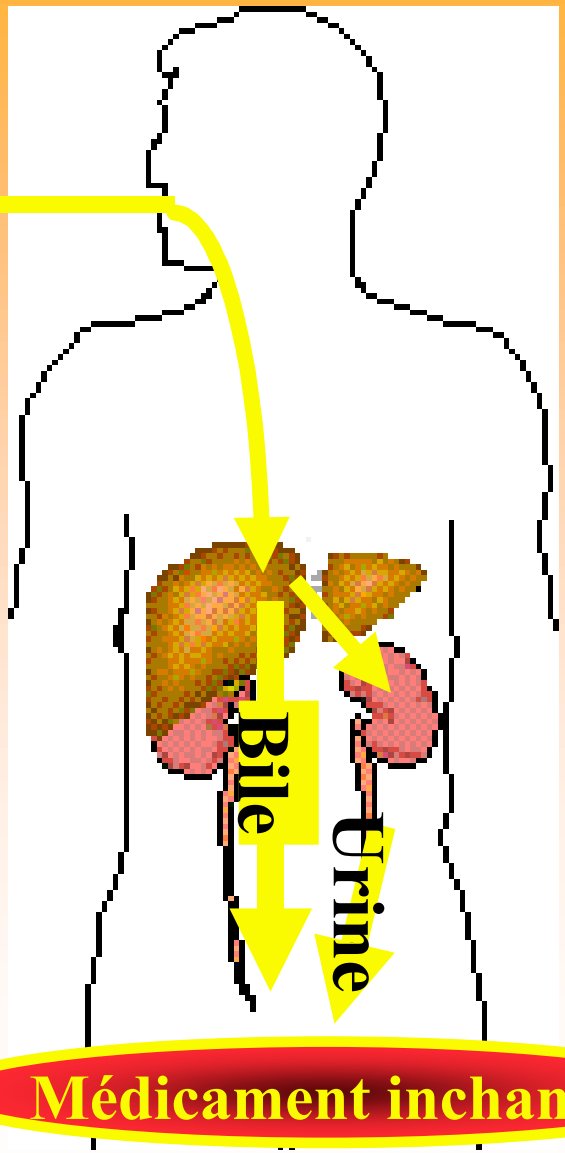
Excrétion

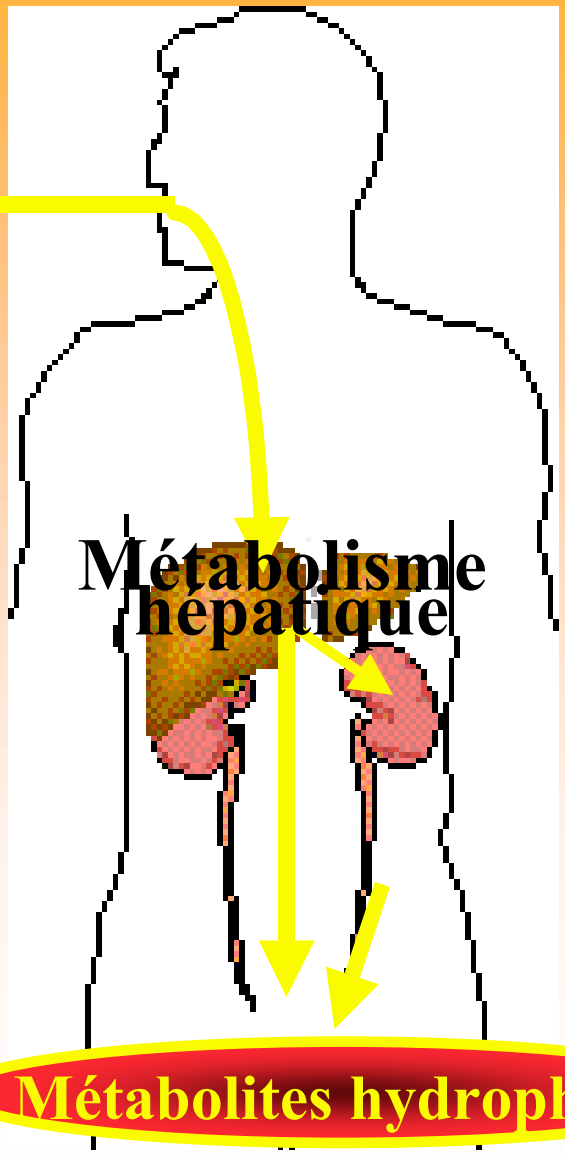
Médicament
hydrophile



Médicament inchangé

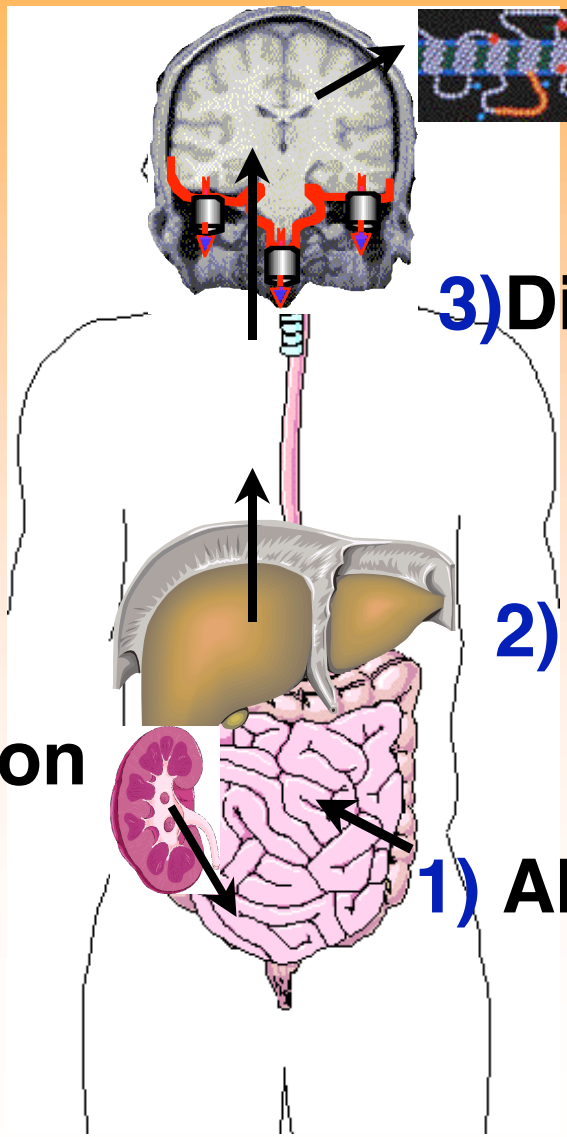
Excrétion

Médicament
hydrophobe



Métabolites hydrophiles

A.D.M.E.



Cible (récepteurs)

3)Distribution

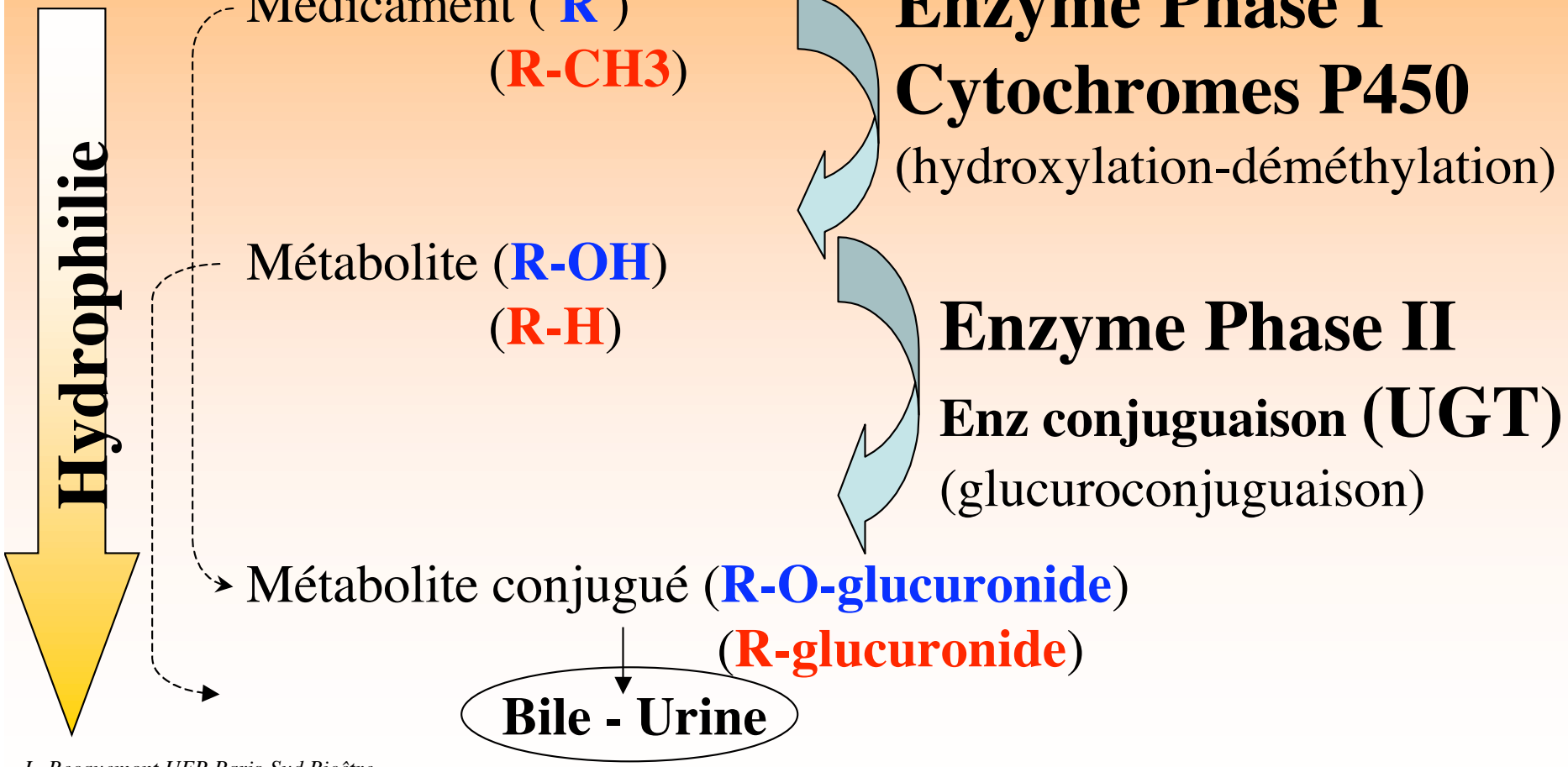
2) Métabolisme (FOIE, intestin)

4) Elimination

(BILE-REINS)

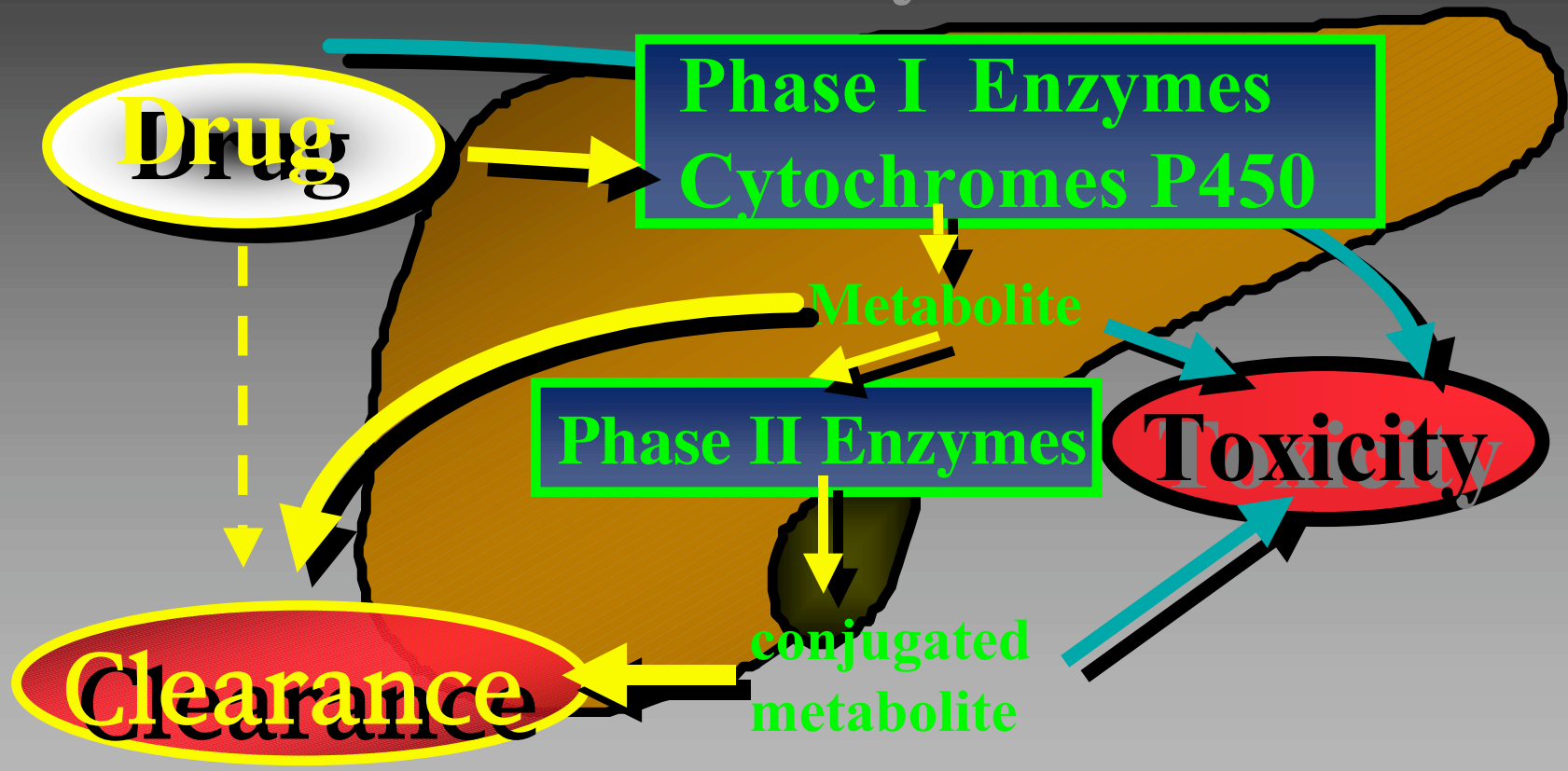
1) Absorption (intestin)

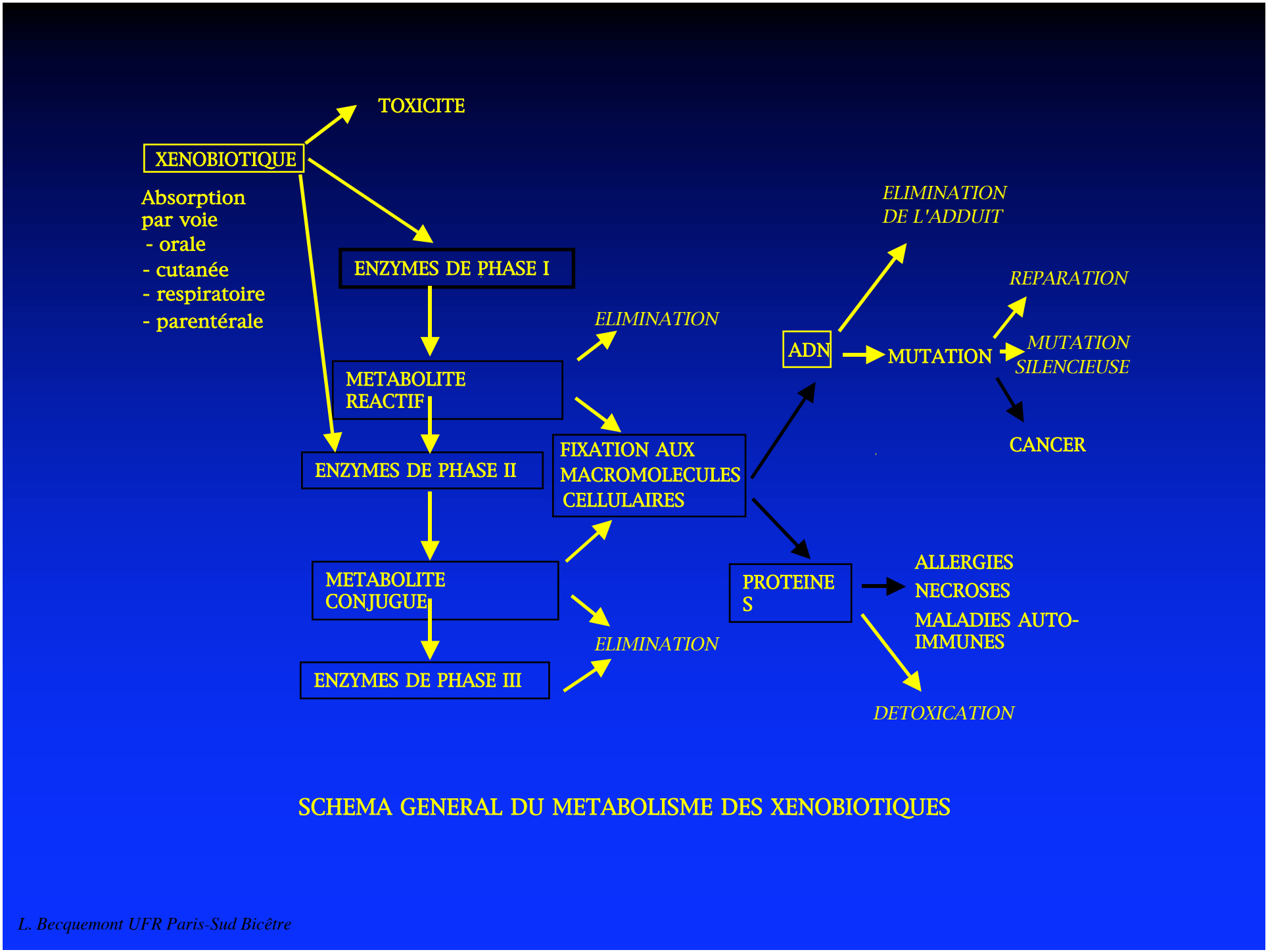
Métabolisme des médicaments



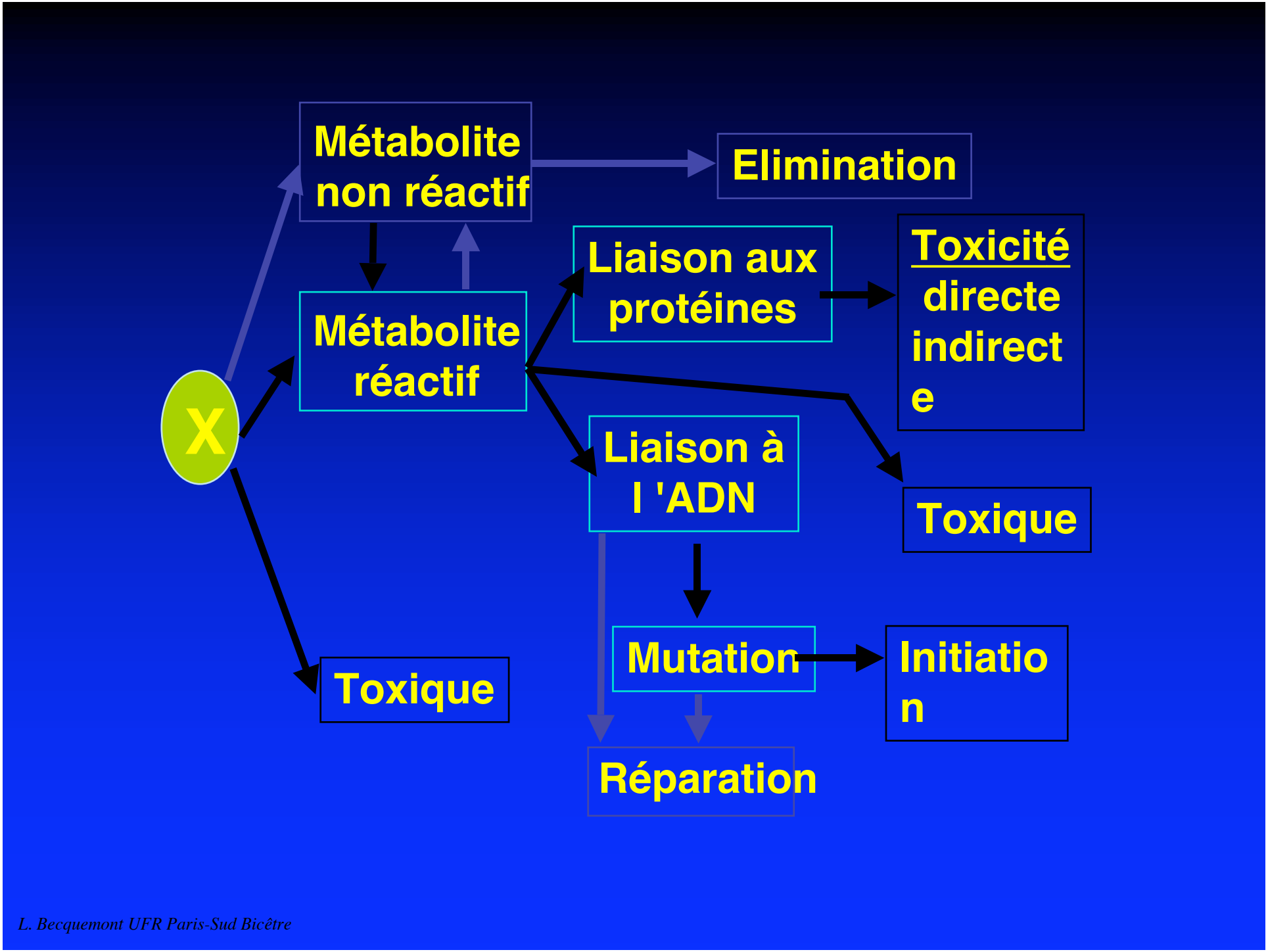
L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

Drug metabolism, Clearance and Toxicity

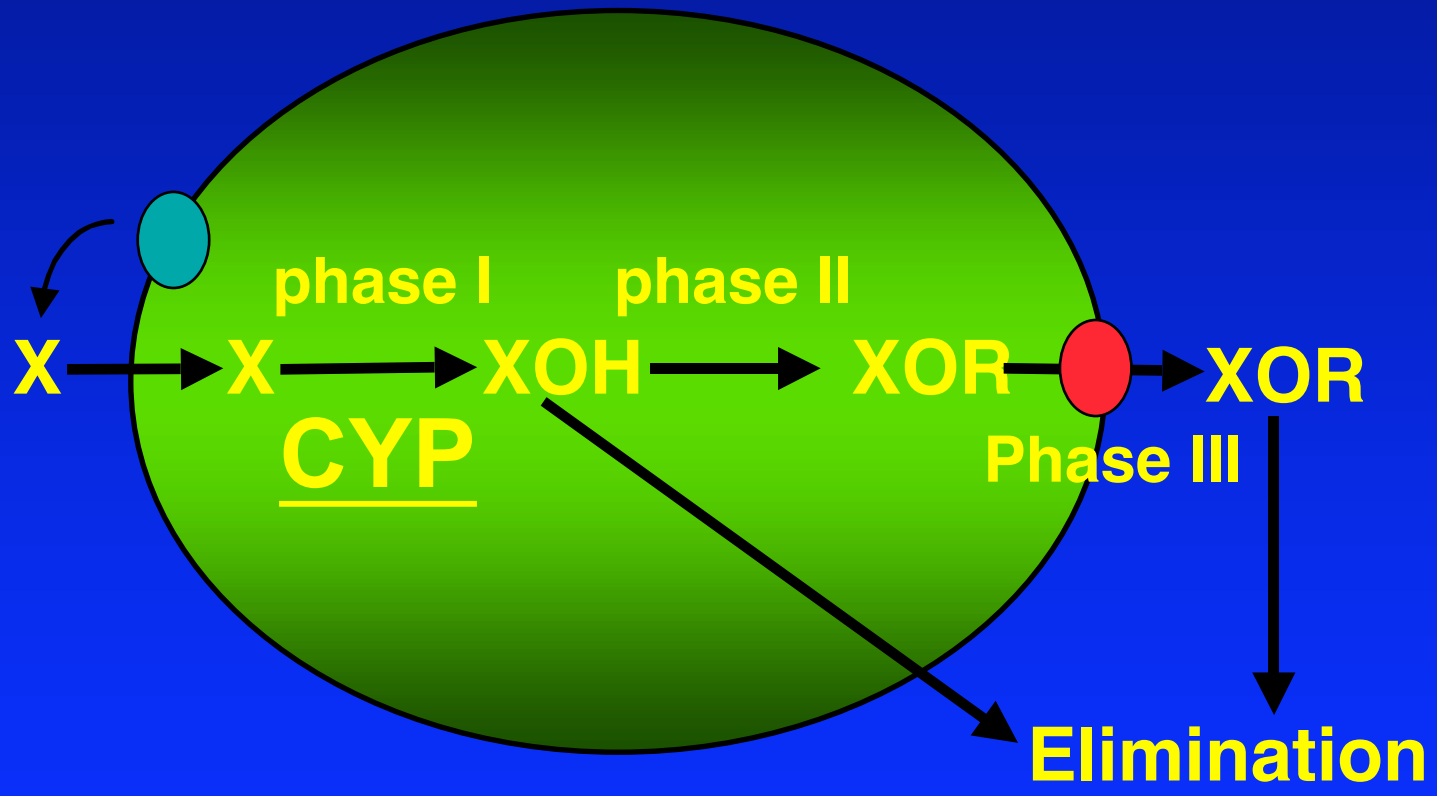




SCHEMA GENERAL DU METABOLISME DES XENOBIOTIQUES


Métabolite non réactif
Elimination
Liaison aux protéines
Toxicité directe indirecte
Métabolite réactif
X
Liaison à l 'ADN
Toxique
Toxique
Mutation
Initiation
Réparation

Hepatic Drug metabolism

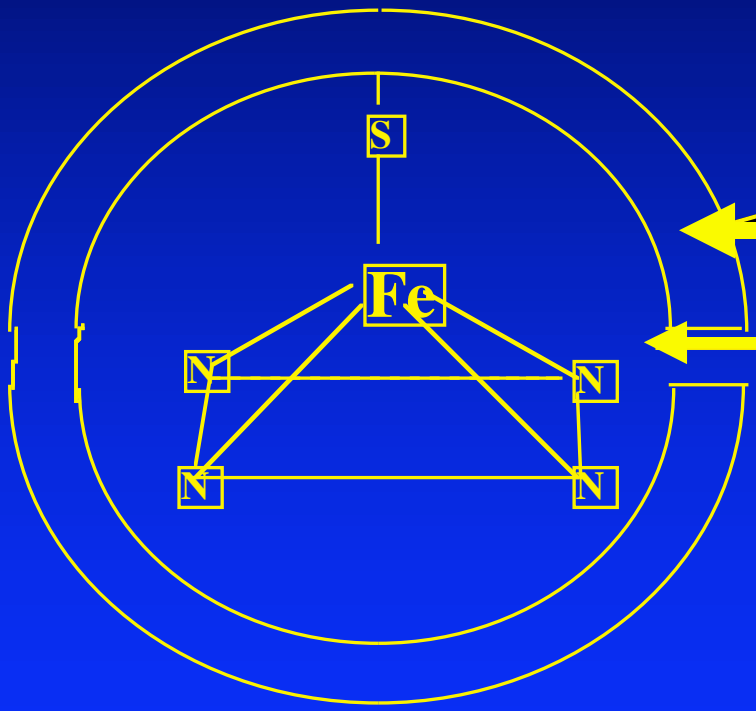


Cytochromes P450

généralités

- **Superfamille de protéines**
- **soixantaine isoformes humaines**
- **Hemoprotéines 50 KD**
- **Monooxygenases**
- **Membrane réticulum endoplasmique**
- **Expression tissulaire variée**
  - **Foie, intestin, poumon, rein, surrénale**

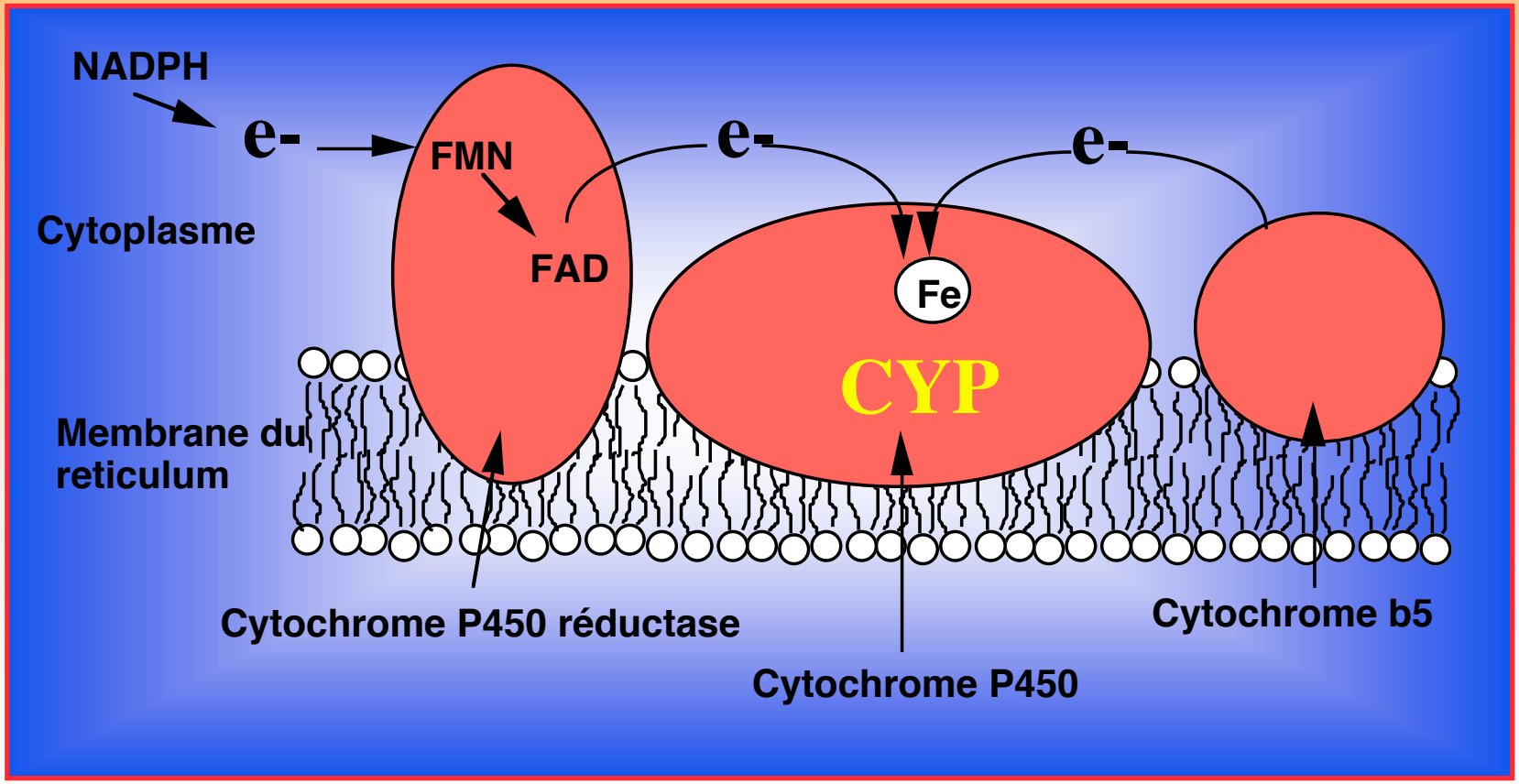
Cytochromes P450



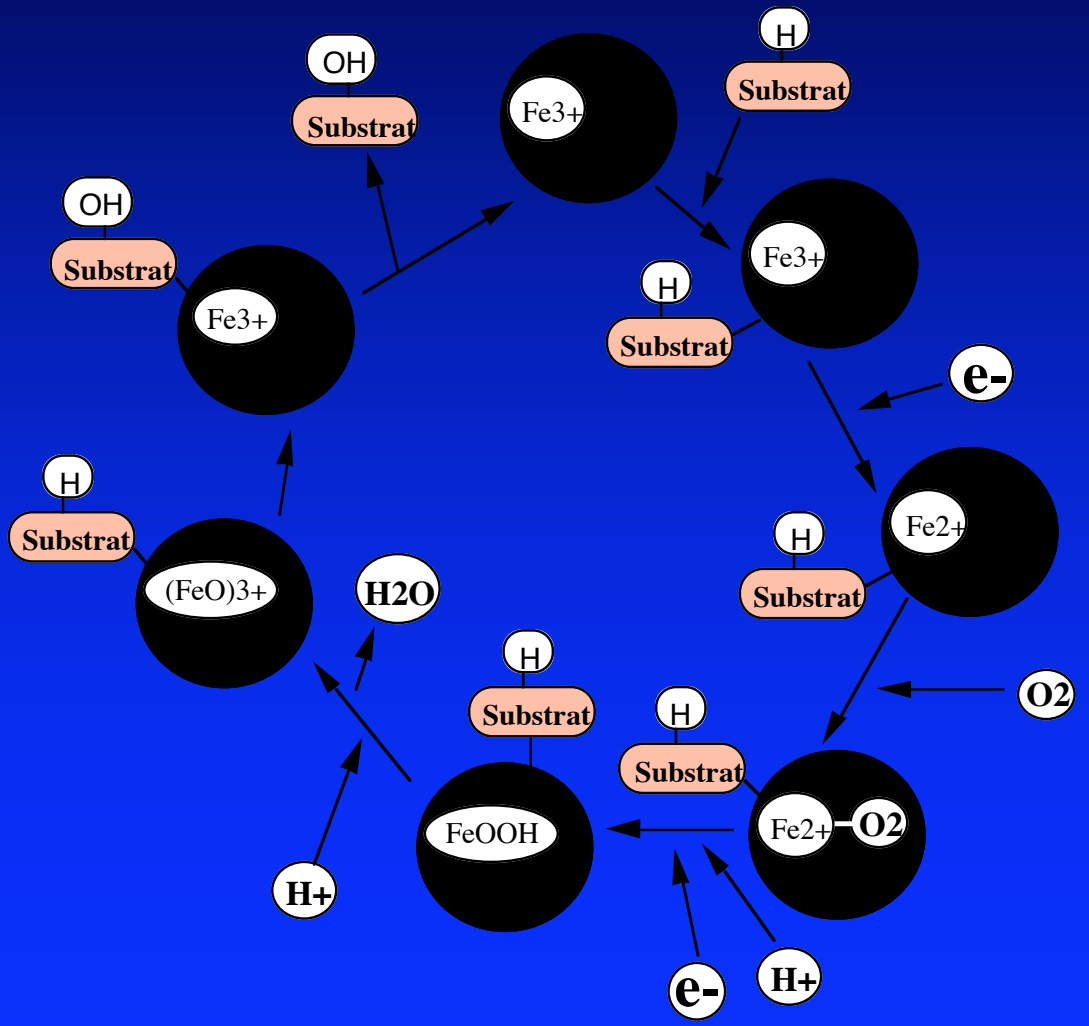
Apoprotéine

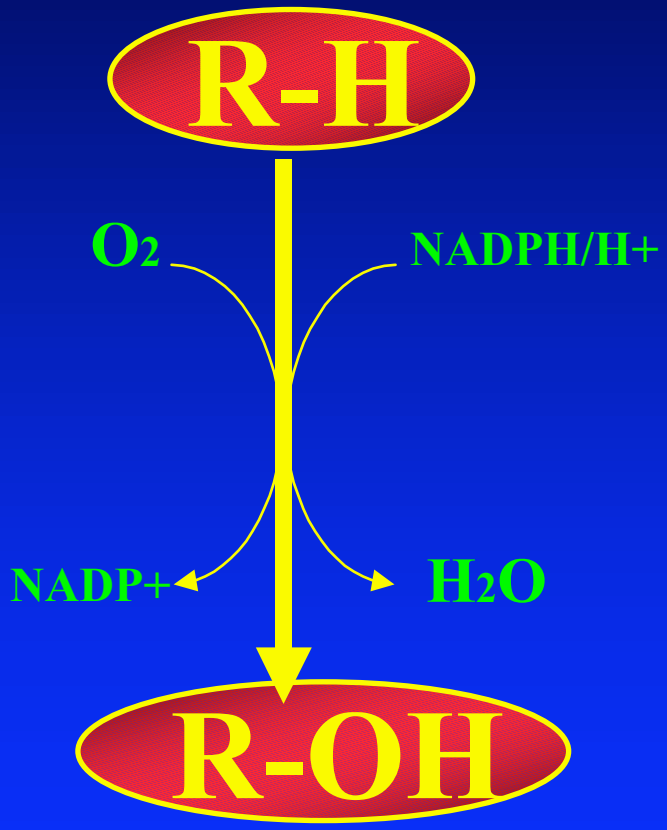
Hème

Cytochromes P450



Cytochromes P450





L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

NOMENCLATURE

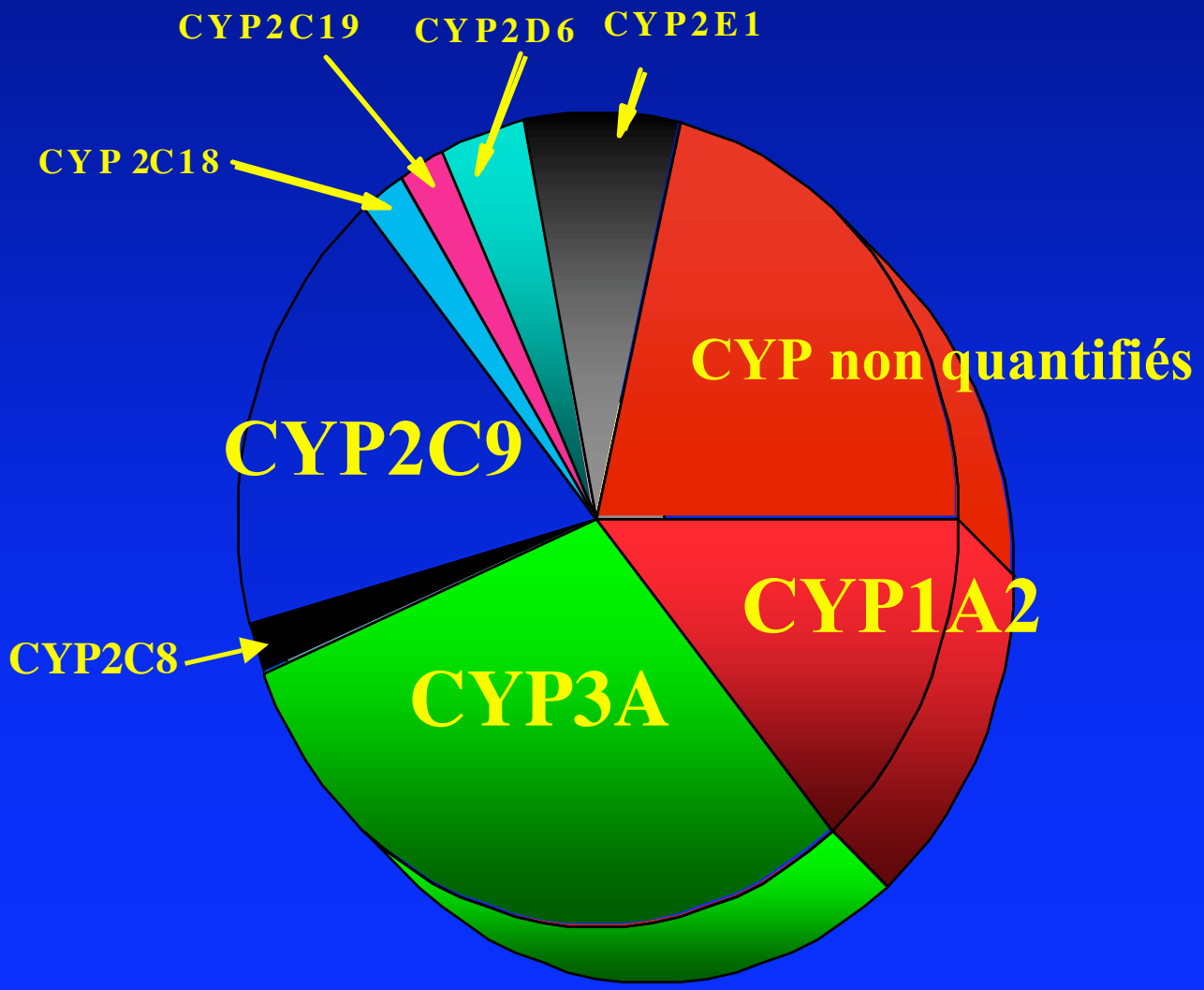
Cytochrome P450

Famille
(> 40% similitude)

Sous famille
(> 55% similitude)

Isoforme

CYP hépatiques humains



Particularités des CYP

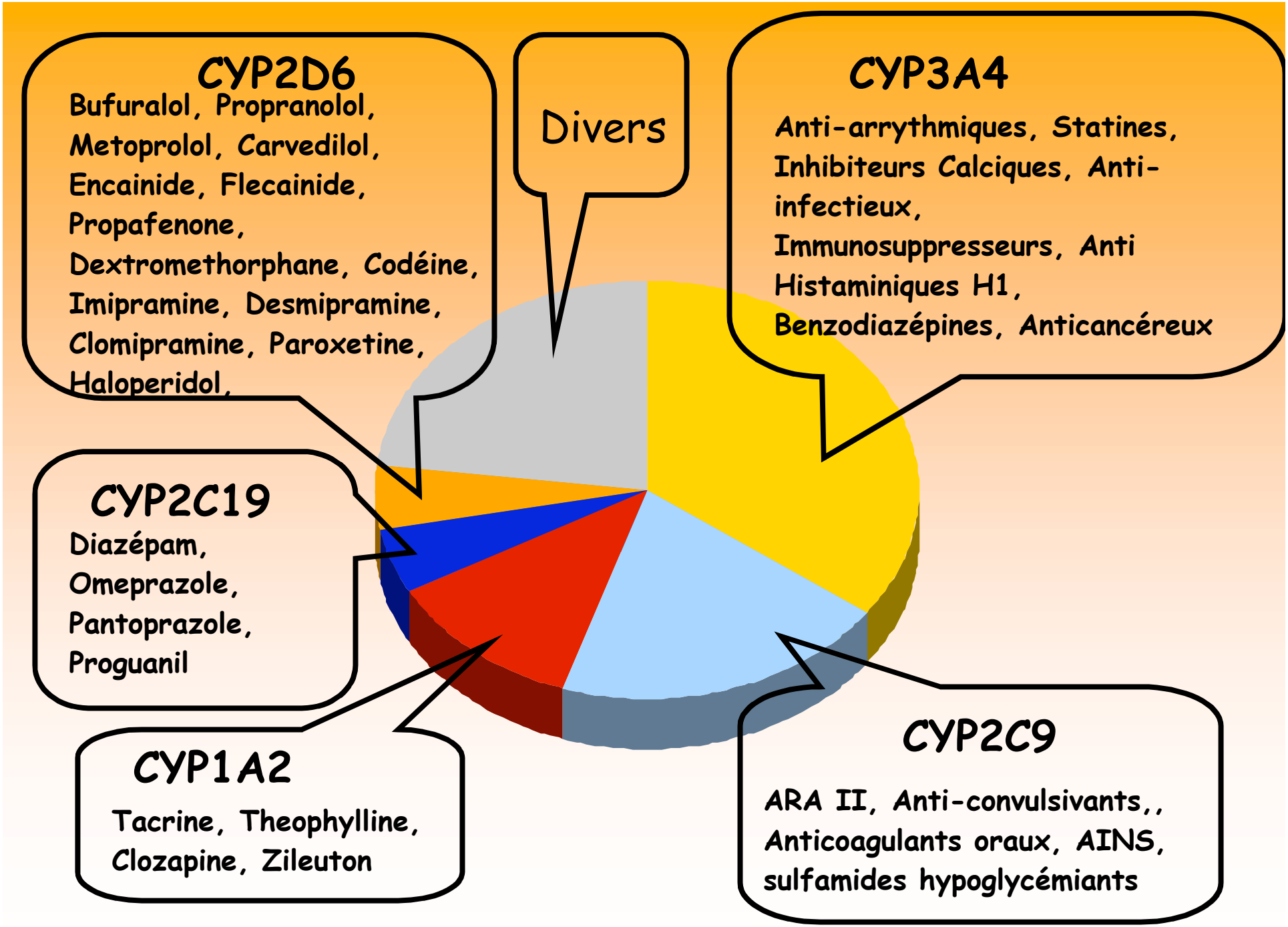
- Variabilité de substrat
- Polymorphisme génétique
- Induction / répression
- inhibiton de l'activité

Particularités des CYP

- **Variabilité de substrat**
- **Polymorphisme génétique**
- **Induction / répression**
- **inhibiton de l'activité**

Isoformes de CYP	**Niveau d'expression** (en % des CYP totaux hépatiques)	**Médicaments**
CYP1A2	**15 %**	Phénacétine, Tacrine, Théophylline, Clozapine
CYP2C9	**20 %**	Losartan, Irbesartan, Phenytoine, Warfarine, Diclofénac, Tolbutamide
CYP2C19	**2 %**	Diazepam, Omeprazole, S-méphenytoine, Proguanil
CYP2D6	**5 %**	Dextromethorphan, Codéine, Spartéine Débrisoquine, Bufuralol, Propranolol, Métoprolol, Carvedilol, Encainide, Flecainide, Propafénone, Imipramine, Desmipramine, Clomipramine, Paroxétine, Halopéridol, perhexiline
CYP2E1	**7 %**	Chlorzoxazone, Halothane, Paracetamol
CYP3A4	**30 %**	Erythromycine, Troléandomycine, Lidocaine, Lovastatine, Simvastatine, Midazolam, Triazolam, Nifédipine, Nitrendipine, Nimodipine, Amlodipine, Félodipine, Vérapamil, Diltiazem, ciclosporine, Tacrolimus (FK506), Rapamycine, Quinidine, Amiodarone, Terfenadine, Ethynil estradiol, Etoposide, Ifosfamide, Tamoxifen

Tableau I: Principaux CYP hépatiques humains impliqués dans le métabolisme des médicaments


CYP2D6
Bufuralol, Propranolol, Metoprolol, Carvedilol, Encainide, Flecainide, Propafenone, Dextromethorphane, Codéine, Imipramine, Desmipramine, Clomipramine, Paroxetine, Haloperidol,
Divers
CYP3A4
Anti-arrythmiques, Statines, Inhibiteurs Calciques, Anti-infectieux, Immunosuppresseurs, Anti Histaminiques H1, Benzodiazépines, Anticancéreux
CYP2C19
Diazépam, Omeprazole, Pantoprazole, Proguanil
CYP1A2
Tacrine, Theophylline, Clozapine, Zileuton
CYP2C9
ARA II, Anti-convulsivants,, Anticoagulants oraux, AINS, sulfamides hypoglycémiants

	Médicaments métabolisés ou transportés	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP3A4	**Médicaments cardiovasculaires :** Anti-arrythmiques: Quinidine, Lidocaine, Amiodarone Statines: Lovastatine, Simvastatine, Atorvastatine, Cerivastatine Inhibiteurs Calciques: Nifedipine, Nitrendipine, Nimodipine, Amlodipine, Felodipine, Verapamil, Diltiazem Anti-infectieux: Amprenavir, Saquinavir, indinavir, Nelfinavir, Ritonavir, lopinavir, Erythromycine, clarythromycine Immunosuppresseurs: cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus,Prednisolone, Anti Histaminiques H1: Terfenadine Benzodiazépines: Midazolam, Triazolam, Anticancéreux: Etoposide, Ifosfamide, Tamoxifen	**Médicaments cardiovasculaires**: Verapamil, Ditiazem, , Amiodarone Anti infectieux: Erythromycine, clarythromycine Ritonavir Ketoconazole, itraconazole, Divers: Jus de pamplemousse	Antiviraux: Efavirenz, Nevirapine, Anti-épileptiques: Carbamazepine, Phenobarbital, Phenytoine, Divers: Pioglitazone, Rifampicine, Millepertuis (St. John's wort)
P-gp (MDR1)	**Médicaments cardiovasculaires :** Anti-arrythmiques:: Quinidine, digoxine, propafénne Statines: Atorvastatine, simvastatine Inhib Calciques: diltiazem, verapamil, Nicardipine Beta bloquants: Celiprolol, talinolol Antiprotéases: Amprenavir, Saquinavir, indinavir, Nelfinavir, Ritonavir Immunosuppresseurs: cyclosporine, Tacrolimus, Sirolimus,Prednisolone, Dexaméthasone Anti Histaminiques H1: Terfenadine, fexofenadine Anti Histaminiques H2: Cimétidine, ranitidine Macrolides: Erythromycin, Rapamycin, Quinolones: Levoxacine, Sparfloxacine, Anticancéreux: (anthracyclines,taxanes….) Divers : Loperamide, domperidone,phenytoine, morphine	**Médicaments cardiovasculaires** : Verapamil, Quinidine, , Amiodarone Anti infectieux: Erythromycine, clarythromycine Ketoconazole, itraconazole Ritonavir,	Rifampicine, Millepertuis (St. John's wort)

Tableau I : Substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-glycoprotéine et du CYP3A4

VIDAL 2004 - AFSSAPS

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	**- Clozapine** **- Tacrine** **- Théophylline**	- Énoxacine - Fluvoxamine	**- Alcool (en prise chronique)** **- Tabac** **- Millepertuis** **- Antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne** **- Anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine**
2C9, 2C19	**- Anticoagulants oraux : acénocouramol, warfarine** **- Phénytoïne**		
2D6	**- Antiarythmiques : flécaïnide, propafénone** **- Thioridazine**	**- Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine : fluoxétine, paroxétine** **- Quinidine**	
3A4	**- Alcaloïdes de l'ergot de seigle** **- Antiarythmiques : amiodarone, disopyramide** **- Benzodiazépines : midazolam, triazolam, zolpidem** **- Cisapride** **- Ifosfamide** **- Immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus** **- Opioïdes : alfentanil, fentanyl, méthadone** **- Pimozide** **- Sildénafil** **- Statine : simvastatine, atorvastatine, cérivastatine…**	**- Jus de pamplemousse** **- Amiodarone** **- Antagonistes du clacium : diltiazem, vérapamil** **- Antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, fluoconazole, micronazole** **- Antirotéases : ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir** **- macrolides : érythromycine, clarithromycine, josamycine**	

http://medicine.iupui.edu/flockhart/

Substrats CYP3A4 (50% med. métabolisés)

Benzodiazépines

alprazolam
midazolam
diazepam
triazolam

Antiarythmiques

amiodarone
quinidine
lidocaine

inhibi HMGCoA-R

simvastatine
lovastatine
atorvastatine
cerivastatine

Autres

Ethymorphine
Cocaine

Antibiotiques

Erythromycine
clarythromycine
rifampicine
troleandomycine

inhibiteurs calciques

diltiazem
vérapamil
bépridil
amlodipine
nifédipine

Anticancéreux

isofosfamide
imatinib

Antiprotéases

saquinavir
indinavir
nelfinavir
amprénavir

antihistaminiques

terfenadine

analogues non nucléosi

delavirdine
efavirenz

Hormones

estradiol
éthynyl estradiol
dexaméthasone
prednisolone

immunosuppresseurs

ciclosporine
tacrolimus
rapamycine

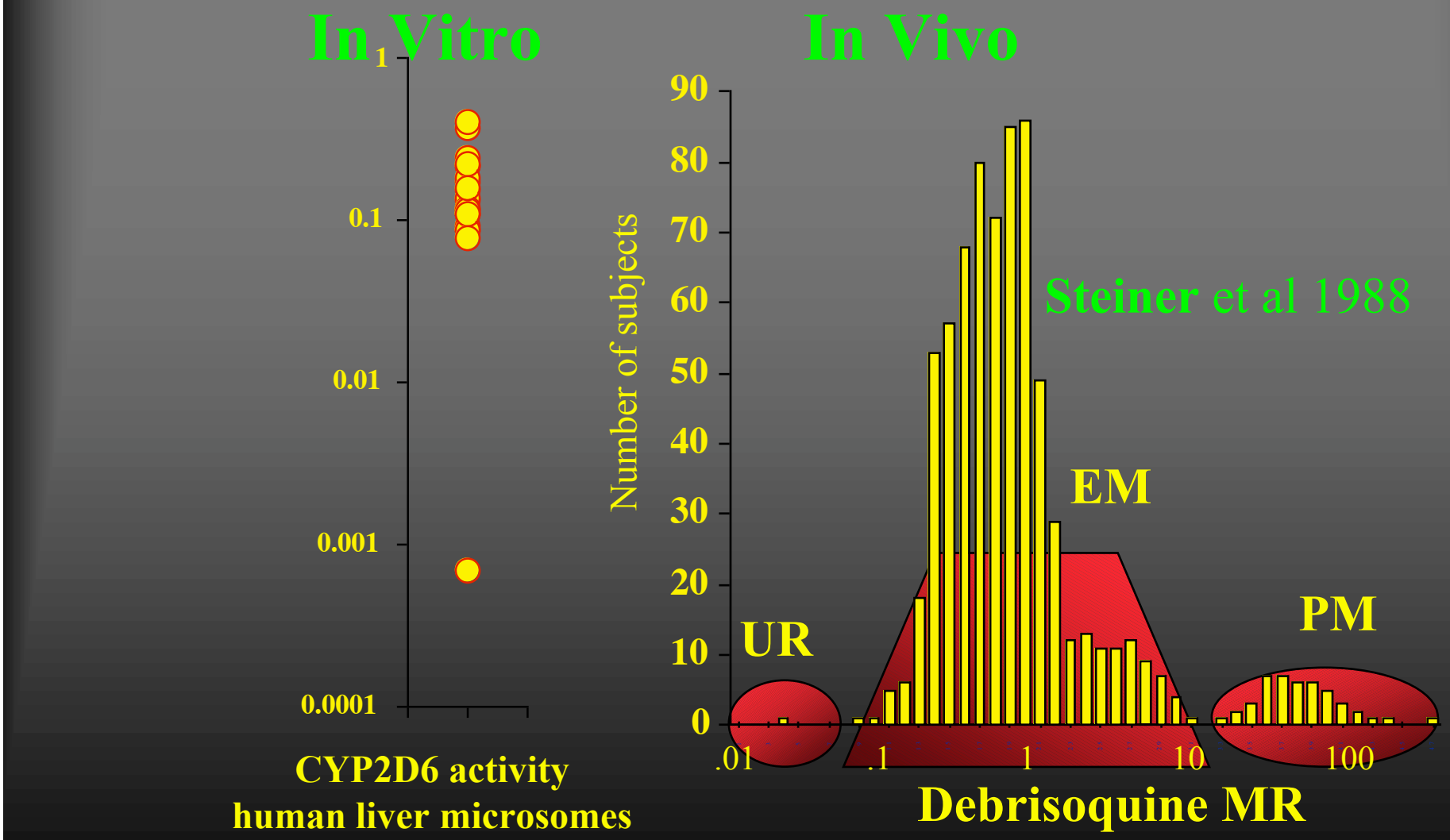
Particularités des CYP

- Variabilité de substrat
- **Polymorphisme génétique**
- Induction / répression
- inhibiton de l'activité

Polymorphisme génétique

	Fréquence des homozygottes mutés (Caucasiens)
CYP2D6	9%
CYP2C19	3%
CYP2C9	1 à 3 %
CYP3A5	20 % expriment cette isoforme dans le foie

Interindividual variability of CYP2D6 drug metabolism : Genetic polymorphism



Particularités des CYP

- Variabilité de substrat
- Polymorphisme génétique
- **Induction / répression**
- inhibiton de l'activité

Inducteurs de CYP

CYP	Médicaments
CYP1A	Oméprazole, ritonavir, fumée de cigarette
CYP2C9	Phénobarbital, griséofuline, phénytoine
CYP2E1	Alcool
CYP3A4	Rifampycine, griséofulvine, carbamazépine, phénytoine, phénobarbital

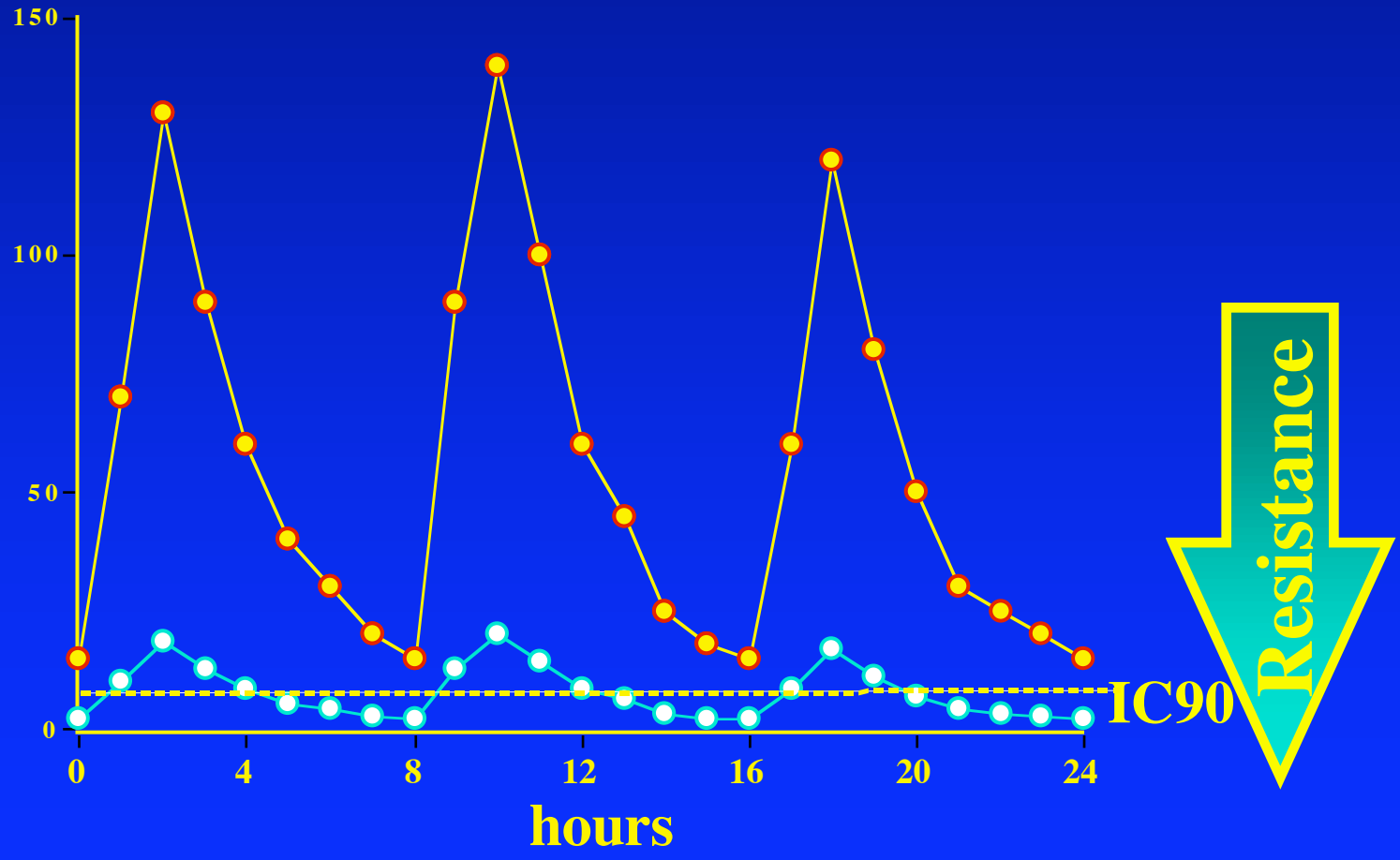
Inhibiteurs CYP3A4

Jus de pamplemousse,
Amiodarone, Ditiazem, Verapamil,
Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole,
Ritonavir, Nelfinavir, amprenavir, indinavir
Erythromycine, Clarythromycine, Josamycine

Inducteurs CYP3A4

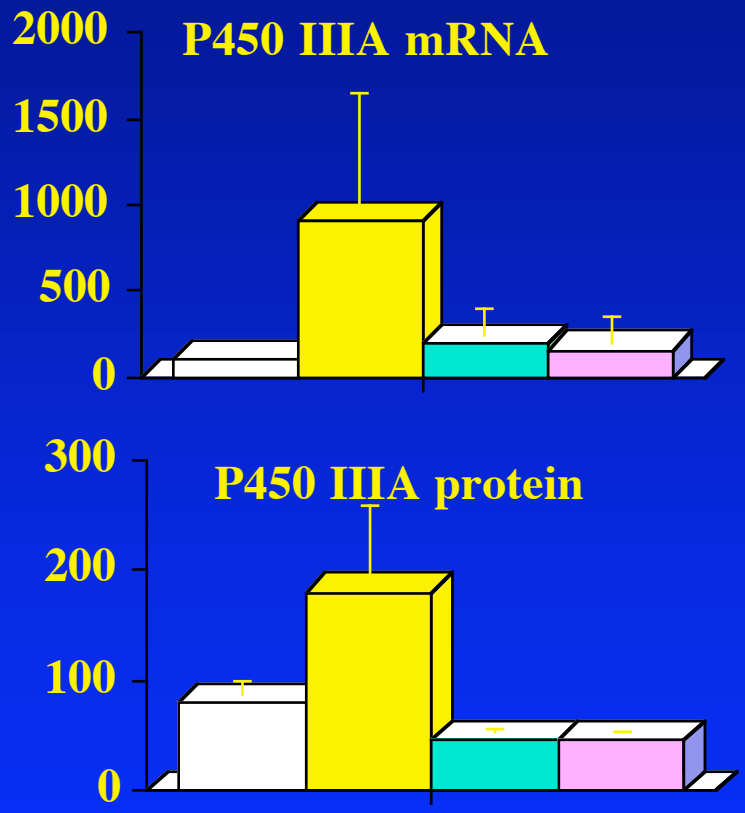
Tisane Millepertuis,
Rifampicine, Rifabutine
Phenobarbital, Carbamazépine, Phénytoine
Efavirenz, Névirapine, Griseofulvine

Consequences of metabolism Induction

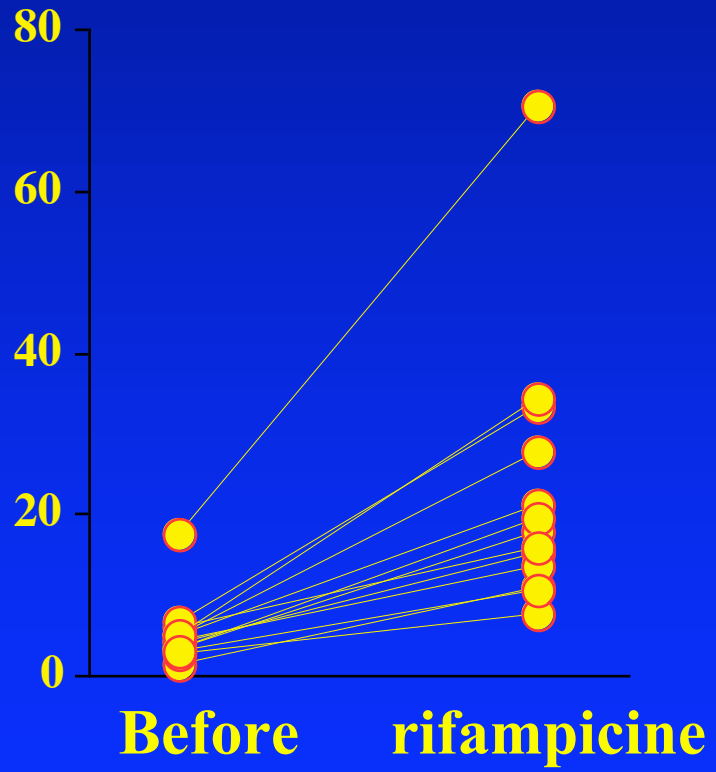


Rifampicine CYP3A induction

primary human hepatocyte cell culture



Healthy volonteers



Morel et al 1990

Particularités des CYP

- Variabilité de substrat
- Polymorphisme génétique
- Induction / répression
- **inhibiton de l'activité**

Inhibiteurs de CYP

CYP	Médicaments
CYP1A2	Furafylline, fluvoxamine, enoxacine
CYP2C9	sulfaphenazole, fluvastatine
CYP2C19	Oméprazole, ticlopidine
CYP2D6	quinidine, fluoxétine
CYP2E1	Disulfiram
CYP3A4	Kétoconazole, Clarythromycine, Erythromycine, gestodène

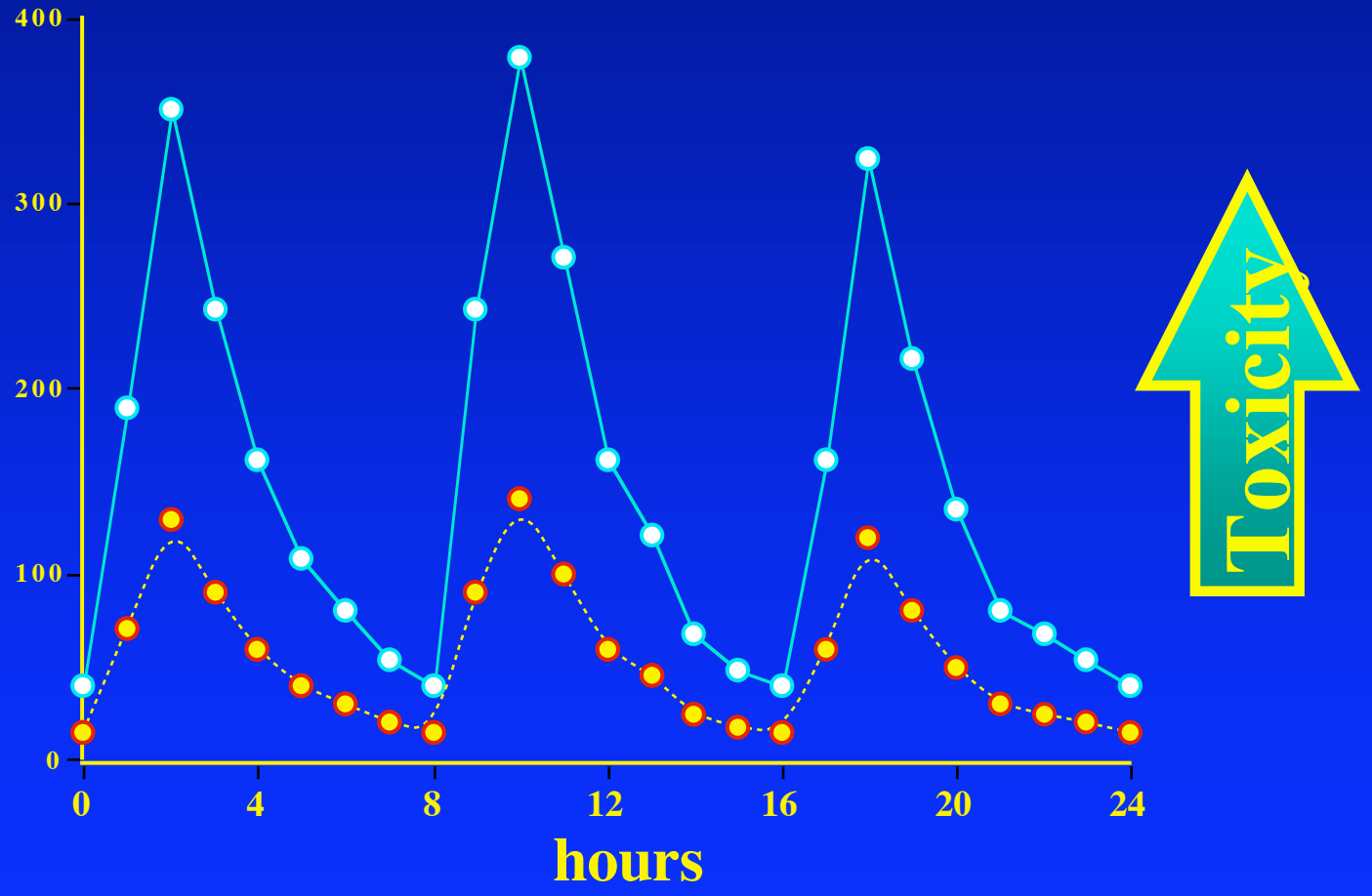
Inhibiteurs CYP3A4

Jus de pamplemousse,
Amiodarone, Ditiazem, Verapamil,
Kétoconazole, Itraconazole, Fluconazole, Miconazole,
Ritonavir, Nelfinavir, amprenavir, indinavir
Erythromycine, Clarythromycine, Josamycine

Inducteurs CYP3A4

Tisane Millepertuis,
Rifampicine, Rifabutine
Phenobarbital, Carbamazépine, Phénytoine
Efavirenz, Névirapine, Griseofulvine

Consequences of metabolism Inhibition



Conséquences pharmacologiques du métabolisme hépatique des médicaments chez l'homme

- **Polymorphisme génétique :**
  - absence d'effet ou surdosage chez les ML
- **Induction :**
  - perte de l'effet par ↗ de la clairance
- **Inhibition :**
  - surdosage par ↘ de la clairance

Interactions médicamenteuses par inhibition du métabolisme

- Les plus fréquentes
- potentiellement dangereuses
- Encore détectées tardivement

Détection précoce

Quand étudier le métabolisme d'un médicament ?

1) Le médicament a une clairance métabolique élevée

- généralement médicament hydrophobe, devant être rendu plus hydrophile pour être éliminé en milieu aqueux (dans la bile ou les urines).

- cad que le médicament est éliminé essentiellement sous forme de métabolites, la clairance métabolique représente au moins 30 % de la clairance totale.

- risque d'interaction médicamenteuse par inhibition ou induction des enzymes du métabolisme

- intéressant pour les médicaments à index thérapeutique étroit (conc. plasmatiques proches des conc. toxiques).

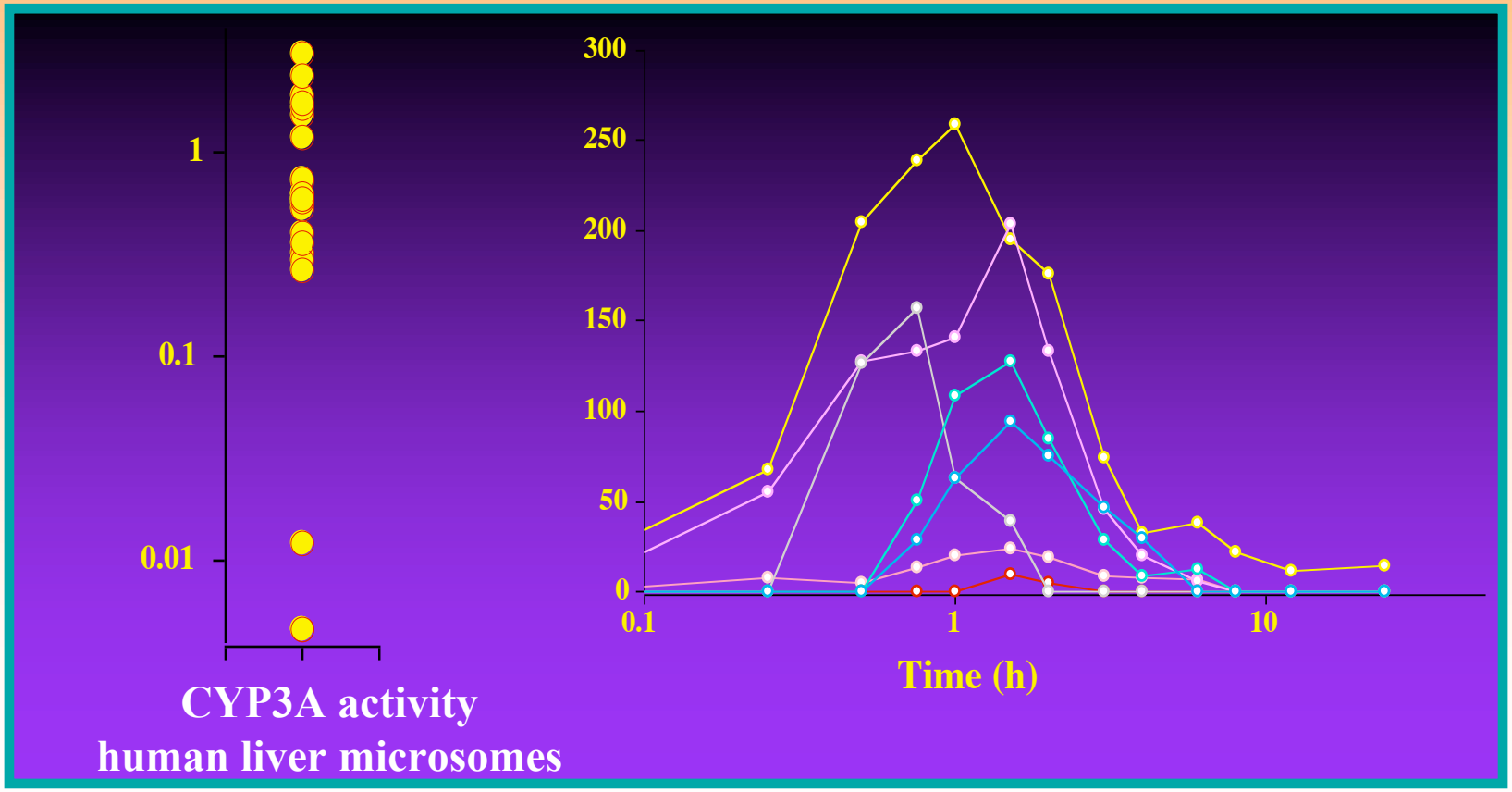
-intéressant quand le médicament est une pro-drogue (inactif) nécessitant une métabolisation pour être actif.

2) Le médicament a une clairance métabolique faible mais un métabolite est toxique

Liver metabolism
⇒ Interindividual variability

In Vitro

In Vivo



Comment étudier le métabolisme d'un médicament ? (1)

1) In vitro

Objectifs

déterminer quels sont les métabolites
déterminer les enzymes responsables du métabolisme

** Matériel:*

a) Cultures cellulaires (humaines +++, animales)
  * cultures primaires
  * lignées humaines immortalisées (dédifférenciation)
  * lignées humaines immortalisées transfectées (avec EMX)

b) tranches d'organes

c) subfractions cellulaires (microsomes, cytosol, membranes plasmiques)

d) enzymes humaines exprimées dans des systèmes d'expression hétérologues (bactéries, levures, cellules humaines)

Comment étudier le métabolisme d'un médicament ? (2)

1) In vitro

** Stratégie:*

a) inhibition du métabolisme (médicaments, anticorps)

b) induction du métabolisme

c) - corrélation entre l'activité métabolique du médicament et des activités enzymatiques spécifiques d'une enzyme (sur un large pannel d'échantillons)

- corrélation entre l'activité métabolique du médicament et le contenu en une enzyme (WesternBlott)

d) les enzymes recombinantes permettent une approche directe

Prédiction du métabolisme chez l'homme

Comment étudier le métabolisme d'un médicament ? (3)

2) In vivo

* *Matériel:*

Animaux normaux
Animaux transgéniques
Homme :
- volontaires sains
- malades

* *Stratégie:*

Cinétique d'élimination d'un médicament (dose unique ou état d'équilibre)

- différence entre les individus ML et MR (polymorphisme génétique)
- Corrélation avec une voie métabolique prédéterminée (ex test à la cafeine)
- Interaction médicamenteuse: inhibition de l'élimination d'un médicament en présence d'un inhibiteur spécifique

Utilisation des modèles in vitro

Microsomes Hépatiques Humains

cinétique enzymatique (Vm, Km, 1 ou plusieurs enzymes)

études de corrélation

études d 'inhibition

- IC50%
- Ki (+++)

Enzymes recombinants

screening avec un panel d 'enzymes humaines

Cultures primaires d'hépatocytes humains

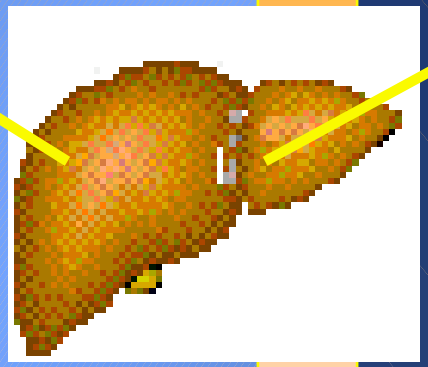
induction (+++)

toxicologie

cinétique d 'élimination

Homogénat

ultracentrifugations



Foie humain

Préparation membranaire contenant le RE :

Microsomes de foie humain

Ensemble des CYP hepatiques d'un individu

ARN totaux

cDNA

Intégration plasmide

Transfection levure

Culture levure

Microsomes levure

1 seul CYP humain

$$V = \frac{Vmax1 \times S}{Km1 + S} + \frac{Vmax2 \times S}{Km2 + S}$$

Inhibition Compétitive

$$V = \frac{Vmax \times S}{S + Km \times \left(1 + \frac{I}{Ki}\right)}$$

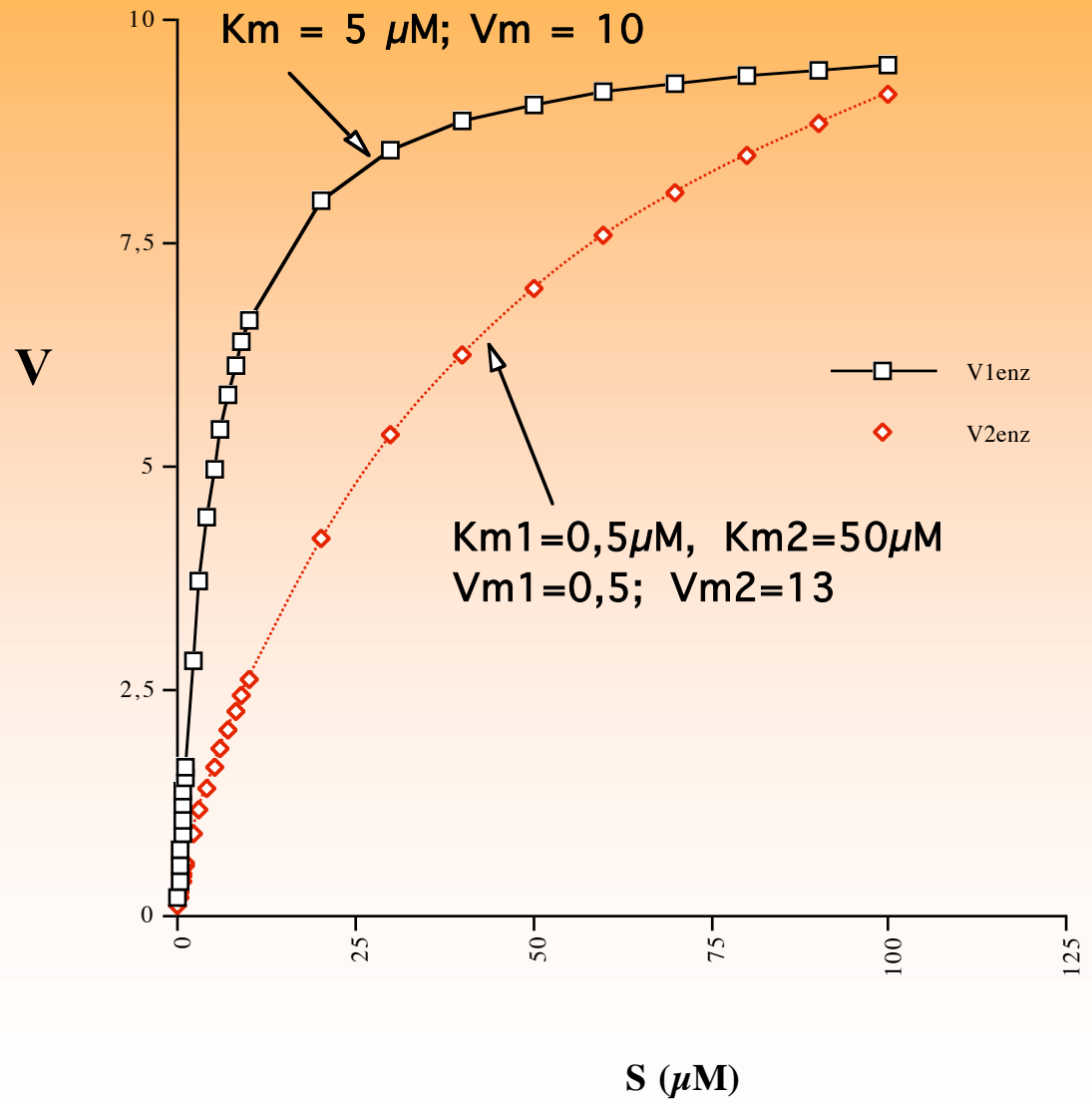
Inhibition Compétitive: Vmax reste constante, Km augmente avec [I]

Inhibition Non-Compétitive

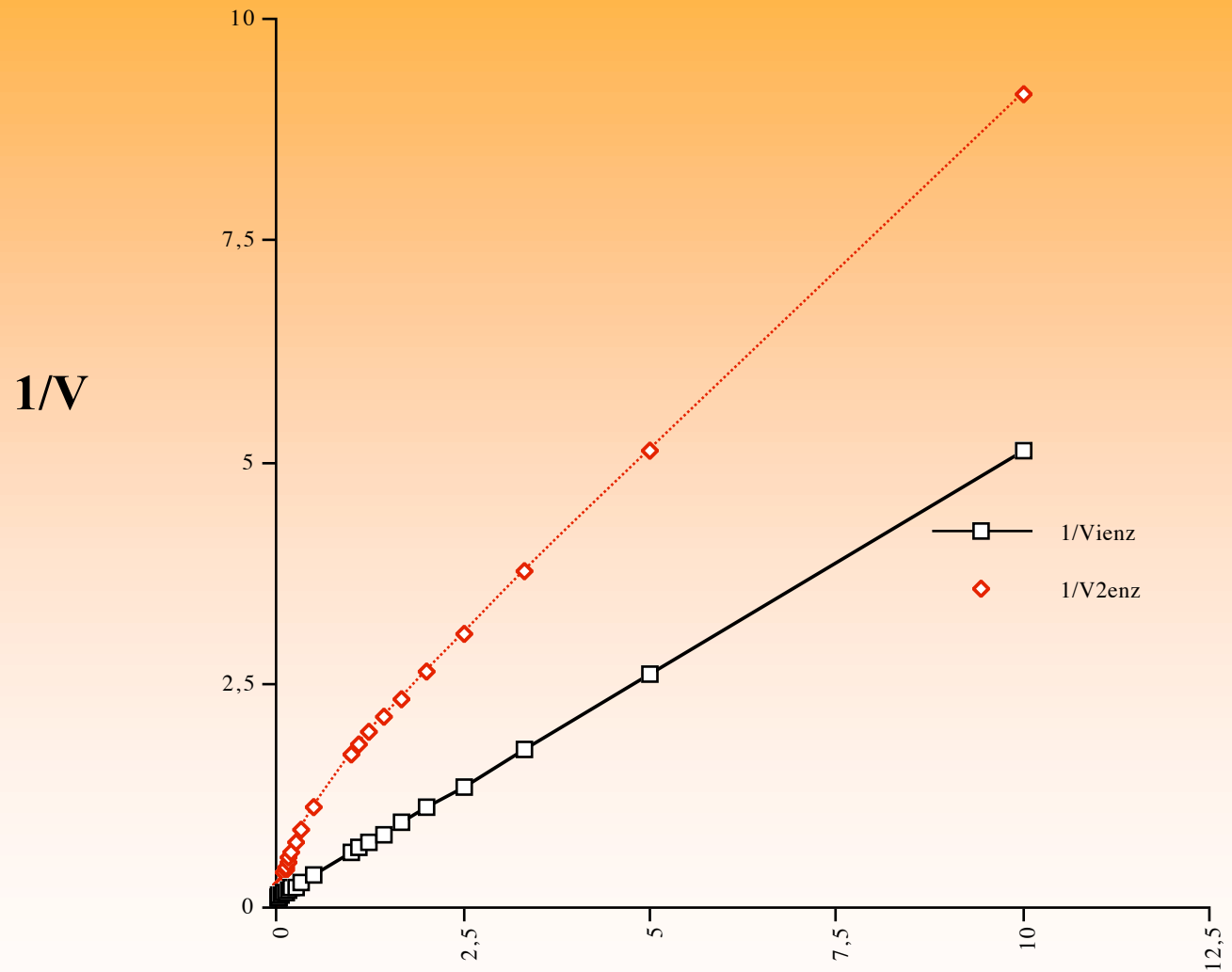
$$V = \frac{(Vmax \times S) / (1 + (I/Ki))}{S + Km}$$

Inhibition Non-Compétitive: Km reste constante, Vmax diminue avec [I]

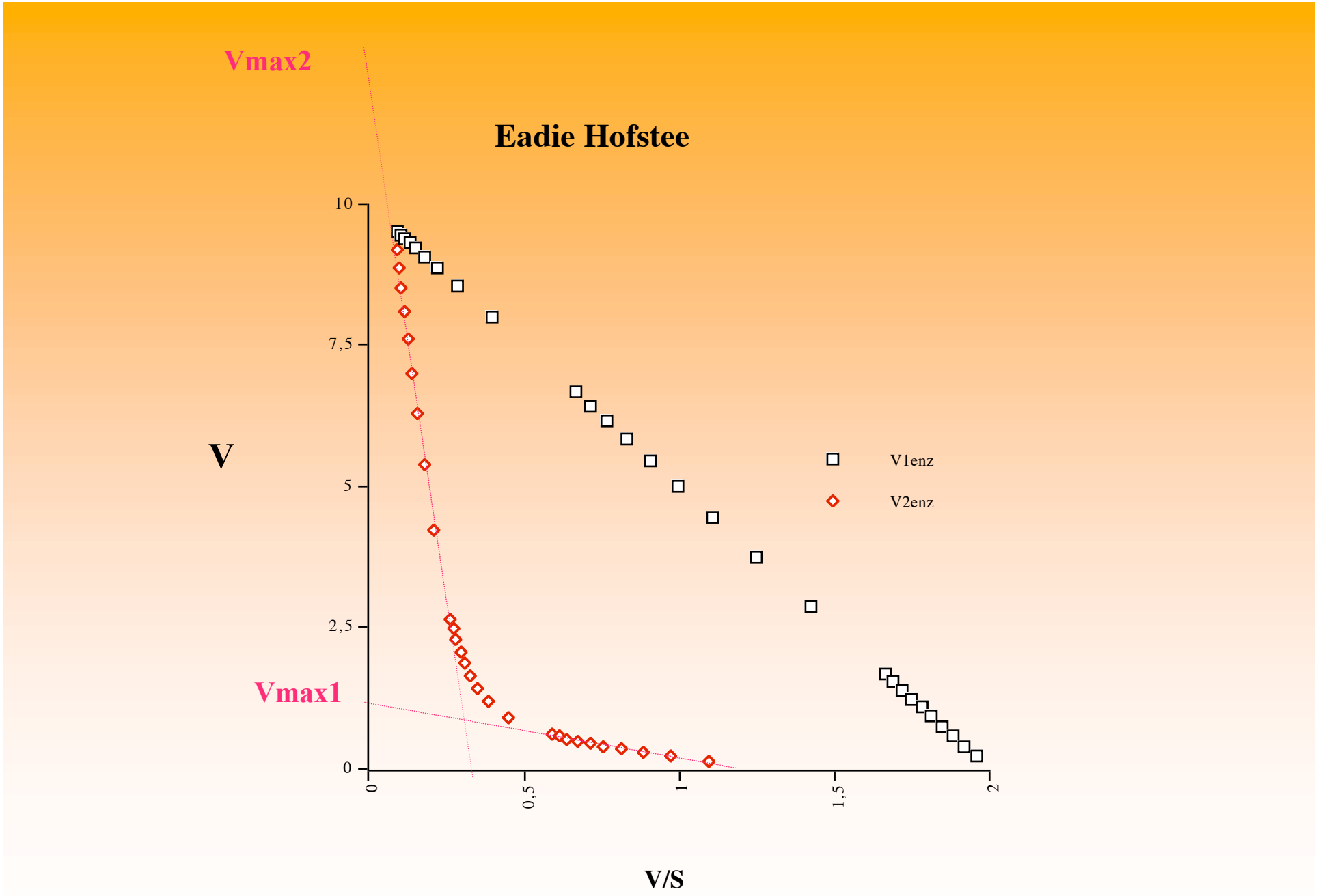
comparaison de cinétiques enzymatiques à 1 et 2 enzymes



Lineweaver et Burk



L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre


Vmax2
Eadie Hofstee
10
7,5
5
2,5
0
V
Vmax1
V1enz
V2enz
0
0,5
1
1,5
2
V/S

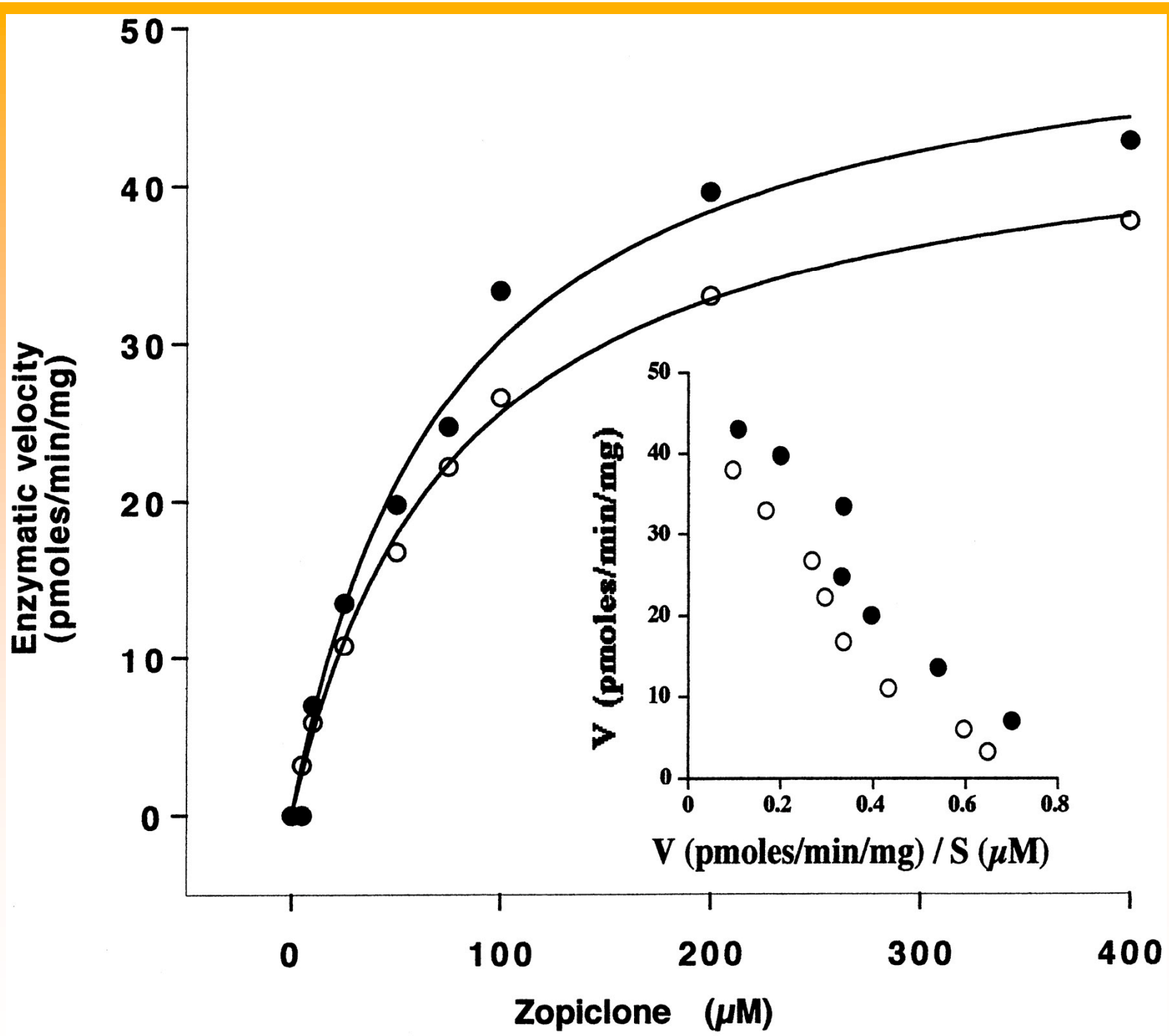

Enzymatic velocity
(pmoles/min/mg)
50
40
30
20
10
0
0
100
200
300
400
Zopiclone (μM)
V (pmoles/min/mg)
50
40
30
20
10
0
0
0.2
0.4
0.6
0.8
V (pmoles/min/mg) / S (μM)

Tableau II : Avantages et limites des modèles d'étude du métabolisme hépatique *in-vitro*

	Modèle	Avantages	Limites	Utilisation au cours du développement
	Enzymes recombinants	- 1 seul enzyme - reproductible - conservation - disponibles +++ - commecialisés	- 1 seul enzyme - peu standardisé	- Screening +++, - détermination des enzymes impliqués dans le métabolisme d'un médicament - Cinétique, - interactions médicamenteuses
Tissu humain	**Microsomes hépatiques**	- conservation - système enzymatique intégré : tous les CYP	- pas d'enzymes cytosoliques	- détermination des enzymes impliqués dans le métabolisme d'un médicament - Cinétique, - interactions médicamenteuses
	Hépatocytes	- cellule entière* - Disponibles quelques heures à plusieurs jours - Permettent des études d'induction	- Disponibilité - conservation	- Induction, - Cytotoxicité - Métabolisme phase I, II et III

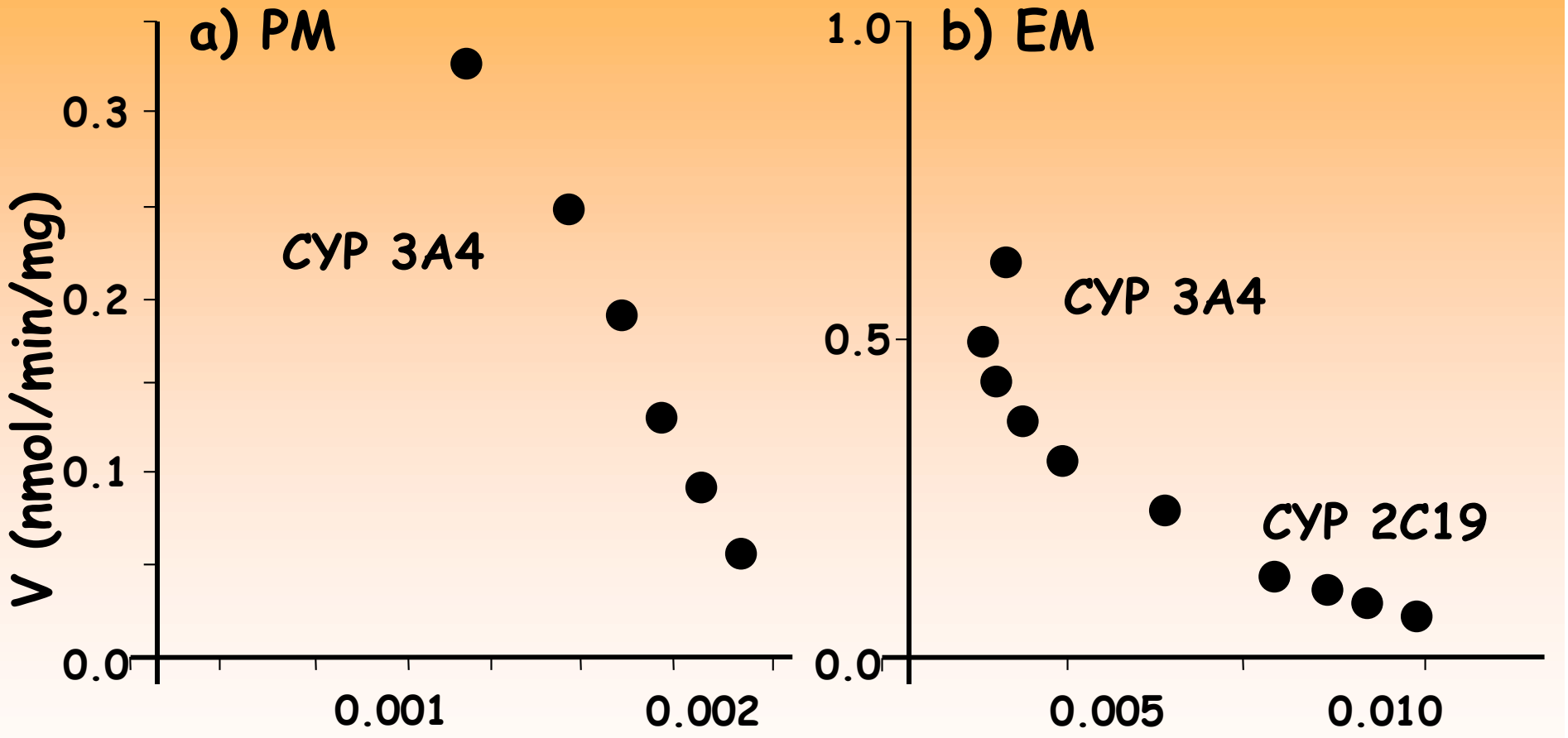
* *les phases I, II et III du métabolisme sont présentes*

Importance de la Concentration de Substrat utilisée in vitro pour la Prédiction du Métabolisme in vivo

Les concentrations utilisées in vitro doivent être compatibles avec celles obtenues chez l'homme en cours de traitement

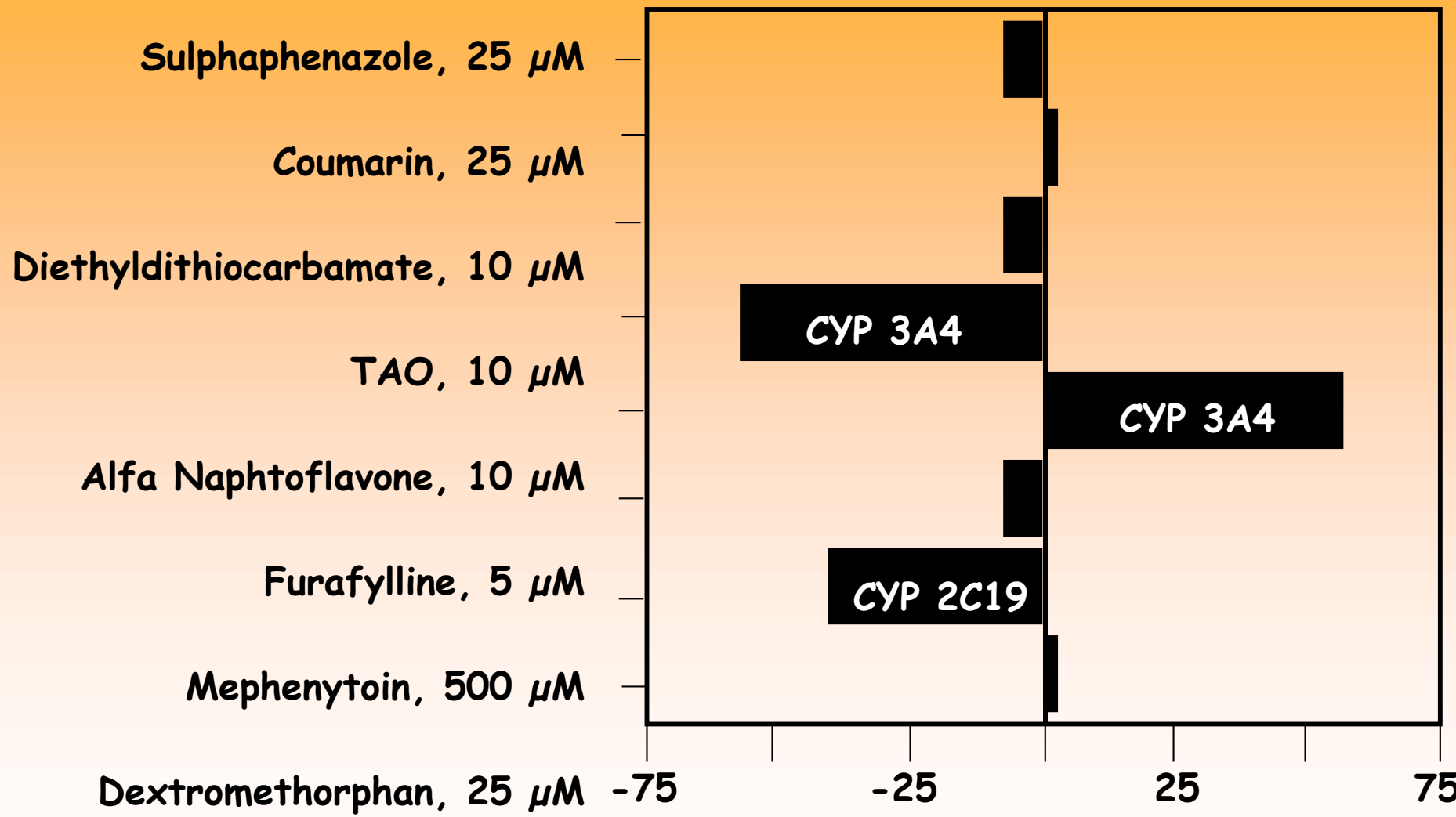
L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

DIAZEPAM METABOLISM



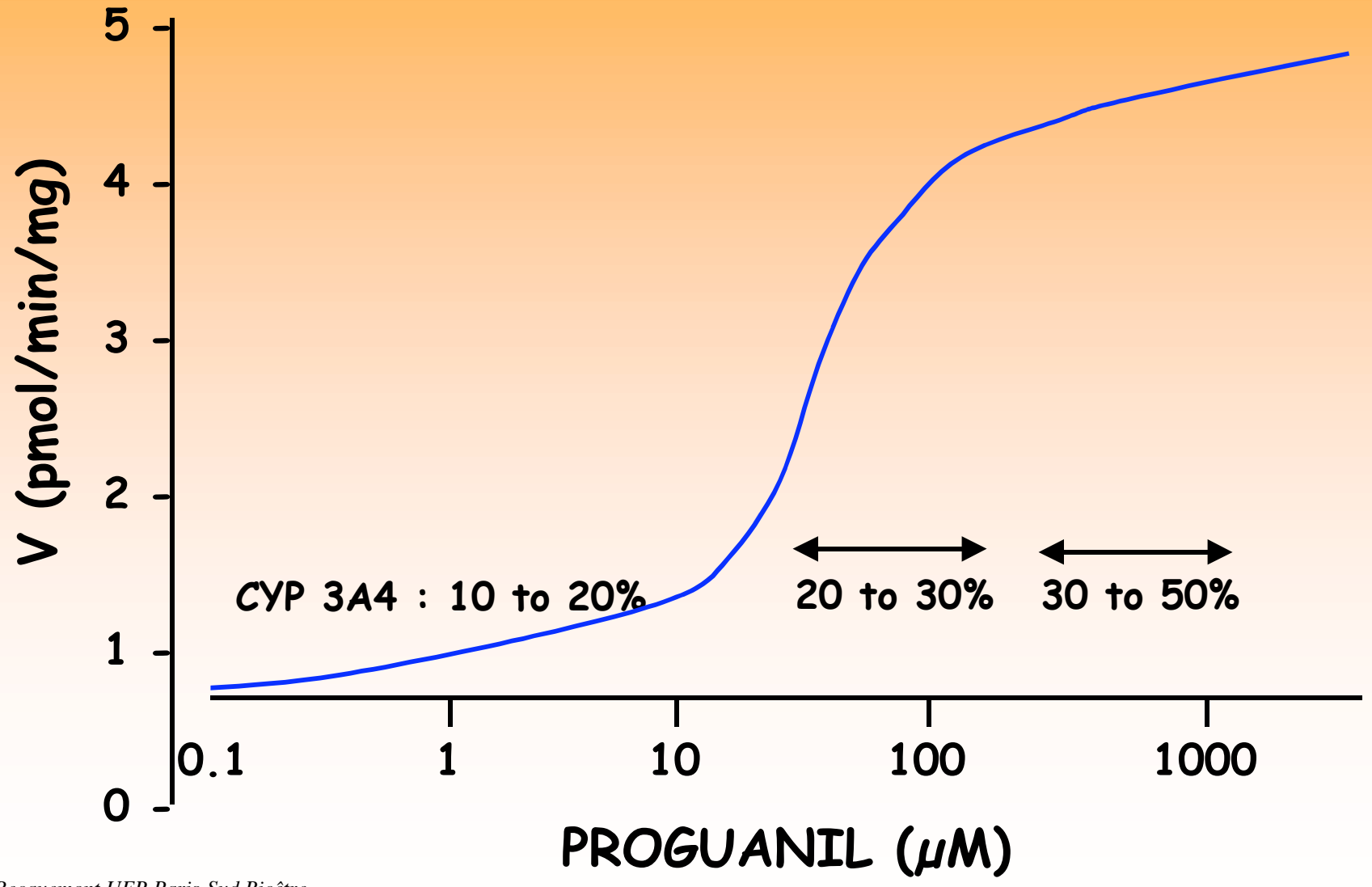
Kato R. et al. Pharmacogenetics, 1994

PROGUANIL METABOLISM



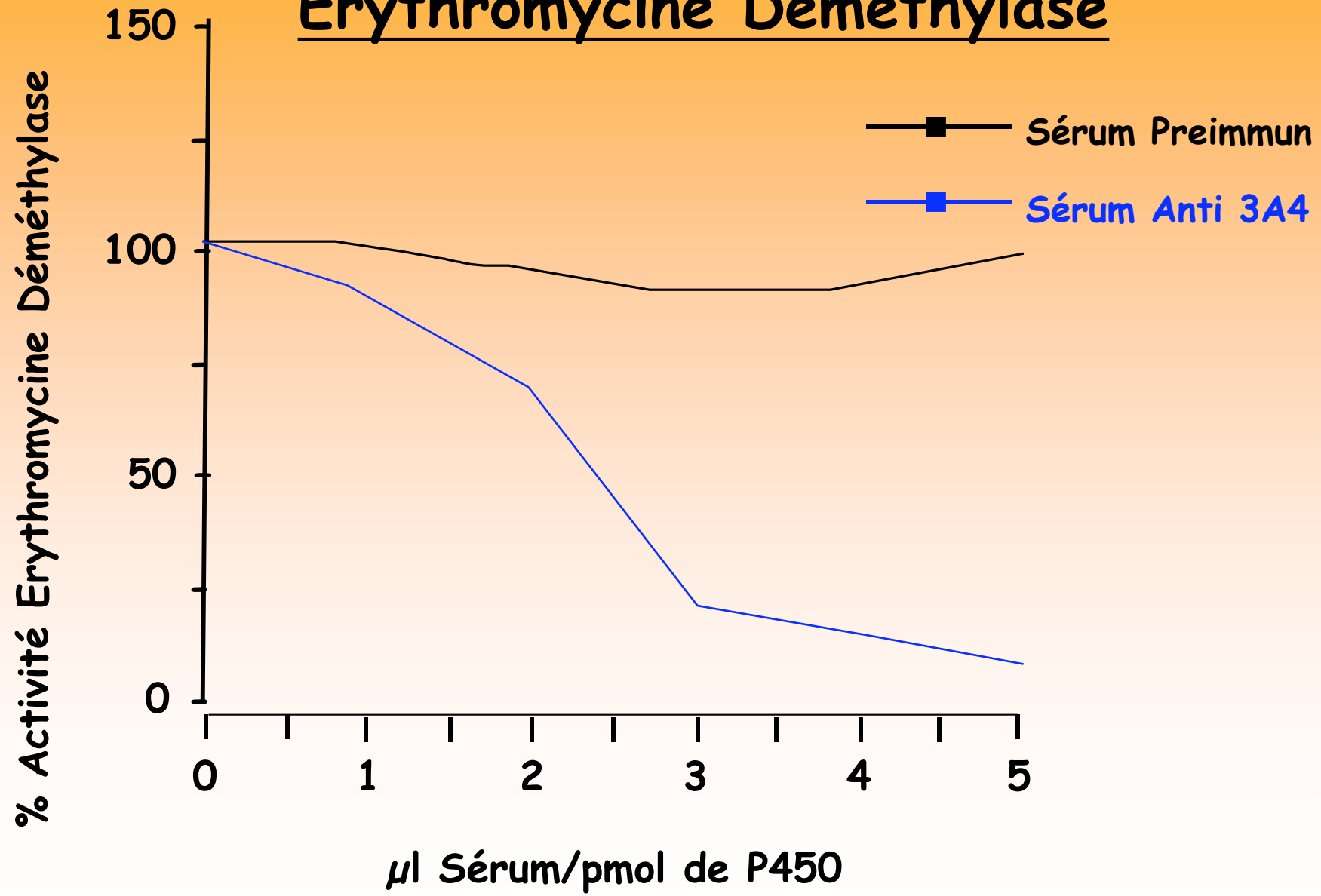
Birkett D.J. Br. J. Clin. Pharmacol., 1994

Influence of Substrate Concentrations Used In Vitro

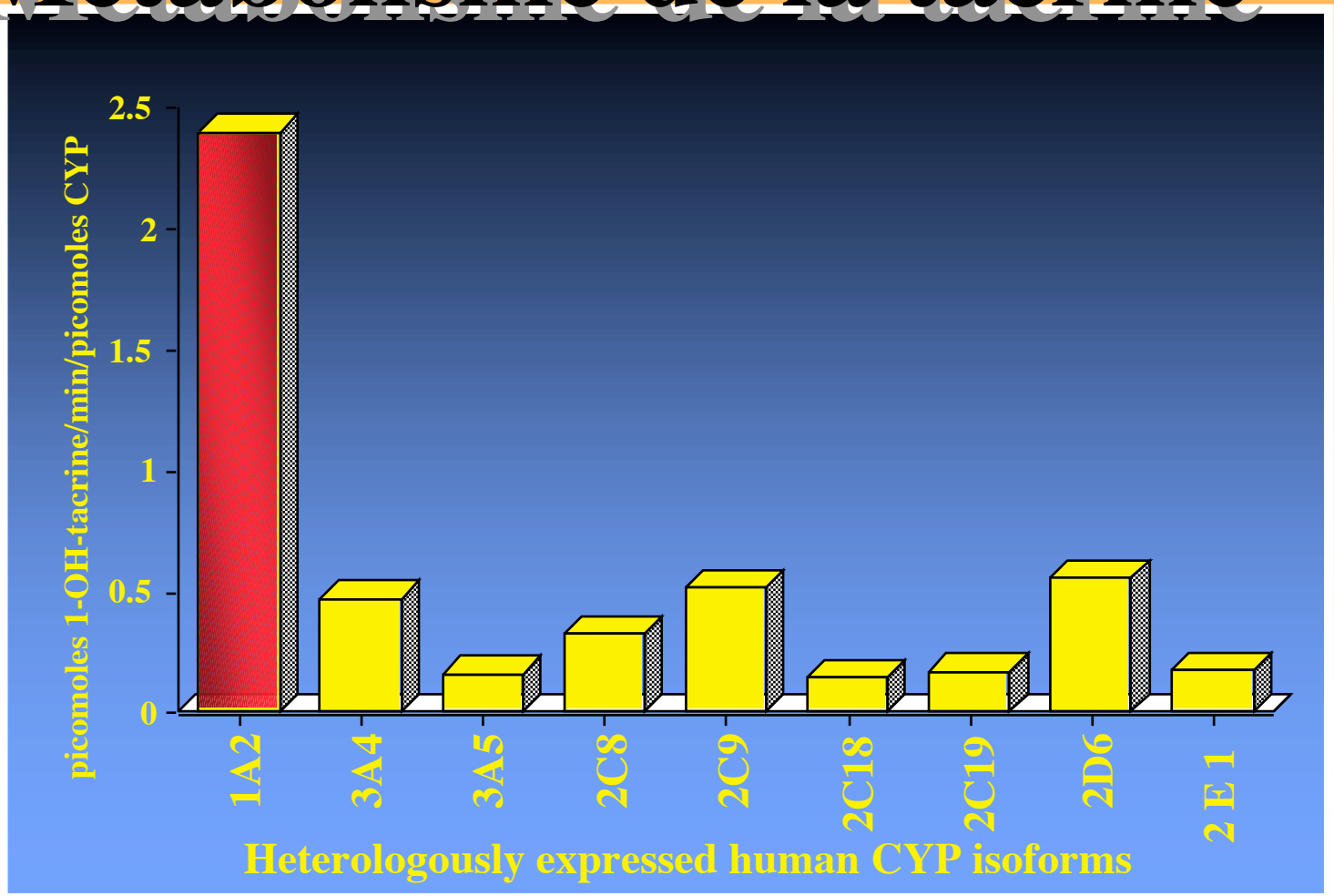


L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

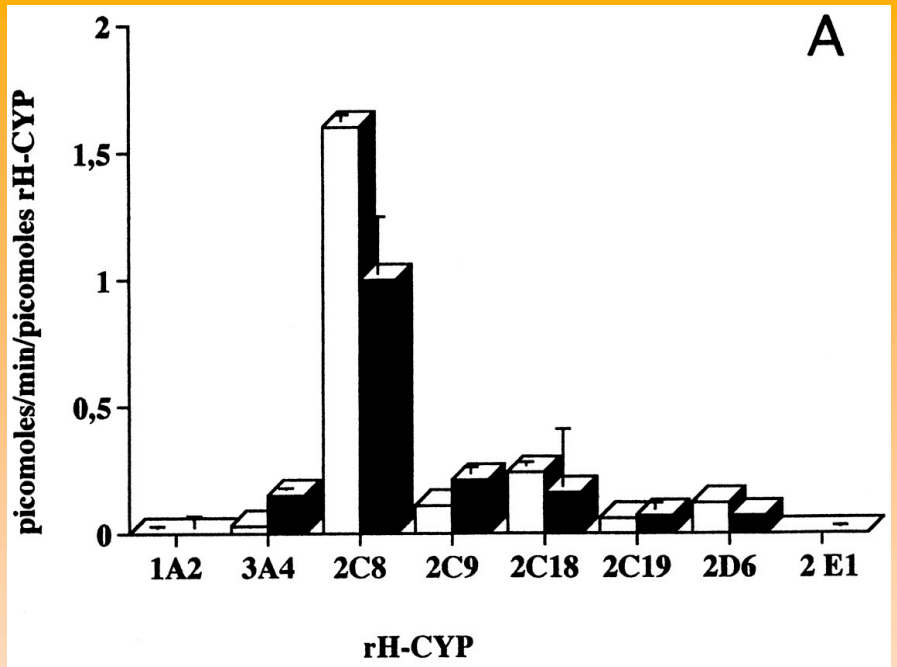
Immunoinhibition de l'Activité Erythromycine Déméthylase



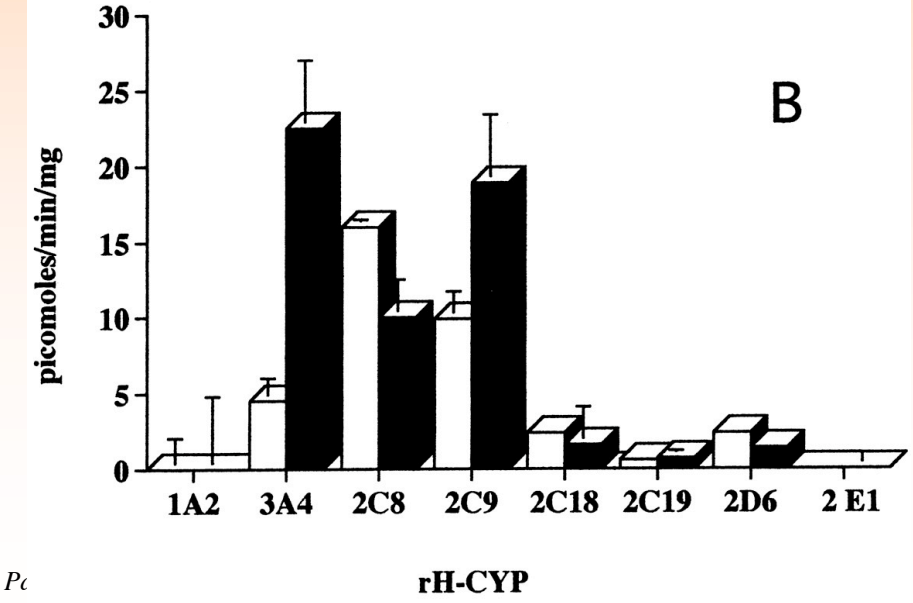
Métabolisme de la tacrine



Pharmacogenetics 1998

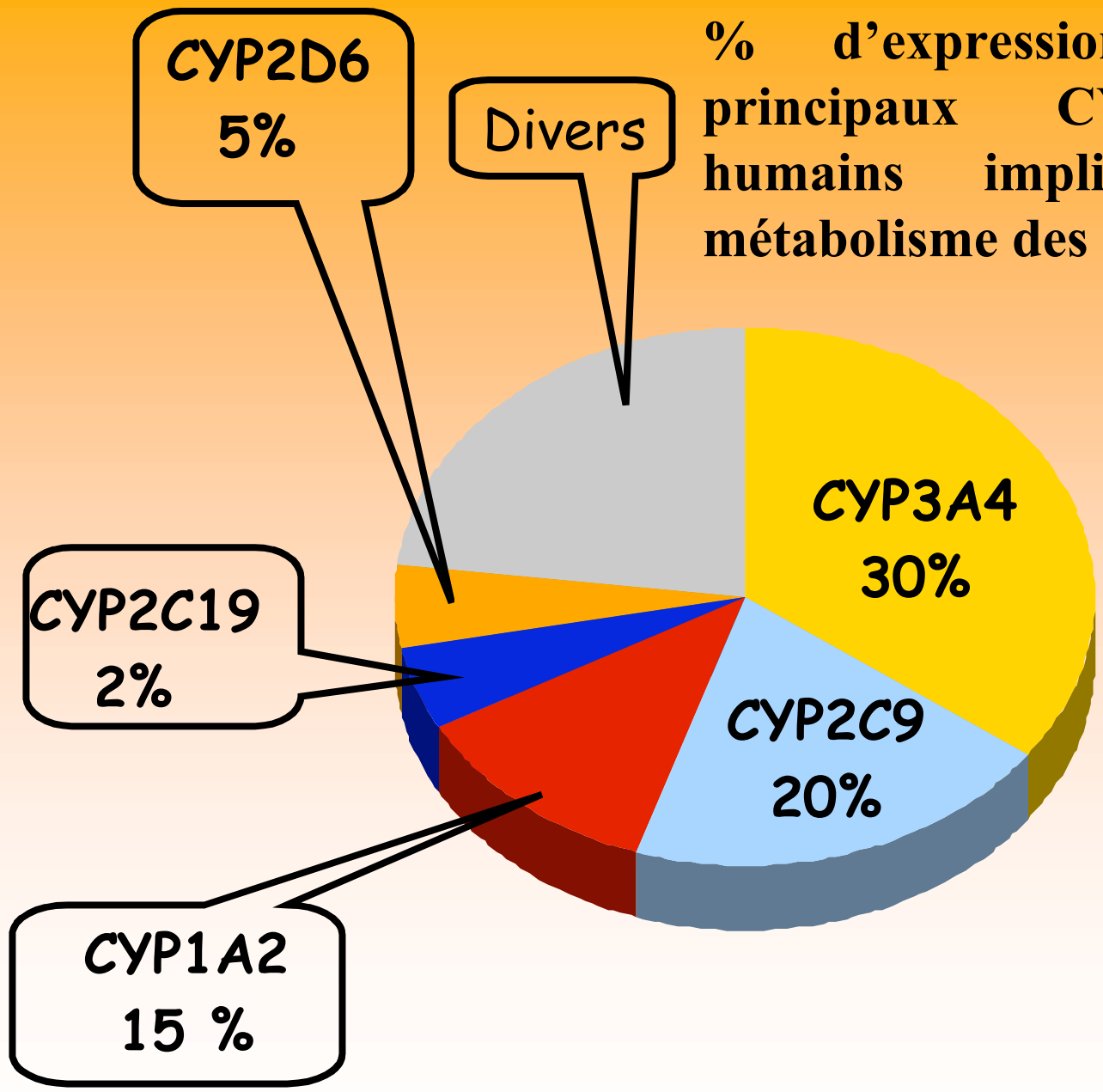


Screening « brut »
Avec CYP Humains recombinants



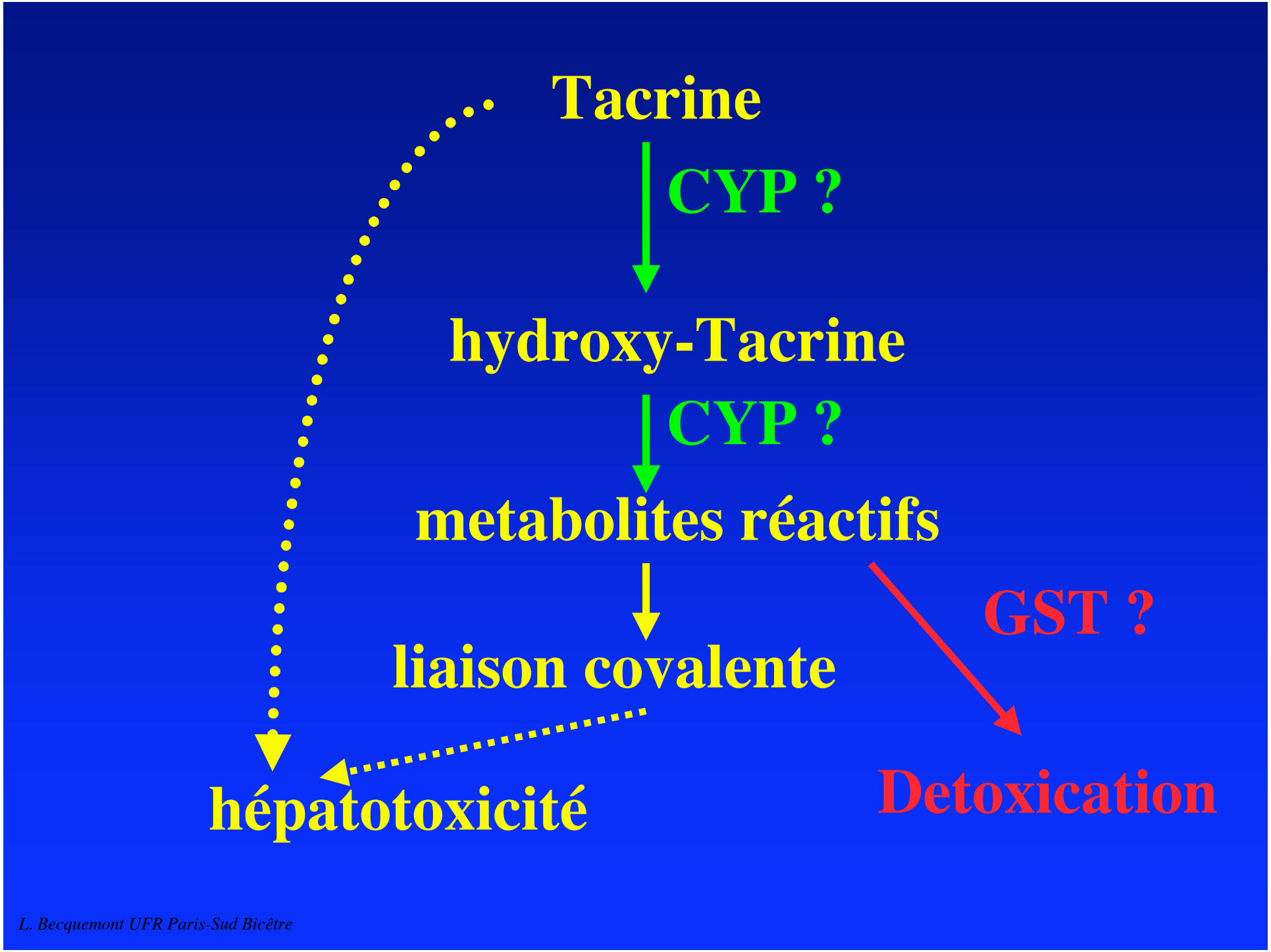
Screening corrigé en fct du niveau d'expression moyen des différents CYP humains hépatiques

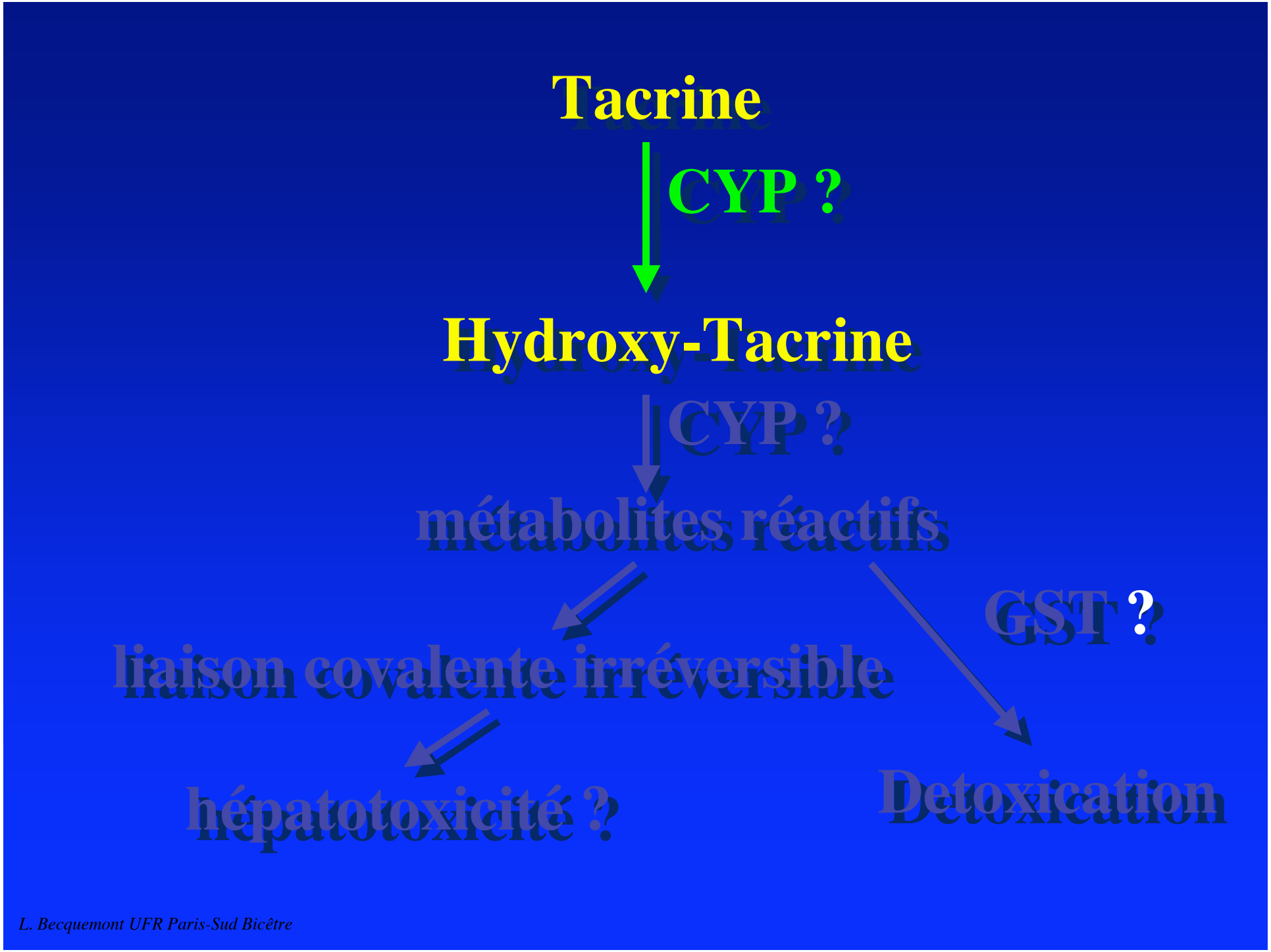
% d'expression relatifs des principaux CYP hepatiques humains impliqués dans le métabolisme des médicaments



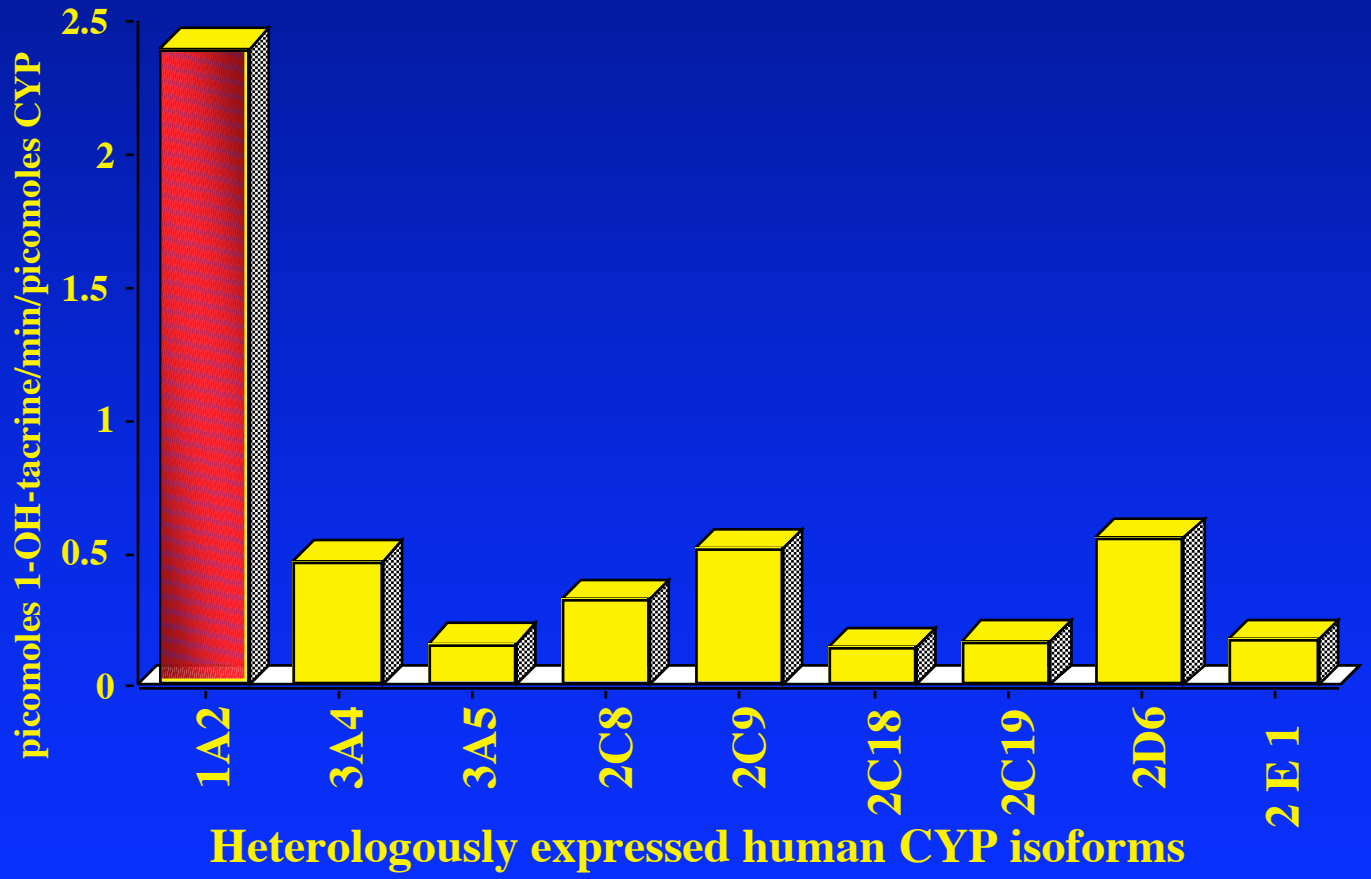
Maladie d'Alzheimer et tacrine (Cognex®)

- 4ième cause de mortalité dans les pays occidentaux
- Un seul traitement disponible : la tacrine (THA)
- **50%** des patients traités présentent une élévation des transaminases

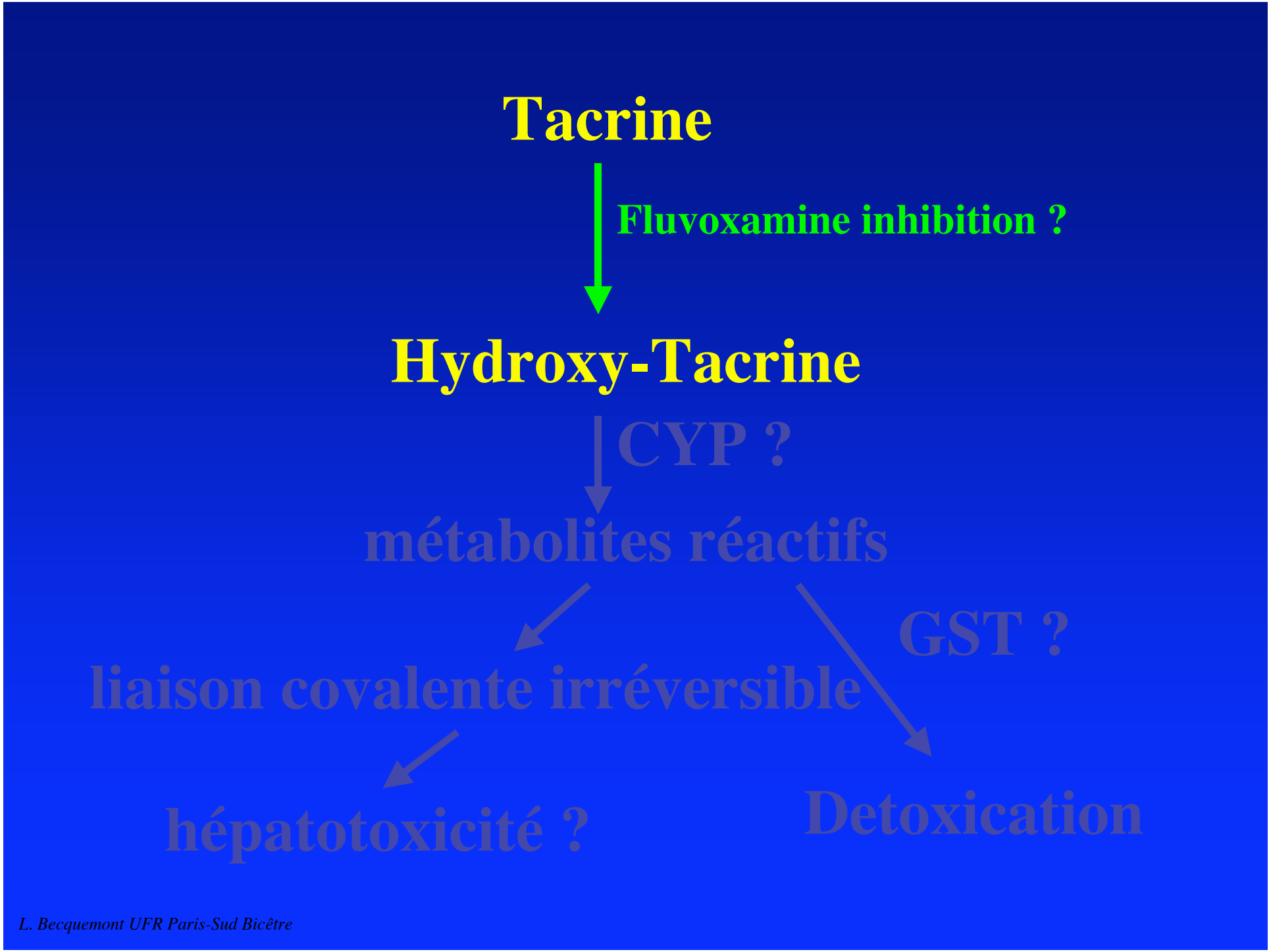

Tacrine
CYP ?
hydroxy-Tacrine
CYP ?
metabolites réactifs
GST ?
liaison covalente
hépatotoxicité
Detoxication


Tacrine
CYP ?
Hydroxy-Tacrine
CYP ?
métabolites réactifs
GST ?
liaison covalente irréversible
hépatotoxicité ?
Detoxication

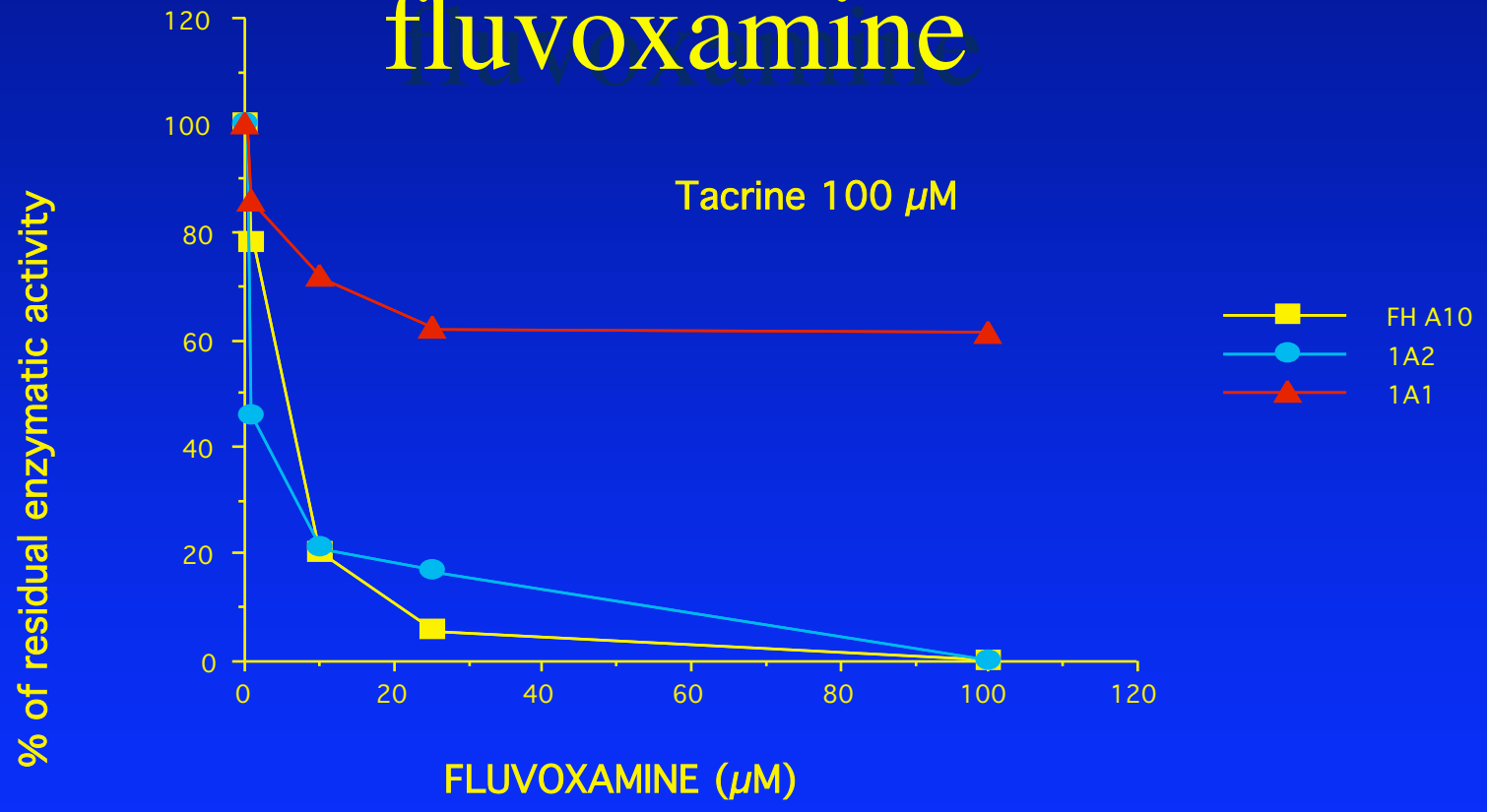
Métabolisme de la tacrine



Pharmacogenetics 1998

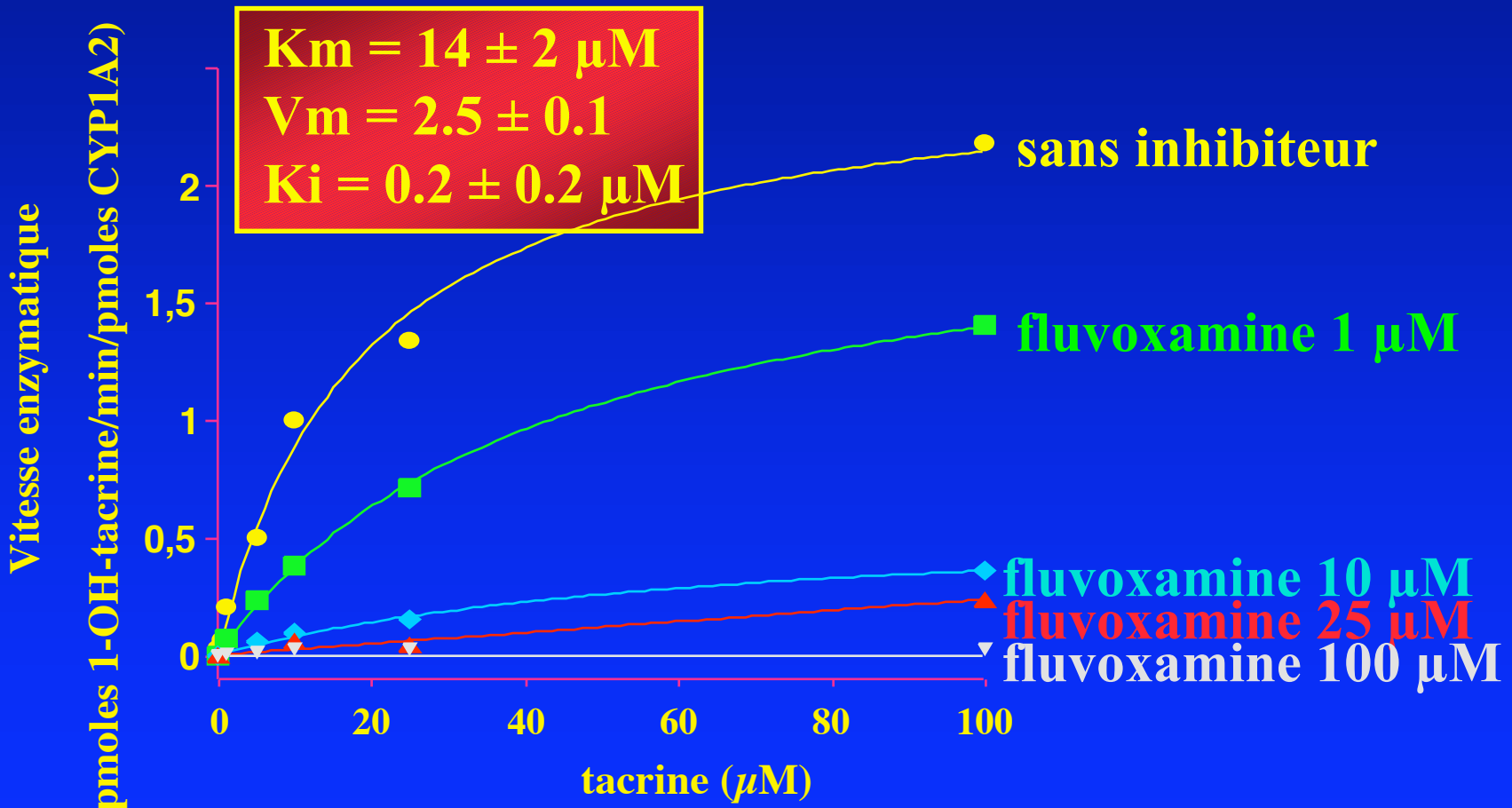

Tacrine
Fluvoxamine inhibition ?
Hydroxy-Tacrine
CYP ?
métabolites réactifs
GST ?
liaison covalente irréversible
hépatotoxicité ?
Detoxication

Inhibition du métabolisme in vitro de la tacrine par la fluvoxamine



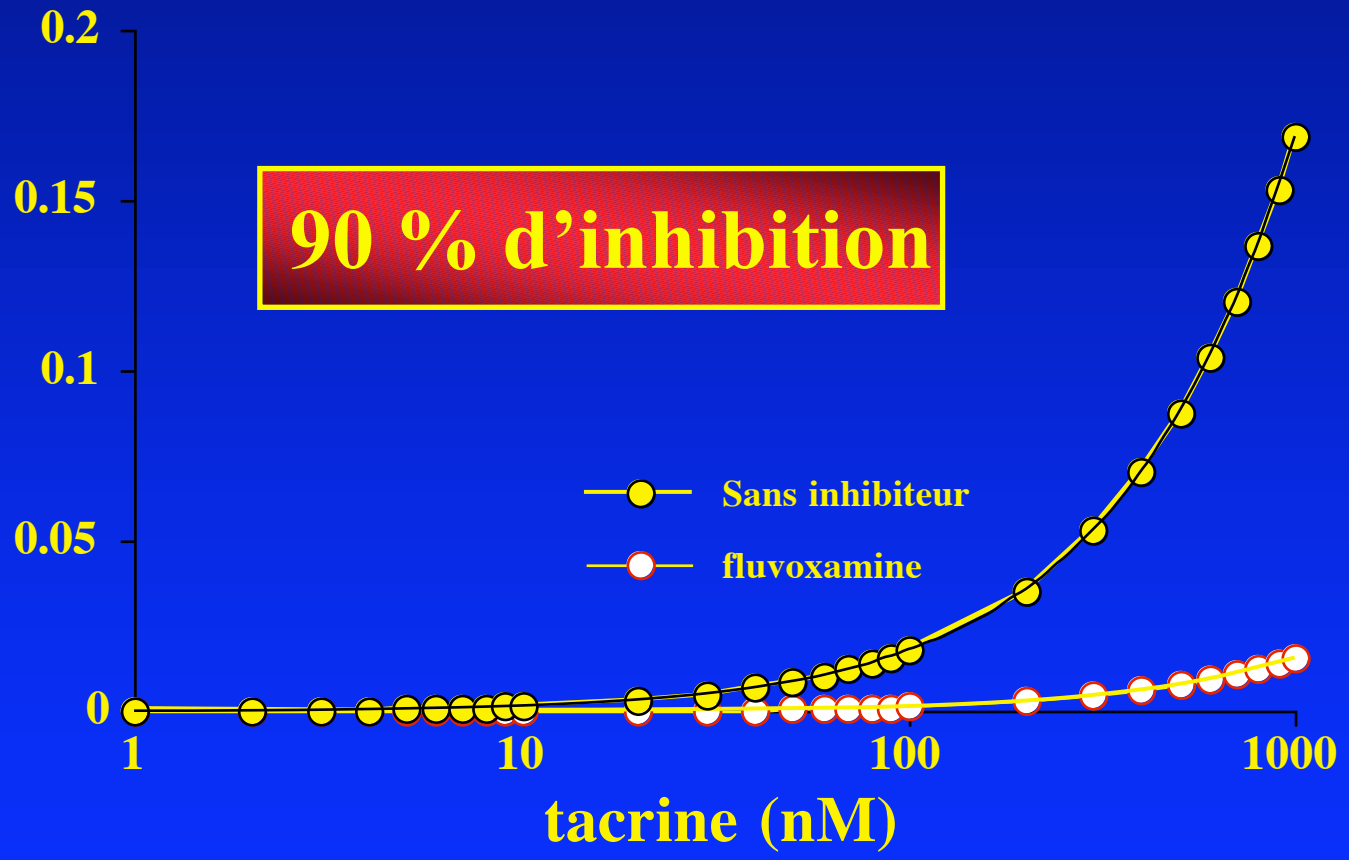
Fund. Clin. Pharmacol. 1996

Inhibition du métabolisme in vitro de la tacrine par la fluvoxamine



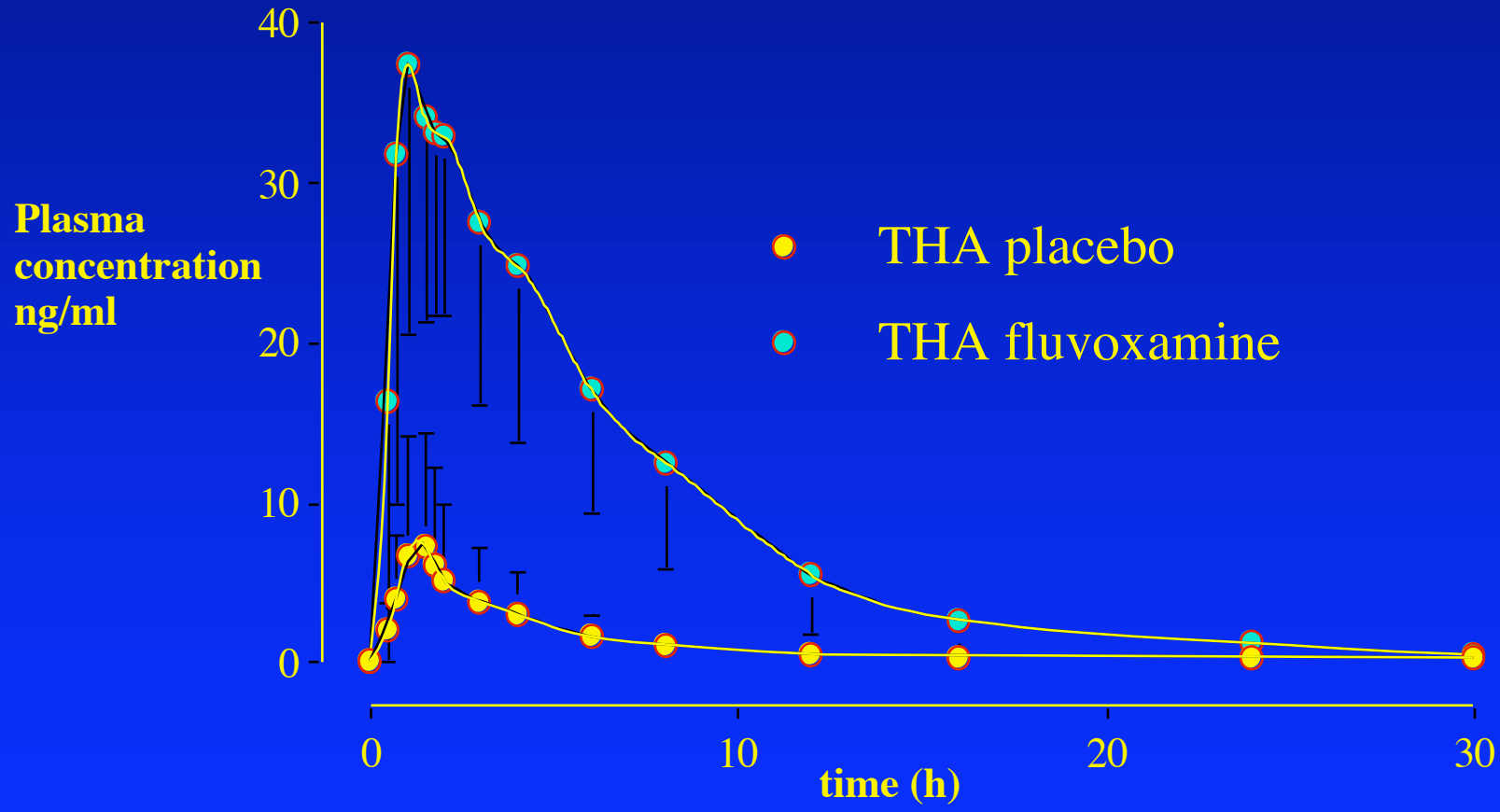
Pharmacogenetics 1998

Quantification de l'interaction tacrine - fluvoxamine



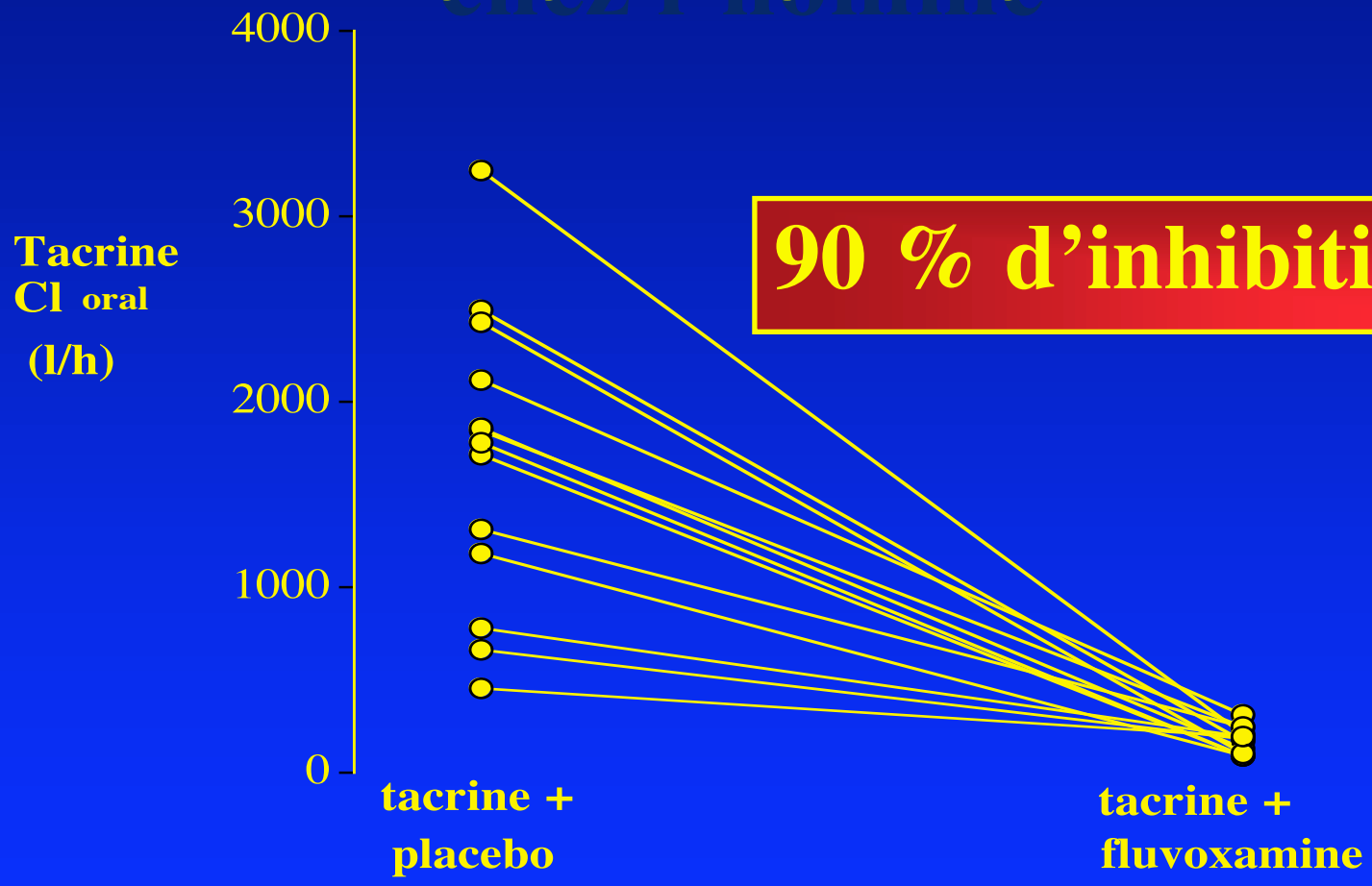
Pharmacogenetics 1998

Interaction tacrine-fluvoxamine chez l'homme



Clin. Pharmacol. Ther. 1997

Interaction tacrine-fluvoxamine chez l'homme



Clin. Pharmacol. Ther. 1997

Interaction proguanil - oméprazole

Proguanil (Paludrine®)

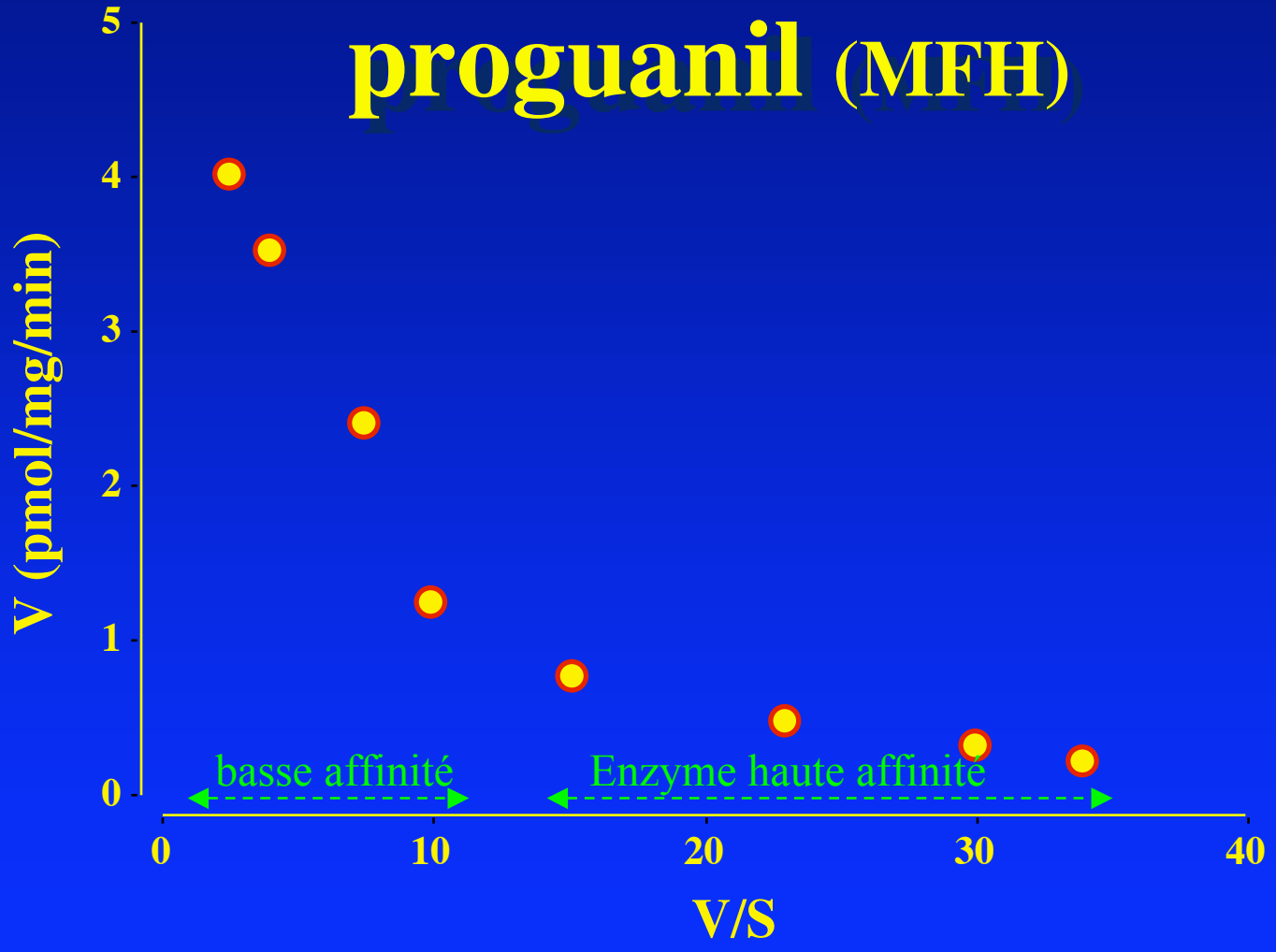
- Prophylaxie des accès palustres
- prodrogue inactive, métabolite actif

proguanil

↓ **CYP3A4 ? CYP2C19 ?**

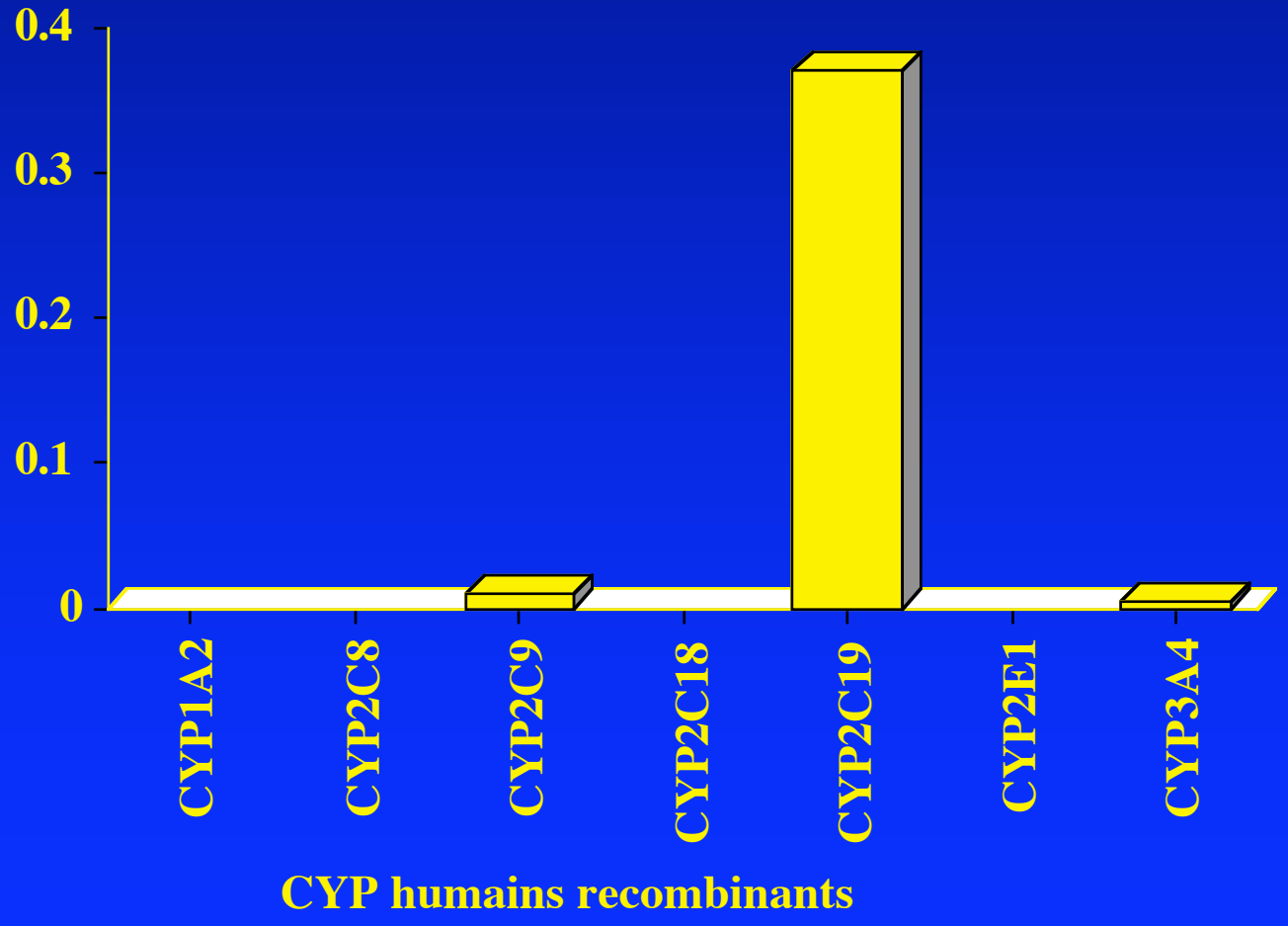
cycloguanil

Métabolisme in vitro du proguanil (MFH)

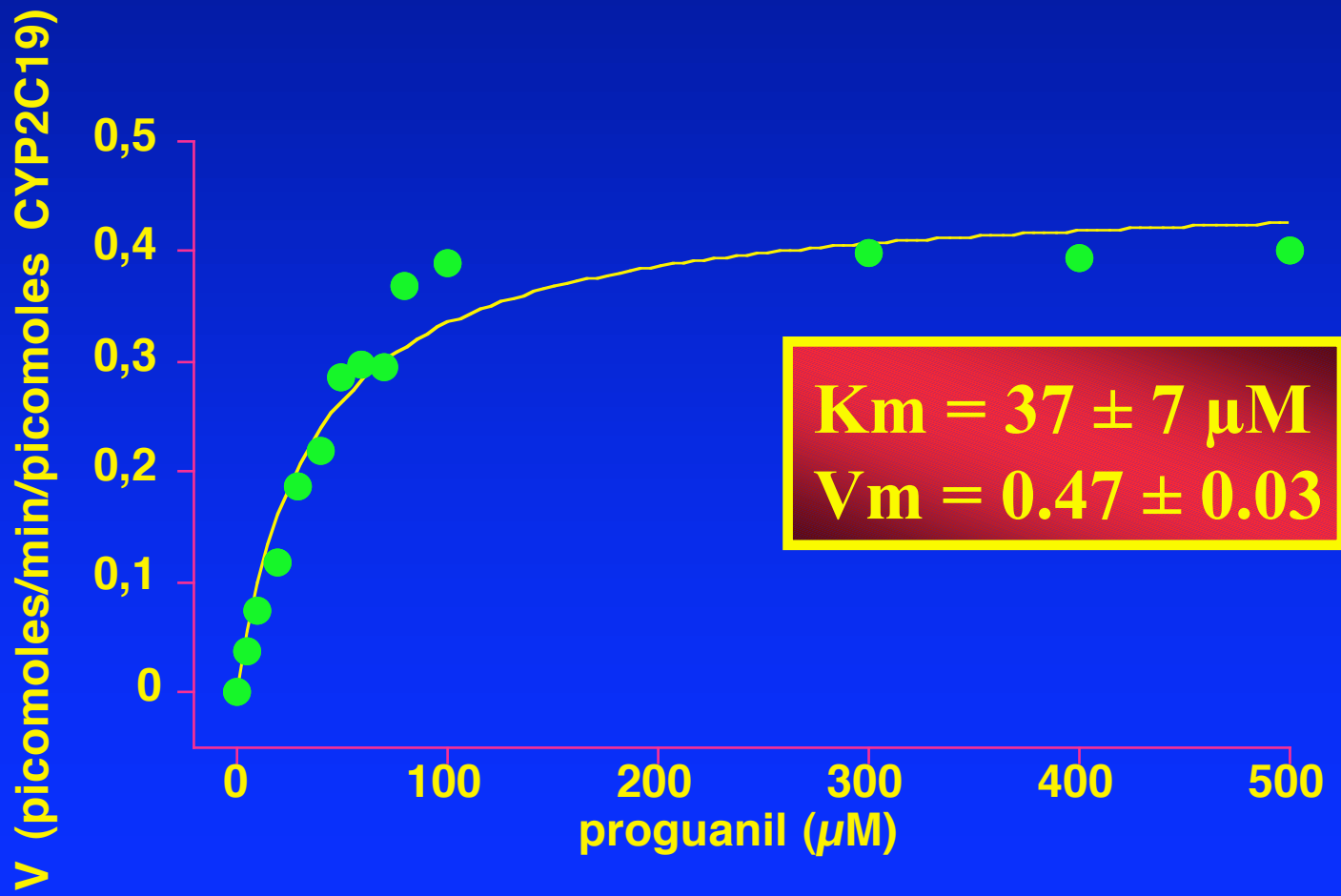


J. Pharm. Exp. Therap 1997

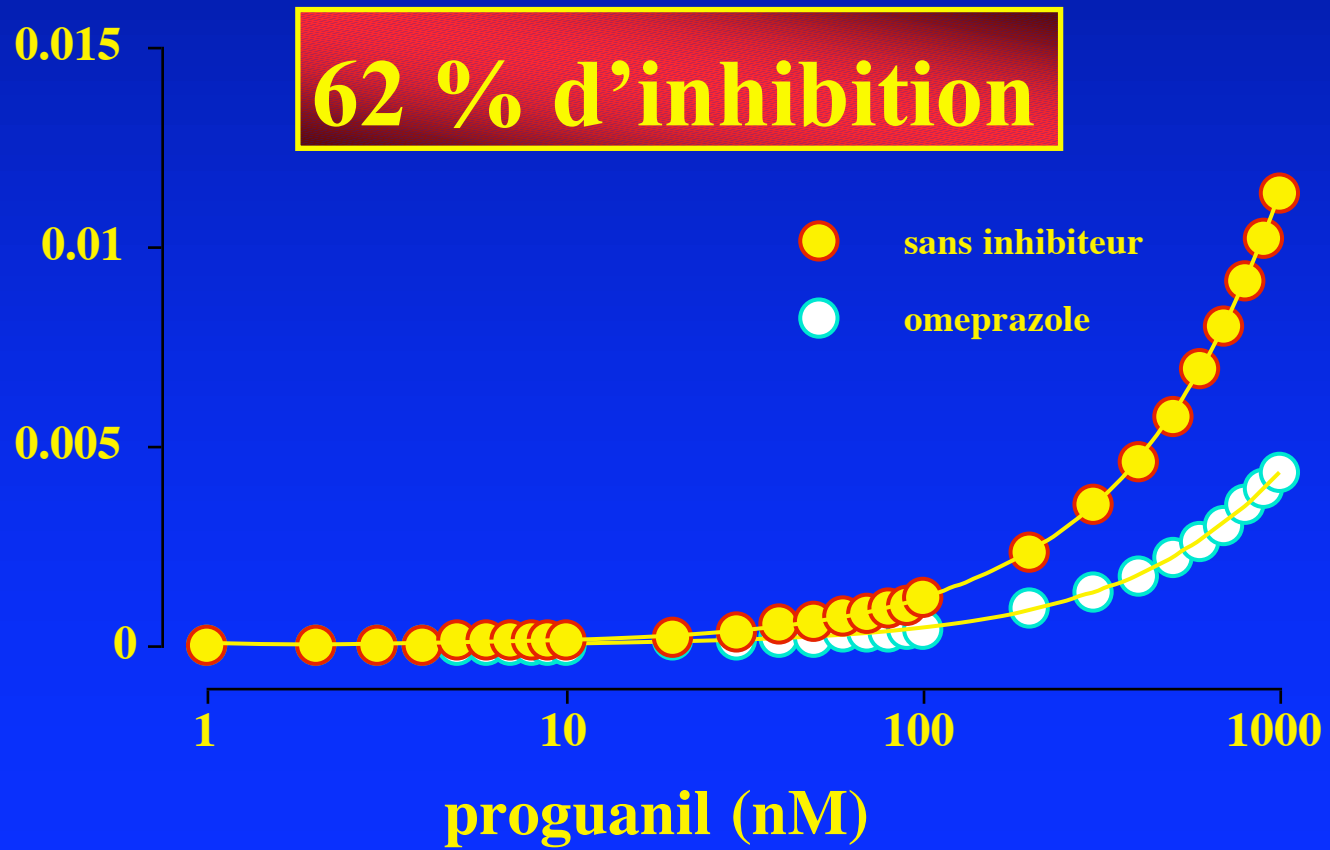
Métabolisme in vitro du proguanil (CYP recombinants)



Métabolisme in vitro du proguanil (CYP2C19 recombinant)

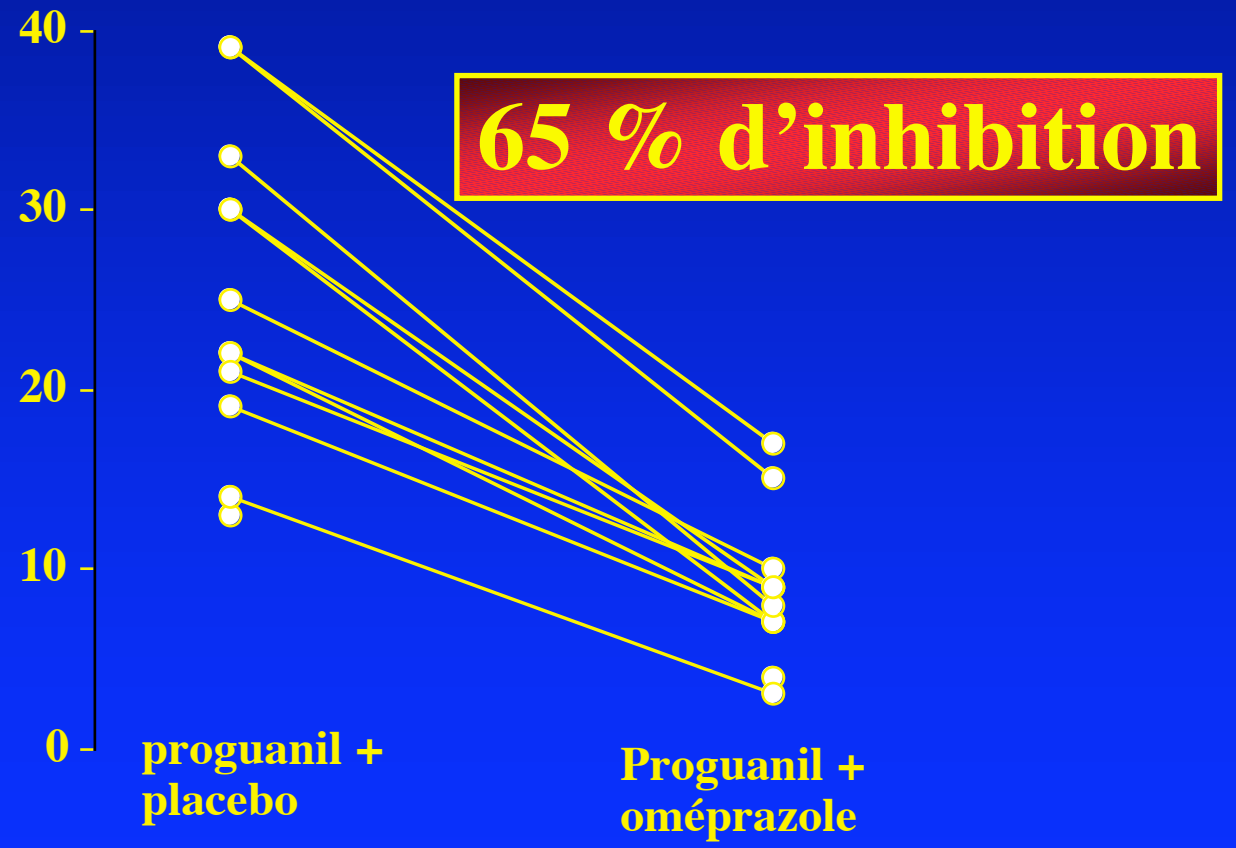


Quantification de l'interaction proguanil - omeprazole



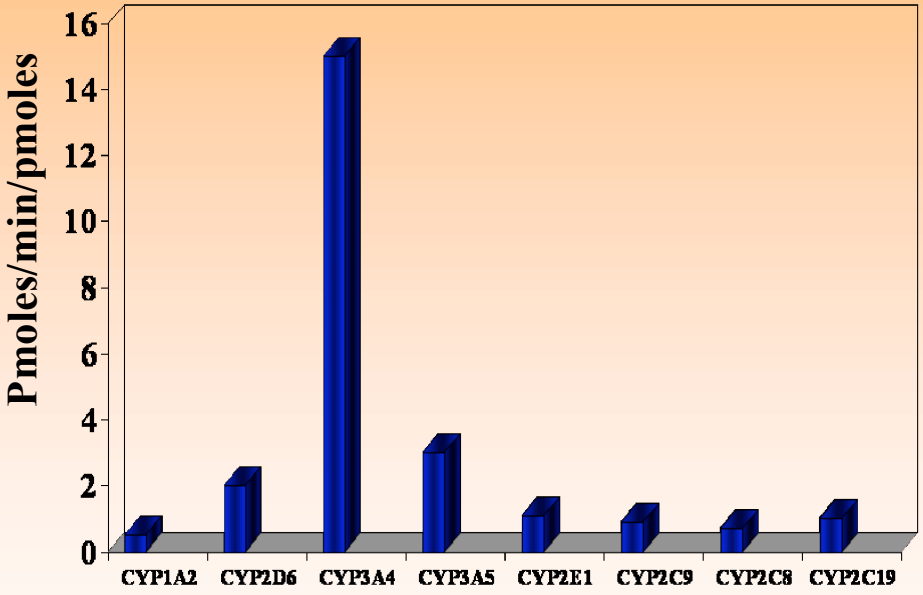
L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

Interaction proguanil-oméprazole chez l'homme

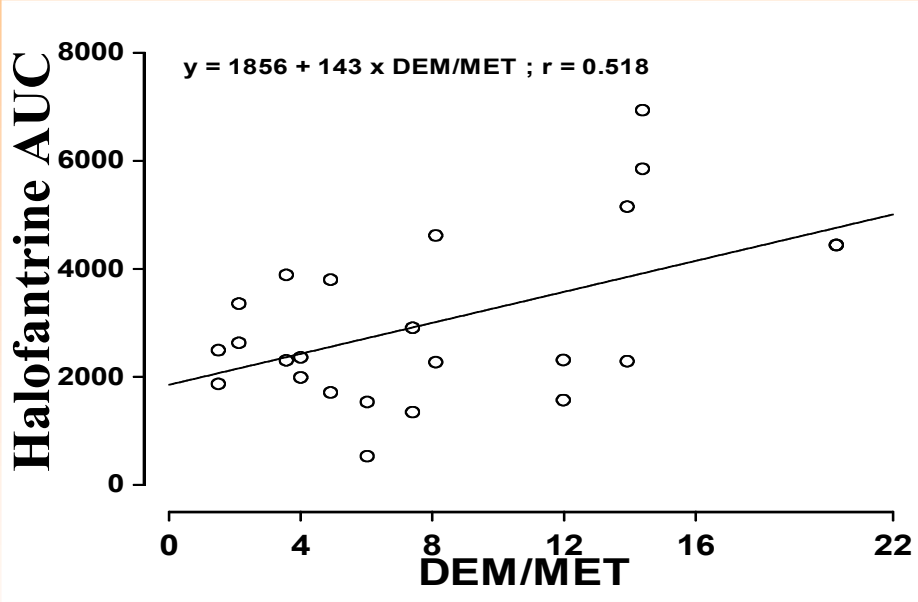


Metabolism of Halofantrine into N-debutyl-Halofantrine

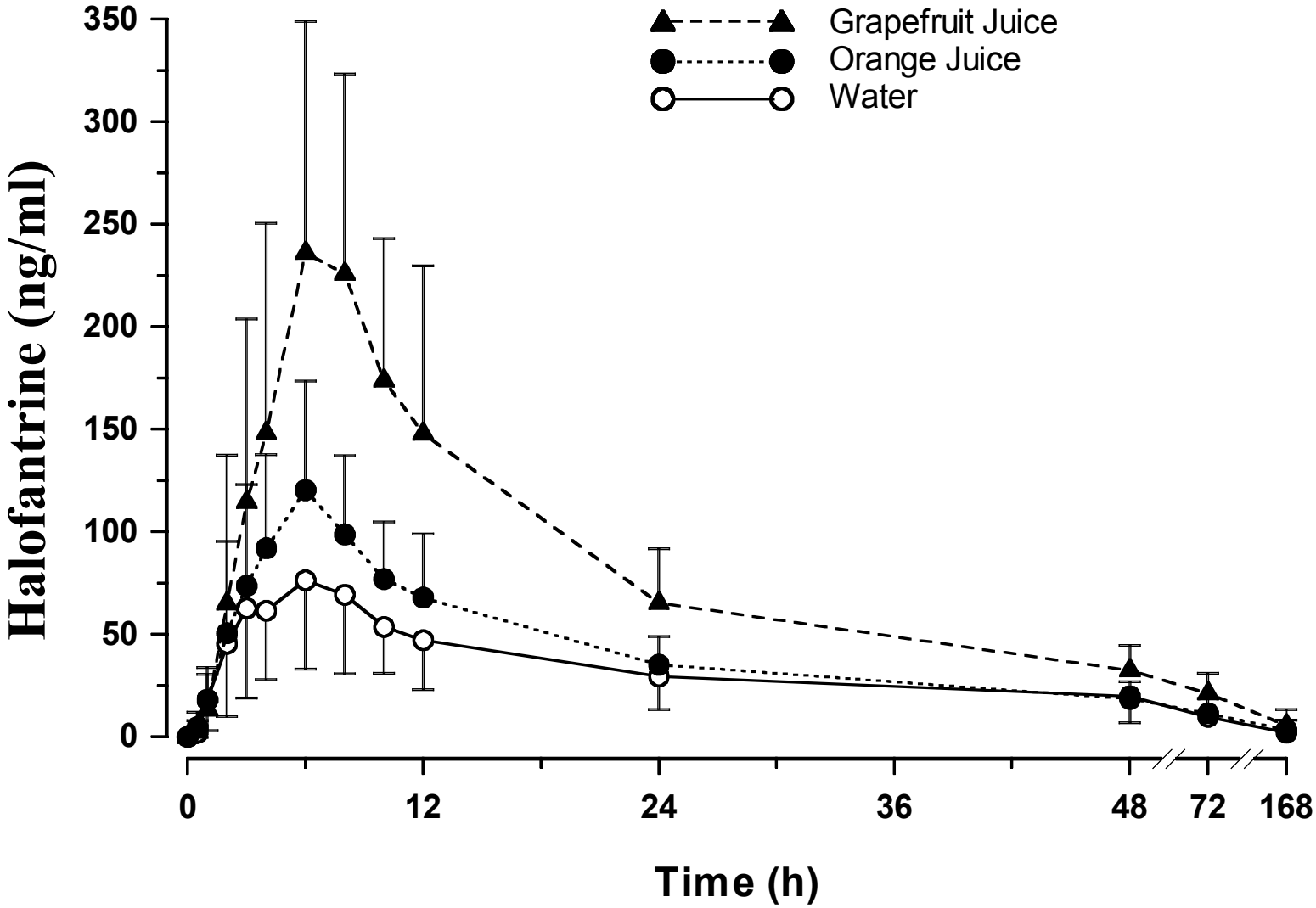
In vitro

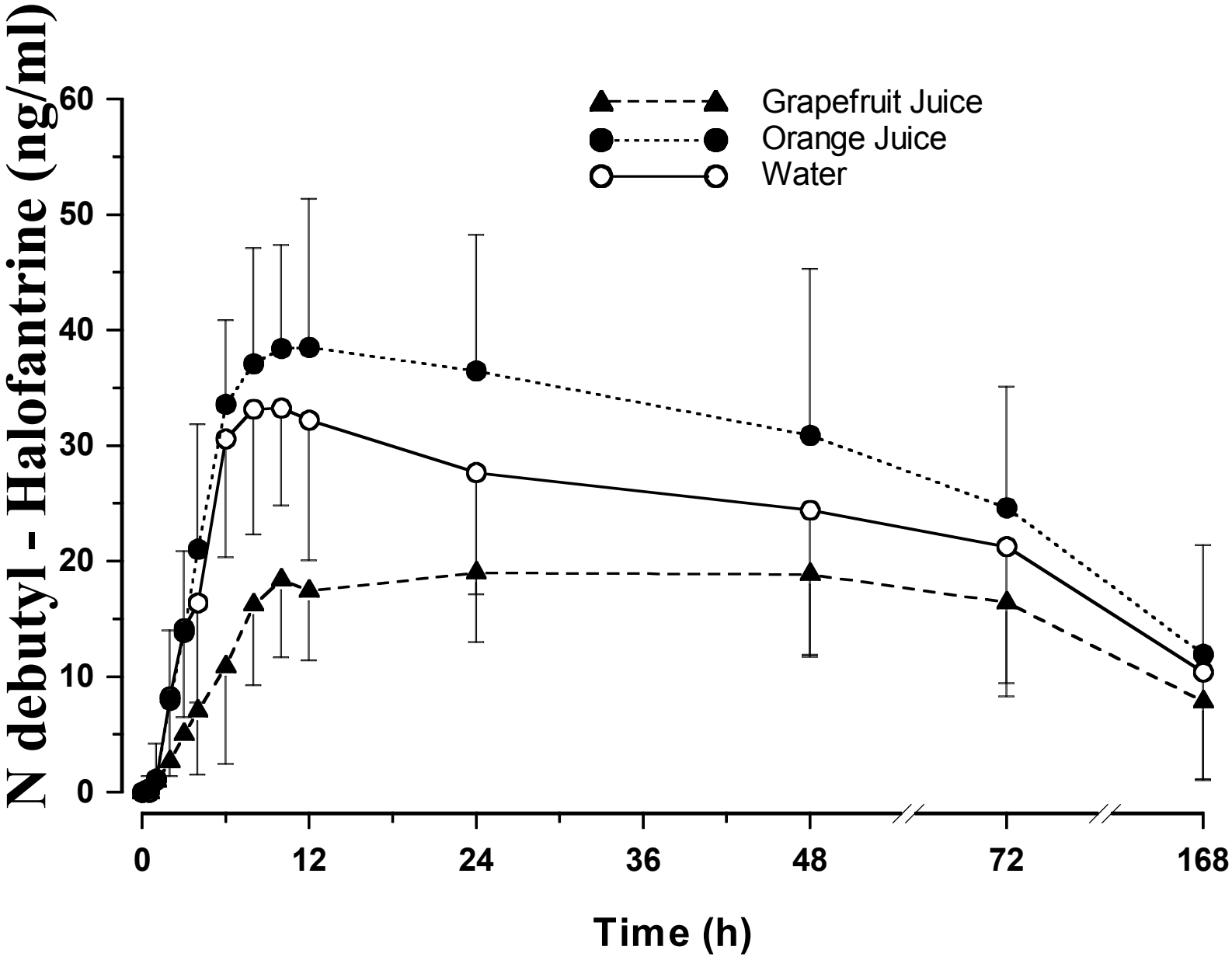


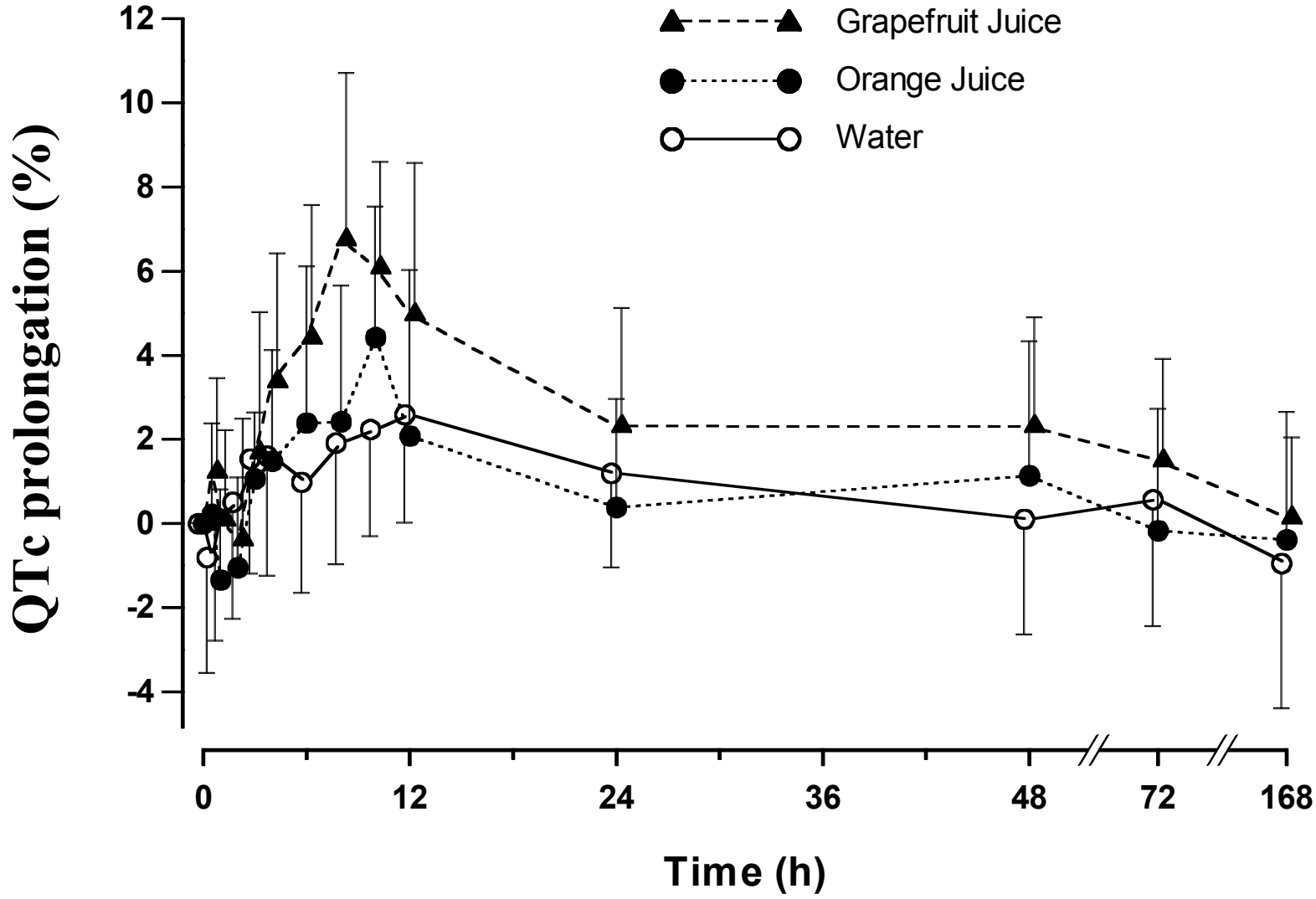
In vivo

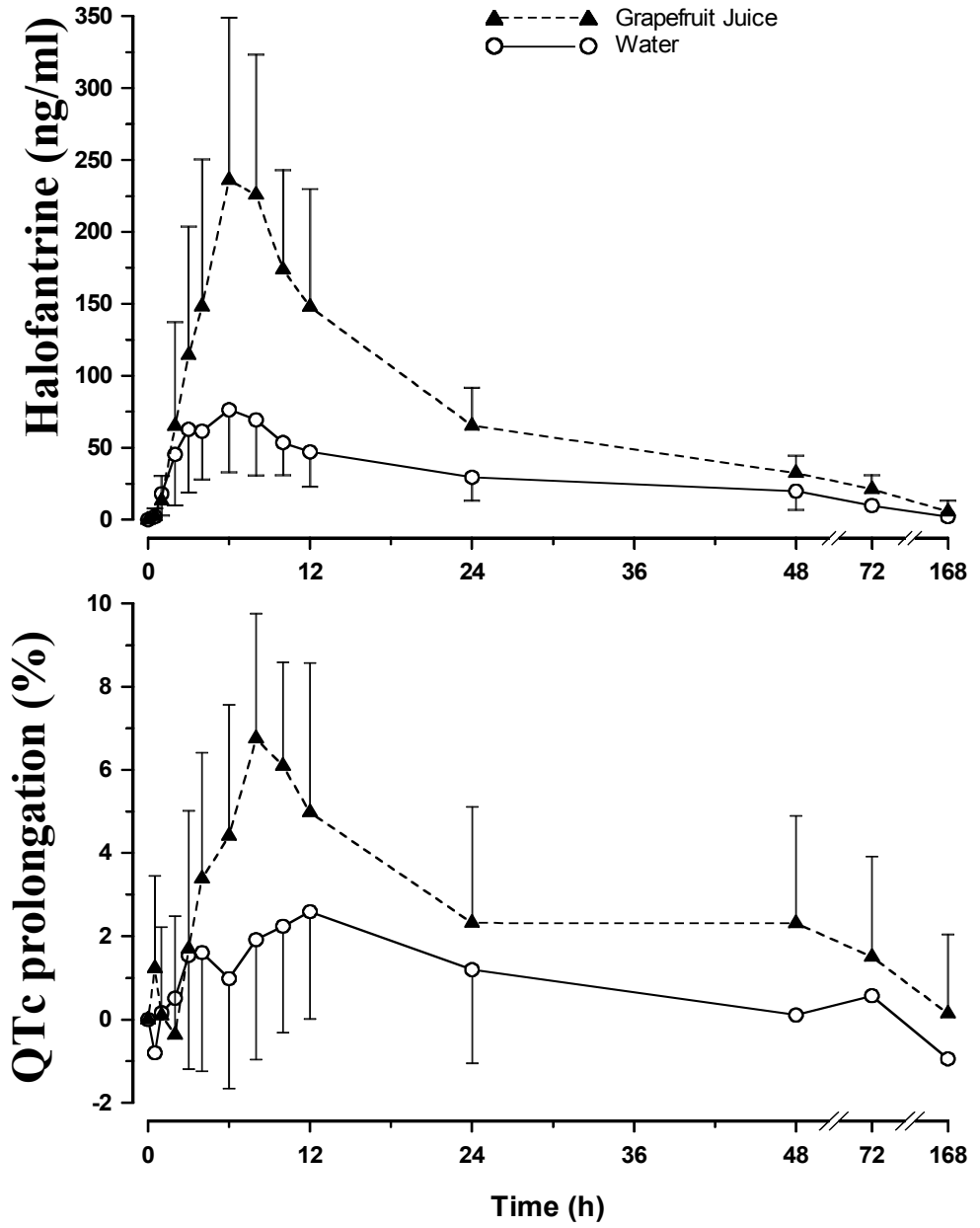


Baune J.Pharm. Pharmacol. 1999


Grapefruit Juice
Orange Juice
Water
Halofantrine (ng/ml)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
12
24
36
48
72
168
Time (h)

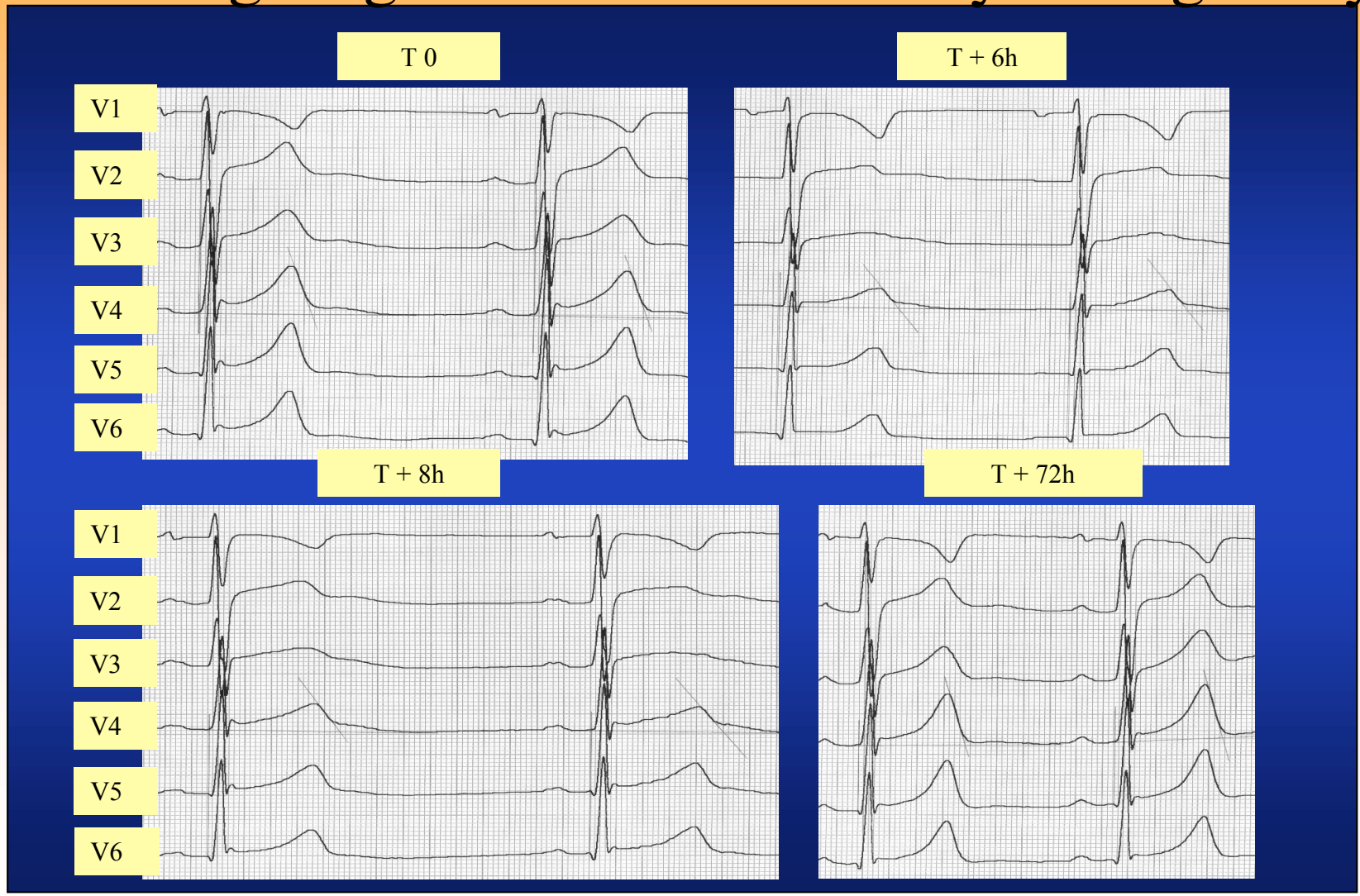

N debutyl - Halofantrine (ng/ml)
60
50
40
30
20
10
0
0
12
24
36
48
72
168
Time (h)
Grapefruit Juice
Orange Juice
Water


Grapefruit Juice
Orange Juice
Water
QTc prolongation (%)
12
10
8
6
4
2
0
-2
-4
0
12
24
36
48
72
168
Time (h)


Grapefruit Juice
Water
Halofantrine (ng/ml)
350
300
250
200
150
100
50
0
0
12
24
36
48
72
168
QTc prolongation (%)
10
8
6
4
2
0
-2
0
12
24
36
48
72
168
Time (h)

Halofantrine + Grapefruit Juice

500 mg single dose 250 ml/day during 3 days



L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

Interaction Halofantrine-tetracycline

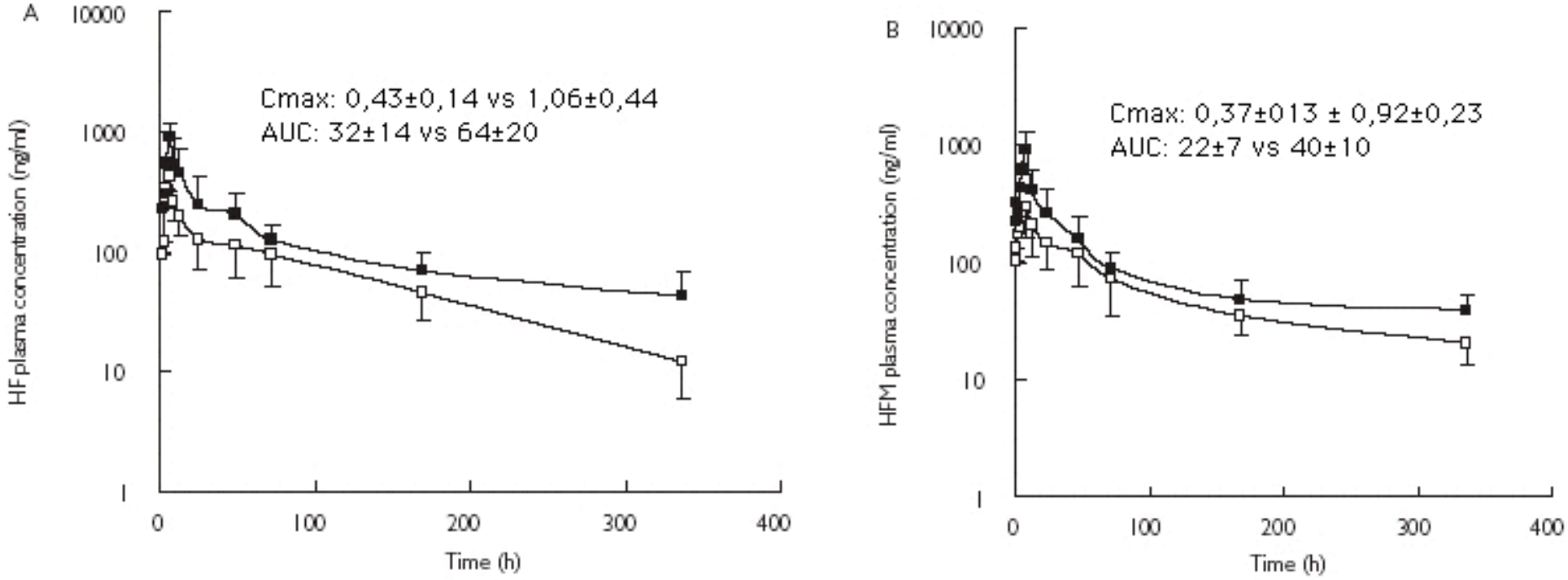
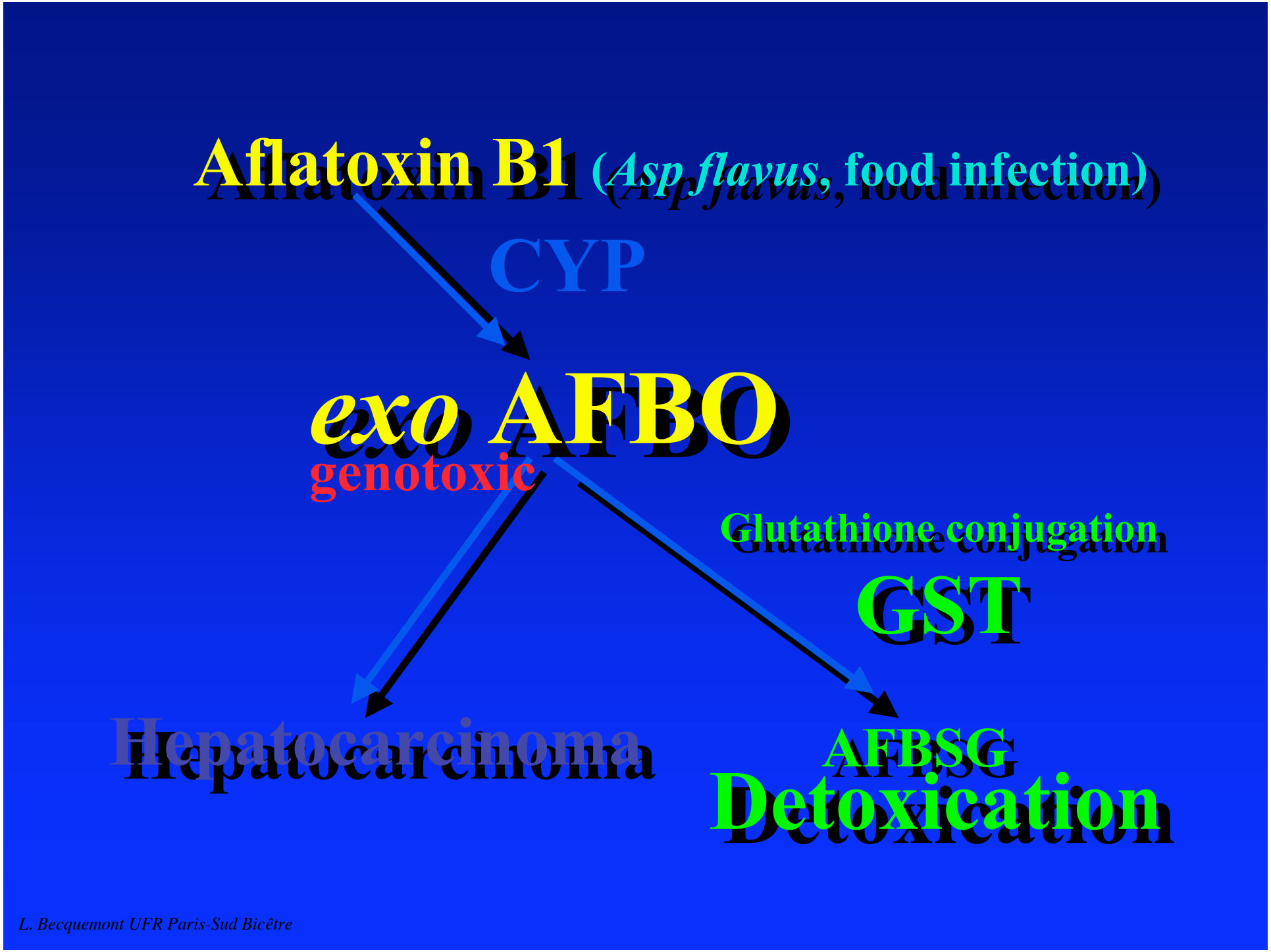


Figure 1

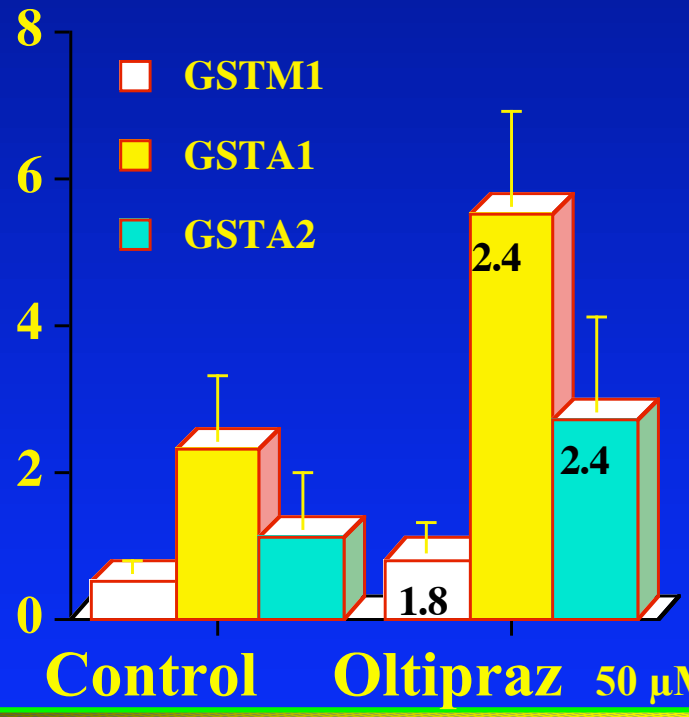
Mean (± SD) plasma concentration *vs* time profiles for halofantrine (A) HF alone (□), HF with TCN (■); and HFM (B) HFM (without TCN) (□), HFM (TCN presence) (■); following oral administration of single doses of 500 mg of halofantrine HCl alone, and with tetracycline (TCN, 500 mg 12 hourly for 7 days), to eight subjects

Bassi et al BJCP 2004

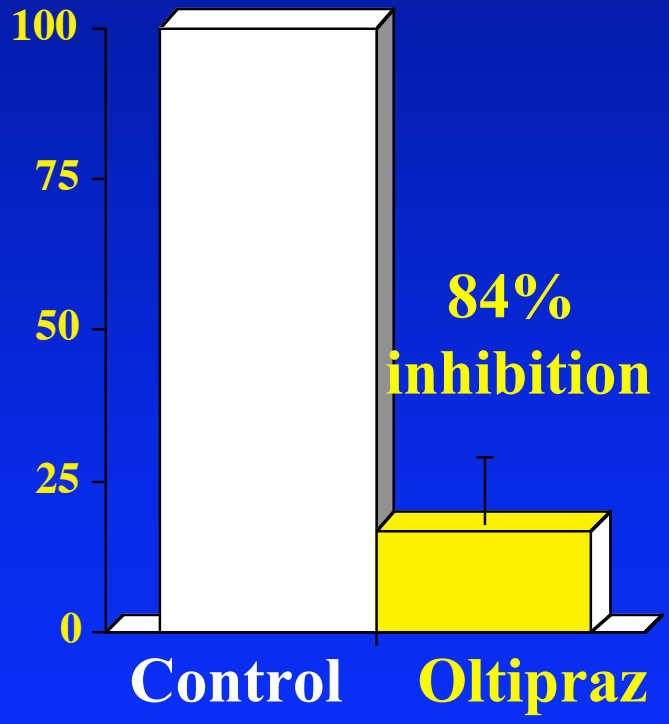

Aflatoxin B1 (*Asp flavus*, food infection)
CYP
exo AFBO
genotoxic
Glutathione conjugation
GST
Hepatocarcinoma
AFBSG
Detoxication


Aflatoxin B1 (*Asp flavus*, food infection)
CYP
exo AFBO
genotoxic
Oltipraz
GST inducer
+
Glutathione conjugation
GST
AFBSG
Detoxication
Hepatocarcinoma

Oltipraz - Aflatoxin B1 detoxication

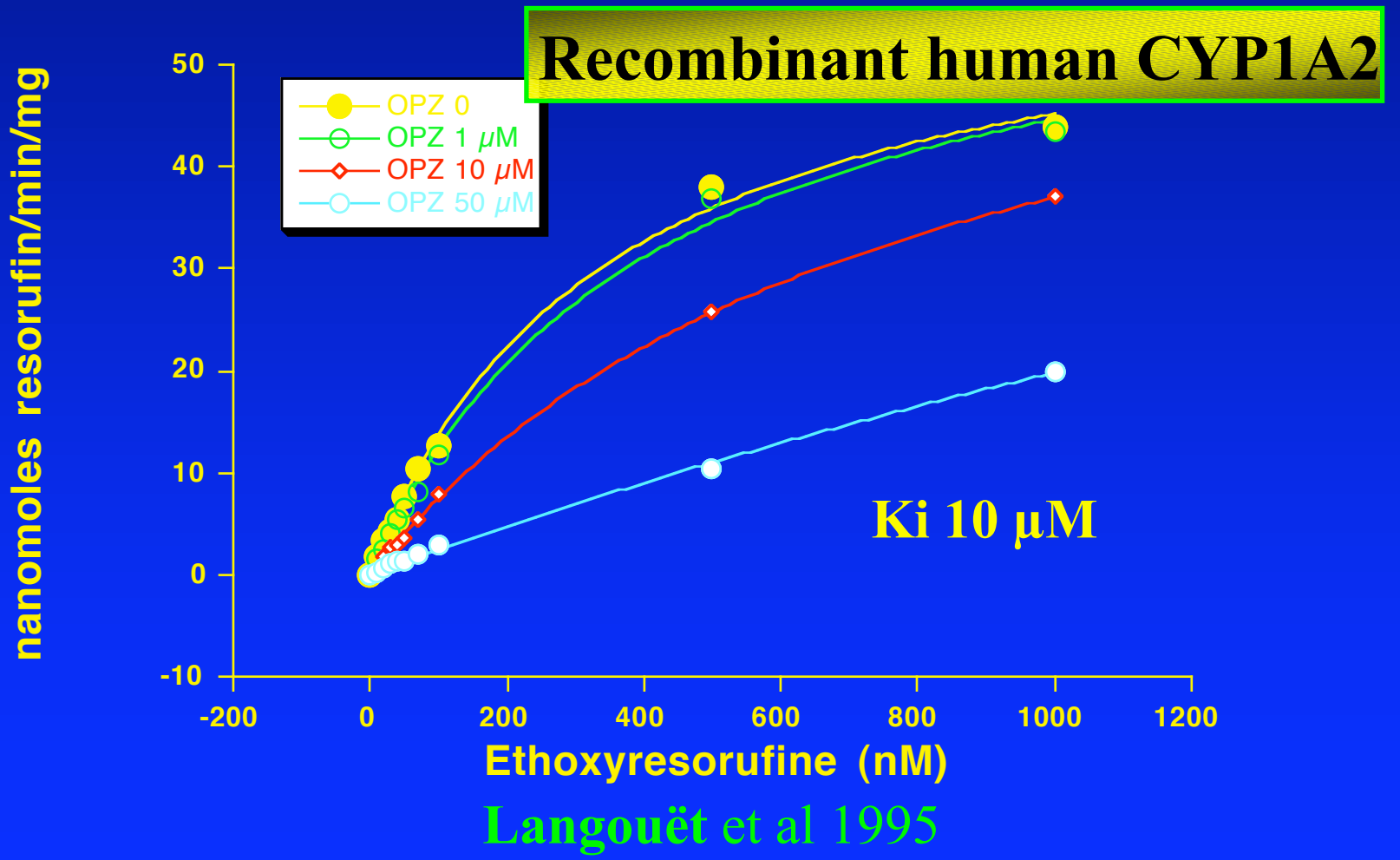


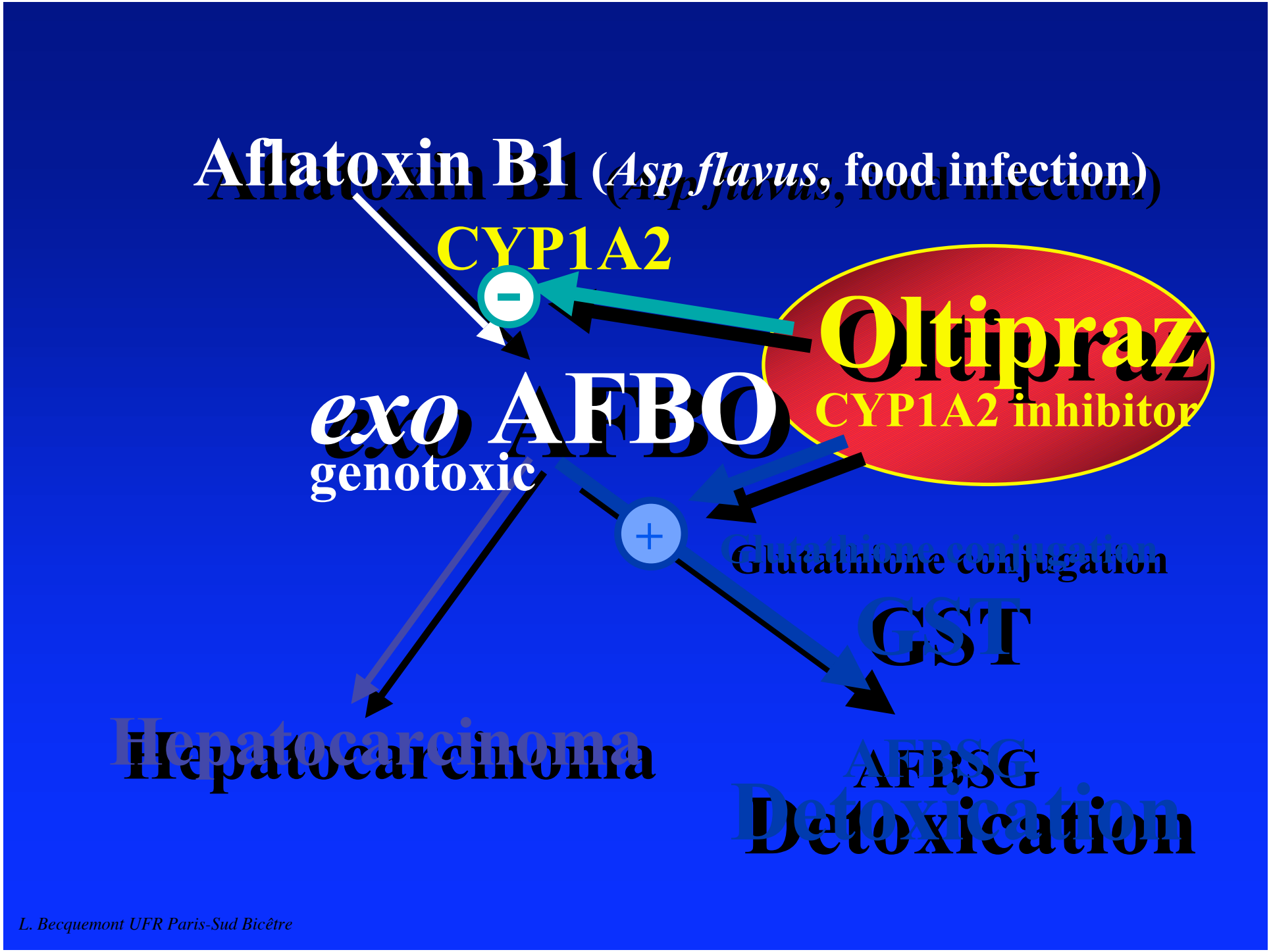
GST induction in primary human hepatocyte cell culture



Langouët et al 1995

Oltipraz - CYP1A2 inhibition




Aflatoxin B1 (*Asp flavus*, food infection)
CYP1A2
Oltipraz
CYP1A2 inhibitor
exo AFBO
genotoxic
Glutathione conjugation
GST
Hepatocarcinoma
AFBSG
Detoxication

Effects of clarithromycin on the metabolism of omeprazole in relation to *CYP2C19* genotype status in humans

Contact : marie-France.dauby@bct.ap-hop-paris.fr

Background and purpose: A triple therapy with omeprazole, amoxicillin (INN, amoxicilline), and clarithromycin is widely used for the eradication of *Helicobacter pylori*. Omeprazole and clarithromycin are metabolized by CYP2C19 and CYP3A4. This study aimed to elucidate whether clarithromycin affects the metabolism of omeprazole.

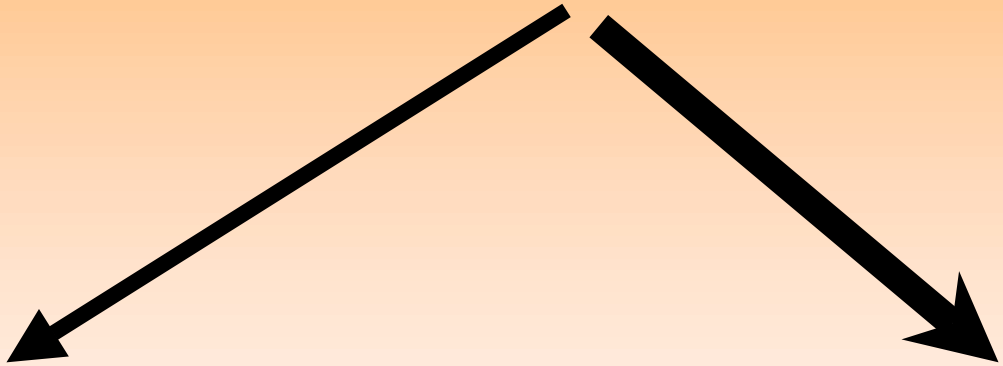
Methods: After administration of placebo or 400 mg clarithromycin twice a day for 3 days, 20 mg omeprazole and placebo or 400 mg clarithromycin were administered to 21 healthy volunteers. Plasma concentrations of omeprazole and clarithromycin and their metabolites were determined before and 1, 2, 3, 5, 7, 10, and 24 hours after dosing. CYP2C19 genotype status was determined by a polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP) method.

Results: Subjects were classified into three groups on the basis of PCR-RFLP analyses for CYP2C19: homozygous extensive metabolizer group (n = 6), heterozygous extensive metabolizer group (n = 11), and poor metabolizer group (n = 4). Mean area under the plasma concentration–time curves from 0 to 24 hours (AUC) of omeprazole in the homozygous extensive metabolizer, heterozygous extensive metabolizer, and poor metabolizer groups were significantly increased by clarithromycin from 383.9 to 813.1, from 1001.9 to 2110.4, and from 5589.7 to 13098.6 ng · h/mL, respectively. There were significant differences in the mean AUC values of clarithromycin among the three groups.

Conclusion: Clarithromycin inhibits the metabolism of omeprazole. Drug interaction between clarithromycin and omeprazole may underlie high eradication rates achieved by triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin. (Clin Pharmacol Ther 1999;66:265-74.)

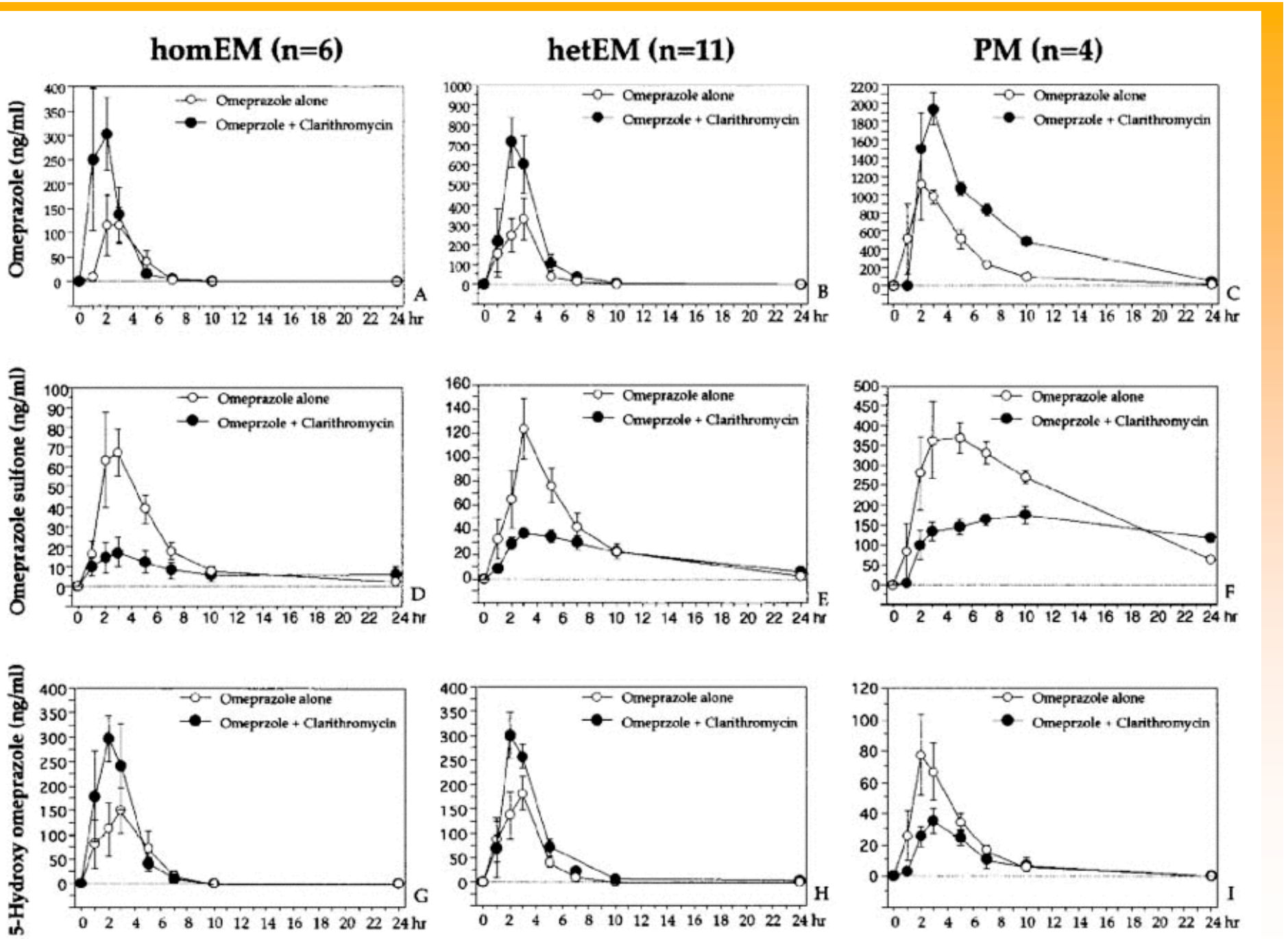
Takahisa Furuta, MD, Kyoichi Ohashi, MD, Kaoru Kobayashi, PhD,
Izumi Iida, PhD, Hideo Yoshida, PhD, Naohito Shirai, MD,
Misako Takashima, MD, Kazuhiro Kosuge, PhD, Hiroyuki Hanai, MD,
Kan Chiba, PhD, Takashi Ishizaki, MD, and Eizo Kaneko, MD *Hamamatsu, Japan*

Omeprazole (OMZ)



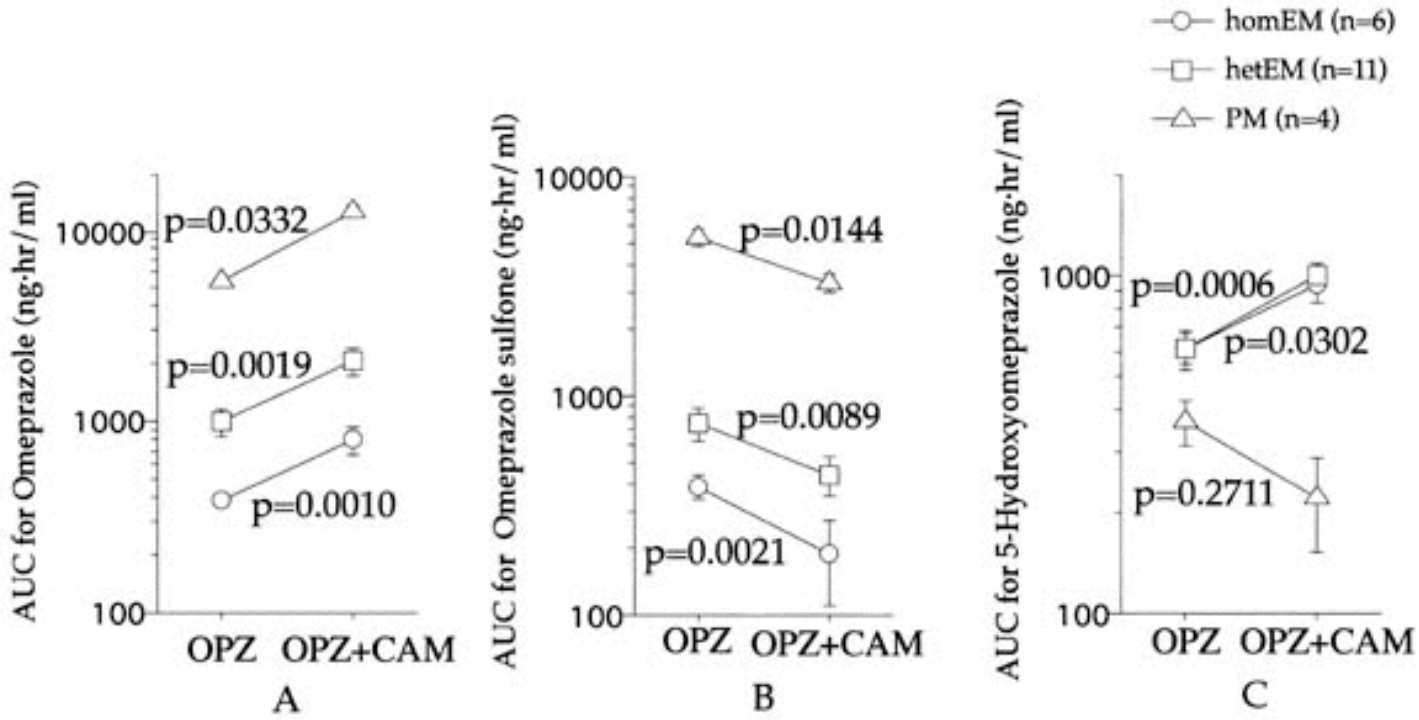
Omeprazole Sulfone
(OMZ-Sulf)

5-hydroxy-Omeprazole
(5-OH-OMZ)



L. Becquemont UFR Paris-Sud Bicêtre

Fig. 2. Effects of clarithromycin on mean area under the plasma concentration–time curves from 0 to 24 hours (AUC) for omeprazole **(A)**, omeprazole sulfone **(B)**, and 5-hydroxyomeprazole **(C)** as a function of CYP2C19 genotype status. AUC values for omeprazole were significantly increased by clarithromycin in the three different genotype groups, whereas AUC values for omeprazole sulfone were significantly decreased by clarithromycin in the three different genotype groups. AUC values for 5-hydroxyomeprazole were significantly increased by clarithromycin in the homozygous extensive metabolizer (homEM) and heterozygous extensive metabolizer (hetEM) group, whereas that in the poor metabolizer (PM) group was decreased by clarithromycin (but not significantly).



CYP2C19	AUC for omeprazole (ng · h/mL)		AUC for omeprazole sulfone (ng · h/mL)		AUC for 5-hydroxyomeprazole (ng · h/mL)	
	Omeprazole + placebo	Omeprazole + clarithromycin	Omeprazole + placebo	Omeprazole + clarithromycin	Omeprazole + placebo	Omeprazole + clarithromycin
Homozygous extensive metabolizers (n = 6)	383.9 ± 26.3	813.1 ± 141.8	385.9 ± 47.9	188.6 ± 77.6	606.4 ± 81.1	946.0 ± 105.3
Heterozygous extensive metabolizers (n = 11)	1,001.9 ± 160.3	2,110.4 ± 351.9	756.6 ± 133.6	435.3 ± 90.6	613.03 ± 62.2	1,016.8 ± 76.0
Poor metabolizers (n = 4)	5,589.7 ± 146.8	13,098.6 ± 512.7	5,245.7 ± 487.8	3,304.2 ± 342.4	370.5 ± 59.6	220.5 ± 69.5
P Values	<.0001*	<.0001†	<.0001‡	<.0001§	.1075‖	<.0001¶

AUC, Area under the plasma concentration–time curve from 0 to 24 hours.
P Values of post hoc test by Scheffe's multiple comparison test are as follows: **P* = .0298, *P* < .0001, and *P* < .0001; †*P* = .0566, *P* < .0001, and *P* < .0001; ‡*P* = .3936, *P* < .0001, and *P* < .0001; §*P* = .4422, *P* < .0001, and *P* < .0001; ‖*P* = .9975, *P* = .1929, and *P* = .1252; ¶*P* = .8446, *P* = .0007, and *P* < .0001 (homozygous extensive metabolizer versus heterozygous extensive metabolizer, homozygous extensive metabolizer versus poor metabolizer, and heterozygous extensive metabolizer versus poor metabolizer, respectively).

Fig. 3. Mean ± SE plasma concentration–time curves of clarithromycin **(A)** and 14-*(R)*-hydroxyclarithromycin **(B)** and AUC values for clarithromycin **(C)** and 14-*(R)*-hydroxyclarithromycin **(D)** in the three different genotype groups. Significant differences in plasma clarithromycin levels were observed among the three different CYP2C19 genotype groups.