



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

FACULTE DE PHARMACIE DE LYON

8, avenue Rockefeller – 69373 LYON Cedex 08

Année 2023

Thèse n°24

THESE

Pour le DIPLÔME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 21 avril 2023

Par

VARTIN Marta

Née le 31 décembre 1996

**LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES PAR VOIE INTRAVEINEUSE MÉDIÉES PAR LES
CYTOCHROMES P450 ET/OU LA GLYCOPROTÉINE P**

JURY

PRESIDENT : Pr. Michel TOD, Professeur des Universités – pharmacien PH

MEMBRES : Dr. Sylvain GOUTELLE, Maître de Conférences des Universités – pharmacien PH

Dr. Laurent BOURGUIGNON, Maître de Conférences des Universités – pharmacien PH

Dr. Marie GOMEZ, Docteure en pharmacie – Affaires médicales

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

> Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
> Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
> Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
> Directeur général des services	M. Pierre ROLLAND
> Vice-présidente Commission formation	Mme Céline BROCHIER
> Vice-président Relations hospitalo-universitaires	M. Jean-François MORNEX
> Vice-présidente Relations internationales et affaires européennes	Mme Hélène COURTOIS
> Vice-président Numérique, pilotage, modernisation et performance	M. Philippe MALBOS
> Vice-président Moyens financiers	M. Christophe VITON
> Vice-présidente Patrimoine immobilier et développement des Campus	Mme Christine VINCIGUERRA
> Vice-président Affaires sociales, culturelles et sportives	M. Marc BARBAIRE
> Vice-président Personnels BIATS	M. Frédéric FERRAND

Composantes de l'Université Claude Bernard Lyon 1

SANTE

> Département de formation et centre de recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Laetitia BIGNON
> Faculté de Médecine Lyon Est	Directeur : M. Gilles RODE
> Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Directeur : M. Philippe PAPAREL
> Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Directeur : M. Claude DUSSART
> Faculté d'Odontologie	Directeur : M. Jean-Christophe MAURIN
> Institut des Sciences et Techniques de Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Jacques LUAUTE

SCIENCES ET TECHNOLOGIES

> Faculté des Sciences et Technologies	Directeur : M. Fabien DE MARCHI
> Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
> Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education (INSPE)	Directeur : M. Pierre CHAREYRON
> Institut Universitaire de Technologie Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
> Polytech Lyon	Directeur : M. Emmanuel Perrin
> Département des Sciences de la Terre (OSU)	Directeur : M. BRUNO GUIDERDONI
> SUFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (UFR STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

> CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)

Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

> CHIMIE ANALYTIQUE

Madame Anne DENUZIERE (MCU)

Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)

Madame Christelle MACHON (MCU-PH)

Monsieur Waël ZEINYEYEH (MCU)

> PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Madame Stéphanie BRIANCON (PR)

Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)

Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)

Madame Ghania HAMDY-DEGOBERT (MCU-HDR)

Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)

Madame Giovanna LOLLO (MCU)

Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)

Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)

Madame Eloïse THOMAS (MCU)

> BIOPHYSIQUE

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)

Madame Laurence HEINRICH (MCU)

Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)

Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)

Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

> DROIT DE LA SANTE

Madame Valérie SIRANYAN (PR)

Madame Maud CINTRAT (MCU)

> ECONOMIE DE LA SANTE

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)

Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

> INFORMATION ET DOCUMENTATION

Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)

> INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)

Madame Claire GAILLARD (MCU)

> QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE

Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (MCU-HDR)

Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH -HDR)

Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

> MATHEMATIQUES – STATISTIQUES

Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)

Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)

Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)

> SANTE PUBLIQUE

Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

> CHIMIE ORGANIQUE

Monsieur Pascal NEBOIS (PR)

Madame Nadia WALCHSHOFER (PR)

Madame Amanda GARRIDO (MCU)

Madame Christelle MARMINON (MCU)

Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)

Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

> CHIMIE THERAPEUTIQUE

Monsieur Marc LEBORGNE (PR)

Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)

Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)

Monsieur François HALLE (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

> BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE

Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)

Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)

Madame Isabelle KERZAON (MCU)

Monsieur Serge MICHALET (MCU)

> PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT

Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)

Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)

Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)

Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)

Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)

Madame Florence RANCHON (MCU-PH)

Madame Delphine HOEGY (AHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

> TOXICOLOGIE

Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)

Madame Léa PAYEN (PU-PH)

Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

> PHYSIOLOGIE

Monsieur Christian BARRES (PR)

Madame Kiao Ling LIU (MCU)

Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

> PHARMACOLOGIE

Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)

Monsieur Michel TOD (PU-PH)

Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)

Monsieur Roger BESANCON (MCU)

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)

Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)

Madame Dominique MARCEL CHATELAIN (MCU-HDR)

> COMMUNICATION

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

> ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL

Madame Aline INIGO PILLET (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Ievgeniia CHICHEROVA (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

> IMMUNOLOGIE

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)

Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)

Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH)

Monsieur David GONCALVES (AHU)

> HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)

Madame Sarah HUET (MCU-PH)

Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

Madame Amy DERICQUEBOURG (AHU)

> MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)

Madame Florence MORFIN (PU-PH)

Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)

Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)

Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)

Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)

Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)

Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

> PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)

Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

> BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE

Madame Pascale COHEN (PR)

Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)

Madame Emilie BLOND (MCU-PH)

Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)

Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)

Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)

Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)

Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)

Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)

Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Stéphanie SENTIS (MCU)

Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

> BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)

Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)

Monsieur Philippe LAWTON (PR)

Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)

Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)

Madame Angélique MULARONI (MCU)

Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

MCU : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

HDR : Habilitation à Diriger des Recherches

AHU : Assistant Hospitalier Universitaire

ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur le **Professeur Michel Tod**, je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce travail, et d'avoir pris le temps de partager avec moi vos connaissances, merci de l'honneur que vous me faites de présider ce jury.

À Monsieur le **Docteur Laurent Bourguignon**, merci d'avoir accepté de lire, de juger mon manuscrit, et de me faire l'honneur de participer à mon jury.

À Monsieur le **Docteur Sylvain Goutelle**, merci d'avoir accepté de lire, de juger mon manuscrit, et de me faire l'honneur de participer à mon jury.

À Madame la **Docteure Marie Gomez**, merci d'avoir accepté de lire, de juger mon manuscrit, et de me faire l'honneur de participer à mon jury.

À ma famille, merci d'avoir toujours été là pour moi, de m'avoir entourée dans les bons comme dans les mauvais moments.

Maman, merci d'avoir toujours cru en moi, de toujours me conseiller, m'écouter, me pousser, merci pour notre complicité et nos fous rires qui me font tant de bien, merci d'avoir toujours été ma meilleure amie, mon soutien infailible, ma confidente.

Joseph, petit padawan, merci de m'avoir toujours aidée et de m'avoir fait évoluer à ta manière, tu m'apportes beaucoup et tu resteras toujours mon petit vocharik des neiges.

Aux copains d'ici et d'ailleurs,

Margaux, Capucine, Marie, je suis heureuse de vous compter parmi mes piliers, merci pour tout ce que vous m'apportez au quotidien. J'aime à croire qu'on pourra évoluer et se faire évoluer encore un bout de temps toutes les quatre, le tout rythmé de voyages, de rêves, de débats à n'en plus finir, de fous rires, et saupoudré de folie et de #capucine !

Sarah et Julie, ça fait un paquet d'années maintenant ! Vous avez toujours su m'encourager et m'apporter votre soutien dans tous mes choix. Merci pour vos encouragements sans faille, pour votre bienveillance et votre présence même quand ça ne va pas. Je suis persuadée qu'on continuera à se soutenir encore un paquet d'années en plus !

Justine, ma petite dentos, merci pour nos moments passés ensemble, nos voyages, nos débats bienveillants, et nos fous rires ! J'ai hâte de te voir évoluer dans ce que tu aimes tant faire.

Richard, mon plus vieil ami, dire que notre amitié ne tient qu'à un pile ou face ! Merci d'être fidèle au poste après toutes ces années.

Bastien et Léa, mes petits internes, je suis heureuse de vous compter parmi mes amis, merci pour toutes nos vacances, nos sorties, nos soirées confinement, nos journées BU, vous avez été un soutien sans faille pour moi. Je suis contente de vous voir vous épanouir ensemble !

JN et Thomas, merci de savoir me nuancer quand je suis pêchue, je suis contente d'avoir passé ces années de pharma avec vous, et de vous compter parmi mes amis aujourd'hui.

Olivia et Anne-Flore, mes colocs dentos et amies de Madrid, j'ai été heureuse de partager ce semestre madrilène avec vous deux, merci d'avoir été là pour moi en tout temps, et de m'avoir nourrie de vos délicieux mets tels les deux cordons-bleus que vous êtes. Hâte de rechanter Divine Idylle dans une louche avec vous !

Valentine, ma coloc suisse, merci d'être présente au quotidien et de me supporter tout au long de la rédaction de ma thèse. Merci pour nos discussions et nos débats qui nous font évoluer toutes les deux, et de me nourrir parfois quand je rentre du travail ! Merci de m'avoir présenté Simba qui a grandement participé à la rédaction de ce manuscrit en étant fidèle au poste !

Safae, Guigui et Hewa, c'est sans aucun doute avec vous que j'ai passé le plus de temps à Merck cette dernière année. Je suis heureuse d'avoir fait votre connaissance et j'espère que malgré mon départ, on aura l'occasion de se revoir à Lyon ou ailleurs. Merci d'avoir rendu les heures au travail un peu plus légères, et merci pour tous les fous rires qu'on a vécus, vous êtes l'une de mes plus belles et surprenantes rencontres !

Aux **super collègues de Merck, Ambre, Houria, Justine, Maïté, Monica, Sarah, Chloé, Taha, Anthony, Gaspard, Thibault, Betrettin, Nazli, Audrey, Florian, Émilie, Denissa, Céline, John, My-Sam**, et tous ceux que j'oublie, merci pour votre bonne humeur et votre bienveillance en tout temps, j'ai beaucoup grandi et appris à votre contact.

À **Seb**, je ne peux pas finir cette thèse sans écrire un mot qui t'est dédié. Merci pour ta bienveillance, ton humour, ton calme qui m'apaise, tes moments de folie aussi, merci pour les fous rires et les soirées de débats, de m'encourager dans mes projets, de me faire relativiser quand j'en ai besoin, de savoir quand j'ai besoin de chocolat, et de toujours m'épauler quoi qu'il arrive. Je suis heureuse et fière de t'avoir à mes côtés.

Table des matières

REMERCIEMENTS	10
TABLE DES ABBREVIATIONS	15
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX	16
1. Introduction.....	18
1.1. Pharmacocinétique et métabolisme hépatique.....	18
1.2. Cytochrome P450 et isoenzymes associés	18
1.3. Glycoprotéine P (P-gp)	19
1.4. Les différents types d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et leurs conséquences.....	20
1.4.1. Induction enzymatique.....	20
1.4.2. Inhibitions enzymatiques	21
1.5. Aspects pharmacocinétiques spécifiques	23
1.5.1. Voie intraveineuse.....	23
1.5.2. Modèles cinétiques	24
2. Matériel et méthodes.....	25
2.1. Question de recherche	25
2.2. Stratégie de recherche	25
2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	25
2.4. Sélection du papier et extraction des données.....	26
3. Résultats.....	29
3.1. Équation de recherche explorée	29
3.2. Interactions incluses et détails de chaque investigation	32
3.3. Interactions exclues et détails de chaque investigation	90
3.4. Comparaison des ratios d'AUC IV et PO avec les données des articles et de DDI predictor 104	
3.4.1. Recensement des interactions PO pour chaque ratio d'AUC IV étudiée	104
3.4.2. Exploration des points de comparaison IV/PO.....	119

4.	Discussion	121
4.1.	Analyse des voies métaboliques des médicaments victimes explorées	121
4.1.1.	Alfentanil	121
4.1.2.	Bortézomib	122
4.1.3.	Ciclosporine	123
4.1.4.	Dexaméthasone.....	124
4.1.5.	Diazépam	125
4.1.6.	Digoxine	125
4.1.7.	Docétaxel.....	126
4.1.8.	Doxorubicine	126
4.1.9.	Étoposide.....	127
4.1.10.	Fentanyl.....	128
4.1.11.	Flécaïnone.....	128
4.1.12.	Lidocaïne.....	129
4.1.13.	Méthadone	129
4.1.14.	Méthylprednisolone	130
4.1.15.	Midazolam	131
4.1.16.	Oméprazole	131
4.1.17.	Ondansétron.....	132
4.1.18.	Oxycodone.....	133
4.1.19.	Paclitaxel.....	134
4.1.20.	Phénytoïne	135
4.1.21.	Ropivacaïne	136
4.1.22.	Tacrolimus	137
4.1.23.	Théophylline	138
4.1.24.	Tramadol.....	139
4.2.	Analyse des interactions globales entre les données IV extraites des articles et les données PO extraites de DDI predictor	140

4.2.1.	Cas des inhibiteurs.....	141
4.2.2.	Cas des inducteurs.....	142
4.3.	Mécanismes imputés aux différences observés.....	142
4.4.	Limites de la revue	143
5.	Conclusion	145
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	147
	RESUME	159
	MOTS CLES.....	159
	JURY	159
	PRESIDENT	159
	MEMBRES.....	159
	DATE DE SOUTENANCE.....	159
	ADRESSE DE L'AUTEURE	159

TABLE DES ABBREVIATIONS

ADME	Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination
ALF	Alfentanil
AUC	Area Under the Curve = aire sous la courbe
bid	Twice a day = deux fois par jour
C ₀	Concentration initiale de médicament au temps t ₀
CL	Clairance
C _{ss}	Concentration à l'état d'équilibre
CYP	Cytochromes mono-oxygénases P450
DDI	Drug-Drug Interaction = interactions médicamenteuses
EM	Extensive Metabolizer = métaboliseurs rapides
IV	Intraveineux
MDZ	Midazolam
ARNm	Acide RiboNucléique Messenger
NA	Not Available = non disponible
P-gp	Glycoprotéine P
PM	Poor Metabolizer = métaboliseurs lents
PO	Per os = par voie orale
PXR	Pregnane X receptor, récepteur nucléaire intracellulaire
qd	Once a day = une fois par jour
qid	Four times a day = quatre fois par jour
RNA	Acide RiboNucléique
RXR	retinoid X receptor, cofacteur intranucléaire
t ₀	Temps initial d'administration du médicament
TAO	Troléandomycine
tid	Three times a day = trois fois par jour
Vd	Volume de distribution

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Organigramme de l'identification de l'étude (n_A : nombre d'articles ; n_I : nombre d'interactions)	30
Figure 2: Comparaison des ratios d'AUC IV/PO à partir des données des articles et de DDI predictor, pour les interactions inhibitrices.....	119
Figure 3: Comparaison des ratios d'AUC IV/PO à partir des données des articles et de DDI predictor, pour les interactions inductrices.....	120
Figure 4: voie métabolique de l'alfentanil via le CYP3A4/5 (115).....	121
Figure 5: voie métabolique du bortézomib via le CYP3A4/5 et les hydrolases (117)	122
Figure 6: voie métabolique de la ciclosporine via le CYP3A4/5 (118).....	123
Figure 7: voie métabolique du dexaméthasone via le CYP3A4/5 (120).....	124
Figure 8: voie métabolique du diazépam via les cytochromes p450, adaptée de (122).....	125
Figure 9: voie métabolique du docétaxel via les cytochromes p450 (124).....	126
Figure 10: voie métabolique de la doxorubicine via les cytochromes p450 (125).....	126
Figure 11: voie métabolique de l'étoposide via les cytochromes p450 (127)	127
Figure 12: voie métabolique du fentanyl via les cytochromes p450, adaptée de (128).....	128
Figure 13: voie métabolique de la flécaïnide via les cytochromes p450 (130)	128
Figure 14: voie métabolique de lidocaïne via les cytochromes p450 (132).....	129
Figure 15: structure de la méthadone et voie métabolique via les cytochromes p450 (136).....	130
Figure 16: voie métabolique de la méthylprednisolone (MP) ; (i) 11-oxydation, (ii) 20-reduction, (iii) 6.7-dehydrogenation,(iv) 6-hydroxylation, (v) 16-hydroxylation, et (vi) 22-hydroxylation (137).....	130
Figure 17: voie métabolique du midazolam via les cytochromes p450 (139).....	131
Figure 18: voie métabolique de l'oméprazole via les cytochromes p450 (141)	132
Figure 19: voie métabolique de l'ondansétron via les cytochromes p450 (143).....	132
Figure 20: voie métabolique de l'oxycodone via les cytochromes p450, adaptée de (144).....	133
Figure 21: voie métabolique du paclitaxel via les cytochromes p450 (148)	134
Figure 22: voie métabolique de la phénytoïne via les cytochromes p450 (151)	135
Figure 23: voie métabolique de la ropivacaïne via les cytochromes p450 (152).....	136
Figure 24: voie métabolique du tacrolimus (A) via CYP3A4/5, formant le 13-O-desmethyl tacrolimus (B), le 31-O-desmethyl tacrolimus (C) et le 15-O-desmethyl tacrolimus (D), avec leur site de métabolisme (flèche rouge) (153).....	137
Figure 25: voie métabolique de la théophylline via les cytochromes p450 (156).....	138
Figure 26: voie métabolique du tramadol via les cytochromes p450 (157).....	139

Tableau 1 : Articles exclus (n = 510) et leurs motifs d'exclusion (n _A : nombre d'articles).	31
Tableau 2 : Étude des interactions médicamenteuses analysées et incluses dans l'enquête	32
Tableau 3 : Étude des interactions médicamenteuses analysée et exclues de la revue (pas de rationnel connu pour ces interactions)	90
Tableau 4 : Comparaison des données PO recensées pour chaque ratio d'AUC IV étudiée, cas des inhibiteurs	104
Tableau 5 : Comparaison des données PO recensées pour chaque ratio d'AUC IV étudiée, cas des inducteurs.....	116
Tableau 6 : Comparaison des données PO recensées pour chaque ratio d'AUC IV étudiée, cas des interaction initialement exclues.....	118

1. Introduction

1.1. Pharmacocinétique et métabolisme hépatique

La pharmacocinétique est la science qui étudie le devenir du médicament dans le corps, en fonction de la voie, de la dose et de la fréquence d'administration. Quatre étapes principales sont distinguées en pharmacocinétique : absorption, distribution, métabolisme et élimination (ADME). La phase de métabolisme est celle qui sera étudiée ici, car elle implique les biotransformations médiées par les réactions enzymatiques que les molécules subissent pendant leur séjour dans le corps. Ces biotransformations sont principalement hépatiques et intestinales, et il en existe deux types, les réactions de phase I et les réactions de phase II :

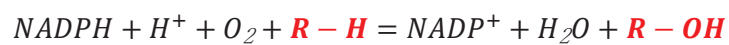
- Les réactions de phase I sont des réactions de fonctionnalisation visant à former des métabolites. Ces réactions réduisent principalement l'activité des molécules pour les rendre moins toxiques et moins actives que la molécule mère active, et forment ainsi des métabolites éventuellement inactifs. Cependant, lorsque des réactions de fonctionnalisation sont appliquées à des molécules mères inactives (prodrugs), une augmentation de l'activité est observée par la formation de métabolites actifs ou toxiques. Ces réactions de fonctionnalisation sont des réactions chimiques d'oxydation, de réduction ou d'hydrolyse, catalysées par plusieurs superfamilles d'enzymes dont les cytochromes p450 qui interviennent dans le métabolisme de plus de 80% des médicaments.
- Les réactions de phase II sont des réactions de conjugaison visant à transformer des molécules lipophiles en molécules hydrophiles pour permettre leur élimination par les reins.

1.2. Cytochrome P450 et isoenzymes associés

Le cytochrome p450 (CYP) est impliqué dans les réactions d'oxydation de phase I. Il s'agit d'un système complexe d'isoenzymes principalement hépatiques qui comprend plusieurs centaines de protéines regroupées en quatre familles : CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4. Il y a 40% d'homologie entre les membres d'une même famille. Six sous-familles sont comptées dans chaque famille, allant de A à F, avec plus de 55% d'homologie de séquence. L'isoenzyme spécifique est désigné par un deuxième chiffre, allant de 1 à 20. Cinq d'entre eux sont impliqués dans le métabolisme de la majorité des médicaments : CYP3A4 (impliqué dans le métabolisme de plus de 50% des médicaments), CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 et CYP1A2. Ces cytochromes ne sont pas spécifiques à un seul substrat, et le même substrat peut être soutenu par plusieurs cytochromes. Il existe plus de 50 types de cytochromes humains, dont 12 cytochromes impliqués dans le métabolisme des molécules ingérées.

Les cytochromes sont sujets à un polymorphisme, et leurs variants alléliques sont indiquées par un astérisque. Les cytochromes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 sont ceux qui ont les relations génotype-phénotype les plus étudiées, mais les CYP1A2 et CYP3A5 sont également connus pour leur polymorphisme.

Les réactions d'oxydation de phase I catalysées par le cytochrome p450 ont lieu au niveau des microsomes hépatiques et impliquent la présence de NADPH (nicotinamide-adénine dinucléotide phosphate), d'oxygène et de deux enzymes : CPR (CYP450 réductase) qui est le partenaire redox, et cytochrome p450 hemoprotéine qui est l'oxydase de fin de réaction. L'équation de réaction chimique est :



Avec R-H le médicament victime sous forme réduite, et R-OH le médicament victime sous forme oxydée.

1.3. Glycoprotéine P (P-gp)

La glycoprotéine P est le transporteur le plus connu de la superfamille des transporteurs ABC (ATP-binding-cassette). C'est une protéine ubiquitaire, elle est donc présente au niveau de la membrane cellulaire de nombreux tissus, mais plus particulièrement dans le foie, les intestins, les reins, la barrière hémato-encéphalique, et présente une grande variabilité de substrats. La P-gp agit comme une pompe à efflux et s'oppose au passage de médicaments à travers la membrane plasmique et les expulse hors de la cellule. Dans le foie et les reins, elle contribue donc à l'excrétion des médicaments. Dans les hépatocytes, la P-gp expulse hors de la cellule une partie des métabolites formés ou la molécule mère encore active dans la bile. Dans les intestins, elle s'oppose à leur absorption. La P-gp a donc un impact limitant direct sur l'absorption et la distribution des médicaments. Son activité est sujette à des variations causées principalement par l'expression protéique et le polymorphisme génétique mais aussi à son induction ou inhibition par des médicaments. Une interaction entre un substrat et un inhibiteur de P-gp entraînera donc une augmentation de la concentration plasmatique du substrat. Dans le cas d'une interaction entre un substrat et un inducteur de P-gp, il s'agira d'une diminution de la concentration plasmatique du substrat.

Il est à noter que la P-gp et le CYP3A ont de nombreux substrats en commun et sont souvent coexprimés entraînant une synergie d'action au niveau intestinal et hépatique, ce qui conduit à des difficultés à dissocier le rôle de chacun dans certaines interactions.

1.4. Les différents types d'interactions médicamenteuses pharmacocinétiques et leurs conséquences

Les interactions médicamenteuses impliquant le cytochrome P450 sont le résultat de l'administration concomitante d'une substance appelée substrat ou médicament victime, métabolisée par un isoenzyme du système du cytochrome P450, et d'une autre substance qui suit peut-être la même voie métabolique, mais dont la propriété est d'inhiber (inhibiteur) ou d'induire (inducteur) l'isoenzyme, généralement appelé interacteur.

1.4.1. Induction enzymatique

L'induction enzymatique consiste en une stimulation de la production de cytochromes hépatiques, ce qui entraîne une accélération du métabolisme des médicaments associés. Cette accélération peut se traduire par :

- Une diminution de l'effet, si l'activité est portée par la molécule mère
- Une augmentation de l'effet et / ou des effets secondaires, si l'activité est portée par les molécules filles, donc dans le cas de la formation de métabolites actifs.

L'induction est un phénomène d'apparition lente : il faut compter quelques jours entre le début de l'administration de la molécule et l'apparition des effets associés maximaux. L'explication réside dans le mode d'action puisqu'il s'agit d'un processus nécessitant une transcription et une synthèse prolongée. Une fois la molécule inductrice administrée et présente dans le cytoplasme des cellules hépatiques, elle se lie à un récepteur nucléaire intracellulaire (PXR) afin d'entrer dans le noyau où ce complexe peut se lier à des cofacteurs intranucléaires (dont RXR, le récepteur de l'acide rétinoïque). Ce dernier complexe forme un facteur de transcription qui va se lier au promoteur reconnu par l'ARN polymérase II entraînant l'activation et l'augmentation de la transcription de ces gènes, puis la traduction des ARNm associés en protéines CYP450. Par conséquent, il y a une augmentation de la concentration de ces cytochromes dans le réticulum endoplasmique. Tout ce processus peut prendre quelques jours pour atteindre l'état d'équilibre, d'où les effets maximaux retardés du phénomène d'induction. De même, lorsque l'administration de l'inducteur est arrêtée, il faudra attendre plusieurs jours avant de revenir à la synthèse protéique basale du CYP450, et donc d'arrêter l'effet inducteur.

1.4.2. Inhibitions enzymatiques

L'inhibition enzymatique consiste en la diminution de l'activité enzymatique du CYP450, ce qui entraîne une diminution du métabolisme des médicaments associés. Cette diminution entraîne :

- Une augmentation de l'effet et/ou des effets secondaires, si l'activité est portée par la molécule mère
- Une diminution de l'effet, si l'activité est portée par les molécules filles, donc dans le cas de la formation de métabolites actifs.

L'inhibition enzymatique est un phénomène rapide car il s'agit d'une interaction directe inhibiteur-enzyme. La durée d'apparition des effets de l'inhibiteur dépend donc de sa concentration plasmatique, et la cinétique des effets de l'inhibiteur dépend de sa demi-vie d'élimination.

Il existe deux principaux types d'inhibition des enzymes du CYP450 : les inhibitions réversibles et l'inhibition irréversible.

1.4.2.1. Inhibitions réversibles

Cette catégorie d'inhibition est caractérisée par une association inhibiteur-enzyme médiée par des liaisons non-covalentes (liaisons hydrogène, hydrophobes, ioniques). Il existe plusieurs types d'inhibitions réversibles :

- Inhibition compétitive : ce type d'inhibition se produit lorsque deux substrats sont en concurrence sur le même site actif du même cytochrome p450, et ces deux substrats ont généralement une ressemblance structurelle. Ce phénomène est lié à la non-spécificité des substrats du CYP450 : ces cytochromes sont capables de métaboliser plusieurs substrats différents. L'inhibition compétitive est fonction de l'affinité respective des deux substrats et des concentrations respectives des substrats. Ainsi, le substrat ayant la plus forte affinité déplacera le substrat ayant la plus faible affinité, qui sera alors le médicament victime. Cependant, si la concentration du substrat de faible affinité est très élevée par rapport à la concentration du substrat d'affinité supérieure, le substrat d'affinité inférieure peut déplacer le substrat d'affinité supérieure et surmonter l'inhibition enzymatique initialement engagée.

- Inhibition non compétitive : ce type d'inhibition se produit lorsque l'inhibiteur se lie à un site allostérique de l'enzyme (site de liaison différent du site actif où le substrat se lie), provoquant un changement conformationnel dans le site actif de l'enzyme qui est alors incapable de catalyser la réaction liée au substrat. L'affinité de l'inhibiteur au site allostérique est indépendante de la liaison du substrat au site catalytique. L'inhibition non-compétitive est donc uniquement fonction de la concentration de l'inhibiteur.
- Inhibition non-compétitive : ce type d'inhibition est rare et se produit lorsque le substrat se lie au site actif de l'enzyme, entraînant un changement conformationnel du site allostérique permettant la liaison de l'inhibiteur, qui agira en inhibant le site actif de l'enzyme. Ainsi, l'inhibiteur ne peut se lier qu'à un complexe enzyme-substrat déjà formé.
- Inhibition mixte : ce type d'inhibition se produit lorsque l'inhibition présente les caractéristiques de deux des types d'inhibitions présentés ci-dessus. Il est généralement plus puissant que les types d'inhibition précédemment décrits, et peut agir avec l'enzyme seule ou complexée avec le substrat. La liaison à l'enzyme se produit également sur un site allostérique, mais la liaison du substrat au site catalytique module l'affinité du site allostérique pour l'inhibiteur, et vice-versa.

1.4.2.2. Inhibition irréversible, ou inhibition « suicide »

Cette catégorie d'inhibition est caractérisée par une combinaison inhibiteur-enzyme médiée par des liaisons covalentes. Ce type d'inhibition se produit lorsque l'inhibiteur est reconnu par l'enzyme comme son substrat (ressemblance structurelle entre l'inhibiteur et le substrat) sur son site actif, et commence son activité enzymatique, modifiant l'inhibiteur qui devient alors très réactif. Il en résulte la formation d'un complexe inhibiteur-enzyme très stable entraînant une inactivation permanente et irréversible de l'enzyme. L'inhibition cesse lorsque l'enzyme a été entièrement renouvelée.

1.5. Aspects pharmacocinétiques spécifiques

1.5.1. Voie intraveineuse

Pour obtenir un effet systémique, la voie d'administration parentérale est la voie d'administration utilisée en cas d'urgence clinique ou d'impossibilité de prise orale. La possibilité d'administration parentérale du médicament dépend du médicament (disponibilité de formulations adaptées à cette voie d'administration) et de l'état du patient.

La voie parentérale comprend plusieurs voies d'administration, y compris la voie intraveineuse, sur laquelle nous nous concentrerons ici. L'administration intraveineuse peut consister en une injection directe à partir de la seringue (bolus IV) ou une perfusion.

La voie d'administration intraveineuse sous forme de bolus IV présente plusieurs caractéristiques pharmacocinétiques à prendre en compte :

- Phase d'absorption : la biodisponibilité (fraction de la dose qui atteint la circulation générale) est de 100%, car il n'y a pas de phase d'absorption du médicament, donc pas d'effet de premier passage hépatique. La totalité de la dose injectée est immédiatement dans la circulation systémique. Au temps initial t_0 représentant la fin de l'injection, la concentration initiale C_0 de médicament présent dans la circulation systémique est maximale et totale : l'effet est donc immédiat.
- Phase de distribution : dans le cas le plus simple, la cinétique suit un modèle monocompartimental où l'organisme est représenté par un seul compartiment dont le volume est égal au volume de distribution V_d . Le V_d d'un médicament est le volume fictif dans lequel le médicament doit être dilué pour obtenir la même concentration que dans le plasma. Ainsi, pour la voie d'administration intraveineuse, $C_0 = \frac{Dose}{V_d}$ avec V_d le volume de distribution et C_0 la concentration initiale du médicament au temps t_0 (moment de l'injection).
- La phase d'élimination, en raison des spécificités précédentes, est la seule phase visible sur les courbes de concentration du médicament en fonction du temps, avec un modèle mono-exponentiel.

Dans le cas d'une perfusion intraveineuse, si le modèle est également monocompartimental, il y a plusieurs phases :

- La phase d'accumulation : augmentation progressive de la concentration en fonction du temps, jusqu'à atteindre la phase de plateau. Le temps nécessaire pour atteindre le plateau dépend uniquement de la demi-vie du médicament.
- Le plateau d'équilibre : concentration constante en fonction du temps, car la diminution de la quantité de médicament due à l'élimination est compensée par l'apport du médicament dû à la perfusion. La concentration atteinte au plateau d'équilibre est notée C_{SS} (steady state) et se situe dans la plage thérapeutique (idéalement).
- La phase de diminution : se produit lorsque la perfusion s'arrête. L'élimination du médicament est représentée par une diminution de la concentration du médicament en fonction du temps suivant un modèle mono-exponentiel.

1.5.2. Modèles cinétiques

Selon le médicament, il existe plusieurs modèles cinétiques avec différentes influences :

- Cinétique linéaire, ou cinétique d'ordre 1 : la cinétique d'un médicament est linéaire si le taux d'élimination au temps t est proportionnel à la quantité de médicament. En conséquence, les paramètres pharmacocinétiques sont indépendants de la dose administrée, il existe une proportionnalité entre l'AUC (ou concentrations à l'état d'équilibre) et la dose administrée. Le diagramme semi-logarithmique du profil plasmatique d'une cinétique linéaire est, en effet, linéaire. C'est le cas pour la majorité des médicaments.
- Cinétique non-linéaire : la cinétique d'un médicament est non linéaire si les paramètres pharmacocinétiques dépendent de la dose. Il n'y a pas de proportionnalité entre l'AUC (ou les concentrations à l'état d'équilibre) et la dose administrée. Le diagramme semi-logarithmique du profil plasmatique d'une cinétique non-linéaire n'est pas linéaire. L'origine de la cinétique non-linéaire provient souvent de la saturation de l'un des processus pharmacocinétiques (ADME). Ces médicaments sont difficiles à manipuler parce que les changements de dosage s'accompagnent de variations non-prévisibles de l'exposition.

2. Matériel et méthodes

2.1. Question de recherche

Avant toute étude de la littérature, la question de recherche suivante avait été formulée : « Quelle est l'ampleur des interactions médicamenteuses entre un médicament victime de cytochromes hépatiques administré par voie intraveineuse et un interacteur de cytochromes hépatiques ? ».

2.2. Stratégie de recherche

PubMed était la seule base de données électronique utilisée pour cette revue. Les articles scientifiques avec des essais cliniques, sans restriction appliquée sur la date de publication, ont été automatiquement étudiés.

2.3. Critères d'inclusion et d'exclusion

Afin de déterminer les études pertinentes nécessaires à la réalisation de l'examen de recherche actuel, des critères d'inclusion et d'exclusion ont été établis.

Les articles ont été inclus selon les règles suivantes :

- 1 - Articles de recherche ;
- 2 - Études sur les interactions médicamenteuses ;
- 3 - Études cliniques ;
- 4 - Le médicament victime est administré par voie intraveineuse ;
- 5 - Le médicament victime est connu pour être un substrat du cytochrome P450.

D'autre part, les éléments suivants ont été systématiquement retirés de l'étude :

- 1 - Articles de revue ;
- 2 - Articles ne décrivant pas une interaction médicamenteuse ;
- 3 - Études non-cliniques ;
- 4 - Le médicament victime n'est pas administré par voie intraveineuse ;
- 5 - Le médicament victime n'est pas connu comme étant un substrat du cytochrome P450 ;

6 - Articles sans données pharmacocinétiques, ou données pharmacocinétiques précises, ou sans étude CYP ;

7 - Articles introuvables dans les bases de données ;

8 - Articles ou partie d'articles rapportant des cas isolés.

2.4. Sélection du papier et extraction des données

Chaque résumé d'article a été lu attentivement par l'auteur MV pour déterminer si oui ou non l'article devait être inclus dans l'étude. Une fois que les articles à inclure ont été présélectionnés, leur texte intégral a ensuite été lu et étudié pour explorer différents paramètres :

- Médicament victime (substrat) : il s'agit de l'ensemble des médicaments substrats des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et P-gp, ayant une forme galénique compatible avec l'injection IV, et dont l'interaction avec l'interacteur a été sélectionnée dans l'analyse des articles.
- Voie d'administration du médicament de la victime : intraveineuse (bolus ou perfusion).
- Dose du médicament victime : la dose d'administration utilisée est exprimée avec l'unité appropriée (unité de masse de médicament, ou masse de médicament par unité de masse corporelle). Ceci est important car pour une molécule à cinétique non-linéaire, les paramètres pharmacocinétiques dépendent de la dose de substrat administrée.
- Interacteur (molécule, dose, voie, fréquence d'administration) : la nature de l'interacteur, sa dose d'administration (unité de masse du médicament, ou masse de médicament par unité de masse corporelle), sa voie d'administration (PO ou IV) et sa fréquence d'administration (dose unique, qd, bid, tid, qid) sont notées ici. Cette information est essentielle pour mesurer la force de l'interaction.
- Rapport AUC : le rapport d'AUC est utilisé pour caractériser la puissance d'une interaction. Les deux bras utilisés pour étudier l'interaction sont le substrat en présence du ou des interacteurs et le substrat seul. Lorsque la dose est la même dans les deux bras de l'étude, le rapport entre l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique du médicament substrat en présence de l'interacteur, et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique du médicament seul, permet de mesurer la puissance de l'interaction. Lorsque la dose n'est pas la même dans les deux bras de l'étude, les valeurs de l'AUC sont corrigées par dose. Lorsque l'AUC n'est pas étudiée dans l'article, la clairance est utilisée pour calculer ce rapport. Le rapport AUC en présence d'un inducteur est compris entre 0 et 1. Le rapport AUC en présence d'un inhibiteur est compris entre 1 et l'infini positif.

Enfin, par essence, les limites de bioéquivalence sont fixées dans l'intervalle de 80% et 125% pour un rapport d'AUC. A l'intérieur de ces bornes, cela signifie qu'il n'y a pas de différence cliniquement significative entre les deux bras.

- Mesures de l'AUC/CL enregistrées : Le but ici est de savoir quel type de données a été utilisé pour calculer le rapport d'AUC. Quand il s'agit d' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, il s'agit d'une extrapolation du dernier point d'AUC obtenu dans l'étude. Dans le cas d'une dose unique de médicament victime, dans la mesure du possible, l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ a été rapporté pour tenir compte de toute l'aire sous la courbe du profil de concentration plasmatique du médicament. Si cette information n'était pas disponible, l'AUC au dernier point mesuré a été rapporté. En cas de dose répétée du médicament victime, l'AUC sur l'intervalle de dosage à l'état d'équilibre a été utilisée. Lorsque ces deux informations n'étaient pas disponibles, les clairances systémiques totales ont été reportées. Enfin, dans le cas particulier d'une dose différente entre les deux bras de l'étude, il a été choisi d'enregistrer soit les clairances, soit l'AUC/dose (AUC corrigée par la dose), afin de corriger la différence de dose entre les deux bras.

- Les CYP impliqués +/- génotype : la question ici est de savoir si l'interaction décrite implique un ou plusieurs CYP et/ou P-gp. Lorsque le génotypage a été effectué et utilisé pour décrire les interactions, il est rapporté ici.

- Schéma d'administration : chaque interaction est décrite par un schéma d'administration pour décrire exactement les conditions et tenir compte du rythme d'administration du substrat (vert) et de l'interacteur (bleu). Ce schéma permet de rendre compte de l'intervalle d'administration entre le substrat et l'interacteur, mais aussi du schéma posologique de l'étude (unique ou répétée).

La distinction d'un schéma d'administration unique ou répétée est importante car si le substrat est en administration unique, il sera alors nécessaire d'étudier l' $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ ou à un moment tardif afin de considérer toute l'aire sous la courbe du profil plasmatique. Si le substrat est administré de manière répétée jusqu'à ce que l'équilibre soit atteint, l'AUC est généralement mesurée sur la durée de l'intervalle de dosage (τ) après la dernière administration. Si la cinétique est linéaire, alors le $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ après la première dose est égale à l' $AUC_{0 \rightarrow \tau}$ à l'équilibre. Étant donné que l'étude se concentre ici uniquement sur les substrats administrés par IV, il existe une ambiguïté pour le cas de la perfusion continue car bien qu'il s'agisse d'une dose unique, il y a un état d'équilibre qui devra être pris en compte.

D'autre part, lorsque c'est l'interacteur qui est administré de manière répétée, il permet de mettre en évidence des effets dépendants du temps tels que l'induction ou l'effet des métabolites de l'interacteur.

- Commentaires : cinq informations ont été identifiées ici pour compléter les informations précédentes :
 - o Population étudiée : il s'agit d'avoir une idée de la taille de l'échantillon de patients étudiés, et de leur état de santé. Les études incluant des sujets sains sont préférées car dans le cas de certaines maladies, les voies métaboliques peuvent être significativement affectées, ce qui entraîne des valeurs de rapport AUC très différentes par rapport aux sujets sains.
 - o Plan d'étude : nous essayons de voir ici si l'étude clinique a été menée en crossover (chaque patient est son propre contrôle) ou en parallèle. Les études en crossover sont préférées parce que l'influence des covariables est diminuée. Cependant, dans le cas des patients malades, l'étude croisée présente des biais si la maladie progresse pendant la phase de sevrage.
 - o Génotypage : nous essayons de savoir si le génotypage a été effectué et s'il a été pris en compte pour le calcul de l'AUC. En effet, des différences pharmacocinétiques significatives sont présentes entre les métaboliseurs rapides et faibles, et ce génotypage permet de les stratifier et d'avoir des résultats plus précis.
 - o Métabolites : si la valeur du rapport AUC du substrat a été calculée avec ou sans les métabolites associés. Lorsque le métabolite est actif et contribue à l'effet du médicament, il est préférable de considérer la fraction active, c'est-à-dire la somme des concentrations du médicament parent et du métabolite actif.
 - o Moyennes géométriques : en règle générale, les moyennes arithmétiques sont transcrites dans les études. Cependant, lorsqu'elles sont disponibles, il est préférable de déclarer les moyennes géométriques qui sont plus pertinentes parce que la distribution interindividuelle des AUC est généralement lognormale.
- Réf. : ceci est la référence bibliographique de l'article.

3. Résultats

3.1. Équation de recherche explorée

Afin de trouver les molécules victimes que nous inclurons dans la revue, toutes les molécules substrats des CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 et P-gp ont été extraites de la dernière liste publiée par les Hôpitaux Universitaires de Genève. Cette liste a été recoupée avec les données disponibles dans la base de données Thériaque (filtre : voie IV) disponible à l'hôpital de la Croix-Rouge, ainsi qu'avec les données disponibles dans la base Vidal (filtre : voie IV), permettant ainsi de sélectionner les substrats disponibles sous forme injectable. Cette liste finale de substrats a ensuite été incluse dans l'équation de recherche finale.

L'équation de recherche retenue était la suivante :

(((((alfentanil) OR (amiodarone) OR (amitriptyline) OR (bortezomib) OR (buprenorphine) OR (cafeine) OR (ceftriaxone) OR (cyclosporin) OR (citalopram) OR (Clarithromycin) OR (clomipramine) OR (clonazepam) OR (cyclophosphamide) OR (dexamethasone) OR (diazepam) OR (digoxin) OR (diltiazem) OR (docetaxel) OR (erythromycin) OR (esomeprazole) OR (ethanol) OR (etoposide) OR (fentanyl) OR (flecainide) OR (granisetron) OR (ibuprofen) OR (ifosfamide) OR (indomethacin) OR ((isavuconazole) OR (isavuconazonium)) OR (lidocaine) OR (methylprednisolone) OR (metoclopramide) OR (midazolam) OR (nimodipine) OR (omeprazole) OR (ondansetron) OR (oxycodone) OR (paclitaxel) OR (palonosetron) OR (pantoprazole) OR ((paracetamol) OR (acetaminophen)) OR (phenobarbital) OR (phenytoine) OR (posaconazole) OR (promethazine) OR (propofol) OR (propranolol) OR (quinidine) OR (quinine) OR (rilpivirine) OR (sufentanil) OR (sulfamethoxazole) OR (tacrolimus) OR ((tramadol) OR (fujimycine)) OR (trimethoprim) OR (verapamil) OR (vinblastine) OR (vincristine) OR (voriconazole))) AND ((intravenous) OR (IV) OR (IV bolus)) AND ((pharmacokinetics) OR (cytochrome) OR (CYP)) AND (drug drug interaction))

Les filtres appliqués à l'équation de recherche ci-dessus étaient les suivants :

- Article type : clinical studies
- Species : humans

611 articles ont été identifiés grâce à l'équation de recherche. 13 autres articles ont été inclus dans la phase d'identification par le biais de références. Ensuite, le titre et le résumé de chacun des 624 articles ont été examinés, ce qui a permis d'exclure 477 articles qui ne répondaient pas aux critères d'inclusion (Figure 1). La raison d'exclusion de chaque article est décrite dans Tableau 1. Enfin, 114 articles pertinents ont été étudiés en lisant le texte intégral (Tableau 2 and Tableau 3). Cela représente 176 interactions étudiées. L'étude exhaustive de ces 176 interactions a permis d'exclure 41 interactions pour lesquelles il n'existe pas de rationnel d'interaction connu (Tableau 3). Enfin, 135 interactions ont été soigneusement choisies pour intégrer l'étude (Tableau 2).

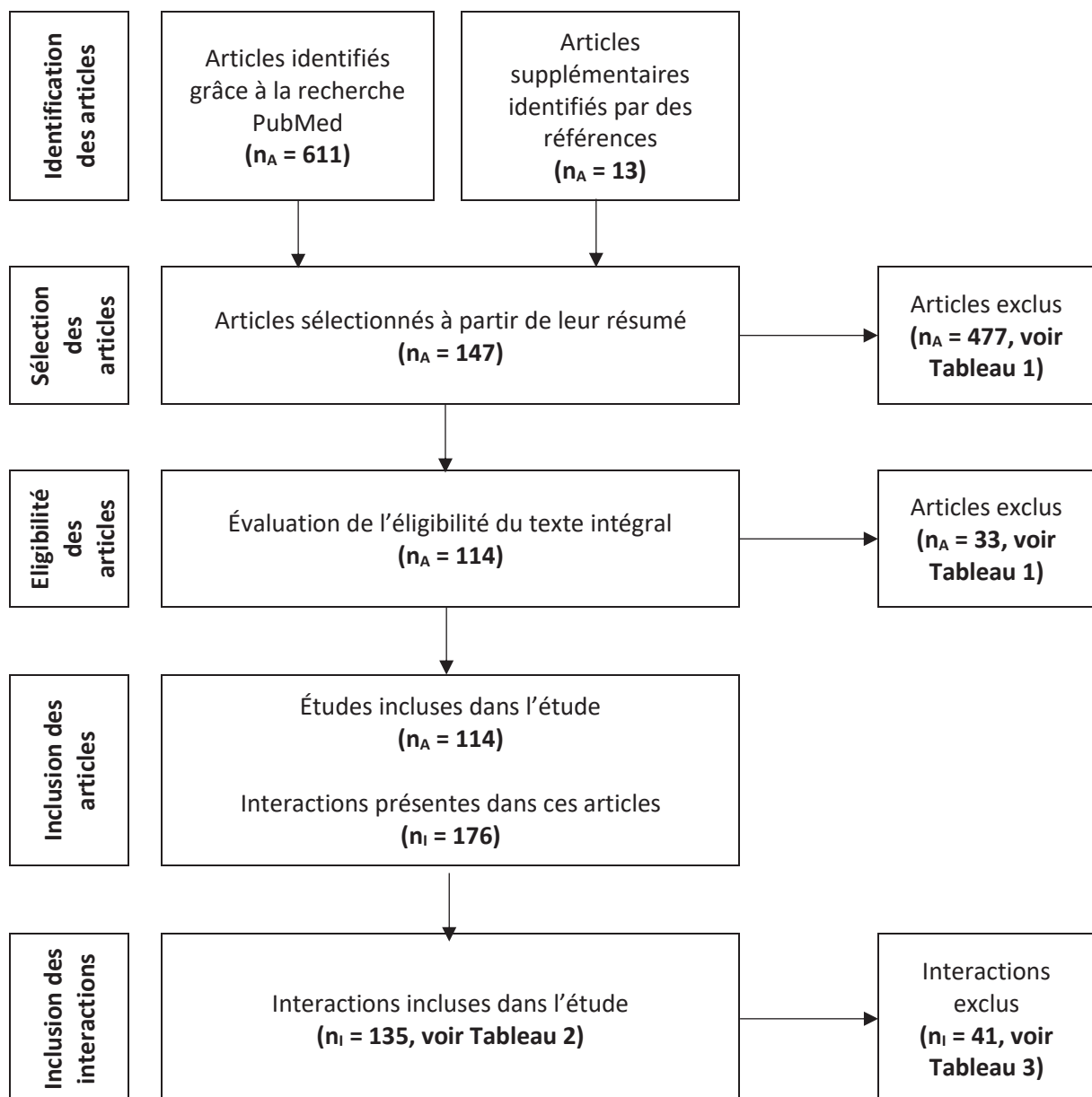


Figure 1: Organigramme de l'identification de l'étude (n_A : nombre d'articles ; n_i : nombre d'interactions)

Tableau 1 : Articles exclus (n = 510) et leurs motifs d'exclusion (n_A : nombre d'articles).

Articles	Motifs d'exclusion
n_A = 274	Articles sans données pharmacocinétiques, ou données pharmacocinétiques imprécises, ou aucune étude CYP.
n_A = 69	Articles contenant un substrat CYP qui n'est pas administré par voie intraveineuse.
n_A = 65	Articles décrivant des molécules sans effet CYP.
n_A = 44	Articles contenant des données non-humaines et/ou non cliniques
n_A = 31	Articles ne décrivant pas une interaction médicamenteuse.
n_A = 26	Articles introuvables dans les bases de données.
n_A = 1	Articles de revue.

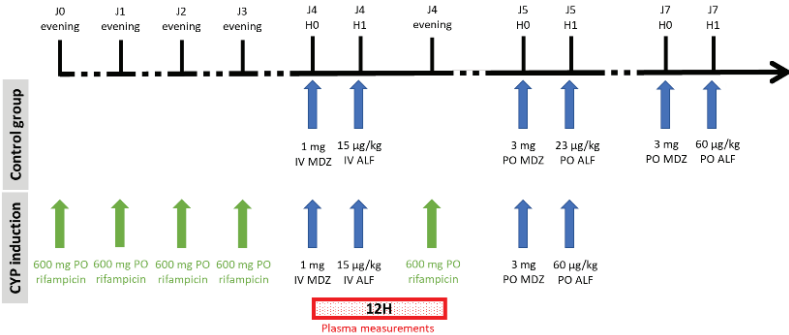
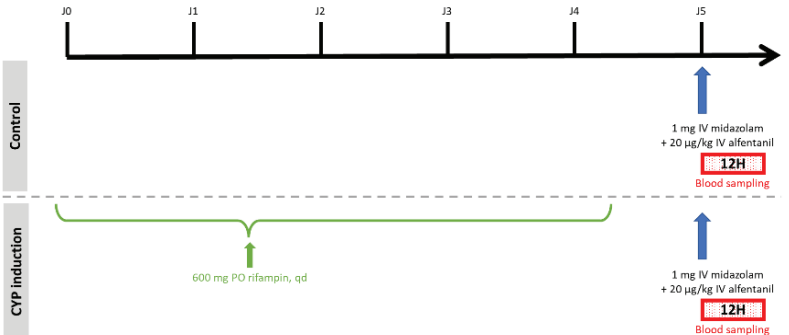
3.2. Interactions incluses et détails de chaque investigation

Les interactions présentées dans le Tableau 2 ont été sélectionnés et présentés avec les informations pertinentes identifiées dans §Matériel et méthodes.

Tableau 2 : Étude des interactions médicamenteuses analysées et incluses dans l'enquête

Médicament victime	Dose de médicament victime	Interacteur (molécule, dose, voie, fréquence d'administration)	Rapports d'AUC ratio	Données relevées (AUC, AUC/dose ou CL)	CYPs impliqués +/- génotype	Schéma d'administration	Commentaires	Réf.
Alfentanil	50 µg/kg (induction de l'anesthésie), puis 1 µg/kg (pour maintenir l'anesthésie)	Diltiazem 0,1 mg/kg/h, IV, 23h-infusion	1,24	AUC _{0 à 23h}	CYP3A	<p>Control</p> <p>Surgery day</p> <p>0,1 mg/kg IV midazolam (induction of anesthesia), then 1 µg/kg (to maintain anesthesia) + 50 µg/kg IV alfentanil (induction of anesthesia), then 1 µg/kg (to maintain anesthesia) + 20 – 80 mg IV propofol</p> <p>23H</p> <p>Blood sampling</p> <p>CYP inhibition</p> <p>60 mg PO diltiazem + 0,1 mg/kg/h (23h) IV diltiazem</p> <p>0,1 mg/kg IV midazolam (induction of anesthesia), then 1 µg/kg (to maintain anesthesia) + 50 µg/kg IV alfentanil (induction of anesthesia), then 1 µg/kg (to maintain anesthesia) + 20 – 80 mg IV propofol</p> <p>23H</p> <p>Blood sampling</p>	<p>Population étudiée : 30 patients.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(1)

<p>Alfentanil</p>	<p>20 µg/kg</p>	<p>Fluconazole 400 mg, IV, qd</p>	<p>2,07</p>	<p>$AUC_{0\text{ à }10h}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(2)</p>
<p>Alfentanil</p>	<p>15 µg/kg</p>	<p>Jus de pamplemousse, 8 oz (soir) et 3 oz double-concentration (matin), PO</p>	<p>1,05</p>	<p>$AUC_{0\text{ à }∞}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(3)</p>

<p>Alfentanil</p>	<p>15 µg/kg</p>	<p>Rifampicine, 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,38</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>	 <p>The diagram for study (3) shows a timeline from J0 evening to J7 H1. The CYP induction phase (green arrows) includes 600 mg PO rifampicin on J0, J1, J2, and J3, followed by 1 mg IV MDZ and 15 µg/kg IV ALF on J4 H0 and H1, and 600 mg PO rifampicin on J4 evening. The crossover phase (blue arrows) includes 3 mg PO MDZ and 23 µg/kg PO ALF on J5 H0 and H1, and 3 mg PO MDZ and 60 µg/kg PO ALF on J7 H0 and H1. Plasma measurements are indicated by a red box labeled '12H' between J4 and J5.</p>	<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(3)</p>
<p>Alfentanil</p>	<p>20 µg/kg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,36</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>	 <p>The diagram for study (4) shows a timeline from J0 to J5. The CYP induction phase (green arrow) includes 600 mg PO rifampin, qd from J0 to J4. The crossover phase (blue arrows) includes 1 mg IV midazolam + 20 µg/kg IV alfentanil on J5, with blood sampling indicated by a red box labeled '12H' at J5.</p>	<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(4)</p>

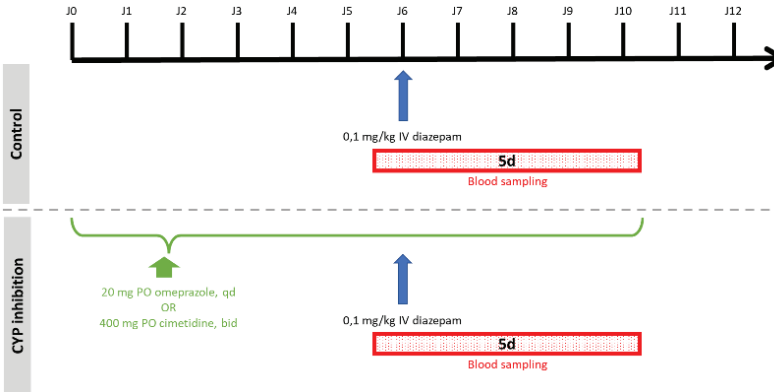
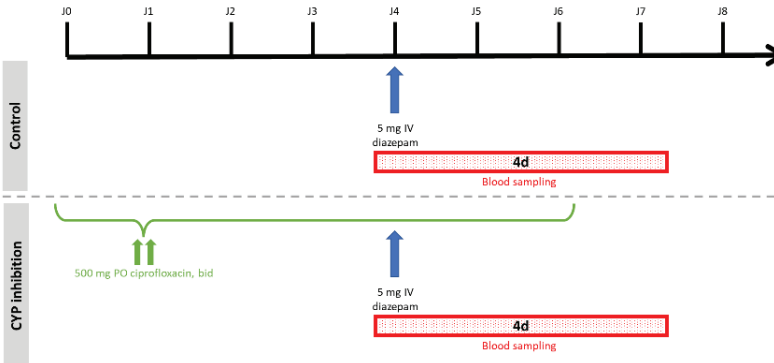
<p>Alfentanil</p>	<p>15 µg/kg (phase contrôle) ou 5 µg/kg (phase d'inhibition)</p>	<p>Ritonavir 200 mg tid (1j), puis 300 mg bid (7j), puis 400 mg bid (13j)</p>	<p>3,6</p>	<p>AUC/dose</p>	<p>CYP3A / P-gp</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Genotyping: Tous les sujets ont été génotypés pour le CYP3A5, mais comme cela n'affecte pas la clairance de l'ALF, il n'a pas été pris en compte dans l'analyse des données.</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(5)</p>
<p>Alfentanil</p>	<p>20 µg/kg</p>	<p>Terbinafine 250 mg, PO, qd</p>	<p>0,84</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(6)</p>

<p>Alfentanil</p>	<p>15 µg/kg</p>	<p>Troléandomy cine 500 mg, PO (première dose), puis, Troléandomy cine 250 mg, PO, tid</p>	<p>8,83</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(7)</p>
<p>Alfentanil</p>	<p>20 µg/kg</p>	<p>Troléandomy cine 500 mg, PO, bid</p>	<p>4,82</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(4)</p>

<p>Alfentanil</p>	<p>15 µg/kg</p>	<p>Troléandomy cine = TAO, 500 mg, PO, bid</p>	<p>7,30</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(3)</p>
<p>Alfentanil</p>	<p>20 µg/kg</p>	<p>Voriconazole 400 mg, PO, bid (premier jour) et 200 mg, bid (second jour)</p>	<p>5,92</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(6)</p>

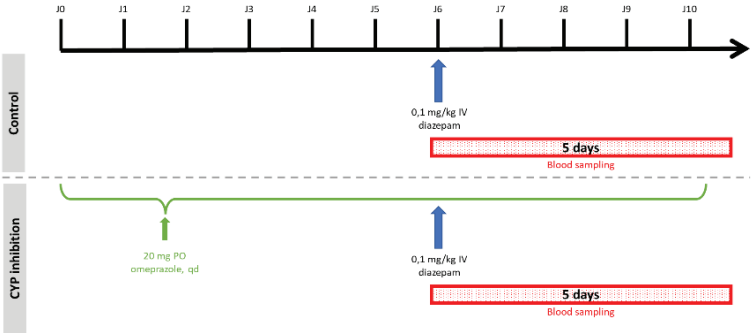
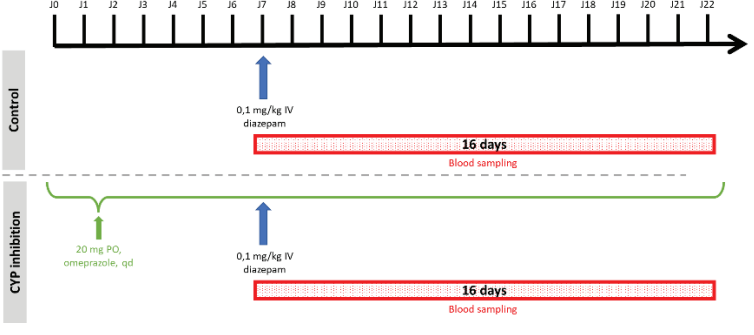
<p>Bortézomib</p>	<p>1,0 mg/m²</p>	<p>Kétoconazole 400 mg, PO, qd</p>	<p>1,35</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Doses design : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(8)</p>
<p>Ciclosporine</p>	<p>2 mg/kg (phase contrôle), ou 0,5 mg/kg (phase d'inhibition)</p>	<p>Kétoconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>1,81</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 5 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(9)</p>

<p>Ciclosporine</p>	<p>3 mg/kg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,72</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } 24h}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 6 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(10)</p>
<p>Dexaméthasone</p>	<p>5,0 mg</p>	<p>Itraconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>3,28</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 8 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(11)</p>

Diazépam	0,1 mg/kg	Cimétidine 400 mg, PO, bid	1,53	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP3A	 <p>Control</p> <p>0,1 mg/kg IV diazepam</p> <p>5d Blood sampling</p> <p>CYP inhibition</p> <p>20 mg PO omeprazole, qd OR 400 mg PO cimetidine, bid</p> <p>0,1 mg/kg IV diazepam</p> <p>5d Blood sampling</p>	<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(12)
Diazépam	5 mg	Ciprofloxacine 500 mg, PO, bid	1,51	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP3A	 <p>Control</p> <p>5 mg IV diazepam</p> <p>4d Blood sampling</p> <p>CYP inhibition</p> <p>500 mg PO ciprofloxacine, bid</p> <p>5 mg IV diazepam</p> <p>4d Blood sampling</p>	<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(13)

Diazépam	5,0 mg ou 7,5 mg	Isoniazide 90 mg, PO, bid	1,35	CL	CYP3A		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(14)
Diazépam	0,1 mg/kg	Lansoprazole 60 mg, PO, qd	1,12	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP2C19		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(15)

<p>Diazépam</p>	<p>0,1 mg/kg</p>	<p>Oméprazole 20 mg, PO, qd</p>	<p>1,39</p>	<p>$AUC_{0 \rightarrow \infty}$</p>	<p>CYP2C19</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(12)</p>
<p>Diazépam</p>	<p>0,1 mg/kg</p>	<p>Oméprazole 20 mg, PO, qd</p>	<p>1,10</p>	<p>$AUC_{0 \rightarrow \infty}$</p>	<p>CYP2C19, métaboliseurs lents</p>		<p>Population étudiée : 10 sujets sains (4 métaboliseurs lents, 6 rapid metabolizers)</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(16)</p>

Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20 mg, PO, qd	1,36	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP2C19, métabolis eurs rapides	 <p>The diagram shows a study timeline from day J0 to J10. The top part is labeled 'Control' and shows a 5-day period from J6 to J10 with a 0.1 mg/kg IV diazepam dose at J6 and blood sampling. The bottom part is labeled 'CYP inhibition' and shows a 5-day period from J4 to J9 with a 20 mg PO omeprazole dose at J4 and a 0.1 mg/kg IV diazepam dose at J6, with blood sampling during this period.</p>	<p>Population étudiée : 10 sujets sains (4 métaboliseurs lents, 6 métaboliseurs rapides)</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(16)
Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20mg, PO, qd	1,26	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP2C19, métabolis eurs rapides	 <p>The diagram shows a study timeline from day J0 to J22. The top part is labeled 'Control' and shows a 16-day period from J6 to J22 with a 0.1 mg/kg IV diazepam dose at J6 and blood sampling. The bottom part is labeled 'CYP inhibition' and shows a 16-day period from J4 to J20 with a 20 mg PO omeprazole dose at J4 and a 0.1 mg/kg IV diazepam dose at J6, with blood sampling during this period.</p>	<p>Population étudiée : 15 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui, 6 des sujets étaient des métaboliseurs lents, et les 9 sujets restants étaient des métaboliseurs rapides.</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(17)

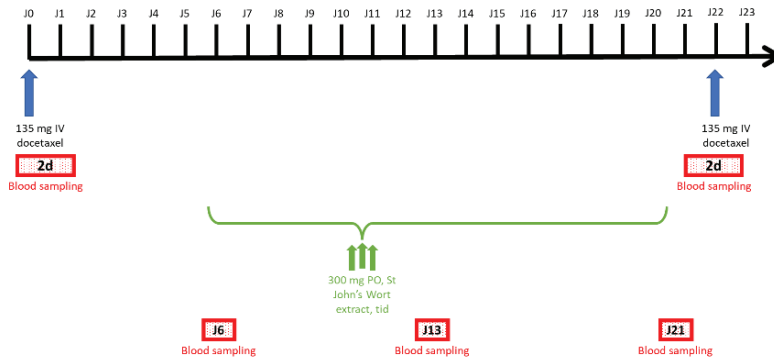
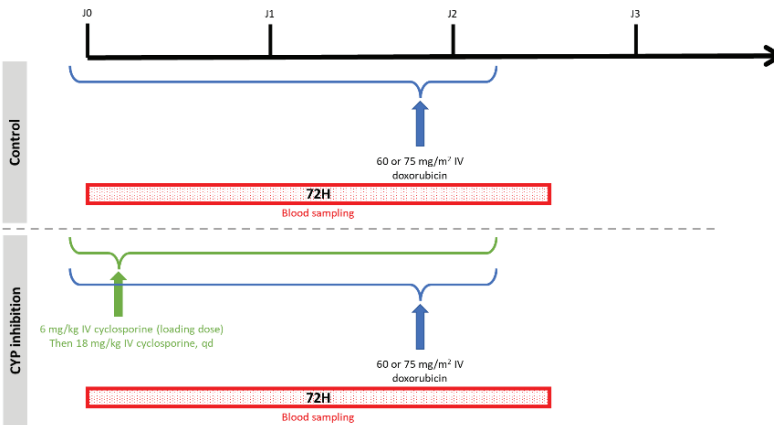
<p>Diazépam</p>	<p>0,1 mg/kg</p>	<p>Oméprazole 20mg, PO, qd</p>	<p>0,90</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>	<p>CYP2C19, métabolis eurs lents</p>		<p>Population étudiée : 15 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui, 6 des sujets étaient des métaboliseurs lents, et les 9 sujets restants étaient des métaboliseurs rapides.</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(17)</p>
<p>Diazépam</p>	<p>0,1 mg/kg</p>	<p>Pantoprazole 240 mg, IV, qd</p>	<p>0,99</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>	<p>CYP2C19</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(18)</p>

<p>Digoxine</p>	<p>0,01 mg/kg</p>	<p>Clarithromycine 250 mg, PO, bid</p>	<p>1,19</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } 24h}$</p>	<p>P-gp</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(19)</p>
<p>Digoxine</p>	<p>0,5 mg</p>	<p>Ritonavir 300 mg, PO, bid</p>	<p>1,86</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>P-gp</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(20)</p>

<p>Digoxine</p>	<p>0,25 mg</p>	<p>Tipranavir/Ritonavir, 500mg/200 mg, PO, bid</p>	<p>0,97</p>	<p>AUC₀ à 51h</p>	<p>P-gp</p>		<p>Population étudiée : 33 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui, (mais les données n'ont pas été utilisées dans l'étude)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(21)</p>
<p>Digoxine</p>	<p>1 mg</p>	<p>Vérapamil 80 mg, PO, bid (4j), puis Vérapamil 80 mg, PO, tid (10j)</p>	<p>1,22</p>	<p>CL</p>	<p>P-gp</p>		<p>Population étudiée : 24 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(22)</p>

Docétaxel	60 mg/m ²	Évérolimus 20 mg, PO, qd	1,42	AUC ₀ à 24h	P-gp		Population étudiée : 15 patients atteints de cancer.	(23)
Docétaxel	40 mg/m ²	Évérolimus 30 mg, PO, qd	1,41	AUC ₀ à 24h	P-gp		Design de l'étude : parallèle	
Docétaxel	40 mg/m ²	Évérolimus 50 mg, PO, qd	0,98	AUC ₀ à 24h	P-gp		Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui	
Docétaxel	100 mg/m ² (phase contrôle) et 15 mg/m ² (phase d'interaction)	Kétoconazole 400 mg, PO, tid	2,08	AUC/dose	CYP3A		Population étudiée : 7 patients atteints du cancer.	(24)
						Design de l'étude : crossover Génotypage : Oui (mais cette information n'est pas utilisée dans les résultats) Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA		

<p>Docétaxel</p>	<p>100 mg/m² (phase contrôle) ou 10 mg/m² (phase d'interaction)</p>	<p>Kétoconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>1,96</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 7 patients atteints de cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(25)</p>
<p>Docétaxel</p>	<p>55 mg/m², 1h perfusion</p>	<p>Kétoconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>1,20</p>	<p>AUC_{0 à 24h}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 26 patients with prostate Carcinoma.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p>	<p>(26)</p>
<p>Docétaxel</p>	<p>55 mg/m², 1h perfusion</p>	<p>Kétoconazole 200 mg, PO, bid</p>	<p>1,33</p>	<p>AUC_{0 à 24h}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p>	<p>(26)</p>
<p>Docétaxel</p>	<p>55 mg/m², 1h perfusion</p>	<p>Kétoconazole 400 mg, PO, bid</p>	<p>1,01</p>	<p>AUC_{0 à 24h}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(26)</p>

<p>Docétaxel</p>	<p>135 mg</p>	<p>Millepertuis 300 mg extract, PO, tid</p>	<p>0,88</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A4</p>		<p>Population étudiée : 10 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(27)</p>
<p>Doxo-rubicine</p>	<p>60 ou 75 mg/m²</p>	<p>Ciclosporine 6 mg/kg, IV (dose de charge) Puis Ciclosporine 18 mg/kg, IV, qd</p>	<p>1,55</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A / P-gp</p>		<p>Population étudiée : 19 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(28)</p>

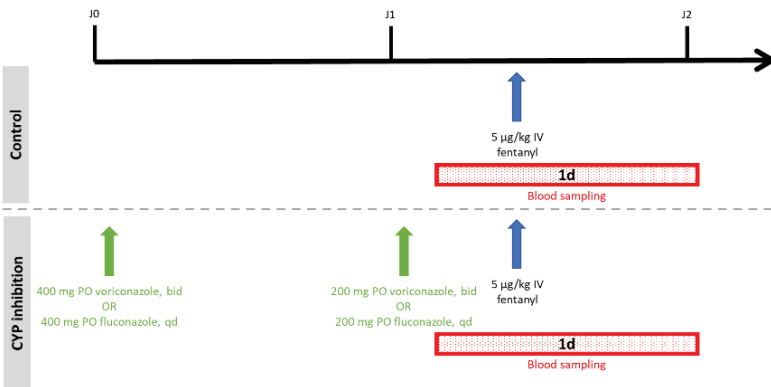
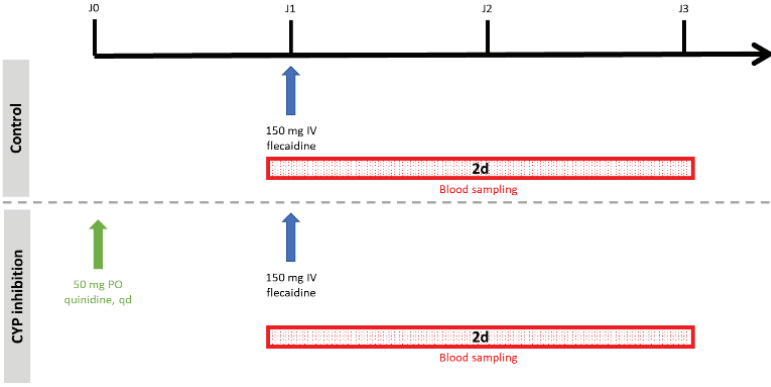
<p>Doxo-rubicine</p>	<p>40 mg/m²</p>	<p>Vérapamil 80 mg, PO, tid, puis Vérapamil 120 mg, PO, qid</p>	<p>2,04</p>	<p>AUC₀ à 24h</p>	<p>CYP3A / P-gp</p>		<p>Population étudiée : 5 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(29)</p>
<p>Étoposide</p>	<p>150 mg/m² ou 200 mg/m²</p>	<p>Ciclosporine 5-21 mg/kg, IV, infusion</p>	<p>2,02</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 15 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(30)</p>

<p>Étoposide</p>	<p>150 - 200 mg/m² (normalized to 100 mg/m²)</p>	<p>Ciclosporine 2-7 mg/kg, IV (dose de charge), puis Ciclosporine 5-21 mg/kg IV, qd</p>	<p>1,59</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 16 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(31)</p>
<p>Étoposide</p>	<p>150 mg/m² (n=6) ou 200 mg/m² (n=4)</p>	<p>Nifédipine 40 mg, PO, bid (n=2) ou Nifédipine 60 mg, PO, bid (n=5) ou Nifédipine 80 mg, PO, bid (n=3)</p>	<p>0,91</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 10 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(32)</p>

Fentanyl	5,0 µg/kg	Kétoconazole 200 mg, PO, tid	1,33	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP3A		<p>Population étudiée : 15 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(33)
Fentanyl	5 µg/kg	Troléandomyicine 500 mg, PO (first dose) Puis Troléandomyicine 250 mg, PO, tid	1,66	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP3A		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(7)

Fentanyl	2,5 µg/kg	Quinine 600 mg, PO, dose unique	1,56	AUC _{0 à 8h}	P-gp		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(34)
Fentanyl	5 µg/kg	Ritonavir 200 mg, PO, tid puis Ritonavir 300 mg, PO, tid	2,74	AUC _{0 à ∞}	CYP3A / P-gp		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(35)

Fentanyl	2,5 µg/kg	Millepertuis 300 mg, PO, tid	0,91	CL	CYP3A / P-gp		Population étudiée : 8 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	(36)
Fentanyl	5 µg/kg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	1,39	AUC _{0 à ∞}	CYP3A		Population étudiée : 12 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui	(37)

<p>Fentanyl</p>	<p>5 µg/kg</p>	<p>Fluconazole 400 mg, PO, qd</p>	<p>1,26</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(37)</p>
<p>Flécaïnide</p>	<p>150 mg</p>	<p>Quinidine 50 mg, PO, qd</p>	<p>1,28</p>	<p>AUC</p>	<p>CYP2D6</p>		<p>Population étudiée : 6 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage: un des sujets a été identifié comme métaboliseur lent.</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(38)</p>

<p>Lidocaïne</p>	<p>1 mg/kg</p>	<p>Amiodarone 500 mg, PO, qd</p>	<p>1,21</p>	<p>AUC₀ à 5h</p>	<p>CYP3A4</p>		<p>Population étudiée : 6 patients atteints d'une maladie cardiaque.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(39)</p>
<p>Lidocaïne</p>	<p>1,5mg/kg</p>	<p>Ciprofloxacine 500 mg, PO, bid</p>	<p>1,26</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>	<p>CYP1A2</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(40)</p>

Lidocaïne	1 mg/kg	Fluvoxamine 50 mg, PO, qd (2j) puis Fluvoxamine 100 mg, PO, qd (4j)	2,5 (Sujets sains)	CL	CYP1A2		<p>Population étudiée : 10 sujets sains, 10 patients avec un léger dysfonctionnement hépatique (Child grade A) et 10 patients avec un dysfonctionnement hépatique sévère (Child grade C).</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(41)		
Lidocaïne	1 mg/kg	Fluvoxamine 50 mg, PO, qd (2j) puis Fluvoxamine 100 mg, PO, qd (4j)	1,79 (Child grade A)	CL	CYP1A2					
Lidocaïne	1 mg/kg	Fluvoxamine 50 mg, PO, qd (2j) puis Fluvoxamine 100 mg, PO, qd (4j)	1,10 (Child grade C)	CL	CYP1A2					

Lidocaïne	1,5 mg/kg	Fluvoxamine 100 mg, PO, qd	1,71	AUC _{0 à ∞}	CYP1A2		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(42)
Lidocaïne	1,5 mg/kg	Fluvoxamine 100 mg, PO, qd + Érythromycine 500 mg, PO, tid	2,30	AUC _{0 à ∞}	CYP3A4		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(42)
Lidocaïne	1 mg/kg	Oméprazole 40 mg, PO, qd	1,09	AUC _{0 à ∞}	NA		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	(43)

<p>Méthadone</p>	<p>5,5 mg (4,5 mg base libre)</p>	<p>Jus de pamplemousse 250 mL, PO, qd</p>	<p>1,04</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(44)</p>
<p>Méthadone</p>	<p>5,5 mg (4,5 mg base libre)</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,32</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(44)</p>

<p>Méthadone</p>	<p>5,5 mg (4,5 mg base libre)</p>	<p>Troléandomy cine 500 mg, PO, bid</p>	<p>1,17</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(44)</p>
<p>Méthylprednisolone</p>	<p>0,3 mg/kg</p>	<p>Diltiazem 180 mg, PO, qd</p>	<p>1,49</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } 24h}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 5 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(45)</p>

<p>Méthylprednisolone</p>	<p>16 mg</p>	<p>Itraconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>2,6</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(46)</p>
<p>Méthylprednisolone</p>	<p>20 mg</p>	<p>Kétoconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>2,36</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 6 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(47)</p>

<p>Méthylprednisolone</p>	<p>0,6 mg/kg</p>	<p>Néfazodone 100 mg, PO, bid (3 premières doses), puis Néfazodone 150 mg, PO, bid (next 4 doses), puis Néfazodone 200 mg, PO, bid</p>	<p>2,13</p>	<p>AUC_{0 à 32h}</p>	<p>CYP3A4</p>		<p>Population étudiée : 8 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(48)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>5 mg</p>	<p>Cimétidine 300 mg, PO, qid</p>	<p>0,89</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 8 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(49)</p>

Midazolam	0,05 mg/kg	Clarithromycine 500 mg, PO, bid	3,2	AUC _{0 à ∞}	CYP3A		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(50)
Midazolam	0,05 mg/kg	Clarithromycine 500 mg, PO, bid	2,75	AUC _{0 à 24h}	CYP3A		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(51)

<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Clarithromycine 500 mg, PO, bid</p>	<p>3,14</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 15 (Clarithromycine) or 16 (Jus de pamplemousse) sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(52)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>0,1 mg/kg (induction de l'anesthésie), puis 1 µg/kg (maintien de l'anesthésie)</p>	<p>Diltiazem 0,1 mg/kg/h, IV, 23h infusion</p>	<p>1,15</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } 23h}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 30 patients.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(1)</p>

Midazolam	0,05 mg/kg	Diltiazem 120 mg, PO, bid	1,6	AUC _{0 à ∞}	CYP3A		<p>Population étudiée : 3 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(53)
Midazolam	0,05 mg/kg	Érythromycine 500 mg, PO, tid	2,17	CL	CYP3A		<p>Population étudiée : 6 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(54)

<p>Midazolam</p>	<p>0,05 mg/kg</p>	<p>Fluconazole 400 mg, PO, qd (premier jour), puis Fluconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>2,02</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(55)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Jus de pamplemousse 500 mL, PO, qd</p>	<p>0,99</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 15 (Clarithromycine) ou 16 (Jus de pamplemousse) sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(52)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>5 mg</p>	<p>Jus de pamplemousse, 200 mL, PO, bid</p>	<p>1,04</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 8 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(56)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Jus de pamplemousse 250 mL, PO, qd</p>	<p>1,08</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(44)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>0,05 mg/kg</p>	<p>Itraconazole 200 mg, PO, qd</p>	<p>3,22</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(55)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Kétoconazole 400 mg, PO, qd</p>	<p>4,61</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A4</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui (mais non appliqué pour les valeurs d'AUC)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(57)</p>

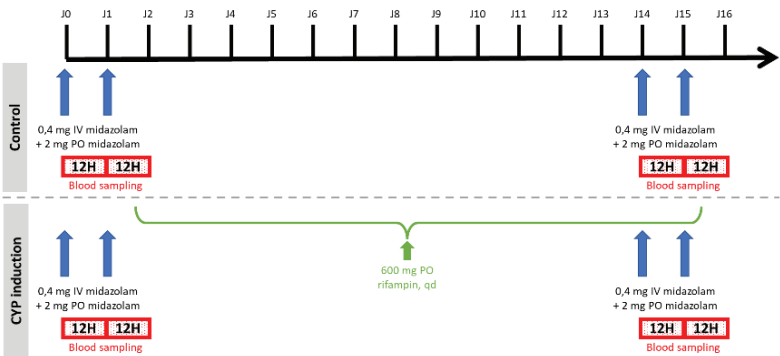
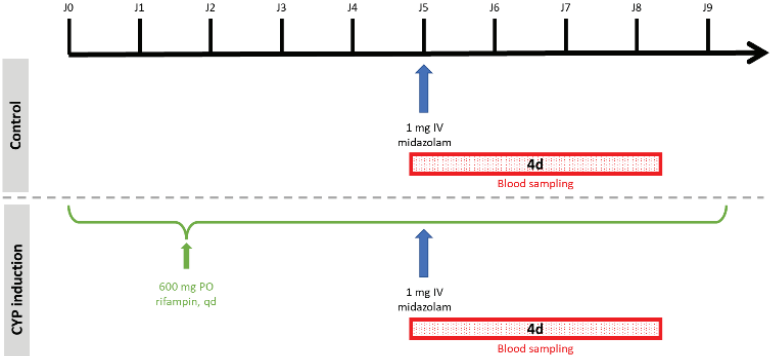
Midazolam		Kétoconazole 200 mg, PO, qd	2,71	CL _{sys}	CYP3A5 *1/*1, *1/*3, *1/*6		<p>Population étudiée : 24 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(58)
Midazolam	0,05 mg/kg (contrôle) ou 0,0125 mg/kg (phase d'inhibition)	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	3,39	CL _{sys}	CYP3A5 *3/*3			
Midazolam		Kétoconazole 200 mg, PO, qd	3,75	CL _{sys}	CYP3A5 *3/*7			
Midazolam		Kétoconazole 400 mg, PO, qd	3,90	CL _{sys}	CYP3A5 *1/*1, *1/*3, *1/*6			
Midazolam		Kétoconazole 400 mg, PO, qd	4,63	CL _{sys}	CYP3A5 *3/*3			
Midazolam		Kétoconazole 400 mg, PO, qd	5,46	CL _{sys}	CYP3A5 *3/*7			
Midazolam		0,4 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	7,87	AUC _{0 à ∞}	CYP3A		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>

<p>Midazolam</p>	<p>0,4 mg</p>	<p>Kétoconazole 400 mg, PO, qd</p>	<p>3,45</p>	<p>$AUC_{0 \rightarrow 12h}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 32 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(60)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Létermovir 240 mg, PO, qd</p>	<p>1,47</p>	<p>$AUC_{0 \rightarrow \infty}$</p>	<p>CYP3A4 / 5</p>		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(61)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Nelfinavir 625 mg, PO, qd</p>	<p>2,0</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(62)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>0,05 mg/kg</p>	<p>Posaconazole 100 mg, PO, bid</p>	<p>1,86</p>	<p>AUC₀ à 24h</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 13 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Oui</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(63)</p>

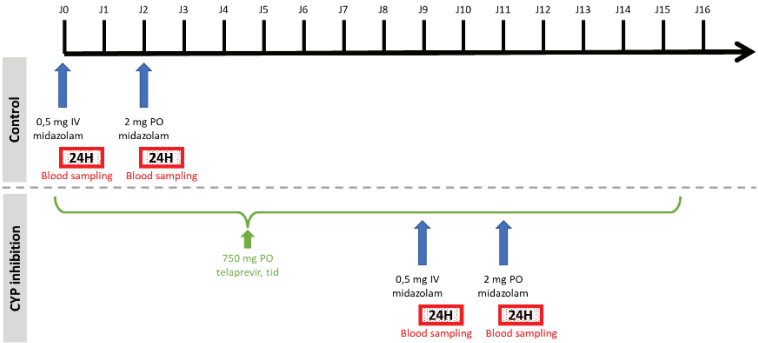
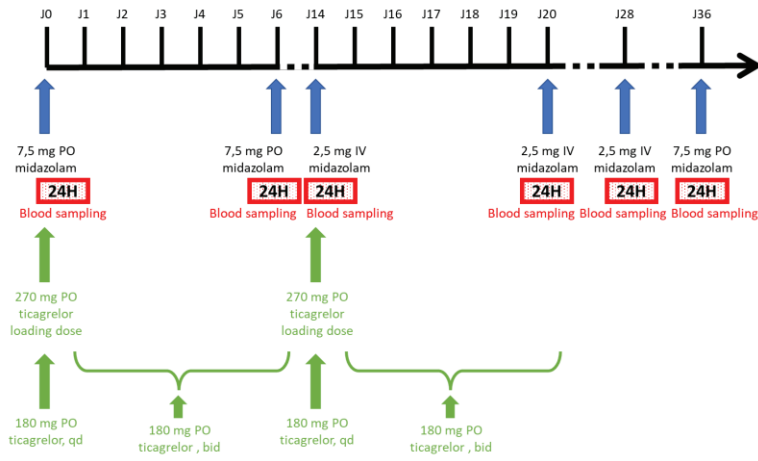
<p>Midazolam</p>	<p>0,4 mg</p>	<p>Posaconazole e 200 mg, PO, bid</p>	<p>4,42</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p>	
<p>Midazolam</p>	<p>0,4 mg</p>	<p>Posaconazole e 400 mg, PO, bid</p>	<p>6,23</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(59)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>5 mg</p>	<p>Ranitidine 150 mg, PO, bid</p>	<p>0,88</p>	<p>CL</p>	<p>NA</p>		<p>Population étudiée : 8 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(49)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>2,5 mg (phase d'induction) et 1 mg (phase contrôle)</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,48</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A4</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui (mais non appliqué pour les valeurs d'AUC)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(57)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Rifampicine 300 mg, PO, qd</p>	<p>0,48</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(62)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>0,4 mg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,50</p>	<p>AUC_{0 à 12h}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 32 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(60)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,48</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(44)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,38</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(4)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Ritonavir 100 mg, PO, qd</p>	<p>3,0</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(62)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>0,05 mg/kg</p>	<p>Millepertuis 300 mg, PO, tid</p>	<p>0,96</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>	<p>The diagram shows a 28-day study timeline from J0 to J27. The top half is labeled 'Control' and the bottom half 'CYP induction'. In the control phase, 0.05 mg/kg IV midazolam is administered at J21 and J22, with blood sampling at J22. In the induction phase, 300 mg PO St John's wort is administered from J7 to J20. Midazolam administration in the induction phase consists of 0.05 mg/kg IV at J21 and 5 mg PO at J22, with blood sampling at J22.</p>	<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(64)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Millepertuis 300 mg, PO, tid</p>	<p>0,69</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>	<p>The diagram shows a 15-day study timeline from J0 to J15. At J0, 1 mg IV midazolam and 4 mg PO midazolam are administered, with blood sampling at 8H. From J7 to J13, 300 mg PO St John's wort is administered. At J14, 300 mg PO St John's wort and 4 mg PO midazolam are administered. At J15, 1 mg IV midazolam and 4 mg PO midazolam are administered, with blood sampling at 8H.</p>	<p>Population étudiée : 20 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(65)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>0,5 mg</p>	<p>Télaprévir 750 mg, PO, tid</p>	<p>3,40</p>	<p>AUC_{0 à 24h}</p>	<p>CYP3A</p>	 <p>The diagram shows a study timeline from Day 0 (J0) to Day 16 (J16). The 'Control' phase includes 0.5 mg IV midazolam at J1 and 2 mg PO midazolam at J2, with blood sampling at 24h. The 'CYP inhibition' phase includes 750 mg PO telaprevir, tid from J2 to J11, followed by 0.5 mg IV midazolam at J9 and 2 mg PO midazolam at J11, with blood sampling at 24h.</p>	<p>Population étudiée : 22 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(66)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>2,5 mg</p>	<p>Ticagrélol 270mg PO dose de charge / 180mg PO bid (6j)</p>	<p>0,88</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>	 <p>The diagram shows a study timeline from Day 0 (J0) to Day 36 (J36). Midazolam dosing includes 7.5 mg PO at J0, 7.5 mg PO at J6, 2.5 mg IV at J14 and J15, 2.5 mg IV at J19 and J20, and 7.5 mg PO at J28 and J36. Blood sampling for midazolam occurs at 24h intervals. Ticagrelor dosing includes 180 mg PO qd from J0 to J6, a 270 mg PO loading dose at J6, 180 mg PO bid from J6 to J14, another 270 mg PO loading dose at J14, 180 mg PO qd from J14 to J19, and 180 mg PO bid from J19 to J36.</p>	<p>Population étudiée : 26 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(67)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>2 mg</p>	<p>Tipranavir/Ritonavir, 500mg/200 mg, PO, bid</p>	<p>2,92</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } 24h}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 33 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui (mais les données n'ont pas été utilisées dans l'étude)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(21)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Troléandomy cine 500 mg, PO, bid</p>	<p>2,60</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	<p>(44)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Troléandomycine 500 mg, PO, bid</p>	<p>4,13</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(4)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>0,05 mg/kg</p>	<p>Voriconazole 400 mg, PO, bid (premier jour) et 200 mg, bid (second jour)</p>	<p>3,61</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(68)</p>

Oméprazole	0,1 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	4,61	AUC ₀ à 4h	CYP2C19, métabolis eurs rapides		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui (69)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>
Oméprazole	0,1 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	1,29	AUC ₀ à 4h	CYP2C19, métabolis eurs lents		
Oméprazole	20 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	5,51	AUC ₀ à 4h	CYP2C19, métabolis eurs rapides		
Oméprazole	20 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	1,25	AUC ₀ à 4h	CYP2C19, métabolis eurs lents		
Ondan- sétron	8 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,52	AUC ₀ à ∞	CYP3A4		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non (70)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>

Oxycodone	0,1 mg/kg	Paroxétine 20 mg, PO, qd	1,12	AUC _{0 à ∞}	CYP2D6		Population étudiée : 12 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Oui (mais ces données ne sont pas utilisées)	(71)
Oxycodone	0,1 mg/kg	Paroxétine 20 mg, PO, qd + Itraconazole 200 mg, PO, qd	1,97	AUC _{0 à ∞}	CYP3A		Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	
Oxycodone	0,1 mg/kg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,47	AUC _{0 à ∞}	CYP2D6, CYP3A		Population étudiée : 12 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Oui (1 CYP2B6 métaboliseur lent, 11 CYP2B6 métaboliseurs rapides) Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui	(72)

<p>Paclitaxel</p>	<p>175 mg/m²</p>	<p>Tamoxifène 160 mg/m² PO, bid</p>	<p>1,51</p>	<p>AUC₀ à 24h</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 27 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(73)</p>
<p>Phénytoïne</p>	<p>250 mg</p>	<p>Lansoprazole 60 mg, PO, qd</p>	<p>1,03</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>	<p>CYP2C19</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(74)</p>

Phénytoïne	250 mg	Fluconazole 200 mg, PO qd	1,75	AUC ₀ à 24h	CYP2C9		<p>Population étudiée : 20 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(75)
Phénytoïne	100 mg	Rifampicine 450 mg + isoniazide 300 mg + éthambutol 1200 mg, PO, qd	0,53	CL	CYP2C9, CYP2C19 (Acétyleurs rapides)		<p>Population étudiée : 14 troubles fonctionnels mineurs et artérioscléreux.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p>	(76)
Phénytoïne	100 mg	Rifampicine 450 mg + isoniazide 300 mg + éthambutol 1200 mg, PO, qd	0,63	CL	CYP2C9, CYP2C19 (Acétyleurs lents)		<p>Génotypage : Oui (6 acétyleurs rapides et 8 acétyleurs lents)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p>	

Phénytoïne	100 mg	Rifampicine 450 mg, PO, qd	0,48	CL	CYP2C9, CYP2C19		Moyennes géométriques : NA Commentaire supplémentaire : les données de clairance ont été extraites d'un graphique	
Ropivacaïne	0,6 mg/kg	Clarithromycine 250 mg, PO, bid	1,20	AUC _{0 à ∞}	CYP3A		Population étudiée : 8 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	(77)

Ropivacaïne	40 mg	Fluvoxamine 25 mg, PO, bid	3,16	CL	CYP1A2		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : NA</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(78)
Ropivacaïne	0,6 mg/kg	Itraconazole 200 mg, PO, qd	1,23	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP3A		<p>Population étudiée : 8 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(77)

<p>Ropivacaïne</p>	<p>40 mg</p>	<p>Kétoconazole 100 mg, PO, bid</p>	<p>1,17</p>	<p>CL</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Values with metabolites: NA</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(78)</p>
<p>Ropivacaïne</p>	<p>0,6 mg/kg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,48 (non-fumeurs)</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 18 sujets sains (10 non-fumeurs and 8 fumeurs).</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(79)</p>
<p>Ropivacaïne</p>	<p>0,6 mg/kg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,62 (fumeurs)</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 18 sujets sains (10 non-fumeurs and 8 fumeurs).</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(79)</p>

<p>Tacrolimus</p>	<p>0,025 mg/kg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,65</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A</p>		<p>Population étudiée : 6 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(80)</p>
<p>Théophylline</p>	<p>400 mg</p>	<p>Oméprazole 40 mg, IV, qd</p>	<p>0,95</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>NA</p>		<p>Population étudiée : 8 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(81)</p>
<p>Théophylline</p>	<p>400 mg</p>	<p>Oméprazole 80 mg, IV, qd</p>	<p>1,02</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>NA</p>		<p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	

Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 40 mg, PO, tid	1,13	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP1A2		Population étudiée : 12 sujets sains.	(82)
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 80 mg, PO, tid	1,19	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP1A2		Design de l'étude : crossover	
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 120 mg, PO, tid	1,28	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP1A2		Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 80 mg, PO, tid	1,08	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$	CYP1A2		Population étudiée : 8 sujets sains.	(83)
							Design de l'étude : crossover	
							Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	


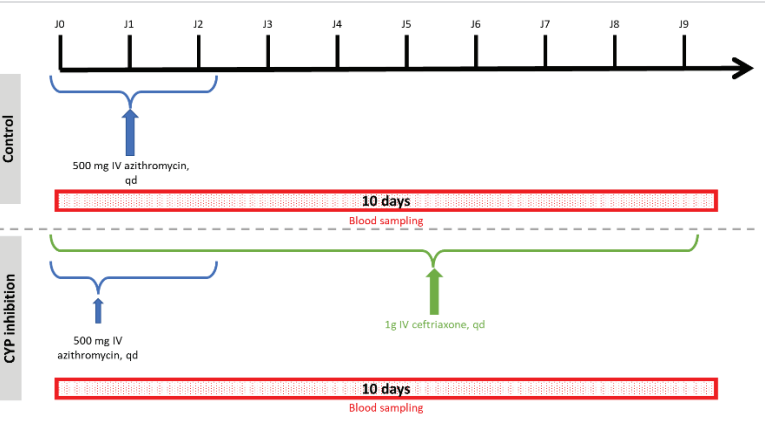
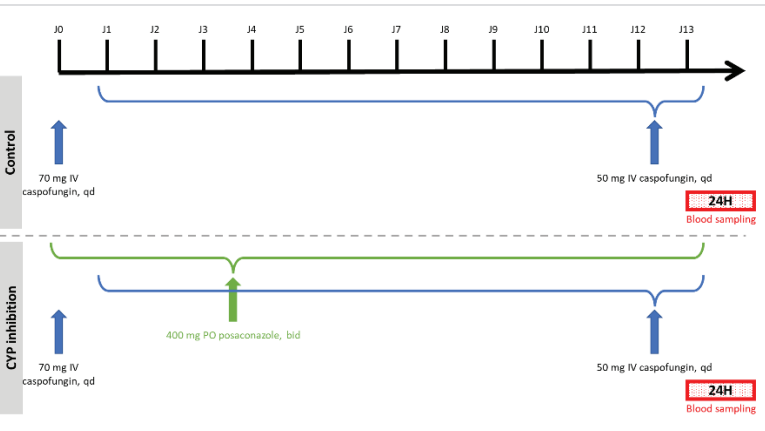
<p>Tramadol</p>	<p>50 mg</p>	<p>Rifampicine 600 mg, PO, qd</p>	<p>0,58</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>	<p>CYP3A, CYP2B6</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui (mais ces données n'ont pas été utilisées pour les calculs d'AUC)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(84)</p>
------------------------	--------------	---	-------------	---	--------------------------	--	--	-------------

3.3. Interactions exclues et détails de chaque investigation

Les interactions présentées dans le Tableau 3 ont également été étudiées et présentés avec les mêmes informations, mais il a été choisi de les exclure de l'étude en raison du manque de rationnel connu de ces interactions. C'est pourquoi la colonne « CYP impliqués » a été retirée ici.

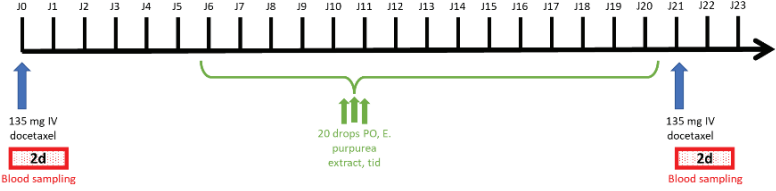
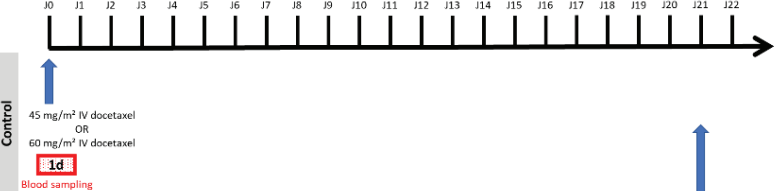
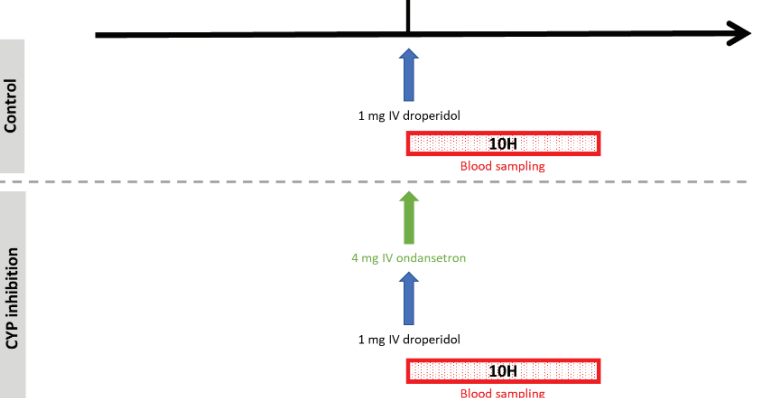
Tableau 3 : Étude des interactions médicamenteuses analysée et exclues de la revue (pas de rationnel connu pour ces interactions)

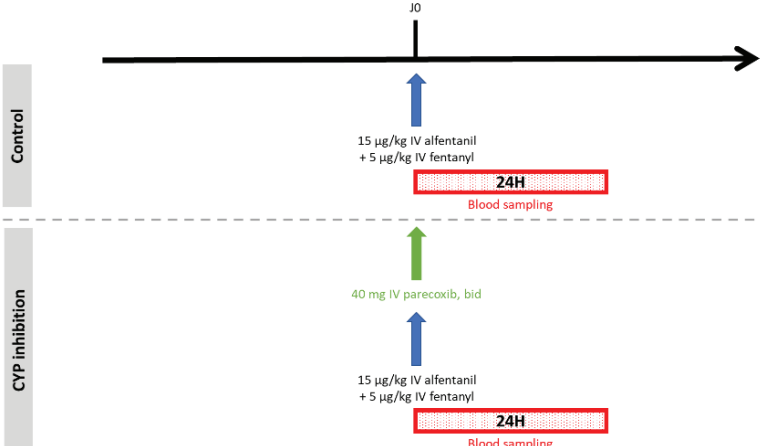
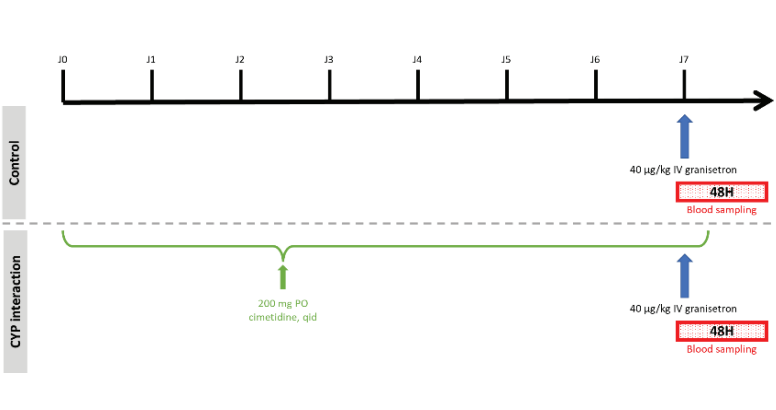
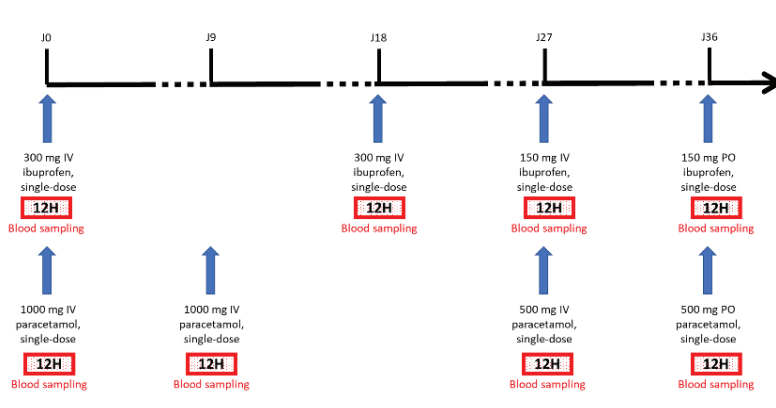
Médicament victime	Dose de médicament victime	Interacteur (molécule, dose, voie, fréquence d'administration)	Rapports d'AUC ratio	Données relevées (AUC, AUC/dose ou CL)	Schéma d'administration	Commentaires	Ref.
Alfentanil	80 µg/kg IV bolus + 0,67 µg/kg/min IV pendant 90 min	Atorvastatine 10 mg, PO, qd (n=4) ou Atorvastatine 20 mg, PO, qd (n=3)	0,80	AUC _{0-24h}	<p>IO</p> <p>During 4 - 12 months (mean = 7,2 months)</p> <p>Surgery day</p> <p>Control</p> <p>80 µg/kg IV bolus Alfentanil + 0,67 µg/kg/min IV Alfentanil during 90 min</p> <p>24H</p> <p>Blood sampling</p> <p>CYP inhibition</p> <p>10 mg PO atorvastatin, qd (n = 4) OR 20 mg PO atorvastatin, qd (n = 3)</p> <p>80 µg/kg IV bolus Alfentanil + 0,67 µg/kg/min IV Alfentanil during 90 min</p> <p>24H</p> <p>Blood sampling</p>	<p>Population étudiée : 14 patients subissant une chirurgie élective.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Non</p>	(85)

Alfentanil	15 µg/kg	Parécoxib 40 mg, IV, bid	1,02	$AUC_0 \text{ à } \infty$		Population étudiée : 12 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui	(7)
Azithromycine	500 mg	Ceftriaxone 1 mg, IV, qd	1,0	$AUC_0 \text{ à } \infty$		Population étudiée : 12 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	(86)
Caspofungine	70 mg (premier jour), puis 50 mg	Posaconazole 400 mg, PO, bid	1,11	$AUC_0 \text{ à } 24h$		Population étudiée : 67 sujets sains. Design de l'étude : parallèle Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA	(87)

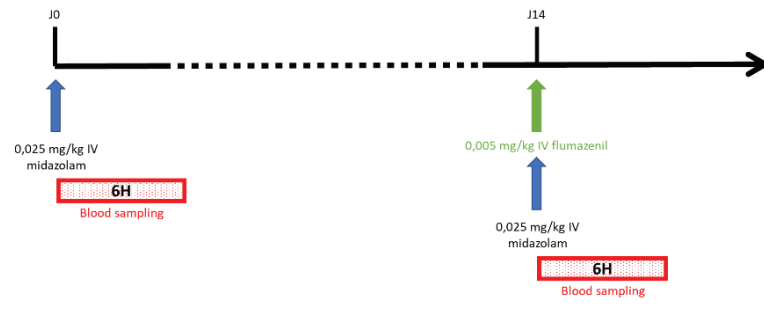
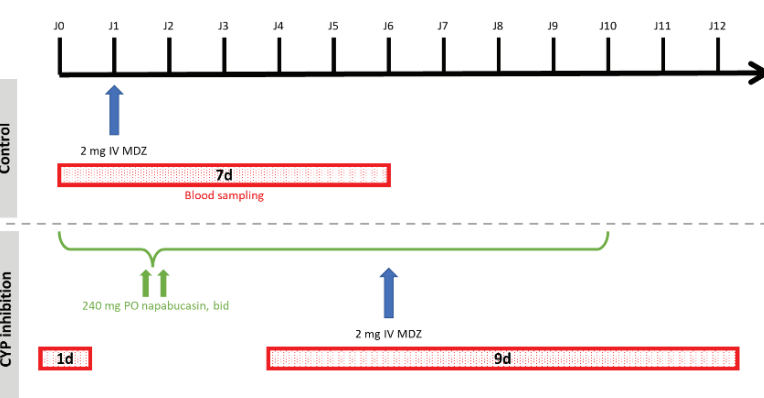
Ceftriaxone	1 mg	Azithromycine 500 mg, IV, qd	1,0	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(86)
Ceftriaxone	1 g	Eltrombopag 25 mg, PO, qd	1,0	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(88)
Cyclophosphamide	600 mg/m ²	Ranitidine 300 mg, PO, qd	1,68	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$		<p>Population étudiée : 7 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(89)

Diazépam	10 mg	Ranitidine 150 mg, PO, bid	1,08	CL		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(90)
Diazépam	10 mg	Sertraline 50 mg, PO, qd, puis bid, puis tid, puis qid	1,08	CL		<p>Population étudiée : 20 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(91)
Diazépam	0,1 mg/kg	Ximelagatran 25 mg, PO, bid	0,99	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$		<p>Population étudiée : 24 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(92)

Docétaxel	135 mg	Extrait d'E. purpurea 20 drops, PO, tid	1,06	AUC ₀ à ∞		<p>Population étudiée : 10 patients atteints du cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(93)
Docétaxel	45 mg/m ²	Géfitinib 250 mg, PO, qd	1,05	AUC ₀ à 24h		<p>Population étudiée : 12 patients atteints de cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(94)
Dropéridol	1 mg	Ondansétron 4 mg, IV, qd	1,04	AUC ₀ à ∞		<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(95)

Fentanyl	5 µg/kg	Parécoxib 40 mg, IV, bid	1,02	AUC _{0 à ∞}		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(7)
Granisétron	40 µg/kg	Cimétidine 200 mg, PO, qid	0,85	AUC _{0 à ∞}		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(96)
Ibuprofène	300 mg	Paracétamol, 1000 mg, IV, dose unique	1,02	AUC _{0 à ∞}		<p>Population étudiée : 29 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p>	(97)
	300 mg (contrôle) ou 150 mg (phase d'interaction)	Paracétamol, 500 mg, IV, dose unique	0,55	AUC _{0 à ∞}		<p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	

Lidocaïne	1 mg/kg	Cimétidine 300mg, PO, qid	0,75	CL		<p>Population étudiée : 6 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(98)
Micafungine	150 mg	Posaconazole 400 mg, PO, bid	1,0	$AUC_{0 \text{ à } 24h}$		<p>Population étudiée : 67 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(87)
Midazolam	0,025 mg/kg	Clotrimazole 10 mg, PO, tid	0,90	$AUC_{0 \text{ à } \infty}$		<p>Population étudiée : 10 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(99)

Midazolam	0,025 mg/kg	Flumazénil 0,005 mg/kg, IV, dose unique	0,99	AUC _{0 à ∞}		<p>Population étudiée : 11 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(100)
Midazolam	2 mg	Napabucasine 240 mg, PO, bid	1,13	AUC _{0 à ∞}		<p>Population étudiée : 17 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Oui (mais ces données n'ont pas été utilisées pour l'interaction étudiée ici)</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(101)

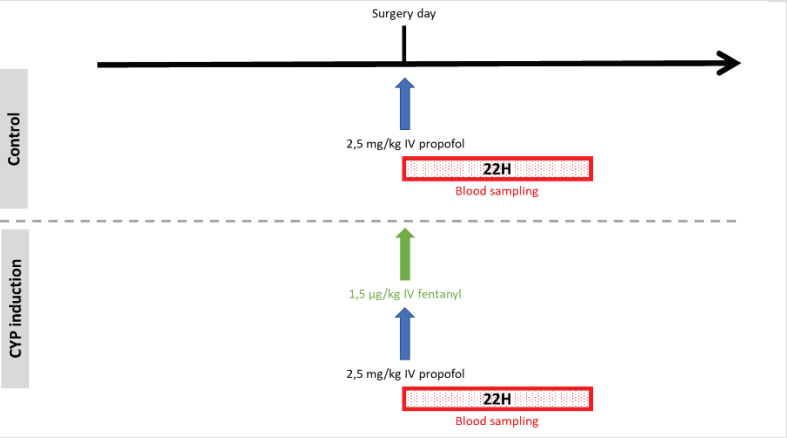
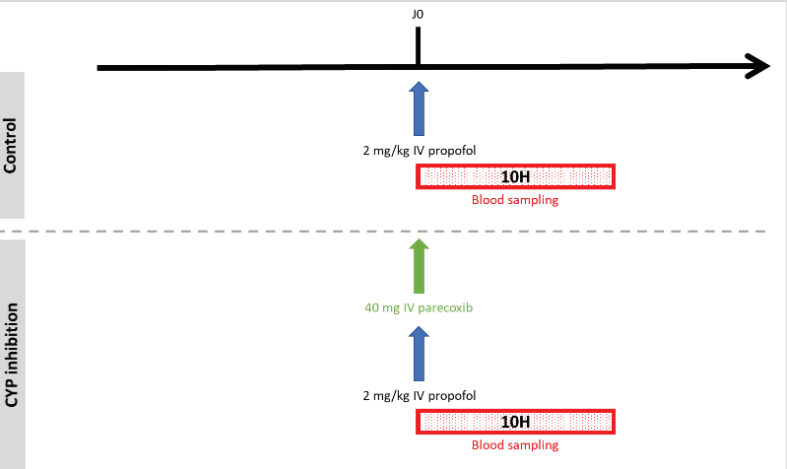
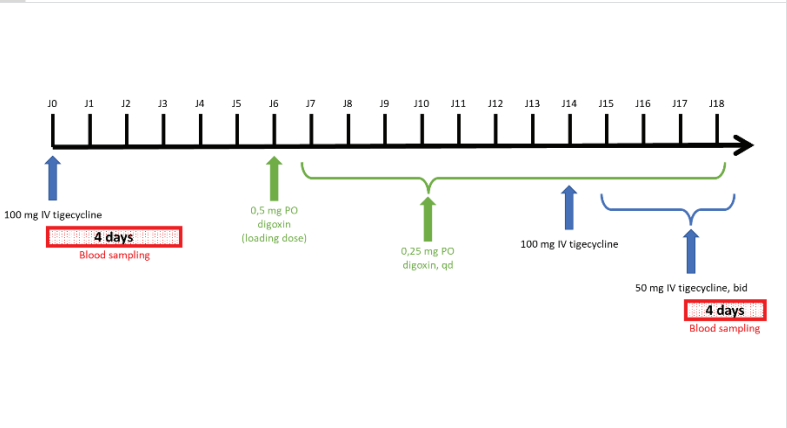
<p>Midazolam</p>	<p>0,07 mg/kg (dose de charge), puis 0,035 mg/kg (6h)</p>	<p>Nitrendipine 20 mg, PO, qd</p>	<p>0,93</p>	<p>CL</p>		<p>Population étudiée : 9 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(10 2)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>0,07 mg/kg</p>	<p>Parécoxib 40 mg, IV, qd</p>	<p>1,07</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(10 3)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>2 mg</p>	<p>Rifaximine 200 mg, PO, tid</p>	<p>0,98</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>		<p>Population étudiée : 27 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(10 4)</p>

<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>Roflumilast 500 µg, PO, qd</p>	<p>0,97</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>		<p>Population étudiée : 18 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(10 5)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>1 mg</p>	<p>TAS-303, 3 mg, PO, qd</p>	<p>1,10</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } \infty}$</p>		<p>Population étudiée : 12 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(10 6)</p>
<p>Midazolam</p>	<p>5 µg/kg</p>	<p>Acide ursodésoxycholique 100 mg, PO, tid</p>	<p>0,93</p>	<p>$AUC_{0 \text{ à } 24h}$</p>		<p>Population étudiée : 14 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(10 7)</p>

Ondansétron	4 mg	Droperidol 1mg, IV, qd	1,13	AUC _{0 à ∞}	<p>Control</p> <p>4 mg IV ondansetron</p> <p>10H Blood sampling</p> <p>CYP inhibition</p> <p>4 mg IV ondansetron</p> <p>1 mg IV droperidol</p> <p>10H Blood sampling</p>	<p>Population étudiée : 16 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	(95)
Paclitaxel	200 mg/m ²	Bexarotène 400 mg/m ² , PO, qd	0,81	AUC _{0 à ∞}	<p>Control</p> <p>200 mg/m² IV paclitaxel</p> <p>12H Blood sampling</p> <p>CYP induction</p> <p>400 mg/m² PO, Bexarotene, qd</p> <p>200 mg/m² IV paclitaxel</p> <p>12H Blood sampling</p>	<p>Population étudiée : 16 patients atteints de cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	(108)

<p>Paclitaxel</p>	<p>125 mg/m²</p>	<p>Progestérone 3g, IV, perfusion</p>	<p>1,21</p>	<p>AUC₀ à 24h</p>		<p>Population étudiée : 20 patients atteints de cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(109)</p>
<p>Paclitaxel</p>	<p>80 mg/m²</p>	<p>Trébananib, 15 mg/kg, IV, 1/semaine</p>	<p>1,17</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>		<p>Population étudiée : 28 patients atteints de cancer.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(110)</p>
<p>Paracétamol</p>	<p>1000 mg (contrôle) ou 500 mg (phase d'interaction)</p>	<p>Ibuprofène 300 mg, IV, dose unique</p> <p>Ibuprofène 150 mg, IV, dose unique</p>	<p>1,05</p> <p>0,51</p>	<p>AUC₀ à ∞</p> <p>AUC₀ à ∞</p>		<p>Population étudiée : 29 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(97)</p>

<p>Paracétamol</p>	<p>1000 mg</p>	<p>Morphine 0,125 mg/kg, IV, bid</p>	<p>1,15</p>	<p>AUC₀ à 6h</p>		<p>Population étudiée : 22 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : parallèle</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(97)</p>
<p>Phénytoïne</p>	<p>300 mg</p>	<p>Métronidazole 250 mg, PO, tid</p>	<p>1,23</p>	<p>AUC₀ à ∞</p>		<p>Population étudiée : 7 sujets sains.</p> <p>Design de l'étude : crossover</p> <p>Génotypage : Non</p> <p>Valeurs avec métabolites : Non</p> <p>Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(11 1)</p>

<p>Propofol</p>	<p>2,5 mg/kg</p>	<p>Fentanyl 1,5µg/kg, IV, bolus unique</p>	<p>0,72</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>		<p>Population étudiée : 17 patients. Design de l'étude : parallèle Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : NA</p>	<p>(11 2)</p>
<p>Propofol</p>	<p>2 mg/kg</p>	<p>Parécoxib 40 mg, IV, qd</p>	<p>0,86</p>	<p>AUC_{0 à ∞}</p>		<p>Population étudiée : sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(11 3)</p>
<p>Tigécycline</p>	<p>100 mg (phase contrôle) et 100 mg dose de charge + 50 mg bid (4j) (phase d'interaction)</p>	<p>Digoxine 0,5 mg, PO, dose unique (dose de charge), puis 0,25 mg, PO, bid</p>	<p>0,94</p>	<p>AUC_{0 à 24h}</p>		<p>Population étudiée : 20 sujets sains. Design de l'étude : crossover Génotypage : Non Valeurs avec métabolites : Non Moyennes géométriques : Oui</p>	<p>(11 4)</p>

3.4. Comparaison des ratios d'AUC IV et PO avec les données des articles et de DDI predictor

3.4.1. Recensement des interactions PO pour chaque ratio d'AUC IV étudiée

Pour chaque interaction IV recensée dans le Tableau 2, des données sur les mêmes interactions avec une administration PO du médicament substrat a été recherché. Le Tableau 4 (inhibiteurs) et le Tableau 5 (inducteurs) présentés ci-dessous indiquent pour chaque interaction : le médicament victime, sa dose, l'interacteur, le rapport d'AUC IV issu des articles étudiés, le rapport d'AUC PO issu des même articles, le rapport d'AUC prédit par DDI predictor (prenant en compte le génotype si applicable), la référence des articles utilisés. La colonne « Commentaires +/- motif d'exclusion de ces données des graphes et de la régression linéaire » ajoute quelques informations à l'interaction étudiée et définit notamment le motif d'exclusion pour certains types d'interactions. L'intégralité des couples IV/PO sera par la suite analysée en 3.4.2, les interactions exclues n'y apparaîtront donc pas.

Tableau 4 : Comparaison des données PO recensées pour chaque ratio d'AUC IV étudiée, cas des inhibiteurs

Médicament victime	Dose de médicament victime	Interacteur (molécule, dose, voie, fréquence d'administration)	Rapports d'AUC ratio IV (articles)	Rapports d'AUC ratio PO (articles)	Rapports d'AUC ratio PO (DDI Predictor)	CYPs impliqués +/- génotype	Commentaires +/- motif d'exclusion de ces données des graphes et de la régression linéaire	Réf.
Alfentanil	15 µg/kg	Jus de pamplemousse, 8 oz (soir) et 3 oz double-concentration (matin), PO	1,05	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Alfentanil	43 µg/kg (contrôle) ou 4,3 µg/kg (phase d'inhibition)	Ritonavir 200 mg tid (1j), puis 300 mg bid (7j), puis 400 mg bid (13j)	3,6	10	NA	CYP3A / P-gp	/	(5)

Alfentanil	20 µg/kg	Terbinafine 250 mg, PO, qd	0,84	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Alfentanil	15 µg/kg	Troléandomycine 500 mg, PO (première dose), puis, Troléandomycine 250 mg, PO, tid	8,83	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Alfentanil	20 µg/kg	Troléandomycine 500 mg, PO, bid	4,82	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Alfentanil	15 µg/kg	Troléandomycine = TAO, 500 mg, PO, bid	7,3	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Alfentanil	20 µg/kg	Voriconazole 400 mg, PO, bid (premier jour) et 200 mg, bid (second jour)	5,92	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Bortézomib	1,0 mg/m ²	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	1,35	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Ciclosporine	8 mg/kg	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	1,81	1,2	3	CYP3A	/	(9)
Dexaméthasone	4,5 mg	Itraconazole 200 mg, PO, qd	3,28	3,73	3,26	CYP3A	/	(11)
Diazépam	0,1 mg/kg	Cimétidine 400 mg, PO, bid	1,53	NA	2,07	CYP3A	/	/
Diazépam	5 mg	Ciprofloxacine 500 mg, PO, bid	1,51	NA	1,07	CYP3A	/	/
Diazépam	5,0 mg ou 7,5 mg	Isoniazide 90 mg, PO, bid	1,35	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/

Diazépam	0,1 mg/kg	Lansoprazole 60 mg, PO, qd	1,12	NA	NA	CYP2C19	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20 mg, PO, qd	1,39	NA	1,44	CYP2C19	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	/
Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20 mg, PO, qd	1,1	NA	1,09	CYP2C19, métaboliseurs lents	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	/
Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20 mg, PO, qd	1,36	NA	1,44	CYP2C19, métaboliseurs rapides	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	/
Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20mg, PO, qd	1,26	NA	1,44	CYP2C19, métaboliseurs rapides	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	/
Diazépam	0,1 mg/kg	Oméprazole 20mg, PO, qd	0,9	NA	1,09	CYP2C19, métaboliseurs lents	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	/
Digoxine	0,75 mg/kg	Clarithromycine 250 mg, PO, bid	1,19	1,64	NA	P-gp	/	(19)
Digoxine	0,5 mg	Ritonavir 300 mg, PO, bid	1,86	NA	NA	P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Digoxine	0,25 mg	Tipranavir/Ritonavir, 500mg/200mg, PO, bid	0,97	0,95	NA	P-gp	/	(21)

Digoxine	1 mg	Vérapamil 80 mg, PO, bid (4j), puis Vérapamil 80 mg, PO, tid (10j)	1,22	NA	NA	P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	60 mg/m ²	Évérolimus 20 mg, PO, qd	1,42	NA	NA	P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	40 mg/m ²	Évérolimus 30 mg, PO, qd	1,41	NA	NA	P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	40 mg/m ²	Évérolimus 50 mg, PO, qd	0,98	NA	NA	P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	100 mg/m ² (phase contrôle) et 15 mg/m ² (phase d'interaction)	Kétoconazole 400 mg, PO, tid	2,08	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	100 mg/m ² (phase contrôle) ou 10 mg/m ² (phase d'interaction)	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	1,96	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	55 mg/m ² , 1h perfusion	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	1,2	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	55 mg/m ² , 1h perfusion	Kétoconazole 200 mg, PO, bid	1,33	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Docétaxel	55 mg/m ² , 1h perfusion	Kétoconazole 400 mg, PO, bid	1,01	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/

Doxo- rubicine	40 mg/m ²	Vérapamil 80 mg, PO, tid, puis Vérapamil 120 mg, PO, qid	2,04	NA	NA	CYP3A / P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Étoposide	150 mg/m ² (n=6) ou 200 mg/m ² (n=4)	Nifédipine 40 mg, PO, bid (n=2) ou Nifédipine 60 mg, PO, bid (n=5) ou Nifédipine 80 mg, PO, bid (n=3)	0,91	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Fentanyl	5,0 mg/kg	Kétoconazole 200 mg, PO, tid	1,33	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Fentanyl	5 µg/kg	Troléandomycine 500 mg, PO (first dose) puis Troléandomycine 250 mg, PO, tid	1,66	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Fentanyl	2,5 µg/kg	Quinidine 600 mg, PO, dose unique	1,56	2,6	NA	P-gp	/	(34)
Fentanyl	5 µg/kg	Ritonavir 200 mg, PO, tid puis Ritonavir 300 mg, PO, tid	2,74	NA	NA	CYP3A / P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Fentanyl	5 µg/kg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	1,39	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Fentanyl	5 µg/kg	Fluconazole 400 mg, PO, qd	1,26	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/

Flécaïvide	150 mg	Quinidine 50 mg, PO, qd	1,28	NA	1,23	CYP2D6	/	/
Lidocaïne	1 mg/kg	Amiodarone 500 mg, PO, qd	1,21	NA	1,23	CYP3A4	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	/
Lidocaïne	1,5mg/kg	Ciprofloxacine 500 mg, PO, bid	1,26	NA	1,39	CYP1A2	/	/
Lidocaïne	1 mg/kg	Fluvoxamine 50 mg, PO, qd (2j) puis Fluvoxamine 100 mg, PO, qd (4j)	2,5	NA	1,16	CYP1A2	/	/
Lidocaïne	1,5 mg/kg	Fluvoxamine 100 mg, PO, qd	1,71	NA	1,16	CYP1A2	/	/
Lidocaïne	1 mg/kg	Oméprazole 40 mg, PO, qd	1,09	NA	1,14	NA	/	/
Méthadone	11,16 mg (10,0 mg base libre)	Jus de pamplemousse 250 mL, PO, qd	1,04	1,19	NA	CYP3A	/	(44)
Méthadone	11,16 mg (10,0 mg base libre)	Troléandomycine 500 mg, PO, bid	1,17	1,16	NA	CYP3A	/	(44)
Méthylprednisolone	0,3 mg/kg	Diltiazem 180 mg, PO, qd	1,49	NA	2,19	CYP3A	/	/
Méthylprednisolone	16 mg	Itraconazole 200 mg, PO, qd	2,6	NA	2,82	CYP3A	/	/
Méthylprednisolone	20 mg	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	2,36	NA	3	CYP3A	/	/

Méthylprednisolone	0,6 mg/kg	Néfazodone 100 mg, PO, bid (3 premières doses), puis Néfazodone 150 mg, PO, bid (next 4 doses), puis Néfazodone 200 mg, PO, bid	2,13	NA	2,37	CYP3A4	/	/
Midazolam	15 mg	Cimétidine 300 mg, PO, qid	0,89	0,9	1,67	CYP3A	/	(49)
Midazolam	3,5 mg	Clarithromycine 500 mg, PO, bid	3,2	8	5,02	CYP3A	/	(50)
Midazolam	4 mg	Clarithromycine 500 mg, PO, bid	2,75	7	5,02	CYP3A	/	(51)
Midazolam	5 mg	Clarithromycine 500 mg, PO, bid	3,14	6,46	5,02	CYP3A	/	(52)
Midazolam	4 mg	Diltiazem 120 mg, PO, bid	1,6	4,1	3,68	CYP3A	/	(53)
Midazolam	15 mg	Érythromycine 500 mg, PO, tid	2,17	4,42	3,94	CYP3A	/	(54)
Midazolam	7,5 mg	Fluconazole 400 mg, PO, qd (premier jour), puis Fluconazole 200 mg, PO, qd	2,02	3,6	3,56	CYP3A	/	(55)
Midazolam	5 mg	Jus de pamplemousse 500 mL, PO, qd	0,99	1,19	1,87	CYP3A	/	(52)
Midazolam	15 mg	Jus de pamplemousse, 200 mL, PO, bid	1,04	1,52	1,87	CYP3A	/	(56)

Midazolam	1 mg	Jus de pamplemousse 250 mL, PO, qd	1,08	NA	1,87	CYP3A	/	/
Midazolam	7,5 mg	Itraconazole 200 mg, PO, qd	3,22	6,64	7,38	CYP3A	/	(55)
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	4,61	NA	NA	CYP3A4	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	2,71	10,53	9,24	CYP3A5 *1/*1, *1/*3, *1/*6	/	(58)
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	3,39	15	9,24	CYP3A5 *3/*3	/	(58)
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 200 mg, PO, qd	3,75	12,11	9,24	CYP3A5 *3/*7	/	(58)
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	3,9	16,67	9,24	CYP3A5 *1/*1, *1/*3, *1/*6	/	(58)
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	4,63	21,43	9,24	CYP3A5 *3/*3	/	(58)
Midazolam	1 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	5,46	20,63	9,24	CYP3A5 *3/*7	/	(58)
Midazolam	2 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	7,87	7,64	9,24	CYP3A	/	(59)
Midazolam	2 mg	Kétoconazole 400 mg, PO, qd	3,45	8,34	9,24	CYP3A	/	(60)
Midazolam	2 mg	Létermovir 240 mg, PO, qd	1,47	2,25	2,34	CYP3A4 / 5	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	(61)

Midazolam	2 mg	Nelfinavir 625 mg, PO, qd	2	3,3	NA	CYP3A	/	(62)
Midazolam	0,05 mg/kg	Posaconazole 100 mg, PO, bid	1,86	NA	3,06	CYP3A	Interaction exclue car différence trop importante de dose d'interacteur entre DDI predictor et les articles étudiés	
Midazolam	2 mg	Posaconazole 200 mg, PO, bid	4,42	4,98	3,06	CYP3A	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	(59)
Midazolam	2 mg	Posaconazole 400 mg, PO, bid	6,23	5,27	4,6	CYP3A	/	(59)
Midazolam	15 mg	Ranitidine 150 mg, PO, bid	0,88	1,12	1,51	NA	/	(49)
Midazolam	2 mg	Ritonavir 100 mg, PO, qd	3	8,4	3,56	CYP3A	La différence de dose d'interacteur entre les articles et DDI predictor est acceptable (< facteur 2)	(62)
Midazolam	2 mg	Télaprévir 750 mg, PO, tid	3,4	8,96	8,53	CYP3A	/	(66)
Midazolam	5 mg	Tipranavir/Ritonavir, 500mg/200mg, PO, bid	2,92	10,26	10,28	CYP3A	/	(21)
Midazolam	1 mg	Troléandomycine 500 mg, PO, bid	2,6	NA	5,52	CYP3A	/	/
Midazolam	1 mg	Troléandomycine 500 mg, PO, bid	4,13	NA	5,52	CYP3A	/	/
Midazolam	0,05 mg/kg	Voriconazole 400 mg, PO, bid (premier jour) et 200 mg, bid (second jour)	3,61	9,85	9,24	CYP3A	/	(68)

Oméprazole	0,1 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	4,61	NA	2,82	CYP2C19, métaboliseurs rapides	/	/
Oméprazole	0,1 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	1,29	NA	3,06	CYP2C19, métaboliseurs lents	/	/
Oméprazole	20 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	5,51	NA	2,82	CYP2C19, métaboliseurs rapides	/	/
Oméprazole	20 mg	Voriconazole 400 mg, PO, bid	1,25	NA	3,06	CYP2C19, métaboliseurs lents	/	/
Oxycodone	0,1 mg/kg	Paroxétine 20 mg, PO, qd	1,12	NA	1,25	CYP2D6	/	/
Paclitaxel	175 mg/m ²	Tamoxifène 160 mg/m ² , PO, bid	1,51	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Phénytoïne	250 mg	Lansoprazole 60 mg, PO, qd	1,03	NA	NA	CYP2C19	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Phénytoïne	250 mg	Fluconazole 200 mg, PO qd	1,75	NA	2,16	CYP2C9	/	/
Ropivacaïne	0,6 mg/kg	Clarithromycine 250 mg, PO, bid	1,2	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Ropivacaïne	40 mg	Fluvoxamine 25 mg, PO, bid	3,16	NA	NA	CYP1A2	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Ropivacaïne	0,6 mg/kg	Itraconazole 200 mg, PO, qd	1,23	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/

Ropivacaïne	40 mg	Kétoconazole 100 mg, PO, bid	1,17	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 40 mg, PO, tid	1,13	NA	1	CYP1A2	/	/
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 80 mg, PO, tid	1,19	NA	1	CYP1A2	/	/
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 120 mg, PO, tid	1,28	NA	1	CYP1A2	/	/
Théophylline	6 mg/kg	Vérapamil 80 mg, PO, tid	1,08	NA	1	CYP1A2	/	/
Alfentanil	50 µg/kg (induction de l'anesthésie), puis 1 µg/kg (pour maintenir l'anesthésie)	Diltiazem 0,1 mg/kg/h, IV, 23h-infusion	1,24	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Alfentanil	20 µg/kg	Fluconazole 400 mg, IV, qd	2,07	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Diazépam	0,1 mg/kg	Pantoprazole 240 mg, IV, qd	0,99	NA	1,2	CYP2C19	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Doxo- rubicine	60 ou 75 mg/m ²	Ciclosporine 6 mg/kg, IV (dose de charge) puis Ciclosporine 18 mg/kg, IV, qd	1,55	NA	NA	CYP3A / P-gp	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Étoposide	150 mg/m ² ou 200 mg/m ²	Ciclosporine 5- 21 mg/kg, IV, infusion	2,02	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/

Étoposide	150 - 200 mg/m ² (normalized to 100 mg/m ²)	Ciclosporine 2-7 mg/kg, IV (dose de charge), puis Ciclosporine 5-21 mg/kg IV, qd	1,59	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Lidocaïne	1 mg/kg	Fluvoxamine 50 mg, PO, qd (2j) puis Fluvoxamine 100 mg, PO, qd (4j)	1,79	NA	1,16	CYP1A2	Interactions exclues car patients avec dysfonctionnement affectant le métabolisme hépatique (Child grade A)	/
Lidocaïne	1 mg/kg	Fluvoxamine 50 mg, PO, qd (2j) puis Fluvoxamine 100 mg, PO, qd (4j)	1,1	NA	1,16	CYP1A2	Interactions exclues car patients avec dysfonctionnement affectant le métabolisme hépatique (Child grade C)	/
Lidocaïne	1,5 mg/kg	Fluvoxamine 100 mg, PO, qd + Érythromycine 500 mg, PO, tid	2,3	NA	1,58	CYP3A4	Interactions exclues car interaction à 3 ou plus	/
Midazolam	0,1 mg/kg (induction de l'anesthésie), puis 1 µg/kg (maintien de l'anesthésie)	Diltiazem 0,1 mg/kg/h, IV, 23h infusion	1,15	NA	3,68	CYP3A	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Oxycodone	0,1 mg/kg	Paroxétine 20 mg, PO, qd + Itraconazole 200 mg, PO, qd	1,97	NA	2,05	CYP3A	Interactions exclues car interaction à 3 ou plus	/
Théophylline	400 mg	Oméprazole 40 mg, IV, qd	0,95	NA	1	NA	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/
Théophylline	400 mg	Oméprazole 80 mg, IV, qd	1,02	NA	1	NA	Interactions exclues car interacteur administré par voie IV	/

Tableau 5 : Comparaison des données PO recensées pour chaque ratio d'AUC IV étudiée, cas des inducteurs

Médicament victime	Dose de médicament victime	Interacteur (molécule, dose, voie, fréquence d'administration)	Rapports d'AUC ratio IV	Rapports d'AUC ratio PO	DDI Predictor	CYPs impliqués +/- génotype	Motif d'exclusion de ces données des graphes et de la régression linéaire	Réf.
Alfentanil	20 µg/kg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,36	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Ciclosporine	10 mg/kg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,72	0,27	0,16	CYP3A	/	(10)
Docétaxel	135 mg	Millepertuis 300 mg extract, PO, tid	0,88	NA	NA	CYP3A4	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Fentanyl	2,5 µg/kg	Millepertuis 300 mg, PO, tid	0,91	NA	NA	CYP3A / P-gp	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Méthadone	11,16 mg (10,0 mg base libre)	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,32	0,23	NA	CYP3A	/	(44)
Midazolam	2,5 mg (phase d'induction) et 1 mg (phase contrôle)	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,48	NA	0,12	CYP3A4	/	/
Midazolam	2 mg	Rifampicine 300 mg, PO, qd	0,48	0,09	0,12	CYP3A	/	(62)
Midazolam	2 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,5	0,07	0,12	CYP3A	/	(60)
Midazolam	1 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,48	NA	0,12	CYP3A	/	/
Midazolam	1 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,38	NA	0,12	CYP3A	/	/
Midazolam	5 mg	Millepertuis 300 mg, PO, tid	0,96	0,65	0,48	CYP3A	/	(64)

Midazolam	4 mg	Millepertuis 300 mg, PO, tid	0,69	0,39	0,48	CYP3A	/	(65)
Midazolam	7,5 mg	Ticagrélor 270mg PO dose de charge / 180mg PO bid (6j)	0,88	0,68	1,47	CYP3A	Interaction DDI exclue car DDI predictor ne prend pas en compte l'induction par activation décrite dans cet article	(67)
Ondansétron	8 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,52	0,35	0,13	CYP3A4	/	(70)
Oxycodone	15 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,47	0,14	0,19	CYP2A6, CYP3A	/	(72)
Phénytoïne	100 mg	Rifampicine 450 mg + Isoniazide 300 mg + éthambutol 1200 mg, PO, qd	0,53	NA	0,37	CYP2C9, CYP3A (Acétylurs rapides)	/	/
Phénytoïne	100 mg	Rifampicine 450 mg + Isoniazide 300 mg + éthambutol 1200 mg, PO, qd	0,63	NA	0,29	CYP2C9, CYP3A (Acétylurs lents)	/	/
Phénytoïne	100 mg	Rifampicine 450 mg, PO, qd	0,48	NA	0,37	CYP2C9, CYP3A	/	/
Ropivacaïne	0,6 mg/kg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,48	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Ropivacaïne	0,6 mg/kg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,62	NA	NA	CYP3A	Interactions exclues car pas de comparaison IV/PO	/
Tacrolimus	0,1 mg/kg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,65	0,32	0,12	CYP3A	/	(80)
Tramadol	50 mg	Rifampicine 600 mg, PO, qd	0,58	0,41	1	CYP2D6	Interaction DDI exclue car DDI predictor ne prend pas en compte la métabolisation du tramadol par le CYP3A	(84)

Le même travail a été réalisé pour les interactions initialement exclues dans le Tableau 3. Ces données sont recueillies ici à titre indicatif mais ne seront pas utilisées.

Tableau 6 : Comparaison des données PO recensées pour chaque ratio d'AUC IV étudiée, cas des interaction initialement exclues

Médicament victime	Dose de médicament victime	Interacteur (molécule, dose, voie, fréquence d'administration)	Rapports d'AUC ratio IV	Rapports d'AUC ratio PO	DDI Predictor	Motif d'exclusion de ces données des graphes et de la régression linéaire	Réf.
Midazolam	2 mg	Clotrimazole 10 mg, PO, tid	0,90	1,61	NA	Cette interaction fait partie des interactions initialement exclues car pas de rationnel connu	(99)
Midazolam	6 mg	Rifaximine 200 mg, PO, tid	0,98	0,95	NA	Cette interaction fait partie des interactions initialement exclues car pas de rationnel connu	(104)
Midazolam	2 mg	Roflumilast 500 µg, PO, qd	0,97	0,98	NA	Cette interaction fait partie des interactions initialement exclues car pas de rationnel connu	(105)
Midazolam	15 µg/kg	Acide ursodésoxycholique 100 mg, PO, tid	0,93	0,93	NA	Cette interaction fait partie des interactions initialement exclues car pas de rationnel connu	(107)

3.4.2. Exploration des points de comparaison IV/PO

Les interactions inhibitrices incluses dans le Tableau 4 ont été repris ici sous la forme d'un graphe (Figure 2). Les cercles orange sont les interactions IV/PO avec les données articles/DDI predictor, et les losanges bleus sont les interactions IV/PO avec les données des articles uniquement.

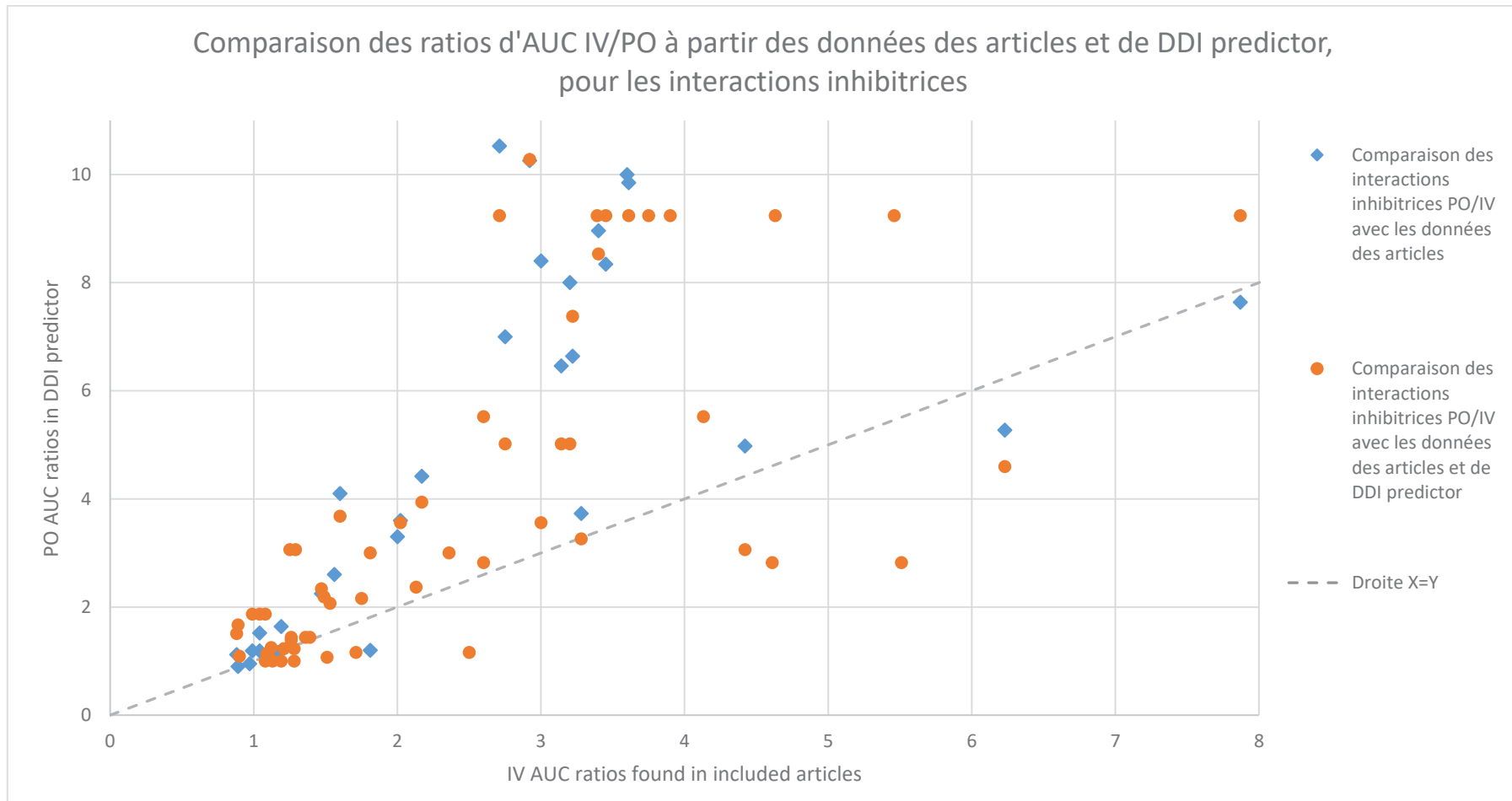


Figure 2: Comparaison des ratios d'AUC IV/PO à partir des données des articles et de DDI predictor, pour les interactions inhibitrices

Le même travail a été réalisé avec le Tableau 5 pour les interactions inductrices, présenté dans le graphe ci-dessous.

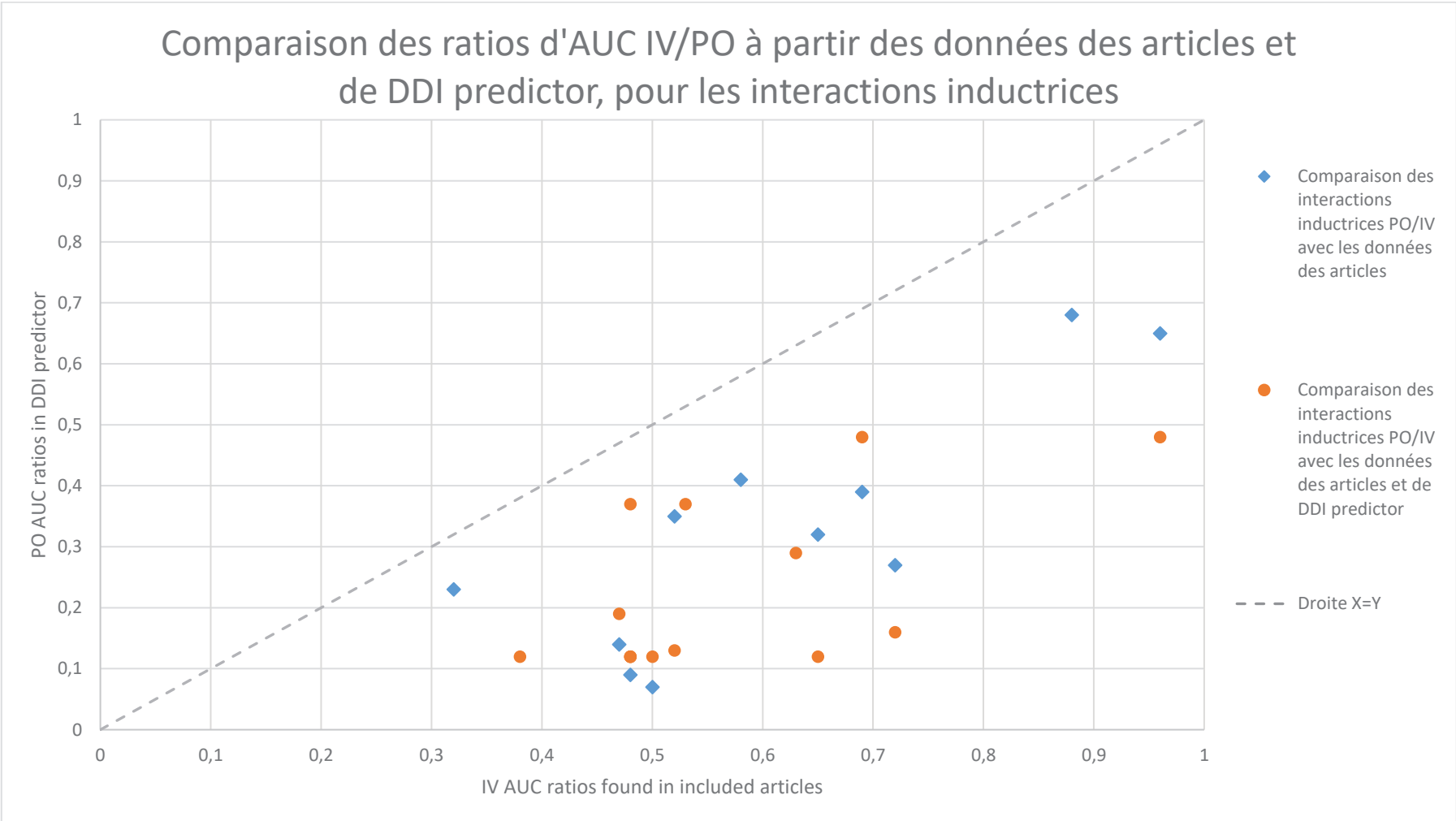


Figure 3: Comparaison des ratios d'AUC IV/PO à partir des données des articles et de DDI predictor, pour les interactions inductrices

4. Discussion

4.1. Analyse des voies métaboliques des médicaments victimes explorées

L'interprétation, ainsi que la prédiction qualitative ou quantitative des interactions médicamenteuses, supposent que les mécanismes aient été bien identifiés. Dans cette partie, nous allons donc justifier les mécanismes d'interaction retenus dans la partie résultats.

4.1.1. Alfentanil

L'alfentanil, analgésique morphinique, est un substrat du CYP3A4/5 et du P-gp. La principale voie métabolique de phase I de l'alfentanil passe par une pipéridine et une amide N-désalkylation, formant les métabolites inactifs noralfentanil et N-phénylpropionamide (AMX), respectivement. L'AMX n'a été rapporté que *in vitro*, tandis que le noralfentanil a été observé *in vivo* (115). Le noralfentanil subira ensuite une réaction de conjugaison de l'acide glucuronique sur les fonctions hydroxyles aromatiques ou aliphatiques, formant des complexes extrêmement solubles dans l'eau qui peuvent être excrétés dans l'urine (116).

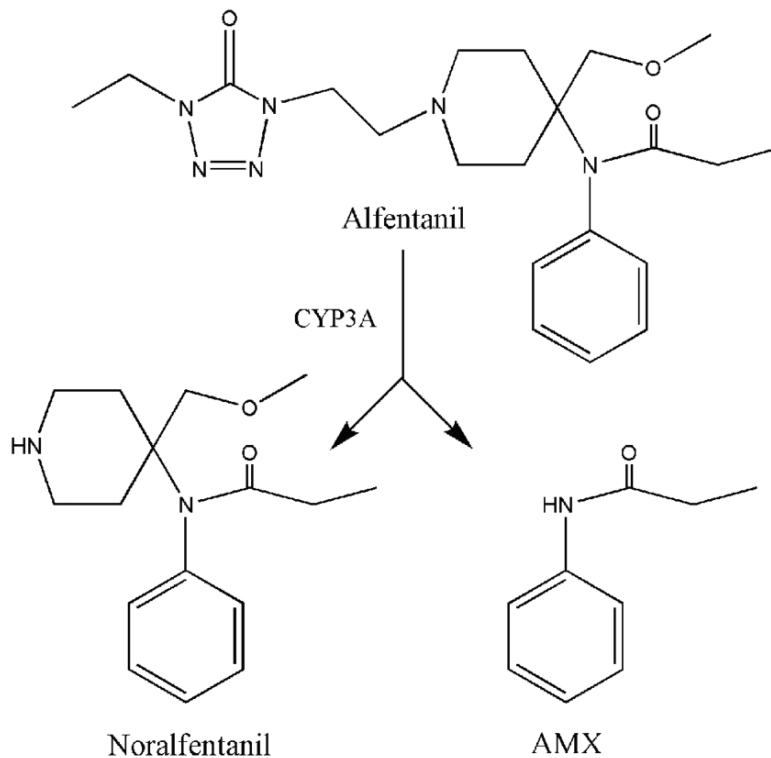


Figure 4: voie métabolique de l'alfentanil via le CYP3A4/5 (115)

4.1.2. Bortézomib

Le bortézomib est un substrat majeur des CYP3A4/5, bien que les CYP2C19, CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9 et P-gp soient également minoritairement impliqués dans son métabolisme. La principale voie de métabolisation du bortézomib implique des réactions de phase I de type déboronation oxydative, formant une paire de métabolites inactifs diastéréoisomères. Ces métabolites déborés inactifs subissent ensuite une série d'hydroxylations pour enfin être éliminés (117).

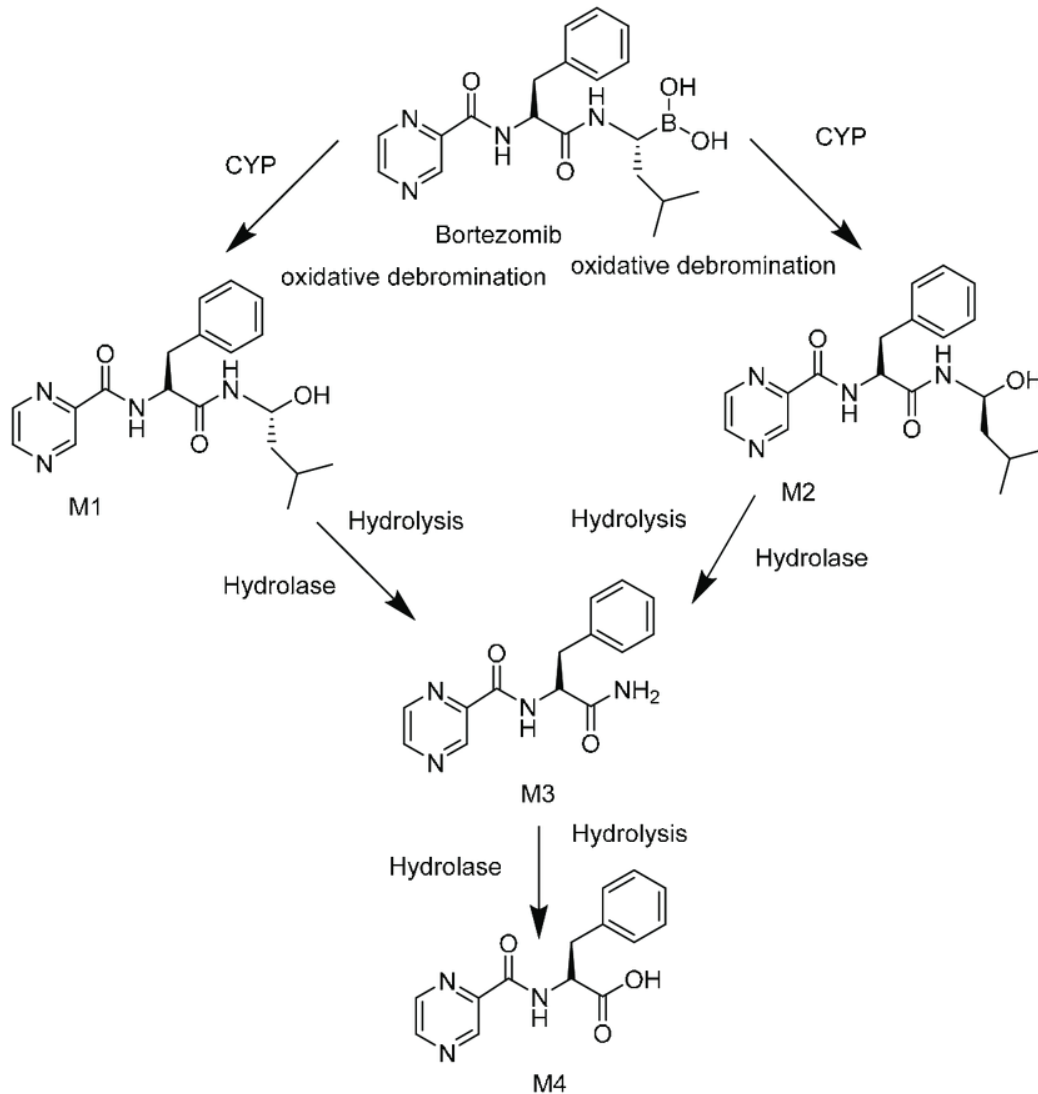


Figure 5: voie métabolique du bortézomib via le CYP3A4/5 et les hydrolases (117)

4.1.3. Ciclosporine

La ciclosporine est un substrat majeur des CYP3A4/5 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I pour la ciclosporine implique des réactions d'hydroxylation ou de N-déméthylation, formant les trois métabolites primaires majeurs AM1, AM9 et AM4N (118). Au moins 25 métabolites de la ciclosporine ont été identifiés. La ciclosporine et ses métabolites sont ensuite éliminés par voie biliaire. Par ailleurs, la biodisponibilité de la ciclosporine est très variable (10% à 89%) (119).

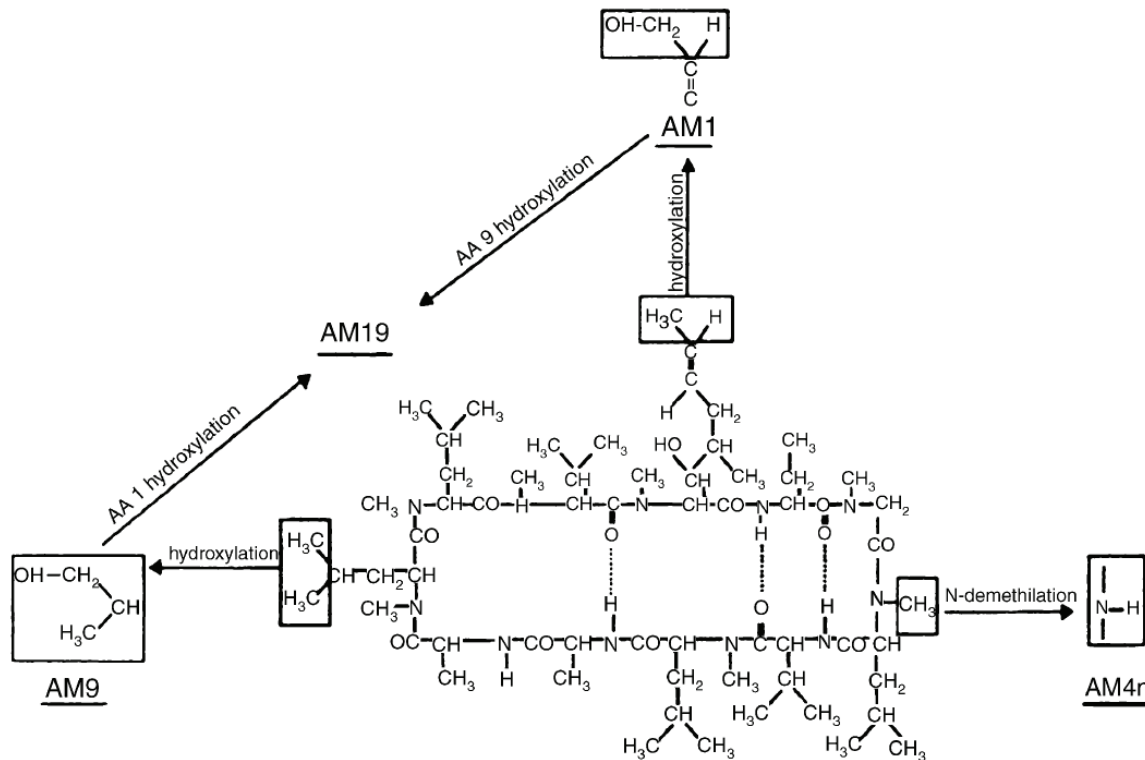


Figure 6: voie métabolique de la ciclosporine via le CYP3A4/5 (118)

La ciclosporine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Cela signifie que les concentrations toxiques ou inefficaces sont proches des concentrations efficaces. Ainsi, de faibles variations de dose ou de concentrations entraînent de grandes modifications du rapport bénéfices/risques. Il est donc important que les concentrations moyennes soient comprises dans une fourchette bien définie et surveillées par suivi thérapeutique.

4.1.4. Dexaméthasone

La dexaméthasone est un substrat majeur des CYP3A4/5 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I pour la dexaméthasone implique des réactions d'hydroxylations, formant les deux métabolites primaires majeurs : 6 α - and 6 β -hydroxydexaméthasone (120). Ces métabolites inactifs seront ensuite conjugués à l'acide glucuronique et aux sulfates, puis excrétés dans les urines. Par ailleurs, la biodisponibilité de la dexaméthasone par voie orale est estimée à 81% (121).

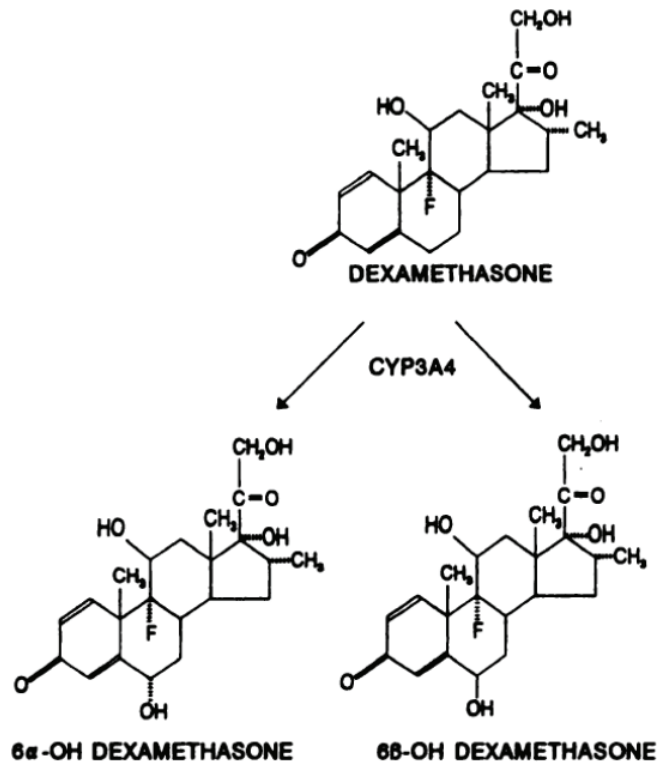


Figure 7: voie métabolique du dexaméthasone via le CYP3A4/5 (120)

4.1.5. Diazépam

Le diazépam est un substrat majeur des CYP2C19 et CYP3A4/5. La principale voie métabolique de phase I pour le diazépam implique des réactions de N-déméthylation et d'hydroxylations, formant les deux métabolites actifs primaires : nordazépam (majoritaire) et témazépam. Ces deux métabolites subiront ensuite la seconde réaction pour former l'oxazépam, métabolite actif. Tous ces métabolites seront ensuite conjugués à l'acide glucuronique, puis excrétés dans les urines. Par ailleurs, la biodisponibilité orale du diazépam est de 76%.

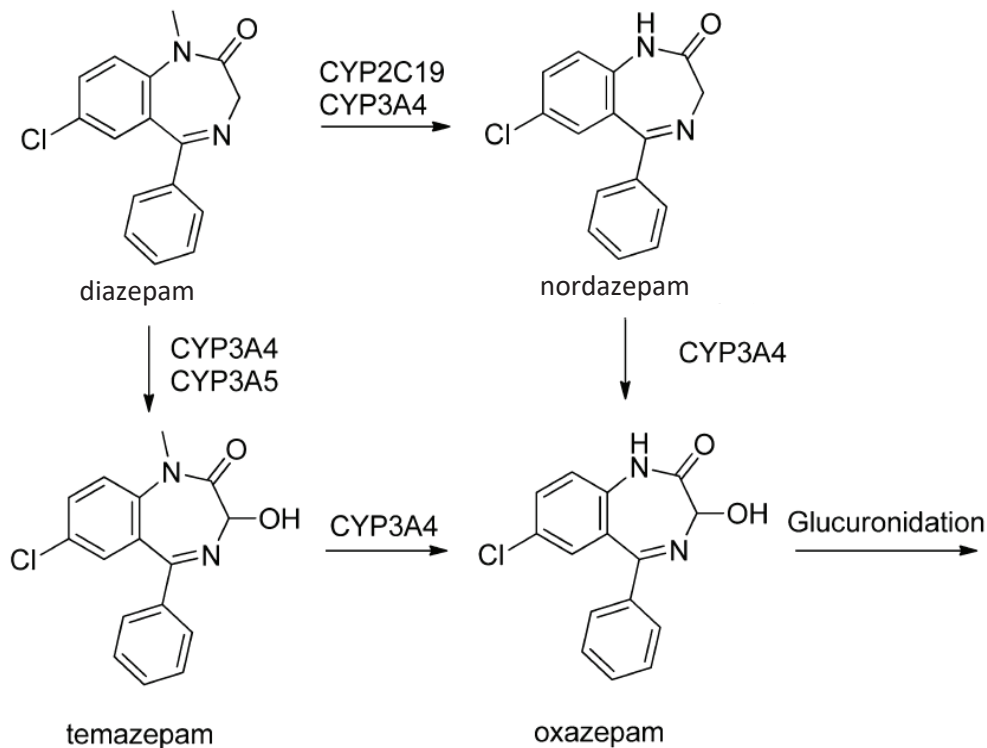


Figure 8: voie métabolique du diazépam via les cytochromes p450, adaptée de (122)

4.1.6. Digoxine

La digoxine est un substrat majeur de la P-gp. Le métabolisme de la Digoxine est indépendant des cytochromes P450 : elle ne les induit pas et ne les inhibe pas non plus. La quasi-totalité de la digoxine est excrétée sous forme inchangée dans l'urine, avec une petite partie sous forme de métabolites actifs (123). Par ailleurs, la digoxine a une biodisponibilité orale importante de 70% à 80% (123).

4.1.7. Docétaxel

Le docétaxel est un substrat majeur des CYP3A4/5 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I pour le docétaxel implique une réaction d'hydroxylation, formant le métabolite inactif hydroxydocétaxel. Bien que pas encore totalement élucidée, la voie d'élimination du paclitaxel et ses métabolites semble être très majoritairement biliaire sous forme non-conjugués (124).

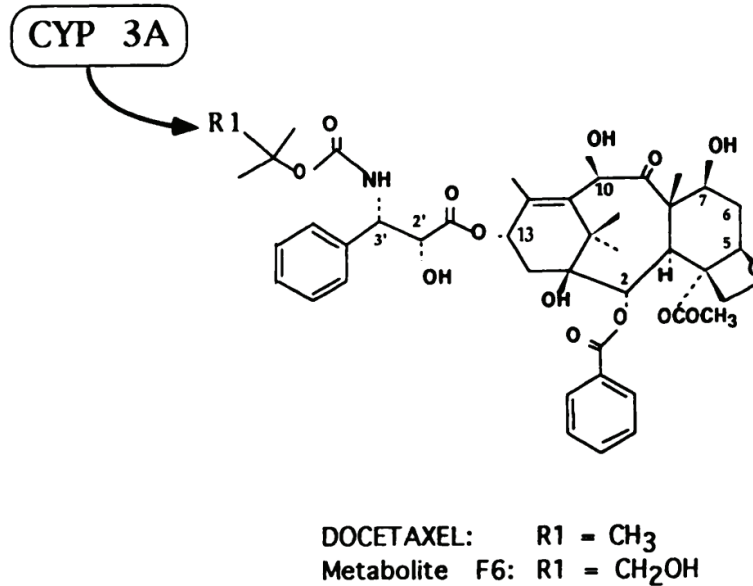


Figure 9: voie métabolique du docétaxel via les cytochromes p450 (124)

4.1.8. Doxorubicine

La doxorubicine est un substrat des CYP3A4, CYP2D6, et de la P-gp (125) (126). Elle peut suivre plusieurs voies de métabolisation, dont la voie impliquant les cytochromes p450, qui entraîneront sa transformation en composé semiquinone. La doxorubicine est ensuite principalement éliminée par excrétion biliaire sous forme inchangée et sous forme de métabolites.

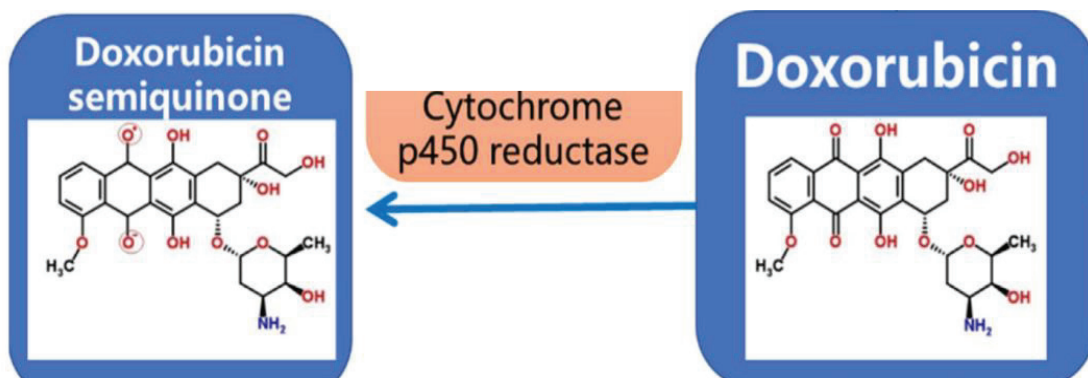


Figure 10: voie métabolique de la doxorubicine via les cytochromes p450 (125)

4.1.9. Étoposide

L'étoposide est un substrat majeur des CYP3A4/5 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I pour l'étoposide implique une réaction de O-déméthylation par les cytochromes P450, formant le métabolite primaire majeurs : 3-hydroxyétoposide (catéchol d'étoposide). Ce dernier subira des oxydations séquentielles à un électron pour former une semiquinone puis une fraction quinone (127). Des réactions de phase II de conjugaison à l'acide glucuronique et aux sulfates auront lieu, pour ensuite être éliminés par voie urinaire. L'excrétion de l'étoposide inchangée et des métabolites est également observée par voie biliaire.

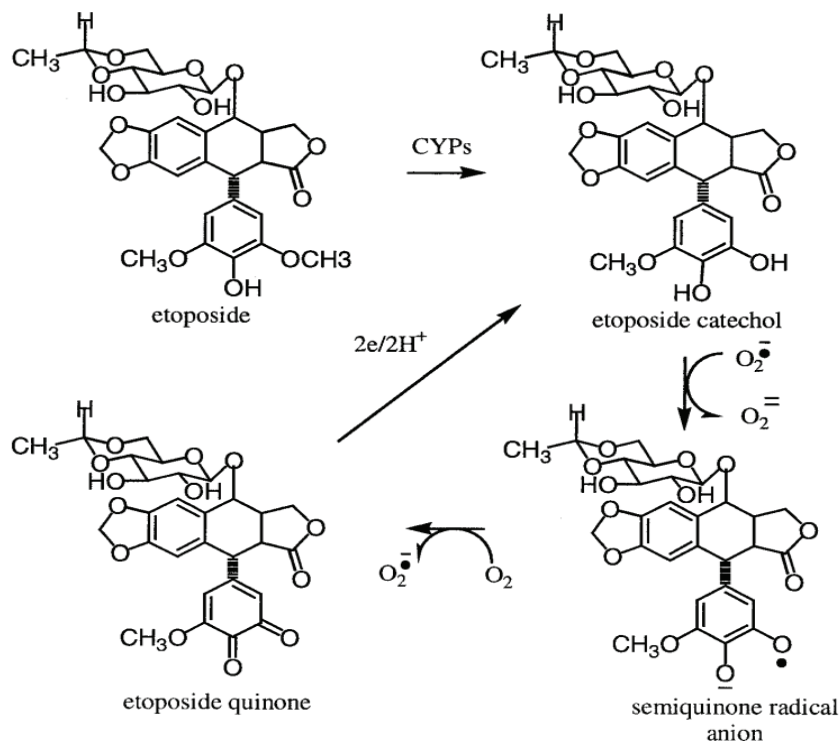


Figure 11: voie métabolique de l'étoposide via les cytochromes p450 (127)

4.1.10. Fentanyl

Le fentanyl est un substrat majeur des CYP3A4/5 et un substrat mineur de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I pour le fentanyl implique une réaction de N-déalkylation par les cytochromes P450, formant le métabolite primaire majeur : norfentanyl. Le fentanyl et le norfentanyl subiront des réactions de glucuroconjugaison et seront ensuite éliminés par voie rénale.

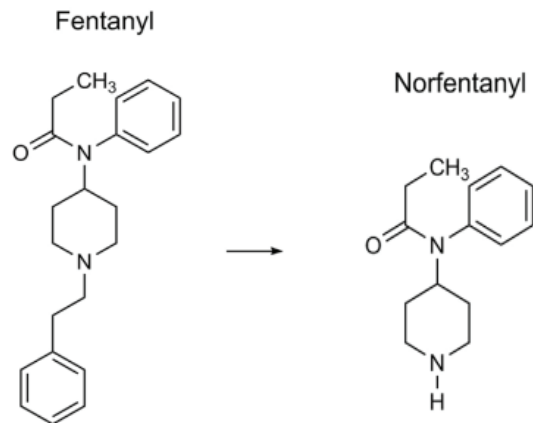


Figure 12: voie métabolique du fentanyl via les cytochromes p450, adaptée de (128)

4.1.11. Flécaïnide

La flécaïnide est un substrat majeur du CYP2D6, et un substrat mineur du CYP1A2. La principale voie métabolique de phase I de la Flécaïnide implique des réactions de désalkylation et d'oxydation, formant les deux métabolites majeurs : m-O-dealkylated flécaïnide (MODF) et m-O-dealkylated lactam de flécaïnide (MODLF). Le MODF est un métabolite actif, tandis que le MODLF est un métabolite inactif. Ces métabolites seront ensuite glucuroconjugués et éliminés dans les urines, tout comme la forme inchangée. Par ailleurs, la biodisponibilité de la flécaïnide se situe entre 90% et 95% (129).

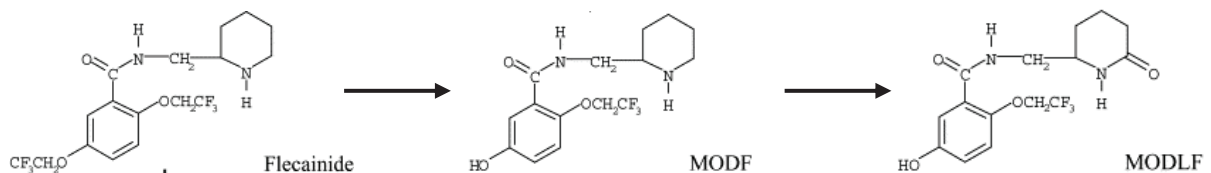


Figure 13: voie métabolique de la flécaïnide via les cytochromes p450 (130)

4.1.12. Lidocaïne

La lidocaïne est un substrat majeur du CYP1A2 et un substrat mineur des CYP3A4/5. La principale voie métabolique de phase I pour la lidocaïne implique des réactions d'hydroxylation et de N-déméthylation par les cytochromes P450, formant les métabolites primaires : 3-hydroxylidocaïne et MEGX (monoéthylglycinexylidide) (majoritaire). Ces métabolites seront ensuite éliminés par voie urinaire. Par ailleurs, la biodisponibilité orale de la lidocaïne est de 35% seulement (131).

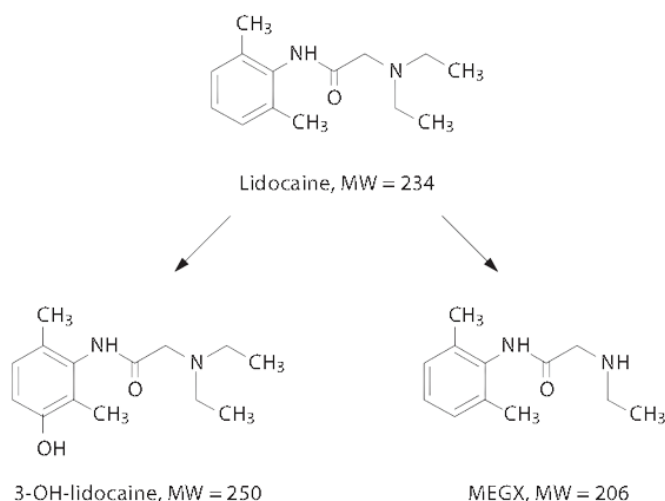


Figure 14: voie métabolique de lidocaïne via les cytochromes p450 (132)

4.1.13. Méthadone

La méthadone est un substrat majeur des CYP2B6, CYP3A4/5 et de la P-gp, mais aussi un substrat mineur des CYP1A2, CYP2C19, et CYP2D6. La méthadone est un médicament administré sous forme de mélange racémique, c'est-à-dire un mélange équimolaire (proportions 50/50) des deux énantiomères (R) et (S). L'isomère lévogyre (R)-Méthadone est le plus actif et le plus toxique, avec une puissance 10 à 50 fois supérieure à l'énantiomère (S) (44). Le (R)-Méthadone et le (S)-Méthadone subiront des réactions métaboliques de phase I de cydization/N-déméthylation pour former les métabolites inactifs : (R)-EDDP et le (S)-EDDP (2-éthylidene-1.5-diméthyl-3.3-diphénylpyrrolidine). Ces derniers subiront une seconde N-déméthylation pour former l'EMDP (2-éthyl-5-méthyl-3.3-diphénylpyrrolidine), métabolite inactif. Des études ont démontré que les variations génotypiques de CYP2B6 influencent significativement les concentrations de (S)-Méthadone et par extension de (S)-EDDP, tandis que les variations génotypiques de CYP3A5 influent peu sur les concentrations de l'un ou l'autre des deux énantiomères. Le CYP2B6 semble donc présenter une stéréosélectivité vis-à-vis de la (S)-Méthadone par rapport à la (R)-Méthadone (133) (134) (135).

Les métabolites EDDP et EMDP seront ensuite glucuroconjugués et éliminés par voie rénale avec la méthadone inchangée.

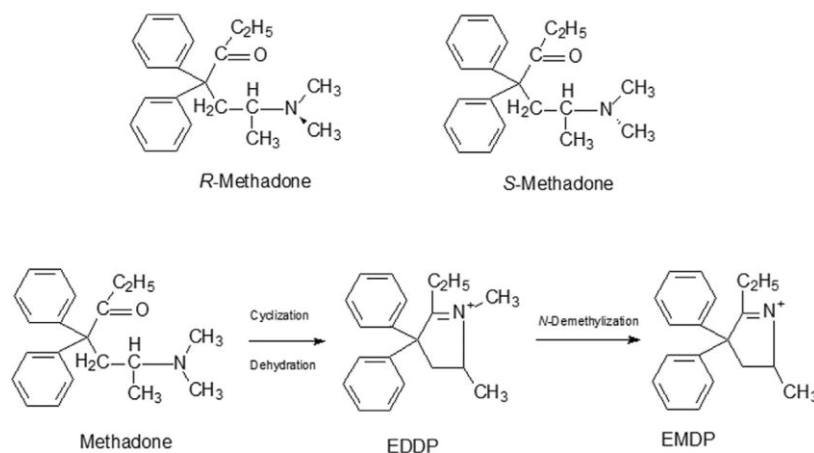


Figure 15: structure de la méthadone et voie métabolique via les cytochromes p450 (136)

4.1.14. Méthylprednisolone

La méthylprednisolone est un substrat majeur des CYP3A4/5 et de la P-gp. Le métabolisme de la méthylprednisolone implique des réactions de 11-oxydation, 20-reduction, 6,7-dehydrogenation, 6-hydroxylation, 16-hydroxylation, et 22-hydroxylation (137). Il semblerait que les CYP3A4/5 soient plutôt impliqués dans les réactions d'hydroxylations de la méthylprednisolone. Ces métabolites seront ensuite excrétés dans les urines. Par ailleurs, la biodisponibilité orale de la méthylprednisolone est importante, égale à 90% (138).

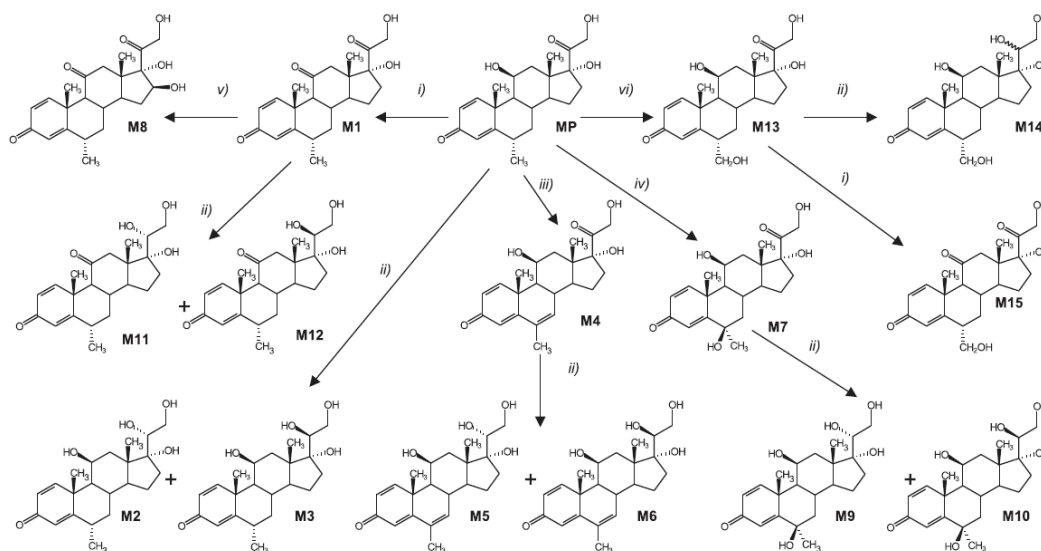


Figure 16: voie métabolique de la méthylprednisolone (MP) ; (i) 11-oxydation, (ii) 20-reduction, (iii) 6,7-dehydrogenation, (iv) 6-hydroxylation, (v) 16-hydroxylation, et (vi) 22-hydroxylation (137)

4.1.15. Midazolam

Le midazolam est un substrat majeur des CYP3A4/5. La principale voie métabolique de phase I du midazolam implique des réactions d'hydroxylation, formant les métabolites suivants : 1-hydroxymidazolam et 4-hydroxymidazolam. Le midazolam et ses métabolites hydroxylés seront ensuite conjugués à l'acide glucuronique, puis excrétés dans les urines (139).

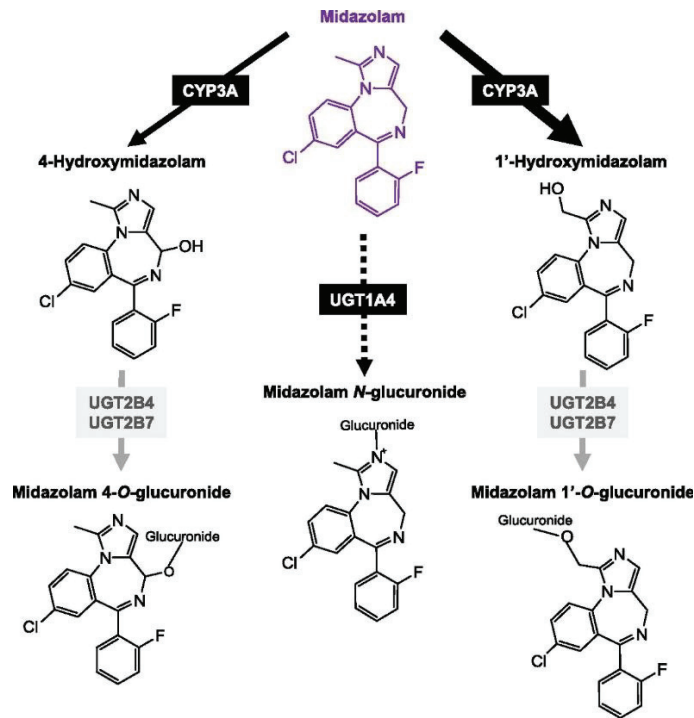


Figure 17: voie métabolique du midazolam via les cytochromes p450 (139)

4.1.16. Oméprazole

L'oméprazole est un substrat majeur du CYP2C19 et un substrat mineur des CYP3A4/5. L'oméprazole est un médicament administré sous la forme d'un mélange racémique : (R)-(+)-oméprazole et (S)-(-)-oméprazole. La principale voie métabolique de phase I de l'Oméprazole implique principalement des réactions de O-desméthylation et d'hydroxylation par le CYP2C19, formant les métabolites inactifs suivants : 5-hydroxy-Oméprazole, 5-O-desméthylOméprazole. La voie minoritaire de métabolisation par le CYP3A4/5 permettra la formation de d'autres métabolites inactifs : oméprazole sulfide, oméprazole sulfone, 5-hydroxyoméprazole sulfone puis son élimination principalement par voie rénale. La biodisponibilité orale de l'oméprazole est seulement de 35% à 60% (140).

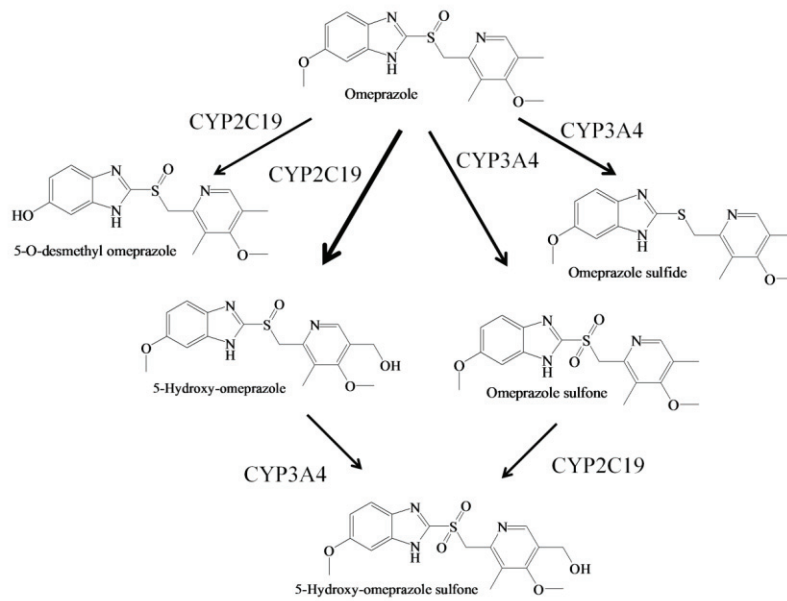


Figure 18: voie métabolique de l'oméprazole via les cytochromes p450 (141)

4.1.17. Ondansétron

L'ondansétron est un substrat majeur des CYP1A2 et CYP3A4/5, mais également un substrat mineur du CYP2D6 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I de l'ondansétron implique des réactions d'hydroxylation, formant selon les CYPs impliqués, les métabolites inactifs suivant : 6-hydroxyondansétron, 7-hydroxyondansétron et 8-hydroxyondansétron (142). Ces métabolites seront ensuite glucuronidés ou sulfatés, et éliminés par voie rénale. Par ailleurs, la biodisponibilité orale de l'ondansétron est de 60% (142).

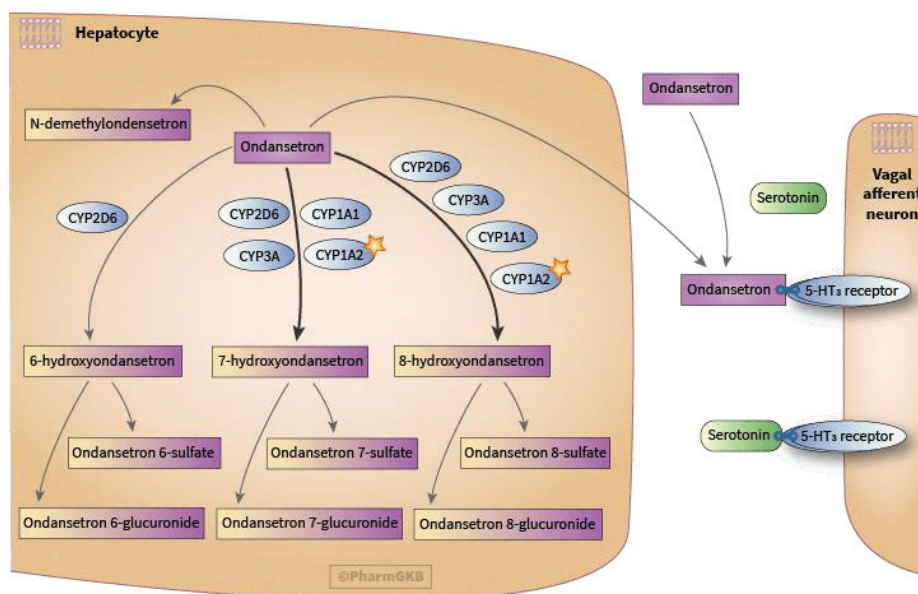


Figure 19: voie métabolique de l'ondansétron via les cytochromes p450 (143)

4.1.18. Oxycodone

L'oxycodone est un substrat majeur des CYP3A4/5 et un substrat mineur du CYP2D6. La principale voie métabolique de phase I de l'oxycodone implique des réactions de O-demethylation et de N-demethylation, formant les métabolites suivants : noroxycodone, oxymorphone (actif) et noroxymorphone (144). Ces métabolites seront ensuite glucuronoconjugués et éliminés par voie rénale. Par ailleurs, la biodisponibilité orale de l'oxycodone est de 60% à 80% (145).

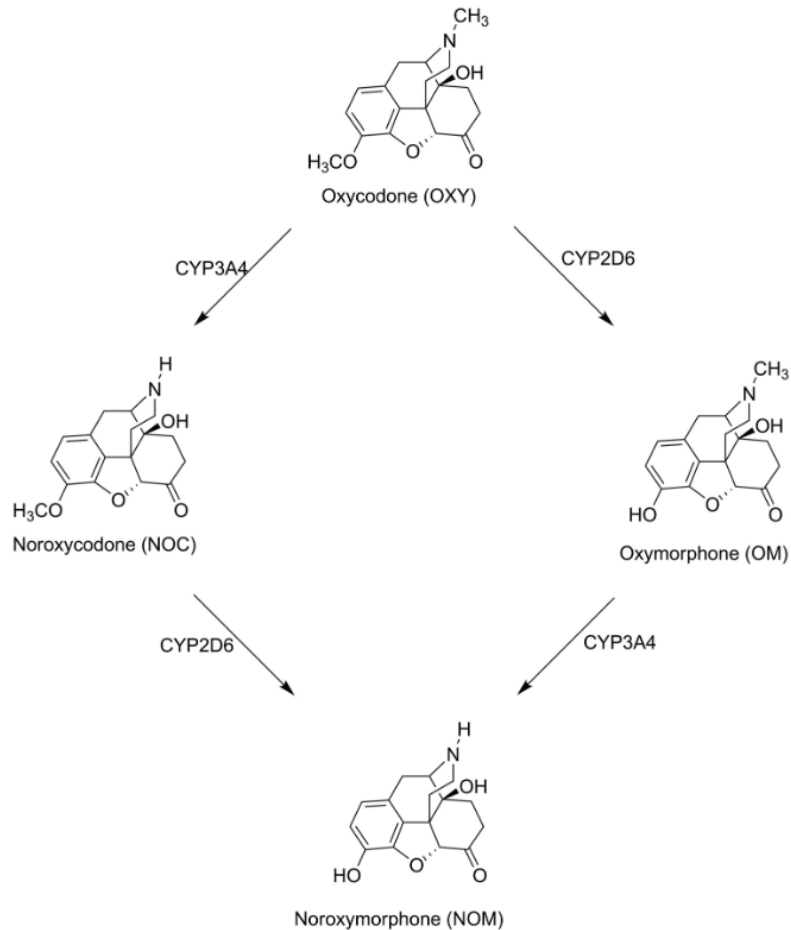


Figure 20: voie métabolique de l'oxycodone via les cytochromes p450, adaptée de (144)

4.1.19. Paclitaxel

Le paclitaxel est un substrat majeur des CYP2C8, CYP3A4/5 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I du paclitaxel implique des réactions d'hydroxylation, formant les métabolites primaires inactifs suivants : 6-alpha-hydroxy-paclitaxel, p3'-hydroxy-paclitaxel. Ces métabolites subiront une nouvelle hydroxylation formant le 6alpha-3'-p-dihydroxypaclitaxel, lui aussi inactif. Bien que pas encore totalement élucidée, la voie d'élimination du paclitaxel et ses métabolites semble être très majoritairement biliaire (146). À noter que le paclitaxel est connu pour avoir une pharmacocinétique nettement non-linéaire, avec des caractéristiques de distribution et d'élimination saturables (147).

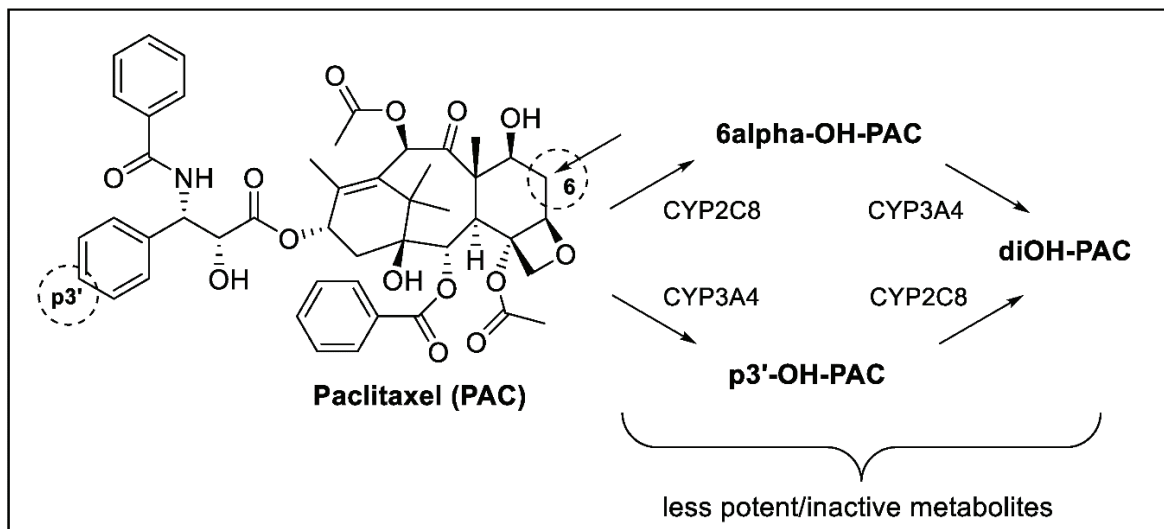


Figure 21: voie métabolique du paclitaxel via les cytochromes p450 (148)

4.1.20. Phénytoïne

La phénytoïne est un substrat majeur du CYP2C9, et un substrat mineur du CYP2C19. La principale voie métabolique de phase I de la phénytoïne implique des réactions d'oxydation en chaîne formant les métabolites inactifs phénytoïne arène-oxide, hydroxyphénytoïne, phénytoïne catéchol. L'hydroxyphénytoïne, métabolite majeur, sera ensuite conjugué et éliminé par voie rénale.

Cette biotransformation oxydative est un processus saturable, ce qui rend la cinétique de la phénytoïne non-linéaire (149). Cette cinétique non-linéaire et sa marge thérapeutique étroite rendent la phénytoïne sujette à de nombreuses interactions à risque lors de l'administration concomitante d'autres molécules pouvant induire ou inhiber les cytochromes impliqués dans son métabolisme. Par ailleurs, la biodisponibilité orale de la phénytoïne est importante, de 70% à 100% (150).

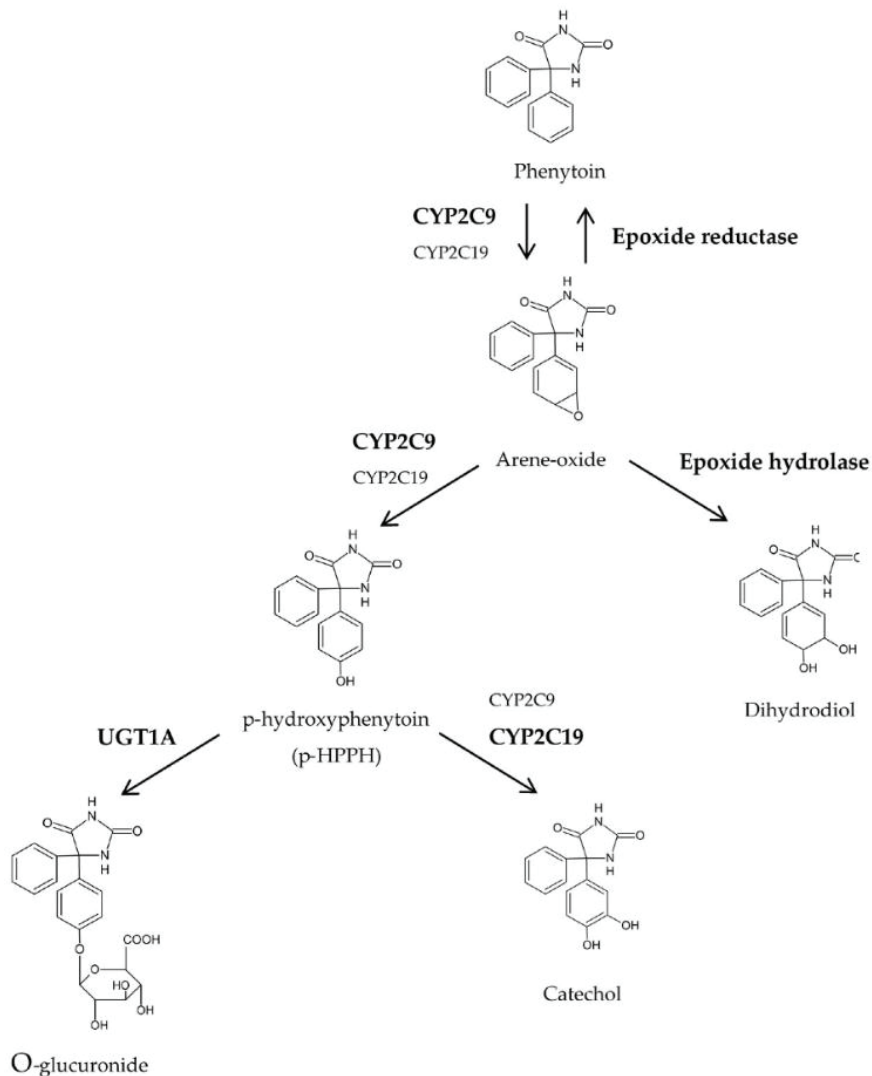


Figure 22: voie métabolique de la phénytoïne via les cytochromes p450 (151)

4.1.21. Ropivacaïne

La ropivacaïne est un substrat majeur du CYP1A2 et un substrat mineur du CYP3A4/5. La principale voie métabolique de phase I de la ropivacaïne implique des réactions d'hydroxylation aromatiques formant les métabolites inactifs 3-hydroxyropivacaïne et 2-hydroxyropivacaïne, et des réactions de N-dealkylation formant le métabolite inactif PPX (2',6'-Pipécoloxylidide). Les métabolites hydroxylés seront ensuite conjugués et éliminés par voie rénale.

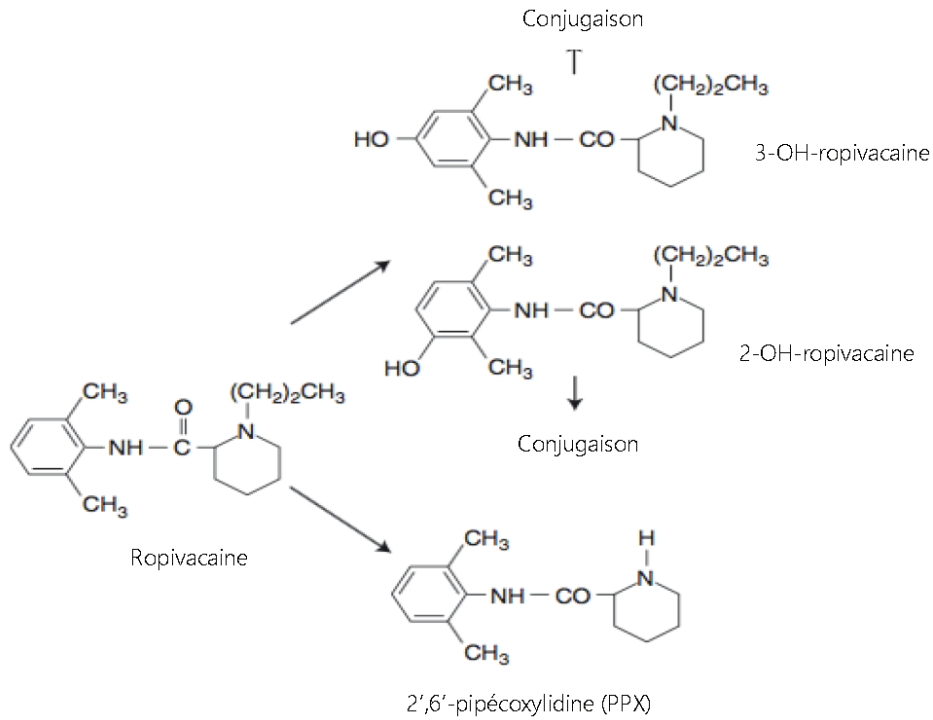


Figure 23: voie métabolique de la ropivacaïne via les cytochromes p450 (152)

4.1.22. Tacrolimus

Le tacrolimus est un substrat majeur des CYP3A4/5 et de la P-gp. La principale voie métabolique de phase I du tacrolimus implique des réactions de O-déméthylation, formant les trois métabolites primaires majeurs : 13-O-demethyl-tacrolimus, 31-O-demethyl-tacrolimus, 15-O-desmethyl tacrolimus (153). Le tacrolimus et ses métabolites sont ensuite éliminés dans la bile (154). Par ailleurs, la biodisponibilité orale du tacrolimus est très variable : de 5 à 93 % avec une moyenne de 25 % dans la population adulte (155).

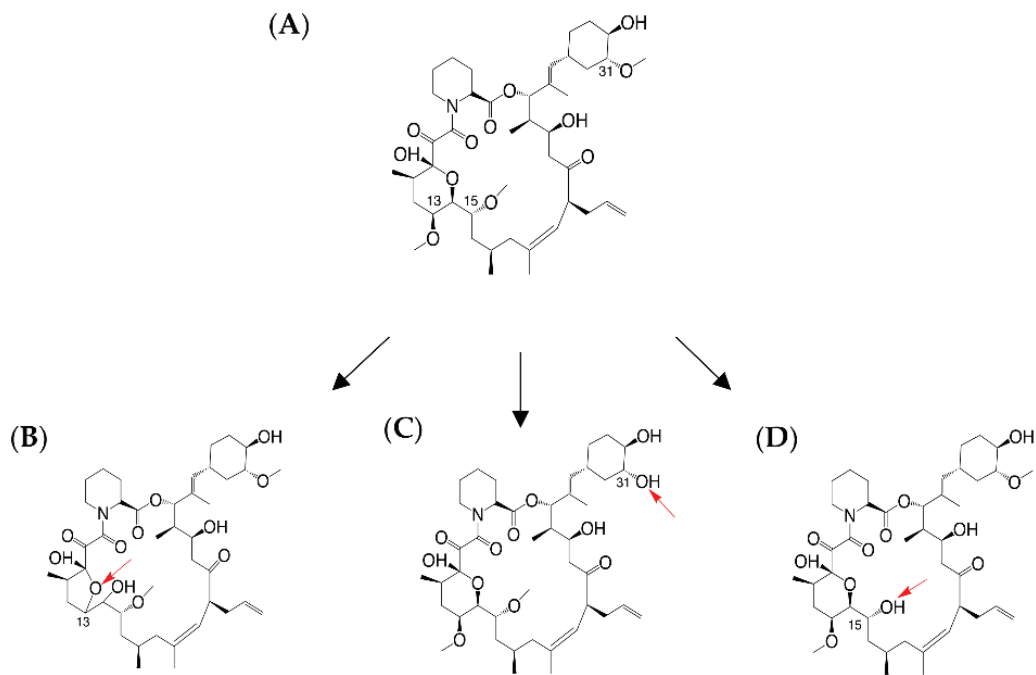


Figure 24: voie métabolique du tacrolimus (A) via CYP3A4/5, formant le 13-O-desmethyl tacrolimus (B), le 31-O-desmethyl tacrolimus (C) et le 15-O-desmethyl tacrolimus (D), avec leur site de métabolisme (flèche rouge) (153)

4.1.23. Théophylline

La théophylline est un substrat majeur du CYP1A2 et un substrat mineur du CYP2E1. La principale voie métabolique de phase I du tacrolimus implique des réactions de N-déméthylation et d'hydroxylation, formant les trois métabolites primaires suivants : 1,3-diméthyluric acid (1,3-DMU), 3-méthylxanthine (3-MX), et 1-méthyluric acid (1-MU). La théophylline et ses métabolites seront ensuite éliminés par voie rénale.

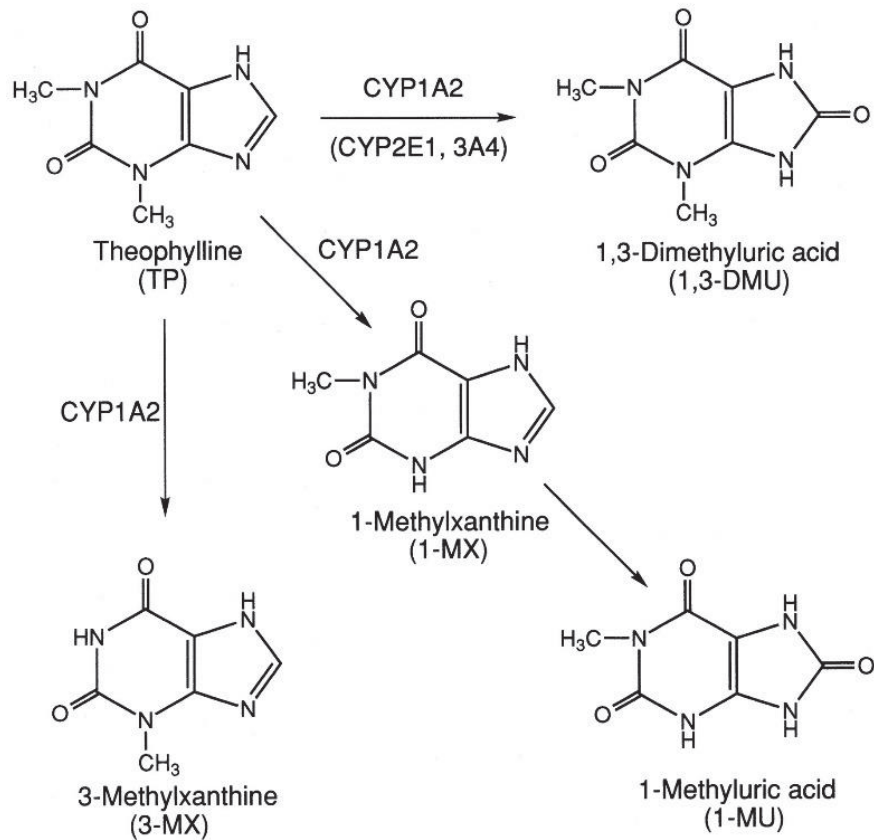


Figure 25: voie métabolique de la théophylline via les cytochromes p450 (156)

4.1.24. Tramadol

Le tramadol est un substrat majeur des CYP2B6 et CYP3A4/5, et un substrat mineur du CYP2D6. La principale voie métabolique de phase I du tramadol implique des réactions de O-demethylation et de N-demethylation, formant les métabolites suivants : O-desmethyltramadol et N-desmethyltramadol (157). Le tramadol et ses métabolites seront ensuite conjugués à l'acide glucuronique et aux sulfates, puis excrétés dans les urines. Le tramadol est en réalité commercialisé sous la forme d'un mélange racémique de deux stéréoisomères : le (+)- et le (-)-tramadol, donnant lieu à des métabolites stéréoisomères également.

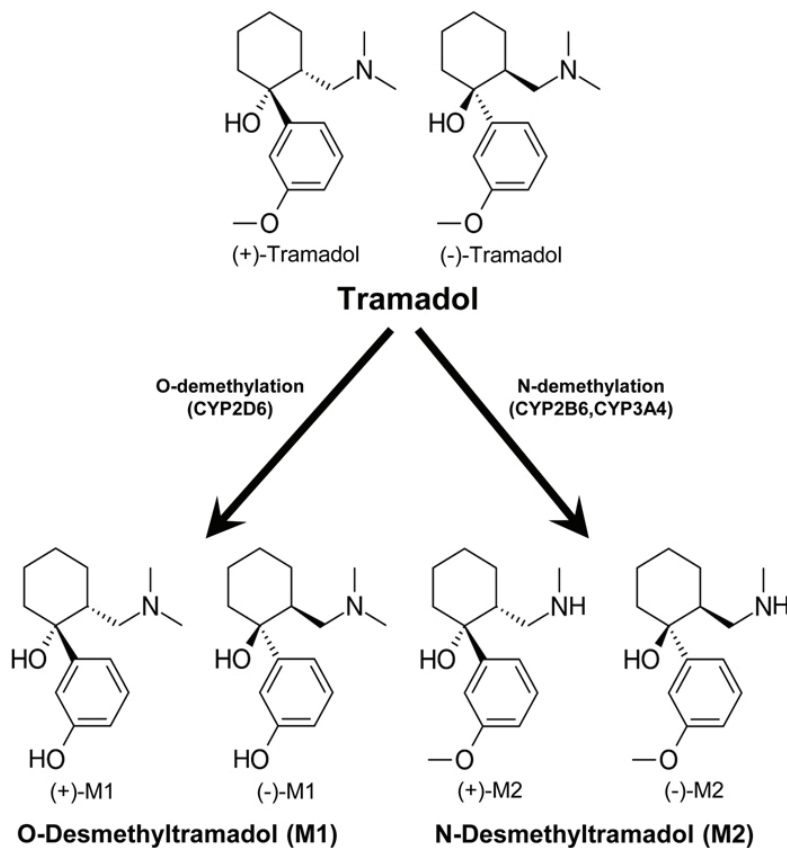


Figure 26: voie métabolique du tramadol via les cytochromes p450 (157)

4.2. Analyse des interactions globales entre les données IV extraites des articles et les données PO extraites de DDI predictor

Les nuages de points présentés en Figure 2 et Figure 3 représentent, en ordonnée : l'AUC ratio des interactions PO extraits de DDI predictor et des articles, par rapport à l'AUC ratio des mêmes interactions IV extraits des articles en abscisse. Ainsi, trois cas de figures peuvent se présenter :

- Lorsque le point se trouve sur la droite en pointillés $X = Y$, cela signifie que l'AUC ratio PO et IV est la même pour l'interaction étudiée, peu importe la voie d'administration.
- Lorsque le point se trouve en haut de la droite $X = Y$, cela signifie que l'AUC ratio PO est supérieure à l'AUC ratio IV pour la même interaction étudiée.
- Lorsque le point se trouve en bas de la droite $X = Y$, cela signifie que l'AUC ratio PO est inférieure à l'AUC ratio IV pour la même interaction étudiée.

Certains points ont été retirés de ces représentations graphiques :

- 39 interactions qui n'avaient pas de point de comparaison PO.
- 9 interactions où l'interacteur était administré par voie IV, rendant la comparaison impossible avec DDI predictor qui ne recense que des interacteur administré par voie IV. En effet, la voie d'administration des interacteurs est essentiel pour étudier l'intensité d'une interaction.
- 2 interactions « à 3 », c'est-à-dire avec 1 substrat et 2 interacteurs. De la même manière, ces interactions ne sont pas recensées dans DDI predictor.
- 2 interactions impliquant des patients avec une dysfonction hépatique affectant les paramètres pharmacocinétiques des interactions étudiées.
- 1 interaction Tramadol – Rifampicine en raison de la non prise en compte par DDI predictor de la voie métabolique passant par le CYP3A pour le Tramadol.
- 1 interaction Midazolam – Ticagrélol en raison de la non prise en compte par DDI predictor de l'induction par activation exercée par le Ticagrélol.

Ces motifs d'exclusion et les interactions concernées sont recensés dans le Tableau 4, le Tableau 5 et le Tableau 6.

4.2.1. Cas des inhibiteurs

La Figure 2 fait cette comparaison pour toutes les interactions impliquant une inhibition des cytochromes et/ou de la P-gp. On constate ainsi que la plupart des points se trouvent au-dessus de la droite $X = Y$. Cela signifie que le ratio d'AUC est en général plus important (donc l'interaction est plus intense) lors de l'administration PO du médicament victime que lors de son administration IV. Cependant, certains points se retrouvent tout de même en dessous de la droite $X = Y$. En examinant ces points, on remarque qu'il y a des points correspondant à :

- Des points Oméprazole – Voriconazole (69) : il s'agit ici de métaboliseurs extensifs. La comparaison des profils phénotypiques différents est toujours délicate et conduit à des différences significatives selon les études. La variabilité interindividuelle est plus importante que dans le cas où il n'y a pas de polymorphisme génétique.
- Des points Midazolam – Posaconazole 200 mg bid (59) : il n'y a pas d'explication évidente à cette discordance.

Les autres points en dessous de la droite $X = Y$ sont des points comparant des interactions avec des inhibiteurs égaux en tout points, mais leur position peut s'expliquer par les variabilités interindividuelles et la faible taille des échantillons étudiées dans les articles correspondants. En effet, ces points ne sont pas considérés comme significativement différents des valeurs de la droite $X = Y$ et s'inscrivent dans cette variabilité attendue entre les données extraites des articles étudiées.

Le test statistique non-paramétrique de rangs signés de Wilcoxon (158) pour des valeurs appariés a été utilisé sur les couples de valeurs PO et IV retrouvés ici. L'hypothèse nulle choisie a été l'absence de différence significative entre les valeurs PO et IV. L'hypothèse alternative choisie a été la présence d'une différence significative entre les valeurs PO et IV. Le seuil de significativité α a été fixé à 0,05 et la taille de l'échantillon est de $n = 93$. La valeur critique pour un test bilatéral est de $z_c = 1,96$ et la région de rejet pour ce test bilatéral est $R = \{z: |z| > 1,96\}$. La statistique de test est alors égale à $z = -6,395$. Comme l'hypothèse de rejet est vérifiée, alors on conclut que l'hypothèse nulle est rejetée, la différence entre les deux séries de valeurs PO et IV est alors significativement différente pour les inhibiteurs.

Enfin, la moyenne géométrique des rapports [AUC ratio PO / AUC ratio IV] a donné un résultat égal à 1,55 pour les inhibiteurs, ce qui signifie qu'en moyenne le ratio d'AUC PO est 1,55 fois plus important que le ratio d'AUC IV pour la même interaction.

4.2.2. Cas des inducteurs

La Figure 3 fait la comparaison pour les interactions impliquant une induction des cytochromes et/ou de la P-gp. On constate que la totalité des points se trouvent en dessous de la droite $X = Y$. Cela signifie que le ratio d'AUC est plus faible (donc l'interaction est plus intense) lors de l'administration PO du médicament victime que lors de son administration IV.

De la même manière, le test statistique non-paramétrique de rangs signés de Wilcoxon (158) pour des valeurs appariés a été utilisé sur les couples de valeurs PO et IV retrouvés ici. L'hypothèse nulle choisie a été l'absence de différence significative entre les valeurs PO et IV. L'hypothèse alternative choisie a été la présence d'une différence significative entre les valeurs PO et IV. Le seuil de significativité α a été fixé à 0,05 et la taille de l'échantillon est de $n = 25$. La valeur critique pour un test bilatéral est de $z_c = 1,96$ et la région de rejet pour ce test bilatéral est $R = \{z: |z| > 1,96\}$. La statistique de test est alors égale à $z = -4,387$. Comme l'hypothèse de rejet est vérifiée, alors on conclut que l'hypothèse nulle est rejetée, la différence entre les deux séries de valeurs PO et IV est alors significativement différente pour les inducteurs.

Enfin, la moyenne géométrique des rapports [AUC ratio IV / AUC ratio PO] a donné un résultat égal à 2,56 pour les inducteurs, ce qui signifie qu'en moyenne le ratio d'AUC IV est 2,56 fois plus important (donc l'interaction est plus faible) que le ratio d'AUC PO pour la même interaction.

4.3. Mécanismes imputés aux différences observés

Ces différences de ratios d'AUC observées entre la voie orale et la voie IV s'expliquent grandement par l'EPPH subit par le médicament lors de son administration par voie orale. Cet EPPH est évité lors de l'administration IV du même médicament. Par voie IV, le rapport d'AUC est le rapport des clairances vraies. Par voie orale, le rapport d'AUC est le rapport des clairances apparentes (CL/F), donc il intervient en plus le rapport des biodisponibilités. Par conséquent, il s'ajoute une interaction supplémentaire avec les cytochromes intestinaux et les transporteurs P-gp intestinaux exercée par les inhibiteurs et inducteurs de ces derniers, lors de l'administration PO du médicament. Ces deux éléments contribuent à une variation de la biodisponibilité du médicament lors de son administration par voie orale, tandis que lors de son administration par voie IV sa biodisponibilité est directement de 100%.

Les interactions les plus dangereuses sont celles qui amènent la concentration plasmatique du médicament victime en dehors de la fenêtre thérapeutique (en dessous de la concentration minimale efficace, ou au-dessus de la concentration toxique). Ainsi, plus la fenêtre thérapeutique est étroite, plus l'interaction médicamenteuse est problématique, car de faibles variations de dose ou de concentrations entraînent de grandes modifications du rapport bénéfices/risques. Il est donc important que les concentrations moyennes soient comprises dans une fenêtre thérapeutique et surveillées par suivi thérapeutique. Parmi les médicaments victimes étudiés ici, la phénytoïne, la ciclosporine et la théophylline sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, donc en cas d'interactions médicamenteuses une surveillance des concentrations sanguines est nécessaire. Pour d'autres médicaments comme l'alfentanil, la marge est étroite mais le suivi thérapeutique est basé directement sur la mesure de l'effet pharmacologique.

4.4. Limites de la revue

Cependant, il y a plusieurs limites à ce travail.

Dans un premier temps, il y a relativement peu de données pour chaque interaction dans la base de données PubMed pour évaluer l'exactitude des prévisions impliquant une interaction médicamenteuse par voie IV. Par exemple, parmi les 84 comparaisons d'AUC ratios entre les articles et DDI predictor, 40 concernent le midazolam en tant que molécule victime, et le reste se répartit entre les autres molécules victimes étudiées. De plus, l'étude de ce genre d'interaction concerne rarement un échantillon de plus d'une vingtaine de sujets, d'où une évaluation limitée de la variabilité interindividuelle. Mais les paramètres impliqués dans ces prédictions ont été validés, pour la majorité d'entre eux, selon un large panel de données. Dans la base de données de validation de l'outil DDI predictor dont nous avons extrait des données, il y a 643 interactions étudiées et leurs AUC ratios correspondants.

Dans un second temps, nous retrouvons peu de données quant aux conséquences cliniques des interactions médicamenteuses, aggravées par la sous-déclaration des effets indésirables dans le système de pharmacovigilance. Ainsi, la comparaison entre des ratios d'AUC IV et PO peut s'avérer peu informative sur le plan clinique, car peu étudiée.

Dans un troisième temps, les données utilisées pour calculer les AUC ratios viennent en grande partie soit de moyennes arithmétiques soit de moyennes sans information sur la nature mathématique de cette dernière, suggérant la forte probabilité que cela provienne aussi d'une moyenne arithmétique. Ainsi, les moyennes arithmétiques étant très sensibles aux valeurs extrêmes, il est possible que dans les échantillons sans génotypage préalable, des PM soient présents et fassent varier les AUC ratios étudiés ici.

Dans un quatrième temps, l'analyse actuelle a été limitée aux principaux cytochromes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4/5 et P-gp, et aux molécules victimes disponibles sous une forme adaptée à l'administration par voie IV. Ainsi, la liste d'interaction présentée ici n'est pas exhaustive et d'autres molécules victimes peuvent présenter des interactions significatives non étudiées dans le cadre de cette revue.

Dans un cinquième temps, de nombreux articles étudient des substrats du CYP3A5. Or, le polymorphisme génétique observé sur ce cytochrome indique que le variant allélique *1/*1 est le variant sauvage (correspondant à un phénotype métaboliseur extensif), mais que le variant allélique *3/*3 est le plus fréquemment rencontré (correspondant à un phénotype métaboliseur lent). DDI predictor n'intégrant pas cette stratification génotypique sur le CYP3A5, il peut exister un biais dans la comparaison des études qui génotypent le CYP3A5.

Concernant les interacteurs retenus dans cette revue, les interactions sans rationnel évident ont été mises à part, prenant le risque de passer à côté d'interactions dont le rationnel serait élucidé à l'avenir comme impliquant des cytochromes clés du métabolisme humain.

Un autre point concernant les substrats est l'étude de certaines molécules avec une cinétique non-linéaire, comme la phénytoïne. La comparaison d'interactions avec ce genre de profil est délicate car la dose du médicament victime est absolument à prendre en compte. Or DDI predictor, qui repose sur une hypothèse de cinétique linéaire, ne permet pas la sélection de la dose du substrat. La comparaison avec des données publiées est donc sujette à caution.

5. Conclusion

Les interactions médicamenteuses médiées par les cytochromes hépatiques et/ou la P-gp ont été élucidées dans de nombreuses recherches. L'induction ou l'inhibition de ces acteurs majeurs du métabolisme des médicaments peut entraîner de nombreuses conséquences, notamment des variations de concentrations des molécules victimes utilisant les mêmes voies métaboliques.

Une recherche bibliographique a été réalisée en choisissant soigneusement les critères d'inclusion et d'exclusion des articles recensés, notamment l'administration IV requise pour le médicament victime. Les articles inclus dans l'étude ont été analysés et certaines données ont été extraites, notamment l'AUC ratio des interactions étudiées. Ces résultats d'AUC ratios pour des molécules victimes administrées par voie IV ont ensuite été comparées aux données disponibles dans les mêmes articles et dans l'application DDI predictor pour les mêmes molécules victimes administrées par voie orale.

Finalement, 135 interactions ont été étudiées, impliquant un médicament victime administré par voie IV et un interacteur potentiel, et les AUC ratios ont été extraits. L'interaction inhibitrice la plus forte retrouvée a été l'interaction Alfentanil IV – Troleandomycin PO 750 mg/j, avec un ratio d'AUC de 8,83. L'interaction inductrice la plus forte retrouvée a été l'interaction Méthadone IV – Rifampicine 600 mg/j, avec un ratio d'AUC de 0,32. Le travail de comparaison des ratios d'AUC IV et PO à partir des articles et de DDI predictor a permis de former 93 couples IV/PO pour les inhibiteurs, et 25 couples IV/PO pour les inducteurs. La comparaison globale des ratios d'AUC IV et PO montre que pour les interactions impliquant un inducteur, le ratio d'AUC PO est généralement inférieur au ratio d'AUC IV, et que pour les interactions impliquant un inhibiteur, le ratio d'AUC PO est généralement supérieur au ratio d'AUC IV. Il y a alors une nette tendance vers une interaction d'intensité plus faible lors de l'administration IV d'un médicament victime par rapport à son administration PO. Le test statistique de Wilcoxon a permis de démontrer une différence significative entre la moyenne des rapports d'AUC IV et PO. L'étude de la moyenne géométrique des rapports [AUC ratio PO / AUC ratio IV] pour les inhibiteurs donne un résultat de 1,55, ce qui signifie qu'en moyenne, l'inhibition observée est 1,55 fois plus forte lorsque le médicament victime est administré par voie PO que par voie IV. De la même manière, l'étude de la moyenne géométrique des rapports [AUC ratio IV / AUC ratio PO] pour les inducteurs donne un résultat de 2,56, ce qui signifie qu'en moyenne, l'interaction par induction est 2,56 fois plus faible par voie IV que par voie PO.

Ainsi, il est évident que les interactions médicamenteuses médiées par les cytochromes P450 et/ou la P-gp peuvent conduire à des variations significatives de l'exposition du patient du médicament victime. L'effet de premier passage hépatique subit par les médicaments lors de leur administration par voie orale est fortement impliquée dans la différence d'ampleur des interactions observées entre les deux voies d'administration étudiées.

La description des interactions médicamenteuses doit donc impérativement prendre en compte la voie d'administration des deux partenaires car ce dernier joue un rôle fondamental dans la force des interactions observées en cas d'implication des cytochromes hépatiques et/ou de la P-gp. Les interactions les plus dangereuses sont celles qui amènent la concentration plasmatique du médicament victime en dehors de la fenêtre thérapeutique (en dessous de la concentration minimale efficace, ou au-dessus de la concentration toxique). Ainsi, plus la fenêtre thérapeutique est étroite, plus l'interaction médicamenteuse est problématique, ce qui est le cas de certains médicaments étudiés ici comme la phénytoïne, la ciclosporine et la théophylline.

Ces interactions restent donc à prendre en compte quel que soit le mode d'administration, dès que la variation d'exposition dépasse un certain seuil, qui dépend de la marge thérapeutique du médicament victime. Dans la mesure où l'ampleur de l'interaction est en général plus faible par voie IV que par voie orale, les conséquences sont moins importantes. La voie IV étant réservée à l'urgence, il est intéressant d'observer ces résultats pour mieux appréhender les doses des molécules victimes en présence d'interacteurs potentiels.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ahonen J, Olkkola KT, Salmenpera M, Hynynen M, Neuvonen PJ. Effect of Diltiazem on Midazolam and Alfentanil Disposition in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Anesthesiology*. 1 déc 1996;85(6):1246-1252.
2. Palkama VJ, Isohanni MH, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The Effect of Intravenous and Oral Fluconazole on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous Alfentanil: *Anesthesia & Analgesia*. juill 1998;87(1):190-4.
3. Kharasch E, Walker A, Hoffer C, Sheffels P. Intravenous and oral alfentanil as in vivo probes for hepatic and first-pass cytochrome P450 3A activity: Noninvasive assessment by use of pupillary miosis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. nov 2004;76(5):452-66.
4. Kharasch ED, Russell M, Mautz D, Thummel KE, Kunze KL, Bowdle TA, et al. The Role of Cytochrome P450 3A4 in Alfentanil Clearance. *Anesthesiology*. 1 juill 1997;87(1):36-50.
5. Kharasch E, Bedynek P, Walker A, Whittington D, Hoffer C. Mechanism of Ritonavir Changes in Methadone Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: II. Ritonavir Effects on CYP3A and P-Glycoprotein Activities. *Clin Pharmacol Ther*. oct 2008;84(4):506-12.
6. Saari T, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen P, Olkkola K. Voriconazole, but not terbinafine, markedly reduces alfentanil clearance and prolongs its half-life. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. nov 2006;80(5):502-8.
7. Ibrahim AE, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Simultaneous Assessment of Drug Interactions with Low- and High-Extraction Opioids. *Anesthesiology*. 1 avr 2003;98(4):853-61.
8. Venkatakrisnan K, Rader M, Ramanathan RK, Ramalingam S, Chen E, Riordan W, et al. Effect of the CYP3A inhibitor ketoconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of bortezomib in patients with advanced solid tumors: A prospective, multicenter, open-label, randomized, two-way crossover drug—drug interaction study. *Clinical Therapeutics*. janv 2009;31:2444-58.
9. Gomez DY, Wachter VJ, Tomlanovich SJ, Hebert MF, Benet LZ. The effects of ketoconazole on the intestinal metabolism and bioavailability of cyclosporine*. *Clin Pharmacol Ther*. juill 1995;58(1):15-9.
10. Hebert MF, Roberts JP, Prueksaritanont T, Benet LZ. Bioavailability of cyclosporine with concomitant rifampin administration is markedly less than predicted by hepatic enzyme induction. *Clin Pharmacol Ther*. nov 1992;52(5):453-7.
11. Varis T. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenal-suppressant effect. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. nov 2000;68(5):487-94.
12. Andersson T, Andrén K, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg R. Effect of omeprazole and cimetidine on plasma diazepam levels. *Eur J Clin Pharmacol*. oct 1990;39(1):51-4.
13. Kamali F, Thomas SHL, Edwards C. The influence of steady-state ciprofloxacin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of diazepam in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. mai 1993;44(4):365-7.

14. Ochs HR, Greenblatt DJ, Roberts GM, Dengler HJ. Diazepam interaction with antituberculosis drugs. *Clin Pharmacol Ther.* mai 1981;29(5):671-8.
15. Lefebvre RA, Flouvat B, Karolac-Tamisier S, Moerman E, Ganse EV. Influence of lansoprazole treatment on diazepam plasma concentrations. *Clin Pharmacol Ther.* nov 1992;52(5):458-63.
16. Andersson T, Cederberg C, Edvardsson G, Heggelund A, Lundborg P. Effect of omeprazole treatment on diazepam plasma levels in slow versus normal rapid metabolizers of omeprazole. *Clin Pharmacol Ther.* janv 1990;47(1):79-85.
17. Ishizaki T, Chiba K, Manabe K, Koyama E, Hayashi M, Yasuda S, et al. Comparison of the interaction potential of a new proton pump inhibitor, E3810, versus omeprazole with diazepam in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin 4'-hydroxylation*. *Clin Pharmacol Ther.* août 1995;58(2):155-64.
18. Gugler R, Hartmann M, Rudi J, Brod I, Huber R, Steinijans VW, et al. Lack of pharmacokinetic interaction of pantoprazole with diazepam in man. *British Journal of Clinical Pharmacology.* août 1996;42(2):249-52.
19. Rengelshausen J, Göggelmann C, Burhenne J, Riedel KD, Ludwig J, Weiss J, et al. Contribution of increased oral bioavailability and reduced nonglomerular renal clearance of digoxin to the digoxin-clarithromycin interaction: Digoxin-clarithromycin interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology.* juill 2003;56(1):32-8.
20. Ding R. Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers*1. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* juill 2004;76(1):73-84.
21. Dumond JB, Vourvahis M, Rezk NL, Patterson KB, Tien HC, White N, et al. A Phenotype–Genotype Approach to Predicting CYP450 and P-Glycoprotein Drug Interactions With the Mixed Inhibitor/Inducer Tipranavir/Ritonavir. *Clin Pharmacol Ther.* juin 2010;87(6):735-42.
22. Johnson BF, Wilson J, Marwaha R, Hoch K, Johnson J. The comparative effects of verapamil and a new dihydropyridine calcium channel blocker on digoxin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther.* juill 1987;42(1):66-71.
23. Moulder S, Gladish G, Ensor J, Gonzalez-Angulo AM, Cristofanilli M, Murray JL, et al. A phase 1 study of weekly everolimus (RAD001) in combination with docetaxel in patients with metastatic breast cancer: Everolimus and Docetaxel. *Cancer.* 1 mai 2012;118(9):2378-84.
24. Engels FK, Mathot RAA, Loos WJ, van Schaik RHN, Verweij J. Influence of high-dose ketoconazole on the pharmacokinetics of docetaxel. *Cancer Biology & Therapy.* juill 2006;5(7):833-9.
25. Engels F. Effect of cytochrome P450 3A4 inhibition on the pharmacokinetics of docetaxel. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* mai 2004;75(5):448-54.
26. Van Veldhuizen PJ, Reed G, Aggarwal A, Baranda J, Zulfiqar M, Williamson S. Docetaxel and ketoconazole in advanced hormone-refractory prostate carcinoma: A phase I and pharmacokinetic study. *Cancer.* 1 nov 2003;98(9):1855-62.
27. Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Marchetti S, Mergui-Roelvink M, Keessen M, et al. The Effect of St John's Wort on the Pharmacokinetics of Docetaxel. *Clin Pharmacokinet.* janv 2014;53(1):103-10.

28. Bartlett NL, Lum BL, Fisher GA, Brophy NA, Ehsan MN, Halsey J, et al. Phase I trial of doxorubicin with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *JCO*. avr 1994;12(4):835-42.
29. Kerr DJ, Graham J, Cummings J, Morrison JG, Thompson GG, Brodie MJ, et al. The effect of verapamil on the pharmacokinetics of adriamycin. *Cancer Chemother Pharmacol* [Internet]. déc 1986 [cité 5 oct 2022];18(3). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00273394>
30. Lum BL, Kaubisch S, Fisher GA, Brown BW, Sikic BI. Effect of high-dose cyclosporine on etoposide pharmacodynamics in a trial to reverse P-glycoprotein (MDR1 gene) mediated drug resistance. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*. 6 mars 2000;45(4):305-11.
31. Lum BL, Kaubisch S, Yahanda AM, Adler KM, Jew L, Ehsan MN, et al. Alteration of etoposide pharmacokinetics and pharmacodynamics by cyclosporine in a phase I trial to modulate multidrug resistance. *JCO*. oct 1992;10(10):1635-42.
32. Philip P, Joel S, Monkman S, Dolega-Ossowski E, Tonkin K, Carmichael J, et al. A phase I study on the reversal of multidrug resistance (MDR) in vivo: nifedipine plus etoposide. *Br J Cancer*. févr 1992;65(2):267-70.
33. Ziesenitz VC, König SK, Mahlke NS, Skopp G, Haefeli WE, Mikus G. Pharmacokinetic interaction of intravenous fentanyl with ketoconazole. *The Journal of Clinical Pharmacology*. juin 2015;55(6):708-17.
34. Kharasch ED, Hoffer C, Altuntas TG, Whittington D. Quinidine as a Probe for the Role of P-Glycoprotein in the Intestinal Absorption and Clinical Effects of Fentanyl. *The Journal of Clinical Pharmacology*. mars 2004;44(3):224-33.
35. Olkkola KT, Palkama VJ, Neuvonen PJ. Ritonavir's Role in Reducing Fentanyl Clearance and Prolonging Its Half-life. *Anesthesiology*. 1 sept 1999;91(3):681-681.
36. Loughren MJ, Kharasch ED, Kelton-Rehkopf MC, Syrjala KL, Shen DD. Influence of St. John's Wort on Intravenous Fentanyl Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Effects. *Anesthesiology*. 1 mars 2020;132(3):491-503.
37. Saari TI, Laine K, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of voriconazole and fluconazole on the pharmacokinetics of intravenous fentanyl. *Eur J Clin Pharmacol*. janv 2008;64(1):25-30.
38. Munafò A, Buclin T, Tuto D, Biollaz J. The effect of a low dose of quinidine on the disposition of flecainide in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. oct 1992;43(4):441-3.
39. Ha HR, Candinas R, Stieger B, Meyer UrsA, Follath F. Interaction Between Amiodarone and Lidocaine: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. oct 1996;28(4):533-9.
40. Isohanni MH, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of ciprofloxacin on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine. *European Journal of Anaesthesiology*. oct 2005;22(10):795-9.
41. Orlando R. Cytochrome P450 1A2 is a major determinant of lidocaine metabolism in vivo: effects of liver function. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. janv 2004;75(1):80-8.
42. Olkkola KT, Isohanni MH, Hamunen K, Neuvonen PJ. The Effect of Erythromycin and Fluvoxamine on the Pharmacokinetics of Intravenous Lidocaine: *Anesthesia & Analgesia*. mai 2005;100(5):1352-6.

43. Noble DW, Bannister J, Lamont M, Andersson T, Scott DB. The effect of oral omeprazole on the disposition of lignocaine. *Anaesthesia*. juin 1994;49(6):497-500.
44. Kharasch E, Hoffer C, Whittington D, Sheffels P. Role of hepatic and intestinal cytochrome P450 3A and 2B6 in the metabolism, disposition, and miotic effects of methadone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. sept 2004;76(3):250-69.
45. Booker B, Magee M, Blum R, Lates C, Jusko W. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between diltiazem and methylprednisolone in healthy volunteers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. oct 2002;72(4):370-82.
46. Varis T, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Itraconazole Decreases the Clearance and Enhances the Effects of Intravenously Administered Methylprednisolone in Healthy Volunteers. *Pharmacology & Toxicology*. sept 1999;85(3):29-32.
47. Glynn AM, Slaughter RL, Brass C, D'Ambrosio R, Jusko WJ. Effects of ketoconazole on methylprednisolone pharmacokinetics and cortisol secretion. *Clin Pharmacol Ther*. juin 1986;39(6):654-9.
48. Kotlyar M, Brewer ER, Golding M, Carson SW. Nefazodone Inhibits Methylprednisolone Disposition and Enhances its Adrenal-Suppressant Effect. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. déc 2003;23(6):652-6.
49. Greenblatt DJ, Locniskar A, Scavone JM, Blyden GT, Ochs HR, Harmatz JS, et al. Absence of interaction of cimetidine and ranitidine with intravenous and oral midazolam. *Anesth Analg*. févr 1986;65(2):176-80.
50. Quinney SK, Haehner BD, Rhoades MB, Lin Z, Gorski JC, Hall SD. Interaction between midazolam and clarithromycin in the elderly. *British Journal of Clinical Pharmacology*. janv 2008;65(1):98-109.
51. Gorski JC, Jones DR, Haehner-Daniels BD, Hamman MA, O'Mara EM, Hall SD. The contribution of intestinal and hepatic CYP3A to the interaction between midazolam and clarithromycin*. *Clin Pharmacol Ther*. août 1998;64(2):133-43.
52. Lee S, Lee Y, Kim AH, Yoon S, Lee J, Ji SC, et al. Urinary metabolic markers reflect on hepatic, not intestinal, CYP3A activity in healthy subjects. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*. févr 2021;36:100374.
53. Zhang X, Quinney SK, Gorski JC, Jones DR, Hall SD. Semiphysiologically Based Pharmacokinetic Models for the Inhibition of Midazolam Clearance by Diltiazem and Its Major Metabolite. *Drug Metab Dispos*. août 2009;37(8):1587-97.
54. Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, Hiller A, Saarnivaara L, Himberg JJ, et al. A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther*. mars 1993;53(3):298-305.
55. Olkkola KT, Ahonen J, Neuvonen PJ. The Effect of the Systemic Antimycotics, Itraconazole and Fluconazole, on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intravenous and Oral Midazolam: *Anesthesia & Analgesia*. mars 1996;82(3):511-6.
56. Kupferschmidt HHT, Ha HR, Ziegler WH, Meier PJ, Krähenbühl S. Interaction between grapefruit juice and midazolam in humans*. *Clin Pharmacol Ther*. juill 1995;58(1):20-8.

57. Shin KH, Ahn LY, Choi MH, Moon JY, Lee J, Jang IJ, et al. Urinary 6 β -Hydroxycortisol/Cortisol Ratio Most Highly Correlates With Midazolam Clearance Under Hepatic CYP3A Inhibition and Induction in Females: A Pharmacometabolomics Approach. *AAPS J.* sept 2016;18(5):1254-61.
58. Guo Y, Lucksiri A, Dickinson GL, Vuppalanchi RK, Hilligoss JK, Hall SD. Quantitative Prediction of CYP3A4- and CYP3A5-Mediated Drug Interactions. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2020;107(1):246-56.
59. Krishna G, Moton A, Ma L, Savant I, Martinho M, Seiberling M, et al. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetic properties of oral and intravenous midazolam: A phase I, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clinical Therapeutics.* févr 2009;31(2):286-98.
60. Kasichayanula S, Boulton DW, Luo WL, Rodrigues AD, Yang Z, Goodenough A, et al. Validation of 4 β -hydroxycholesterol and evaluation of other endogenous biomarkers for the assessment of CYP3A activity in healthy subjects: Clinical validation of 4 β -hydroxycholesterol as CYP3A activity marker. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2014;78(5):1122-34.
61. Kropeit D, McCormick D, Erb-Zohar K, Stobernack H, Zimmermann H, RübSamen-Schaeff H. Pharmacokinetics and Safety of Letemovir and Midazolam Coadministration in Healthy Subjects. *Clinical Pharm in Drug Dev.* janv 2022;11(1):16-24.
62. Kirby BJ, Collier AC, Kharasch ED, Whittington D, Thummel KE, Unadkat JD. Complex Drug Interactions of HIV Protease Inhibitors 1: Inactivation, Induction, and Inhibition of Cytochrome P450 3A by Ritonavir or Nelfinavir. *Drug Metab Dispos.* juin 2011;39(6):1070-8.
63. Wexler D, Courtney R, Richards W, Banfield C, Lim J, Laughlin M. Effect of posaconazole on cytochrome P450 enzymes: a randomized, open-label, two-way crossover study. *European Journal of Pharmaceutical Sciences.* avr 2004;21(5):645-53.
64. Hall S. The interaction between St John's wort and an oral contraceptive. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* déc 2003;74(6):525-35.
65. Dresser G. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* janv 2003;73(1):41-50.
66. Garg V, Chandorkar G, Farmer HF, Smith F, Alves K, van Heeswijk RPG. Effect of Telaprevir on the Pharmacokinetics of Midazolam and Digoxin. *The Journal of Clinical Pharmacology.* oct 2012;52(10):1566-73.
67. Teng R, Butler K. The Effect of Ticagrelor on the Metabolism of Midazolam in Healthy Volunteers. *Clinical Therapeutics.* juill 2013;35(7):1025-37.
68. Saari T, Laine K, Leino K, Valtonen M, Neuvonen P, Olkkola K. Effect of voriconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* avr 2006;79(4):362-70.
69. Mahmoudi M, Foerster KI, Burhenne J, Weiss J, Mikus G, Haefeli WE. Application of Microdosed Intravenous Omeprazole to Determine Hepatic CYP2C19 Activity. *The Journal of Clinical Pharmacology.* juin 2021;61(6):789-98.
70. Villikka K, Kivisto K, Neuvonen P. The effect of rifampin on the pharmacokinetics of oral and intravenous ondansetron. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* avr 1999;65(4):377-81.

71. Grönlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Laine K, Olkkola KT. Effect of Inhibition of Cytochrome P450 Enzymes 2D6 and 3A4 on the Pharmacokinetics of Intravenous Oxycodone: A Randomized, Three-Phase, Crossover, Placebo-Controlled Study. *Clinical Drug Investigation*. mars 2011;31(3):143-53.
72. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Pertovaara A, Neuvonen M, Laine K, et al. Rifampin Greatly Reduces the Plasma Concentrations of Intravenous and Oral Oxycodone. *Anesthesiology*. 1 juin 2009;110(6):1371-8.
73. Fine RL, Chen J, Balmaceda C, Bruce JN, Huang M, Desai M, et al. Randomized Study of Paclitaxel and Tamoxifen Deposition into Human Brain Tumors: Implications for the Treatment of Metastatic Brain Tumors. *Clinical Cancer Research*. 1 oct 2006;12(19):5770-6.
74. Karol MD, Locke CS, Cavanaugh JH. Lack of Pharmacokinetic Interaction between Lansoprazole and Intravenously Administered Phenytoin. *The Journal of Clinical Pharmacology*. déc 1999;39(12):1283-9.
75. Blum RA, Wilton JH, Hilligoss DM, Gardner MJ, Henry EB, Harrison NJ, et al. Effect of fluconazole on the disposition of phenytoin. *Clin Pharmacol Ther*. avr 1991;49(4):420-5.
76. Kay L, Kampmann J, Svendsen T, Vergman B, Hansen J, Skovsted L, et al. Influence of rifampicin and isoniazid on the kinetics of phenytoin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. oct 1985;20(4):323-6.
77. Jokinen MJ, Ahonen J, Neuvonen PJ, Olkkola KT. Effect of Clarithromycin and Itraconazole on the Pharmacokinetics of Ropivacaine. *Pharmacol Toxicol*. avr 2001;88(4):187-91.
78. Arlander E, Ekström G, Alm C, Carrillo JA, Bielenstein M, Böttiger Y, et al. Metabolism of ropivacaine in humans is mediated by CYP1A2 and to a minor extent by CYP3A4: An interaction study with fluvoxamine and ketoconazole as in vivo inhibitors*. *Clin Pharmacol Ther*. nov 1998;64(5):484-91.
79. Jokinen M, Olkkola K, Ahonen J, Neuvonen P. Effect of rifampin and tobacco smoking on the pharmacokinetics of ropivacaine. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. oct 2001;70(4):344-50.
80. Hebert MF, Fisher RM, Marsh CL, Dressler D, Bekersky I. Effects of Rifampin on Tacrolimus Pharmacokinetics in Healthy Volunteers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. janv 1999;39(1):91-6.
81. Oosterhuis B, Jonkman JH, Andersson T, Zuiderwijk PB. No Influence of Single Intravenous Doses of Omeprazole on Theophylline Elimination Kinetics. *The Journal of Clinical Pharmacology*. mai 1992;32(5):470-5.
82. Stringer KA, Mallet J, Clarke M, Lindenfeld JA. The effect of three different oral doses of verapamil on the disposition of theophylline. *Eur J Clin Pharmacol*. juill 1992;43(1):35-8.
83. Gin AS, Stringer KA, Welage LS, Wilton JH, Matthews GE. The Effect of Verapamil on the Pharmacokinetic Disposition of Theophylline in Cigarette Smokers. *The Journal of Clinical Pharmacology*. août 1989;29(8):728-32.
84. Saarikoski T, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Scheinin M, et al. Rifampicin markedly decreases the exposure to oral and intravenous tramadol. *Eur J Clin Pharmacol*. juin 2013;69(6):1293-301.

85. McDonnell CG, Malkan D, Van Pelt FD, Shorten GD. Elimination of alfentanil delivered by infusion is not altered by the chronic administration of atorvastatin. *Eur J Anaesthesiol.* 12 juill 2005;20(8):662-7.
86. Chiu LM. Pharmacokinetics of intravenous azithromycin and ceftriaxone when administered alone and concurrently to healthy volunteers. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 1 déc 2002;50(6):1075-9.
87. Krishna G, Vickery D, Ma L, Yu X, Noren C, Power E, et al. Lack of Pharmacokinetic Drug Interaction Between Oral Posaconazole and Caspofungin or Micafungin. *The Journal of Clinical Pharmacology.* janv 2011;51(1):84-92.
88. Neves DV, Vieira CP, Rocha A, Lanchote VL. Therapeutic Doses of Eltrombopag do not Inhibit Hepatic BCRP in Healthy Volunteers: Intravenous Ceftriaxone as a Model. *J Pharm Pharm Sci.* 27 juin 2018;21:236-46.
89. Alberts DS, Mason-Liddil N, Plezia PM, Roe DJ, Dorr RT, Struck RF, et al. Lack of Ranitidine Effects on Cyclophosphamide Bone Marrow Toxicity or Metabolism: A Placebo-Controlled Clinical Trial. *JNCI Journal of the National Cancer Institute.* 4 déc 1991;83(23):1739-43.
90. Abernethy DR, Greenblatt DJ, Eshelman FN, Shader RI. Ranitidine does not impair oxidative or conjugative metabolism: Noninteraction with antipyrine, diazepam, and lorazepam. *Clin Pharmacol Ther.* févr 1984;35(2):188-92.
91. Gardner MJ, Baris BA, Wilner KD, Preskorn SH. Effect of Sertraline on the Pharmacokinetics and Protein Binding of Diazepam in Healthy Volunteers: *Clinical Pharmacokinetics.* 1997;32(Supplement 1):43-9.
92. Bredberg E, Andersson TB, Frison L, Thuresson A, Johansson S, Eriksson-Lepkowska M, et al. Ximelagatran, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Has a Low Potential for Cytochrome P450-Mediated Drug-Drug Interactions: *Clinical Pharmacokinetics.* 2003;42(8):765-77.
93. Goey AKL, Meijerman I, Rosing H, Burgers JA, Mergui-Roelvink M, Keessen M, et al. The effect of *Echinacea purpurea* on the pharmacokinetics of docetaxel: Pharmacokinetic interaction between *Echinacea purpurea* and docetaxel. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2013;76(3):467-74.
94. Motonaga M, Yamamoto N, Makino Y, Ando-Makihara R, Ohe Y, Takano M, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of docetaxel and gefitinib in patients with advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: evaluation of drug–drug interaction. *Cancer Chemother Pharmacol.* oct 2015;76(4):713-21.
95. Charbit B, Alvarez JC, Dasque E, Abe E, Démolis JL, Funck-Brentano C. Droperidol and Ondansetron-induced QT Interval Prolongation. *Anesthesiology.* 1 août 2008;109(2):206-12.
96. Youtlen L. The effect of repeat dosing with cimetidine on the pharmacokinetics of intravenous granisetron in healthy volunteers. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 18 févr 2010;56(2):169-75.
97. Atkinson HC, Stanescu I, Frampton C, Salem II, Beasley CPH, Robson R. Pharmacokinetics and Bioavailability of a Fixed-Dose Combination of Ibuprofen and Paracetamol after Intravenous and Oral Administration. *Clin Drug Investig.* oct 2015;35(10):625-32.

98. Feely J. Increased Toxicity and Reduced Clearance of Lidocaine by Cimetidine. *Ann Intern Med.* 1 mai 1982;96(5):592.
99. Shord SS, Chan LN, Camp JR, Vasquez EM, Jeong HY, Molokie RE, et al. Effects of oral clotrimazole troches on the pharmacokinetics of oral and intravenous midazolam. *British Journal of Clinical Pharmacology.* févr 2010;69(2):160-6.
100. Rogers J. Flumazenil reduces midazolam-induced cognitive impairment without altering pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* déc 2002;72(6):711-7.
101. Dai X, Karol MD, Hitron M, Hard ML, Goulet MT, McLaughlin CF, et al. Napabucasin Drug-Drug Interaction Potential, Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Following Oral Dosing in Healthy Adult Volunteers. *Clinical Pharmacology in Drug Development.* août 2021;10(8):824-39.
102. Handel J, Ziegler G, Gemeinhardt A, Stuber H, Fischer C, Klotz U. Lack of effect of nitrendipine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam during steady state. *British Journal of Clinical Pharmacology.* févr 1988;25(2):243-50.
103. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, Kharasch E. The Influence of Parecoxib, a Parenteral Cyclooxygenase-2 Specific Inhibitor, on the Pharmacokinetics and Clinical Effects of Midazolam: *Anesthesia & Analgesia.* sept 2002;95(3):667-73.
104. Pentikis HS, Connolly M, Trapnell CB, Forbes WP, Bettenhausen DK. The Effect of Multiple-Dose, Oral Rifaximin on the Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Midazolam in Healthy Volunteers. *Pharmacotherapy.* oct 2007;27(10):1361-9.
105. Nassr N, Lahu G, von Richter O, Reutter F, Knoerzer D, Zech K, et al. Lack of a pharmacokinetic interaction between steady-state roflumilast and single-dose midazolam in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol.* mars 2007;63(3):365-70.
106. Kumagai Y, Fujita T, Maeda M, Sasaki Y, Nagaoka M, Huang J, et al. A Drug-Drug Interaction Study to Evaluate the Effect of TAS-303 on CYP3A Activity in the Small Intestine and Liver. *The Journal of Clinical Pharmacology.* juin 2020;60(6):702-10.
107. Yan D, Yang Y, Uchida S, Misaka S, Luo J, Takeuchi K, et al. Effects of ursodeoxycholic acid on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral midazolam in healthy volunteers. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol.* juin 2008;377(4-6):629-36.
108. Rodon J, Jacobs CD, Chu Q, Rowinsky EK, Lopez-Anaya A, Takimoto CH, et al. A phase I pharmacokinetic study of bexarotene with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Cancer Chemother Pharmacol.* mars 2012;69(3):825-34.
109. Aebi S, Schnider TW, Los G, Heath DD, Darrah D, Kirmani S, et al. A phase II/pharmacokinetic trial of high-dose progesterone in combination with paclitaxel. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology.* 15 juill 1999;44(3):259-65.
110. Diamond JR, Wu B, Agarwal N, Bowles DW, Lam ET, Werner TL, et al. Pharmacokinetic drug-drug interaction study of the angiopoietin-1/angiopoietin-2-inhibiting peptibody trebananib (AMG 386) and paclitaxel in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs.* juin 2015;33(3):691-9.
111. Blyden GT, Scavone JM, Greenblatt DJ. Metronidazole Impairs Clearance of Phenytoin but Not of Alprazolam or Lorazepam. *The Journal of Clinical Pharmacology.* mars 1988;28(3):240-5.

112. Gill SS, Wright EM, Reilly CS. PHARMACOKINETIC INTERACTION OF PROPOFOL AND FENTANYL: SINGLE BOLUS INJECTION STUDY. *British Journal of Anaesthesia*. déc 1990;65(6):760-5.
113. Ibrahim A, Park S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Effects of Parecoxib, a Parenteral COX-2-specific Inhibitor, on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Anesthesiology*. 1 janv 2002;96(1):88-95.
114. Zimmerman JJ, Harper DM, Matschke K, Speth JL, Raible DG, Fruncillo RJ. Absence of an Interaction Between Tigecycline and Digoxin in Healthy Men. *Pharmacotherapy*. juin 2007;27(6):835-44.
115. Klees TM, Sheffels P, Dale O, Kharasch ED. METABOLISM OF ALFENTANIL BY CYTOCHROME P4503A (CYP3A) ENZYMES. *Drug Metab Dispos*. mars 2005;33(3):303-11.
116. Meuldermans W, Peer AV, Hendrickx J, Woestenborghs R, Lauwers W, Heykants J, et al. Alfentanil Pharmacokinetics and Metabolism in Humans. *Anesthesiology*. 1 oct 1988;69(4):527-34.
117. Wang J, Fang Y, Fan RA, Kirk CJ. Proteasome Inhibitors and Their Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Metabolism. *IJMS*. 27 oct 2021;22(21):11595.
118. Khoschsorur G, Erwa W, Fruehwirth F, Stettin M, Meinitzer A, Hoebarth G, et al. High-performance liquid chromatographic method for the simultaneous determination of cyclosporine A and its four major metabolites in whole blood. *Talanta*. 15 févr 2005;65(3):638-43.
119. Choc M. Bioavailability and pharmacokinetics of cyclosporine formulations: NeoralR vs SandimmuneR. *Int J Dermatol*. déc 1997;36(S1):1-6.
120. Gentile DM, Tomlinson ES, Maggs JL, Park BK, Back DJ. Dexamethasone metabolism by human liver in vitro. Metabolite identification and inhibition of 6-hydroxylation. *J Pharmacol Exp Ther*. avr 1996;277(1):105-12.
121. Spoorenberg SMC, Deneer VHM, Grutters JC, Pulles AE, Voorn GPP, Rijkers GT, et al. Pharmacokinetics of oral vs . intravenous dexamethasone in patients hospitalized with community-acquired pneumonia: Pharmacokinetics of oral vs. intravenous dexamethasone. *Br J Clin Pharmacol*. juill 2014;78(1):78-83.
122. Calcaterra NE, Barrow JC. Classics in Chemical Neuroscience: Diazepam (Valium). *ACS Chem Neurosci*. 16 avr 2014;5(4):253-60.
123. Iisalo E. Clinical Pharmacokinetics of Digoxin: *Clinical Pharmacokinetics*. 1977;2(1):1-16.
124. Royer I, Monsarrat B, Sonnier M, Wright M, Cresteil T. Metabolism of docetaxel by human cytochromes P450: interactions with paclitaxel and other antineoplastic drugs. *Cancer Res*. 1 janv 1996;56(1):58-65.
125. Bagdasaryan AA, Chubarev VN, Smolyarchuk EA, Drozdov VN, Krasnyuk II, Liu J, et al. Pharmacogenetics of Drug Metabolism: The Role of Gene Polymorphism in the Regulation of Doxorubicin Safety and Efficacy. *Cancers*. 4 nov 2022;14(21):5436.

126. Rendic S. Summary of information on human CYP enzymes: human P450 metabolism data. *Drug Metabolism Reviews*. janv 2002;34(1-2):83-448.
127. Zhuo X, Zheng N, Felix CA, Blair IA. Kinetics and Regulation of Cytochrome P450-Mediated Etoposide Metabolism. *Drug Metab Dispos*. 1 sept 2004;32(9):993-1000.
128. White RM, Moore CM. Oral Fluid Pharmacokinetics. In: *Detection of Drugs and Their Metabolites in Oral Fluid* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 19 févr 2023]. p. 11-39. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128145951000027>
129. Echt DS, Ruskin JN. Use of Flecainide for the Treatment of Atrial Fibrillation. *The American Journal of Cardiology*. avr 2020;125(7):1123-33.
130. Doki K, Homma M, Kuga K, Watanabe S, Yamaguchi I, Kohda Y. Simultaneous determination of serum flecainide and its metabolites by using high performance liquid chromatography. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. sept 2004;35(5):1307-12.
131. Isohanni M. Cytochrome P450-mediated drug interactions affecting lidocaine.
132. Rolsted K, Benfeldt E, Kissmeyer AM, Rist GM, Hansen SH. Cutaneous in vivo Metabolism of Topical Lidocaine Formulation in Human Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2009;22(3):124-7.
133. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, et al. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. janv 2009;67(1):29-37.
134. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Gothuey I, Hämmig R, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther*. déc 2005;78(6):593-604.
135. Crettol S, Déglon JJ, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther*. déc 2006;80(6):668-81.
136. Volpe DA, Xu Y, Sahajwalla CG, Younis IR, Patel V. Methadone Metabolism and Drug-Drug Interactions: In Vitro and In Vivo Literature Review. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. déc 2018;107(12):2983-91.
137. Matabosch X, Pozo OJ, Monfort N, Pérez-Mañá C, Farré M, Marcos J, et al. Urinary profile of methylprednisolone and its metabolites after oral and topical administrations. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. nov 2013;138:214-21.
138. Garg DC, Wagner JG, Sakmar E, Weidler DJ, Albert KS. Rectal and oral absorption of methylprednisolone acetate. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. août 1979;26(2):232-9.
139. Tian DD, Leonowens C, Cox EJ, González-Pérez V, Frederick KS, Scarlett YV, et al. Indinavir Increases Midazolam N-Glucuronidation in Humans: Identification of an Alternate CYP3A Inhibitor Using an In Vitro to In Vivo Approach. *Drug Metab Dispos*. juill 2019;47(7):724-31.
140. Cederberg C, Andersson T, Skånberg I. Omeprazole: pharmacokinetics and metabolism in man. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1989;166:33-40; discussion 41-42.

141. Zhang HJ, Zhang XH, Liu J, Sun LN, Shen YW, Zhou C, et al. Effects of genetic polymorphisms on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of proton pump inhibitors. *Pharmacological Research*. févr 2020;152:104606.
142. Roila F, Del Favero A. Ondansetron Clinical Pharmacokinetics: Clinical Pharmacokinetics. août 1995;29(2):95-109.
143. Ondansetron Pathway, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics [Internet]. PharmGKB. [cité 18 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA166179808>
144. Cashman JR, Gohdes M, de Kater A, Schoenhard G. *N*-Oxygenation of Oxycodone and Retro-reduction of Oxycodone *N*-Oxide. *Drug Metab Dispos*. févr 2020;48(2):106-15.
145. Dasgupta A. Prescription Opioids: An Overview. In: *Fighting the Opioid Epidemic* [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 19 févr 2023]. p. 17-41. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128200759000028>
146. Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Paclitaxel chemotherapy: from empiricism to a mechanism-based formulation strategy. *tdm*. 2005;1(2):107-14.
147. Kearns CM. Pharmacokinetics of the taxanes. *Pharmacotherapy*. 1997;17(5 Pt 2):105S-109S.
148. Sneha S, Baker SC, Green A, Storr S, Aiyappa R, Martin S, et al. Intratumoural Cytochrome P450 Expression in Breast Cancer: Impact on Standard of Care Treatment and New Efforts to Develop Tumour-Selective Therapies. *Biomedicine*. 12 mars 2021;9(3):290.
149. Nation RL, Evans AM, Milne RW. Pharmacokinetic drug interactions with phenytoin (Part I). *Clin Pharmacokinet*. janv 1990;18(1):37-60.
150. Inselman AL, Hansen DK. Phenytoin. In: *Encyclopedia of Toxicology* [Internet]. Elsevier; 2014 [cité 18 févr 2023]. p. 895-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780123864543007715>
151. Guevara N, Maldonado C, Uría M, González R, Ibarra M, Alvariza S, et al. Role of CYP2C9, CYP2C19 and EPHX Polymorphism in the Pharmacokinetic of Phenytoin: A Study on Uruguayan Caucasian Subjects. *Pharmaceuticals*. 18 août 2017;10(4):73.
152. Riff Camille. PhD, subject: Pharmacokinetics of ropivacaine and lidocaine in breast cancer surgery and evaluation of systemic toxicity of local anesthetics in regional anesthesia. 2018 [cité 18 févr 2023]; Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.2.19526.93768>
153. Zhang M, Tajima S, Shigematsu T, Fu R, Noguchi H, Kaku K, et al. Donor CYP3A5 Gene Polymorphism Alone Cannot Predict Tacrolimus Intrarenal Concentration in Renal Transplant Recipients. *IJMS*. 23 avr 2020;21(8):2976.
154. Barbarino JM, Staats CE, Venkataramanan R, Klein TE, Altman RB. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*. oct 2013;23(10):563-85.
155. Plosker GL, Foster RH. Tacrolimus: A Further Update of its Pharmacology and Therapeutic Use in the Management of Organ Transplantation. *Drugs*. févr 2000;59(2):323-89.

156. Niki Y, Itokawa K, Okazaki O. Effects of DU-6859a, a New Quinolone Antimicrobial, on Theophylline Metabolism in In Vitro and In Vivo Studies. *Antimicrob Agents Chemother.* juill 1998;42(7):1751-5.
157. Perez TE, Mealey KL, Grubb TL, Greene SA, Court MH. Tramadol Metabolism to *O*-Desmethyl Tramadol (M1) and *N*-Desmethyl Tramadol (M2) by Dog Liver Microsomes: Species Comparison and Identification of Responsible Canine Cytochrome P450s. *Drug Metab Dispos.* déc 2016;44(12):1963-72.
158. Wilcoxon F. Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin.* déc 1945;1(6):80.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses, ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

VARTIN Marta

Les interactions médicamenteuses par voie intraveineuse médiées par les cytochromes p450 et/ou la glycoprotéine P.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2023, 159 pages

RESUME

Les interactions médicamenteuses médiées par les cytochromes et/ou la P-gp sont connues et étudiées dans de nombreux travaux. Leur ampleur dépend de la nature du médicament victime et de l'interacteur, mais aussi de la dose administrée de ce dernier. L'objectif de ce manuscrit est de démontrer l'implication de la voie d'administration dans l'ampleur de ces interactions médicamenteuses. 135 interactions ont finalement été retenues, impliquant un médicament victime administré par voie IV et un interacteur potentiel. Le travail de comparaison des ratios d'AUC IV et PO à partir des articles et de DDI predictor a permis de former 93 couples IV/PO pour les inhibiteurs, et 25 couples IV/PO pour les inducteurs. Globalement, la comparaison avec les mêmes interactions par voie orale montre que les interactions impliquant une administration PO du médicament victime sont 1,55 fois plus fortes pour les interactions inhibitrices, et 2,56 fois plus fortes pour les interactions inductrices, par rapport aux mêmes interactions IV. Plusieurs mécanismes sont responsables de ce phénomène. On l'impute en grande partie à l'effet de premier passage hépatique subi par le médicament lors de son administration PO, et évitée lors de son administration IV. Dans un second temps, l'interaction supplémentaire des interacteurs avec les cytochromes intestinaux et les transporteurs P-gp intestinaux lors de l'administration PO du médicament explique une part des variations observées. Ces interactions restent donc à prendre en compte quel que soit le mode d'administration, dès que la variation d'exposition dépasse un certain seuil, qui dépend de la marge thérapeutique du médicament victime. Dans la mesure où l'ampleur de l'interaction est en général plus faible par voie IV que par voie orale, les conséquences sont moins importantes. La voie IV étant réservée à l'urgence, il est intéressant d'observer ces résultats pour mieux appréhender les doses des molécules victimes en présence d'interacteurs potentiels.

MOTS CLES

Interactions médicamenteuses, interactions métaboliques, cytochrome, ratios d'AUC, métaboliseurs

JURY

PRESIDENT

Pr. Michel TOD, Professeur des Universités – pharmacien Praticien Hospitalier

MEMBRES

Dr. Sylvain GOUTELLE, Maître de Conférences des Universités, pharmacien Praticien Hospitalier

Dr. Laurent BOURGUIGNON, Maître de Conférences des Universités, pharmacien Praticien Hospitalier

Dr. Marie GOMEZ, Docteure en pharmacie – Affaires médicales

DATE DE SOUTENANCE

21 avril 2023

ADRESSE DE L'AUTEURE

49 rue d'Inkermann, 69006, Lyon, France