

PHARMACOCINETIQUE

Cours IFSI 2014 S1

Claire-Hélène RIEGER-HENRY
Interne en Pharmacie
CH de Sélestat

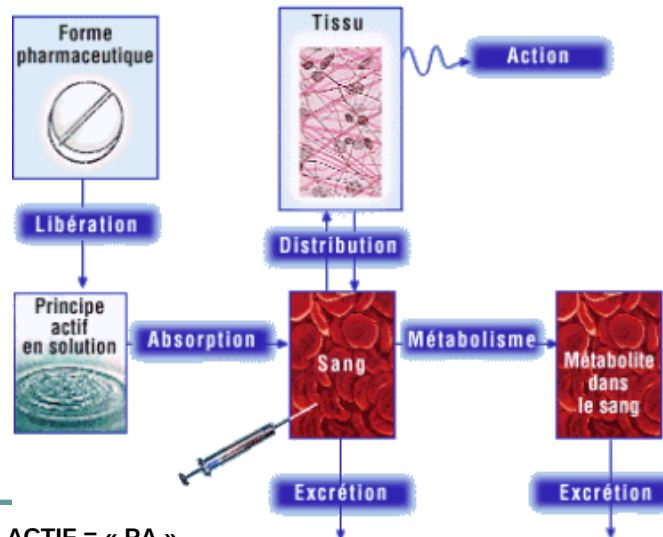
1

Introduction

- Pharmacocinétique = étude descriptive et quantitative du devenir du médicament dans l'organisme
- 4 étapes (A-D-M-E)
 - **A**bsorption : passage dans la circulation générale
 - Du site d'administration au sang artériel
 - **D**istribution : diffusion dans l'organisme
 - Du sang aux tissus
 - **M**étabolisation : biotransformation du produit
 - Métabolites actifs / inactifs
 - **E**limination : excrétion rénale / biliaire

2

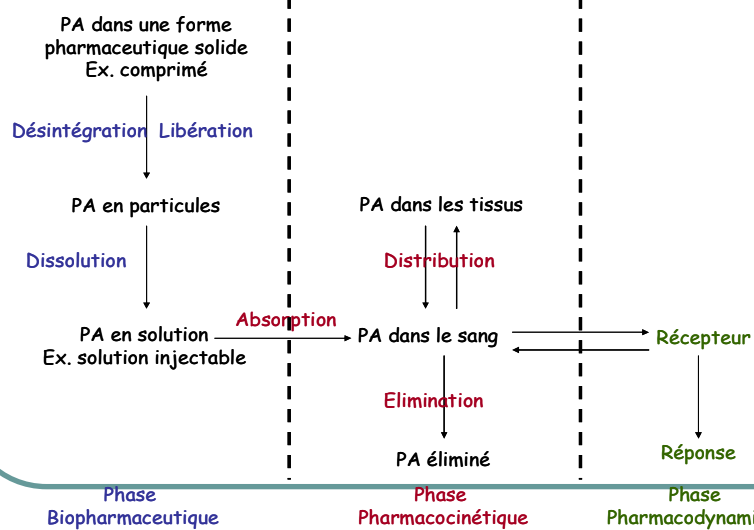
Sort du médicament



PRINCIPE ACTIF = « PA »

3

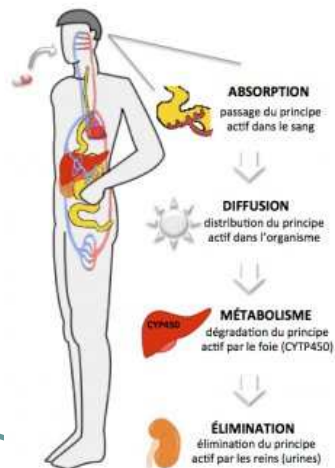
Rappel pharmacodynamie / pharmacocinétique



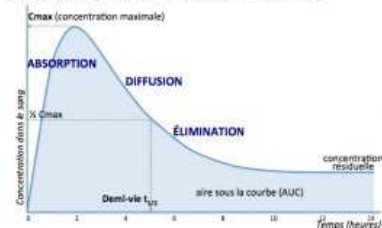
4

Définition de la pharmacocinétique

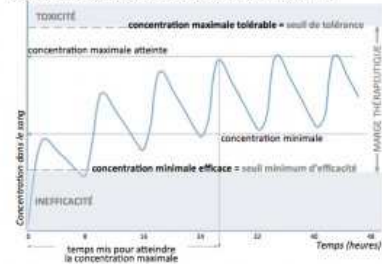
PHARMACOCINÉTIQUE : PARCOURS D'ASSIMILATION DU MÉDICAMENT



ÉVOLUTION DE LA CONCENTRATION DANS LE SANG (voie orale)



COURBE DE CONCENTRATION DANS LE SANG (traitement continu)



5

Plan

- I. Absorption
- II. Distribution
- III. Métabolisation
- IV. Elimination
- V. Données complémentaires

6

I. Absorption

1^{ère} étape

7

Différentes voies d'administration

- Souvent pour un médicament donné

⇒ plusieurs voies d'administration possibles

- Chaque voie a profil pharmacocinétique différent
- Connaissance importante des avantages / inconvénients des différentes voies



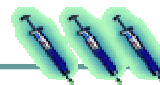
Administration intraveineuse rapide, dose unique



Administration orale, dose unique



Perfusion intraveineuse



Administration itérative

8

Définition de l'absorption

Définition: processus par lesquels le médicament passe dans la circulation sanguine (artérielle) depuis son site d'administration.

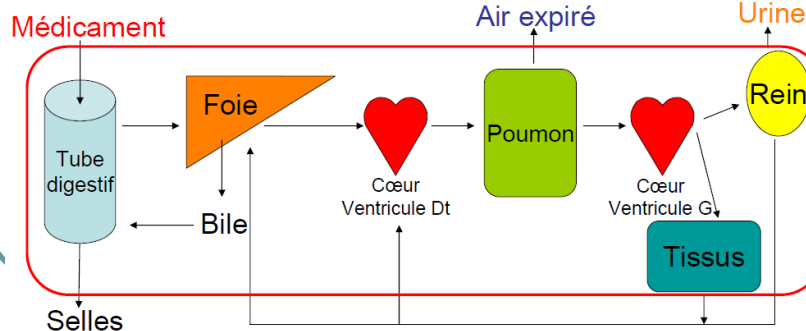
- La voie d'administration influence cette première phase
 - Voie immédiate
 - Voie intraveineuse (IV) = voie de référence
 - Toute la dose administrée atteint la circulation générale à la différence des autres voies
 - Effets potentiellement immédiats
 - Voie d'urgence
 - Voies non immédiates
 - ⇒ Délai d'apparition de l'effet = temps de latence qui traduit la difficulté à franchir les barrières jusqu'au sang
 - Voie orale
 - Mode d'administration le plus communément employé
 - La plus pratique et la plus économique
 - Nécessite la coopération du patient
 - Voie rectale
 - Voie IM / SC
 - Voie locale
 - Administration du PA à proximité de sa cible => pas de passage dans la circulation systémique (ex : collyre, pommade, crème...)
 - Parfois passage systémique recherché (ex : patch nicotine)
 - Passage systémique si barrière altérée

9

Phénomènes impliqués dans l'absorption

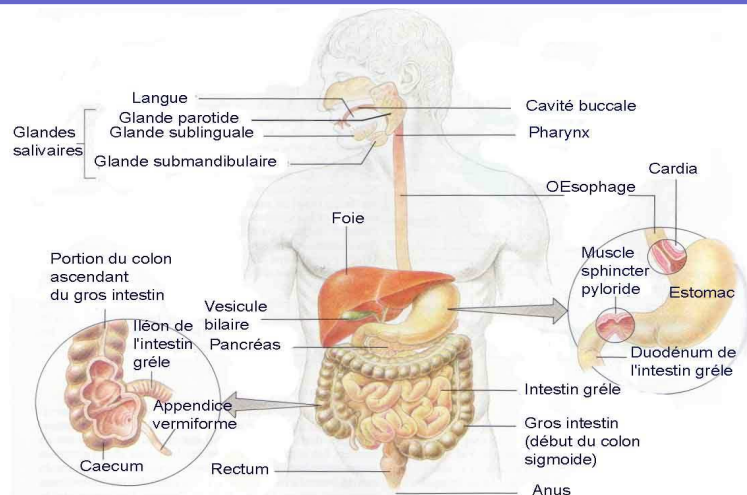
- Libération
- 2 phénomènes dans l'absorption :
 - La **résorption** = passage du produit au travers de la muqueuse intestinale.
 - Le **premier passage** intestinal, **hépatique** (et pulmonaire)

BIODISPONIBILITÉ



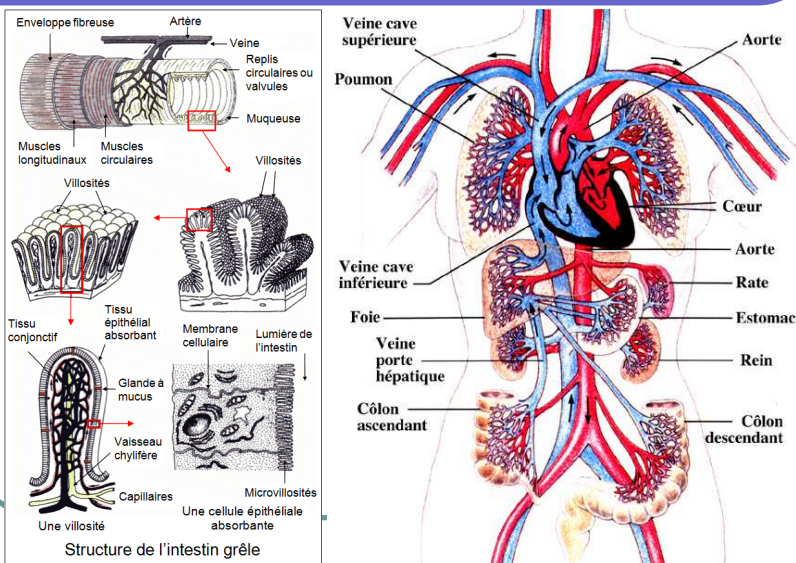
10

Rappel anatomique (1/2)



11

Rappel anatomique (2/2)



12

Résorption gastro-intestinale (1/2)

- Cavity buccale et œsophage
 - Pas de résorption (temps de latence insuffisant)
 - Exception : voie sublinguale
 - Permet obtention effet rapide (veines linguales puis jugulaires)
 - Ex : trinitrine (traitement crise angor), spasfon lyoc, etc.
 - Évite effet de 1^{er} passage hépatique
 - Risque d'exposition systémique si application locale fréquente et lésions de la muqueuse buccale
- Estomac
 - Volume = 1,5 L, assure le brassage mécanique et la sécrétion chimique des constituants par les sécrétions de la muqueuse gastrique (HCl, gastrine...)
 - Structure histologique peu adaptée pour assurer la résorption
 - Faible surface, faible vascularisation et épithélium à mucus épais et visqueux
 - pH entre 1 et 3,5
 - Dégradation de certains composés
 - Mais milieu favorable
 - Pour les médicaments acides faibles
 - Pour certaines bases faibles
 - Pour la transformation de certains PA

13

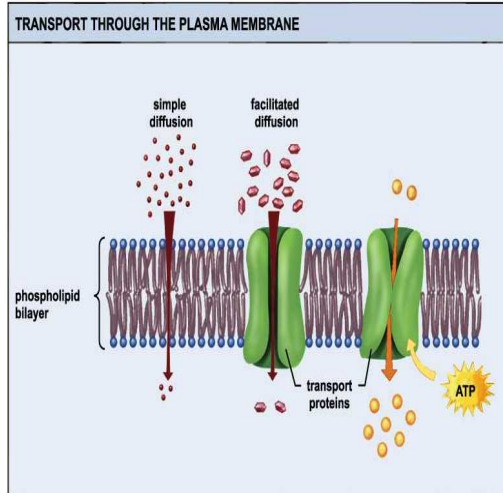
Résorption gastro-intestinale (2/2)

- Intestin grêle : duodénum, jéjunum et iléon
 - Surface de résorption de l'ordre de 300 m², longueur de 4 à 5 m, nombreuses villosités très vascularisées
 - pH moins acide : varie de 5 dans le duodénum à 8 dans l'iléon distal
 - Favorise la forme non ionisée des médicaments
 - Présence de bile qui favorise la dissolution des PA
- Voie rectale
 - Souvent utile quand voie orale non possible (vomissement, patient inconscient)
 - Surface et longueur faible
 - Si réabsorption au niveau rectum inférieur
 - Absorption au niveau des veines hémorroïdales inférieures et moyennes qui conduisent directement à la veine cave (pas de premier passage hépatique)
 - Si réabsorption au niveau du rectum supérieur :
 - Absorption se fait par les veines hémorroïdales supérieures puis par la veine porte et le foie (effet de premier passage hépatique)
 - Voie peu précise : limitation partielle et aléatoire de l'effet de premier passage hépatique

14

Traversée des membranes

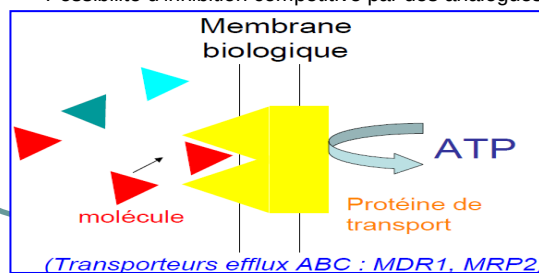
- A / D / M / E
- ⇒ passage des médicaments à travers la membrane plasmique
 - Connaître les mécanismes par lesquelles les médicaments traversent les membranes
 - Connaître les mécanismes physico-chimiques qui influencent le passage
- Différents mécanismes de passage possibles
 - Transport actif
 - Diffusion facilitée
 - Diffusion passive



15

Transport actif

- Au niveau des membranes neuronales, des plexus choroïdes, des cellules tubulaires rénales, des hépatocytes
- Caractéristiques :
 - Sélectivité
 - Apport d'énergie nécessaire
 - Saturable
 - Capable de réaliser un transfert dans le sens opposé au gradient de concentration
- Conséquences :
 - Saturable : si toutes les molécules transporteuses sont utilisées, plus de transport possible
 - Possibilité d'inhibition compétitive par des analogues structuraux



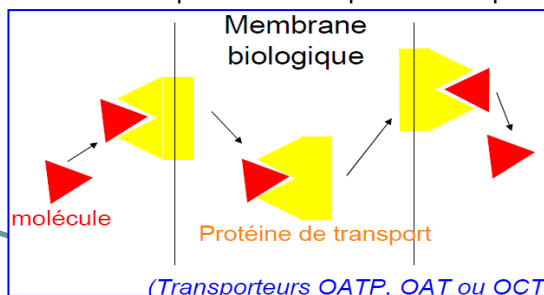
Contre un gradient
ATP
Saturable
Transporteur
Spécifique
Compétition possible

(Transporteurs efflux ABC : MDR1, MRP2)

16

Diffusion facilitée

- **Caractéristiques :**
 - Processus de transport qui met en jeu un transporteur pour lequel aucun apport d'énergie n'est nécessaire
 - Mouvements de la substance concernée ne peuvent pas être de sens opposé au gradient de concentration
- **Conséquences**
 - Type de transport nécessaire au transport de composés endogènes dont les vitesses de transfert transmembranaire seraient trop lentes si uniquement simple diffusion

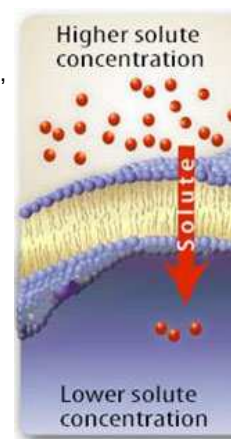


- Dans le sens du gradient
- Vitesse élevée
- Transporteur
- Compétition possible

17

Diffusion passive (1/3)

- **Principal mécanisme de passage des médicaments**
 - Phénomène passif sans consommation d'énergie, pratiquement illimité, non spécifique
 - Nécessite un gradient de concentration
 - Passage de la solution la plus concentrée vers la solution la moins concentrée
- **La vitesse de diffusion dépend**
 - De la surface des membranes
 - Des concentrations de part et d'autre de la membrane
 - Du coefficient de partage huile-eau (Ks) du médicament
 - Définit la liposolubilité du médicament
 - La diffusion ne peut avoir lieu que pour les molécules liposolubles (non polaires, non ionisées) de poids moléculaire faible ou moyen
- Plus le coefficient de partage (Ks) est grand, plus la concentration dans la membrane est grande et plus la diffusion est rapide



18

Diffusion passive (2/3)

- Equilibre entre liposolubilité et hydrosolubilité
 - La substance passe de l'eau du milieu extracellulaire dans la membrane puis dans l'eau intracellulaire
 - Les molécules à la fois très lipophiles et hydrophiles ont des constantes de perméabilité élevées
 - Les composés liposolubles et légèrement hydrosolubles sont également diffusibles
 - Les substances liposolubles ou hydrosolubles ou insolubles ne traversent pas les membranes par diffusion passive
- 3 catégories de médicaments
 - Molécules toujours ionisées, quelque soit le pH
 - Ne traversent pas membrane par diffusion passive
 - Molécules neutres non ionisées, quelque soit le pH (solvants organiques)
 - Traversent facilement la membrane
 - Mais quasi insoluble dans l'eau : mauvaise absorption au niveau intestinal
 - Molécules dont l'ionisation dépend du pH de la solution dans laquelle elles se trouvent
 - A l'état non ionisé : traversée de la membrane (mais pas à l'état ionisé)

Pour qu'une molécule traverse bien la barrière digestive par diffusion passive, il faut qu'elle soit :

- ☐ Petite et bien dissoute (hydrosoluble)
- ☐ Liposoluble
- ☐ Non ionisée
- ☐ Donnée quand le débit intestinal est élevé

19

Diffusion passive (3/3)

Loi de Fick

$$V = (D \times K_s) \times (C_e - C_i) \times S/e$$

Molécule

Tube digestif

Membrane de diffusion

Taille
Hydrosolubilité

Vitesse
élevée si :
C_e grande
C_i faible

Vitesse
élevée si :
S grande
e faible

Liposolubilité...
Degré d'ionisation...

S: surface
C_e-C_i: gradient de concentration
e: épaisseur de la membrane
K_s: coefficient de partage
D: coefficient de diffusion

20

Résorption : synthèse

RESORPTION GASTRO-INTESTINALE

Possible par diffusion passive

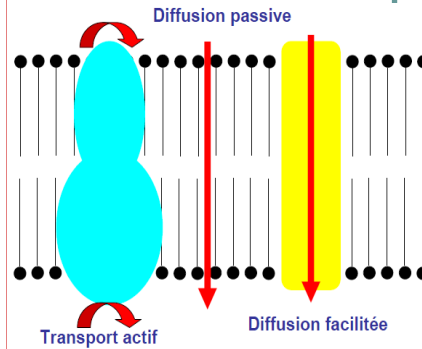
substance **liposoluble** et **non ionisée**

Possible par l'intermédiaire de transporteurs

si dissolution du principe actif pour des substances substrats de transporteurs et sous forme ionisée

Limitée pour des principes actifs substrats de transporteurs d'efflux type ABC

→ Combinaison



21

Facteurs modifiant l'absorption

- Degré de dissolution du médicament
 - Forme ou présentation du médicament (ex : gouttes vs comprimé)
 - Le médicament sous forme de gouttes est immédiatement disponible alors que le comprimé doit au préalable se déliter pour libérer la poudre
 - Existence de forme retard dite à libération prolongée (LP)
- Vitesse de vidange gastrique
 - Détermine le passage du PA vers intestin grêle (lieu essentiel de A des médicaments)
 - Rôle du pylore : plus il s'ouvre, plus le liquide passe et plus A est importante
 - Repas riche en graisse diminue la vidange / l'alcool solubilise les graisses
 - Position latérale de sécurité augmente l'ouverture du pylore
- Débit sanguin intestinal
- Influence de l'alimentation
- États pathologiques
 - Toute modification du transit digestif (vomissement, diarrhées, accélération ou ralentissement du transit) est susceptible de modifier l'absorption
- Médicaments ou aliments co-administrés
 - Ex : administration d'un pansement gastrique
 - À distance des repas et de la prise d'autres médicaments
- Interaction entre médicament :
 - Ex : tétracycline + calcium = complexe insoluble
 - Ex : cholestyramine (résine échangeuse d'anions) peut fixer certains médicaments

Effet de premier passage (EPP)

- Définition :

- Lors d'une administration orale, le PA peut être dégradé par le suc gastrique / les enzymes et les bactéries intestinales / les enzymes de la barrière gastro-intestinale / le foie
- ⇒ Perte de PA par métabolisme avant son arrivée dans la circulation sanguine
- ⇒ Diminution de la disponibilité du médicament

ORGANES RESPONSABLES (voie orale)

Intestin

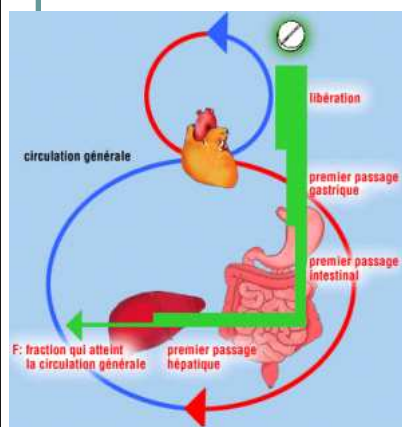
Foie

Poumon

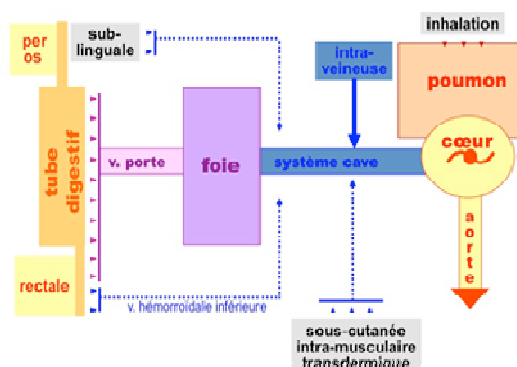
- Pour certaines « prodrogues » l'activation par EPP intestinal est essentielle

23

Organes impliqués dans l'EPP en fonction de la voie d'administration (1/3)



Différentes voies d'administration des médicaments



24

Organes impliqués dans l'EPP en fonction de la voie d'administration (2/3)

- **Voie intra-artérielle (IA)**
 - Voie exceptionnelle, le PA va directement au tissu, EPP = 0
 - Voie de référence
- **Voie IV**
 - Passage au cœur puis aux poumons (équipement enzymatique important)
 - IV n'est pas voie absolue mais considérée comme voie de référence
- **Voie orale**
 - Passage par le foie avant de rejoindre la circulation générale
 - EPP hépatique important : métabolisation de la molécule
 - Perte de PA
- **Voie rectale**
 - Partie supérieure irriguée par veines qui vont au foie (pas la partie inférieure) : environ 50% du médicament absorbé évitera le foie
 - EPP hépatique inférieur à voie orale
- **Voie cutanée**
 - Débit sanguin, localisation du produit et surface variable : EPP variable
- **Voie IM**
 - comparable à IV mais temps de latence (diffusion)
- **Voie nasale**
 - muqueuse réduite mais très vascularisée (trajet comparable à IV)
- **Voie intrapulmonaire**
 - passage au cœur gauche et système artériel, trajet plus court que IV

25

Organes impliqués dans l'EPP en fonction de la voie d'administration (3/3)

Voies	Organe
Orale	Intestin, foie , poumon
Nasale	Poumon
Transcutanée (crème, patch)	Peau, poumon
Rectale	Paroi digestive, foie , poumon
Intraveineuse	Poumon
Respiratoire	Poumon
Sous-cutanée	Poumon
Sublinguale	Poumon
Intra-artérielle	
Intramusculaire	Poumon

26

Considérations générales sur l'EPP (1/3)

- Toujours défavorable ?
- Prévisible ?
- Atténuable ?
- Peut donner lieu à des interactions médicamenteuses ?

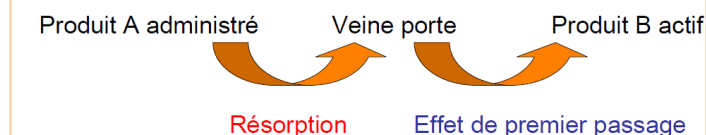


27

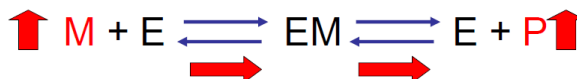
Considérations générales sur l'EPP (2/3)

- Toujours défavorable ? **NON**

- Effet de 1^{er} passage => perte de PA
- Si apparition de métabolites actifs => ↑ effet thérapeutique
- La notion de **promédicament** ou **prodrug**



- Prévisible ? **NON**
- Atténuable ? **OUI**



Facteur limitant : quantité d'enzymes

28

Considérations générales sur l'EPP (3/3)

- Peut-il donner lieu à des IM ? **OUI**

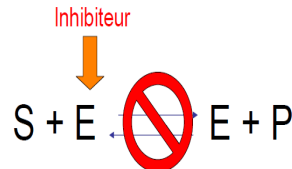
• L'induction enzymatique hépatique (temps dépendant)



Augmentation de la **vitesse** du métabolisme.

Exemple historique: rifampicine + oestroprogestatifs

• L'inhibition enzymatique hépatique (dose dépendant)



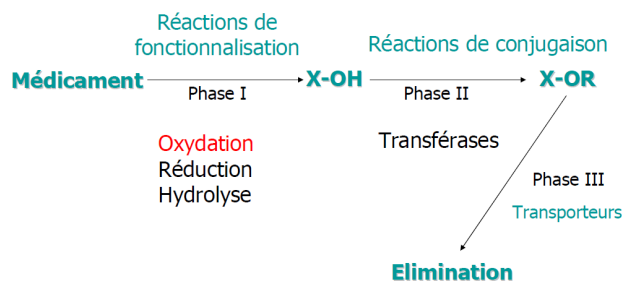
Phénomène qui provient habituellement d'une fixation sur l'enzyme provoquant son inhibition.

Phénomène rapide (minutes-heures).

29

Equipement enzymatique hépatique et réactions chimiques

- Enzymes responsables de l'EPP (métabolisme)



Enzymes de Phase 1

Oxydations **Cytochromes P450** (3A4, 2D6 ...)
Réduction Flavoprotéines
Hydrolyse Estérases
Amidases

Enzymes de Phase 2

Conjugaison
Glucuronoconjugaison **glucuronyltransférase**
Sulfoconjugaison sulfokinase
Glycylconjugaison transacylase
Ac mercaptopurique glutathion transférase
Acétylation **N-acétyltransférases**
Méthylation COMT

30

Facteurs qui influencent l'EPP

- Age
- Génotype (acétylation et alcool)
- Etat physiologique (grossesse)
- Etats pathologiques (anastomose portocave, ulcère d'estomac, diarrhée, constipation ...)
- Interactions médicamenteuses
- Alimentation

31

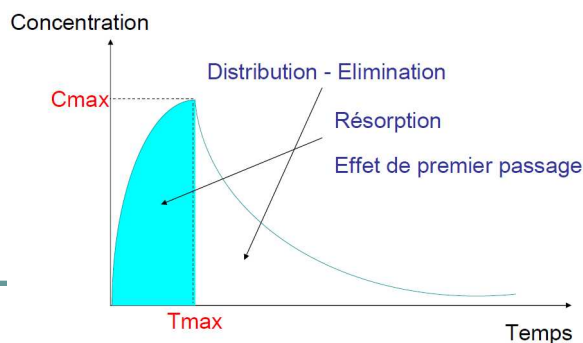
Biodisponibilité (1/2)

- Définition :
 - Fraction ou pourcentage de la dose de médicament qui après administration atteint la circulation générale
 - Varie de 0 à 100%
 - La biodisponibilité est conditionnée par la quantité de médicament absorbé et par la fraction échappant à l'EPP au niveau de la muqueuse digestive, du foie et des poumons
 - La biodisponibilité (F) est appréciée par rapport à une forme de référence
- On distingue :
 - **La biodisponibilité absolue** : la forme de référence est le médicament administré par voie IV, puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale (100%)
 - **La biodisponibilité relative** : où la forme de référence est administrée par la même voie que la forme à tester
 - Soit étude d'une autre formulation galénique (solution aqueuse, suspension, ...)
 - Soit d'une autre forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques)

32

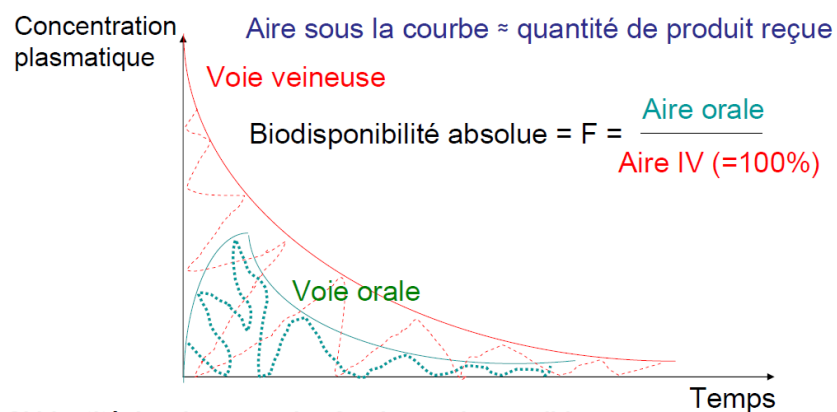
Biodisponibilité (2/2)

- Mesures pharmacocinétiques utilisées pour mesurer la biodisponibilité (F) d'une substance contenue dans un médicament
 - La surface sous la courbe (SSC ou AUC)
 - Permet en particulier d'estimer la quantité de médicament présente dans l'organisme
 - La concentration plasmatique maximale (C_{max})
 - Le temps auquel cette concentration maximale est mesurée : temps du pic plasmatique (T_{max})



33

Mesure de la biodisponibilité absolue (même dose IV et orale)



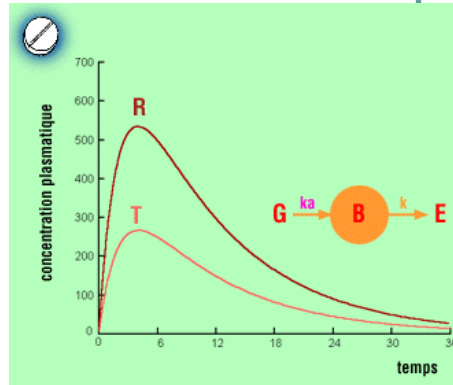
Si identité des doses par les 2 voies est impossible:

$$F = (\text{Aire orale} / \text{Aire iv}) \times (\text{Dose iv} / \text{Dose orale})$$

34

Mesure de la biodisponibilité relative

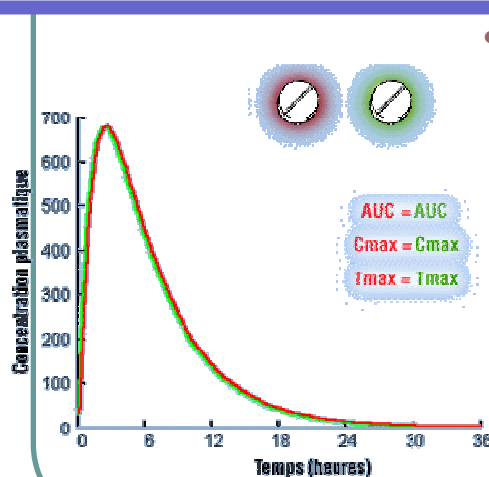
Quantité de médicament qui, après son administration, atteint la circulation générale lorsque le même produit est administré à un même sujet sous plusieurs formes différentes.



Toute modification de la nature des excipients,
du contenant galénique,
du mode de fabrication,
du mode de conservation
doivent conduire à une étude de biodisponibilité relative afin
de vérifier le phénomène de **bioéquivalence**

35

Bioéquivalence



- Il y a bioéquivalence lorsque, au moyen de méthodes reconnues et dans certaines limites, les courbes de concentrations plasmatiques des deux préparations se « recouvrent »

- Même PA
- Même concentration
- Même dosage
- Même voie d'administration

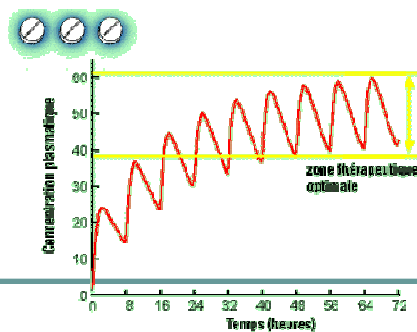
Biodisponibilités équivalentes

Même AUC (variations de 3%)
Même vitesse (variations de 3%)
Même C_{max} (variations de 3%)

36

Intérêt de la biodisponibilité

- Détermine :
 - La valeur des concentrations plasmatiques et celle du taux max
 - Le temps nécessaire à son obtention après administration
- Définit :
 - Un seuil thérapeutique en deçà aucune activité n'est obtenue
 - Une limite supérieure au-delà apparaissent des effets indérirables



37

Facteurs modifiant la biodisponibilité

- Alimentation et quantité absorbée
 - Diminution de la vidange gastrique (diminution résorption...)
 - Effet complexant
 - Transformation métabolique
 - Jus de pamplemousse inhibiteur de cytochromes, millepertuis inducteur enzymatique
- Âge
- Pathologie intestinale / hépatique / cardiaque
- Associations médicamenteuses

38

II. Distribution

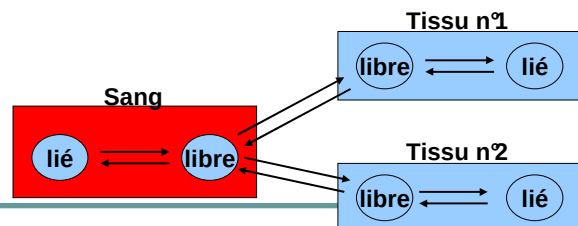
2^{ème} étape

39

Distribution des médicaments

● Définition

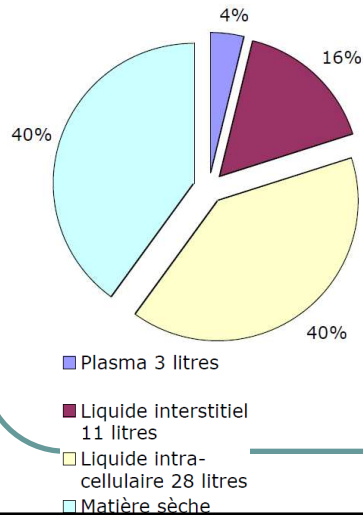
- Après avoir été absorbé ou injecté dans le flux sanguin, un médicament peut se distribuer dans les tissus et les fluides de l'organisme
 - Dans le sang et les tissus, PA sous forme libre / liée à des transporteurs
 - État d'équilibre entre les 2 formes : libre / liée
- Le PA est apporté à tous les organes par la circulation générale
- A l'état d'équilibre, à une concentration plasmatique donnée d'un médicament correspond une concentration tissulaire déterminée
 - Le sang est le reflet de ce qui se passe dans l'ensemble de l'organisme



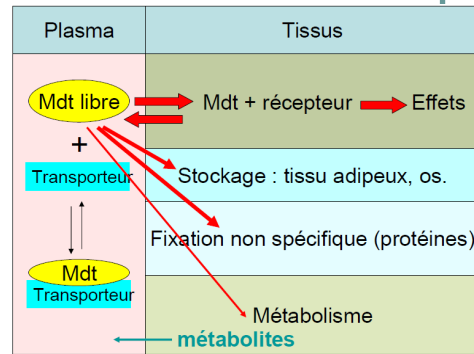
40

Zones de répartition potentielles du médicament

● Répartition : aspect quantitatif



● Répartition : aspect qualitatif



41

Fixation protéique

- Seule la forme libre d'un médicament peut diffuser à travers les tissus
- La distribution dépend de l'affinité pour les protéines tissulaires
- Le médicament dans le sang est en compétition entre les protéines plasmatiques et les protéines tissulaires
- Fixation aux protéines plasmatiques
 - Phénomène réversible : équilibre entre la forme libre et liée
 $[M] + [P] \rightleftharpoons [MP]$
 - Phénomène saturable et compétitif
 - S'exprime en pourcentage
 - Inactivation temporaire du médicament
 - La forme liée peut être considérée comme une forme de réserve qui ne passe pas les membranes

42

Fixation aux protéines plasmatiques (1/2)

- La fraction de médicament sous sa forme liée est fonction :
 - Concentration en médicament
 - Si un médicament est présent en concentration suffisante pour saturer ses sites de fixation, tout nouvel apport se passe comme si la fixation n'existait pas
 - Affinité pour les sites de fixation
 - Peut aller de 0 à 100%
 - De la quantité de protéines
 - Du nombre de sites de fixation
- La fixation des médicaments est peu sélective
 - Compétition entre 2 médicaments pour le même site
 - Déplacement AVK par aspirine : augmentation du risque hémorragique
 - ⇒ RISQUE d'INTERACTION MEDICAMENTEUSE !
 - Compétition entre un médicament et un produit endogène
 - Déplacement bilirubine par sulfamides : augmentation du risque encéphalopathie bilirubinémique chez le nouveau-né
- Conséquences pratiques
 - Prolongation de la durée de vie du médicament dans l'organisme
 - Sulfamides retard (lpp à 98%) : $\frac{1}{2}$ vie de 70 heures

43

Fixation aux protéines plasmatiques (2/2)

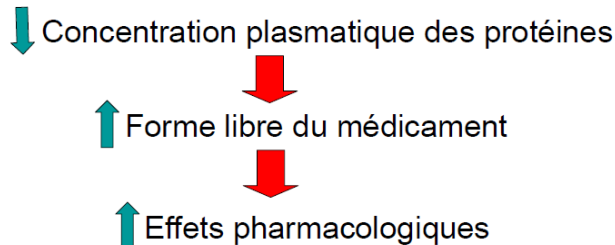
- Rôle de certaines protéines
 - Albumine (50 à 60% des protéines du plasma => rôle +++)
 - Fixe surtout les médicaments acides : AINS / hypolipémiants / molécules endogènes (thyroxine, œstradiol)
 - Alpha 1-glycoprotéine acide ou orosomucoïde
 - Fixe les molécules basiques : lidocaïne, prazocine
 - Lipoprotéines
 - Fixe certains médicaments : chlorpromazine, imipramine
 - Immunoglobulines
- Les éléments figurés comme les érythrocytes peuvent jouer un rôle analogue aux protéines

	Médic. acide faible	Médic. base faible
Protéine fixatrice	Albumine	Albumine Alpha 1-glycoprotéine acide
Affinité	Forte	Faible
Nbre sites de fixation	Petit	Grand
Possibilité de saturation	Oui	Non
Possibilité d'interaction	Possible	Improbable

44

Variations physiopathologiques de la liaison aux protéines plasmatiques

Pour une molécule fortement liée aux protéines plasmatiques



Exemples :

- Hypo-albuminémie sévère (cirrhose du foie, syndrome néphrotique, grand brûlé, patient dénutri...)
- Sujets âgés / nouveaux-nés
- Augmentation de la concentration d'alpha1-glycoprotéine acide dans l'inflammation ou les cancers : diminution de la forme libre du médicament

⇒ Adaptation de posologie nécessaire !

45

Facteurs conditionnant la distribution tissulaire

La distribution se fait de façon différente en intensité et en vitesse selon :

- Les caractéristiques physico-chimiques des substances
 - En particulier selon la liposolubilité
- Leurs liaisons aux protéines
 - Seules les molécules non liées aux protéines peuvent diffuser librement
- Leur affinité tissulaire
 - Grande affinité du tissu cérébral riche en lipides pour les molécules liposolubles
 - Grande affinité des tétracyclines pour les os et dents (⇒ stockage tissulaire)
- Le taux d'irrigation des organes
 - Plus un tissu est irrigué, plus vite le médicament pourra s'y concentrer
 - Risque de toxicité élevé pour le cerveau, le foie, le poumon, le cœur, la thyroïde

Un médicament diffuse d'autant mieux que :

- ☐ Sa liaison aux protéines plasmatiques est faible
- ☐ Sa liaison aux protéines tissulaires est forte
- ☐ Il est liposoluble
- ☐ L'organe est bien irrigué

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (> 90%) et si le médicament à une marge (ou index) thérapeutique étroite (concentration toxique proche de la concentration efficace)

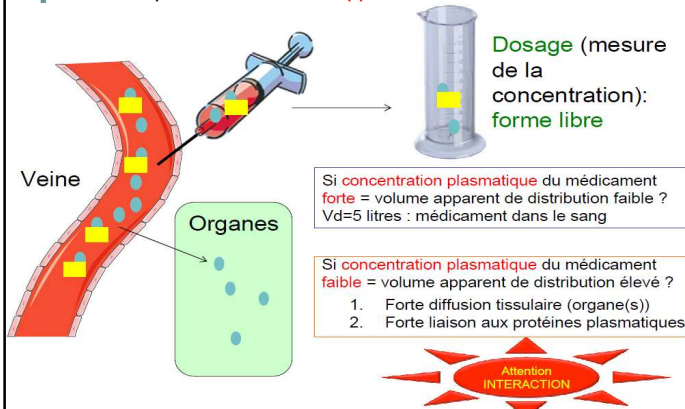
46

Volume de distribution (V_d)

Définition :

- Importance de la fixation tissulaire qualitativement difficile à apprécier (impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires)
- Volume théorique dans lequel le médicament devrait se répartir pour être à la même concentration que celle du plasma => volume **apparent** de distribution

$$V_d = \frac{\text{Dose}}{C_0}$$



Exemple :

- Quantité de médicament administrée dans l'organisme : Dose = 1000 mg
- Concentration plasmatique : $C_0 = 2$ mg/L
- $V_d = 500$ L

=> Pas de signification physiologique !

47

Variation physiologique du volume apparent de distribution

Il donne une indication sur les caractéristiques de distribution du médicament dans l'organisme

- Valeur de $V_d < 5$ L = médicament retenu dans le compartiment vasculaire
- Valeur de $V_d < 15$ L : distribution limitée au compartiment extracellulaire
- Une valeur de $V_d > 15$ L : large distribution dans les compartiments aqueux de l'organisme ou concentration dans certains tissus
- Un grand V_d indique une fixation tissulaire importante

- ☐ **Nouveau-né** : 800ml eau extracellulaire/kg vs 500ml/kg chez un adulte
- ☐ **Sujet âgé** : 400ml/kg avec baisse de l'albumine, augmentation de la masse grasse relative, baisse de certains débits sanguins (cœur, foie, rein)
- ☐ **Femme enceinte** : augmentation du volume plasmatique, augmentation de l'eau extracellulaire, augmentation des débits sanguins (rein, cœur)
- ☐ **Corpulence** : stockage des produits liposolubles, attention aux régimes !

48

Diffusion tissulaire des médicaments

- Importance de la vascularisation tissulaire : diffusion s'effectue d'autant mieux que le tissu est mieux perfusé
 - Tissus bien perfusés (cœur, poumons, foie, reins, cerveau, glandes endocrines) : reçoivent 70% de la dose administrée
 - Tissus modérément perfusés (muscles, peau) : 15%
 - Tissu adipeux : perfusion variable => liposolubilité = facteur le plus important
 - Tissus peu perfusés (os, moelle osseuse, dents, tendons, ligaments) : 5%
- Certains organes disposent de structures propres qui limitent la diffusion des médicaments : barrière tissulaire
 - Barrière hémato-encéphalique
 - Barrière fœto-placentaire
 - Rôle en pratique relativement peu important
 - Tout médicament de PM < 600 Da passe vers le fœtus quelque soit son pH, son pKa et son taux d'ionisation

49

III. Métabolisation

3^{ème} étape

50

Définition du métabolisme

- Définition
 - Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques
- Le métabolisme est une des phases de l'élimination
 - Les différentes étapes conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux (urines, bile, salive, sueur)
- De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : foie, rein, poumon, intestin, ...
- Le principal site de métabolisme est le foie
 - Les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme
- On distingue 2 grandes phases dans le métabolisme des médicaments
 - Réaction de phase I
 - Réaction de phase II

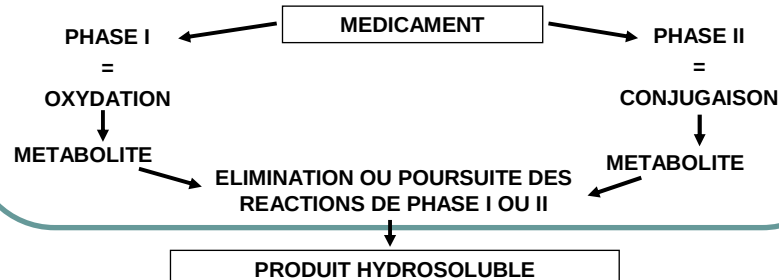
51

Voies métabolites

Les médicaments atteignent le foie par 2 mécanismes

- soit par le **système veineux** et le réseau lymphatique après absorption digestive (foie avant distribution)
→ effet de 1^{er} passage

- soit par le **système artériel** après administration parentérale: après distribution dans l'organisme, seule une fraction de la quantité administrée passe d'emblée par le foie
→ Métabolisme et élimination urinaire ou biliaire



52

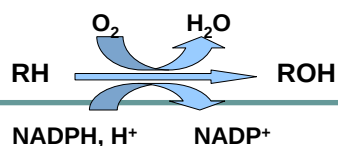
Réaction de phase I

- Définition :
 - = étape d'oxydation des médicaments => formation de métabolites
 - Soit : élimination directe des métabolites si hydrosolubilité suffisante
 - Soit : poursuite des processus de métabolisation par la phase II
- La phase I n'est pas obligatoire
 - Certains médicaments subissent directement la phase II
- Réactions de phases I
 - Réactions d'**oxydation** : impliquent des mono-oxygénases
 - cytochrome P450 = CYP450 (dans les microsomes hépatiques)
 - Réactions de **réduction** : moins fréquentes
 - Réactions d'**hydrolyse** : au niveau des organes (rein, foie, poumon ...) et du plasma
- Les métabolites formés par les réactions de phase I ont des groupes fonctionnels hydroxyles (OH), amines (NH₂) ou carboxyles (COOH) qui peuvent ensuite être conjugués par les réactions de phases II

53

Cas du cytochrome P450

- Famille d'enzymes = cytochrome P-450 (hémoprotéine)
 - Super famille de mono-oxygénases : catalyse des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH (co-enzyme / co-substrat)
 - Nomenclature : CYP / famille (1, 2 ou 3) / sous-famille (A, B, C, D, E) / gène (1-5)
 - Grand nombre d'isoenzymes / isoformes du CYP P-450 (57 identifiées en 2004)
 - Ex : CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4, ...
 - Possible modulation par des facteurs génétiques
 - **Polymorphisme génétique**
 - ⇒ **Métaboliseur lent / rapide / ultra-rapide**
 - Présent dans le foie / intestin / rein / poumon / peau...
- Les isoenzymes du CYP P-450 peuvent être induites ou inhibées par des médicaments ou des aliments : **induction / inhibition enzymatique**
 - ⇒ **Interactions médicamenteuses (IM)**



54

Induction enzymatique

- Augmentation de la synthèse et de l'activité enzymatique des CYP
- Effet peu spécifique (peut concerner 1 / plusieurs isoenzymes des CYP)
- Délai et durée de l'induction
 - Effet maximal en 10 à 15 jours après traitement par l'inducteur
 - À l'arrêt du traitement, diminution progressive de l'effet : persiste quelques jours après arrêt
- L'effet inducteur se manifeste
 - Sur le propre métabolisme de l'inducteur => auto-induction : le métabolisme de l'inducteur est augmenté donc la posologie devra être ajustée
 - Sur d'autres médicaments en cas de co-administration : augmentation du métabolisme des autres médicaments
- Médicaments inducteurs : rifampicine, anticonvulsivants (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne...), millepertuis...
- Conséquences cliniques de l'induction
 - Si la formation de métabolites est accélérée, la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie
 - Si l'induction conduit à une augmentation de métabolites actifs, l'effet thérapeutique sera accru
 - Si la formation de métabolites toxiques est augmentée, des effets indésirables graves peuvent survenir
- Le phénomène d'induction a généralement pour conséquence de diminuer l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme

55

Inhibition enzymatique

- Inhibition des cytochromes P450 par certains médicaments ou aliments dits inhibiteurs enzymatiques
 - L'inhibition est le plus souvent compétitive et se manifeste rapidement avec le plus souvent une augmentation de la concentration plasmatique et $\frac{1}{2}$ vie du médicament donc risque de toxicité
 - L'inhibition enzymatique est fréquemment à l'origine d'interactions médicamenteuses
- Délai et durée de l'inhibition
 - L'effet est immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur
 - A l'arrêt : l'effet inhibiteur disparaît lorsque l'inhibiteur est éliminé de l'organisme
- Médicaments / aliments inhibiteurs : amiodarone, cimétidine, kétoconazole, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse...
- Conséquences cliniques de l'inhibition
 - Augmentation de la concentration du PA et augmentation de la durée de l'effet thérapeutique avec risque de toxicité si la formation de métabolites inactifs est ralentie par l'inhibition enzymatique
 - Cas le plus fréquent
 - Diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs

56

Réactions d'oxydation et CYP450

Un même médicament peut être métabolisé par plusieurs CYP et inhiber l'activité d'autres

CYP	Substrats	Inducteurs	Inhibiteurs
CYP1A2	Bases xanthines (caféine, théophylline)	Tabac	Amiodarone warfarine
CYP2C9	Warfarine, phénytoïne, ibuprofène	rifampicine	IPP (omeprazole) fluoxétine
CYP2C19	Oméprazole, diazépam	rifampicine	
CYP2D6	Antidépresseur, NL, bêta bloquants		Halopéridol, cimétidine, ritonavir
CYP2E1	Petites molécules (anesthésiques volatiles), paracétamol	alcool	
CYP3A4	Midazolam, érythromycine, éthynylestradiol	rifampicine	Jus de pamplemousse ketoconazole

57

Réaction de phase II

- Phase de conjugaison : aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles, facilement éliminées par les urines ou la bile
 - Glucuro-conjugaison
 - Sulfo-conjugaison
 - Alkylation
 - Acétylation

R-OH = médicament ou métabolite

R-O-R' = médicament conjugué ou métabolite conjugué

ELIMINATION

Groupe transféré R'	Enzymes impliquées	Nom de la réaction
Acide D glucuronique	UDP glucuronyl-transférase	Glucuro-conjugaison
Sulfate	Sulfo-transférase	Sulfo-conjugaison
Méthyl	Méthyl-transférase	Alkylation
Glutathion	Glutathion-transférase	/
Acétyl	Acétyl-transférase	Acétylation

58

Conséquences du métabolisme

- Le métabolisme conduit la plupart des cas à des **produits inactifs**
- Néanmoins, il peut conduire à des **métabolites actifs**
 - Ex : spironolactone => donne par déthioacétylation de la canrénone active
 - Ex : benzodiazépine => certains composés de cette famille (diazépam, clorazépate...) sont métabolisés en nordiazépam (durée d'action prolongée)
- Un **médicament inactif peut être métabolisé en un composé actif**
 - Ex : médicament sous la forme R-COOH n'est pratiquement pas résorbé dans le tube digestif => forme estérifiée R-COOEt passe mieux mais est inactive, donc doit subir une dé-estérification pour devenir active
- Ces réactions peuvent conduire à la formation de **métabolites toxiques**
 - Ex : paracétamol
 - Essentiellement métabolisé par le foie en métabolite non toxique par glucuro / sulfo-conjugaison
 - Si excès de PA : 2^{ème} voie de métabolisation qui produit un métabolite toxique
 - Glutathion endogène (réserve limitée au niveau hépatique) permet de détoxifier le métabolite toxique
 - Si stock de glutathion consommé (surdose de paracétamol) : métabolite toxique réactif peut produire une hépatite cytolytique médicamenteuse

59

Synthèse

Elimination du principe actif après biotransformation enzymatique correspondant à des transformations chimiques

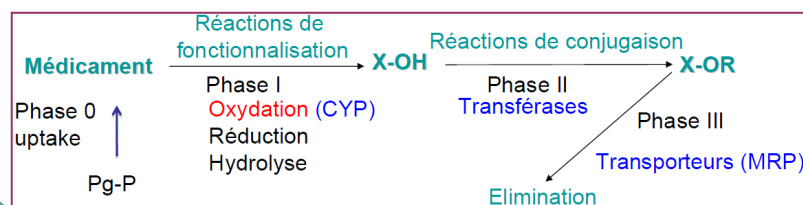
Foie : Organe privilégié de ce métabolisme car

- Forte vascularisation
- Richesse équipement enzymatique

Foie transforme les molécules liposolubles en molécules plus polaires = Métabolites

Médicament → Métabolites inactifs, actifs, toxiques

Autres organes : intestin, rein, peau, sang, placenta, cœur, cerveau



60

Facteurs de variation du métabolisme (1/2)

➤ VARIABILITE INTRA-INDIVIDUELLE

1 - Liée aux conditions d'administration

Voie, forme galénique, dose
Horaire de la prise et rythme d'administration

2 - Liée aux médicaments = interaction médicamenteuse

a) Induction enzymatique

Les inducteurs enzymatiques augmentent les réactions de biotransformation et donc diminuent l'activité des médicaments

b) Inhibition enzymatique

Compétition sur les inhibiteurs enzymatiques renforcent les effets des médicaments en intensité et en durée en interférant avec les enzymes responsables de leur biotransformation

3 - Liée au mode de vie et à l'environnement

Alcool, tabac, Alimentation, Stress Exercice physique

61

Facteurs de variation du métabolisme (2/2)

• Variations génétiques du métabolisme (polymorphisme génétique)

⇒ Selon les individus !

- Ex : acétylation => vitesse différente chez les acétylateurs lents / rapides avec une diminution de l'effet thérapeutique chez l'acétylateur rapide (50% européens, 18% égyptiens, 32% suédois, 48% américains, 72% philippins, 88% japonais, 100% esquimaux...)

• Âge

- Nouveau-né : métabolisation peut être plus lente que chez l'adulte (immaturité hépatique)

• Affections pathologiques

- Insuffisance des fonctions physiologiques du foie (cirrhose, hépatocarcinome, maladie hépatique ...)
- Insuffisance cardiaque (diminution du débit sanguin)

• Régime alimentaire

- Régime carencé, jus de pamplemousse...

➤ VARIABILITE INTER-INDIVIDUELLE

1 - Facteurs liés à l'état physiologique du sujet

Sexe, Âge, Grossesse

2 - Facteurs génétiques = Pharmacogénétique

Divers défauts métaboliques

Polymorphisme d'acétylation : Exemple = isoniazide

Polymorphisme d'hydroxylation : Exemple = CYP2D6

3 - Facteurs liés à l'état pathologique

Insuffisant rénal, Insuffisant hépatique, Fièvre

62