

# PHARMACOCINÉTIQUE

**Métabolisme des médicaments**

**= Biotransformation**

**BOUKLI HACENE Med Nassim**

**2016-2017**

# I. INTRODUCTION

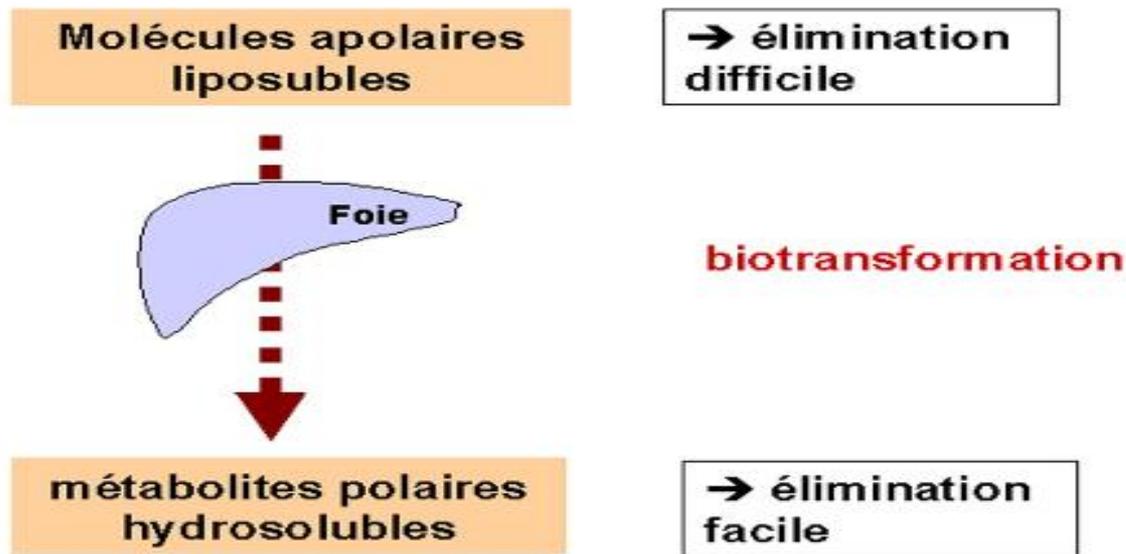
- ❑ Le terme biotransformation désigne les diverses **modifications chimiques** que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des **métabolites**.

Spécialité pharmaceutique	Métabolite correspondant
Active	Inactif
Active	Actif
Inactive ou ( <i>promédicament</i> = prodrogue)	Actif
Active	Toxique

- ❑ Les biotransformations sont principalement effectuées par des **réactions enzymatiques**.

## II. OBJECTIFS DU MÉTABOLISME

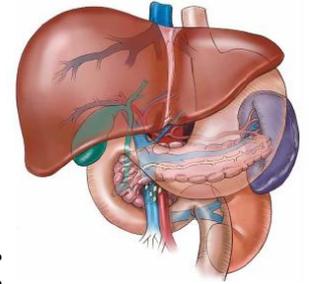
- Formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les reins.



- Activation de la molécule originale (**pro-drogue**)



## II. SITES DU MÉTABOLISME



- ❑ **Foie** : Organe privilégié du métabolisme car:
  - Flux sanguin très important
  - Richesse équipement enzymatique
  
- ❑ **Autres organes** : tractus gastro-intestinal, reins, poumons, peau, cerveau, placenta...



## Quand?

- Lors de la distribution du médicament dans l'organe responsable du métabolisme.
- Possibilité de métabolisme précoce, avant distribution générale  
**=> Effet de premier passage**



« Perte du médicament par métabolisme avant son arrivée dans la circulation générale dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation »



# III. PHASES DU MÉTABOLISME

## PHASE I

### Fonctionnalisation

→ Augmentation de la polarité

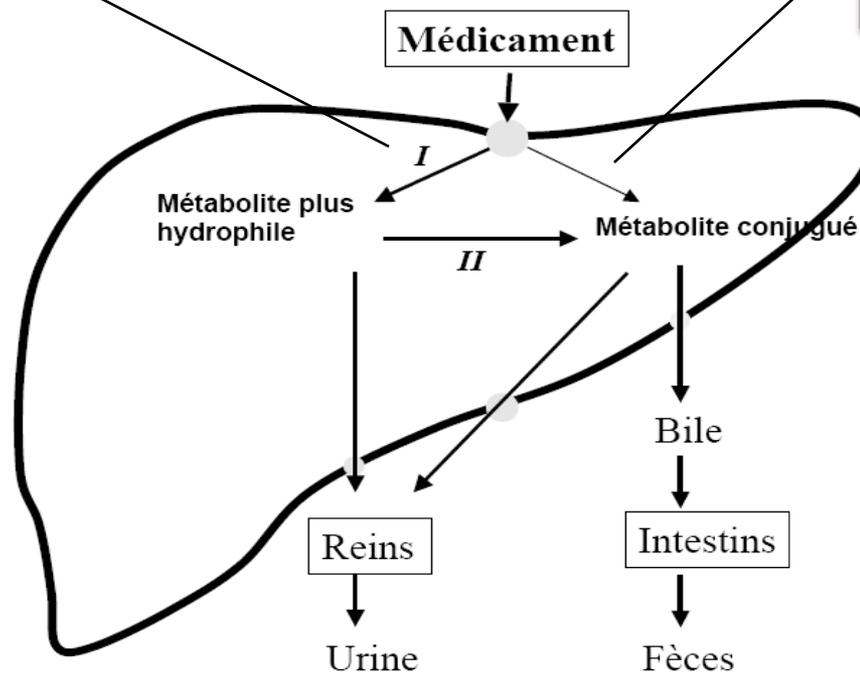
→ Inactivation ou modification d'activité

## PHASE II

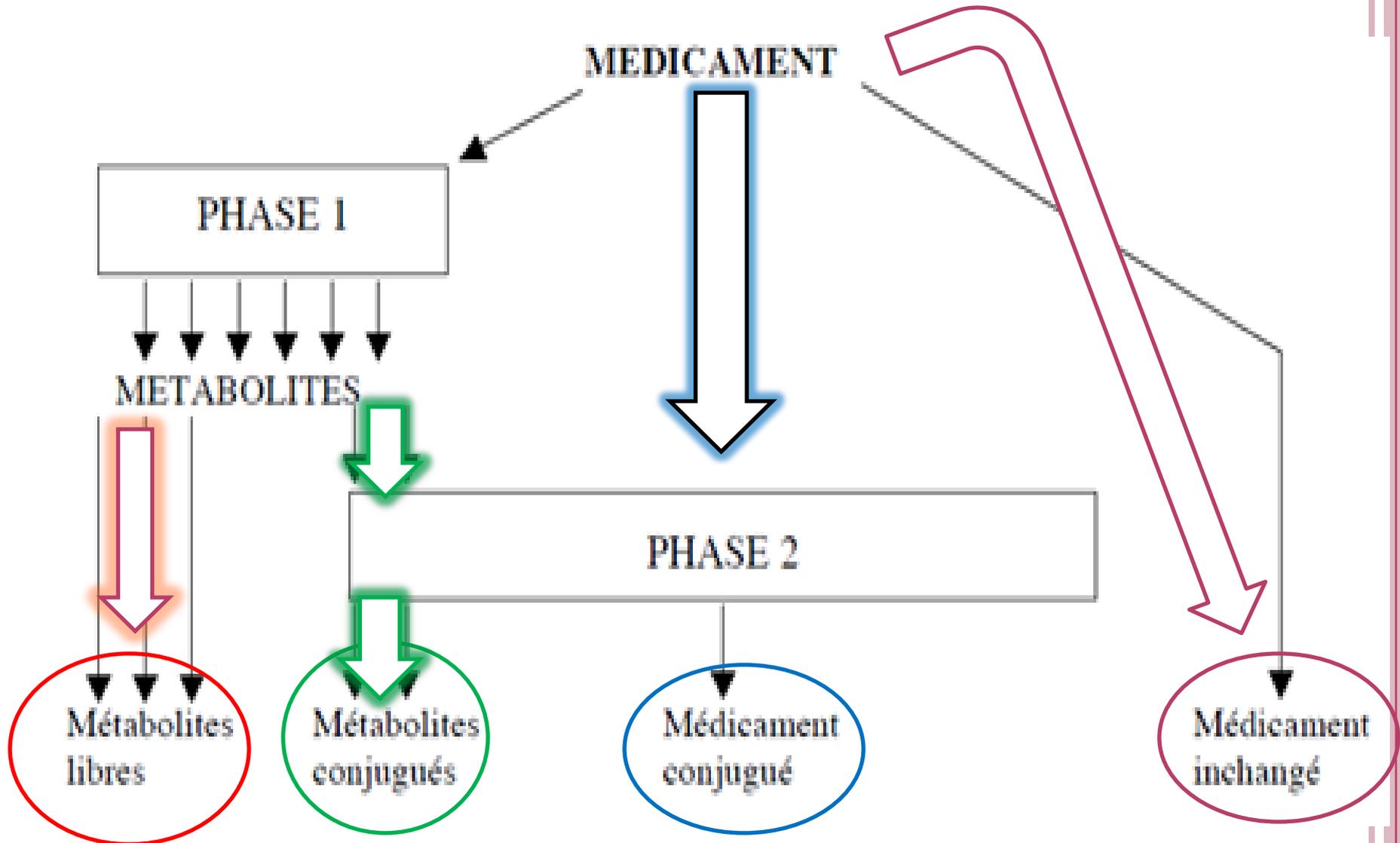
### Conjugaison

Formation d'un composé

- Fortement polaire
- Facilement éliminable
- Inactif



# PHASES DU MÉTABOLISME



# LES RÉACTIONS DE PHASE I

## ○ Réactions d'oxydation:

### → Dépendantes du Cytochrome P450

- Hydroxylation aromatique: Ex: Propranolol, Phénobarital
- Hydroxylation Ex: Ibuprofène
- Désamination Ex: Diazépam

### → Indépendantes du Cytochrome P450

- Amine oxydation. Ex: Epinéphrine.

○ **Réactions de réduction:** Ex: Clorazépam, Chloramphénicol

○ **Réactions d'hydrolyse:** Ex: Acide acétylsalicylique, Clofibrate.

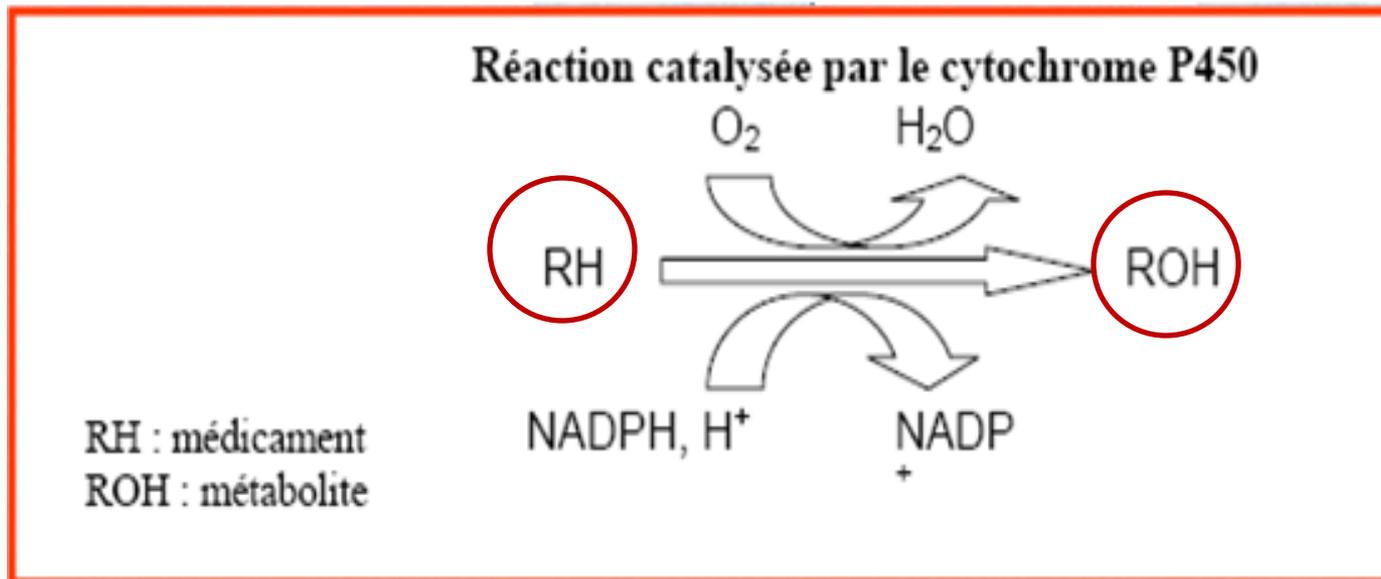
○ **Réactions de décarboxylation:** Ex: L-dopa

○ Les métabolites formés par les réactions de phase I ont des groupes fonctionnels **OH**, **NH<sub>2</sub>** ou **COOH**

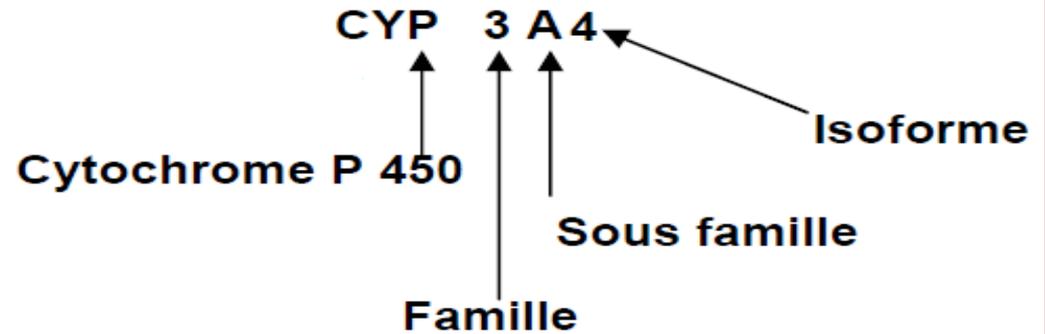


# Réaction d'oxydation

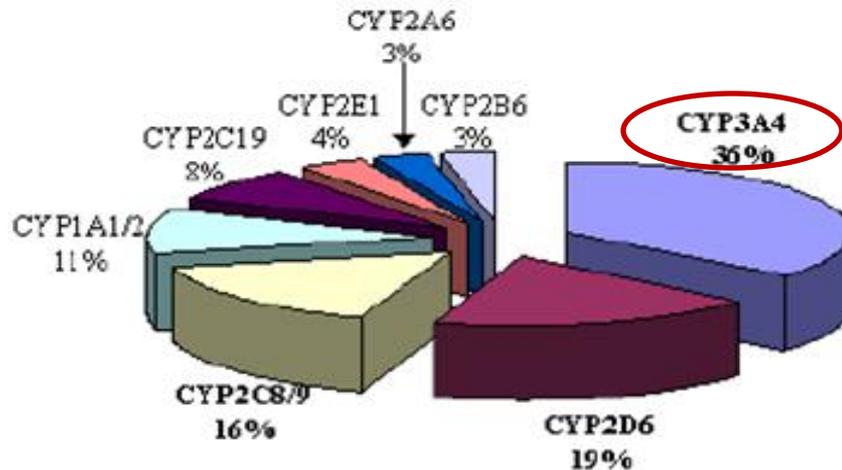
- ❑ La plus fréquente
- ❑ Par les enzymes mono-oxygénases: **Cytochromes P450**
- ❑ Majoritairement au niveau des microsomes hépatiques mais également reins, intestins et poumons.
- ❑ Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat



## Nomenclature du cytochrome P450



Les CYP les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'homme sont les **CYP 3A4**, CYP 2C9, CYP 2D6, CYP 1A2, CYP 2C19.



Répartition des médicaments métabolisés par les différentes isoenzymes de CYP

## LES RÉACTIONS DE PHASE II: CONJUGAISON

- **Conjugaison** → Le transfert **sur** un groupe fonctionnel (OH, NH<sub>2</sub>, COOH) **d'un composé** de type glucoronide, glutathion, sulfate, ... catalysé par des enzymes de type glucuronyl-transférase, glutathion-transférase...

TABLE 4-2 Examples of phase II drug-metabolizing reactions.

Reaction Type	Typical Drug Substrates
Glucuronidation	Acetaminophen, diazepam, digoxin, morphine, sulfamethiazole
Acetylation	Clonazepam, dapsone, isoniazid, mescaline, sulfonamides
Glutathione conjugation	Ethacrynic acid, reactive phase I metabolite of acetaminophen
Glycine conjugation	Deoxycholic acid, nicotinic acid (niacin), salicylic acid
Sulfation	Acetaminophen, estrone, methyl dopa
Methylation	Dopamine, epinephrine, histamine, norepinephrine, thiouracil



## IV. Facteurs de variation du métabolisme

### 1) L'induction enzymatique

- ❑ Les inducteurs enzymatiques sont des substances capables d'augmenter la synthèse des cytochromes P450 et par conséquent leur activités enzymatiques.
  
- ❑ L'effet inducteur se manifeste:
  - Sur le propre métabolisme de l'inducteur; on parle d'**auto-induction**
  
  - Sur d'autres médicaments en cas de Coadministration



# 1) L' induction enzymatique

## □ Les conséquences cliniques sont:

- Si la formation de métabolites inactifs est accélérée:
  - efficacité thérapeutique réduite
- Si ↑ de métabolites actifs:
  - effet thérapeutique accru
- Si formation de métabolites toxiques ↑
  - effets indésirables graves

## □ Les plus puissants inducteurs enzymatiques sont :

- Certains antiépileptiques (**Phénobarbital, Carbamazépine, Phénytoïne**)
  - **Rifampicine (antituberculeux)**
  - Tabac
  - l'alcool (en prise chronique)
- 

## IV. Facteurs de variation du métabolisme

### 2) L' inhibition enzymatique

- ❑ Les inhibiteurs enzymatiques sont des substances capables de diminuer le métabolisme des médicaments.
- ❑ L'effet est immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur.
- ❑ **Les principaux inhibiteurs enzymatiques sont:**
  - Antifongiques azolés: **kétoconazole, fluconazol, miconazol...**
  - Macrolides: **érythromycine, clarithromycine, josamycine..**
  - **ritonavir**
  - **Jus de pamplemousse**



CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	<ul style="list-style-type: none"> <li>- clozapine</li> <li>- tacrine</li> <li>- <u>théophylline</u></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- énoxacine</li> <li>- fluvoxamine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alcool (en prise chronique)</li> <li>- tabac</li> <li>- millepertuis</li> <li>- antiépileptiques : <u>carbamazépine</u>, <u>phénobarbital</u>, phénytoïne</li> <li>- anti-infectieux : <u>rifampicine</u>, <u>rifabutine</u>, éfavirenz, névirapine, griséofulvine</li> </ul>
2C9, 2C19	<ul style="list-style-type: none"> <li>- anticoagulants oraux : acénocoumarol, <u>warfarine</u></li> <li>- phénytoïne</li> </ul>		
2D6	<ul style="list-style-type: none"> <li>- antiarythmiques : flécaïnide, propafénone</li> <li>- thioridazine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine : <u>fluoxétine</u>, <u>paroxétine</u></li> <li>- quinidine</li> </ul>	
3A4	<ul style="list-style-type: none"> <li>- alcaloïdes de l'ergot de seigle</li> <li>- antiarythmiques : amiodarone, disopyramide</li> <li>- benzodiazépines : midazolam, triazolam, zolpidem</li> <li>- cisapride</li> <li>- ifosfamide</li> <li>- immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus</li> <li>- opioïdes : alfentanil, fentanyl, méthadone</li> <li>- pimozide</li> <li>- <u>sildénafil</u></li> <li>- <u>statines</u> : simvastatine, <u>atorvastatine</u>, <u>cérovastatine</u>...</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>jus de pamplemousse</u></li> <li>- amiodarone</li> <li>- antagonistes du calcium : diltiazem, vérapamil</li> <li>- antifongiques azolés : <u>kétoconazole</u>, itraconazole, fluconazole, miconazole,</li> <li>- antiprotéases : ritonavir, nelfinavir, amprenavir, indinavir,</li> <li>- macrolides : <u>érythromycine</u>, <u>clarithromycine</u>, <u>josamycine</u></li> </ul>	

Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à risque interactif métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.

## IV. Facteurs de variation du métabolisme

### 3) Compétition

- ❑ Deux médicaments métabolisés par la même isoforme de CYP entreront en compétition s'ils sont administrés en même temps
- ❑ Celui qui a l'affinité la plus grande pour l'enzyme ou la concentration la plus forte, est catabolisé en priorité
  - Les effets de l'autre sont alors prolongés

### 4) Les variations génétiques du métabolisme:

- ❑ L'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement. L'efficacité va alors varier selon les individus.

Exemple: l'acétylation de l'**isoniazide** (antituberculeux) a une vitesse différente chez les acétyleurs lents ou rapides.

## IV. Facteurs de variation du métabolisme

### 5) Les pathologies

- ❑ IH: ↓↓ synthèse enzymatique → ↓↓ métabolisme
- ❑ IC: ↓↓ de l'irrigation sanguine du foie → ↓↓ la clairance hépatique de certains médicaments.

### 6) L'âge

- A la naissance, le foie est immature avec un métabolisme déficient → une augmentation considérable de la demi-vie plasmatique pour tous les médicaments métabolisés par le foie chez le prématuré et chez le nouveau-né.
  - La fonction hépatique diminue avec l'âge.
- 

# PHARMACOCINÉTIQUE

## Élimination des médicaments

**BOUKLI HACENE Med Nassim**

**2016-2017**

## II. ÉVALUATION DE L'ÉLIMINATION

- ❑ Le paramètre qui permet de quantifier le processus d'élimination est : **la clairance**.
- ❑ La clairance plasmatique est définie comme: **le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.**
- ❑ La clairance est mesurée en unités de débit (**L/h** ou **ml/min**).
- ❑ On distingue la **clairance d'un organe** et la **clairance totale**.



1

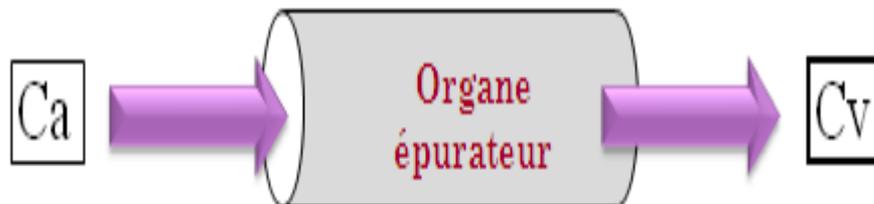
## La clairance d'un organe

- Elle correspond à la quantité de sang qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du médicament par unité de temps.
- Elle est égale au produit du **débit sanguin** dans l'organe (**Q**) par le **coefficient d'extraction de l'organe** (**E**).

$$Cl = Q \times E$$

avec

$$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$



# ELIMINATION RÉNALE

$$Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$$

❖ Il est possible de calculer un rapport d'excrétion ( $R_{ex}$ ) qui permet de savoir si le PA est uniquement filtré ou si filtré et sécrété et réabsorbé.

$$R_{ex} = Cl_{\text{rénale}} / Cl_{\text{filtration}}$$

$R_{ex} = 1$   PA uniquement filtré et/ou  $S=R$

$R_{ex} < 1$   PA filtré, sécrété et réabsorbé avec  $R>S$

$R_{ex} > 1$   PA filtré, sécrété et réabsorbé avec  $S>R$



2

## La clairance totale

*clairance totale  
ou corporelle*

Organisme

*clairance  
hépatique*

Foie

*clairance  
rénale*

Reins

- **Biotransformations**
- **Excrétion biliaire**

- **Excrétion urinaire**

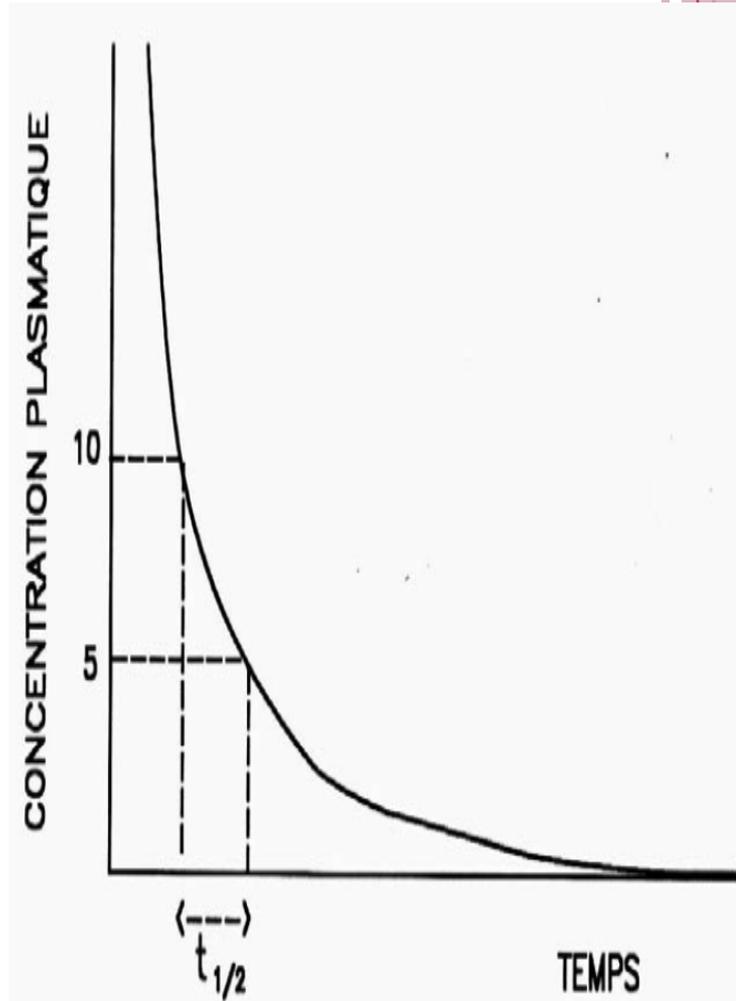


## TEMPS DE DEMI-VIE T<sub>1/2</sub>

- T<sub>1/2</sub>: temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié
- La demi-vie dépend de la clairance et du volume de distribution.

$$T_{1/2} = 0,693 \times Vd / Cl$$

- Après 7 demi-vie, le produit est considéré comme totalement éliminé.



# I. INTRODUCTION

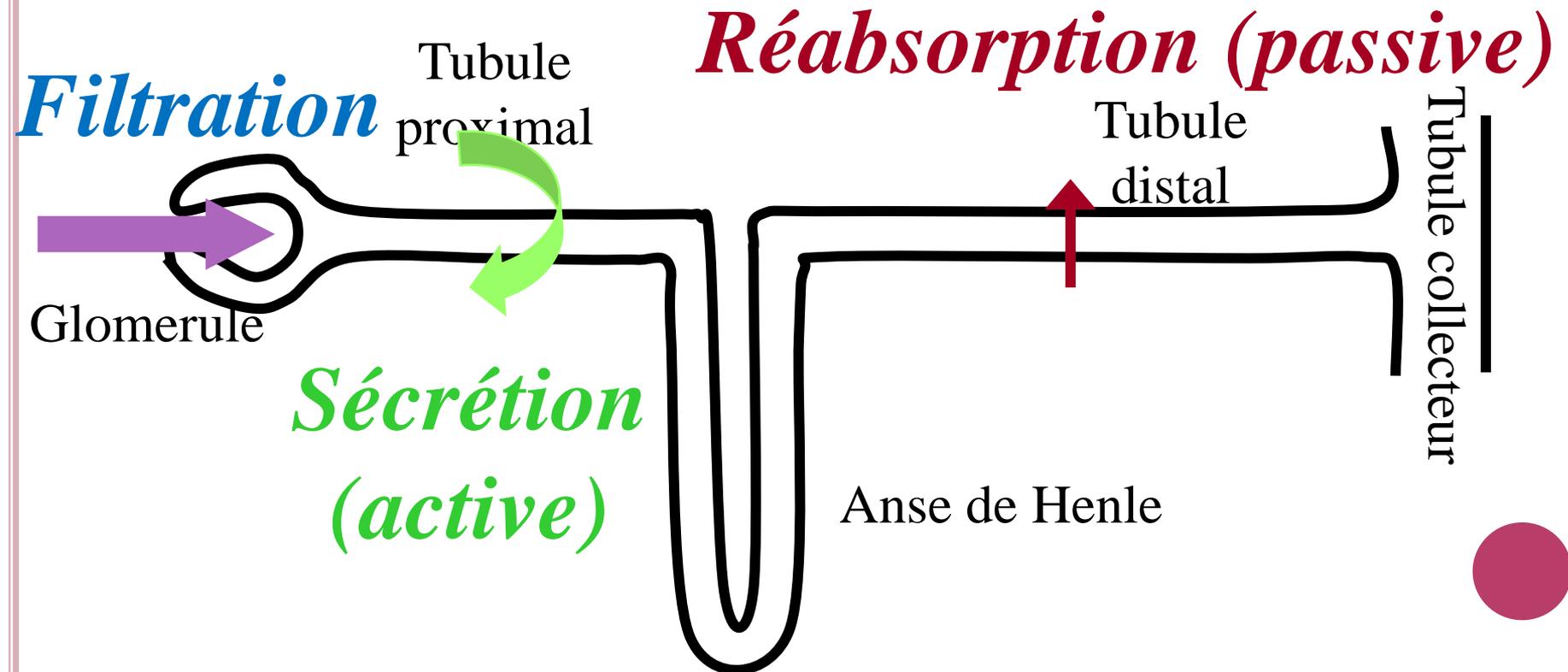
- Etape finale du devenir du médicament dans l'organisme.
- C'est le processus par lequel les médicaments et leur métabolites sont transférés de l'environnement interne vers le milieu externe par excrétion rénale ou non rénale
- La plupart des médicaments sont éliminés par excrétion essentiellement rénale, soit s/f inchangée ou après biotransformation, mais aussi biliaire (hépatique),.....salivaire, pulmonaire...etc.



# ELIMINATION RÉNALE

- Filtration glomérulaire
- Sécrétion tubulaire
- Réabsorption tubulaire

- La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit s/f inchangée, soit s/f de produits de dégradation.



# 1) La filtration glomérulaire

□ Étape obligatoire pour tous les médicaments s'ils répondent aux critères:

- PM < 65000 Da
- Seule la **fraction libre** est filtrée

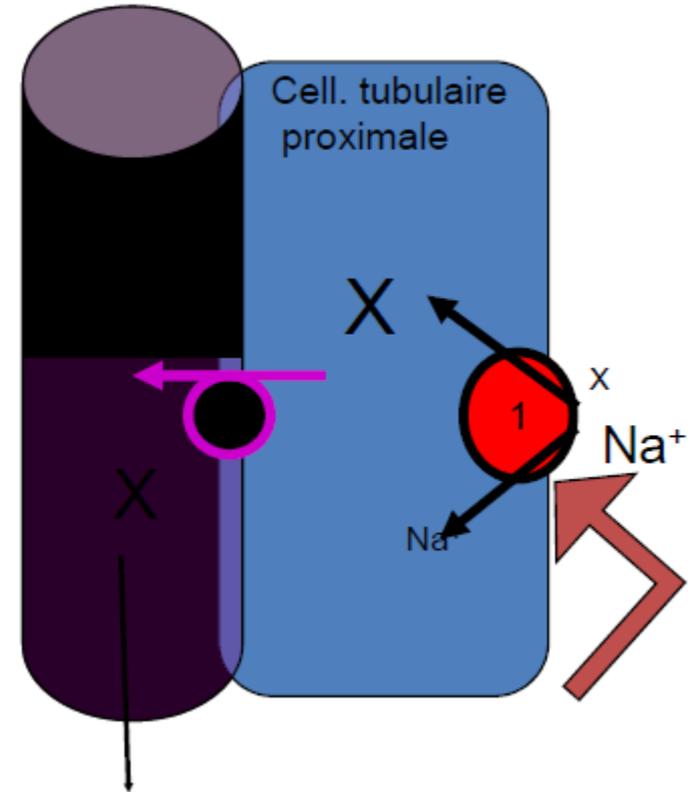
$$\text{Cl filtration} = F_u \text{ (fraction libre)} \times \text{DFG} \text{ (débit de filtration glomérulaire)}$$

- Influencée par l'état du glomérule
- Influencée par le débit sanguin rénal.

□ Un médicament qui est totalement éliminé par filtration glomérulaire sans être sécrété ni réabsorbé a une clairance proche de la clairance de la créatinine.

## 2) La sécrétion tubulaire

- Localisation: Cellules du tubule proximal.
- La sécrétion s'effectue par **2 systèmes de transport actif (Energie dépendant)** :
  - Système anionique (**acides**)
  - Système cationique (**bases**)



## 2) La sécrétion tubulaire

- Ces 2 systèmes ont une **faible spécificité** et transportent plusieurs composés: **compétition** entre les médicaments pour le même transporteur

### Exemple:

- **Probenécide** (agent uricosurique / trt de la goutte) inhibe la sécrétion tubulaire rénale des acides organiques faibles (**pénicilline, céphalosporines, et autres  $\beta$  lactames**) par **compétition** avec leur transporteur.
- Il est **co-administré** avec les  **$\beta$  lactames** lors du traitement de la neurosyphilis et la gonorrhée pour **prolonger et élever** les taux plasmatiques de ces antibiotiques

### 3) La réabsorption tubulaire

- Localisation: Cellules du tubule distal.
- C'est un **mécanisme passif** qui dépend de la **liposolubilité** du PA et du **pH de l'urine**.
- Un **PA liposoluble + non ionisé (non chargé) (au pH de l'urine 4.5-7.5: Nutrition, Médicaments, nutrition)**, il peut diffuser de la lumière du tubule **vers la circulation systémique**.
- La réabsorption tubulaire résulte en un **prolongement de l'effet du médicament**



### 3) La réabsorption tubulaire

- **Dans une urine alcaline**

- Acides faibles fortement ionisés donc peu réabsorbés donc fortement éliminés.

- **Alcalinisation des urines ==> élimination plus rapide des AF.**

- **Acidification des urines ==> élimination plus rapide de BF**



### 3) La réabsorption tubulaire

Ce principe est utilisé dans le traitement des cas d'**overdose**.

- Overdose de « **Phénobarbital** » ou « **aspirine** » (AF)
  - Administrer « **bicarbonate de sodium** »
  - Alcaliniser ses urines
  - Ionisation du médicaments
  - Diminution de la réabsorption et augmentation de la sécrétion.
- Overdose « **amphétamine** » ou « **morphine** » (BF)
  - Administrer du **chlorure d'ammonium (NH<sub>4</sub>Cl)**
  - Acidification de l'urine
  - Ionisation du médicament
  - Augmentation de son excrétion.



# FACTEURS DE VARIATION DE L'ÉLIMINATION RÉNALE

## □ Facteurs physiopathologiques :

- **L'insuffisance rénale** : ↓↓ élimination des médicaments  
→ Accumulation → Adaptation posologique nécessaire.
- **L'insuffisance cardiaque** : entraîne une diminution du flux sanguin rénal
- **Modification de fixation protéique** des médicaments :  
en augmentant la fraction libre, accélère l'élimination.
- **L'âge** : **Personne âgée**

## □ Facteurs exogènes :

- Modification du pH urinaire
- Phénomènes de compétition



## ELIMINATION RÉNALE

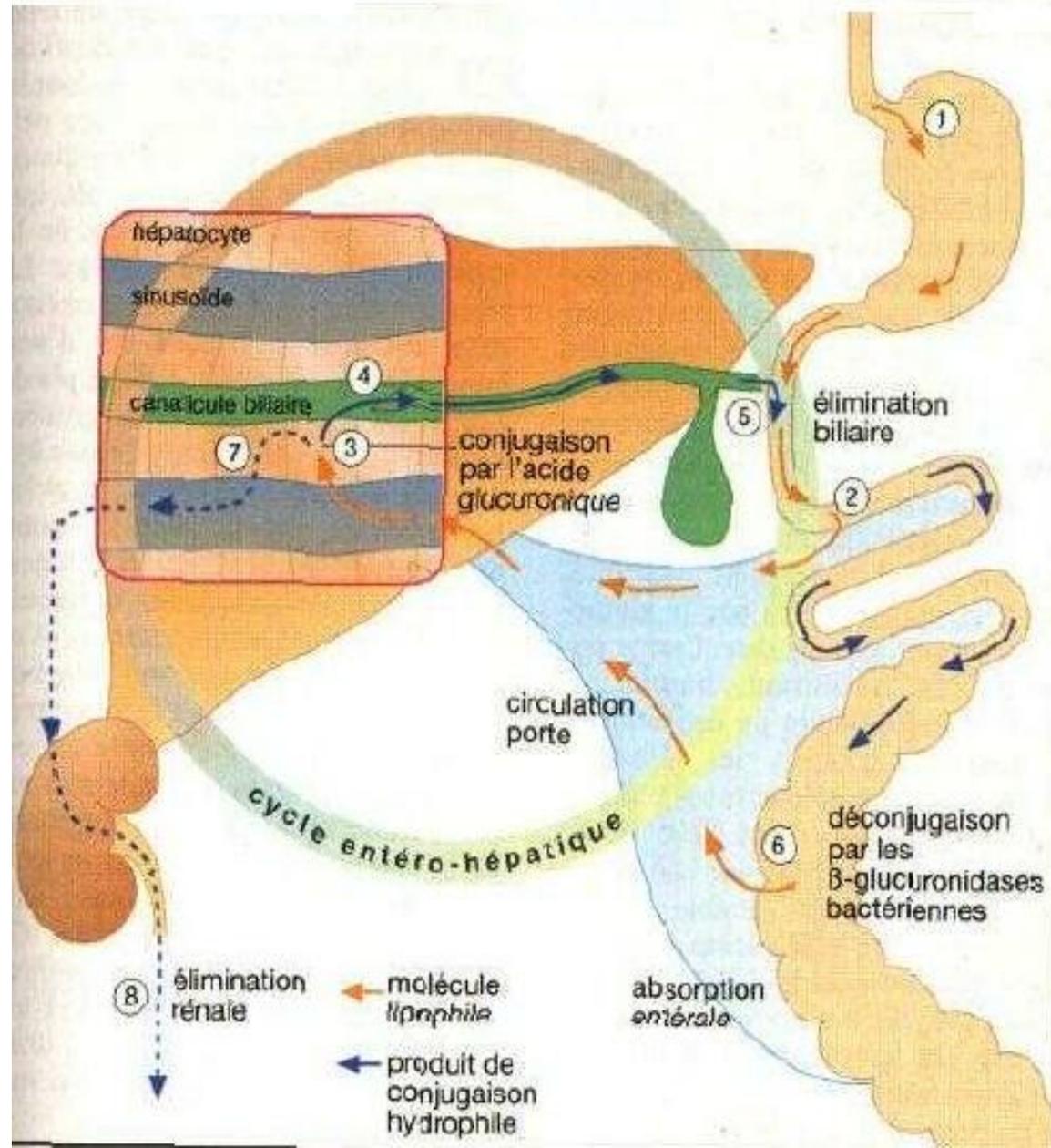
- La plupart des médicaments, sauf ceux fortement liés aux protéines plasmatiques, traversent librement le filtre glomérulaire.
- Beaucoup de médicaments, spécialement les acides faibles et les bases faibles, sont activement sécrétés dans le tubule rénal et sont de ce fait plus rapidement excrétés.
- Les médicaments liposolubles sont passivement réabsorbés par diffusion passive à travers le tubule; et ne sont de ce fait pas efficacement excrétés dans l'urine.
- Par effet du pH, les AF sont plus rapidement excrétés dans une urine alcaline, et vice versa.
- De nombreux médicaments ont une élimination rénale. Surveiller la fonction rénale notamment chez les sujets âgés pour éviter une éventuelle toxicité.

# ÉLIMINATION HÉPATIQUE

- **Molécules non éliminables par le rein** (grosses molécules, molécules non hydrosolubles, etc.)
- Généralement voie accessoire.
- Deux mécanismes concourent à l'élimination hépatique (biliaire, intestinale) d'un médicament :
  - Le métabolisme hépatique
  - L'excrétion biliaire.
- Certains médicaments ont une élimination biliaire prédominante (Ex : **érythromycine, spiramycine, ampicilline, rifampicine...**).
- **Élimination intestinale = possibilité de cycle entéro-hépatique**

# CYCLE ENTÉRO-HÉPATIQUE

- Processus par lequel un médicament passe par le **foie** où il est métabolisé → éliminé sous forme conjuguée par **voie biliaire** → au niveau du **duodénum** → hydrolyse (déconjugaison) libérant ainsi la molécule initiale qui est alors réabsorbée et rejoint la circulation générale.
- Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques



# PHARMACOCINÉTIQUE

The END

**BOUKLI HACENE Med Nassim**

**2016-2017**