [30].

L'objectif est d'utiliser les techniques protéomiques par spectrométrie de masse comme méthode de choix pour identifier et quantifier réellement l'apoprotéine des CYPs dans divers organes et permettre l'analyse de très faibles concentrations de protéines dans un mélange complexe avec grande efficacité. Par conséquent, cette méthode de dosage rapide, simple, sensible et peu coûteuse a été bien développée pour 6 CYPs (1A2, 2C9, 2D6, 2J2, 3A4 et 3A5) et bien validée dans différents types de matrices biologiques. Cette méthode est basée sur l'ajout de peptide protéotypique non marqués dans une matrice très proche ou identique de l'échantillon à doser pour établir une gamme d'étalonnage externe permettant la détermination des CYPs d'intérêt. La mise au point des étapes de préparation des échantillons (digestion trypsique) a conduit à l'élaboration d'une méthode fiable et reproductible. Dans un premier temps, cette méthode a été testée sur plusieurs systèmes se caractérisant par une expression hétérologue (lignées cellulaires hépatiques et neuronales, baculosomes). Dans la deuxième étape, la méthode a été appliquée sur une sélection de 50 foies humains (microsomes et mitochondries). Les corrélations avec les activités enzymatiques sont généralement meilleures par rapport à la corrélation ARNm et CYPs qui est globalement faible. Elle a été finalement prouvée que cette technique de mesure est facilement exploitable en matière de spécificité et de sensibilité pour une utilisation en pharmaco-toxicologie. Elle peut également être utilisée en routine pour les études précliniques dans l'industrie pharmaceutique pour le développement de médicaments [30].

3. La place des CYPs dans le domaine de physiologie et physiopathologie :

3.1. Les applications cliniques de l'hydroxylation du cholestérol par le Cytochrome P450 46A1 :

Le cholestérol est un composant essentiel du cerveau qui représente respectivement 22 et 27,5% du poids net de la substance grise et de la substance blanche chez l'homme. Dans la substance grise, le cholestérol se trouve principalement dans les membranes cellulaires des cellules gliales et des neurones. Par contre, dans la substance blanche, le cholestérol est présent en abondance dans les gaines de myéline. En tant que composant membranaire, le cholestérol peut influencer les propriétés biologiques (par exemple, le fonctionnement des protéines membranaires

et des réseaux lipidiques) et biophysiques (comme l'agencement, la fluidité et la perméabilité) des membranes, et il est ainsi impliqué dans de nombreux processus cérébraux importants à savoir la synaptogenèse, la fonction synaptique et la transmission des impulsions électriques le long des axones [141]. En plus, le cholestérol est utilisé dans le cerveau pour la synthèse des neurostéroïdes et les composés biologiquement actifs qui interviennent dans différentes voies de signalisation et de régulation du cerveau. La grande partie du cholestérol cérébral est synthétisée localement, vu que la barrière hémato-encéphalique empêche l'échange de cholestérol avec la circulation systémique [141]. De même, l'élimination du cholestérol cérébral est aussi principalement enzymatique, la principale voie étant la 24-hydroxylation catalysée par le cytochrome P450 46A1 l'enzyme essentielle qui permet d'assurer le renouvellement du cholestérol cérébral, il est spécifique du système nerveux central et convertit le cholestérol en 24-hydroxycholestérol, qui peut traverser librement la barrière hémato-encéphalique). Plusieurs études menées chez l'homme et chez des modèles de souris ont mis en évidence des variations de l'expression ou de l'activité du CYP46A1 au cours d'un certain nombre de maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer, ataxies spinocérébelleuses, maladie de Huntington, maladie de Nieman-Pick de type C, sclérose en plaques et sclérose latérale amyotrophique) ainsi que dans d'autres troubles cérébraux (autisme, épilepsie, glioblastome, infection à prions et syndrome de Rett) [142,143].

Une revue de littérature publiée en 2021 récapitule les différentes recherches fondamentales et les stratégies cliniques actuelles de modulations pharmacologiques et de thérapie génique développées pour utiliser le CYP46A1 comme cible thérapeutique dans le traitement des diverses maladies du cerveau [144]. Plus récemment, nombreuses études sur différents troubles cérébraux (comme la maladie de Parkinson, l'Alzheimer, les traumatismes cérébraux, l'hypoxie néonatale, ...) ont confirmé l'intérêt de la 24-Hydroxycholesterol (ou 24HC ; c'est un métabolite établi à partir du cholestérol cérébral et de la réaction catalysée par une oxydase à fonction mixte du réticulum endoplasmique ou une enzyme CYP450) comme biomarqueur de la progression de la maladie et ont souligné le rôle de CYP46A1 dans ce processus, voire dans la genèse de la maladie car il s'est avéré que l'activité de ce dernier est bien altérée au cours de ces situations. Un résumé des résultats reproductibles des mesures du 24HC ou du CYP46A1 dans le plasma humain, le LCR et les régions cérébrales provenant des études sur les patients atteints de ces troubles sont représenté dans la figure 31 suivante [144].

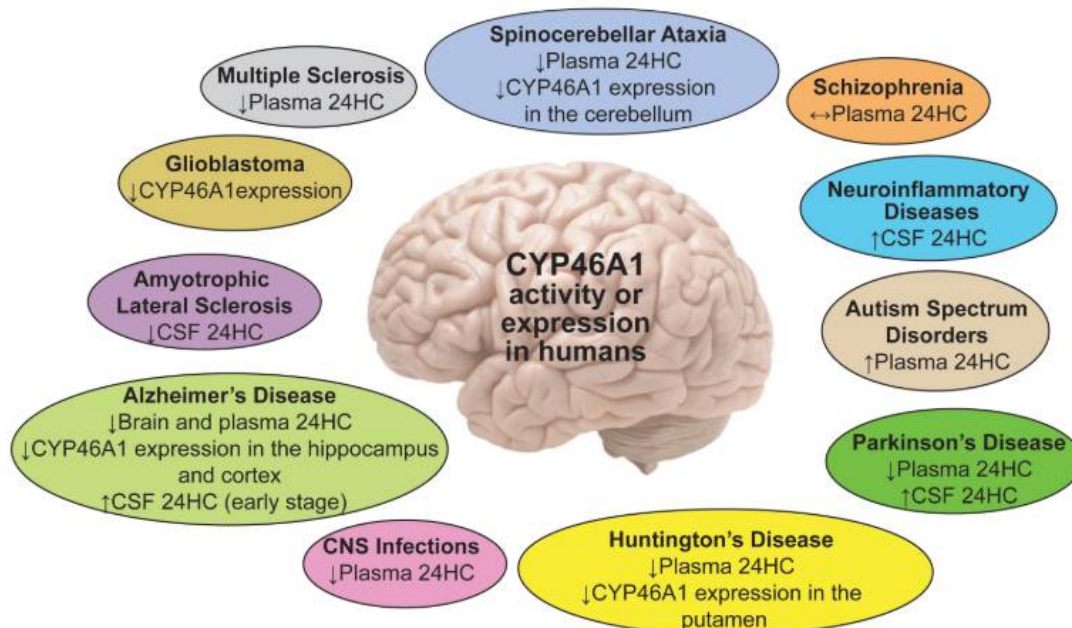


Figure 31 : Résumé des mesures du 24HC ou du CYP46A1 dans le plasma humain, le LCR et les régions cérébrales dans différents troubles cérébraux [144]

Légende : (24HC : 24-Hydroxycholesterol, CSF : LCR. Les flèches (↑), (↓) et (↔) indiquent une augmentation, une diminution et l'absence de changement) [144]

Pourtant, de nombreuses études sur les effets biologiques de la modulation de l'activité du CYP46A1 suggèrent que les rôles du CYP46A1 dans le cerveau sont beaucoup plus larges. Il a été constaté que la modulation de l'activité du CYP46A1 a pour effet de modifier des processus cérébraux tels que la plasticité synaptique, l'expression génétique, la phosphorylation des protéines, l'apoptose, l'inflammation, la réponse immunitaire, ... Pour répondre à la question sur l'existence de mécanismes généraux communs aux multiples effets de l'activité du CYP46A1, il convient de considérer les quatre types d'effets suivants [144] :

- Le taux et la distribution de cholestérol cérébral total dans les compartiments membranaires.
- Le taux cérébral total de 24HC.
- Le taux des précurseurs de la voie du mévalonate.
- Le taux de renouvellement du cholestérol cérébral.

Les chercheurs ont surtout concentré sur l'activation de la synthèse du cholestérol (la voie du mévalonate) en assurant le renouvellement du cholestérol (ou flux de stérols), le CYP46A1 peut exercer des effets étendus sur le fonctionnement et la survie des neurones [144].

3.2. Influence de l'inflammation et du diabète de type 2 sur l'activité des cytochromes P450 :

L'inflammation est un acteur majeur dans la variabilité pharmacocinétique. L'influence des cytokines inflammatoires sur la modification de l'activité des enzymes et des transporteurs impliqués dans la résorption et le métabolisme des médicaments fait l'objet de récentes études. De plus, le phénomène inflammatoire est associé à d'importantes modifications des protéines ayant un impact sur la liaison des médicaments aux protéines circulantes [145].

La plupart des études expérimentales montre une régulation négative des cytochromes P450 par l'inflammation. Trois principaux mécanismes présentant des cinétiques différentes ont été envisagés pour expliquer la régulation négative des cytochromes P450 en réponse aux signaux inflammatoires (figure 32) :

➤ Régulation transcriptionnelle : Est le principal mécanisme de régulation négative des CYPs dans le foie. Ce sont des mécanismes complexes, variés et interdépendants. L'expression génétique des cytochromes P450 est régulée par de plusieurs récepteurs nucléaires tels que PXR, CAR et AhR... Il a été bien documenté que ces derniers sont impliqués dans des changements d'activité et/ou d'expression hépatiques des CYPs au cours des phases aiguës de l'inflammation via des facteurs de transcription. Une corrélation entre l'augmentation des taux d'ARNm des cytokines tel que l'IL1- β , l'IL6, TNF- α , IFN ... et la diminution d'expression génique et protéique des cytochromes P450 a été mise en évidence par plusieurs études. La diminution des ARNm des cytochromes P450 a également été observée sur des modèles animaux [146].

➤ Dégradation dépendante de l'oxyde nitrique (NO) : De nombreuses études ont démontrés que le NO sécrété au cours des réactions inflammatoires, joue un rôle important dans la régulation négative des cytochromes P450 via des mécanismes d'action variables [146].

➤ Modifications épigénétiques : plusieurs études ont montré que les micro-ARN retrouvés au cours de l'inflammation, pourraient jouer un rôle important dans la régulation négative des CYPs [146].

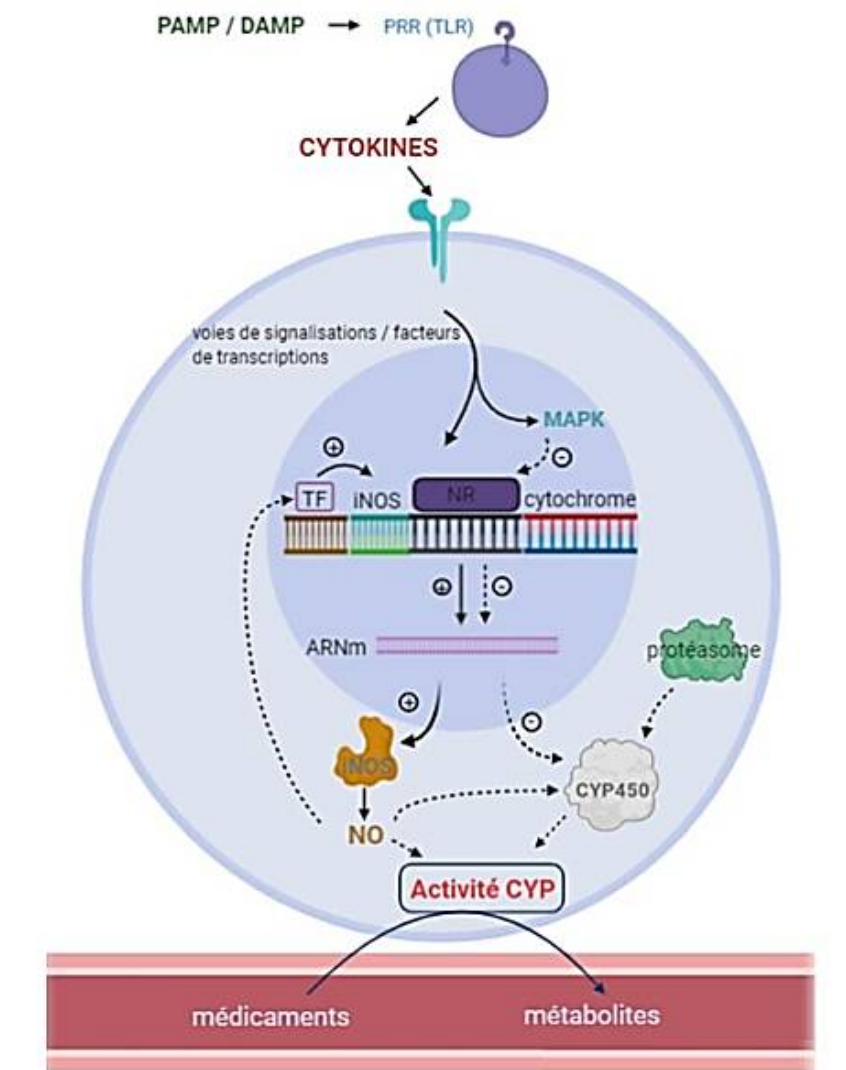


Figure 32 : Schéma du mécanisme modulateur de l'inflammation sur l'activité des enzymes CYP450s entraînant une surexposition aux médicaments [146]

Légende : (flèche → : mécanisme d'activation, flèche en pointillé : mécanisme d'inhibition, **PAMP** : motif moléculaire associé à l'agent pathogène, **DAMP** : motif moléculaire associé aux lésions, **PRR** : récepteur de reconnaissance moléculaire, **TLR** : toll like récepteur, **TF** : facteur de transcription (Nf-kB, HNF), **iNOS** : oxyde nitrique synthase inductive, **NR** : récepteur nucléaire (PXR, RXR, CAR), **MAPK** : protéine kinase activée par un mitogène, **ARNm** : acide ribonucléotide messenger, **NO** : oxyde nitrique) [146]

Les données provenant de modèles animaux expérimentaux révèlent clairement que dans le cas d'une inflammation, l'expression et l'activité des principaux CYPs (1A2, 2C9, 2C19 et 3A4) impliqués dans le métabolisme des médicaments sont susceptibles de diminuer. En effet, l'inhibition de ces enzymes se fait de manière séquentielle, à travers des mécanismes transcriptionnels, post-transcriptionnels et épigénétiques, Ce qui va amener à une augmentation de l'exposition aux médicaments au cours des épisodes inflammatoires et donc soumettre le patient à un risque plus élevé d'évènements indésirables, en particulier pour les médicaments dont la marge thérapeutique est étroite. Dans ce contexte, les adaptations posologiques personnalisées s'avèrent, en effet, très utile afin d'optimiser l'approche thérapeutique dans un cadre de surveillance et de suivi thérapeutique pharmacologique (STP) [146].

En clinique, il a été aussi constaté que les patients diabétiques présentent des réponses très variables à certains médicaments. Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie auto-inflammatoire multifactorielle avec des composantes génétiques et environnementales qui touche de nombreux tissus et fonctions normales de l'organisme humain. La physiopathologie de cette maladie est liée à une augmentation des cytokines pro-inflammatoires chez les patients concernés. Ces cytokines qui sont augmentées pourront ensuite avoir un effet sur l'expression et l'activité des CYPs tel qu'illustré précédemment à la figure 32. Cela peut expliquer la variabilité de la réponse aux médicaments par la modulation des capacités de métabolisme de ces enzymes [147].

Une étude clinique sur l'évaluation pharmacocinétique de l'impact du DT2 sur l'activité métabolique de différents isoformes des CYP450s en utilisant un *cocktail* de substrats-marqueurs. L'approche *cocktail* est une combinaison de substrats-marqueurs (Un substrat-marqueur est un médicament qui est métabolisé exclusivement par une isoforme des CYP450s et permet de déterminer le phénotype de cette enzyme par quantification de son métabolisme), elle est avantageuse car elle autorise la détermination du phénotype de plusieurs CYP450s de façon simultanée. Cette étude a permis de montrer que les patients avec le DT2 présenteraient une clairance systémique réduite via les isoformes CYP2B6, CYP2C19 et CYP3A. Le volet *in vitro* de ces travaux a montré un effet du DT2 isoforme-spécifique et tissu-dépendant, les

effets sur le métabolisme des substrat-marqueurs observés dans l'étude clinique peuvent s'expliquer par une modulation au niveau hépatique ou dans différentes sections de l'intestin. Une meilleure connaissance de l'impact du DT2 sur l'activité du CYP, permettrait d'améliorer le schéma thérapeutique des patients diabétiques qui nécessitent souvent une polymédication autre que les antidiabétiques, afin de réduire les effets indésirables de ces médicaments et d'augmenter leurs efficacité chez cette population à risque [147].

4. La place des CYPs dans le domaine de chimie, de biochimie et de biotechnologie :

Parmi les plus importantes fonctionnalités des cytochromes P450, on note sa capacité à réaliser l'oxydation régio- et stéréo-sélective des liaisons C-H inertes présentes dans des structures moléculaires complexes dans des conditions douces, ce qui les rend plus intéressants par rapport à de nombreux catalyseurs chimiques et d'un grand intérêt pour les applications pharmaceutiques, chimiques et biotechnologiques. La diversité incomparable de ces cytochromes en ce qui concerne les substrats et les types de réaction présente un potentiel d'application presque illimité pour la production de produits chimiques et pharmaceutiques [148]. Par exemple : les CYPs de *Saccharopolyspora erythraea* EryF et EryK participent à la production de l'agent antibactérien érythromycine (figure 33, composé 1), les cytochromes de *Streptomyces fradiae* TylII et TylHI participent à la biosynthèse de la tylosine (figure 33, composé 2) qui est un médicament antimycoplasme et l'*Aspergillus terreus* LovA est responsable de la biosynthèse de l'acide monacolone J (figure 33, composé 3) qui est un précurseur d'une série de statines hypocholestérolémiantes. L'exploration du génome et le criblage à haut débit des CYP450s sont révélés être des stratégies efficaces et performantes pour la recherche de biocatalyseurs appropriés et robustes dans l'industrie. L'un des exemples les plus réussis de la pratique de la catalyse par les CYP450s dans l'industrie est la catalyse de la 6-hydroxylation de la compactine produite par *Penicillium citrinum* générant ainsi la pravastatine (figure 33, composé 4) qui est un médicament hypocholestérolémiant. La bioconversion du 11-déoxycortisol en hydrocortisol (figure 33, composé 5) par les CYP450 d'un champignon *Curvularia lunata* a été initiée par Bayer à l'échelle industrielle. Le CYP105A2 de *Pseudonocardia autotrophica* est capable de transformer la vitamine D3 en

sa forme bioactive, la 1,25-dihydroxyvitamine D3 (1,25(OH)₂D₃) (figure 33, composé 6). Le CYP-sb21 des actinomycètes *Sebekia benihana* et CYP-pa1 de *P. autotrophica* sont des biocatalyseurs de l'hydroxylation sélective du site de la cyclosporine A, un médicament immunosuppresseur, en donnant deux métabolites, l'hydroxy-N-méthyl-L-Leu4-cyclosporine A et l'hydroxy-N-méthyl-L-Leu9-cyclosporine A dont l'activité immunosuppressive est considérablement réduite (figure 33, composés 7-9). L'ingénierie des protéines CYP a joué un rôle essentiel dans le développement de biocatalyseurs pour des applications industrielles, comme le montre la production d'acide artémisinique (Figure 33, composé 10), un important précurseur synthétique de l'artémisinine, un puissant médicament antipaludique. Les systèmes enzymatiques des CYP450s ont été également conçus pour la production de parfums. Par exemple, l'oxydation du sesquiterpène (+)-valencène en arôme à haute valeur ajoutée (+)-nootkatone (Figure 33, composé 11) avec des enzymes CYP450 [149].

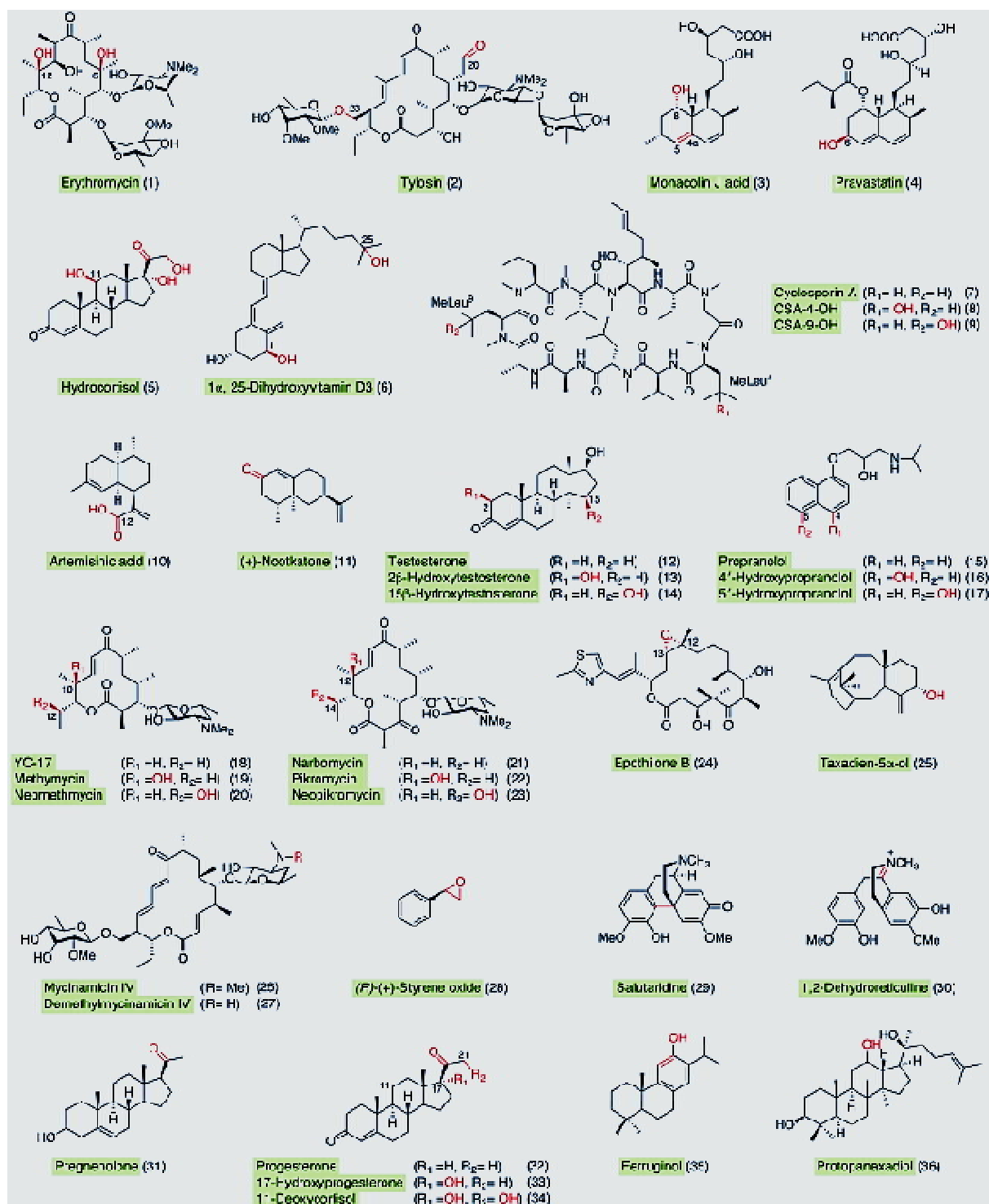


Figure 33 : Différentes structures impliquées dans les mécanismes catalytiques de divers CYP450 (les groupements colorés en rouge sont introduits par les CYPs) [149].

Pour pallier aux limites qui touchent les applications industrielles des CYPs, des stratégies d'ingénierie polyvalentes ont été développées et proposées pour répondre aux différentes exigences d'application y compris l'ingénierie protéique des CYP450, l'ingénierie des sources d'électrons, l'ingénierie des substrats et l'ingénierie métabolique liée aux CYP450 (figure 34) [149].

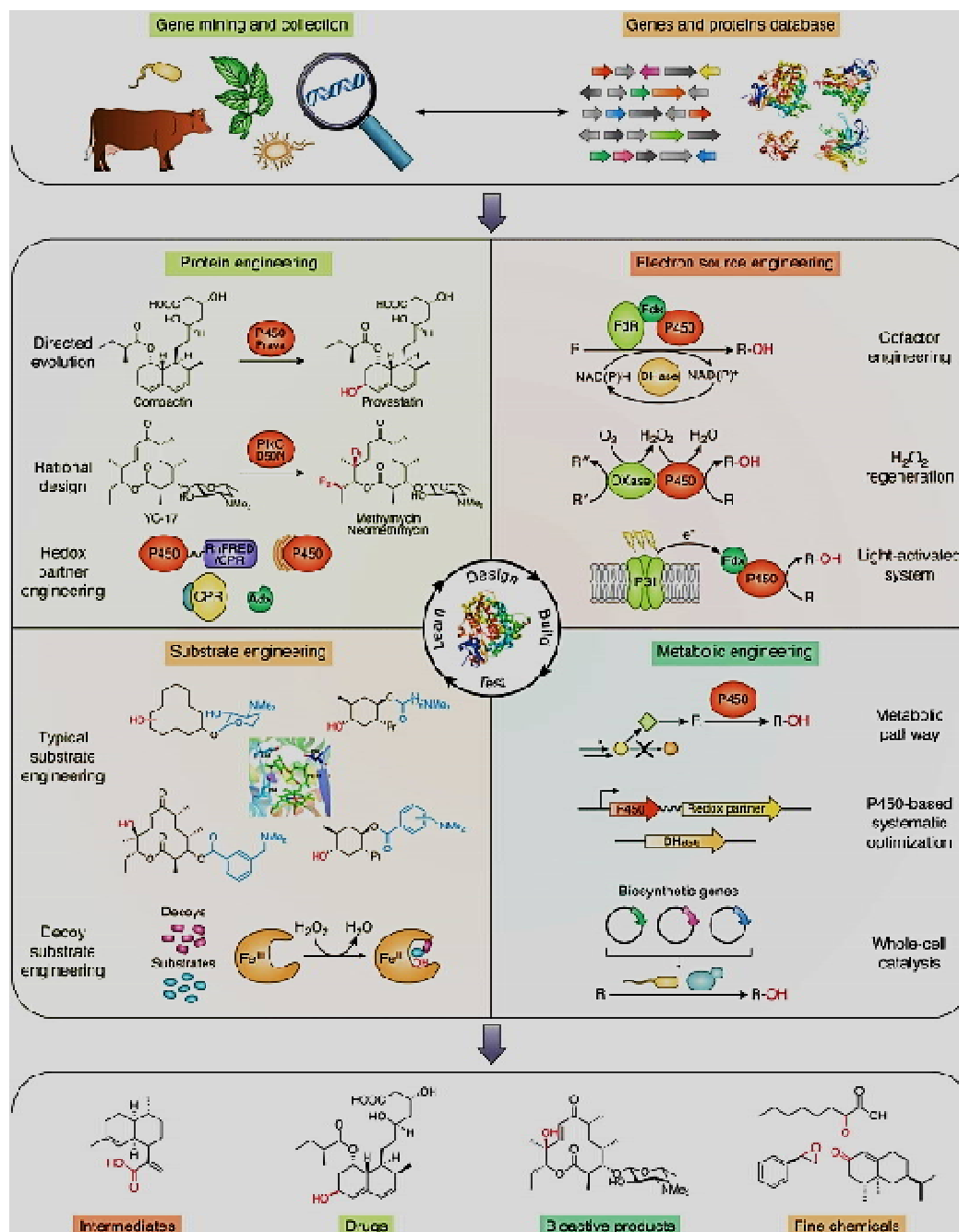


Figure 34 : Les stratégies d'ingénierie appliquées pour les systèmes CYP450s [149].

➤ L'ingénierie des protéines :

L'ingénierie des protéines implique les modifications basées sur les principes de repliement et la structure moléculaire des protéines, dans le but d'obtenir les protéines souhaitées avec des propriétés améliorées pour compenser la faible sélectivité, faible stabilité, les vitesses catalytiques lents et l'espace d'application limité des protéines natives. L'évolution dirigée et la conception rationnelle et semi-rationnelle sont des méthodes couramment utilisées dans l'ingénierie des CYPs et jouent un rôle très important dans le développement de catalyseurs pharmaceutiques [149].

L'évolution dirigée a été largement appliquée pour des structures qui sont souvent inconnues, afin d'obtenir les propriétés souhaitées sous une pression sélective artificielle, y compris la mutagenèse aléatoire et le criblage. Pour obtenir les protéines mutantes recherchées, une bibliothèque de protéines comportant un grand nombre de mutants couvrant une diversité moléculaire suffisante est généralement générée par PCR, mutagenèse combinatoire ou par brassage de l'ADN. L'évolution dirigée constitue donc un outil efficace pour comprendre les relations entre les résidus d'acides aminés entourant les sites catalytiques vis-à-vis de différents substrats non naturels. Par exemple, le mutant simple F87A du CYP450BM3 est capable de catalyser la 2- et 15-hydroxylation non sélective de la testostérone pour générer un mélange de produits. Pour modifier la régiosélectivité, une mutagenèse par saturation peut conduire à deux mutants efficaces (Figure 33, composé 12-14). Dans le cadre de la génération de métabolites de médicaments pour des études pharmaceutiques, les mutants du CYP450BM3 peuvent oxydés sélectivement le propranolol, un médicament antiarythmique, en sa forme active, y compris le 4-hydroxypropranolol et 5-hydroxypropranolol (Figure 33, composé 15-17) [149].

La conception rationnelle ou semi-rationnelle, basée sur la structure tertiaire bien définie de la protéine et la maîtrise des relations structure-activité, est considérée comme une stratégie alternative efficace, et qui n'exige pas une méthode de criblage à haut débit et des coûts élevés à l'inverse de l'évolution dirigée. Dans ce contexte, une étude a révélé qu'une série de mutants PikC D50N a montré des activités d'hydroxylation significativement plus élevées à l'égard de la narbomycine (Figure 33, composé 18-23) [149].

La reconstitution d'un système catalytique CYP450 in vitro ou dans un hôte recombinant est généralement gênée par le manque d'informations sur son système redox cognitif. Ainsi, les interactions protéine-protéine entre les CYP450 et les partenaires redox de substitution ont été optimisées pour améliorer l'efficacité du transfert d'électrons des systèmes CYP450, c'est ce qu'on appelle l'ingénierie des partenaires redox. A titre d'exemple, les taxanes oxygénés (figure 33, composé 24) sont produites de façon hétérologue par le CYP450 CYP725A4 de *Taxus cuspidata* et son CPR natif dans *Escherichia coli* avec une optimisation de niveau d'expression relatif du CPR qui est physiquement non lié au CYP725A4. Il est intéressant aussi de noter que la combinaison de Fdx8/FdR_B a été signalée comme étant la meilleure paire de partenaires redox de la CYP450 EpoK dans la bioconversion d'épothilone D en épohilone B (figure 33, composé 25). Un changement de partenaires redox peut influencer l'efficacité catalytique, ainsi que le type et la sélectivité d'une réaction de CYP450. Par exemple, le CYP450 multifonctionnel MycG interagit avec la réductase RhFRED de *Rhodococcus-spinach*, favorisant des réactions non naturelles menant à la production de nouveaux produits mycinamicine déméthylés (figure 33, composé 26-27), qui n'ont pas été observées avec la fusion chimérique avec d'autres réductases [149].

➤ L'ingénierie des substrats :

Le champ d'application limité des substrats est un problème commun aux biocatalyseurs. Afin d'élargir le répertoire de substrats des CYP450s, la stratégie d'ingénierie des substrats a été souvent utilisée ces dernières années. En tant que stratégie alternative à l'ingénierie des protéines, la spécificité et la sélectivité observées chez des substrats des enzymes CYP450, ont mis en évidence la profonde influence des groupes d'ancrage du substrat sur la plasticité fonctionnelle des CYP450. Exemple : La vitesse d'époxydation du (R)-(+)-styrène (figure 33, composé 28) et la spécificité énantiomérique du produit ont été considérablement augmentées par cette approche innovante d'ingénierie du substrat [149].

➤ L'ingénierie des sources d'électrons :

La plupart des CYP450 naturels sont des enzymes dépendantes des cofacteurs, qui sont souvent coûteux et doivent être recyclés de point de vue de l'ingénierie des procédés. Afin de résoudre ce problème, plusieurs méthodes ont été établies y compris les systèmes de régénération des cofacteurs, le remplacement des peroxydes, les approches électrochimiques et les systèmes activés par la lumière. L'ingénierie des cofacteurs, notamment la régénération du NAD(P)H est

une méthode populaire dans la biocatalyse, dans laquelle un approvisionnement constant en équivalents réducteurs est obtenu en introduisant un second système réactionnel pour réduire le NAD(P). Les approches ou les réductions électrochimiques ont été utilisées pour contourner l'exigence de partenaires redox pour le transfert des électrons du NADPH au CYP450, en utilisant l'électrode comme source d'équivalents réducteurs [149].

Des systèmes activés par la lumière ont été développés en utilisant l'énergie de la lumière pour activer le cycle catalytique du CYP450. Trois voies principales ont été conçues sur la base de la nature catalytique des enzymes CYP450. La première est basée sur la dérivation du peroxyde, avec génération contrôlée des espèces réactives de l'oxygène in situ. La deuxième approche simule la voie de transfert d'électrons native en utilisant des partenaires redox pour transférer les électrons d'un photosensibilisateur à la place du cofacteur. La troisième implique simplement le déplacement direct des électrons vers le site actif de l'hème et le contournement des partenaires redox par l'emploi d'un colorant fluorescent. Cependant, il reste encore à résoudre de nombreux défis des stratégies photo-basiques, notamment la faible efficacité de la conversion de la lumière, la faible efficacité du couplage, la faible stabilité et l'activité des protéines [149].

➤ L'ingénierie métabolique :

Le développement rapide de la biologie de synthèse a conduit à de nombreux travaux d'ingénierie métabolique liés aux CYP450s. Ces efforts ont abouti à une bioproduction rentable de plusieurs composés commerciaux en tant que produits naturels à usages divers. Vu leur importance dans la biosynthèse des produits naturels, de nombreuses CYPs naturelles et synthétiques font déjà partie de la boîte à outils de l'ingénierie métabolique. Par exemple, le CYP450 SalSyn de *Papaver somniferum* est un élément clé de la biosynthèse complète des médicaments opioïdes dans *S. cerevisiae*. L'expression d'un CYP450 SalSyn modifié présente une bonne activité dans la génération du salutaridine qui est un pro-morphinique (figure 33, composé 29). Ainsi, la bioconversion de la (S)-réticuline en (R)-réticuline était médiée par le CYP82Y2 provenant de *Papaver bracteatum* (figure 33, composé 30). Dans le cadre de conception d'une voie de biosynthèse *de novo*, plusieurs biosynthèses totales de l'hydrocortisol et de plusieurs stéroïdes ont été réalisées à l'aide d'une souche recombinante de *S. cerevisiae* qui a été modifiée pour produire de l'ergosta-5-énol et de l'ergosta-5,22-diénoïl, qui a ensuite été converti en prégnénolone par le CYP11A1 (figure 33, composé 31). En plus, une reconstitution des étapes d'oxydation

catalysées d'une manière séquentielle par la 3-hydroxystéroïde déshydrogénase/isomérase, CYP11B1, CYP17A1 et CYP21A1 a donné lieu à la production de progestérone, de 17-hydroxylène et d'autres substances (figure 33, composé 32-34). D'autres études ont montré que l'optimisation des partenaires d'oxydoréduction in vivo est également importante pour l'ingénierie métabolique liée au CYP450, par conséquent, la production de 10,5 mg de ferruginol (figure 33, composé 35) par litre a été rendue possible grâce à une protéine partenaire d'oxydoréduction, la smCPR1, provenant de *Salvia miltiorrhiza*. La même chose a été observée dans la production de protopanaxadiol (figure 33, composé 36), qui est un précurseur des ginsénosides bioactifs de Panax ginseng, avec une augmentation de 71 % (1 400 mg/litre) [149].

L'avenir des CYPs dans le domaine de la chimie verte semble prometteur, grâce à l'expansion de la quatrième vague de la biocatalyse. Selon les estimations, le marché mondial des enzymes industrielles est passé de 5,01 milliards d'euros en 2016 à 6,32 milliards d'euros en 2021 [150]. Cette quatrième vague suggère un schéma de travail pour bien orienter l'ingénierie enzymatique de la manière la plus efficace possible à l'aide d'un cycle d'évolution des biocatalyseurs qui associe étroitement les techniques de laboratoire et les outils bio-informatiques. Chacune des sphères de ce cycle évolue en permanence de sorte que la biocatalyse permet d'enrichir la boîte à outils de la synthèse organique (figure 35) [151].

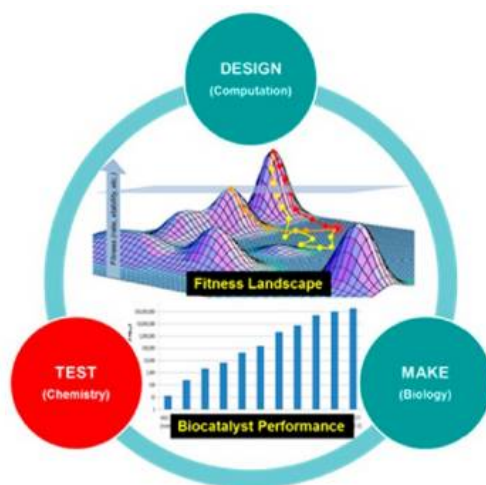


Figure 35 : Le cycle « Design – Make – Test » pour l'amélioration de la fonction des biocatalyseur (Design : Prédiction des mutations utiles avec des logiciels bio-informatiques. Make : Conception des mutations prédéterminées. Test : Criblage des mutations) [151]

5. La place des CYPs dans le domaine de microbiologie :

Comme dans les systèmes macrobiologiques, les CYPs des microorganismes entreprennent une grande variété de types de réactions, la caractéristique de ces enzymes est d'agir comme des mono-oxygénases pour de nombreuses réactions, ils sont indispensables au bon fonctionnement de nombreuses voies du métabolisme secondaire bactériennes et fongiques pour la biosynthèse de divers composés microbiens (figure 36). Quant aux considérations biotechnologiques et comme déjà indiqué dans la partie précédente, les CYP450s sont utilisés en tant que biocatalyseurs pour la biorémédiation (voir la partie suivante) et la bioconversion, ainsi que leur utilisation comme cibles médicamenteuses et agrochimiques [152].



Figure 36 : Les différentes réactions associées aux CYPs microbiens et leurs domaines d'intérêts

[152]

6. La place des CYPs dans le domaine de la botanique et des sciences de l'environnement :

Chez les plantes, les cytochromes CYP450 sont impliqués dans le métabolisme primaire pour la biosynthèse des stérols membranaires, mais ils interviennent le plus dans le métabolisme secondaire des biopolymères, d'hormones et d'agents de défense. Ils jouent aussi un rôle dans le catabolisme des composés endogènes et exogènes tels que les xénobiotiques. Le nombre des CYP450s chez les plantes très élevé car ils sont nécessaires pour produire des composés d'adaptation dans l'environnement. Ce rôle d'adaptation peut être assuré par les terpénoïdes qui sont des métabolites secondaires. Au niveau de l'industrie des arômes et des parfums, les CYP450s de plantes peuvent être utilisés pour produire des composés volatils avec des propriétés organoleptiques nouvelles ou déjà existantes, par oxygénation des composés appartenant aux familles des terpènes [153].

Les CYPs microbiens et notamment ceux des plantes, jouent aussi un grand rôle dans la bioremédiation par biodégradation en utilisant les plantes, les champignons ou les microorganismes, c'est un processus de dépollution d'un environnement altéré par des contaminants pour le rendre à son état naturel. En effet, il existe trois grandes classes de polluants industriels omniprésents dans l'air, l'eau et le sol, à savoir les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les dibenzo-p-dioxines polychlorées (PCDD) et les polychlorobiphényles (PCB). La bioremédiation des polluants environnementaux s'applique en se basant sur des méthodes d'immobilisation et des plantes transgéniques. Par exemple : les PCDDs sont biodégradés avec succès par des cellules recombinantes (comme la *Saccharomyces cerevisiae*) exprimant le CYP1A1. En outre, Les PCBs sont métabolisés par plusieurs enzymes CYPs, alors que les CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP101 et CYP102 sont connus pour leur métabolisme des HAPs [154].

En plus des méthodes chimiques, plusieurs études ont montré que de nombreux herbicides sont éliminés de l'environnement par des enzymes CYPs bactériennes et végétales, par bioconversion des herbicides en métabolites moins lipophiles et moins toxiques. De nombreuses oxydations CYP dépendantes liés au métabolisme des xénobiotiques ont été signalées, notamment dans le maïs et le blé [154].



Conclusion et perspectives

Le but principal de la médecine personnalisée est de permettre l'optimisation des thérapies médicamenteuses en fonction de la réponse individuelle à un médicament ou à une association de médicaments. La plupart de ces médicaments sont métabolisés dans le foie et sont principalement éliminés par le biais du métabolisme. Les isoenzymes CYP450 constituent la principale famille d'enzymes largement impliquées dans le métabolisme oxydatif des médicaments et d'autres xénobiotiques lipophiles, ils jouent donc un rôle fondamental dans la détermination de l'activité et de la toxicité des médicaments dans le corps humain. Le processus de métabolisation est très variable et dépend de la quantité et de l'activité des CYP. Une connaissance exacte et approfondie de leur expression chez l'homme permet de comprendre les mécanismes d'efficacité et de toxicité des médicaments.

La variété et la richesse des enzymes CYP450 exprimées diffèrent entre le foie et les tissus extra-hépatiques. Chez la majorité des mammifères, les CYP450 qui métabolisent les médicaments sont ancrés dans la bicouche lipidique membranaire, ce qui permet aux enzymes d'interagir avec d'autres protéines et des molécules ligands. En plus de leur localisation au niveau du réticulum endoplasmique, les cytochromes P450 peuvent être présents dans les mitochondries où ils possèdent leurs propres propriétés enzymatiques.

L'expression de chaque CYP est soumise à une combinaison unique de mécanismes et de facteurs, notamment les polymorphismes génétiques, l'inhibition et l'induction par les xénobiotiques, la régulation par les cytokines, les hormones et au cours des états pathologiques, ainsi que l'âge, le sexe et d'autres facteurs.

En raison de la diversité des interactions médicamenteuses identifiées à ce jour avec l'environnement du patient, il est bien établi que ces facteurs environnementaux peuvent considérablement influencer l'efficacité, la toxicité et l'observance du traitement. Face à un effet indésirable inattendu et inexplicable ou une diminution imprévisible de l'efficacité thérapeutique d'un médicament, le professionnel de santé est amené à s'interroger sur l'environnement du patient et précisément sur ses habitudes alimentaires allant du simple comportement alimentaire, à la consommation des produits psycho-addictifs et la prise de plantes médicinales.

Certaines interactions médicament-environnement dépendantes des cytochromes P450, notamment les interactions médicaments-jus de pamplemousse, médicaments-millepertuis, médicaments-alcool et médicaments-tabac, sont clairement identifiées. Concernant les autres aliments et plantes médicinales, le manque d'études et de données dans la littérature est un véritable problème.

Le pharmacien constitue le maillon essentiel de la chaîne de sécurité des médicaments, lui permettant d'avoir un rapport direct et privilégié avec le patient. Ainsi, cette relation de confiance est un moyen pour avoir une meilleure visibilité sur le mode de vie du patient et donc de pouvoir optimiser et de renforcer son devoir de conseil, d'information et d'alerte en matière de traitement médicamenteux. Pour y parvenir, il est indispensable de mettre à jour régulièrement ses connaissances dans ce vaste domaine des interactions médicamenteuses.

En effet, la biodiversité des CYP présente une opportunité intéressante dans le domaine de la recherche, grâce aux nombreux secteurs et branches de la biologie dans lesquels ces molécules jouent un rôle. Les orientations futures devraient se concentrer sur l'évaluation adéquate des résultats des études cliniques correctement conçues pour bien valoriser l'utilité et l'aspect pratique de l'exploitation de ces enzymes.



Résumés

RESUME

Titre : Le cytochrome P450 et son rôle dans les biotransformations médicamenteuses

Auteur : IMILI Yassine

Encadrant : Pr. Yassir BOUSLIMAN

Mots clés : Cytochrome P450, métabolisme, interactions médicamenteuses, domaines de recherche

La superfamille des cytochromes P450 catalyse l'oxydation d'un grand nombre de molécules organiques, ce processus d'oxydation s'effectue par l'insertion d'un atome d'oxygène dans une liaison C-H non réactive en utilisant l'oxygène moléculaire. Ainsi, ces hémoprotéines constituent l'acteur majeur du métabolisme des molécules endogènes et exogènes dans l'organisme.

En effet, L'objectif majeur de l'étape de métabolisme est de rendre hydrosoluble les molécules lipophiles afin de faciliter leur élimination hors de l'organisme. Cette transformation peut avoir lieu essentiellement au niveau hépatique. Le foie est donc considéré comme l'organe principal de détoxification des xénobiotiques, il constitue le carrefour de métabolisme de la majorité des médicaments administrés à l'organisme. Les cytochromes hépatiques sont les plus souvent impliqués dans ces mécanismes métaboliques.

Généralement, les cytochromes P450 sont considérés comme une source majeure de variabilité pharmacocinétique. L'activité des CYPs peut varier en fonction des facteurs endogènes (sexe, âge, hormones, pathologies, polymorphisme génétique) ou exogènes (médicament, alimentation, polluants, additifs). Tous ces facteurs donc sont susceptibles de générer des phénomènes d'induction ou d'inhibition sur l'expression et l'activité de ces enzymes. D'ailleurs, ces cytochromes sont impliquées dans de nombreuses interactions pharmacocinétiques des médicaments avec l'environnement du patient. Les aliments, notamment le jus de pamplemousse et certaines légumes et fruits, la consommation d'alcool, de tabac ou de café, ainsi que les plantes médicinales comme le millepertuis, peuvent participer à des degrés différents dans les phénomènes d'induction ou d'inhibition de leurs activités.

Ces dernières années, la puissance des CYP en tant que biocatalyseurs a été de plus en plus reconnue pour la synthèse industrielle de produits chimiques, pharmaceutiques et agrochimiques, ainsi que leur rôle important dans plusieurs branches de recherche.

ABSTRACT

Title : The cytochrome P450 and its role in drug biotransformations

Author : IMILI Yassine

Supervisor : Pr. Yassir BOUSLIMAN

Keywords : Cytochrome P450, metabolism, drug interactions, research fields

The cytochrome P450 superfamily catalyzes the oxidation of a large number of organic molecules. This oxidation process is carried out by inserting an oxygen atom into a non-reactive C-H bond using molecular oxygen. Thus, these hemoproteins are the major actor in the metabolism of endogenous and exogenous molecules in the body.

Indeed, the major objective of the metabolism step is to make lipophilic molecules water-soluble in order to facilitate their elimination from the body. This transformation can take place essentially at the hepatic level. The liver is therefore considered as the main organ of detoxification of xenobiotics, it constitutes the crossroads of metabolism of the majority of drugs administered to the body. Hepatic cytochromes are most often involved in these metabolic mechanisms.

Generally, cytochromes P450 are considered a major source of pharmacokinetic variability. The activity of CYPs can vary according to endogenous factors (sex, age, hormones, pathologies, genetic polymorphism) or exogenous factors (drug, food, pollutants, additives). All these factors are therefore likely to generate induction or inhibition phenomena on the expression and activity of these enzymes. Moreover, these cytochromes are involved in many pharmacokinetic interactions of drugs with the patient's environment. Foods, in particular grapefruit juice and certain vegetables and fruits, alcohol, tobacco or coffee consumption, as well as medicinal plants such as St. John's wort, can participate to different degrees in the induction or inhibition of their activities.

In the last few years, the power of CYPs as biocatalysts has been increasingly recognized for the industrial synthesis of chemicals, pharmaceuticals and agrochemicals products, as well as their important role in several research fields.

ملخص

العنوان: السيتوكروم P450 ودوره في التحولات الحيوية للأدوية

المؤلف: ياسين إميلي

المشرف: الأستاذ ياسر بوسليمان

الكلمات الأساسية: سيتوكروم P450، استقلاب، تفاعلات دوائية، مجالات البحث

تعتبر عائلة السيتوكروم P450 هي المسؤولة عن تحفيز عملية الأكسدة عند عدد كبير من الجزيئات العضوية، وتتم هذه العملية عن طريق إدراج ذرة الأكسجين في رابطة C-H غير التفاعلية باستخدام الأكسجين الجزيئي. وبالتالي، فإن هذه الهيموبروتينات تمثل الفاعل الرئيسي في استقلاب العديد من الجزيئات الداخلية والخارجية في الجسم.

في الواقع، يبقى الهدف الرئيسي لخطوة الاستقلاب هو جعل الجزيئات المحبة للدهون قابلة للذوبان في الماء من أجل تسهيل إزالتها من الجسم. يمكن أن يحدث هذا التحول بشكل أساسي على مستوى الكبد. لذلك فهذا الأخير يعتبر العضو الرئيسي لتطهير الجسم من المواد غريبة المنشأ، فهو يشكل مركز الاستقلاب لغالبية الأدوية التي تدار في مختلف أنحاء الجسم. وفي غالب الأحيان ما تتدخل السيتوكرومات الكبدية في آليات الاستقلاب هذه.

عموماً، تعتبر السيتوكرومات P450 مصدرًا رئيسيًا للتغيرات في الحركية الدوائية. حيث يمكن أن يختلف نشاط السيتوكرومات وفقًا للعوامل الداخلية (كالجنس، والعمر، والهرمونات، والأمراض، والاختلافات الوراثية) أو العوامل الخارجية (كالأدوية، والأغذية، والملوثات، والمواد المضافة). لذلك فإن كل هذه العوامل من شأنها أن تولد ظواهر التحريض أو التثبيط على تعبير ونشاط هذه الإنزيمات. علاوة على ذلك، تشارك هذه السيتوكرومات في العديد من التفاعلات الدوائية مع بيئة المريض. حيث يمكن للأطعمة، ولا سيما عصير الليمون الهندي وبعض الخضار والفواكه، أو استهلاك الكحول والتبغ والقهوة، وكذلك الاعشاب الطبية مثل عشبة القديس يوحنا (أو عشبة سانت جونز)، أن تشارك بدرجات متفاوتة في تحريض أو تثبيط أنشطتها.

في السنوات القليلة الماضية، تم التعرف بشكل أكثر على دور السيتوكرومات كمحفزات حيوية قادرة على التركيب الصناعي للمواد الكيميائية والأدوية والمنتجات الزراعية، فضلاً عن دورها المهم في العديد من المجالات البحثية.



Bibliographie

- [1]. F. P. Guengerich, "Cytochrome P450 Enzymes," *Am. Sci.*, vol. 81, no. 5, pp. 440–447, 1993.
- [2]. J. F. Borzelleca, "Paracelsus : Herald of Modern Toxicology," *Toxicol. Sci.*, vol. 4, pp. 2–4, 2000.
- [3]. A. CLAUDE, "T h e constitution o f protoplasm'," *Science (80-.)*, vol. 97, no. 2525, pp. 451–456, 1943.
- [4]. A. E. Rettie and K. E. Thummel, *Cytochrome P450 polymorphisms of clinical importance*. Tokyo, 2014.
- [5]. H. S. Mason and al., "Oxygen transfer and electron transport by the phenolase complex," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 77, no. 3, pp. 2914–2915, 1955.
- [6]. O. Hayaishi and al., "MECHANISM OF THE PYROCATECHASE REACTION," *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 77, no. 111, pp. 5450–5451, 1955.
- [7]. M. Hayano and al., "On the mechanism of the C-11 β -hydroxylation of steroids," *J. Biol. Chem.*, vol. 211, no. 1, pp. 227–235, 1955.
- [8]. J. Axelrod and al., "THE ENZYMATIC DEAMINATION OF AMPHETAMINE (BENZEDRINE)," *J. Biol. Chem.*, vol. 214, no. 2, pp. 753–763, 1955.
- [9]. M. Klingenbergz, "Pigments of Rat Liver Microsomes," *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 75, no. 2, pp. 376–386, 1958.
- [10]. T. Omura and R. Sato, "A new cytochrome in liver microsomes," *J. Biol. Chem.*, vol. 237, no. 4, pp. 1375–1376, 1962.
- [11]. "Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review." <https://drnelson.uthsc.edu/> (accessed Jul. 13, 2021).
- [12]. D. R. Nelson, "Cytochrome P450 diversity in the tree of life," *Biochim. Biophys. Acta - Proteins Proteomics*, vol. 1866, no. 1, pp. 141–154, 2018.
- [13]. R. Bernhardt, "Cytochrome P-450," *Encycl. Biol. Chem. Second Ed.*, pp. 607–612, 2013.

- [14]. Nelson and al., "P450 superfamily: update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature," *Pharmacogenetics*, vol. 6, no. 1, pp. 1–42, 1996.
- [15]. Manikandan and Nagini, "Cytochrome P450 Structure, Function and Clinical Significance: A Review," *Curr. Drug Targets*, vol. 19, no. 1, Feb. 2018.
- [16]. T. D. Porter and M. J. Coon, "Cytochrome P-450: Multiplicity of isoforms, substrates, and catalytic and regulatory mechanisms," *J. Biol. Chem.*, vol. 266, no. 21, pp. 13469–13472, 1991.
- [17]. B. Zhao and M. R. Waterman, "Moonlighting cytochrome P450 monooxygenases," *IUBMB Life*, vol. 63, no. 7, pp. 473–477, 2011.
- [18]. L. Ducassou, "Etude biochimique d ' un cytochrome P450 de cerveau humain : le CYP2U1," 2013.
- [19]. Ortiz de Montellano, *Cytochrome P450: structure, mechanism, and biochemistry*, P. R. Ed., vol. 148. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005.
- [20]. S. K. Lüdemann, V. Lounnas, and R. C. Wade, "How do substrates enter and products exit the buried active site of cytochrome P450cam? 1. Random expulsion molecular dynamics investigation of ligand access channels and mechanisms," *J. Mol. Biol.*, vol. 303, no. 5, pp. 797–811, 2000.
- [21]. V. Cojocar, P. J. Winn, and R. C. Wade, "The ins and outs of cytochrome P450s," *Biochim. Biophys. Acta - Gen. Subj.*, vol. 1770, no. 3, pp. 390–401, 2007.
- [22]. D. MANSUY, P. BATTIONI, and J.-P. BATTIONT, "Chemical model systems for drug-metabolizing cytochrome-P-450-dependent monooxygenases," *Eur. J. Biochem.*, vol. 184, no. 2, pp. 267–285, 1989.
- [23]. P. Lafite, "ETUDE du CYTOCHROME P450 2J2 HUMAIN :Recherche de substrats et d'inhibiteurs sélectifs ;Détermination de la topologie de son site actif," Université René Descartes - Paris V, 2007.

- [24]. M. J. I. Paine and al., “Electron Transfer Partners of Cytochrome P450,” in *Cytochrome P450 : Structure, Mechanism, and Biochemistry*, (Ortiz de Montellano, P. R., Ed.), 3rd ed., New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2005, pp. 115–148.
- [25]. T. D. Porter, “The Roles of Cytochrome b 5 in Cytochrome P450 Reactions,” *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, vol. 16, no. 6, pp. 311–316, 2002.
- [26]. D. W. Nebert and D. W. Russell, “Clinical importance of the cytochromes P450,” *Lancet*, vol. 360, no. 9340, pp. 1155–1162, 2002.
- [27]. B. K. Park and al., “The role of metabolic activation in drug-induced hepatotoxicity,” *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 45, no. 1, pp. 177–202, 2005.
- [28]. “Etapes du devenir du médicament.” <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament> (accessed Dec. 11, 2021).
- [29]. A. Mathis, “Le rôle des cytochromes P450 dans les interactions médicamenteuses et environnementales rencontrées à l’ officine,” Université de Lorraine, 2012.
- [30]. A. Al Ali, “Le dosage des cytochromes P450 (CYPs) humains par spectrométrie de masse : applications en toxicologie,” Université Paris Descartes, 2014.
- [31]. S. N. Hart and X. Zhong, “P450 oxidoreductase: genetic polymorphisms and implications for drug metabolism and toxicity,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 4, no. 4, pp. 439–452, 2008.
- [32]. L. S. Kaminsky and al., “Human hepatic cytochrome P-450 composition as probed by in vitro microsomal metabolism of warfarin,” *Drug Metab. Dispos*, vol. 12, pp. 470–477, 1984.
- [33]. S. Rendic, “Summary of information on human cyp enzymes: human p450 metabolism data,” *Drug Metab. Rev.*, vol. 34, pp. 83–448, 2002.
- [34]. J. . Kolars and al., “First-pass metabolism of cyclosporin by the gut,” *Lancet*, vol. 338, no. 8781, pp. 1488–1490, 1991.

- [35]. M. F. Paine and al., "First-pass metabolism of midazolam by the human intestine," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 60, no. 1, pp. 14–24, 1996.
- [36]. T. Richter and al., "Potent mechanism-based inhibition of human CYP2B6 by clopidogrel and ticlopidine," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 308, no. 1, pp. 189–197, 2003.
- [37]. M. F. Paine and al., "The human intestinal cytochrome P450 'pie,'" *Drug Metab. Dispos.*, vol. 34, no. 5, pp. 880–886, 2006.
- [38]. H. Remmer, "The acceleration of evipan oxidation and the demethylation of methylaminopyrine by barbiturates.," *Naunyn-Schmiedebergs Arch. Für Exp. Pathol. Pharmacol*, vol. 237, pp. 296–307, 1959.
- [39]. U. M. Zanger and M. Schwab, "Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation," *Pharmacol. Ther.*, vol. 138, pp. 103–141, 2013.
- [40]. M. Gandhi and al., "Sex differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 44, pp. 499–523, 2004.
- [41]. C. Thangavel and al., "Inherent sex-dependent regulation of human hepatic CYP3A5," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 168, pp. 988–1000, 2013.
- [42]. M. M. Cotreau and al., "The influence of age and sex on the clearance of cytochrome P450 3A substrates," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 44, pp. 33–60, 2005.
- [43]. V. Lamba and al., "Hepatic CYP2B6 expression: gender and ethnic differences and relationship to CYP2B6 genotype and CAR (constitutive androstane receptor) expression," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 307, no. 3, pp. 906–922, 2003.
- [44]. R. N. Hines, "Developmental expression of drug metabolizing enzymes: Impact on disposition in neonates and young children," *Int. J. Pharm.*, vol. 452, no. 1–2, pp. 3–7, 2013.
- [45]. J. A. Ring and al., "Fetal hepatic drug elimination," *Pharmacol. Ther.*, vol. 84, no. 3, pp. 429–445, 1999.

- [46]. A. Parkinson and al., “The effects of gender, age, ethnicity, and liver cirrhosis on cytochrome P450 enzyme activity in human liver microsomes and inducibility in cultured human hepatocytes,” *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 199, no. 3, pp. 193–209, 2004.
- [47]. G. D. Anderson and A. M. Lynn, “Optimizing pediatric dosing: A developmental pharmacologic approach,” *Pharmacotherapy*, vol. 29, no. 6, pp. 680–690, 2009.
- [48]. H. Christensen and M. Hermann, “Immunological response as a source to variability in drug metabolism and transport,” *Front. Pharmacol.*, p. 3, 2012.
- [49]. K. A. Slaviero and al., “Inflammatory response: An unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy,” *Lancet Oncol.*, vol. 4, no. 4, pp. 224–232, 2003.
- [50]. A. E. Aitken and E. T. Morgan, “Gene-specific effects of inflammatory cytokines on cytochrome P450 2C, 2B6 and 3A4 mRNA levels in human hepatocytes,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 35, no. 9, pp. 1687–1693, 2007.
- [51]. C. K. Yeung and al., “Effects of chronic kidney disease and uremia on hepatic drug metabolism and transport,” *Kidney Int.*, vol. 85, no. 3, pp. 522–528, 2014.
- [52]. J. George and al., “Differential alterations of cytochrome P450 proteins in livers from patients with severe chronic liver disease,” *Hepatol. Balt.*, vol. 21, pp. 120–128, 1995, doi: 10.1016/0270-9139(95)90418-2.
- [53]. S. K. Kim and R. F. Novak, “The role of intracellular signaling in insulin-mediated regulation of drug metabolizing enzyme gene and protein expression,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 113, pp. 88–120, 2007.
- [54]. D. J. Waxman and C. O’Connor, “Growth hormone regulation of sex-dependent liver gene expression,” *Mol. Endocrinol.*, vol. 20, no. 11, pp. 2613–2629, 2006.
- [55]. C. Liddle and al., “Separate and interactive regulation of cytochrome P450 3A4 by triiodothyronine, dexamethasone, and growth hormone in cultured hepatocytes,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 83, no. 7, pp. 2411–2416, 1998.

- [56]. M. Ingelman-sundberg and al., "Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects," *pharmacoepigenetic Clin. Asp.*, vol. 116, pp. 496–526, 2007.
- [57]. P. Madadi and al., "Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy," *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, vol. 20, no. 3, pp. 369–396, 2013.
- [58]. S. C. Sim and al., "Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes : a recent update on clinical implications and endogenous effects," *Pharmacogenomics J.*, vol. 13, pp. 1–11, 2013.
- [59]. U. Ghoshal and al., "Genetic polymorphism of cytochrome P450 (CYP) 1A1 , CYP1A2 , and CYP2E1 genes modulate susceptibility to gastric cancer in patients with Helicobacter pylori infection," *Gastric Cancer*, vol. 17, no. 2, pp. 226–234, 2013.
- [60]. M. Ingelman-Sundberg and A. Gomez, "The past , present and future of pharmacoepigenomics," *Pharmacogenomics*, vol. 11, pp. 625–627, 2010.
- [61]. T. Yokoi and M. Nakajima, "microRNAs as Mediators of Drug Toxicity," *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 53, no. 1, pp. 377–400, 2013.
- [62]. P. F. Hollenberg, "Characteristics and common properties of inhibitors, inducers, and activators of CYP enzymes," *Drug Metab. Rev.*, vol. 34, no. 1–2, pp. 17–35, 2002.
- [63]. J. H. Lin and A. Y. H. Lu, "Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications," *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 35, no. 5, pp. 361–390, 1998.
- [64]. X. Chai and al., "Nuclear receptors PXR and CAR : implications for drug metabolism regulation , pharmacogenomics and beyond," *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 9, no. 3, pp. 253–266, 2013.
- [65]. C. MAIDA, "Les interactions médicamenteuses chez le sujet âge : de la théorie à la pratique," Université Mohamed V, 2008.
- [66]. C. Bénétou and al., "Les interactions médicamenteuses," Faculté de Médecine Rennes, 2000.

- [67]. G. AULAGNER and J. CALOP, *Incompatex: Guide des interactions médicamenteuses et des contre-indications*, 10th ed. Paris: SEMP, 1998.
- [68]. M. MOULIN and A. COQUEREL, *Pharmacologie*, 2nd ed. Paris: Masson, 2002.
- [69]. L. Bisseux and al., “Interactions médicamenteuses dans une population âgée,” *Presse Med.*, vol. 34, no. 12, pp. 837–841, 2005.
- [70]. P. DOROSZ, *Guide pratique des médicaments*, 5th ed. Paris: Maloine, 2006.
- [71]. S. FERRY, *L’usage du médicament*. Paris: Technique & Documentation, 2000.
- [72]. J. GIROUD and al., *Pharmacologie clinique: bases de la thérapeutique*, 2nd ed. Paris: Expansion scientifique française, 1988.
- [73]. L. Roulet and al., “Consommation de jus de pamplemousse et risque d’interactions médicamenteuses: étude transversale dans un service d’urgences médicales,” *Thérapie*, vol. 66, no. 5, pp. 421–429, 2011.
- [74]. G. SITZIA, *Aliments et médicaments: comment éviter les interactions?* Josette Lyon, 2009.
- [75]. D. G. Bailey and al., “Grapefruit juice – drug interactions,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, no. 2, pp. 101–110, 1998.
- [76]. F. LOHEZIC-LE DEVEHAT and al., “Jus de pamplemousse et médicaments: une association à surveiller?,” *Thérapie*, vol. 75, no. 5, pp. 432–445, 2002.
- [77]. N. SAKAMAKI and al., “Contents of Furanocoumarins in Grapefruit Juice and Health Foods,” *Foods. J. Food Hyg. Soc. Japan (Shokuhin Eiseigaku Zasshi)*, vol. 49, no. 4, pp. 326–331, 2008.
- [78]. S. Malhotra and al., “Seville orange juice-felodipine interaction: Comparison with dilute grapefruit juice and involvement of furocoumarins,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 69, no. 1, pp. 14–23, 2001.
- [79]. J. Croteau and H. Boyer, “Les interactions médicamenteuses avec le jus de pamplemousse ont-elles lieu uniquement avec les préparations commerciales?,” *Pharmactuel*, vol. 39, no. 3, pp. 159–160, 2006.

- [80]. L. Q. Guo and al., "Role of furanocoumarin derivates on grapefruit juice-mediated inhibition of human CYP3A activity," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 28, no. 7, pp. 766–771, 2000.
- [81]. S. U. Mertens-Talcott and al., "Grapefruit-Drug Interactions : Can Interactions With Drugs Be Avoided ?," *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, no. 12, pp. 1390–1416, 2006.
- [82]. G. C. Kane and J. J. Lipsky, "Drug–Grapefruit Juice Interactions," *Mayo Clin. Proc.*, vol. 75, no. 9, pp. 933–942, 2000.
- [83]. D. G. Bailey and al., "Naringin is a major and selective clinical inhibitor of organic anion-transporting polypeptide 1A2 (OATP1A2) in grapefruit juice," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 81, no. 4, pp. 495–502, 2007.
- [84]. H. Takanaga and al., "Pharmacokinetic analysis of felodipine-grapefruit juice interaction based on an irreversible enzyme inhibition model," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 49, no. 1, pp. 49–58, 2001.
- [85]. D. J. Greenblatt and al., "Time course of recovery of cytochrome P450 3A function after single doses of grapefruit juice," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 74, no. 2, pp. 121–129, 2003.
- [86]. D. G. Bailey and al., "Bergamottin, lime juice, and red wine as inhibitors of cytochrome P450 3A4 activity: Comparison with grapefruit juice," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 73, no. 6, pp. 529–537, 2003.
- [87]. E. WILLIAMSON and al., *Stockley's Herbal Medicines Interactions*. London/Chicago: Pharmaceutical Press, 2009.
- [88]. M. Schachter, "Chemical , pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of statins : an update," *Fundam. Clin. Pharmacol.*, vol. 19, no. 1, pp. 117–125, 2005.
- [89]. P. A. Winstanley and M. Orme, "The effects of food on drug bioavailability," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 28, no. 6, pp. 621–628, 1989.
- [90]. B. J. Gurley and al., "Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 72, no. 3, pp. 276–287, 2002.

- [91]. T. Zeng and al., “The modulatory effects of garlic oil on hepatic cytochrome P450s in mice,” *Hum. Exp. Toxicol.*, vol. 28, no. 12, pp. 777–783, 2009.
- [92]. S. C. Piscitelli and al., “The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir,” *Clin. Infect. Dis.*, vol. 34, no. 2, pp. 234–238, 2002.
- [93]. K. Gallicano and al., “Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers,” *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 55, no. 2, pp. 199–202, 2003.
- [94]. S. Sosa and al., “Topical anti-inflammatory activity of extracts and compounds from *Hypericum perforatum* L.,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 59, no. 5, pp. 703–709, 2007.
- [95]. A. Portolés and al., “Effects of *Hypericum perforatum* on Ivabradine Pharmacokinetics in Healthy Volunteers : An Open-Label , Pharmacokinetic,” *J. Clin. Pharmacol.*, vol. 46, no. 10, pp. 1188–1194, 2006.
- [96]. J. Barnes and al., “St John ’ s wort (*Hypericum perforatum* L .): a review of its chemistry , pharmacology and clinical properties,” *J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 53, no. 5, pp. 583–600, 2001.
- [97]. L. B. Moore and al., “St . John ’ s wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor,” *Proc. Natl. Acad. Sci.*, vol. 97, no. 13, pp. 7500–7502, 2000.
- [98]. H. Gutmann and al., “*Hypericum perforatum*: Which Constituents may Induce Intestinal MDR1 and CYP3A4 mRNA Expression ?,” *Planta Med.*, vol. 72, no. 8, pp. 685–690, 2006.
- [99]. G. K. Dresser and al., “Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John ’ s wort in healthy subjects,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 73, no. 1, pp. 41–50, 2003.
- [100]. M. HRUSKA and al., “John’s Wort administration on CYP2C8 mediated rosiglitazone metabolism,” *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 77, no. 2, p. 35, 2005.

- [101]. Z. Wang and al., "The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 70, no. 4, pp. 305–310, 2001.
- [102]. M. Hennessy and al., "St John ' s Wort increases expression of P-glycoprotein : Implications for drug interactions," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 53, no. 1, pp. 75–82, 2002.
- [103]. H. Imai and al., "The recovery time-course of CYP3A after induction by St John's wort administration," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 65, no. 5, pp. 701–707, 2008.
- [104]. S. Bauer and al., "Alterations in cyclosporin A pharmacokinetics and metabolism during treatment with St John's wort in renal transplant patients," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 55, no. 2, pp. 203–211, 2003.
- [105]. B. H. Hellum and al., "The Induction of CYP1A2 , CYP2D6 and CYP3A4 by Six Trade Herbal Products in Cultured Primary Human Hepatocytes," *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*, vol. 100, no. 1, pp. 23–30, 2007.
- [106]. J. Gorski and al., "The effect of echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 75, no. 1, pp. 89–100, 2004.
- [107]. G. L. Henderson and al., "EFFECTS OF GINSENG COMPONENTS ON c-DNA-EXPRESSED CYTOCHROME P450 ENZYME CATALYTIC ACTIVITY," *Life Sci.*, vol. 65, no. 15, pp. 209–214, 1999.
- [108]. J. L. Donovan and al., "SIBERIAN GINSENG (*ELEUTHEROCCUS SENTICOSUS*) EFFECTS ON CYP2D6 AND CYP3A4 ACTIVITY IN NORMAL VOLUNTEERS," *Drug Metab. Dispos*, vol. 31, no. 5, pp. 519–522, 2003.
- [109]. T. Takahashi and al., "Effects of *Acanthopanax senticosus* HARMS extract on drug transport in human intestinal cell line Caco-2," *J. Nat. Med.*, vol. 64, no. 1, pp. 55–62, 2009.
- [110]. O. Q. P. Yin and al., "Pharmacogenetics and herb-drug interactions: experience with *Ginkgo biloba* and omeprazole," *Pharmacogenetics*, vol. 14, no. 12, pp. 841–850, 2004.

- [111]. H. Miwa and al., “Generalized Convulsions After Consuming a Large Amount of Ginkgo Nuts,” *Epilepsia*, vol. 42, no. 2, pp. 280–281, 2008.
- [112]. N. OHNISHI and al., “Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements and Medicines. I. Effects of Ginkgo biloba Leaf Extract on the Pharmacokinetics of Diltiazem in Rats,” *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 26, no. 9, pp. 1315–1320, 2003.
- [113]. M. Yoshioka and al., “Studies on Interactions between Functional Foods or Dietary Supplements and Medicines. IV. Effects of Ginkgo biloba Leaf Extract on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Nifedipine in Healthy Volunteers,” *Biol. Pharm. Bull.*, vol. 27, no. 12, pp. 2006–2009, 2004.
- [114]. S. M. Robertson and al., “Effect of Ginkgo biloba extract on lopinavir, midazolam and fexofenadine pharmacokinetics in healthy subjects,” *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 24, no. 2, pp. 591–599, 2008.
- [115]. L. Fan and al., “Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers,” *Xenobiotica*, vol. 39, no. 3, pp. 249–254, 2009.
- [116]. A. S. Etheridge and al., “An in vitro 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.*, vol. 73, no. 8, pp. 731–741, 2007.
- [117]. T. K. H. Chang and al., “In vitro effect of standardized ginseng extracts and individual ginsenosides on the catalytic activity of human CYP1A1, CYP1A2, and CYP1B1,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 30, no. 4, pp. 378–384, 2002.
- [118]. C.-S. Yuan and al., “Brief communication: American ginseng reduces warfarin’s effect in healthy patients: a randomized, controlled Trial,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 141, no. 1, pp. 23–28, 2004.
- [119]. H. Hui and al., “Hypoglycemic herbs and their action mechanisms,” *Chin. Med.*, vol. 11, no. 1, pp. 1–11, 2009.

- [120]. S. Zhou and al., “Herbal Modulation of P-Glycoprotein,” *Drug Metab. Rev.*, vol. 36, no. 1, pp. 57–104, 2004.
- [121]. G. Cantelli-Forti and al., “Interaction of Licorice on Glycyrrhizin Pharmacokinetics,” *Env. Heal. Perspect*, vol. 102, no. 9, pp. 65–68, 1994.
- [122]. N. Paquot, “Le métabolisme de l’alcool,” *Rev. Med. Liege*, vol. 74, no. 1, pp. 1–3, 2019.
- [123]. F. Teixeira-Clerc, “Hepatic effects of alcohol,” *Cah. Nutr. Diet.*, vol. 50, no. 2, pp. 94–102, 2015.
- [124]. A. Meskar and al., “Interactions alcool-xénobiotiques. Rôle du cytochrome P450 2E1,” *Pathol. Biol.*, vol. 49, no. 9, pp. 696–702, 2001.
- [125]. K. S. Salmela and al., “Respective Roles of Human Cytochrome P-450 2E1, 1A2, and 3A4 in the Hepatic Microsomal Ethanol Oxidizing System,” *Alcohol. Clin. Exp. Res.*, vol. 22, no. 9, pp. 2125–2132, 1998.
- [126]. S. Zevin and N. L. Benowitz, “Drug Interactions with Tobacco Smoking: An Update,” *Clin. Pharmacokinet.*, vol. 36, no. 6, pp. 425–438, 1999.
- [127]. N. Poisson and al., “Interaction médicamenteuses et tabac,” *mise au point*, pp. 204–208, 1999.
- [128]. “Caféine - Provenance.” <https://www.techno-science.net/glossaire-definition/Cafeine-page-2.html> (accessed Mar. 27, 2022).
- [129]. Centre d’information thérapeutique et de pharmacovigilance, *Interactions Médicamenteuses, Cytochromes P450 et p-Glycoprotéine (Pgp)*. 2016, pp. 1–2.
- [130]. J. DESMEULES and al., “Interactions médicamenteuses et cytochromes P450,” *PHARMA-FLASH*, vol. 33, no. 4, pp. 11–14, 2006.
- [131]. “Pharmacogenetic Tests: MedlinePlus Medical Test.” <https://medlineplus.gov/lab-tests/pharmacogenetic-tests/> (accessed May 13, 2022).

- [132]. P. Jaillon and al., “Pharmacogenetic testing: Utility in drug development and in routine clinical practise,” *Bull. Acad. Natl. Med.*, vol. 190, no. 1, pp. 25–36, 2006.
- [133]. A. J. SCHEEN, “A propos du concept de pharmacorésistance,” *Rev. Med. Suisse*, pp. 1403–1404, 2017.
- [134]. A. David and al., “Pharmacorésistance aux psychotropes et anomalies pharmacogénétiques du cytochrome P450 2D6 : vers une médecine personnalisée en pédopsychiatrie , présentation d ’ un protocole de recherche,” *Neuropsychiatr. Enfance. Adolesc.*, vol. 67, no. 2, pp. 109–117, 2019.
- [135]. E. Goldwaser and al., “Machine learning-driven identification of drugs inhibiting cytochrome P450 2C9,” *PLOS Comput. Biol.*, vol. 18, no. 1, pp. 1–21, 2022.
- [136]. B. K. Park and al., “Drug bioactivation and protein adduct formation in the pathogenesis of drug-induced toxicity,” *Chem. Biol. Interact.*, vol. 192, no. 1–2, pp. 30–36, 2011.
- [137]. F. P. Guengerich, “Cytochrome p450 and chemical toxicology,” *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 21, no. 1, pp. 70–83, 2008.
- [138]. P. Beaune and al., “Autoantibodies against Cytochromes P450: Role in Human Diseases,” *Adv. Pharmacol.*, pp. 199–245, 1994.
- [139]. S. Kitamura and al., “Metabolic activation of proestrogens in the environment by cytochrome P450 system,” *J. Heal. Sci.*, vol. 54, no. 4, pp. 343–355, 2008.
- [140]. S. Rendic and F. P. Guengerich, “Contributions of Human Enzymes in Carcinogen Metabolism,” *Chem. Res. Toxicol.*, vol. 25, no. 7, pp. 1316–1383, 2012.
- [141]. D. Rozman and R. Gebhardt, “Side-Chain Oxidized Oxysterols in Health and Disease,” in *Mammalian Sterols: Novel Biological Roles of Cholesterol Synthesis Intermediates, Oxysterols and Bile Acids*, Springer, 2020, p. 174.
- [142]. J. M. Dietschy and S. D. Turley, “Cholesterol metabolism in the brain,” *Curr. Opin. Lipidol.*, vol. 12, pp. 105–112, 2001.

- [143]. A. O. Sodero, “24S-hydroxycholesterol: cellular effects and variations in brain diseases,” *brain Dis. J. Neurochem.*, 2020.
- [144]. I. A. Pikuleva and N. Cartier, “Cholesterol Hydroxylating Cytochrome P450 46A1 : From Mechanisms of Action to Clinical Applications,” *Front. Aging Neurosci.*, vol. 13, pp. 1–17, 2021.
- [145]. F. Stanke-labesque and al., “Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters : Consequences for the personalization of drug treatment,” *Pharmacol. Ther.*, vol. 215, pp. 1–21, 2020.
- [146]. A. Chavant, “Influence de l’inflammation associée à un épisode infectieux aigu sur la métabolisation des médicaments substrats des cytochromes P450,” UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES, 2020.
- [147]. S. Gravel, “Influence du diabète de type 2 sur l’activité et l’expression des cytochromes P450,” Université de Montréal, 2019.
- [148]. C. J. Paddon and al., “High-level semi-synthetic production of the potent antimalarial artemisinin,” *Nature*, vol. 496, no. 7446, pp. 528–532, 2010.
- [149]. L. Zhong and al., “Engineering cytochrome P450 enzyme systems for biomedical and biotechnological applications,” *J. Biol. Chem.*, vol. 295, no. 3, pp. 833–849, 2020.
- [150]. J. Chapman and al., “Industrial Applications of Enzymes : Recent Advances , Techniques , and Outlooks,” *Catalysts*, vol. 8, no. 6, pp. 1–26, 2018.
- [151]. O. Rousseau, “Accélération de l’exploration de l’espace chimique du cytochrome P450 BM3 par des méthodes de criblage à haut débit et bioinformatiques,” Université de Montréal, 2018.
- [152]. S. L. Kelly and D. E. Kelly, “Microbial cytochromes P450: biodiversity and biotechnology. Where do cytochromes P450 come from, what do they do and what can they do for us?,” *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.*, vol. 368, no. 1612, pp. 1–18, 2013.

- [153]. C. Gavira, “Production de terpènes fonctionnalisés par les cytochromes P450 de plantes recombinants,” Université de Strasbourg, 2013.
- [154]. S. Kumar, “Engineering cytochrome P450 biocatalysts for biotechnology, medicine and bioremediation,” *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.*, vol. 6, no. 2, pp. 115–131, 2010.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 81

سنة : 2022

السييتوكروم P450 ودوره في التحولات الحيوية للأدوية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2022

من طرفه

السيد: ياسين إميلي

المزداد في 09 أكتوبر 1995 بتزنيت

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : سييتوكروم P450؛ استقلاب؛ تفاعلات دوائية؛ مجالات البحث

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة مينة آيت القاضي

مشرف

أستاذة في علم السموم

السيد ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

السيد جواد الحارثي

عضو

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد مصطفى بوعطية

أستاذ في الكيمياء التحليلية والبروماتولوجيا