

# 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

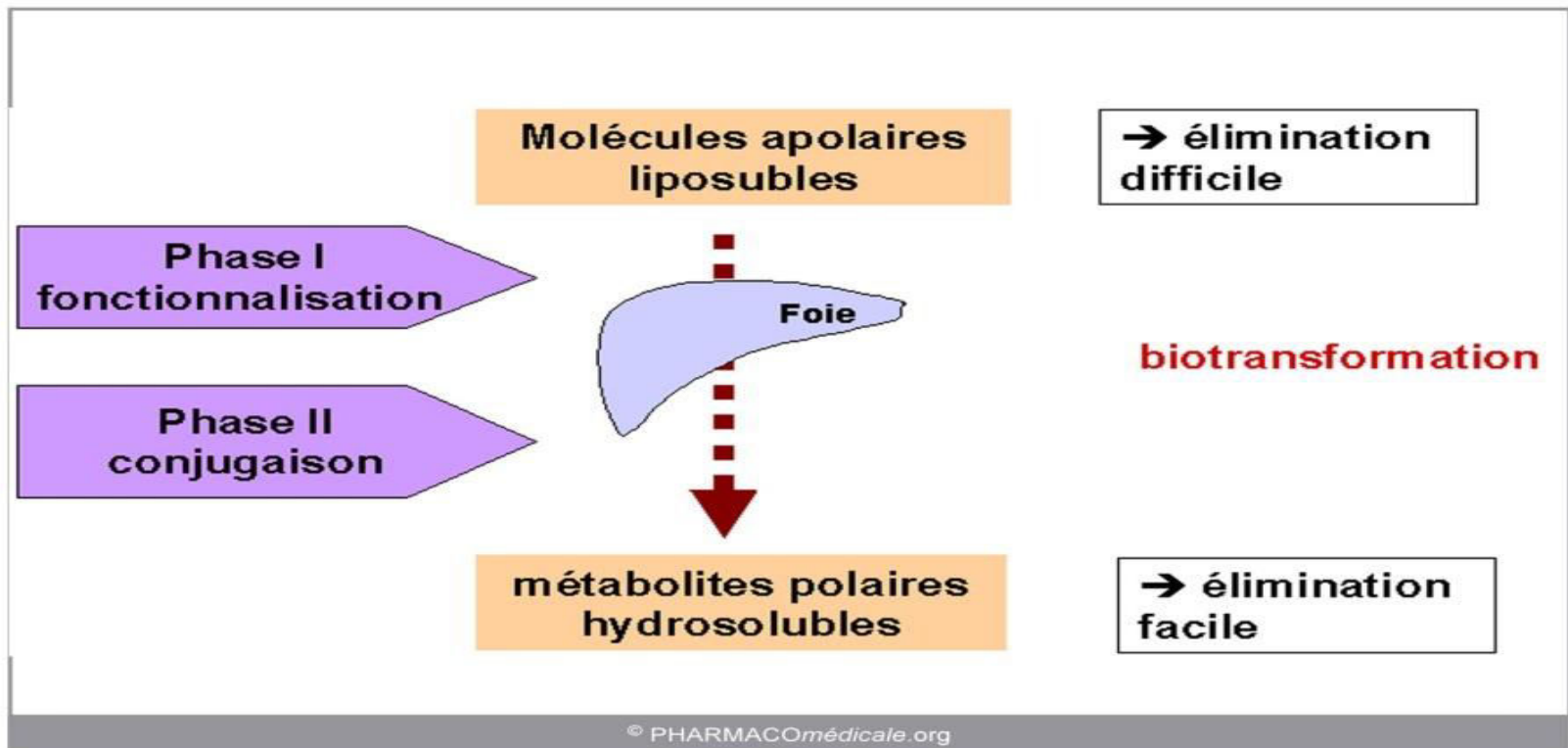
- Au niveau organique: Le **Foie** +++( **Equipement enzymatique riche et varié**), L'intestin, le poumon, le rein.
- Au niveau cellulaire principalement dans le réticulum endoplasmique.

# 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)

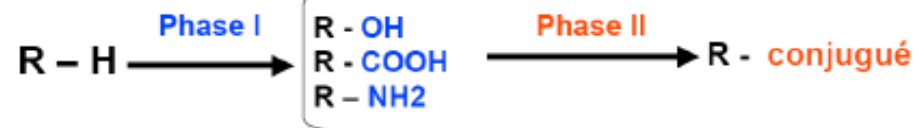
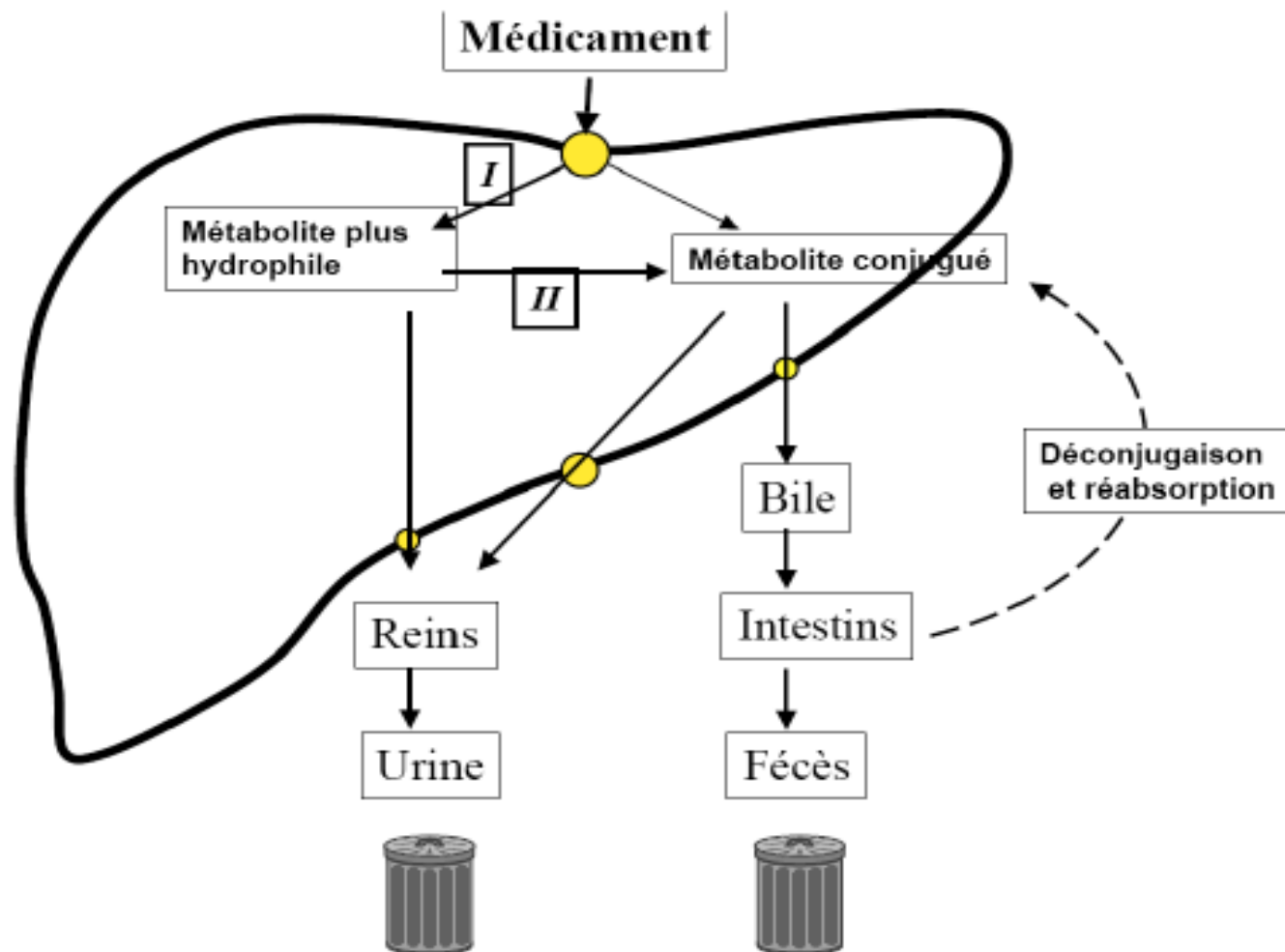
# Métabolisme: Les réactions

- Les réactions d'oxydation sont assurées essentiellement par le cytochrome P<sub>450</sub>.
- Le Cytochrome P<sub>450</sub> 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.





Réactions : oxydation  
réduction  
Hydrolyse

Conjugaison / agents endogènes

# Métabolisme: Facteurs influençant

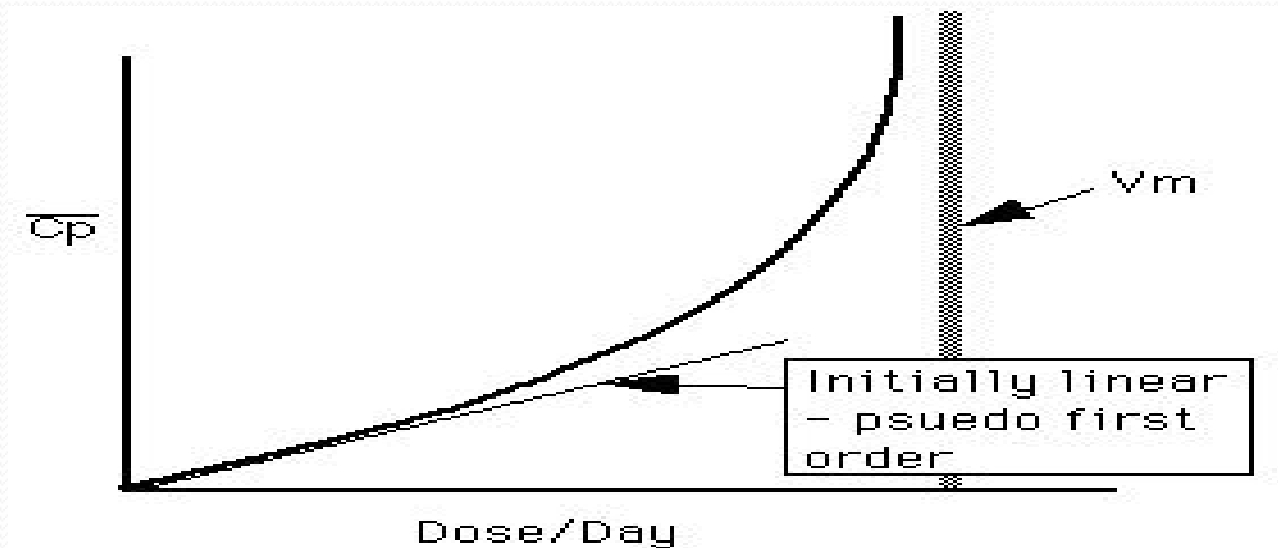
- Age: Sujet âgé (baisse des capacités de biotransformation), Nouveau-né (immaturité enzymatique).
- Facteurs génétiques: Polymorphisme. Exemple: Acétyleurs lents et rapides.
- Facteurs pathologiques: Insuffisance hépatique.
- Facteurs physiologiques: Saturation enzymatique.  
**Exemple de la phénytoïne:** 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.

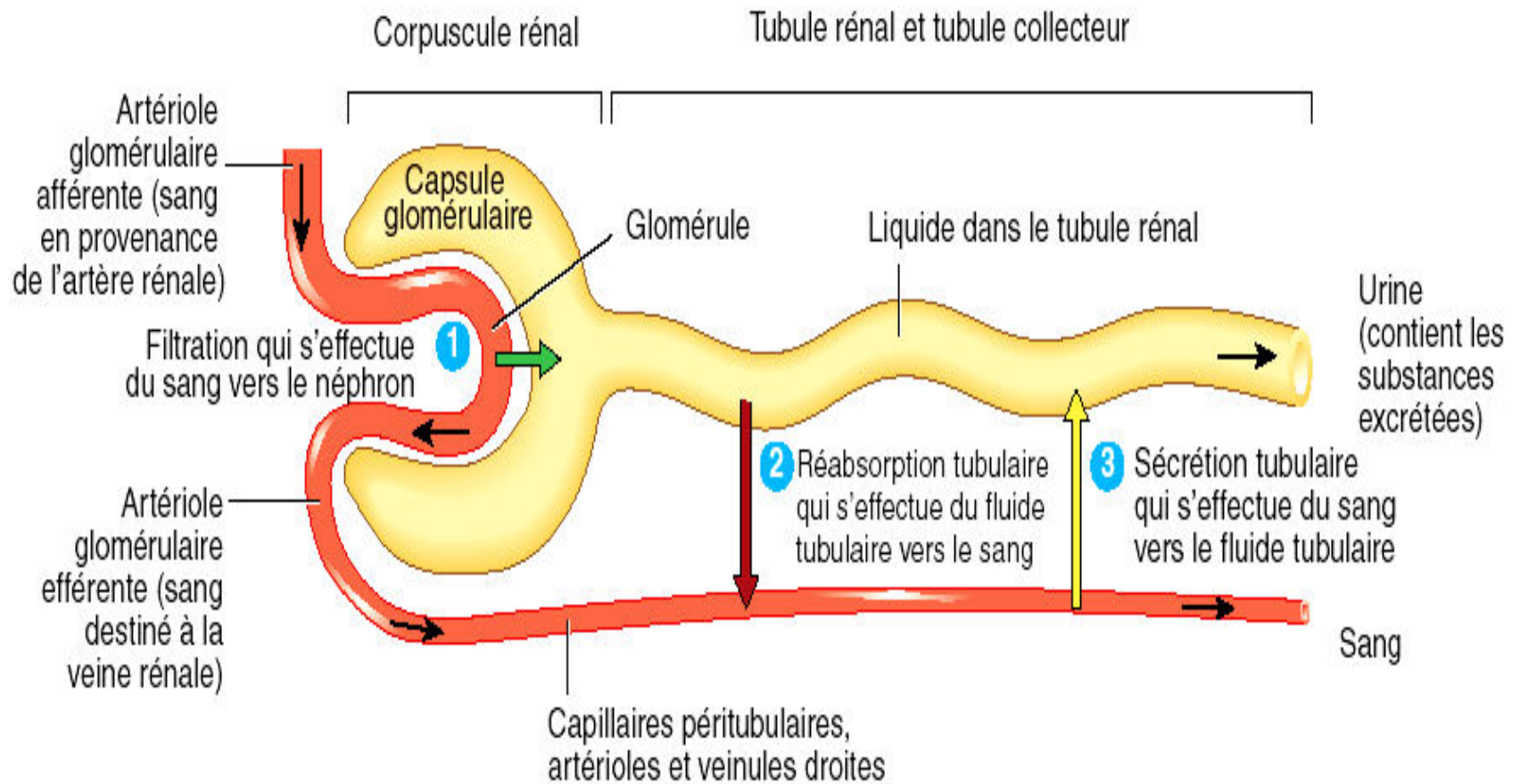


# L'excrétion

- 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

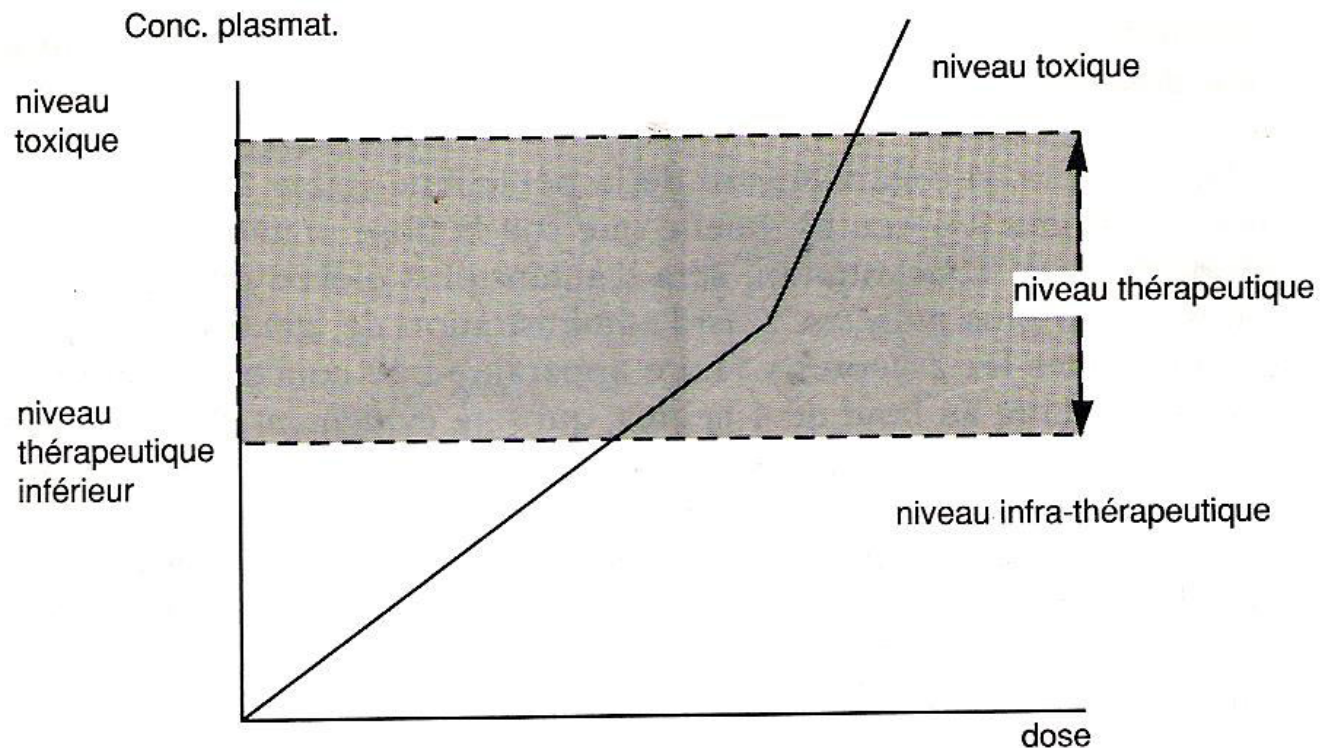


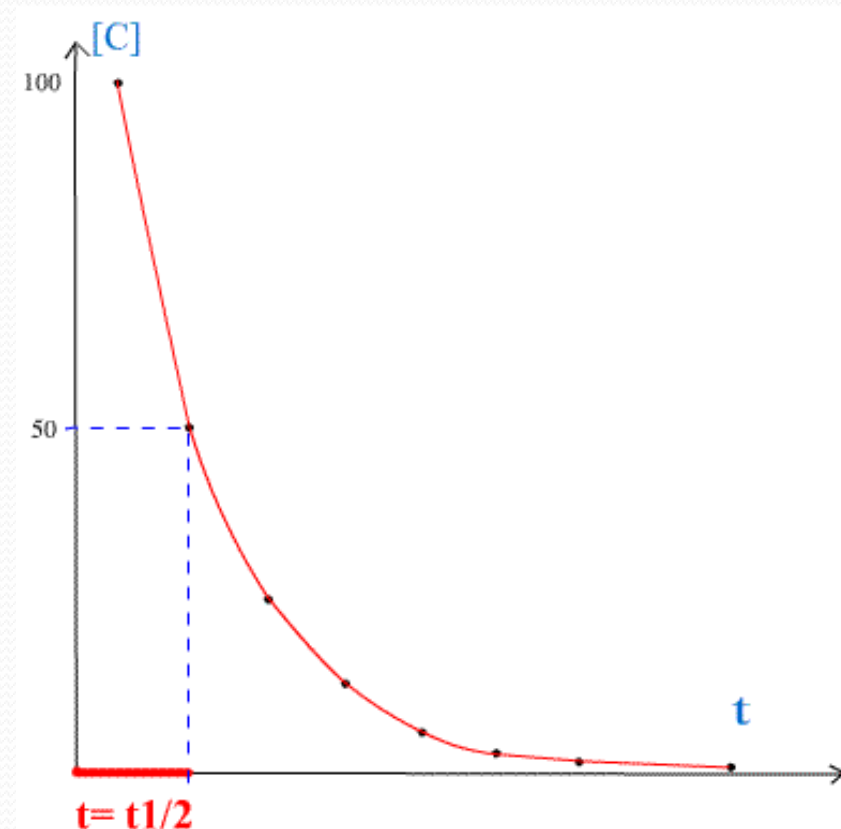
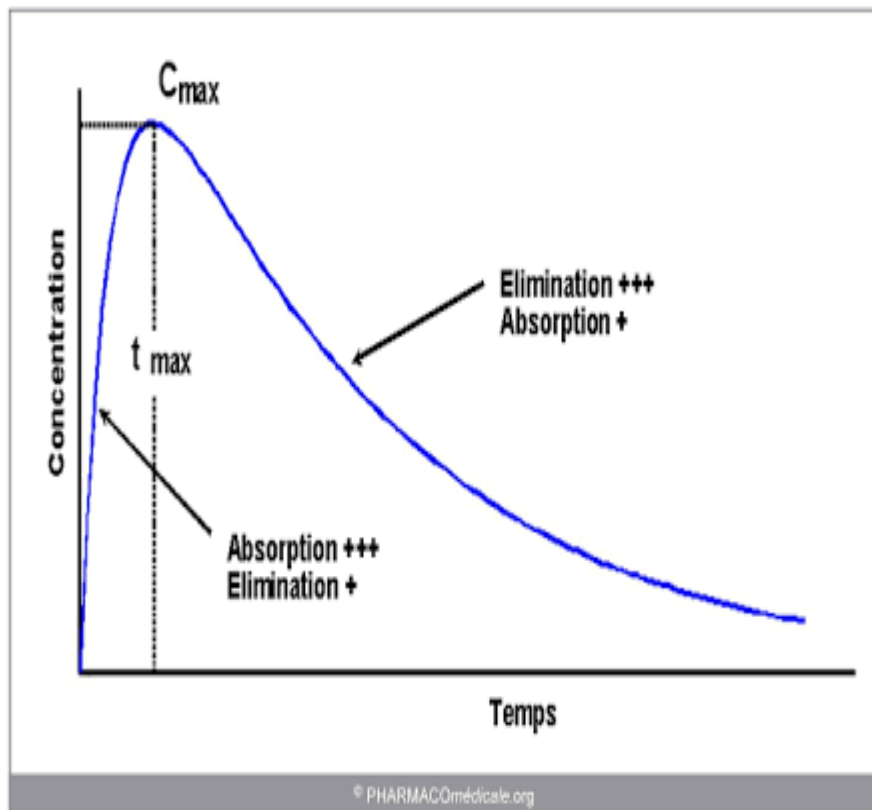
Fig 3 : Evolution de la concentration plasmatique en fonction de la posologie en cas de cinétique dose-dépendante.

# 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  $V_d$  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.

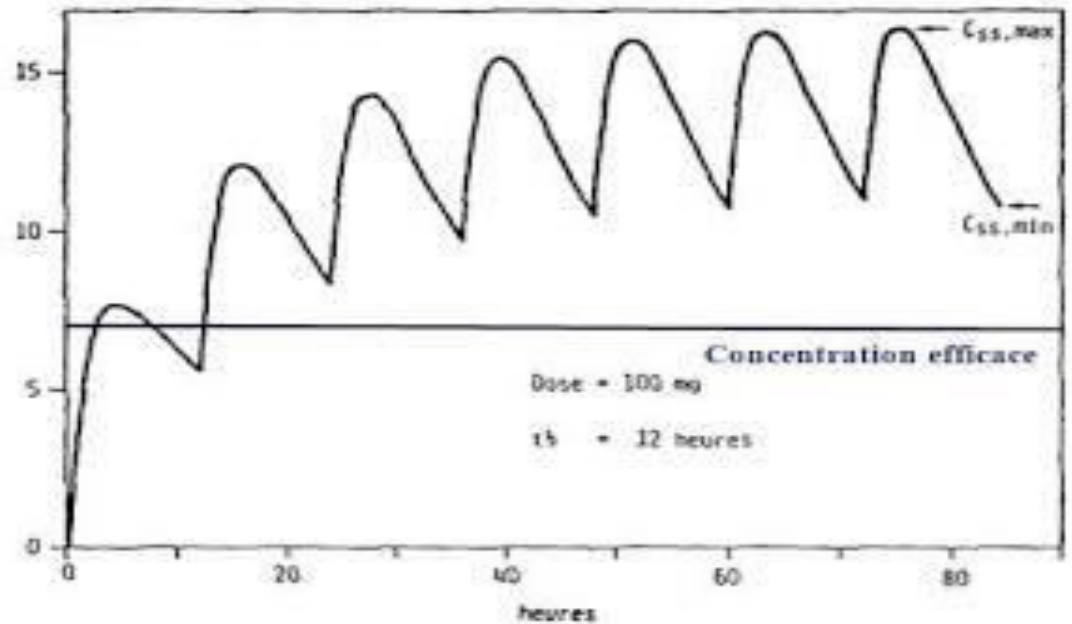


# Caractéristiques de la demi-vie

- 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**



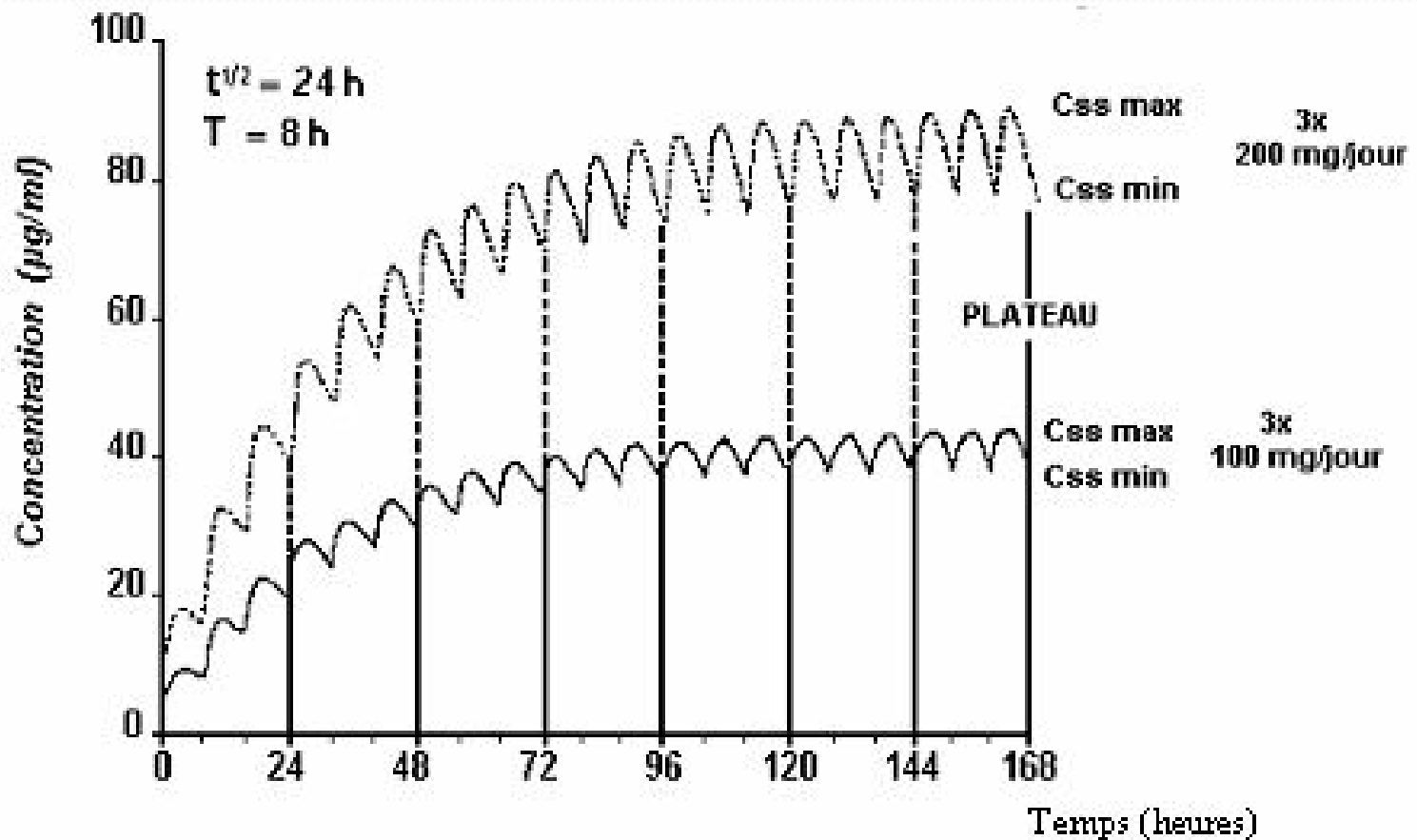


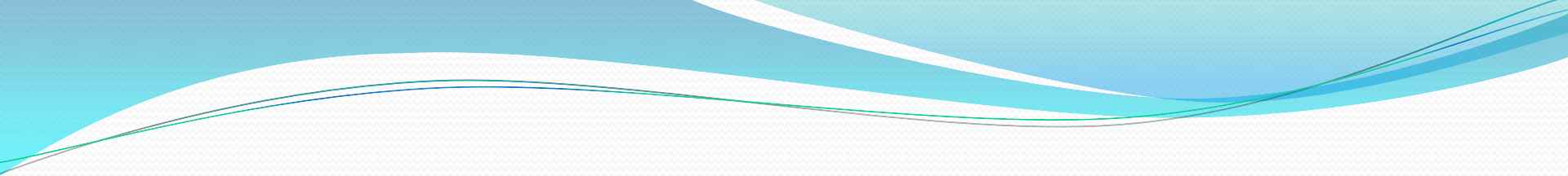
- **Le moment d'apparition du plateau** : le temps écoulé entre la première administration et l'apparition de concentrations plasmatiques stables ou plateau d'équilibre est égal à **quatre demi-vies**.
- **La concentration plasmatique** atteinte au plateau d'équilibre, qui sera proportionnelle à la dose 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



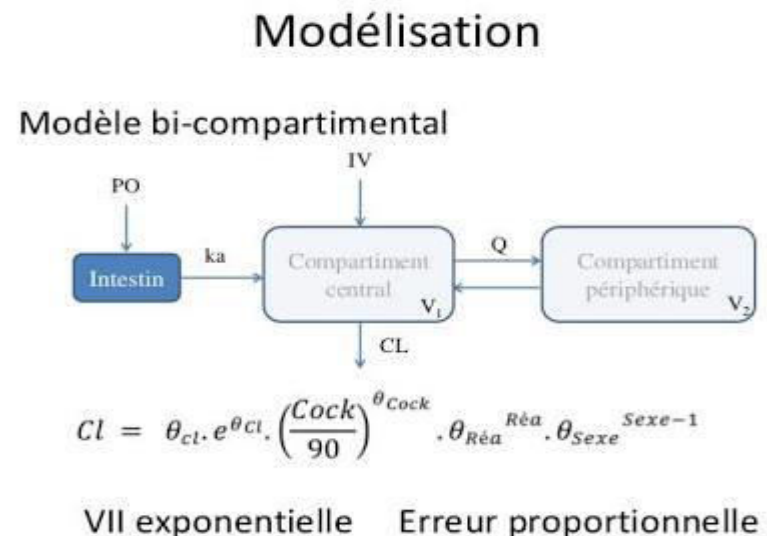
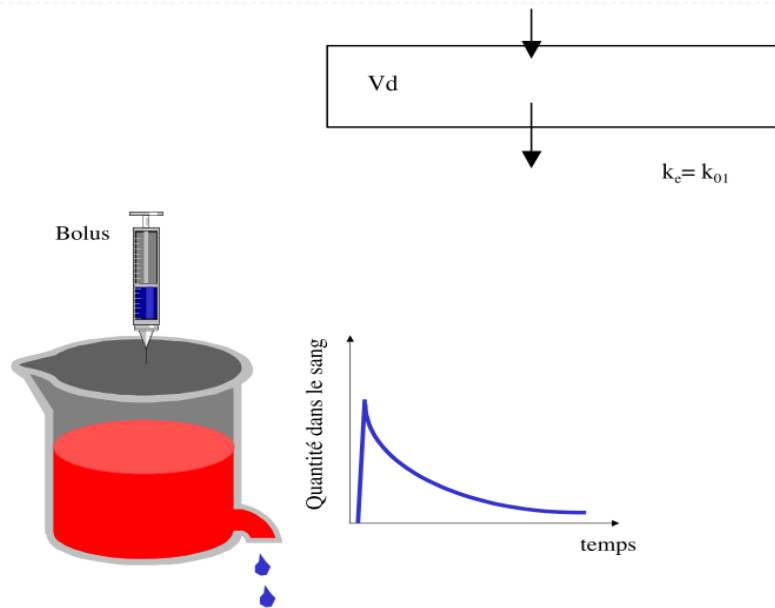
- 
- Les fluctuations plasmatiques au plateau, seraient plus petites si l'administration se faisait toutes les heures au lieu de toutes les deux heures.
  - Les fluctuations sont nulles au cours d'une perfusion intraveineuse continue, cas où les intervalles d'administration peuvent être considérés comme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



# 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**