

Pharmacocinétique

Cours N° 4

Dr. F. DESPAS

Santé

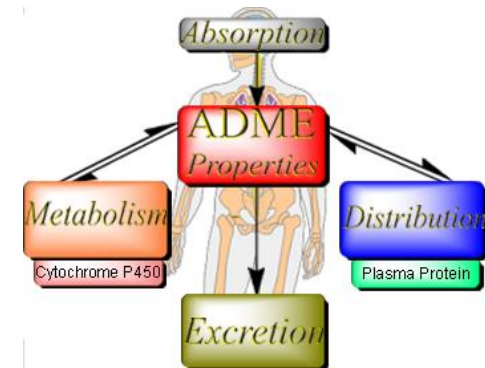
1



Pharmacocinétique

- Etude du devenir du Principe Actif (PA) dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisation
 - Excrétion
- } Elimination

Phases A, D, M et E coexistent dans le temps



Plan du cours

1. Définitions
2. Métabolisation hépatique
 - a. Réactions de Phase I
 - b. Réaction de Phase II
3. Métabolisation dans les autres tissus
4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - a. Facteurs physiologiques
 - b. Facteurs environnementaux
 - c. Facteurs génétiques
 - d. Facteurs physiopathologiques
 - e. Interactions médicamenteuses

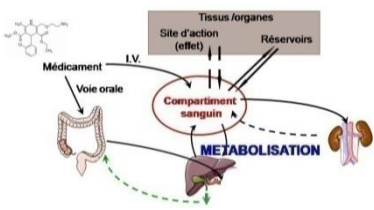
Plan du cours

1. Définitions
2. Métabolisation hépatique
 - a. Réactions de Phase I
 - b. Réaction de Phase II
3. Métabolisation dans les autres tissus
4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - a. Facteurs physiologiques
 - b. Facteurs environnementaux
 - c. Facteurs génétiques
 - d. Facteurs physiopathologiques
 - e. Interactions médicamenteuses

1. Définitions

- Métabolisation

- Ensemble des réactions enzymatiques de biotransformation modifiant un médicament en un ou plusieurs métabolites



Médicament administré	Forme(s) dans la circulation systémique	Exemples de médicaments
M	M	pénicilline G, lithium
M	M → M ₁ ,	Barbituriques
M	M → M ₁ , M ₂ ...	Benzodiazépines
M	M → M ₁ → M ₂	Clopidogrel (pro-médicament)
M	M → M ₁ → M ₂ → M ₃ tox → M ₄	paracétamol

forme active
forme inactive
forme toxique

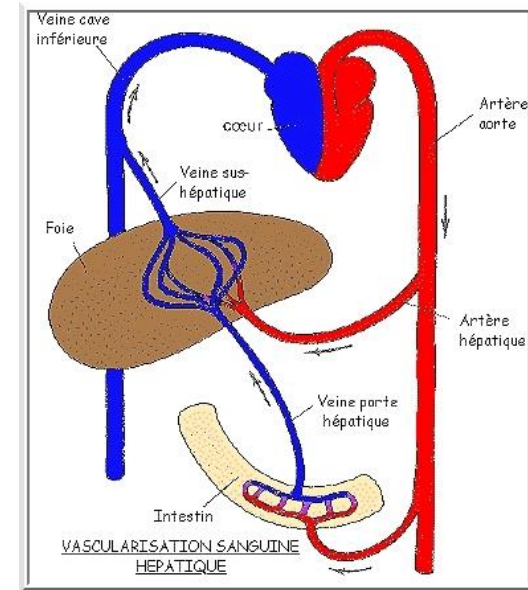
- Foie est le principal organe permettant la métabolisation des médicaments, mais d’autres tissus sont également impliqués intestin, poumons, rein, SNC, plasma...

Plan du cours

1. Définitions
2. Métabolisation hépatique
 - a. Réactions de Phase I
 - b. Réaction de Phase II
3. Métabolisation dans les autres tissus
4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - a. Facteurs physiologiques
 - b. Facteurs environnementaux
 - c. Facteurs génétiques
 - d. Facteurs physiopathologiques
 - e. Interactions médicamenteuses

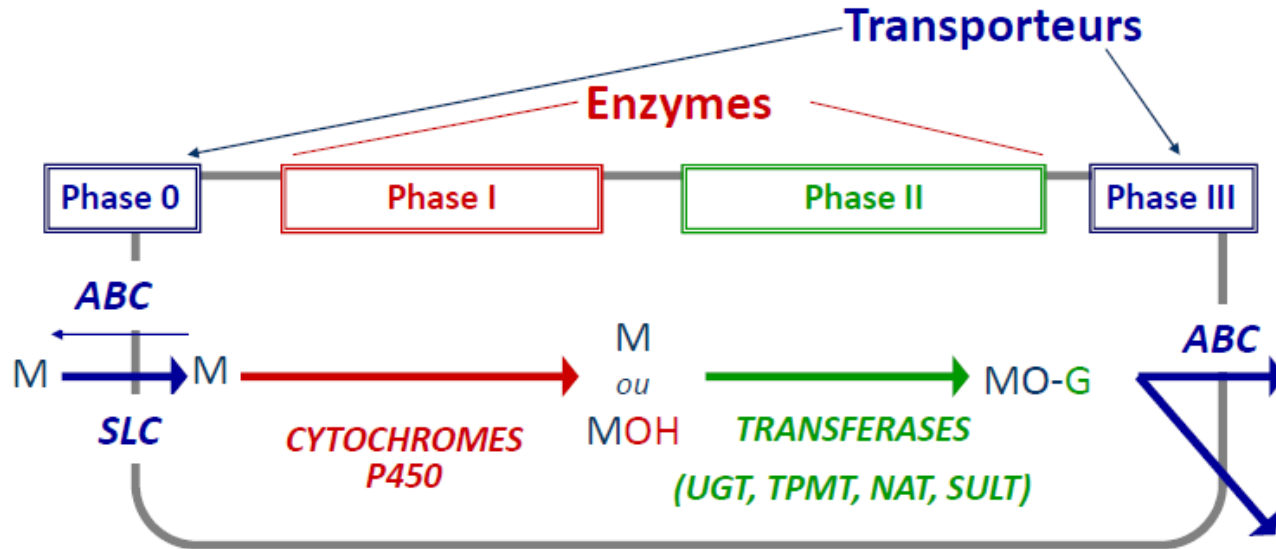
2. Métabolisation hépatique

- Le foie : 3 fonctions
 - **Stockage**
 - Métabolisme glucidique et lipidique
 - **Synthèse**
 - Protéines plasmatiques, bile...
 - **Epuration** (élimination)
 - Métabolisation des xénobiotiques dont médicaments
 - Excrétion par la bile
- Apports sanguin hépatique ($\approx 25\%$ débit cardiaque)
 - Veine porte : 80 à 70%
 - Artères hépatiques : 20 à 30%



2. Métabolisation hépatique

- Deux grands types de réactions enzymatiques
 - Réactions de fonctionnalisation : phase I
 - Réactions de conjugaison : phase II



ABC = ATP binding cassette transporters (e.g. P-gp)

SLC = Solute Carriers (OATP, OAT, ...)

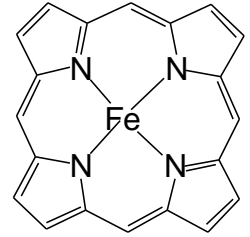
hydrosolubilité

M = médicament

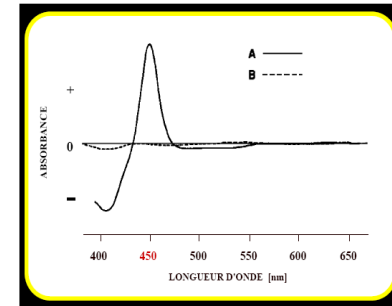
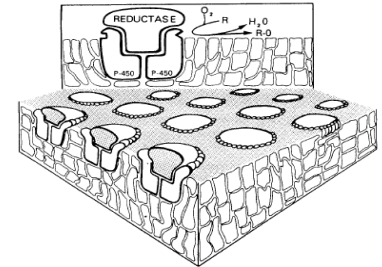
2. Métabolisation hépatique

• a. Réaction de Phase I

- Hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation
- Catalysées par les cytochromes P450
 - Hémoprotéines comme l'hémoglobine
 - Enzymes du réticulum endoplasmique
 - Pic de 450nm en présence de CO
- Super-famille des Cytochromes P450
 - 17 familles
 - 57 isoenzymes identifiées dans le génome humain



Heme

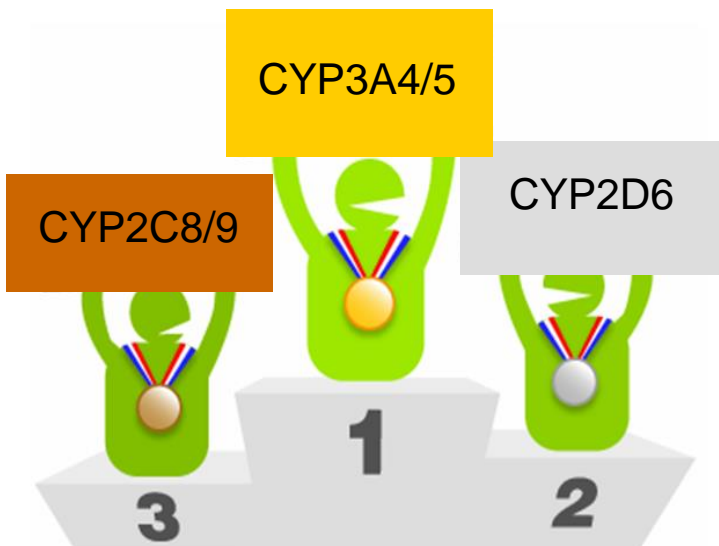
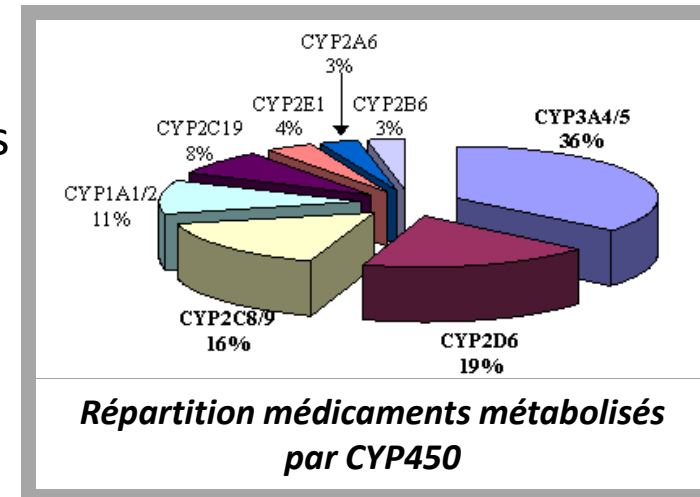


Classification : CYP **2** C **9** ***1**

famille sous-famille isoenzyme Variant allélique

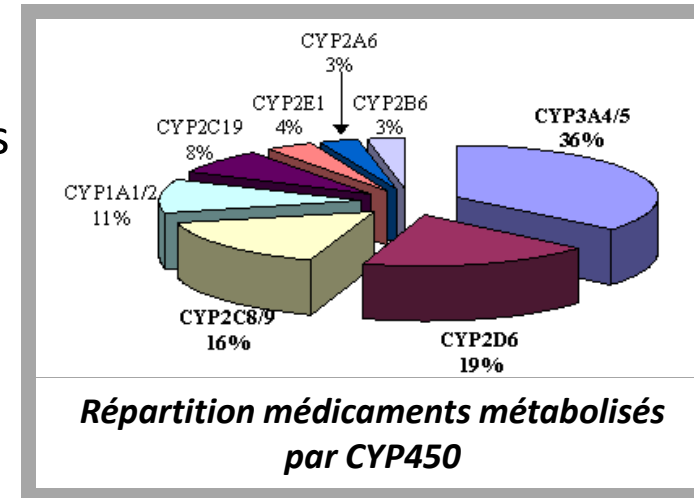
2. Métabolisation hépatique

- CYP450 métabolisation des médicaments
 - 3 isoenzymes métabolisent $\approx 70\%$ médicaments
 - CYP 3A4/5
 - CYP 2D6
 - CYP 2C8/9



2. Métabolisation hépatique

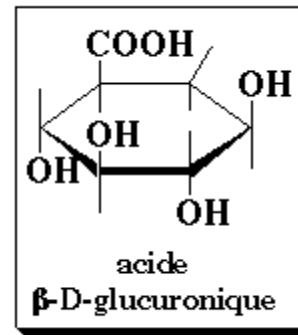
- CYP450 métabolisation des médicaments
 - 3 isoenzymes métabolisent $\approx 70\%$ médicaments
 - CYP 3A4/5
 - CYP 2D6
 - CYP 2C8/9
 - Un médicament peut
 - Etre métabolisé par une seule isoenzyme
 - Etre métabolisé par plusieurs isoenzymes
 - Etre en compétition avec d'autres PA sur une ou plusieurs isoenzymes
 - Modifier l'activité des CYP450
 - Etre inducteur enzymatique (ex. : antiépileptique : phénitoïne)
 - Etre inhibiteur enzymatique (ex. : antifongiques : -azolés)



2. Métabolisation hépatique

• b. Réaction de Phase II

- Réactions consécutives à la réaction de phase I
- Conjugaison d'une molécule au métabolite oxydé
 - Acide glucuronique : glucuroconjugaison
 - UGT : UDP-glucuronosyltransférase
 - Groupement sulfate : sulfoconjugaison
 - Groupement acétyl : acétylation
 - ...
- Plusieurs conjugaisons pour une même molécule sont possibles
- Permet d'augmenter l'hydrosolubilité du composé
- Certains médicaments sont inhibiteurs de la glucuroconjugaison
 - Ex. : Tacrolimus



Plan du cours

1. Définitions
2. Métabolisation hépatique
 - a. Réactions de Phase I
 - b. Réaction de Phase II
3. Métabolisation dans les autres tissus
4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - a. Facteurs physiologiques
 - b. Facteurs environnementaux
 - c. Facteurs génétiques
 - d. Facteurs physiopathologiques
 - e. Interactions médicamenteuses

3. Métabolisation dans les autres tissus

- Dans tous les tissus (y compris le plasma) existe des enzymes hydrolytiques, protéases, peptidases, amidases et estérases...
- Quelques exemples
 - Intestin
 - Entérocyte : présence de CYP3A4
 - Système nerveux central
 - Monoamine oxydase (MAO)
 - Catecholamine O Methyl Transferase (COMT)
 - ...
 - Cœur, vaisseaux
 - Présence de CYP2C et CYP2J

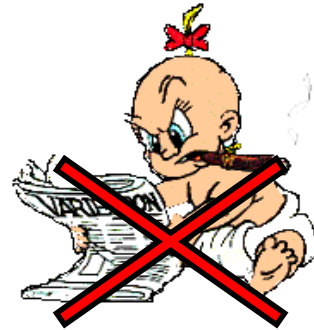
Plan du cours

1. Définitions
2. Métabolisation hépatique
 - a. Réactions de Phase I
 - b. Réaction de Phase II
3. Métabolisation dans les autres tissus
4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - a. Facteurs physiologiques
 - b. Facteurs environnementaux
 - c. Facteurs génétiques
 - d. Facteurs physiopathologiques
 - e. Interactions médicamenteuses

4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

a. Facteurs physiologiques

- Age
 - Chez fœtus et Nouveau-Né : CYP3A4 non fonctionnel
 - Activité augmente dans 3 à 4^{èmes} semaines de vie
 - Déficit fœtal pour certaines isoformes : UGT (ictère physiologique du nouveau-né)



b. Facteurs environnementaux

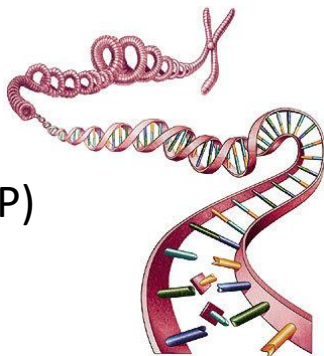
- Ex d'inducteurs : éthanol, tabac, caféine, viande grillée (charbon de bois), légumes crucifères (ex. brocolis), millepertuis +++ (plante utilisée comme antidépresseur) ...
- Ex d'inhibiteurs : jus de pamplemousse +++, vin rouge, cresson...



4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

c. Facteurs génétiques (études de Pharmacogénétique)

- Gènes codent pour des protéines
- Sujets porteurs d'allèles mutés (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)
- **CYP3A4/5**
 - **CYP3A5**



- CYP3A5*1 Activité 100%
- CYP3A5*3 Activité 0%

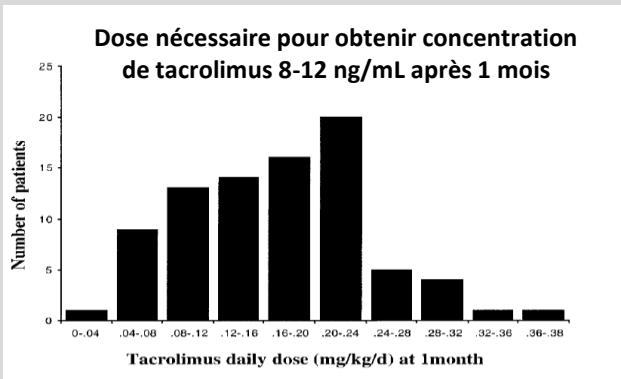
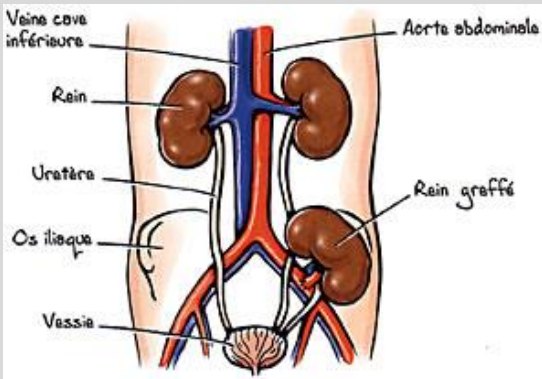
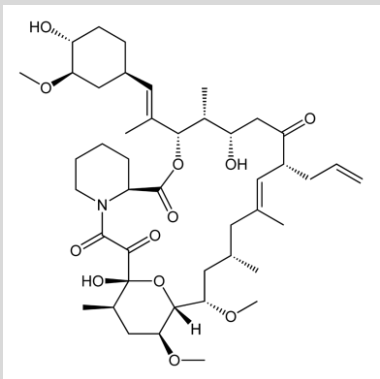
CYP3A4/5

– Fréquence sujets Caucasiens

- » CYP3A5*1/*1 : 1,2%
- » CYP3A5*1/*3 : 16,8%
- » CYP3A5*3/*3 : 82,0%

Fréquences sujets Africains

- CYP3A5*1/*1 : 48,4%
- CYP3A5*1/*3 : 45,2%
- CYP3A5*3/*3 : 6,4%



4. Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

d. Facteurs physiopathologiques

- Diminution débit sanguin hépatique (état de choc, insuffisance cardiaque...)
- Altération de l'activité des enzymes hépatiques (hépatites...)
- Ex. : Cirrhose
 - Diminution débit sanguin hépatique
 - Diminution activité enzymatique

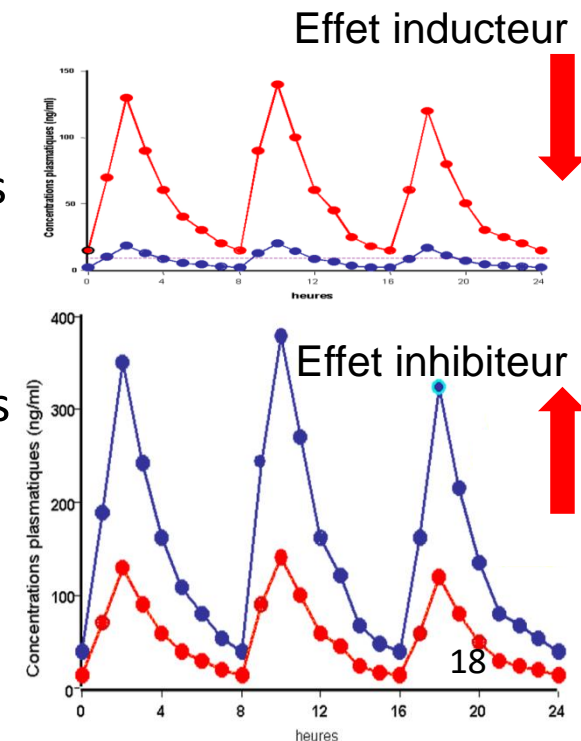
e. Interactions médicamenteuses

- Certains médicaments sont **inducteurs** enzymatiques des CYP450

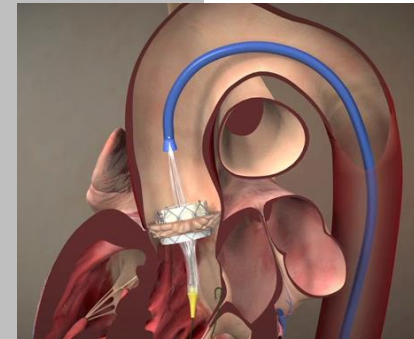
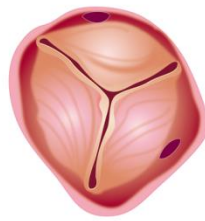
= Diminution concentrations plasmatiques

- Certains médicaments sont **inhibiteurs** enzymatiques des CYP450

= Augmentation concentrations plasmatiques



- **Mme Simone M., 74 ans** se présente en consultation de cardiologie pour dyspnée d'effort, avec épisode d'une brève perte de connaissance (syncope) au décours d'un effort intense...
- A l'auscultation : souffle éjectionnel (systolique)
- Echodoppler cardiaque = sténose aortique sévère
- Indication de remplacement valvulaire mécanique
- Nécessité traitement anticoagulant à vie
 - Warfarine
 - Index thérapeutique étroit & variabilité Pharmacocinétique interindividuelle
 - Métabolisation par CYP2C9
- **Le médecin fait signer à la patiente, un formulaire pour autorisation d'exploration génétique**
 - Pourquoi ?



Merci de votre attention