

En savoir plus - Induction enzymatique par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs)

La personne qui fume va exposer son organisme à divers composés issus de la combustion du tabac, dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs). Ces derniers peuvent modifier l'activité d'une famille d'enzymes métabolisant des médicaments. Par conséquent, des modifications posologiques sont à prévoir pour certains traitements lors d'un sevrage tabagique. Ce chapitre ci-dessous vise à expliquer brièvement les mécanismes biochimiques en lien avec cette interaction pharmacocinétique et à sensibiliser le clinicien aux mesures à entreprendre, afin de limiter le risque d'effets indésirables dose-dépendants ou d'intoxication.

Régulation de la famille des CYP1A

Les cytochromes P450 (CYP450) sont divisés en plusieurs familles (par ex. CYP3, CYP2), sous-familles (par ex. CYP3A, CYP2D) et isoenzymes (par ex. CYP3A4, CYP2D6). Ces familles sont impliquées dans le métabolisme de substances endogènes, telles certaines hormones, ou exogènes, tels les médicaments, dont une liste peut être consultée sur cette page de la Food and Drug Administration (1). L'activité de ces enzymes est variable d'un individu à l'autre, en lien avec des polymorphismes génétiques, des facteurs environnementaux et/ou physiologiques, contribuant ainsi à la variabilité de réponse pharmacologique.

La sous-famille des CYP1A est composée de deux isoenzymes, le CYP1A1 et CYP1A2. Le gène du *CYP1A1* est exprimé essentiellement dans les poumons, le tube gastro-intestinal ou les reins. En revanche, le gène du *CYP1A2* est principalement exprimé au niveau hépatique et la protéine compte pour plus de 15% du total des CYP hépatiques (2). Du fait de son expression hépatique, le CYP1A2 est important pour le métabolisme de certains médicaments pris *per os* (premier passage hépatique).

L'expression des gènes *CYP1A1* et *CYP1A2*, définissant la «quantité» de protéines synthétisées, est régulée en partie par le récepteur d'aryl hydrocarbure (AhR). Cette protéine se lie à différents composés exogènes, tels que les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), qui sont produits lors de la combustion du tabac. À la suite de

diverses réactions biochimiques, le complexe AhR-HAPs va migrer dans le noyau cellulaire et lier une région promotrice de l'expression des gènes *CYP1A1* et *CYP1A2*, aboutissant ainsi à une augmentation de la quantité d'enzyme synthétisée (3, 4). Par conséquent, en présence de HAPs, les patients et patientes vont présenter globalement un phénotype de métaboliseur rapide.

L'activité du *CYP1A2* varie fortement chez les personnes qui fument (environ 37 fois) et les non-fumeurs (environ 17 fois). En moyenne, les personnes qui fument ont une activité 1,5 fois plus élevée que les non-fumeurs et, après sevrage tabagique, l'activité enzymatique diminue d'un facteur 1 (pas de changement) à 7,3 (5). Cette grande variabilité n'est pas seulement influencée par les HAPs, mais également par des composés endogènes, tels que certaines hormones (par ex. estrogènes), des marqueurs inflammatoires (par ex. CRP), des interactions médicamenteuses (par ex. fluvoxamine, ciprofloxacine) ou autres composés exogènes (par ex. crucifères, réglisse). Finalement, des polymorphismes génétiques sont également associés à l'activité des *CYP1A*, bien qu'à l'heure actuelle, elle n'explique qu'une petite partie de la variabilité.

Impact clinique de la variabilité du *CYP1A2* sur le métabolisme des médicaments

Plusieurs médicaments sont métabolisés, principalement ou partiellement, par le *CYP1A2*. En raison de la grande variabilité de ce dernier, les concentrations plasmatiques de certains de ces médicaments vont présenter une grande variabilité interindividuelle qui, en fonction de la marge thérapeutique, peut avoir un impact clinique.

L'impact des HAPs sur la pharmacocinétique de certains médicaments est bien décrit dans la littérature. Par exemple, l'exposition (surface sous la courbe) à la tinazidine (Sirdalud®) est 33% plus faible chez 15 hommes fumeurs comparé à 38 non-fumeurs (6). Parmi les psychotropes, les taux plasmatiques de mirtazapine (Remeron®) étaient entre 23% et 41% plus faibles chez les personnes qui fument, diminution non significative dans une des 3 études (7-9). Un effet similaire est observé avec la duloxétine (Cymbalta®), avec des taux de 53,6% plus faibles chez les fumeurs (10). Parmi les antipsychotiques, les HAPs vont accélérer le métabolisme de la clozapine (Leponex®) et l'olanzapine (Zyprexa®). Par exemple, une méta-analyse incluant plus de 7000 patients (23 études) a mis en évidence une baisse de 30% des taux plasmatiques de clozapine chez les fumeurs (11). Des résultats similaires ont également été observés avec l'olanzapine. (12)

L'induction enzymatique du *CYP1A2* peut également contribuer, indirectement, à une amélioration de la réponse thérapeutique, comme décrit dans le «smoking paradox» avec

le clopidogrel. Ce dernier est un promédicament, dont son métabolite actif agit comme un antiagrégant plaquettaire. La formation de ce métabolite actif passe par plusieurs étapes impliquant différents CYP450, dont le CYP1A2 à une implication mineure. Différentes études cliniques ont identifié une meilleure réponse thérapeutique chez les patients fumeurs, suggérant que l'activité augmentée du CYP1A2 et aboutissant à une quantité plus importante de métabolite actif. (13).

Sevrage tabagique ou substitution nicotinique: quel impact clinique?

Le sevrage tabagique ou la substitution nicotinique conduisent à une absence d'exposition aux HAPs, donc à une diminution de l'induction des gènes *CYP1A1* et *CYP1A2*. Il en résulte une baisse de l'activité enzymatique, par conséquent, un patient qui possède un phénotype de métaboliseur rapide du CYP1A2 peut se retrouver à être un métaboliseur lent après le sevrage tabagique. Cette phénoconversion a été évaluée chez 12 participants fumant plus de 20 cigarettes par jour. À la suite de l'arrêt brutal de la cigarette, l'activité du CYP1A2 a diminué en moyenne de 12,3%, 20,1%, 25% et 28,2% aux 1^{er}, 2^e, 3^e et 4^e jours. Après 6 jours, l'activité du CYP1A2 a diminué en moyenne de 36,1%, mais en variant de 24,4% à 58,4% (14). Ces données indiquent que les modifications d'activité surviennent rapidement et vont de pair avec des rapports de cas décrivant l'apparition de toxicité à la clozapine (Leponex®), olanzapine (Zyprexa®) ou ropinirole (Requip®) entre 4 et 10 jours après l'arrêt du traitement (15-17). En raison de sa marge thérapeutique étroite et de ses effets indésirables dose- dépendants difficilement prédictibles (par ex. crise d'épilepsie à la suite d'un abaissement du seuil épileptogène dose-dépendant), une augmentation des taux plasmatiques de clozapine, d'environ 30% comme mentionné précédemment, doit être considérée comme cliniquement importante.

Ayant des propriétés pharmacocinétiques et des intervalles thérapeutiques très variables, il est difficile d'appliquer une adaptation posologique commune pour chaque médicament. Cependant, l'élimination du médicament est ralentie dans la semaine suivant l'arrêt de la fumée de tabac, justifiant une diminution posologique rapide, notamment avec des molécules à index thérapeutique étroit, telle la clozapine. **Pour ces traitements, et si disponible, des mesures de concentrations plasmatiques du médicament avant et après arrêt de la fumée de tabac peuvent être une aide précieuse pour le clinicien.**

Basé sur divers cas d'intoxication décrite avec la clozapine et l'olanzapine, des recommandations de prises en charge peuvent être proposées pour ces deux molécules. En considérant des expositions de clozapine augmentée de 30% et la réduction de

l'activité du CYP1A2 en 6 jours (11, 14), il convient de diminuer la dose dans les 4 jours suivant l'arrêt tabagique. Tant pour la clozapine que l'olanzapine, une réduction de 10% de la dose par jour pendant 4 jours, suivie d'une mesure du taux plasmatique au 5^e jour, peut être proposée. La dose sera par la suite adaptée selon des concentrations plasmatiques mesurées au 5^e jour (et idéalement à des valeurs obtenues avant l'arrêt tabagique si ce dernier était planifié), en complément à la réponse clinique et de signe d'effets indésirables dose-dépendants.

Références

1. FDA's Examples of Drugs that Interact with CYP Enzymes and Transporter Systems: U.S. Food and Drug Administration; [Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems#table%201>.
2. Ding X, Kaminsky LS. Human extrahepatic cytochromes P450: function in xenobiotic metabolism and tissue-selective chemical toxicity in the respiratory and gastrointestinal tracts. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2003;43:149-73.
3. Monostory K, Pascussi JM, Kóbori L, Dvorak Z. Hormonal regulation of CYP1A expression. *Drug Metab Rev*. 2009;41(4):547-72.
4. Zhou SF, Chan E, Zhou ZW, Xue CC, Lai X, Duan W. Insights into the structure, function, and regulation of human cytochrome P450 1A2. *Curr Drug Metab*. 2009;10(7):713-29.
5. Dobrinas M, Cornuz J, Oneda B, Kohler Serra M, Puhl M, Eap CB. Impact of smoking, smoking cessation, and genetic polymorphisms on CYP1A2 activity and inducibility. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;90(1):117-25.
6. Backman JT, Schröder MT, Neuvonen PJ. Effects of gender and moderate smoking on the pharmacokinetics and effects of the CYP1A2 substrate tizanidine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008;64(1):17-24.
7. Hayashi Y, Watanabe T, Aoki A, Ishiguro S, Ueda M, Akiyama K, et al. Factors Affecting Steady-state Plasma Concentrations of Enantiomeric Mirtazapine and its Desmethylated Metabolites in Japanese Psychiatric Patients. *Pharmacopsychiatry*. 2015;48(7):279-85.
8. Jaquenoud Sirot E, Harenberg S, Vandael P, Lima CA, Perrenoud P, Kemmerling K, et al. Multicenter study on the clinical effectiveness, pharmacokinetics, and pharmacogenetics of mirtazapine in depression. *J Clin Psychopharmacol*. 2012;32(5):622-9.
9. Lind AB, Reis M, Bengtsson F, Jonzier-Perey M, Powell Golay K, Ahlner J, et al. Steady-state concentrations of mirtazapine, N-desmethylmirtazapine, 8-hydroxymirtazapine and their enantiomers in relation to cytochrome P450 2D6 genotype, age and smoking behaviour. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(1):63-70.
10. Augustin M, Schoretsanitis G, Hiemke C, Gründer G, Haen E, Paulzen M. Differences in Duloxetine Dosing Strategies in Smoking and Nonsmoking Patients: Therapeutic Drug Monitoring Uncovers the Impact on Drug Metabolism. *J Clin Psychiatry*. 2018;79(5).

11. Wagner E, McMahon L, Falkai P, Hasan A, Siskind D. Impact of smoking behavior on clozapine blood levels - a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2020;142(6):456-66.
12. Ansermot N, Vathanarasa H, Ranjbar S, Gholam G, Crettol S, Vandenberghe F, et al. Therapeutic drug monitoring of olanzapine: effects of clinical factors on plasma concentrations in psychiatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2024(in press).
13. Gurbel PA, Nolin TD, Tantry US. Clopidogrel Efficacy and Cigarette Smoking Status. *JAMA*. 2012;307(23):2495-6.
14. Faber MS, Fuhr U. Time response of cytochrome P450 1A2 activity on cessation of heavy smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 2004;76(2):178-84.
15. Juergens TM. Adverse effects of ropinirole-treated restless leg syndrome (RLS) during smoking cessation. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(4):371-2.
16. Zullino DF, Delessert D, Eap CB, Preisig M, Baumann P. Tobacco and cannabis smoking cessation can lead to intoxication with clozapine or olanzapine. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002;17(3):141-3.
17. Bondolfi G, Morel F, Crettol S, Rachid F, Baumann P, Eap CB. Increased clozapine plasma concentrations and side effects induced by smoking cessation in 2 CYP1A2 genotyped patients. *Ther Drug Monit*. 2005;27(4):539-43.