

République algérienne démocratique et populaire.
Faculté de médecine d'Alger.

Pharmacocinétique: métabolisme, élimination.

Année universitaire 2017/2018

Métabolisme

- C'est l'ensemble des réactions que subit le principe actif dans l'organisme dans le but de faciliter son excrétion.
- Il entraîne la formation de métabolites.
- Le but est de rendre la molécule mère plus **hydrophile et non ionisée** -> Facilement éliminable.

Métabolisme:

Lieu

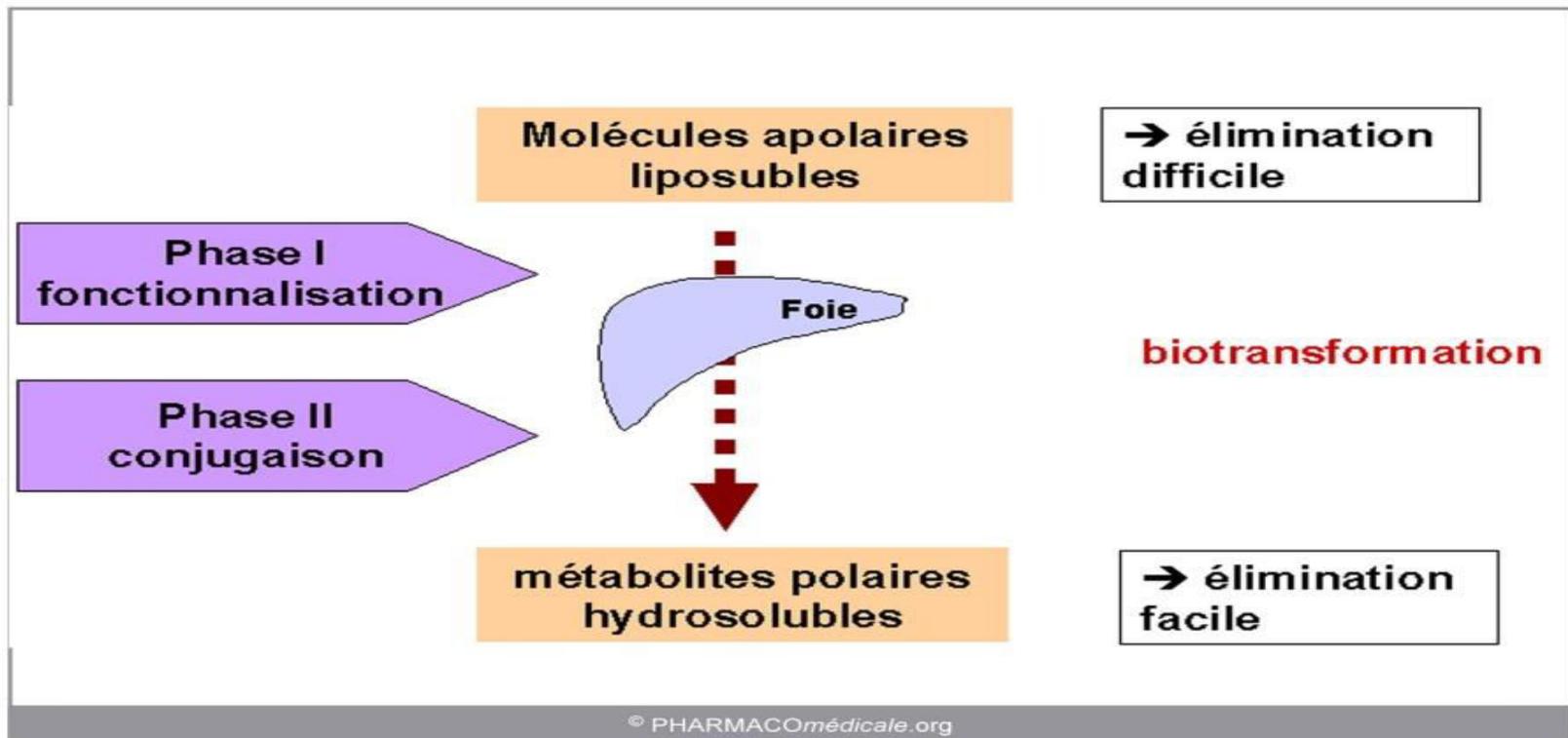
- Au niveau organique: Le **Foie** +++(**Equipement enzymatique riche et varié**), L'intestin, le poumon, le rein.
- Au niveau cellulaire principalement dans le réticulum endoplasmique.

Métabolisme: Conséquence

- Formation d'un **métabolite inactif** à partir d'une molécule mère active.
- Formation d'un **métabolite actif** à partir d'une molécule mère inactive.
- Formation d'une **molécule active** à partir d'une molécule mère active.
- Formation d'un **métabolite réactif** (Toxique).

Métabolisme: Les Réactions

- On distingue deux types de réactions métaboliques: Les réactions de **phase I** et les réactions de **phase II**.



Métabolisme: Les Réactions

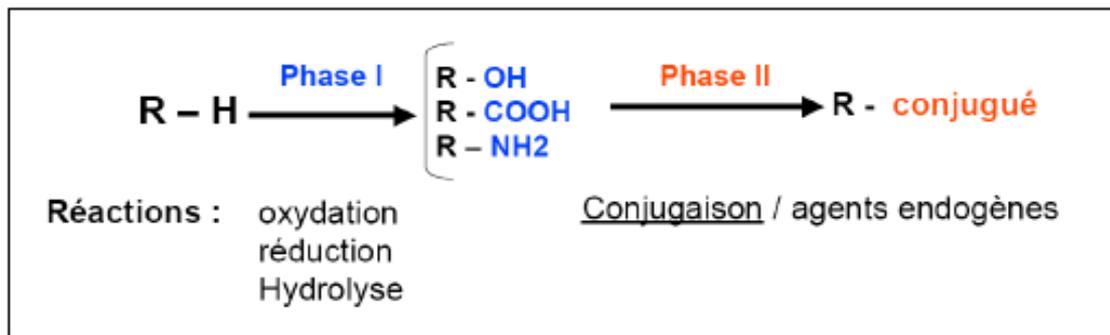
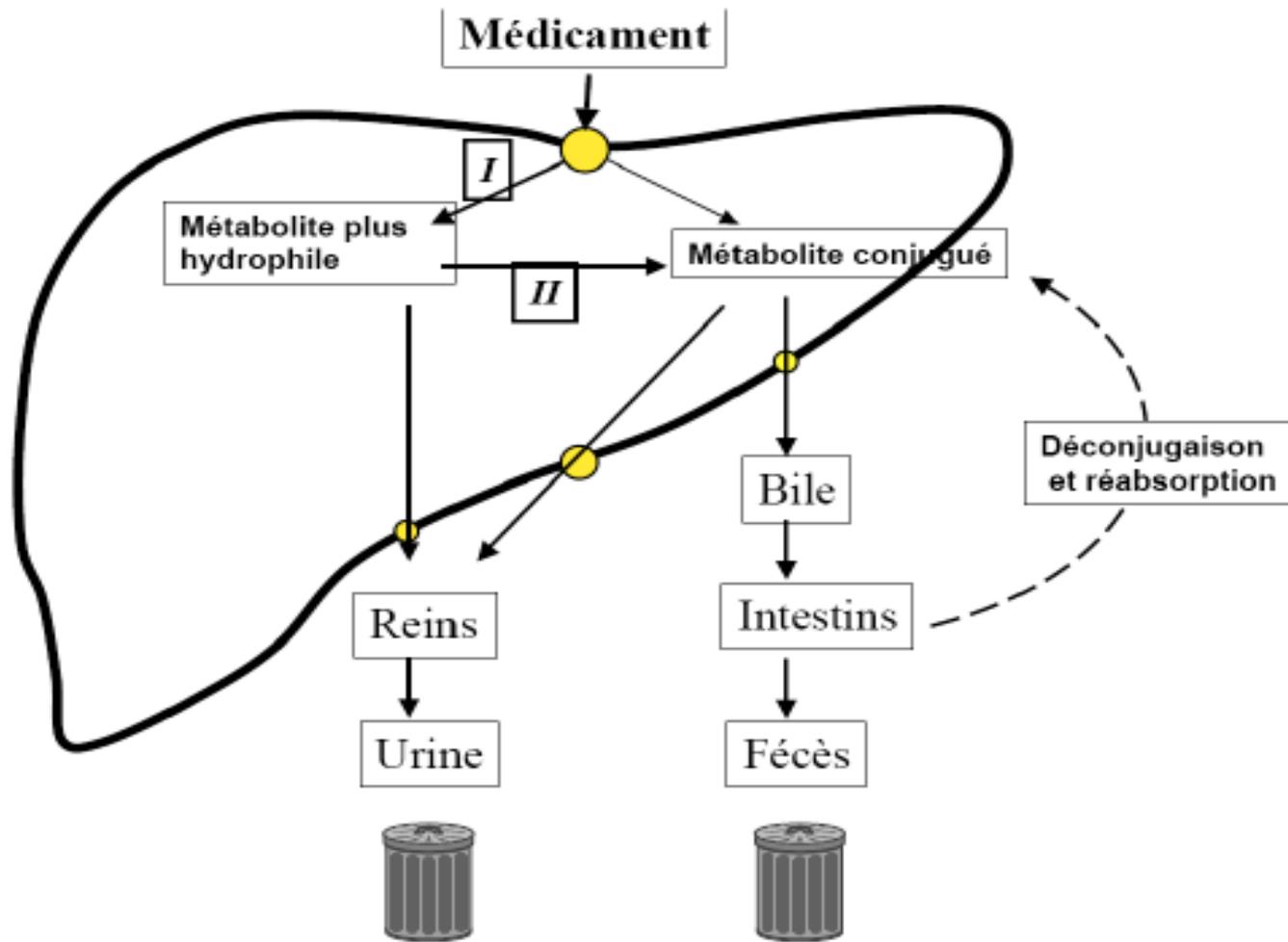
- Les réactions de phase I dite de fonctionnalisation consistent en l'addition ou modification d'une ou de plusieurs fonctions sur la molécule mère.
- Les réactions de phase I :
 - Oxydation +++(Cytochrome P450 Hépatiques)
 - Hydrolyse (Estérases, amidases: foie, plasma, intestin)
 - Réduction (réductases: foie, intestin)
 - Estérification (estérase)

Métabolisme: Les réactions

- Les réactions d'oxydation sont assurées essentiellement par le cytochrome P₄₅₀.
- Le Cytochrome P₄₅₀ est une superfamille d'enzymes. Elle incorpore une molécule d'oxygène sur le substrat.
- Elle est responsable de nombreuses variabilités interindividuelles d'origine génétique ou environnementale.

Métabolisme: Les réactions

- **Les réactions de phase II: dites de conjugaison** consistent en l'association du substrat à une molécule qui le rend hydrophile.
- On distingue les réactions de glucuroconjugaison, Sulfatation, Méthylation, Acétylation, la conjugaison à un acide aminé et la conjugaison au glutathion.
- Les réactions de phase I facilitent les réactions de phase II.
- La **réaction d'acétylation** est sous **contrôle génétique**,
Exemple: Isoniazide: acétyleurs lents et acétyleurs rapides.



Métabolisme: Facteurs influençant

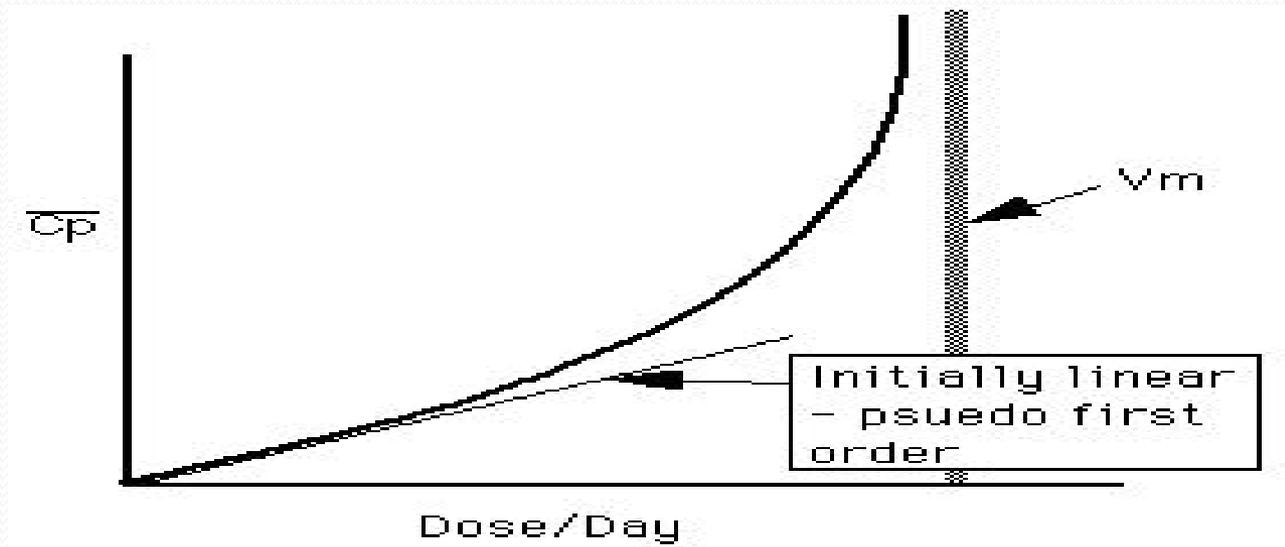
- Age: Sujet âgé (baisse des capacités de biotransformation), Nouveau-né (immaturité enzymatique).
- Facteurs génétiques: Polymorphisme. Exemple: Acétyleurs lents et rapides.
- Facteurs pathologiques: Insuffisance hépatique.
- Facteurs physiologiques: Saturation enzymatique.
Exemple de la phénytoïne: augmentation progressive avec la dose au moment de la saturation augmentation brutale.
- Les interactions médicamenteuses: induction, inhibition.

Métabolisme: Induction et Inhibition enzymatiques

- L'activité des enzymes du métabolisme peut être augmentée (induction) ou diminuée (Inhibition).
- Exemples de substances inductrices du Cytochrome P450: La rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine.
- Exemple d'inhibiteur: Ritonavir (Inhibition recherchée), les antifongiques imidazolés.

Métabolisme: saturation

- Les médicaments sujets à une saturation du métabolisme auront une concentration plasmatique proportionnelle à la dose avant que cette concentration augmente brutalement après le point de saturation.

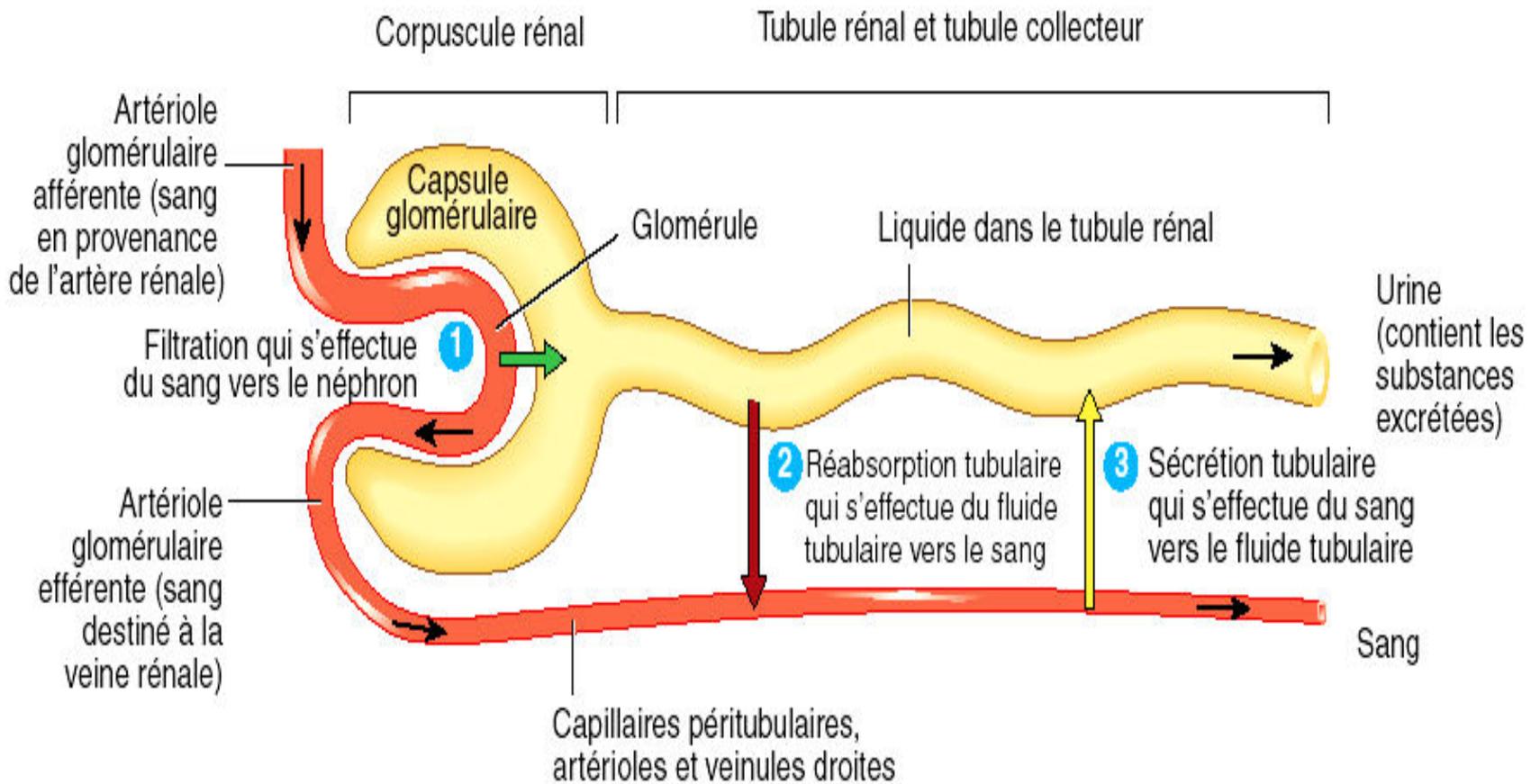


L'excrétion

- La principale voie d'excrétion est le rein.
- L'excrétion rénale peut faire appel à des mécanismes passifs qui concernent les molécules hydrophiles et non ionisées.
- Il existe des mécanismes d'excrétion actifs:
 - **Le système de transport des anions organiques**
 - **Le système de transport des cations organiques.**

L'excrétion

- L'excrétion rénale des médicaments résulte de 3 phénomènes:
 - **Filtration glomérulaire:** mécanisme passif, dépend du débit de filtration glomérulaire.
 - **Sécrétion tubulaire:** contre le gradient de concentration, par mécanisme actif, utilise des transporteurs (acides faibles et bases faibles).
 - Au niveau tubulaire a lieu également un phénomène de **réabsorption** qui est passif.



L'excrétion:

- Les autres voies d'excrétion: la voie biliaire et la voie pulmonaire .
- L'excrétion biliaire concerne des molécules de haut poids moléculaire et très lipophiles.
- Le substrat sécrété dans la bile n'est pas nécessairement éliminé. Il peut être **réabsorbé dans l'intestin**. On parle de « *cycle entéro-hépatique* ». Il **prolonge** la durée d'action du médicament.
- La voie pulmonaire concerne avant tout les médicaments inhalés.

L'excrétion: Cinétique

- Cinétique d'ordre 1
- L'excrétion du médicament suit généralement une cinétique d'ordre 1.

Dans les processus de premier ordre, une **proportion constante** et non une quantité constante (cas des processus d'ordre zéro) est éliminée.

L'excrétion: Cinétique

Cinétique d'ordre zéro:

- Pour certaines substances, l'élimination ne représentera pas une proportion mais une quantité constante dans le temps. Cette quantité restera la même quelle que soit la quantité présente dans l'organisme.

Exemple: l'alcool, qui est éliminé chez un individu normal à la vitesse constante de 10 à 20 ml par heure, quelle que soit la quantité absorbée (le principe de l'alcootest).

L'excrétion: Cinétique

- Les médicaments sujets à des phénomènes saturables ont une cinétique mixte: D'ordre 1 à faible concentration, d'ordre zéro à forte concentration. Exemple: phénytoïne.

Exemple : la phénitoïne

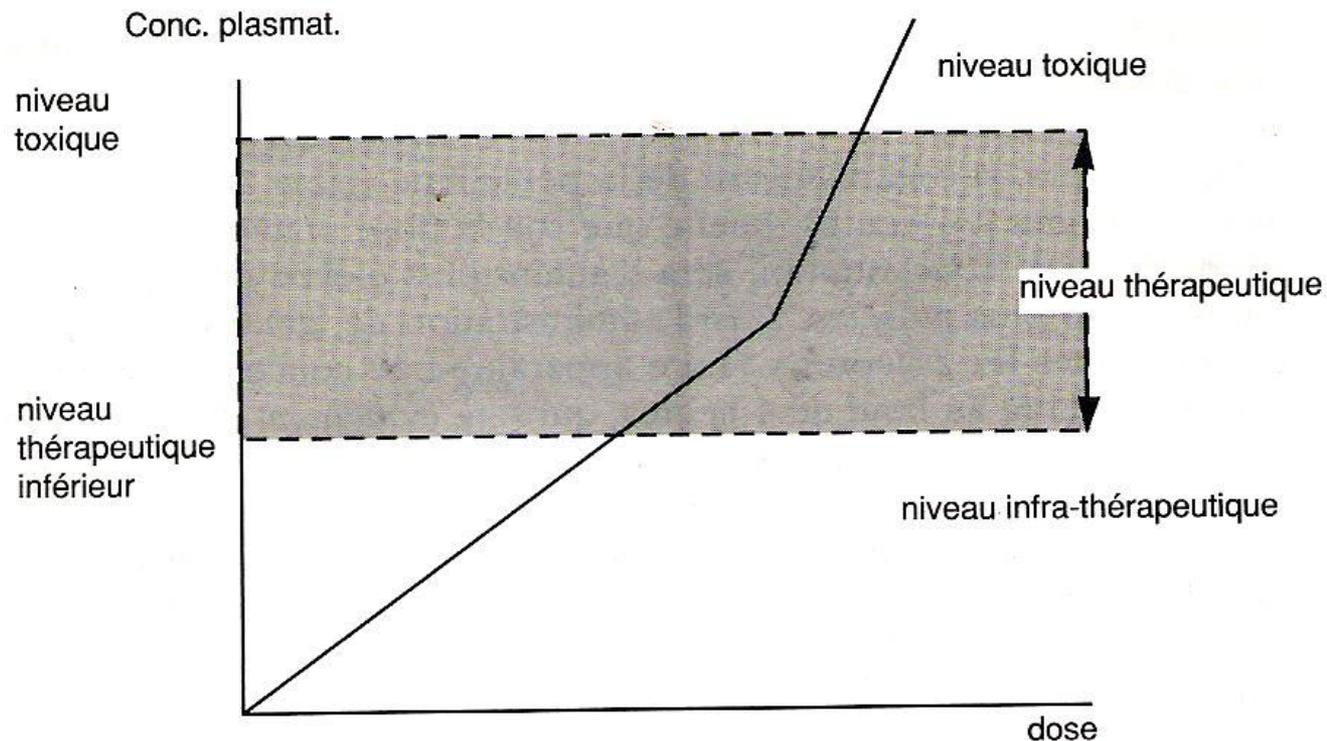


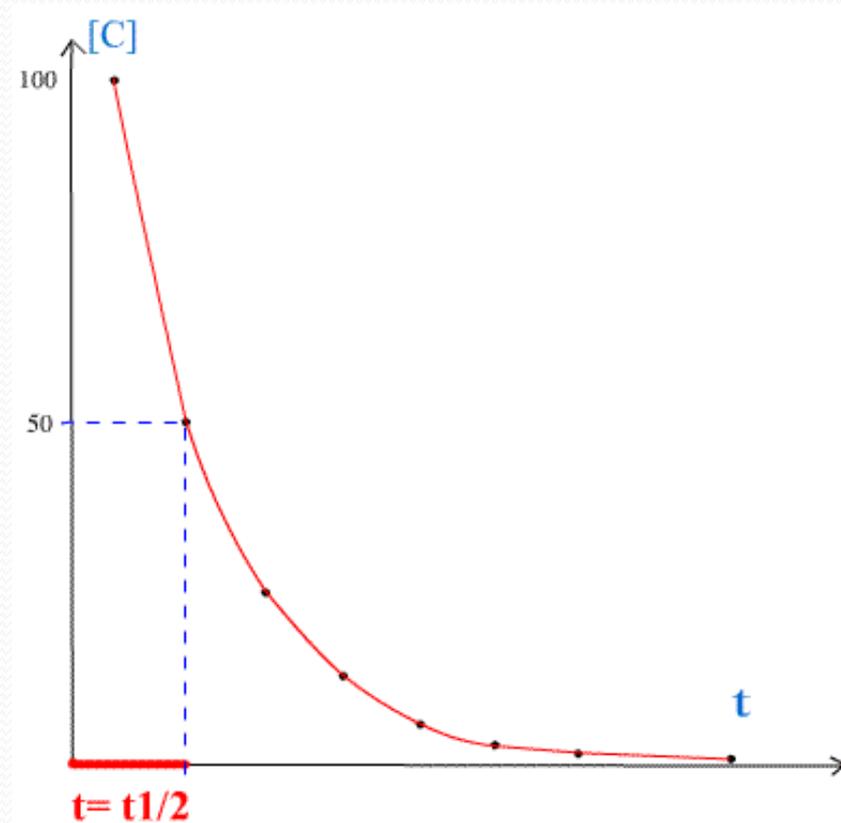
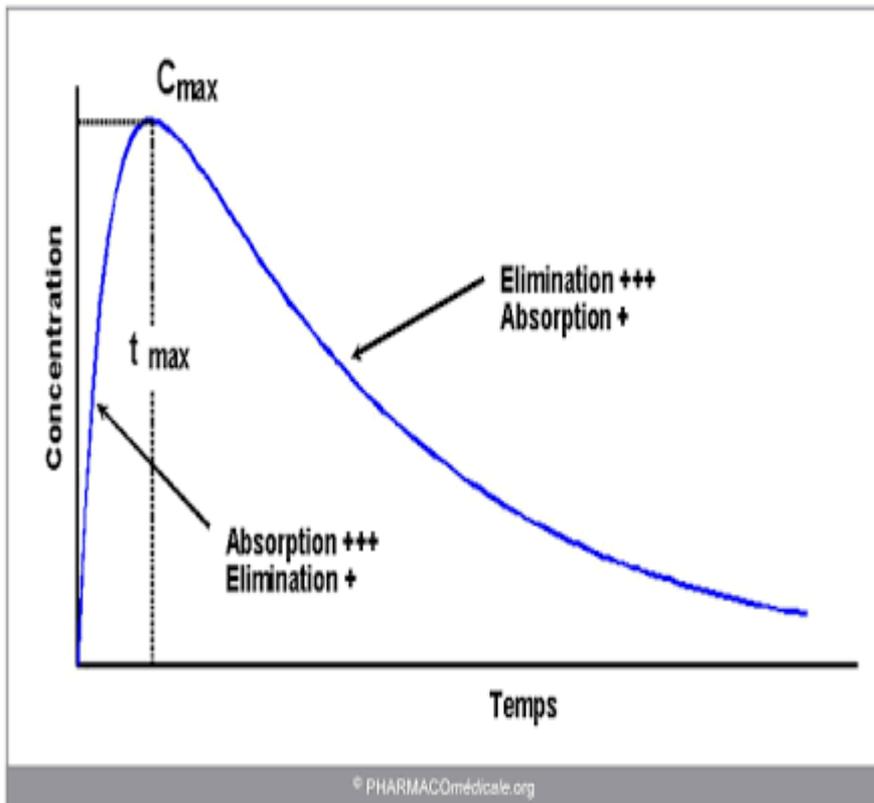
Fig 3 : Evolution de la concentration plasmatique en fonction de la posologie en cas de cinétique dose-dépendante.

Excrétion: Demi-vie

- C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament soit divisée par deux.
- Ce paramètre renseigne sur l'efficacité des processus d'élimination. Elle est indépendante de la dose administrée.
- Les médicaments avec un Vd important ont une demi-vie longue .
- Au bout de **07 demi-vies**->Élimination totale.

Excrétion: Demi-vie

- $T/2 = 0,693 / K_e$
- K_e : constante apparente d'élimination.

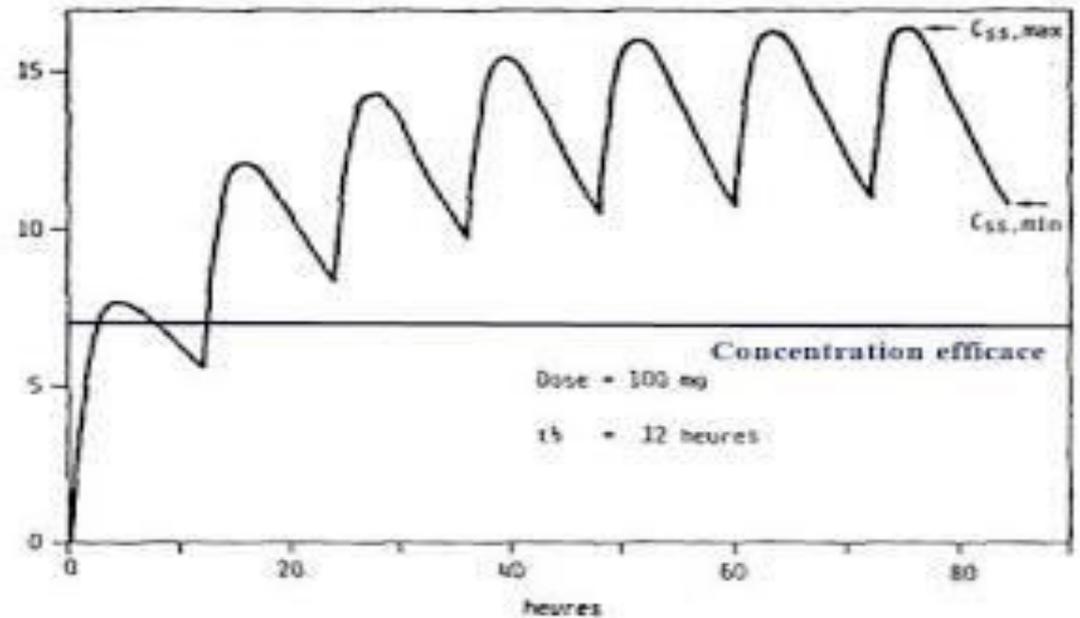


Caractéristiques de la demi-vie

- Ne se conçoit qu'avec une cinétique linéaire (clairance constante).
- Elle est constante quelle que soit la dose et indépendante de la voie d'administration.
- Varie de quelques minutes à plusieurs semaines.
- Conditionne le temps d'obtention du plateau d'équilibre et de décroissance des concentrations plasmatiques après arrêt = 4 demi-vie.

Plateau d'équilibre de la concentration plasmatique

**Administration
orale
répétée**

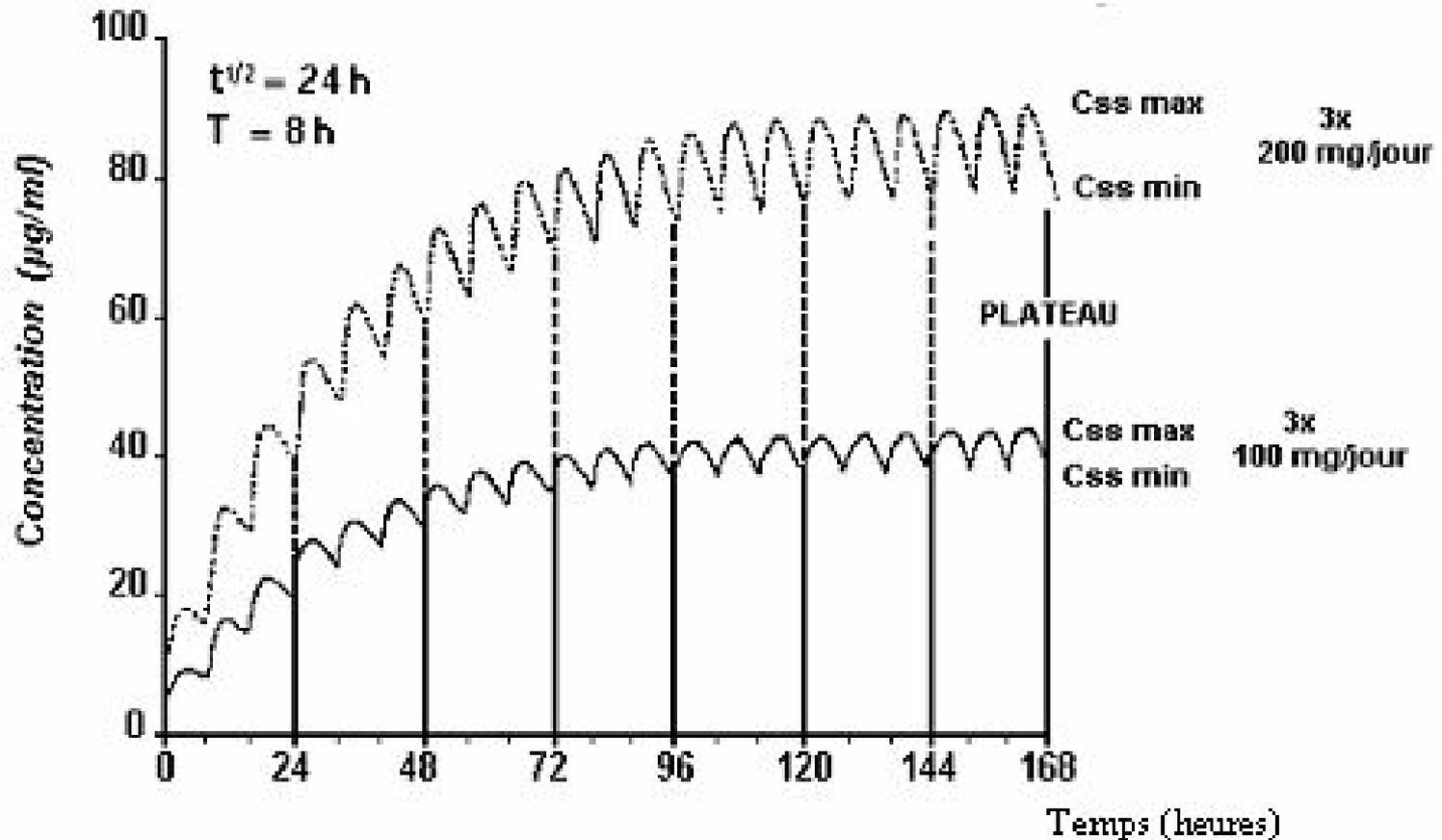


- **Le moment d'apparition du plateau** : le temps écoulé entre la première administration et l'apparition de concentrations plasmatiques stables ou plateau d'équilibre est égal à **quatre demi-vies**.
- **La concentration plasmatique** atteinte au plateau d'équilibre, qui sera proportionnelle à la dose administrée par unité de temps.
- **Les fluctuations de cette concentration plasmatique d'équilibre** : les fluctuations sont :
 - Proportionnelles à l'intervalle de temps entre chaque dose
 - Inversement proportionnelles à la demi-vie du médicament.

Exemple

- Si on administre de la pénicilline ($t_{1/2} = 1$ heure) à un intervalle inférieur à 4 heures, quelle que soit la dose unitaire : la valeur moyenne de cette concentration sera d'autant plus élevée que les doses unitaires seront plus grandes (concentration plasmatique plus élevée avec 1 million d'unités qu'avec 250 000UI)
- Pour atteindre une concentration plasmatique efficace plus rapidement, on peut donner une **dose de charge** (ou d'attaque) **initiale plus forte, suivie de doses d'entretien plus petites.**

Plateau d'équilibre de la concentration plasmatique



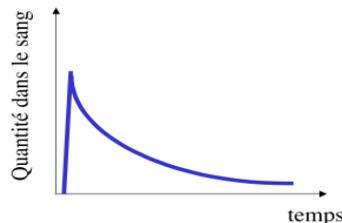
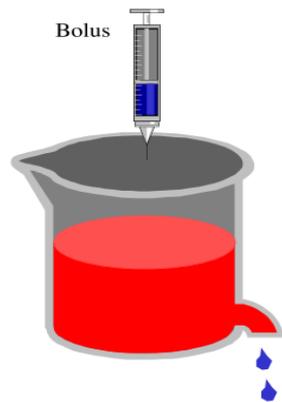
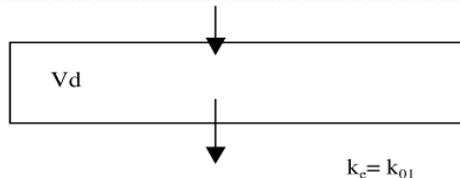
- **Les fluctuations plasmatiques au plateau, seraient plus petites si l'administration se faisait toutes les heures au lieu de toutes les deux heures.**
- **Les fluctuations sont nulles au cours d'une perfusion intraveineuse continue, cas où les intervalles d'administration peuvent être considérés comme infiniment rapprochés**

Notion de compartiment

- Un compartiment: Espace virtuel de distribution dans lequel le médicament est instantanément réparti de manière homogène puis s'élimine ou s'échange avec d'autres compartiments par une cinétique identique en tous points du compartiment.

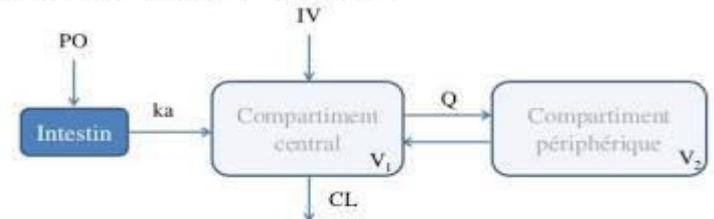
Notion de compartiment

- **Un modèle monocompartimental:** Le médicament se distribue dans les tissus richement vascularisés seulement.
- **Modèle bicompartimental:** Le médicament se distribue dans les tissus Profonds peu vascularisés.



Modélisation

Modèle bi-compartimental



$$Cl = \theta_{cl} \cdot e^{\theta_{cl}} \cdot \left(\frac{Cock}{90}\right)^{\theta_{Cock}} \cdot \theta_{R\acute{e}a}^{R\acute{e}a} \cdot \theta_{Sexe}^{Sexe-1}$$

VII exponentielle Erreur proportionnelle

Les interactions pharmacocinétiques

- Elles sont la conséquences de l'action d'un médicament qui va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament.
- Elles peuvent toucher n'importe quelle étape de la pharmacocinétique du médicament: Absorption, distribution, métabolisme, excrétion.

Les interactions pharmacocinétiques

- **Absorption:**
- Ralentissement du transit intestinal (Antidiarrhéique), élévation du pH gastrique (Anti-ulcéreux), Inhibition d'un transporteur (quinidine)
- **Distribution:**
- Compétition pour les protéines plasmatiques (Anti-inflammatoires).
- **Excrétion:**
- Compétition pour les transporteurs tubulaires, réduction de la filtration glomérulaire (Médicament du système rénine angiotensione)

Les interactions pharmacocinétiques:

- Médicaments inducteurs: Rifampicine, Warfarine, Barbiturique.
- Conséquences: Augmentation de l'effet, Diminution de l'effet ou toxicité.

- Médicaments inhibiteurs: Antidépresseurs, Erythromycine.
- Conséquences: Augmentation de l'effet. Augmentation de la toxicité.

Merci de votre attention