

# **UEM 901**

**Pr Angelo PACI**  
**Service de Pharmacologie – Institut Gustave Roussy**  
**Pharmacocinétique – Pharmacie clinique**  
**[angelo.paci@universite-paris-saclay.fr](mailto:angelo.paci@universite-paris-saclay.fr)**

# Cours de Pharmacocinétique – Métabolisme et Excrétion

# PLAN DU COURS

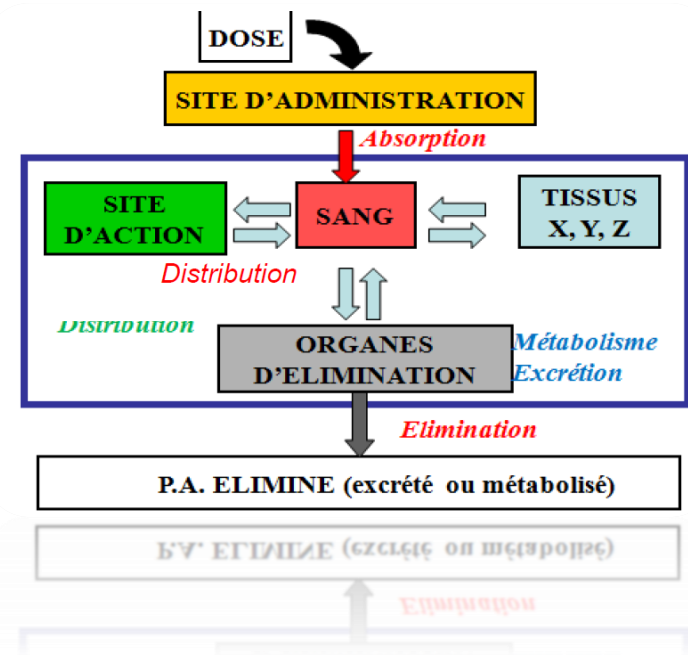
- Rappels généraux
  - **Définitions et notions de base**
  - Les différentes phases pharmacocinétiques
- Métabolisme & Excrétion – Clairance
- Interactions médicamenteuses

# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- Pharmacocinétique :
  - *Pharmakon* : médicament ou poison = principe actif (p.a.)
  - *Kineticos* : mouvement/changement au cours du temps
- C'est l'étude **qualitative** et **quantitative** du devenir d'un p.a. dans l'organisme

• Les sites d'observation privilégiés de ces changements sont le **compartiment sanguin** (sang ou plasma/sérum) et **les urines**

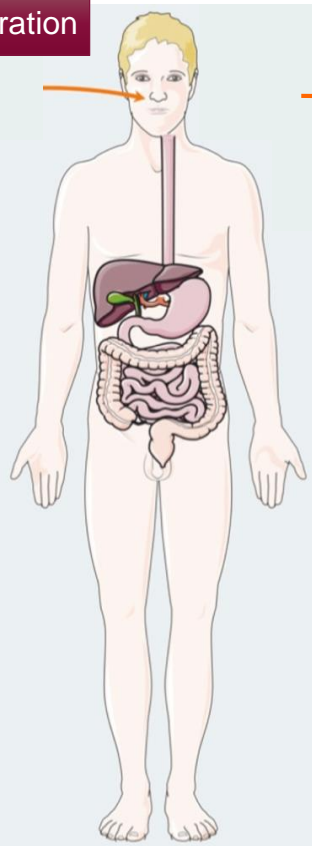
• La pharmacocinétique est l'étude des changements (cinétique) du médicament au cours des différentes étapes qu'il subit; l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (Phases **ADME**)



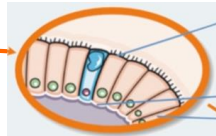
# LES DIFFÉRENTES PHASES PHARMACOCINÉTIQUES

## • La Pharmacocinétique : A.D.M.E.

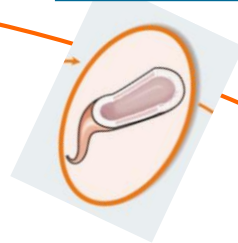
Administration



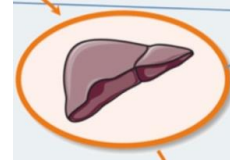
Absorption



Distribution



Métabolisme



Elimination



Certaines sources parlent de ADE où E correspond à la phase d'élimination qui comprend à la fois le métabolisme et l'excrétion :  $E = M + Ex$

- Devenir du médicament dans l'organisme
- Ce que l'organisme fait au médicament

# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

## Relations pharmacocinétiques

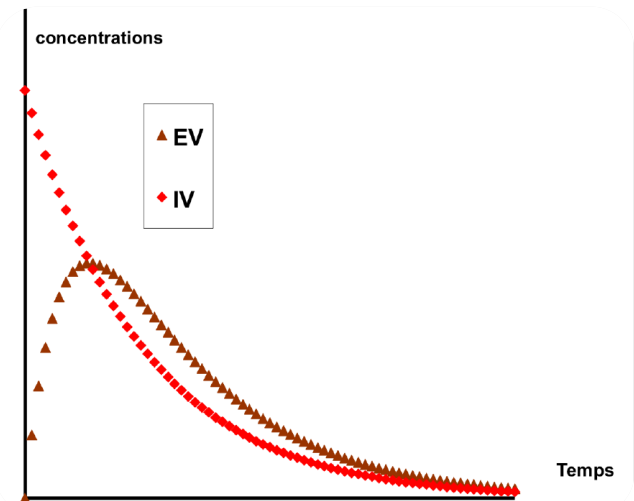
- Relation dose-quantité : seule la fraction de dose administrée qui atteint la circulation systémique est disponible pour un effet pharmacologique

Pour la voie **intraveineuse (IV)**, cette quantité est = à 100% de la dose administrée

- Mathématiquement : Dose =  $X_0$

Pour la voie **extravasculaire (EV)**, celle-ci est = à la fraction biodisponible de la dose administrée après absorption. On parle de biodisponibilité (F) du p.a.. F étant compris entre 0 et 100%

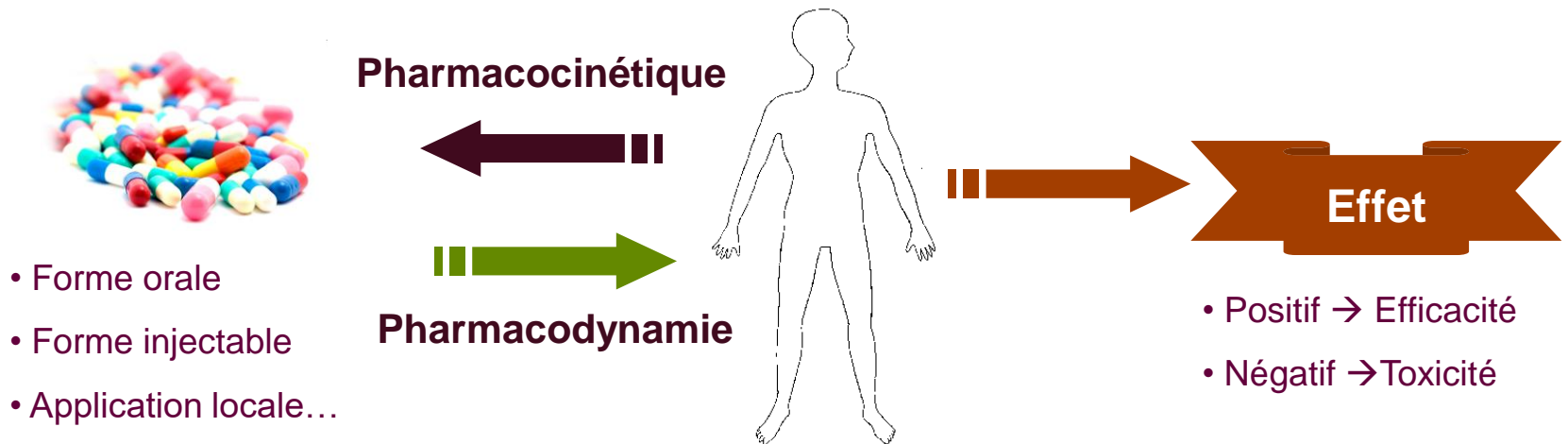
- Mathématiquement : Dose  $\rightarrow F \times X_0$



# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

## Relations pharmacocinétiques

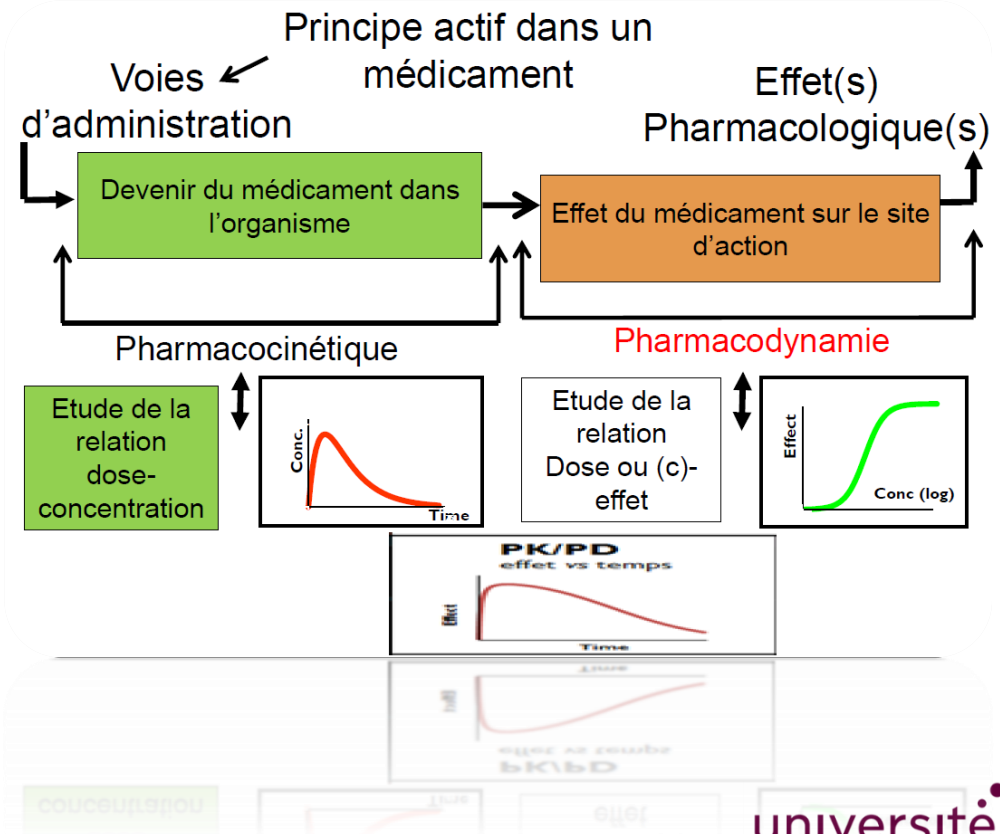
- Relation pharmacocinétique – pharmacodynamique (PK-PD) : relation entre la quantité de p.a. ( $X_0$ ) et l'effet pharmacologique (efficacité ou toxicité).



# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

## Représentation graphiques

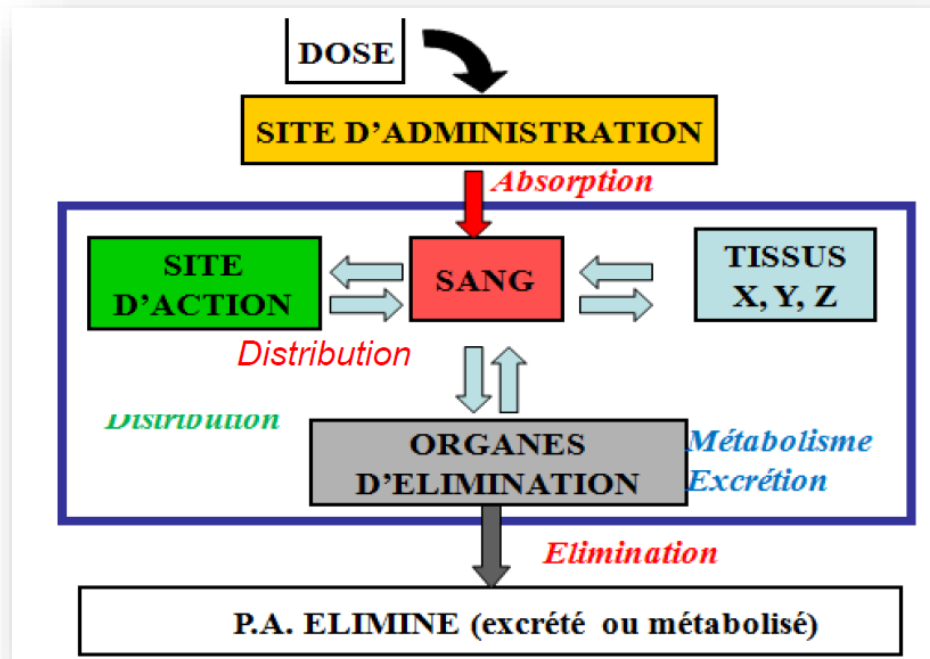
- **Pharmacocinétique** :
  - Concentration fonction du temps
- **Pharmacodynamie** :
  - Effet en fonction de la concentration
- **Relation PK-PD** :
  - Effet en fonction du temps
  - relation entre la **pharmacocinétique** du principe actif (p.a.) et l'effet du médicament (efficacité thérapeutique ou toxicité responsable d'effets indésirables) ou **pharmacodynamie**





# LES MODÈLES COMPARTIMENTAUX

- Chaque phase ou étape peut être définie par un compartiment et/ou des paramètres dits « cinétiques » exprimant :



# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

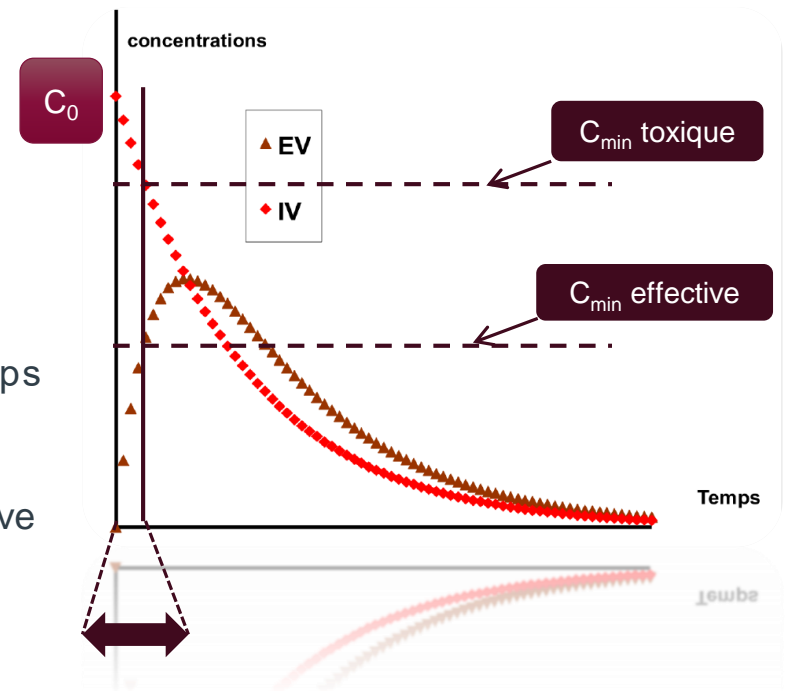
- Actions :
  - **Délai d'action** : temps que met le p.a. à agir

Pour la **voie intraveineuse** (IV), immédiatement dans la circulation systémique

- Mathématiquement :  $C_0 = X_0$  à  $t_0$

Pour la **voie extravasculaire** (EV), celui-ci comprend le temps nécessaire pour atteindre la circulation systémique en tenant compte de la phase d'absorption. Ce délai d'action est le temps nécessaire pour atteindre la concentration systémique qui donne l'effet thérapeutique.

- Mathématiquement :  $C_0 = 0$  à  $t_0$  et  $C_{\max} > C_{\min}$  effective

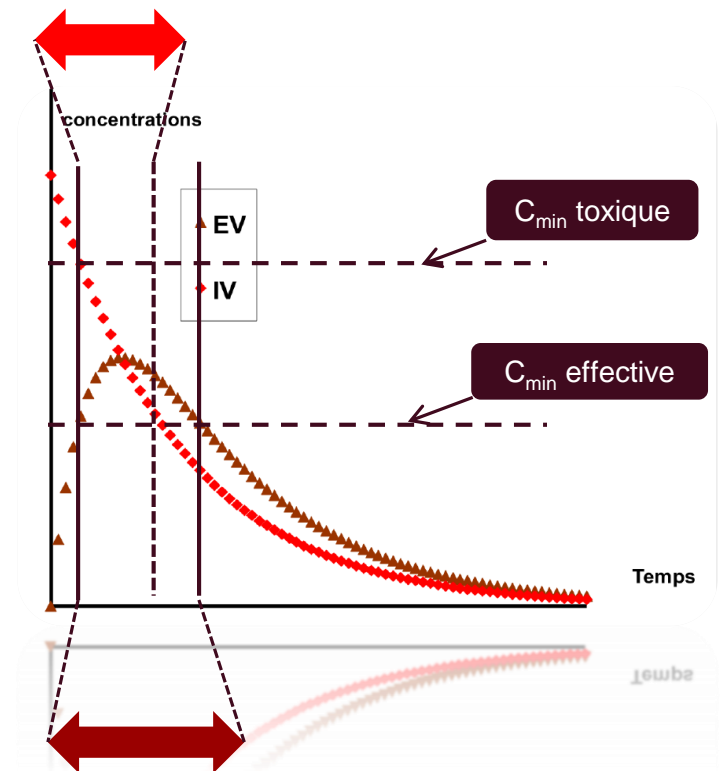


# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- Actions :
  - **Durée d'action** : temps compris entre le délai d'action et la fin de cet effet
    - Tps compris entre  $C_{\min}$  tox et  $C_{\min}$  eff.

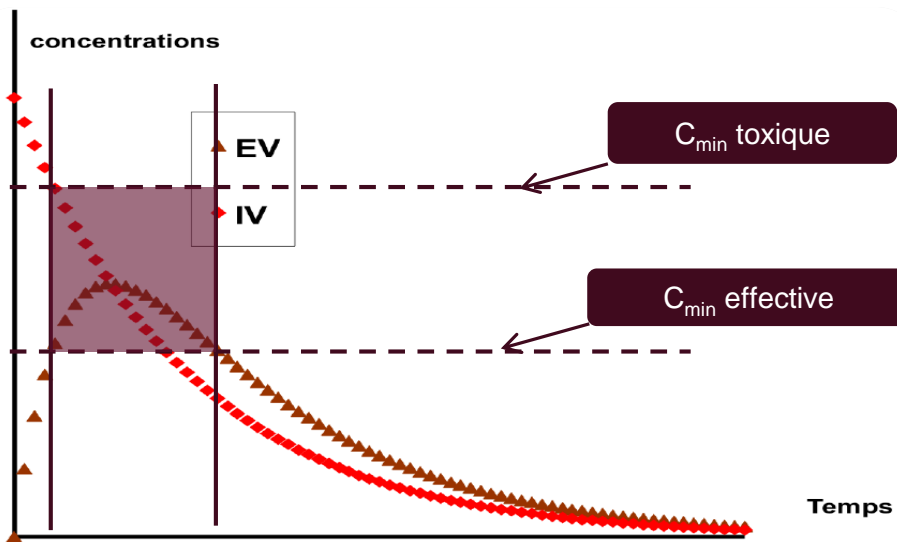
Pour la **voie intraveineuse** (IV), généralement court

Pour la **voie extravasculaire** (EV), généralement plus long



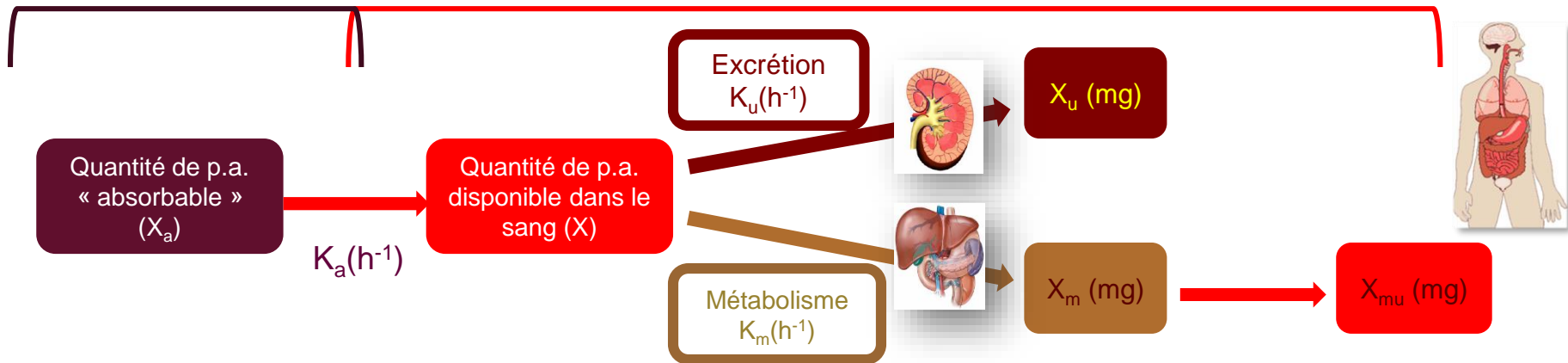
# DÉFINITIONS ET NOTIONS DE BASE

- **Zone thérapeutique :**
  - Espace défini par le temps et la concentration pour lequel est observé un effet thérapeutique
  - Il s'agit d'une aire ou surface : on parle d'aire sous courbe (ASC ou *AUC*).



# LE MODÈLE DE BASE

- Le modèle simple est basé sur l'équilibre des masses entre les compartiments



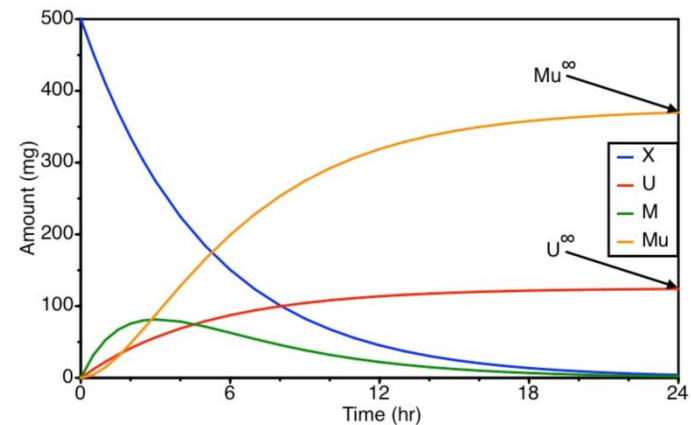
- Le bilan est :

- Pour le voie extra-vasculaire :

$$F \times \text{Dose} = X_a + X + X_u + X_{mu}$$

- Pour le voie **intra-vasculaire** :

$$\text{Dose} = X + X_u + X_{mu}$$



# REPRÉSENTATIONS CARTÉSIENNE OU SEMI-LOG

- IV bolus (Dose unique)

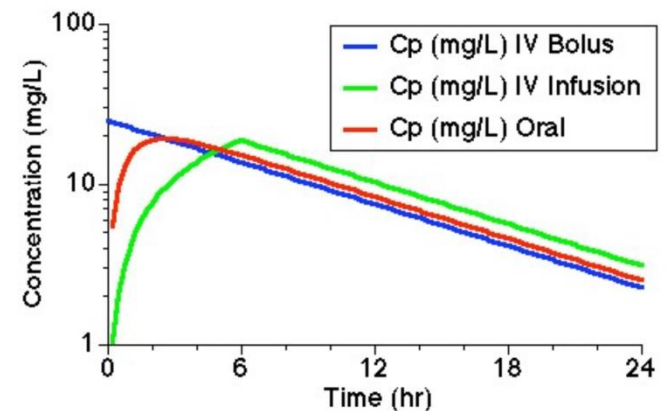
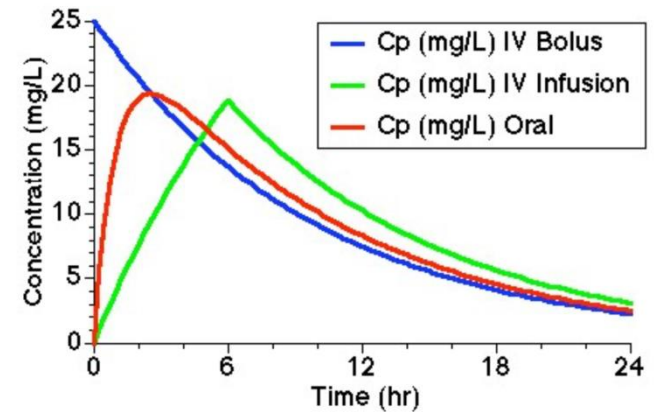
$$C_t = C_0 e^{-k_{el}t}$$

- EV (Dose unique voie orale)

$$\Rightarrow C_t = \frac{k_a F D}{V_d (k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t})$$

- Perfusion

$$C_t = C_{ss} (1 - e^{-k_{el}T}) e^{-k_{el}(t-T)}$$

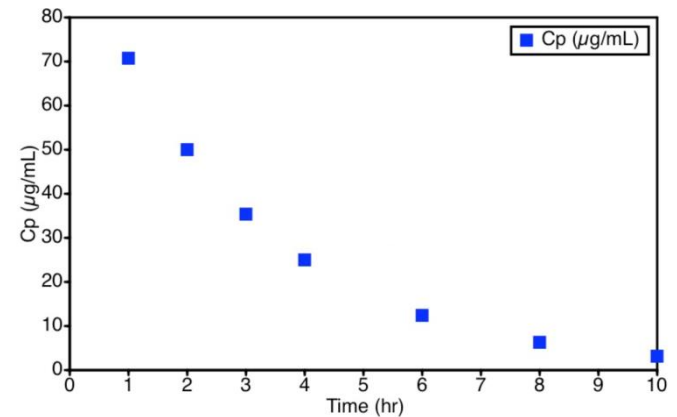
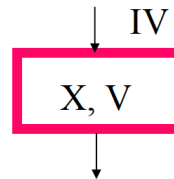
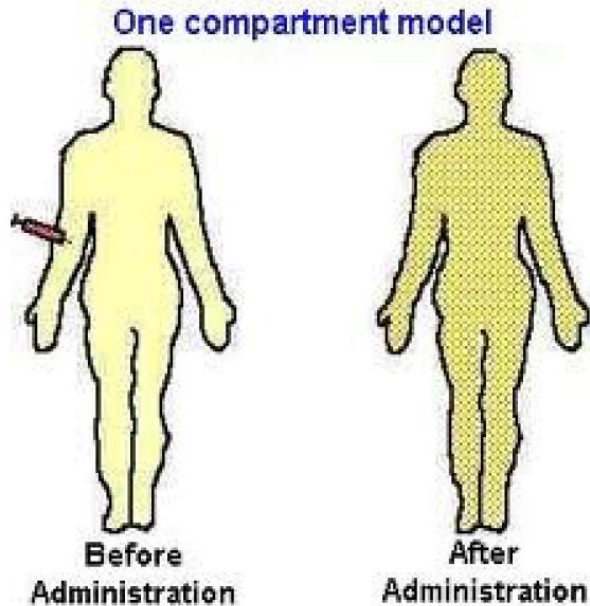


# PLAN DU COURS

- Rappels généraux
  - Définitions et notions de base
  - **Les différentes phases pharmacocinétiques**
- Métabolisme & Excrétion – Clairance
- Interactions médicamenteuses

# INTRODUCTION

- Administration IV bolus :
  - Est considérée une administration intraveineuse rapide
  - **Distribution** homogène et instantanée dans l'organisme → Volume de distribution ( $V_d$ )
  - **Elimination** au cours du temps selon une constante de vitesse d'élimination ( $k_e$ )

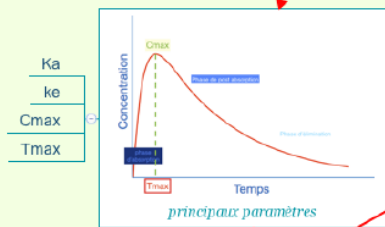
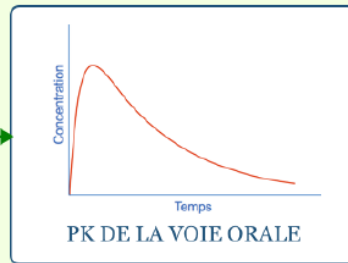




# INTRODUCTION

Plan

VOIE  
EXTRAVASCULAIRE  
VOIE MÉDIATE

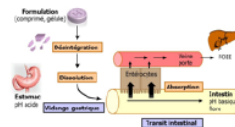


I INTRODUCTION



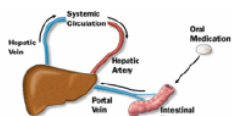
II LA LIBERATION

Absorption par la voie orale



III L'ABSORPTION

film aspirine



MÉTABOLISME  
ET EFFET DE  
IV PREMIER  
PASSAGE  
HÉPATIQUE

V MODÉLISATION

module 2 elearning

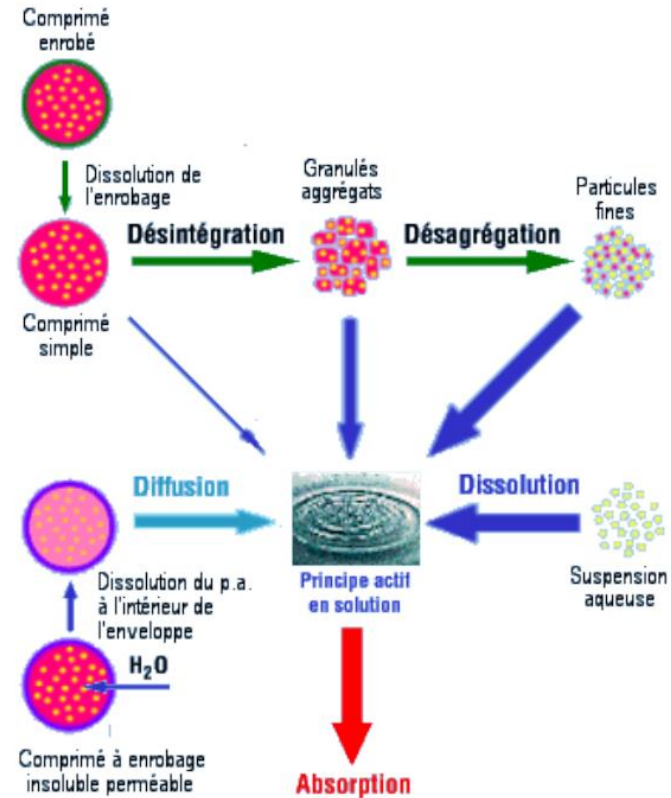
VI INFLUENCE DE LA GALÉNIQUE

Phases caractéristiques /voie  
intraveineuse

# ABSORPTION

## II. La libération :

Influence de la forme galénique sur la libération du principe actif

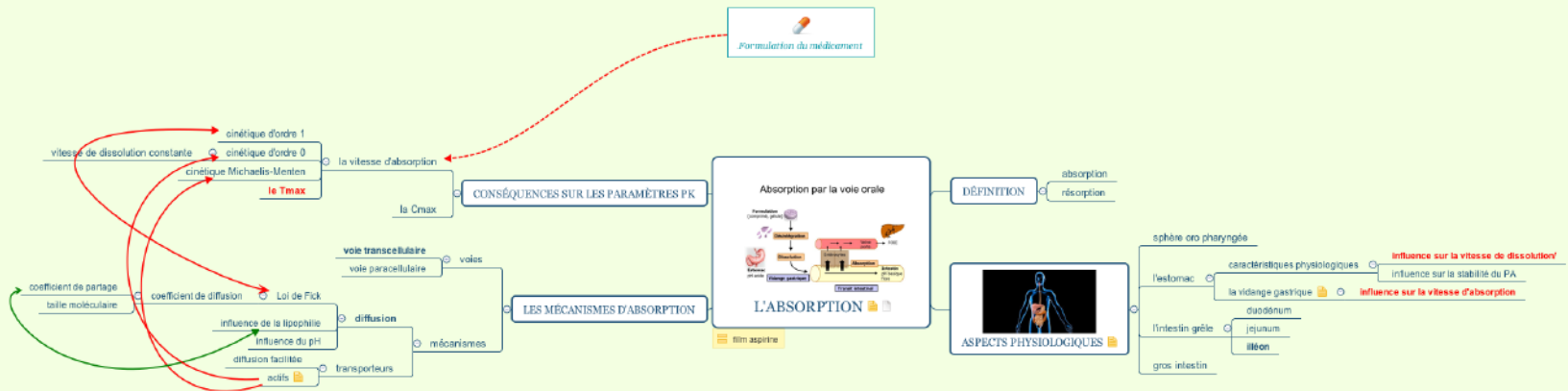


# ABSORPTION

## III. L'absorption par voie orale

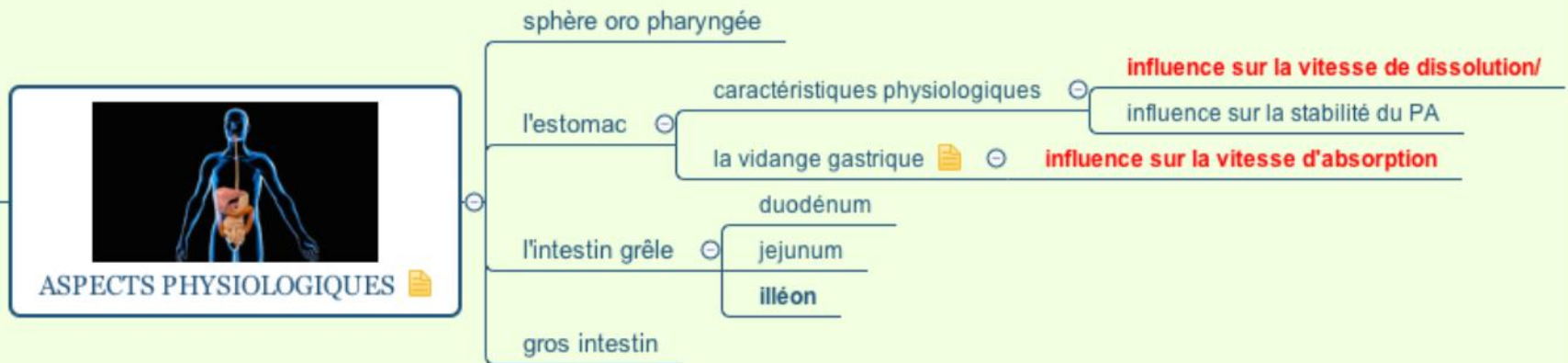
- Définitions
- Physiologie gastro intestinale
- Facteurs limitant l'absorption
- Les mécanismes d'absorption
- Les conséquences sur les paramètres pharmacocinétiques

Voir fichier xmind



# ABSORPTION

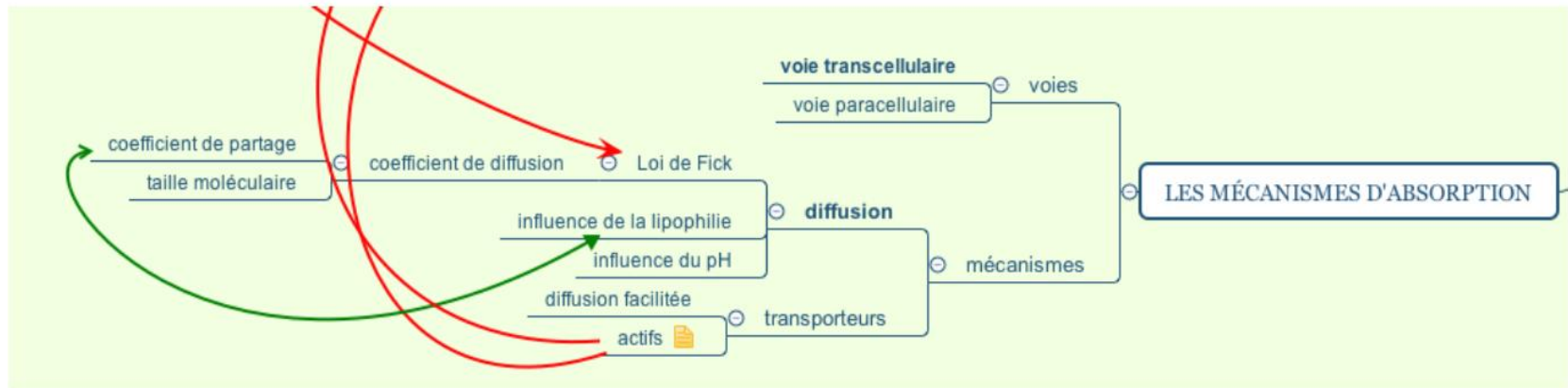
## B. Aspects physiologiques



# ABSORPTION

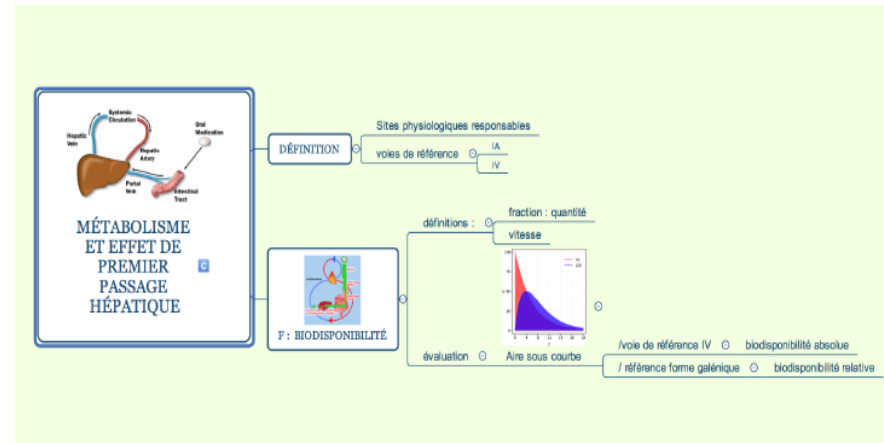
## C. Les voies et les mécanismes d'absorption

Carte mentale



# ABSORPTION

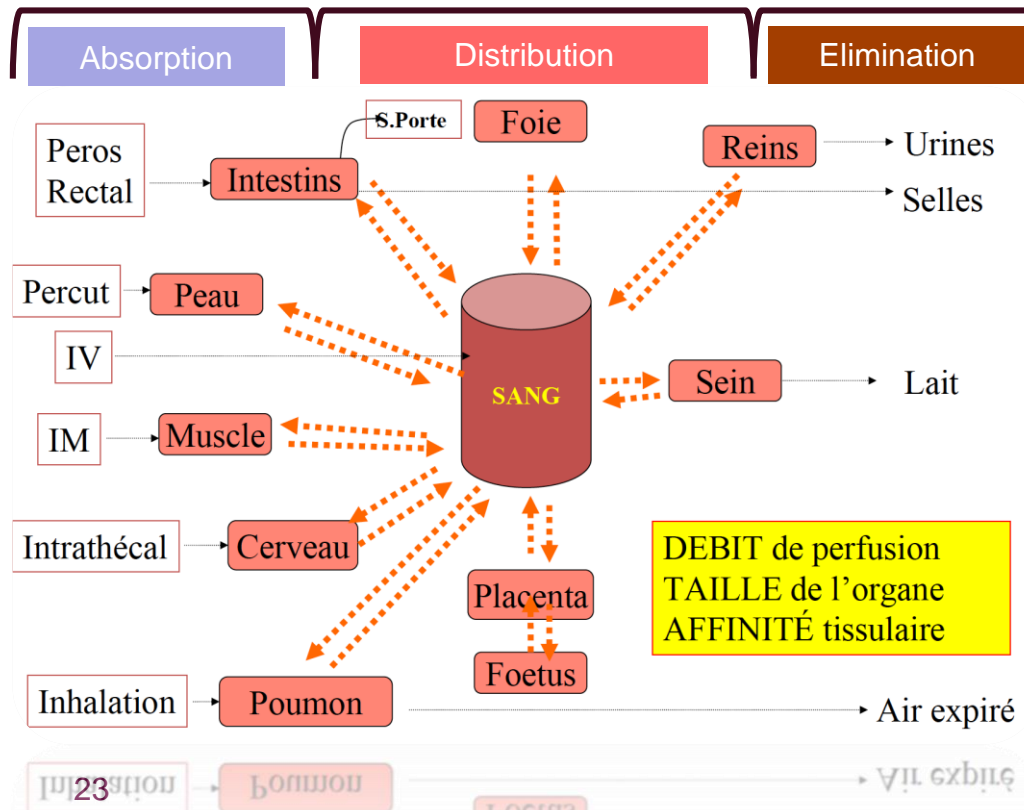
## IV Métabolisme et effet de premier passage hépatique



# DISTRIBUTION

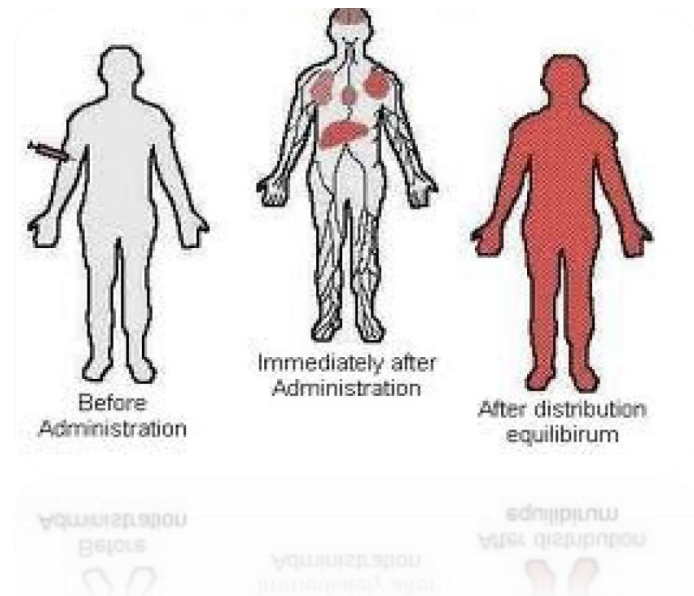
- Définition :

- Répartition du p.a. par le sang dans les organes et tissus
- Phénomène régit par les propriétés physico-chimiques du p.a. et la physiologie du patient (état fonctionnel, paramètres morphométriques,...)



# DISTRIBUTION

- Notion de sites :
  - Le médicament peut se distribuer successivement ou simultanément sur plusieurs sites
    - Site **accepteur** (stockage)
    - Site **récepteur** (action – effet thérapeutique ou indésirable)
    - Site **enzymatique** (métabolisme)
- **Phase initiale**
  - Distribution **rapide** (qqs minutes)
  - Tissus richement **vascularisés** (cœur, foie, cerveau, reins)
- **Phase intermédiaire**
  - Distribution **plus lente** (quelques heures)
  - Muscles, viscères, peau et tissus gras
- **Phase finale**
  - Distribution **très lente**
  - Tissu gras profond (phénomènes de redistribution)





# DISTRIBUTION : PROTÉINES PLASMATIQUES

- Seule la fraction libre du médicament **est active**
- Liaison réversible et en équilibre (loi d'action de masse) : M libre + P Libre  $\Leftrightarrow$  Complexe M-P

$$K_D = \frac{(M)(P)}{(MP)}$$

- Réservoir plasmatique
- 3 facteurs conditionnent la fixation protéique :
  - $K_a$  = constante d'affinité et donc  $K_D$
  - n = nombre de sites de fixation/prot.
  - (P) = concentration molaire des protéines

|                         | Type I       | Type II                                      |
|-------------------------|--------------|--|
| Médicament              | Acide faible | Base faible<br>acide faible<br>non ionisable |
| Protéine                | Albumine     | Albumine<br>$\alpha$ 1GPA, LP                |
| Affinité                | Forte        | Faible                                       |
| Nb de sites de fixation | Petit<br>< 5 | Grand<br>> 30                                |
| Saturation              | Oui          | Non  |
| Interaction             | Possible     | Improbable                                   |

# DISTRIBUTION : PROTÉINES PLASMATIQUES

- Les médicaments peuvent ainsi être définis par leur taux de fixation aux protéines plasmatiques (*Protein binding*) :  $P\% = [F \text{ liée}/Q \text{ totale}] \times 100$

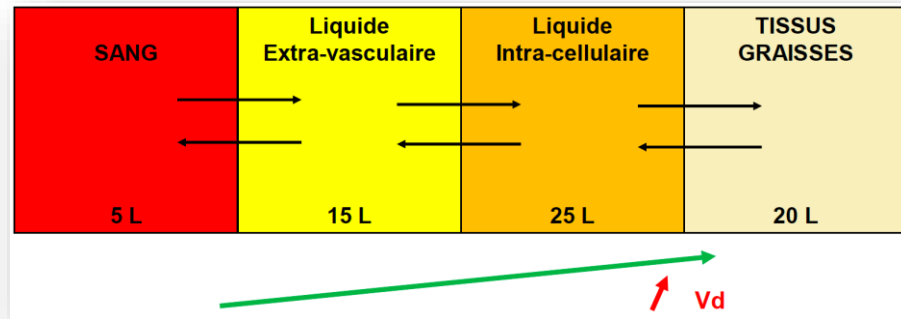
| P%     | Type de liaison  | Exemple                                    |
|--------|------------------|--|
| 100%   | Liaisons fortes  | Diazépam<br>Inhibiteurs de tyrosine kinase |
| >70%   | Liaisons fortes  | Aspirine<br>Erythromycine                  |
| 30-60% | Liaisons faibles | Benzylpénicilline<br>Morphine              |
| <30%   | Non liés         | Méthotrexate<br>Théophylline               |

Les facteurs influençant la fixation aux PP sont :

- L'état nutritionnel (hypoalbumémie)
- L'âge
- Les interactions médicamenteuses par compétition → déplacement de l'équilibre

# DISTRIBUTION : DIFFUSION TISSULAIRE

- 3 volumes :
  - Espace extracellulaire : volume sanguin (5L) + volume interstitiel ou extra-vasculaire (15L)
  - Volume intracellulaire (25L)
  - Tissus & graisses (20L)

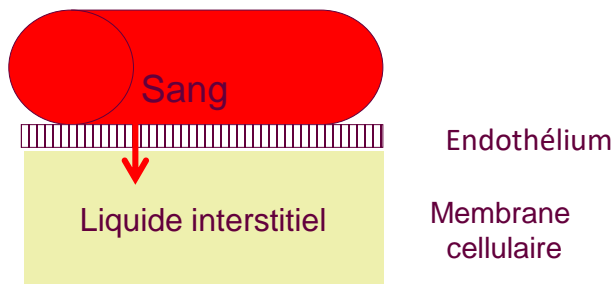


- Facteurs déterminant la diffusion tissulaire :
  - **Médicament :**
    - Caractéristiques physico-chimiques (lipophilie ++, PM)
    - Capacité à franchir les parois vasculaires et cellulaire
  - **Protéines sanguines et tissulaires :** fixation + ou –
  - **Perfusion tissulaire :** débit sanguin (foie, rein ++ ; os, peau –)

# DISTRIBUTION : DIFFUSION TISSULAIRE

## Passage membranaire : Perméabilité

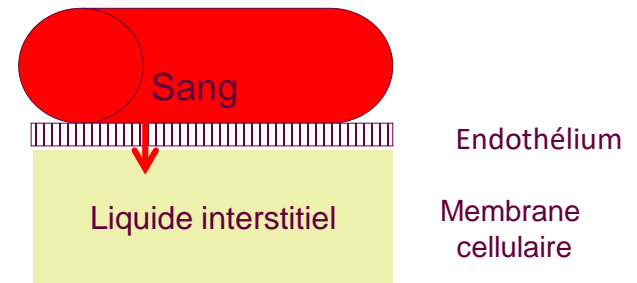
### substances lipophiles



**Système vitesse-dépendant**  
(Cas des anesthésiques)

Si log P élevé diffusion et pas de limitation  
Dans ce cas, seule la vitesse de présentation (débit de perfusion du tissu) conditionne la vitesse de distribution

### substances hydrophiles

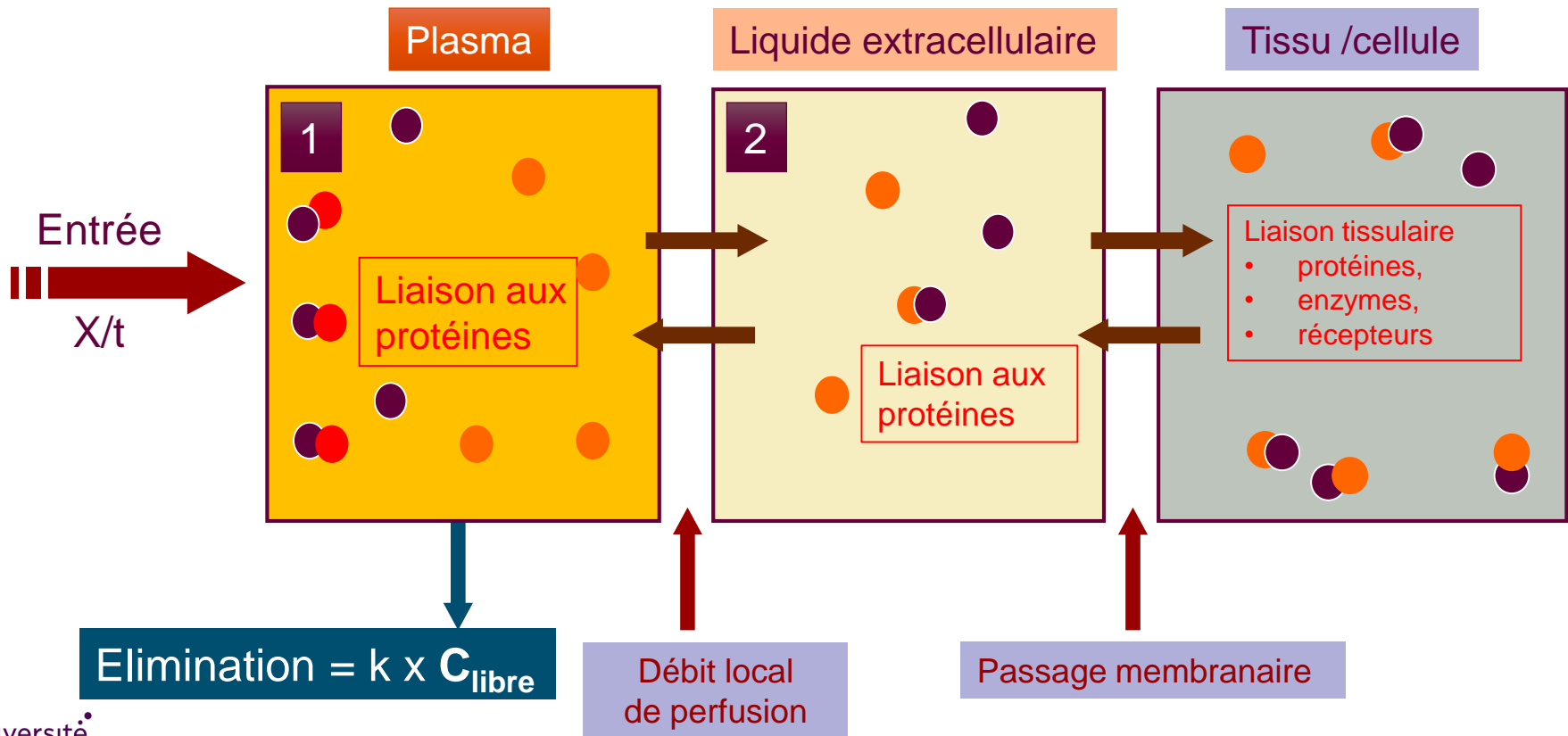


**Système perméabilité-dépendant**  
(Cas des  $\beta$ -lactamines)

Le passage perméabilité-dépendant diminue la vitesse d'entrée dans le milieu interstitiel et dans les cellules tissulaires. Il augmente le temps nécessaire à l'équilibre de distribution

# DISTRIBUTION : LES ÉCHANGES

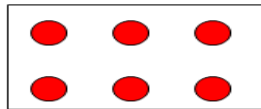
Seule la **forme libre** et non ionisée du PA traverse l'endothelium vasculaire et les membranes



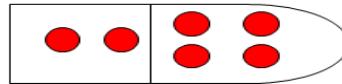
# LES PARAMÈTRES PK : LE $V_D$

## • Définition :

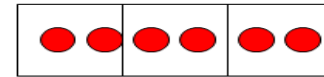
- Volume **fictif théorique**, dans lequel devrait se distribuer le principe actif pour être à **l'équilibre**, à la même concentration totale que dans le plasma



Dose connue



Plasma Tissu



Volume de distribution

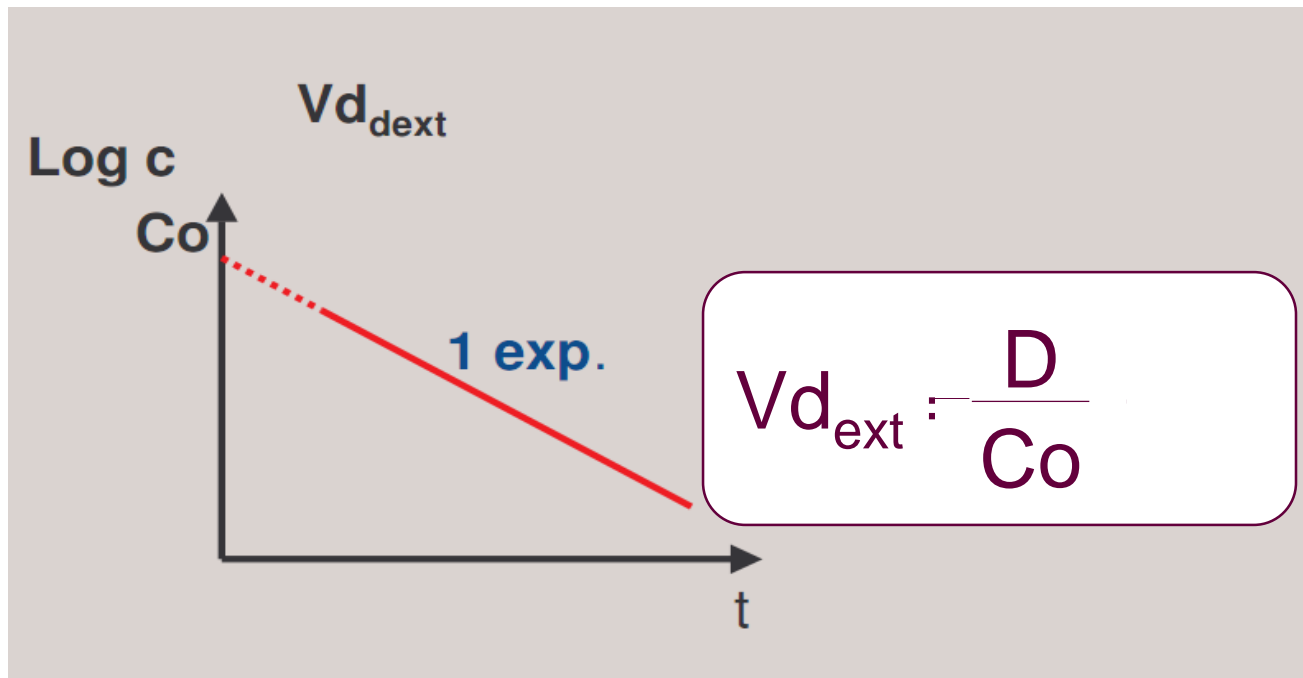
$$V_d = \frac{X_t}{C_{p,t}} \quad \text{à un instant } t$$

$C_p$  est une concentration plasmatique totale (libre + liée)

# LES PARAMÈTRES PK : LE $V_D$

*Cas d'une mono-exponentielle plasmatique décroissante après IV bolus*

- Le **Volume de distribution extrapolé** :  $V_{d\text{ ext}} = \text{Dose}/C_0$   
est une mesure fondée sur un paramètre de hauteur



# LES PARAMÈTRES PK : LE V<sub>D</sub>

- Le volume de distribution est spécifique d'un p.a.
- Il dépend des propriétés physico-chimiques du p.a. notamment de sa lipophilie

**Exemples (adulte 70 kg)  
Volume de distribution :**

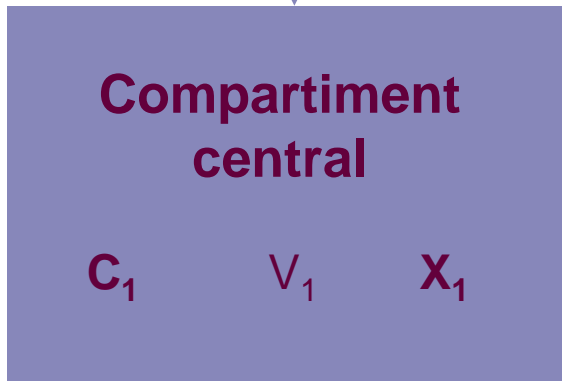
| Volume de distribution (adultes) | Médicaments     |
|----------------------------------|-----------------|
|                                  | Macromolécules  |
| < 10 L                           | Héparine        |
|                                  | Aspirine        |
|                                  | Warfarine       |
| 10-50 L                          | Amoxicilline    |
|                                  | Indométacine    |
| 50-200 L                         | Diazépam        |
|                                  | Lithium         |
| 200-500 L                        | Digoxine (500L) |
|                                  | Digitoxine(50L) |
| > 5000 L                         | Chloroquine     |



# LA CONSTANTE D'ÉLIMINATION : $K_e$

- Loi de conservation de masse

Dose en IV Bolus

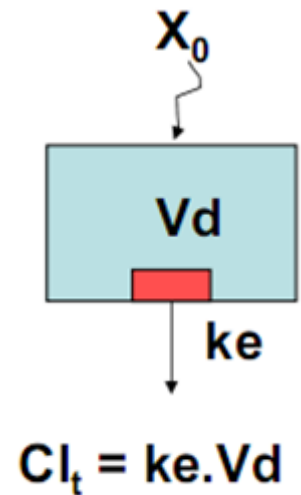


$$\frac{dC}{dt} = -k_e C_t$$

Résolution de l'équation différentielle



La fonction :  $C_t = C_0 e^{-k_e t}$



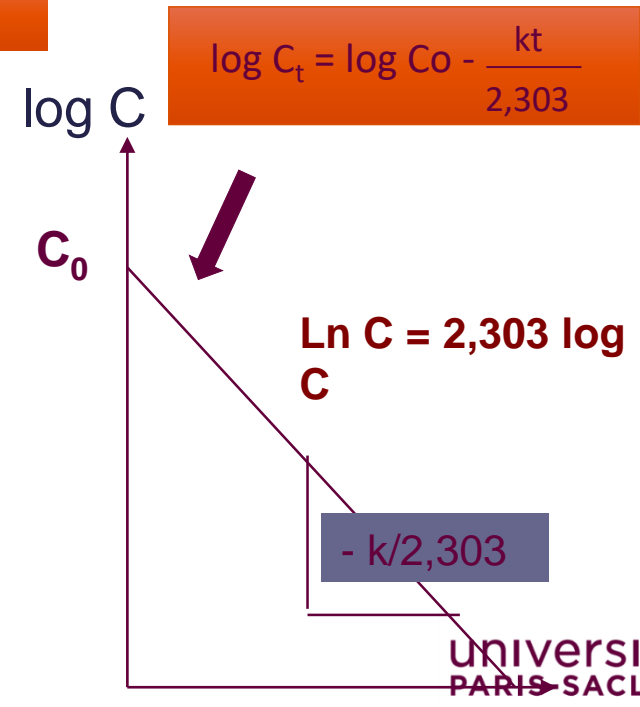
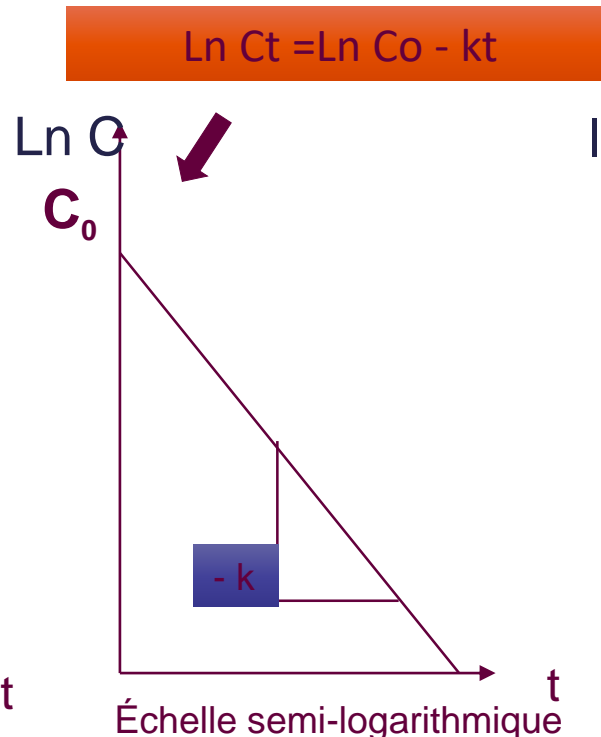
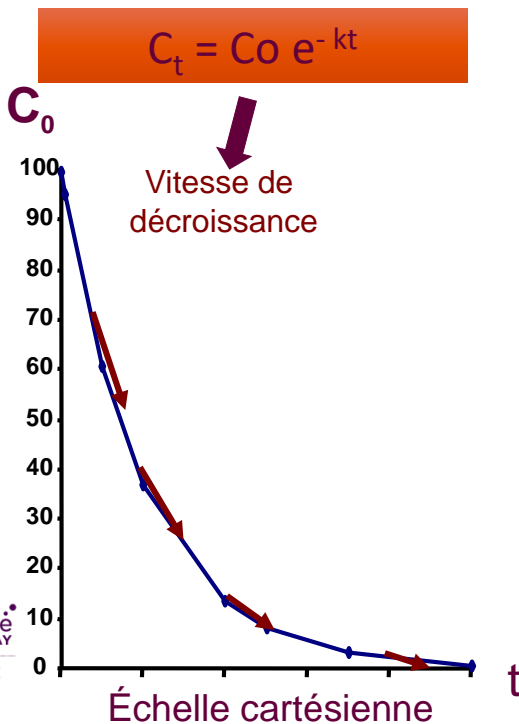
# LA CONSTANTE D'ÉLIMINATION : $K_e$

- Ordre 1 : Vitesse de transfert directement proportionnelle à la X ou à la  $C^\circ$

$$-\frac{dC}{dt} = k C_t \quad \longrightarrow \quad \frac{dC}{C_t} = -k dt$$

$$\int_0^t \frac{dC}{C} = -k \int_0^t dt \quad \Rightarrow \quad |\text{Log } C|_0^t = -k|t|_0^t$$

$$\text{Ln } C_t - \text{Ln } C_0 = -k \times t$$



# LA CONSTANTE D'ÉLIMINATION : $K_e$ & AUC

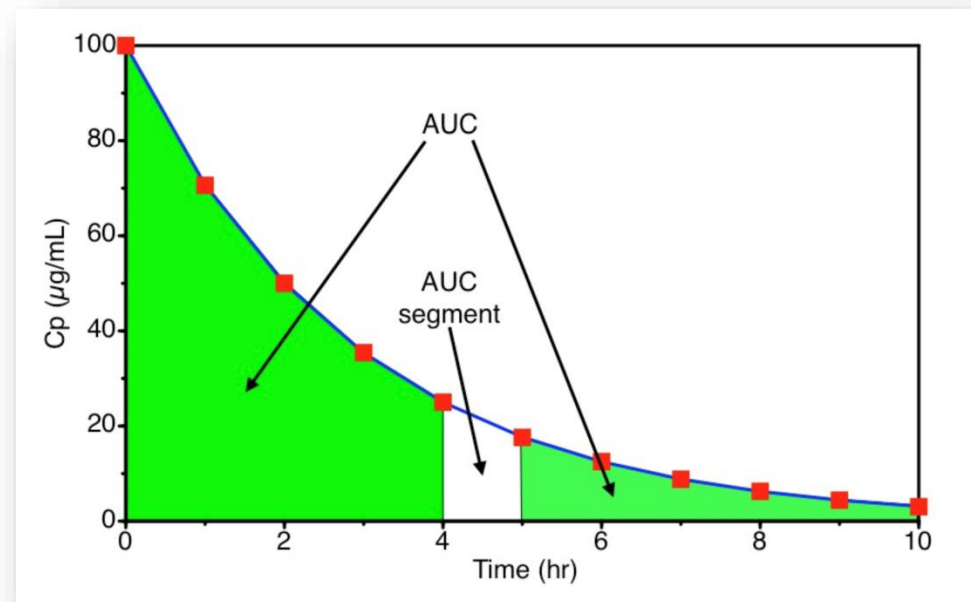
- Du  $k_e$  à l'aire sous la courbe (AUC)

$$AUC = \int_{t=0}^{t=\infty} C_{p_t} \cdot dt$$

$$C_{p_t} = C_0 e^{-k_e t}$$

$$AUC = \int_{t=0}^{t=\infty} C_{p_0} \cdot t = C_{p_0} \cdot \int_{t=0}^{t=\infty} e^{-k_e t} \cdot dt$$

$$AUC_{Co \rightarrow \infty} = \frac{C_0}{k_e}$$



# LA DEMI-VIE D'ÉLIMINATION : $t_{1/2}$

## • Du $k_e$ à la demi-vie d'élimination

$$\ln C_t = \ln C_0 - k_e t$$

$$\ln C_t = 2,303 \log C_t$$

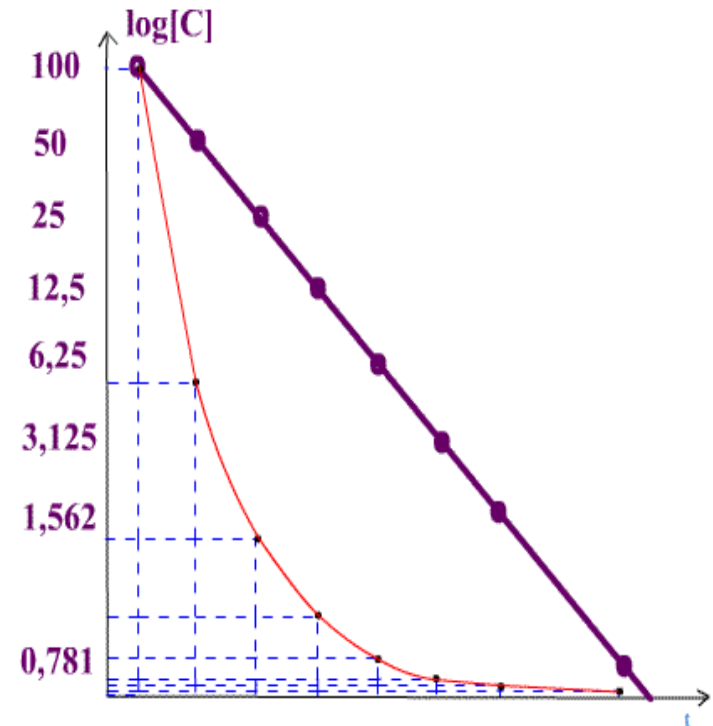
$$\log C_t = \log C_0 - t \frac{k_e}{2,303}$$

Pour  $C_t = C_0/2$

$$\text{Soit } \log \frac{C_0}{2} = \log C_0 - t_{1/2} \frac{k_e}{2,303}$$

$$\frac{k_e}{2,303} t_{1/2} = \log C_0 - \log \frac{C_0}{2} = \log 2 = 0,301$$

$$t_{1/2} = \frac{0,693}{k_e}$$

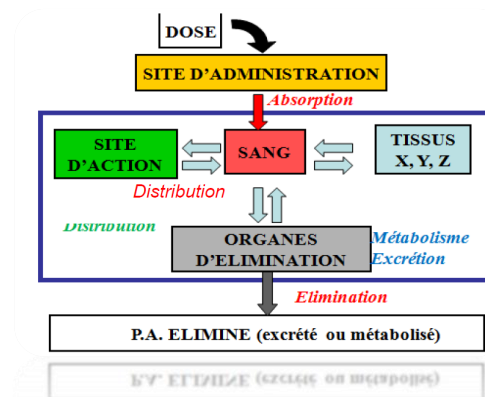


# PLAN DU COURS

- Rappels généraux
  - Définitions et notions de base
  - **Les différentes phases pharmacocinétiques**
- **Métabolisme & Excrétion – Clairance**
- Interactions médicamenteuses

# CLAIRANCE – DEFINITIONS

**Clairance** : **capacité globale** de l'organisme à éliminer une molécule après qu'elle ait atteint la circulation générale → volume sanguin (plasma) totalement épuré par unité de temps = **débit** (mL/min)



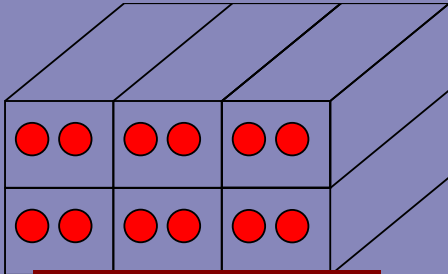
- ❑ C'est un paramètre pharmacocinétique décrivant la capacité d'élimination des principes actifs et de leurs métabolites de l'organisme.
  - Excrétion du p.a. sous forme inchangée (**rein ++**, air expiré, sueur...)
  - Biotransformations (**foie ++**, intestin, peau...)

# CLAIRANCE – CONCEPT

**Clairance** : capacité globale de l'organisme à épurer = élimination à partir du sang

Instant t  
sans  
entrée

Ex : 6 x  
1L



Volume de sang

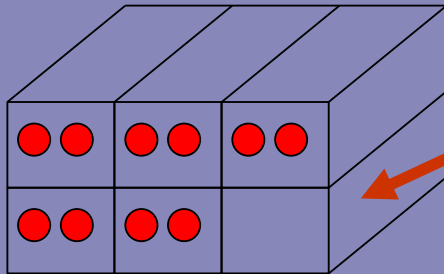
Si 2 unités sortent/min

= Vitesse d'élimination = 2 unités/min

= Concentration = 2 unités/L

A t + 1 min  
?  
sans entrée

Ex : 6 x 1L



Volume entièrement  
déarrassé du principe  
actif/min = Clairance =  
1L/min

$$\text{Clairance systémique} = \frac{\text{vitesse d'élimination}}{\text{concentration}} = \frac{2 \text{ unités/min}}{2 \text{ unités/1L}} = 1 \text{ L/min}$$

# CLAIRANCE – Calculs $Cl_T$

- La clairance systémique totale c'est la constante de vitesse qui relie la vitesse d'élimination du p.a. du compartiment sanguin à la concentration sanguine en p.a.

$$Cl_{TOT} = \frac{-dX / dt}{C(t)}$$

Intégration de 0  $\rightarrow$   $\infty$

$$Cl_t = \frac{\int_0^{\infty} (-dX/dt) dt}{\int_0^{\infty} C dt}$$



$$Cl_T = \frac{F \times D}{AUC_{0-\infty}}$$

La clairance s'exprime en unités de débit  $mL.min^{-1}$  ou  $L.h^{-1}$



# CLAIRANCE : $Cl_T$ $V_d$ & $k_e$

- Exemple d'une IV bolus en décroissance mono-exponentielle

$$Cl_T = \frac{D}{AUC_{0 \rightarrow \infty}} = \frac{D \times k_e}{C_0} = V_d \times k_e$$

$$k_e = k_{\text{rén}} + k_{\text{mét}} + k_{\text{bil}}$$

Exemple : Si clairance totale = 1 L / h et  $V_d = 10$  L alors  $k_e = 0,1 \text{ h}^{-1}$  (soit 10%/h)

→ Ce qui signifie que 10 % de ce qui est présent dans l'organisme est éliminé chaque heure

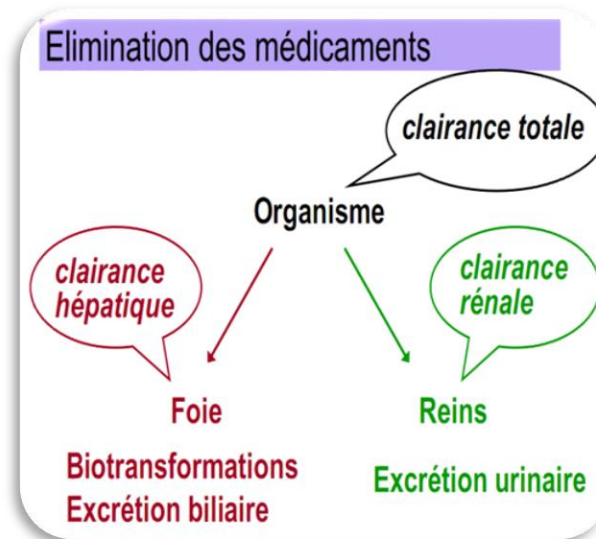
$k_e$  ( $\text{h}^{-1}$ ) représente la fraction de la quantité présente dans l'organisme qui est éliminée par heure

# Additivité des CLAIRANCES

Additivité des clairances : La clairance totale est la somme des clairances de chaque organe

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H + Cl_I + \dots$$

$$Cl_T = Cl_R + Cl_{NR}$$



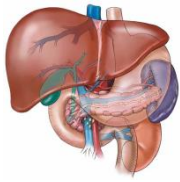
**Clairances :**  
intestinale  
pulmonaire  
sudorale

La clairance hépatique  $Cl_H = Cl_M + Cl_B$  est difficile à quantifier, on la déduit de

:

- $Cl_{NR} = Cl_T - Cl_R$
- $Cl_{NR} \approx Cl_H$

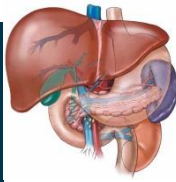
La clairance rénale est facilement mesurable par dosage dans les urines du médicament éliminé



# Clairance hépatique

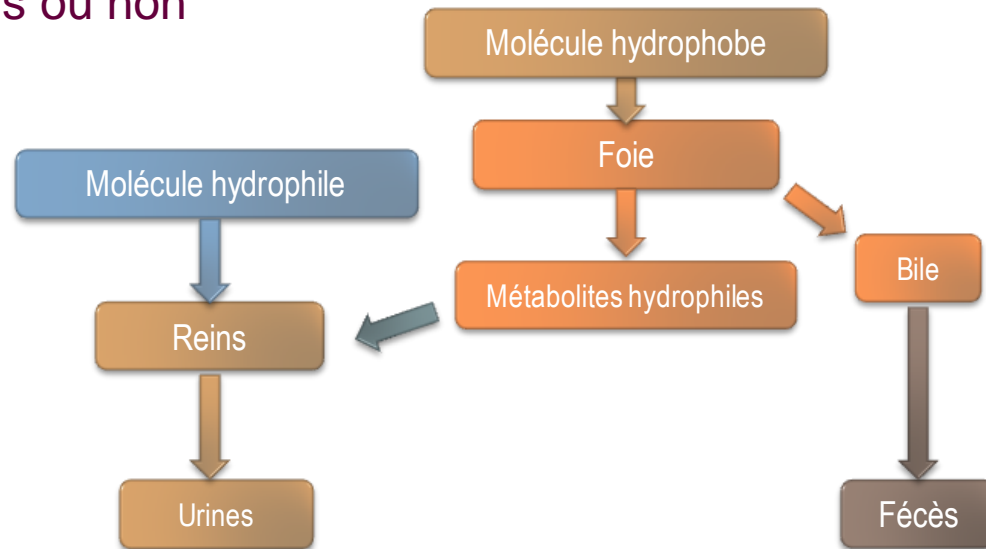
- La clairance hépatique est un des principaux paramètres de la pharmacocinétique des médicaments (ADE)
- Elle reflète l'élimination du principe actif par le foie
- Auparavant le médicament aura subi les 2 premières étapes; l'absorption (A) et la distribution (D)
- La clairance hépatique reflète également pour partie le phénomène d'absorption par l'effet de premier passage hépatique (EPPh)

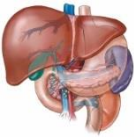
# BIOTRANSFORMATIONS OU EXCRÉTION MÉTABOLIQUE



- ❑ *Métabolisme ou biotransformation du médicament* : processus de **conversion chimique** d'un principe actif (ou d'une prodrogue) par **réaction enzymatique**, en un (des) composé(s) pharmacologiquement actif(s) ou inactif(s), « éliminables »
- ❑ La finalité est la **détoxification** de l'organisme
  - Transformation pour permettre l'élimination biliaire ou rénale du principe actif en métabolites conjugués ou non

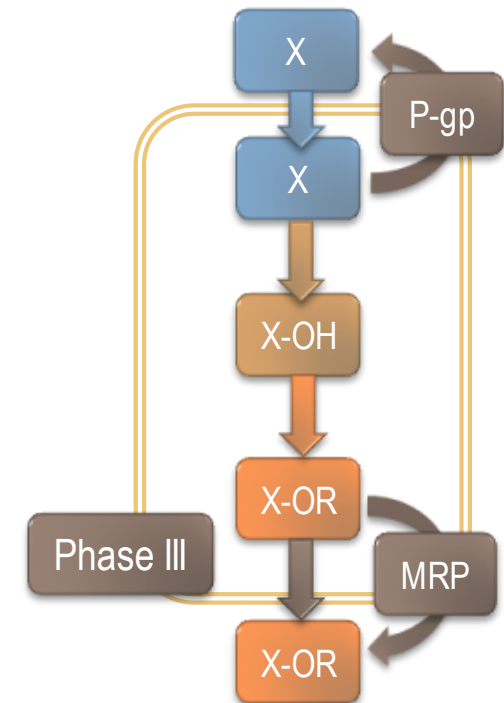
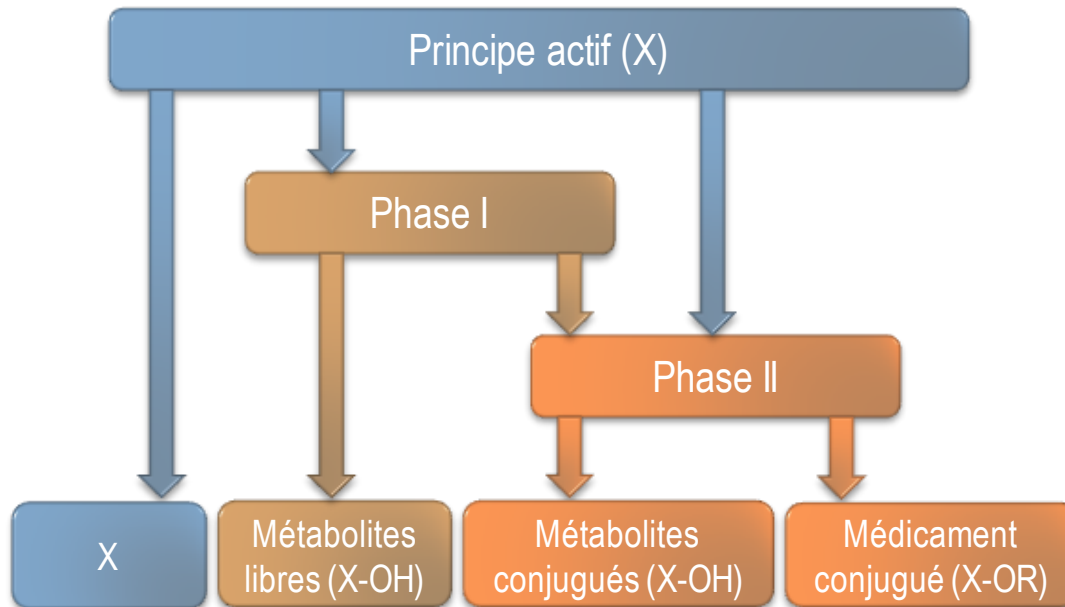
Les caractéristiques physico-chimiques des molécules déterminent le processus d'élimination



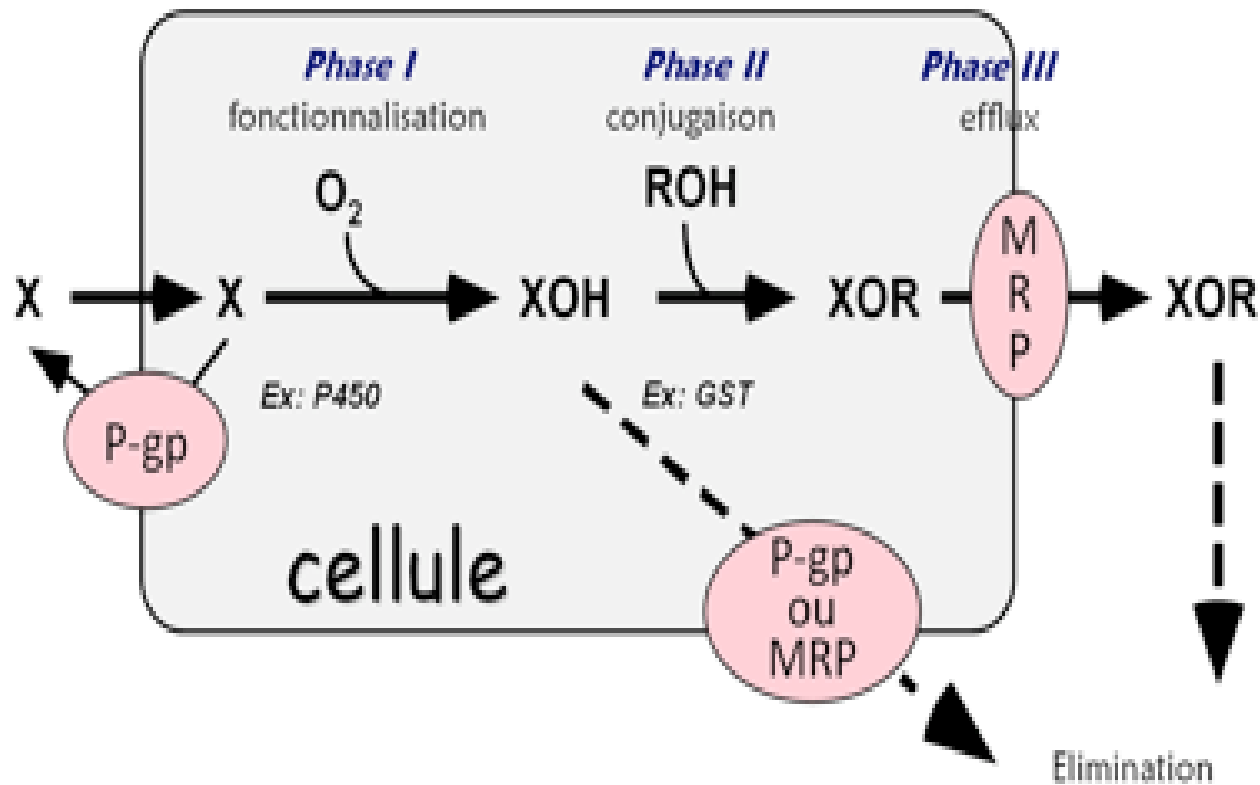


# MÉTABOLISME OU BIOTRANSFORMATIONS

- On distingue 2 phases de transformations induites par des enzymes:
  - Les réactions de **phase I** ou de fonctionnalisation
  - Les réactions de **phase II** ou de conjugaison
- Et un processus d'élimination qui implique le transport des principes actifs et métabolites hors de la cellule ou **phase III (transporteurs)**. Ce transport participe à la clairance hépatique



# Systemes mis en jeu





# RÉACTIONS DE PHASES I ET II

Conduisent à des dérivés plus polaires et plus hydrosolubles

## □ Réactions de phase I

- Ajout / révélation de groupements fonctionnels du type : -OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, -COOH
- **Oxydation** : **cytochromes P450**
- **Réduction** : moins fréquent – foie et intestin (flore bactérienne)
- **Hydrolyse** : estérases, non spécifiques – différents tissus et plasma

## □ Réactions de phase II

- **Conjugaison** : ajout de composés endogènes aux groupements fonctionnels issus des réactions de phase I :
  - acide glucuronique,
  - glutathion,
  - sulfate,
  - acétyl

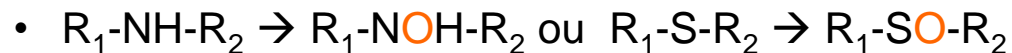


# RÉACTIONS DE PHASE I : FONCTIONNALISATION

□ Sont des réactions d'hydroxylation



□ Sont des réactions de N-oxydation ou de S-oxydation

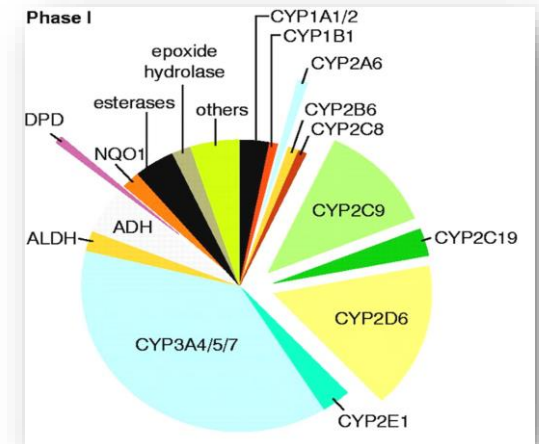


□ Sont des réactions de N-déalkylation ou de O-desalkylation



□ Sont essentiellement représentées par la superfamille des cytochromes P450 (CYP450) parmi lesquelles on retrouve les familles 1, 2 ou 3

## Enzymes de phase I



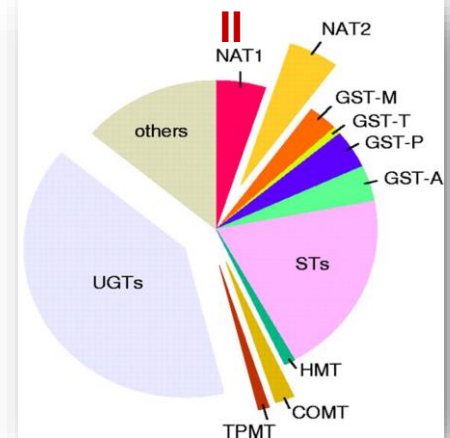




# RÉACTIONS DE PHASE II : CONJUGAISON

- Réactions de glucuroconjugaison
  - *glucuronosyl-transférases, UDP-GT*
  - $R + \text{UDP-Glucuronique acide} \rightarrow R\text{-O-glucuronide acide} + \text{UDP}$
- Réactions de sulfoconjugaison
  - *sulfonyl-transférases cytosoliques*
  - $R_1\text{-S-R}_2 \rightarrow R_1\text{-SO-R}_2 \rightarrow R_1\text{-SO}_3\text{H}$
- Réactions de conjugaison au glutathion
  - *Glutathion S-transférases*
  - $R\text{-OH} + \text{GSH} \rightarrow R\text{-SG} + \text{H}_2\text{O}$
- Il existe des polymorphismes des enzymes de phase II, telles que le polymorphisme de l'UGT ou de la GST1A1

## Enzymes de phase II



Le **polymorphisme génétique** désigne la coexistence de plusieurs allèles pour un gène donné. Il explique notamment la variabilité d'activité enzymatique d'un individu à l'autre

# Réactions de phase II

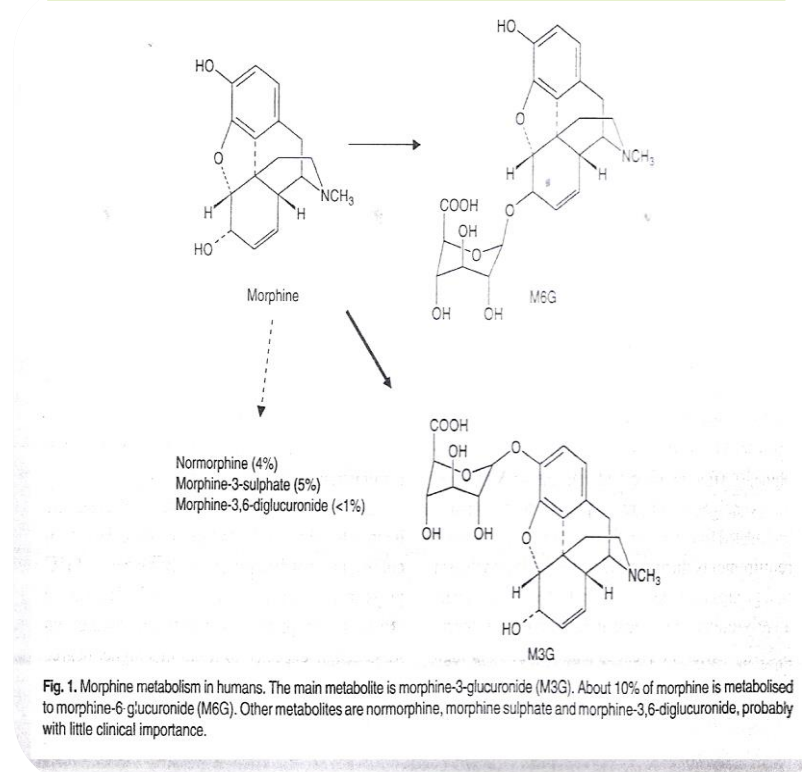
Métabolites hydrophiles

Excrétion rénale/biliaire

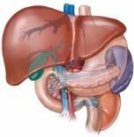


Métabolites inactifs

## EXEMPLE : LA MORPHINE

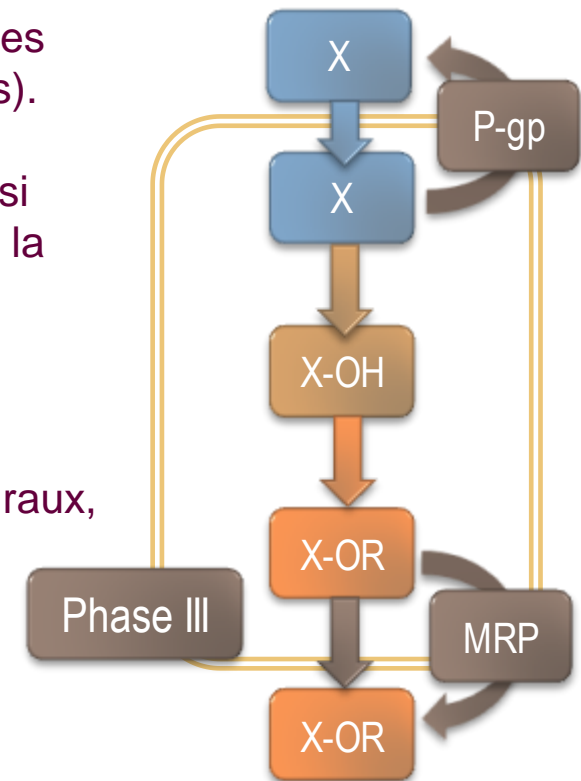


Métabolites actifs (M6G)

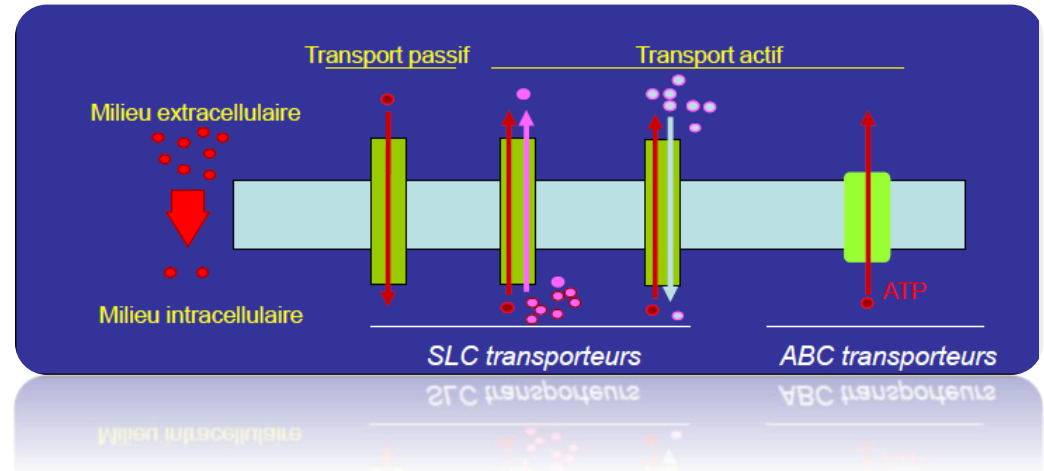
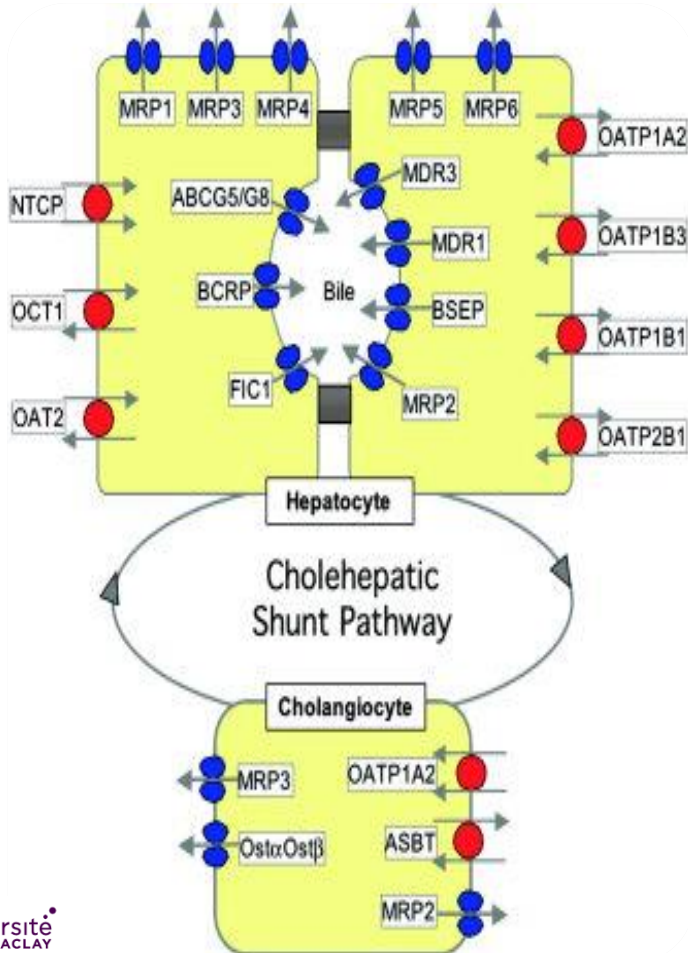


# RÉACTIONS DE PHASE III : PROTÉINES D'EFFLUX

- ❑ **Transporteurs membranaires** : éliminent de la cellule soit les principes actifs soit leurs métabolites conjugués (hydrophiles).
- ❑ Situés sur la face apicale ou basolatérale de la cellule et ainsi éliminent les composés dans le sang, la lumière intestinale, la bile ou l'urine.
- ❑ **Inductibles – sources d'interactions**
  - P-glycoprotéine (P-gp) : immunosuppresseurs, antirétroviraux, vérapamil, digoxine
  - MRP : - vincristine, doxorubicine, méthotrexate

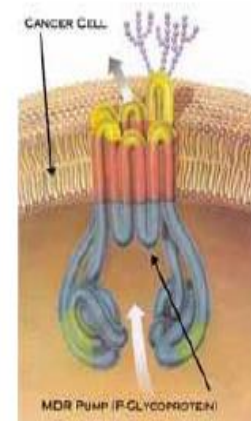
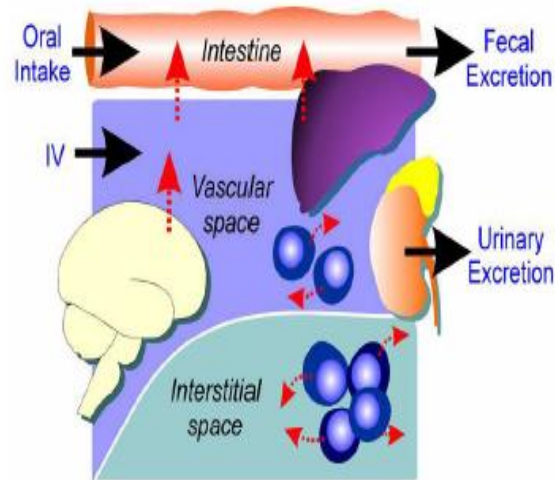


# Métabolisme hépatique les transporteurs membranaires

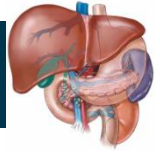


# Expression spécifique des transporteurs

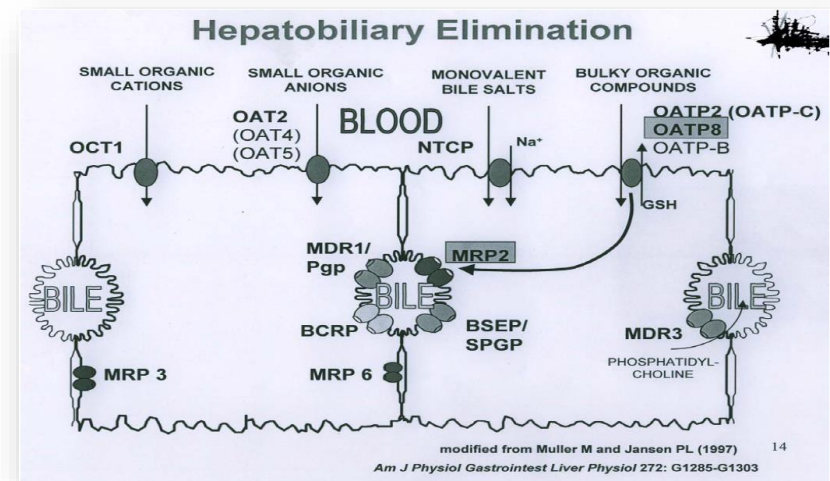
- Expression au niveau des organes et tissus impliqués dans les processus ADME:
  - Intestin
  - Foie
  - Rein
  - Barrières hémato-tissulaires (Barrière hémato-encéphalique, barrière placentaire, barrière hématotesticulaire...)
- Expression large de certains transporteurs dans divers types cellulaires (ex: MRP1/ABCC1)
- Expression dans les cellules souches (Pompes ABC)
- Expression dans certaines cellules cancéreuses (résistance MDR)



# EXCRÉTION HÉPATIQUE OU ELIMINATION BILIAIRE

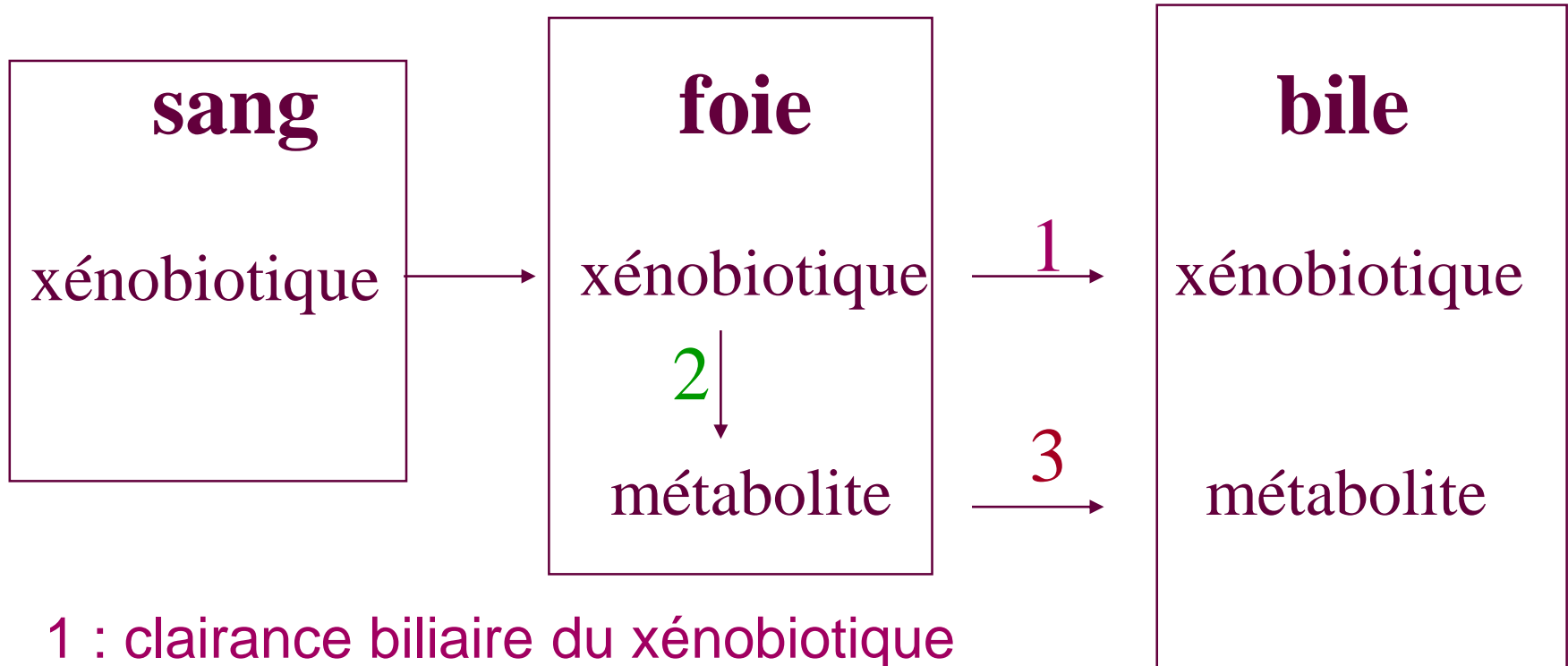
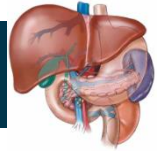


- ❑ Concerne essentiellement les molécules de haut poids moléculaires (lipophiles)
- ❑ Possibilité de **cycle entéro-hépatique (CEH)**
  - Excrétion dans la lumière intestinale → possibilité de réabsorption des glucuronides des principes actifs par les glucuronidases intestinales (Interactions ATB)
- ❑ Implique des processus de **transport actifs**
  - **De type SLC (Solute Carrier Transporter) :**
    - *Organic Anionic Transporter*
    - *Organic Cationic Transporter*
  - **De type ABC (ATP-Binding Cassette) :**
    - *Multidrug Resistance-Associated Prot.*
    - *Glycoprotein-P. (P-gp)*
- ❑ **Interactions médicamenteuses**





# EXCRÉTION HÉPATIQUE OU ELIMINATION BILIAIRE



1 : clairance biliaire du xénobiotique

2 : clairance métabolique du xénobiotique

3 : clairance biliaire du métabolite



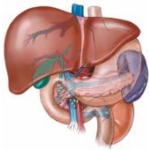
# QUANTIFICATION PHARMACOCINÉTIQUE – $Cl_T$

- La **clairance plasmatique totale** ( $Cl_T$ ) est, à un instant  $t$ , le rapport d'une vitesse ( $v_t$ ) sur une concentration ( $C_t$ ) :  $Cl_T = v_t / C_t$  ou  $Cl_T = -dX/dt / C_t$   
où  $X$  est la quantité de p.a.
- Après intégration de 0 à l'infini,  $Cl_T = \int_0^\infty -dX/dt / \int_0^\infty C_t$
- Or,  $\int_0^\infty -dX/dt$  est la quantité de p.a. passée dans l'organisme soit **F x Dose**
- Et  $\int_0^\infty C_t$  correspond à **AUC<sub>0→∞</sub>** d'où  $Cl_T = F \times Dose / AUC_{0 \rightarrow \infty}$   
où  $F$  est la biodisponibilité
  - Après administration IV :
  - Après administration PO :
- La **clairance plasmatique totale** est également la somme des clairances plasmatiques d'organes :  $Cl_{TOTALE} = Cl_{HEPATIQUE} + Cl_{RENALE} + Cl_{AUTRES}$

$$Cl_T = \frac{Dose}{AUC_{IV0 \rightarrow \infty}}$$

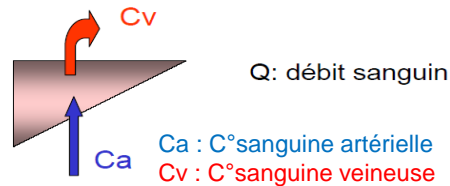
$$Cl_T = \frac{F \times Dose}{AUC_{PO0 \rightarrow \infty}}$$





# CLAIRANCE HÉPATIQUE – $CL_H$

**Clairance d'un organe** : capacité d'un organe à extraire un médicament d'un volume sanguin qui le parcourt par unité de temps



Pour chaque organe :

$$Cl = Q \times E$$

$$\text{avec } E = (C_a - C_v) / C_a$$

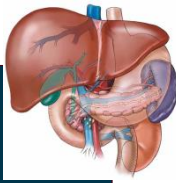
Pour le foie, la clairance est :

$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

La clairance hépatique correspond à deux mécanismes :

- Clairance biliaire ou excrétion (*difficilement mesurable*)
- Clairance métabolique (biotransformations)

# CLAIRANCE MÉTABOLIQUE – $CL_{INT}$ ET $F_U$



## Clairance métabolique (biotransformations)

- **Clairance intrinsèque ( $Cl_{int}$ )** : capacité des enzymes hépatiques à métaboliser le médicament indépendamment des autres facteurs ( $Q_H$ )
- **Fraction libre** (fixation protéique,  $f_u$ )

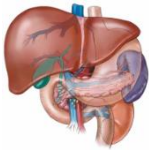
$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

$$E_H = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}}$$

La clairance hépatique par biotransformations ( $Cl_H$ ) dépend de 3 facteurs :

- La quantité de p.a. arrivant au foie par unité de temps = débit sanguin hépatique ( $Q_H$ )
- La fixation aux protéines plasmatiques – fraction libre captée par l'hépatocyte ( $f_u$ )
- L'activité enzymatique du foie mesurée par la clairance intrinsèque ( $Cl_{int}$ )

# CLAIRANCE MÉTABOLIQUE – $E_H$ ( $Cl_{int}$ ET $Q_H$ )



$$Cl_H = Q_H \times E_H$$

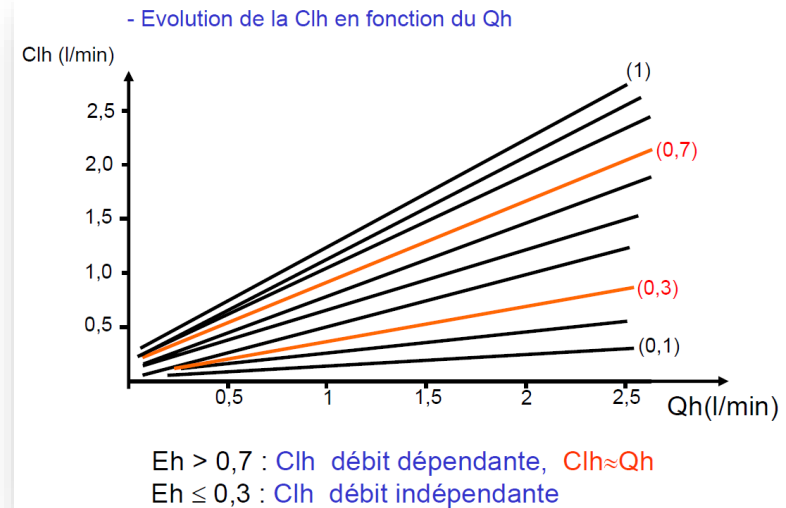
$$E_H = \frac{f_u \cdot Cl_{int}}{Q_H + f_u \cdot Cl_{int}}$$

Si  $E_H < 0,3 \rightarrow$  Cl métabolique « débit indépendant »

- $Cl_{int} \ll Q_H \rightarrow E_H$  devient  $f_u \times Cl_{int} / Q_H$  et  $Cl_H \approx f_u \times Cl_{int}$
- $Cl_H$  dépend de la fraction libre ( $f_u$ )  
et de la capacité enzymatique du foie ( $Cl_{int}$ )

Si  $E_H > 0,7 \rightarrow$  Cl métabolique « débit dépendant »

- $Cl_{int} \gg Q_H \rightarrow E_H = 1 \rightarrow Cl_H \approx Q_H$
- $Cl_H$  dépendante du débit hépatique ( $Q_H$ )



Faiblement extraits  $E < 0,3$

Moyennement extraits  
 $0,3 < E < 0,7$

Fortement extraits  $E > 0,7$

Phénytoïne  
 Diazépam  
 Théophylline

Codéine  
 Nortriptyline  
 Quinidine  
 Aspirine

Désipramine  
 Morphine  
 Propranolol

$f_u \cdot Cl_{int}$

$Q_H$



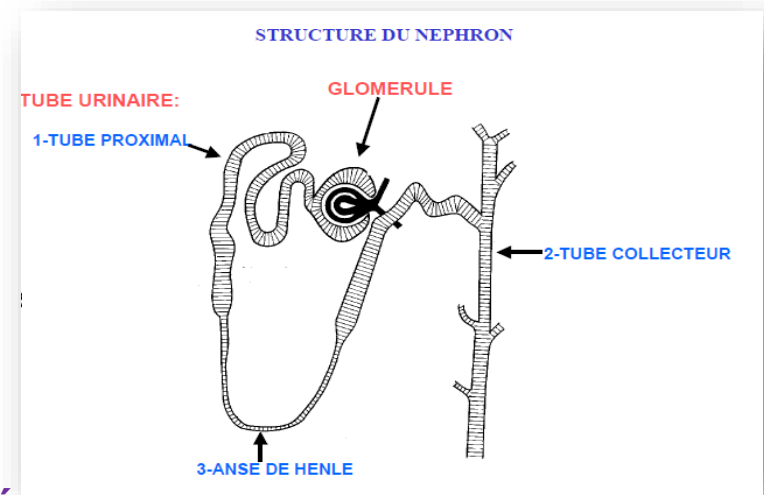
# Clairance rénale

- La phase d'élimination correspond à la fois au **métabolisme** et à **l'excrétion** (rénale, hépatique) du médicament sous forme inchangée ou de métabolites
- Le **métabolisme** (élimination indirecte) s'effectue principalement au niveau hépatique mais peut-être rénal, pulmonaire, cutané,...
- **L'excrétion** (élimination directe) est principalement hépatique et rénale même si d'autres voies existent
- Le principal paramètre Pk associé à l'élimination (E) est la clairance (Cl)



# ELÉMENTS DE PHYSIOLOGIE

- Le rein est l'organe le plus adapté à l'élimination car il reçoit 20% du débit sanguin à une pression élevée.
- L'unité fonctionnelle est le néphron formé par le **glomérule** et **les tubes ou tubules urinaires**
- Ceux-ci sont formés :
  - du tube proximal
  - de l'anse de Henlé
  - du tube distal ou collecteur
- Le glomérule est le siège de la **filtration**
- Les tubules sont le siège des mécanismes de **sécrétion et de reabsorption**



# FILTRATION GLOMÉRULAIRE



- Il s'agit du mécanisme d'ultrafiltration du sang à travers la membrane du capillaire glomérulaire. La taille des pores est de 75 à 100 Å

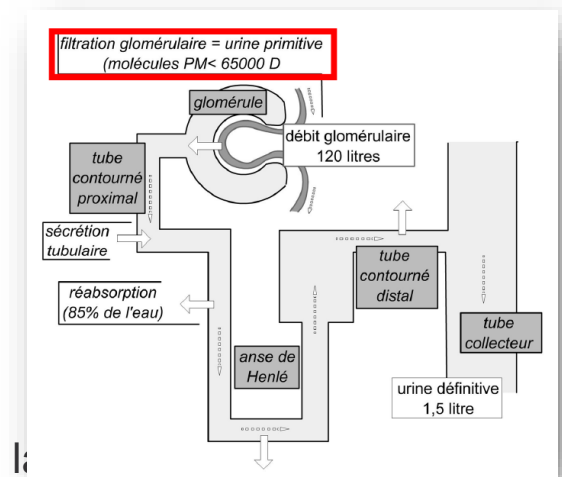
- Concerne l'eau et les solutés de **faibles poids moléculaire** < PM 65 000 Da (65 kDa)  
→ absence de protéines dans les urines

- C'est un mécanisme de **diffusion passive** qui concerne la forme libre des p.a. ( $f_u$ )

- La liaison aux protéines plasmatiques → un facteur limitant à la

- La filtration glomérulaire d'un p.a. = vitesse de FG x  $f_u$

- Le débit de FG (DFG) est de l'ordre de 120 à 130 mL/min (chez l'adulte) : utilisant une substance endogène **filtrée et non liée, non sécrétée et non réabsorbée** (Créatinine)



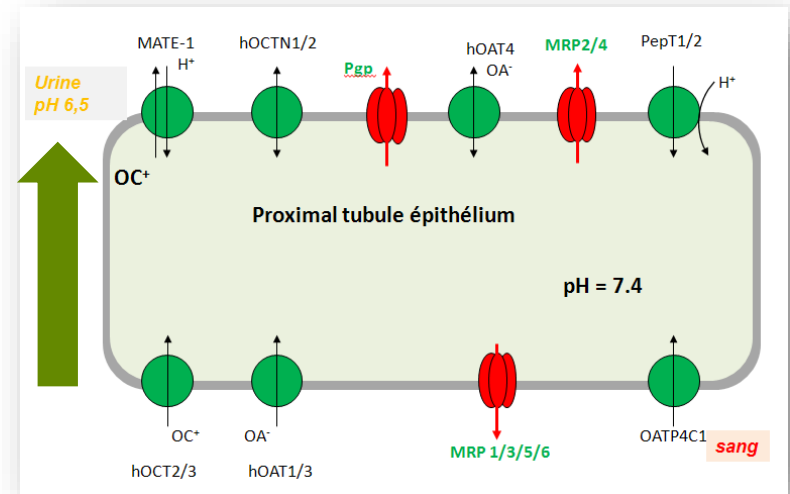
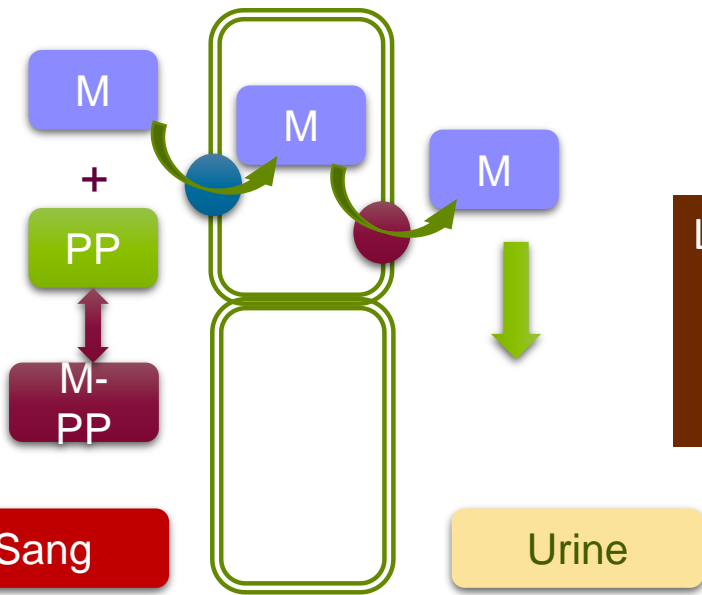
# SÉCRÉTION TUBULAIRE



Elle implique des transporteurs de type OAT, OCT ou MRP (P-gp et MRP2)

- OAT : *Organic Anionic Transporter*
- OCT : *Organic Cationic Transporter*
- MRP: *Multidrug Resistance-associated Protein*

→ sources de variabilité, interactions



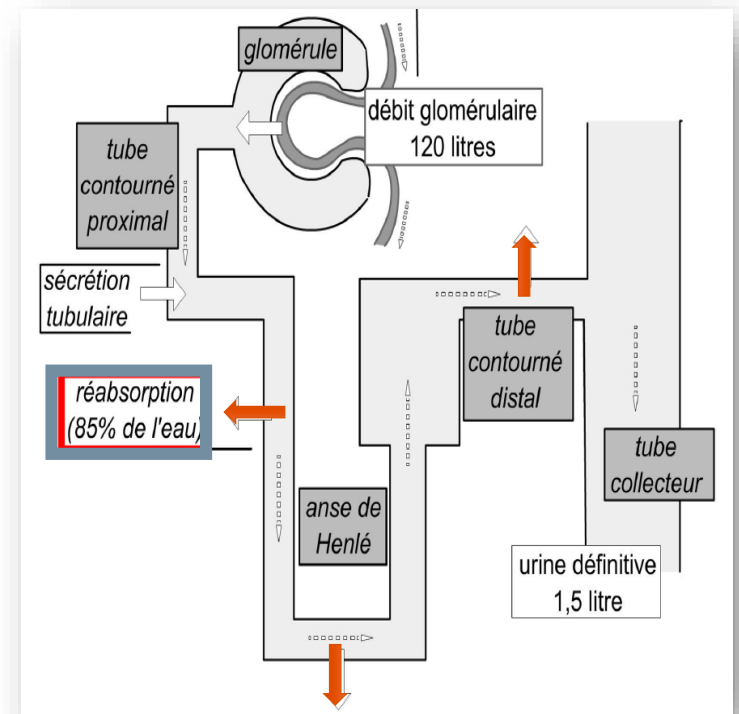
L'efficacité de la sécrétion tubulaire dépend

- de l'activité du transporteur
- de la liaison aux protéines plasmatiques
- du débit sanguin de l'artère efférente

# RÉABSORPTION TUBULAIRE



- Il s'agit du mécanisme de réabsorption du filtrat vers le sang à travers la cellule du tubule distal
- Concerne les substances (p.a.) trop filtrées par le glomérule et dont l'organisme a besoin
- C'est un mécanisme de **transport passif** ou **transport actif (saturable)** qui concerne la forme libre ionisée

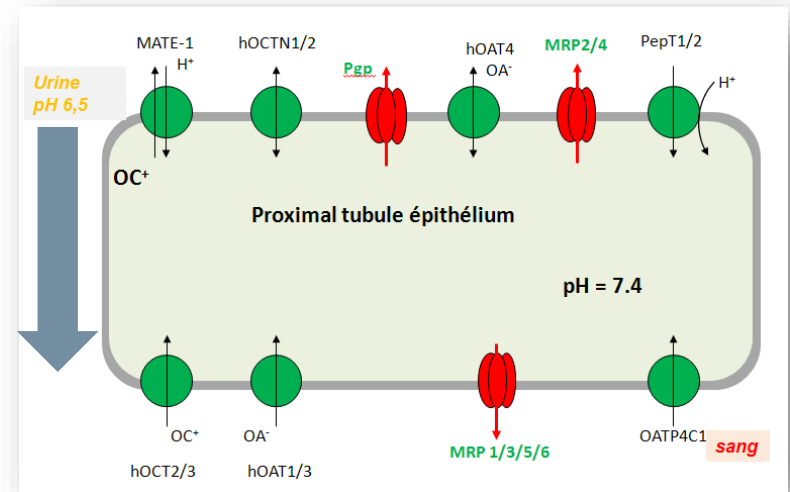
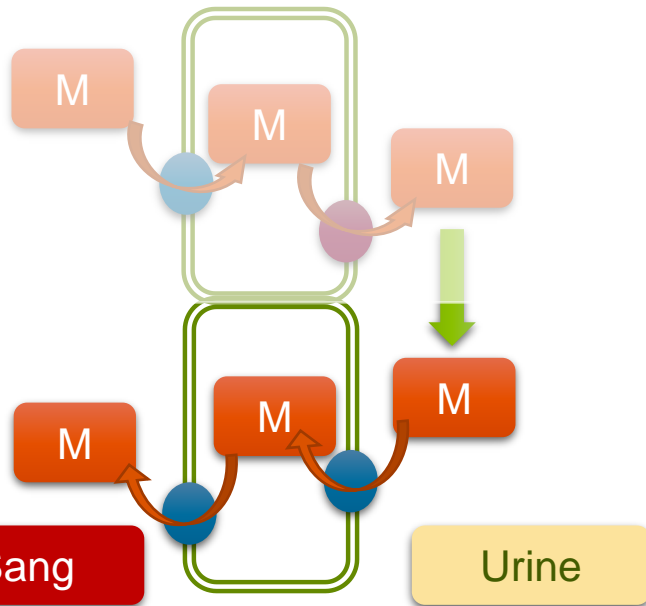






# RÉABSORPTION TUBULAIRE

La **réabsorption tubulaire active** implique des transporteurs de type OAT ou OCT



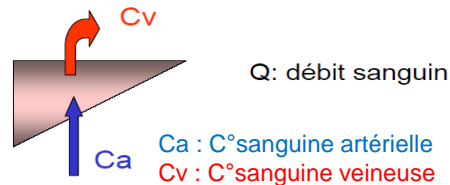
La réabsorption tubulaire passive dépend de :

- du gradient de concentration tubule vs sang
- du coefficient de partage de la molécule
- du pH urinaire et du pKa de la molécule (ionisée/non ionisée)

# CLAIRANCE RÉNALE – $Cl_R$



Clairance d'un organe : capacité d'un organe à extraire un médicament d'un volume sanguin qui le parcourt par unité de temps



Pour chaque organe :

$$Cl = Q \times E$$

$$\text{avec } E = (C_a - C_v) / C_a$$



$$Cl_R = Q_R \times$$

La **Clairance rénale** ( $Cl_R$ ) reflète les capacités de 3 mécanismes :

- ❑ La filtration glomérulaire ( $Cl_{FG}$ )
- ❑ La sécrétion tubulaire ( $Cl_{ST}$ )
- ❑ La réabsorption tubulaire ( $Cl_{RT}$ )

$$Cl_R = Cl_{FG} + Cl_{ST} - Cl_{RT}$$



# CLAIRANCE DE FILTRATION GLOMÉRULAIRE – $Cl_{CRÉAT}$

## Clairance de la Créatinine :

- Créatinine :
- non métabolisée
  - non liée aux protéines plasmatiques
  - exclusivement éliminée par filtration glomérulaire
  - ni **sécrétée**, ni **réabsorbée**

$$Cl_R = Cl_{FG} + Cl_{ST} - Cl_{RT} = Cl_{FG} = f_u \times DFG$$



**0**      **0**

$Cl_{totale}$  créatinine  $\approx 120$  mL/min

$Q_R \approx 1,2$  L/min     $E_R \approx 0,10$  faible extraction par filtration

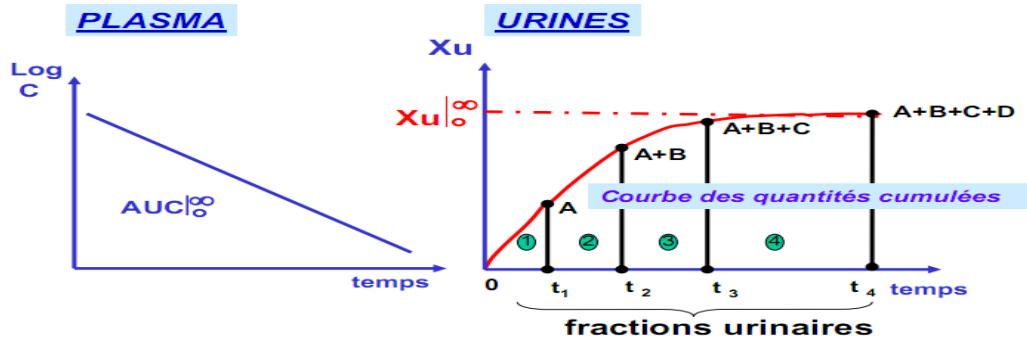
La clairance de la créatinine est un bon marqueur de la fonction rénale (débit de filtration glomérulaire - DFG)

Le DFG se calcul par la formule MDRD (*Modification of diet in renal disease*) :

$DFG = 175 * (Créatininémie (\mu\text{mol/L})/88,4)^{-1.154} * \hat{\text{âge}}^{-0,203} (* 0,742 \text{ chez la femme})$



# CLAIRANCE RÉNALE – EN PRATIQUE



## Recueil du plasma

$AUC_{pl0 \rightarrow \infty}$  : Concentration plasmatique

## Recueil des urines

$XU_{0 \rightarrow \infty}$  : Quantité cumulée urinaire

$$Cl_R = \frac{\int_0^{\infty} (dXu/dt) dt}{\int_0^{\infty} C_t dt} = \frac{XU_{0 \rightarrow \infty}}{AUC_{pl0 \rightarrow \infty}}$$

$f_e$  : fraction éliminée dans les urines

$$f_e = \frac{XU_{0 \rightarrow \infty}}{F \times \text{Dose}}$$

$$Cl_T = \frac{F \times \text{Dose}}{AUC_{pl0 \rightarrow \infty}}$$

$$Cl_R = f_e \times Cl_T$$

# PLAN DU COURS

- Rappels généraux
  - Définitions et notions de base
  - Les différentes phases pharmacocinétiques
- Métabolisme & Excrétion – Clairance
- **Interactions médicamenteuses**

# Définitions

-Attention : Quand il s'agit d'une réaction physicochimique on parle **d'incompatibilité**

-Quand il s'agit d'une réaction *in vivo* enzymatique on parle **d'Interaction Médicamenteuse (IAM) d'origine pharmacodynamique (PD) ou d'origine pharmacocinétique (PK)**

**Elles modifient l'action de Médicament 1 (M1) « victime » par Médicament 2 (M2) « perturbateur » ou *vice versa* :**

**Comparaison deux à deux : M1 et M2 (Augmentation ou diminution)**

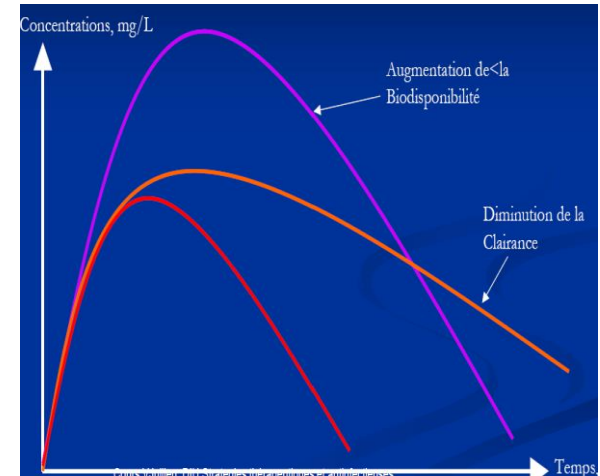
- de l'effet *via* les récepteurs : **IAM PD**
- de l'effet *via* l'exposition systémique : **IAM PK**

# INTERACTIONS D'ORDRE PHARMACOCINÉTIQUE (IAM PK)

Elles modifient l'exposition de l'organisme à M1 par l'action de M2 dans le sens d'une **augmentation** ou d'une **diminution de l'AUC en dose unique ou à l'équilibre**.

Interviennent des interactions impliquant :

- l'absorption intestinale (A)
- la distribution via liaison PP (D)
- le métabolisme intestinal / hépatique (M)
- l'excrétion biliaire ou rénale (E)



→ F

→  $f_u$

→ AUC,  $Cl_H$

→ AUC,  $Cl_R$ ,  $Cl_T$

*Qu'est ce qu'une IAM pharmacocinétique cliniquement significative ?*

On considère qu'une variation de l'AUC d'un p.a. « victime » d'un facteur 2 par un p.a. « perturbateur » nécessite des recommandations posologiques, voire une CI si l'index thérapeutique du premier est faible

# MÉTABOLISME : DÉTERMINANTS IMPLIQUÉS DANS LES PROCESSUS CINÉTIQUES ?

- **Enzymes** : CYP, UGT, glutathion-S-transférases, NAT, MAO, xanthine oxydases, flavine MO, alcool déshydrogénase (ADH)
- **Transporteurs** : transporteurs d'efflux ABC et SLC (solute carriers) impliqués dans l'influx et dans l'efflux cellulaire
  - ABC cassettes : Pgp, BCRP, MRP1 et 2 : intestin BHE, foie, rein
  - SLC : OATP : surtout OAT P1B1 (influx hépatique des statines) ; OCT1 et 2 (transport hépatique et rénal de la metformine) OAT3 (sécrétion rénal du méthotrexate) ; PEPT1 / PEPT2 (dipeptides)



# RISQUES D'INTERACTIONS MÉTABOLIQUES

- **Un PA peut être substrat et inhibiteur**

Ex. oméprazole et CYP2C19 ; ciclosporine et CYP3A4

- **Un PA peut être substrat et inducteur**

Ex: efavirenz et CYP2B6

- **Le fait qu'un PA soit métabolisé par une enzyme ne signifie pas qu'il l'inhibe**

Ex. quinidine inhibe le CYP2D6 mais est métabolisée par le CYP3A4

- **L'inhibition enzymatique n'est pas associée à une importante clairance métabolique de l'inhibiteur : inhibiteur mais pas substrat**

Ex. le posaconazole inhibe le CYP3A4 mais est principalement éliminé sous forme inchangée par excrétion biliaire

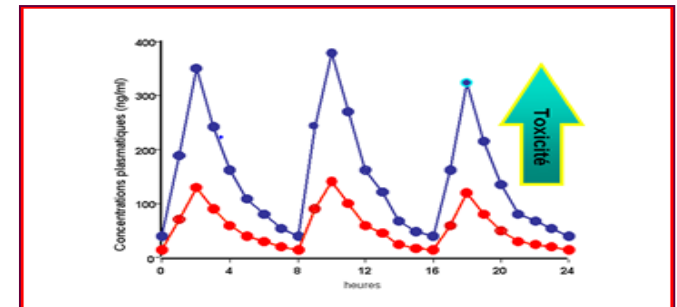
- **Un inducteur peut être inhibiteur**

Ex. rifampicine induit le CYP 3A4, 2C9, 2C19, 2B6, UGT1A1, ABC cassettes mais inhibe OATP 1B1

# EX. D'INHIBITION MÉTABOLIQUE CYP3A4 / CYP3A5

- La ciclosporine a un EI = HTA donc association avec Inhibiteur Calcique
  - Ex. chez l'enfant après greffe de moelle (E. Bernard et al Annals pharmacother 2014)

|             | $C_{rés}$ de<br>Ciclosporine<br>seule/Dose de<br>ciclosporine | $C_{rés}$ de ciclosporine<br>avec IC/dose de<br>ciclosporine |
|-------------|---|--|
| Nicardipine | 43,6 ± 33,4   | 71,8 ± 45,9 p < 0,01   |
| Amlodipine  | 34,3 ± 27,1   | 58 ± 46,4 p < 0,01   |
| Lacidipine  | 34,3 ± 15,2   | 36 ± 19,0 NS   |



- La nicardipine et l'amlodipine inhibent le métabolisme de la ciclosporine.
- Pas la Lacidipine

# MÉCANISMES DES INTERACTIONS PHARMACOCINÉTIQUES : INDUCTION

En dehors d'une baisse de l'absorption (Cf. IAM tube digestif), **une diminution de l'AUC de M1 par M2** s'explique **par l'augmentation de l'expression des enzymes et des transporteurs qui interviennent dans ADE de M1**

Cette induction reflète **l'augmentation de l'activité transcriptionnelle** (ou une stabilisation de l'ARN messenger).

- Par exemple, **l'activation des récepteurs PXR et CAR qui vont s'hétérodimériser avec le rétinol X receptor (RXR)** et conduire à la transcription des gènes codant pour des enzymes et des transporteurs

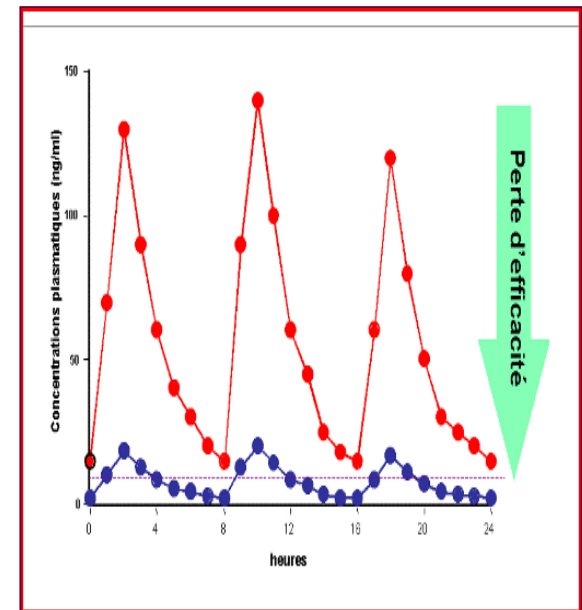
Le profil d'induction est large généralement car concerne **des enzymes** et **des transporteurs**.

- Inducteur majeur : rifampicine

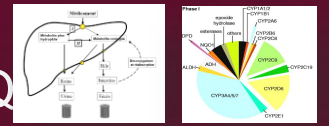
# CONSÉQUENCES DE L'INDUCTION

- L'induction est un processus **plus lent que l'inhibition** (7 à 10 jours pour obtenir l'effet maximal) : effet temps et concentration dépendant.
- **Perdure à l'arrêt du perturbateur**

- Conséquences sur métabolisme et distribution
  - Ex. Rifampicine / itraconazole (CYP 3A4)
  - Ex. Rifampicine / imatinib (CYP 3A4)
  - Ex. Rifampicine / digoxine (Pgp)

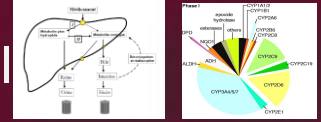


# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE



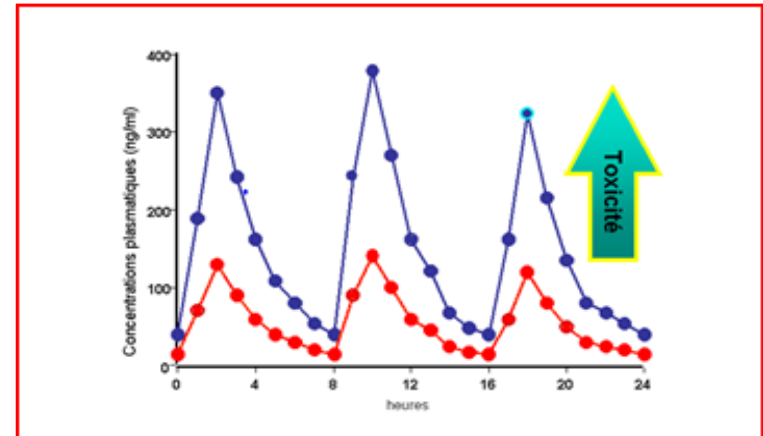
- **Conséquences :**
  - Des accidents ou des toxicités par sur-dosage
  - Des échecs thérapeutiques par sous-exposition
- **Concernent :**
  - Les médicaments à marge thérapeutique étroite
  - et pouvant entraîner un EI sévère dose-dépendant
- **Types :**
  - Inhibition **compétitive** : 2 principe actifs substrats de la même enzyme (**immédiate**)
  - Considérer les différences d'affinité et les concentrations sanguines
  - **Inhibition** enzymatique : Diminution de l'activité d'une isoenzyme (**instauration rapide**)
  - **Induction** enzymatique : Augmentation de l'activité d'une isoenzyme (**instauration + lente**)

# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE



**Inhibition** enzymatique : Diminution de l'activité d'une isoenzyme (**rapide / réversible**)

- ↘ du métabolisme du **principe actif** :  
→  $Cl_H$  ↘  $AUC_{0-inf}$  et  $t_{1/2}$  ↗ → **sur-exposition**
- ↘ du métabolisme de la **prodrogue** :  
→ ↘  $AUC_{0-inf}$  du métabolite → **sous-exposition**



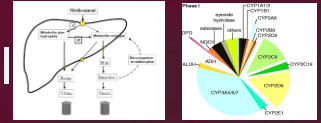
Exemples :

- ↘ du métabolisme des AVK et ↗ de la C° sg → **hémorragies**
- ↘ du métabolisme des sulfamides hypoglycémiants et ↗ C° sg → **hypoglycémie**
- ↘ du métabolisme des statines et ↗ de la C° sg → **rhabdomyolyse**
- ↘ du métabolisme des immunosuppresseurs et ↗ de la C° sg → **néphrotoxicité**
- ↘ du métabolisme du tamoxifène (inh CYP2D6) et ↘ C° sg → ↘ **de la réponse**

Inhibiteurs connus :

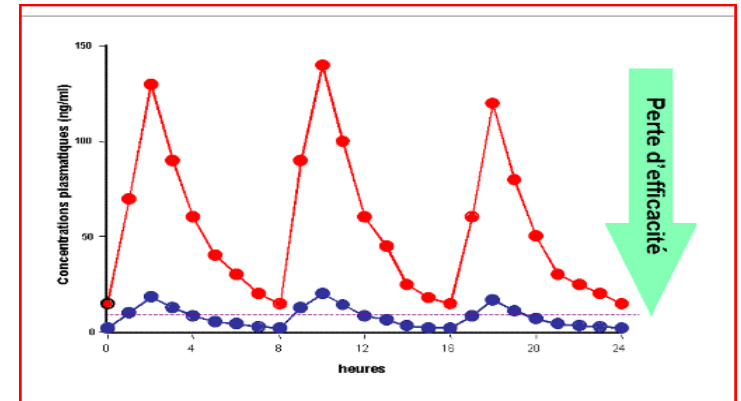
- Quinolones (1A2), azolés (2C9), IPP (2C19), IRSR (2D6), macrolides, ITK et IPV (3A4)

# INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES D'ORIGINE MÉTABOLIQUE



Induction enzymatique : ↗ de l'activité d'une isoenzyme (instauration + lente, durable par induction des gènes codant pour ces enzymes → sur-expression protéique)

- ↗ du métabolisme du principe actif et ↘ de la  $C^{\circ}$ sg  
→ sous-exposition
- ↗ du métabolisme de la prodrogue et ↗ de la  $C^{\circ}$ sg  
→ sur-exposition



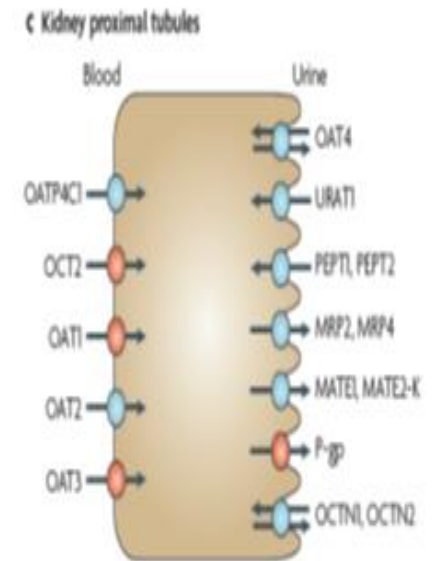
Exemples :

- ↗ du métabolisme des AVK et ↘ de la  $C^{\circ}$ sg → accidents thrombo-emboliques
- ↗ du métabolisme des contraceptifs oraux et ↘ de la  $C^{\circ}$ sg → échec contraception
- ↗ du métabolisme des anti-épileptiques et ↘ de la  $C^{\circ}$ sg → crises convulsives
- ↗ du métabolisme des immunosuppresseurs et ↘ de la  $C^{\circ}$ sg → rejet de greffe

Inducteurs connus :

- Rifampicine, carbamazépine, aprépitant, fumée de tabac, phytothérapie (millepertuis)

- **Filtration glomérulaire** : fraction libre (liaison aux protéines)
- **Sécrétion tubulaire** : **transports actifs**
  - probénécide bloque OAT1  $\searrow$  sécrétion des beta-lactames
- **Réabsorption tubulaire** : **transports actifs et passifs** (influence du pH)



Diurétiques :  $\nearrow$  volume urinaire (facilite le gradient de diffusion)