

# PHARMACOCINETIQUE CLINIQUE



**Modifications de l'exposition plasmatique aux médicaments: mécanismes & conséquences**

**I. Etats physio-pathologiques**

**II. Interactions médicamenteuses**

**III. Polymorphisme génétique**

# INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES



## Principes & Répercussions en Pharmacocinétique Clinique

A. Généralités - Relevance clinique.

B. Mécanismes d'Action.

# GENERALITES

## ⇒ Interactions Médicamenteuses:

- ⊗ Problème majeur en pratique clinique:
  - > Emergence de pathologies nécessitant poly-médication: cancers, Sida....
  - > Vieillesse population ⇒ patients à pathologies multiples ⇒ polymédication.
- ⊗ Problème majeur en R&D pharmaceutique:
  - > Anticipation des accidents post-AMM.
  - > Avenir du futur médicament?

# GENERALITES

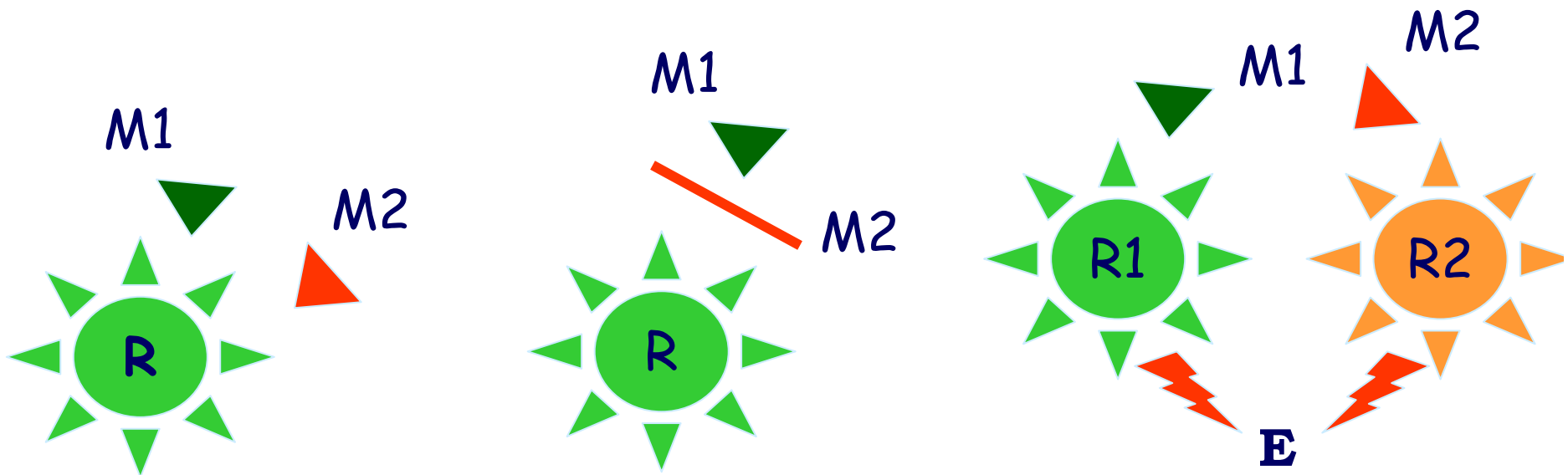
## ⇒ Relevance Clinique majeure:

- ⊗ 40 % des arrêts de développement dus à problème d'origine pharmacocinétique!
- ⊗ 70 % des échecs en phase clinique dus à problème pharmacocinétique!
- ⊗ Survenue d'accidents thérapeutiques présentant un risque vital pour le patient.
- ⊗ Au dépôt du dossier d'A.M.M., les principales voies métaboliques et les Cyp impliqués doivent être identifiés, ainsi que le statut inducteur/inhibiteur de la molécule.

# GENERALITES

⊗ Interaction Pharmacocinétique  $\neq$   
Interaction Pharmacologique!

Agonisme/Antagonisme de l'effet pharmaco-dynamique sans  
modification des paramètres pharmacocinétiques!



# GENERALITES

## ⊗ ≠ Interactions Pharmacologiques!

Ex. Association AVK / AINS: additivité de l'effet pharmacologique ⇒ risque hémorragique!

Ex: ⊙ Viagra® + dérivés nitriques ⇒ additivité hypotensive ⇒ syncope, coma.

Ex: ⊙ Neuroleptique / psychostimulant: antagonisme des effets ⇒ troubles neurologiques

# GENERALITES

⊗ ≠ Incompatibilités entre deux médicaments

⊙ Reactions physico-chimiques entre deux molécules avant administration.

Ex: formation de précipités, colorations, inactivation etc....

Réactions acide/base: ne pas administrer par même voie médicament acide + médicament alcalin! Ex: furosémide (pH8) + midazolam HCl (pH3): risque de précipitation!

# GENERALITES

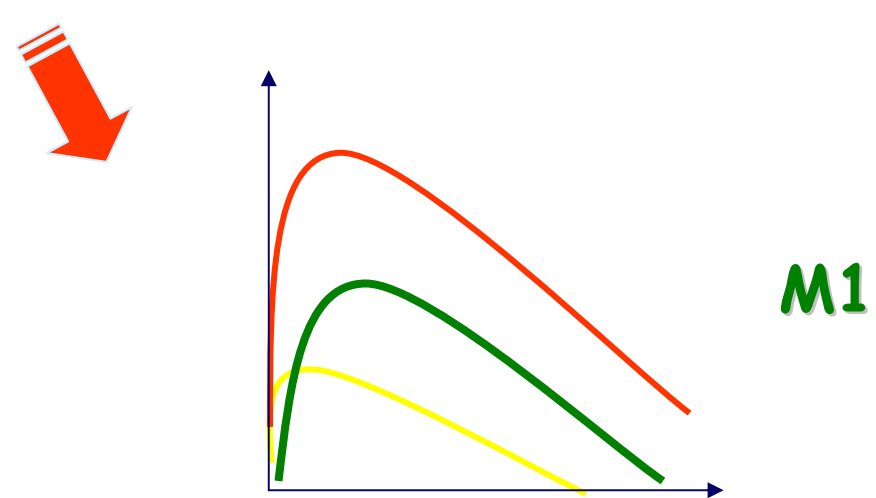
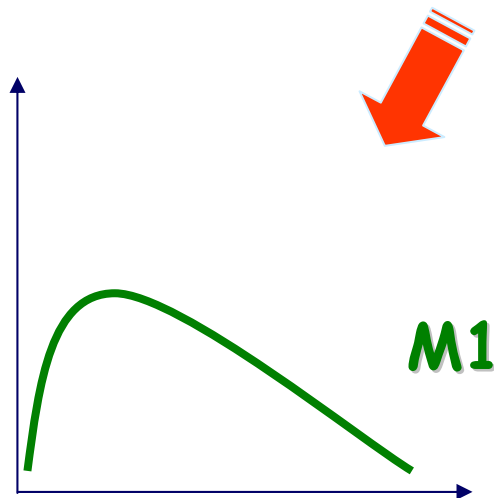
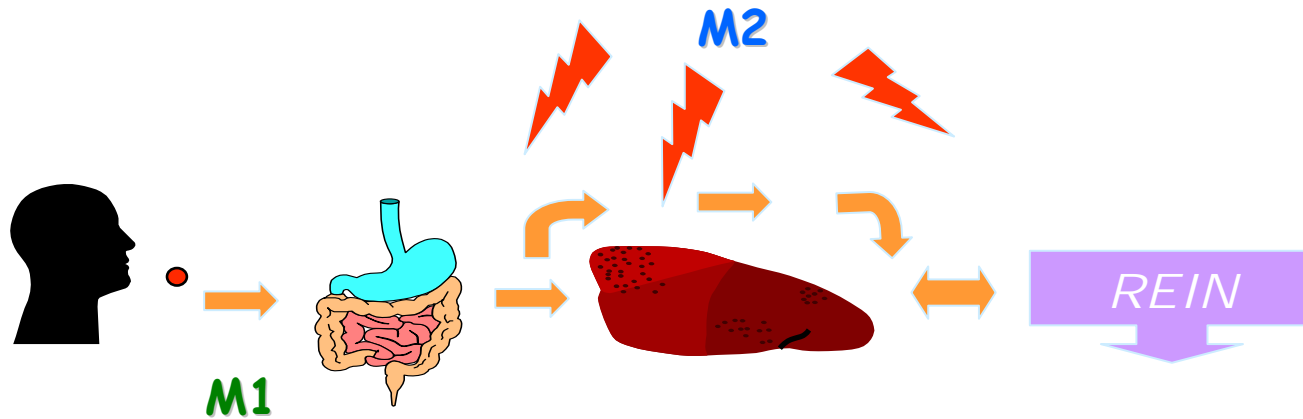
## ⊗ Interaction Pharmacocinétique:

Modification du profil pharmacocinétique d'un xénobiotique par un autre  $\Rightarrow$  modification de l'exposition systémique  $\Rightarrow$  possible modification de l'effet thérapeutique / toxique.



# GENERALITES

## ⊗ Interaction Pharmacocinétique:



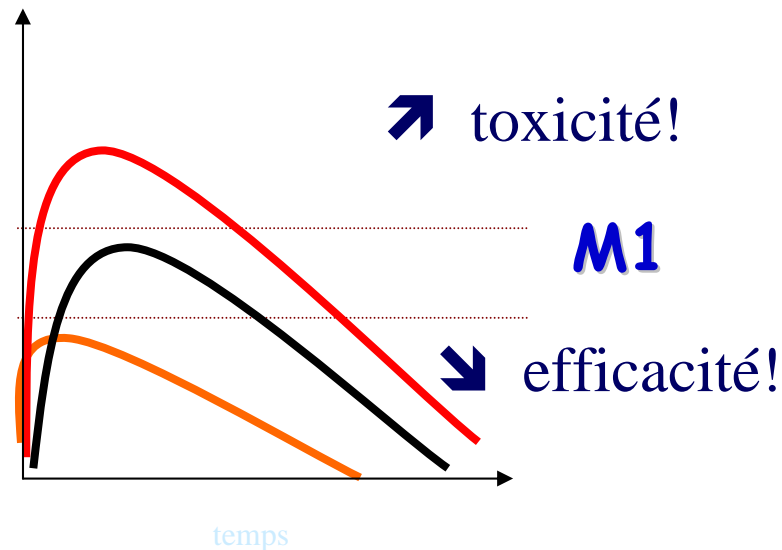
# GENERALITES

## ⊗ Interaction Pharmacocinétique:

Se traduit toujours par une modification de l'exposition systémique du patient au médicament et/ou à ses métabolites.

Importance de l'index thérapeutique!

Index thérapeutique



# GENERALITES

## ⊗ Interaction Pharmacocinétique / Modulation:

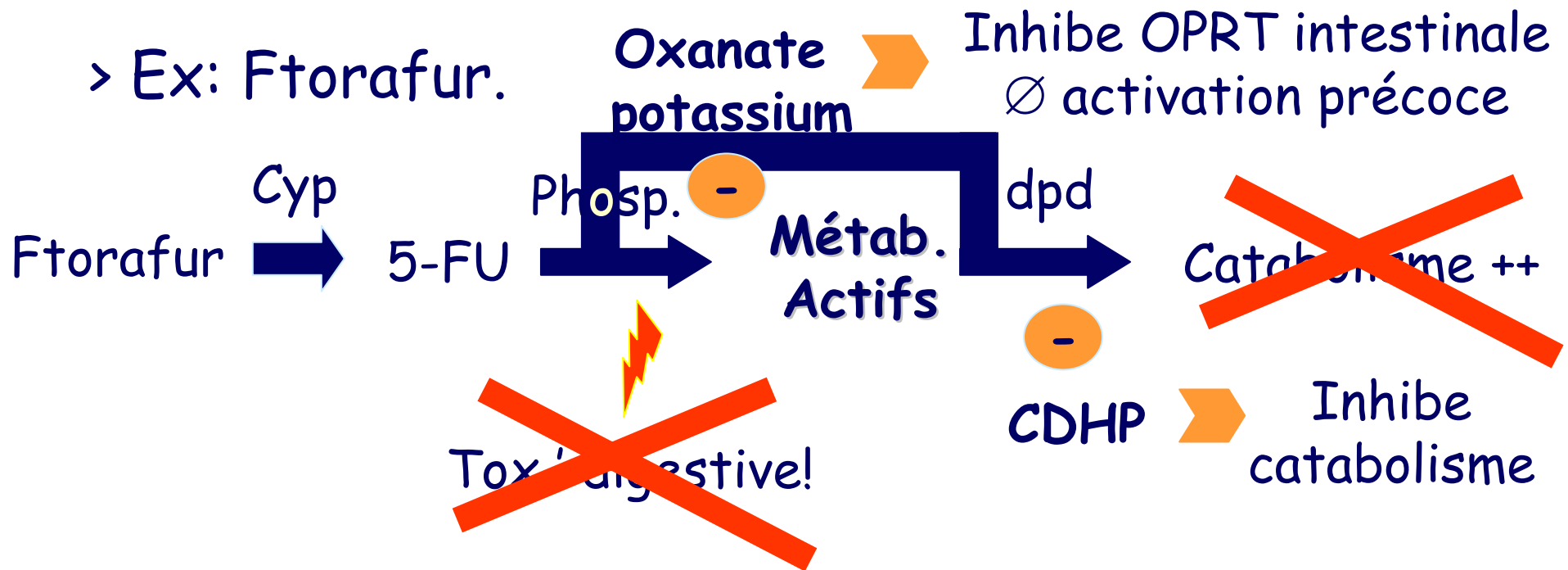
> Interaction non prévue: modification de la réponse pharmacologique (surdosage / échappement) → **Aléa Thérapeutique.**

> Interaction prévue: association volontaire de médicaments interagissant entre eux afin d'optimiser le profil pharmacocinétique:  
→ **Modulation.**

# GENERALITES

## ⊗ Modulation:

> Ex: Ftorafur.



S-1: combinaison Ftorafur + CDHP + oxonate de potassium



Forme orale bien tolérée.  
Activation en 5-FU optimisée.



Cancers  
gastriques

# GENERALITES

## ⊗ Modulation:

> Ex: Antirétroviraux (VIH).



Kaletra®: combinaison Lopinavir + Ritonavir (dose infra-théra)



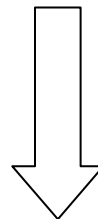
Protection du Lopinavir / Cyp3A4:  
 $t_{1/2}$  ↗↗, AUC ↗, diminution des prises.

# GENERALITES

## ⊗ Modulation:

➤ Ex: imipenen (Tienam®)

PK affectée par dégradation rénale (dihydropeptidase I)



Actif



DHP  
rénale

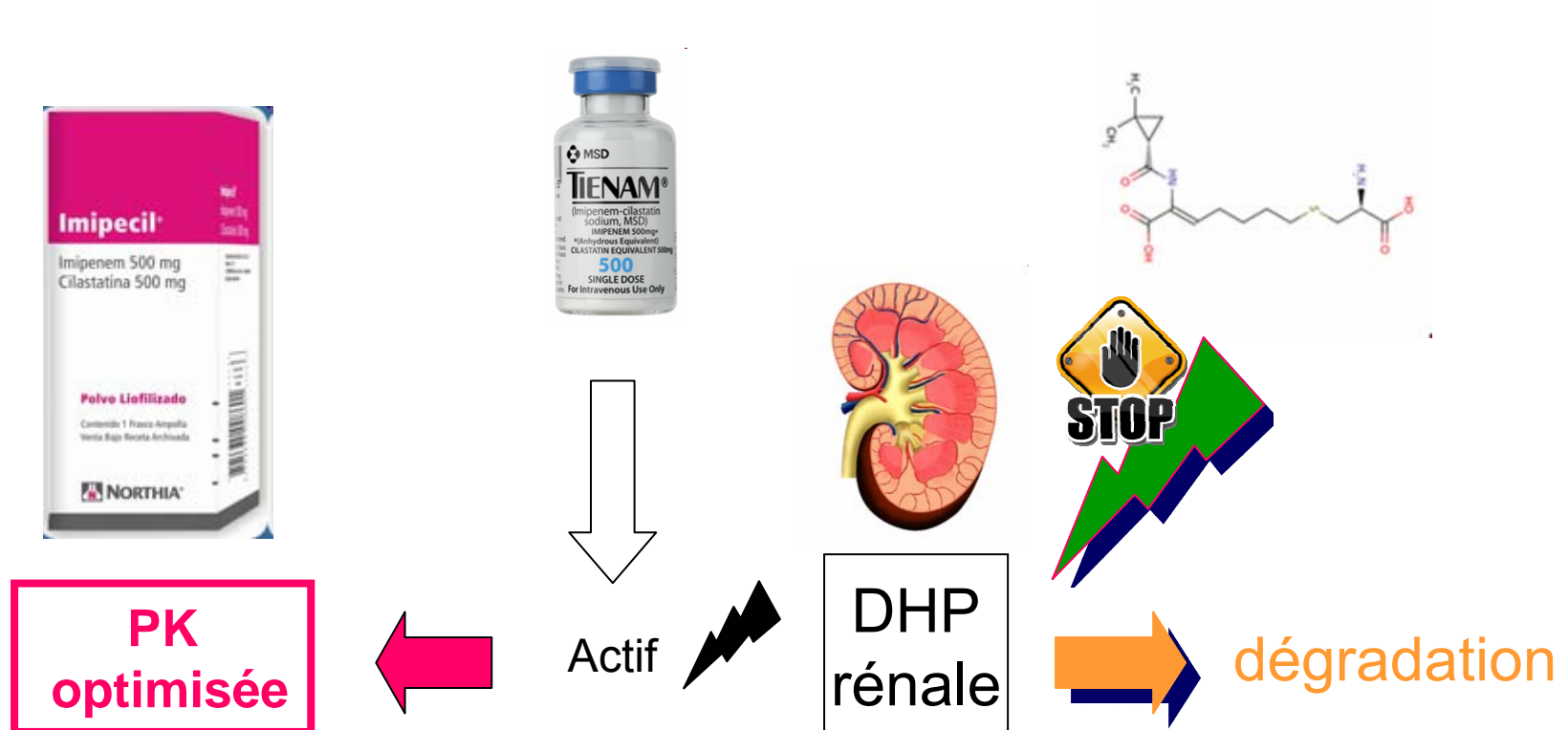


dégradation

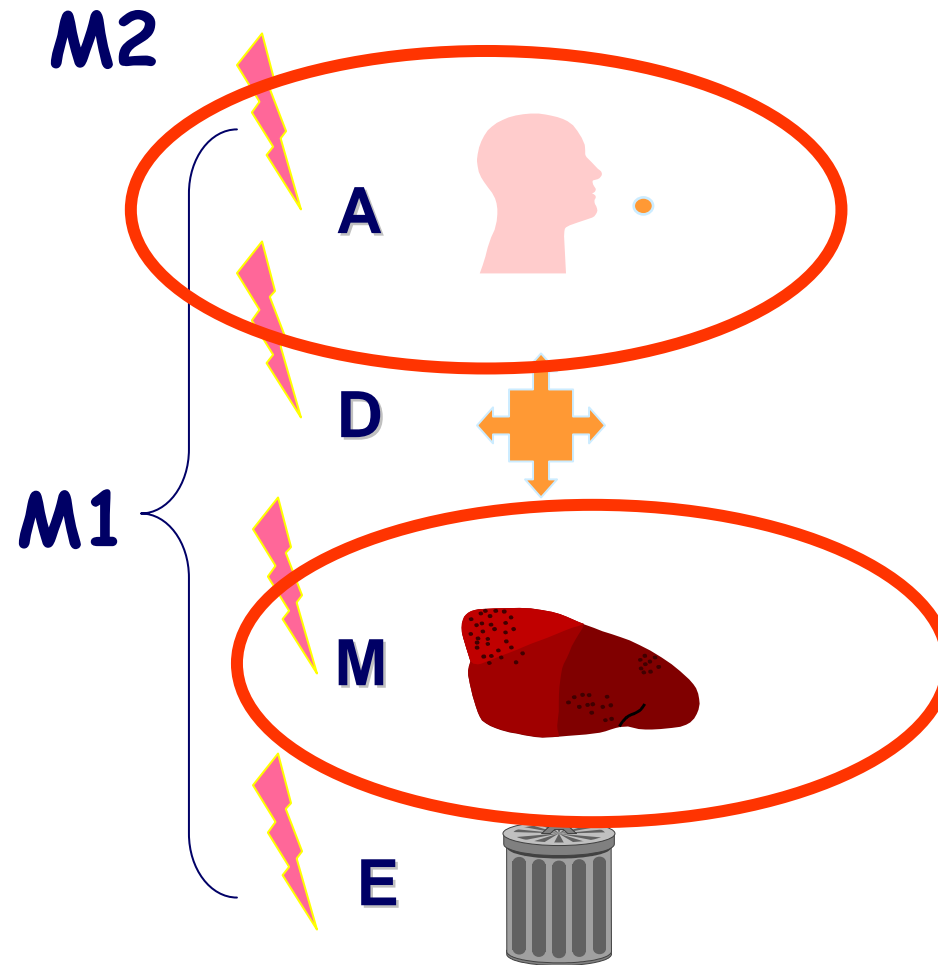
# GENERALITES

## ⊗ Modulation:

> Imipecil®: association imipenen + cilastatine.



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES





# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

- Essentiellement par diffusion passive.

$$\text{Loi de Fick: } V = K_{\text{perm.}} \times S \times (C_e - C_i)$$

- Conditionnée par:

- pH du milieu.
- pKa du principe actif.
- Liposolubilité.
- Forme galénique.

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (F.I./F.N.I)$$

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

- N'intéresse que la forme dissoute, non-ionisée, liposoluble.

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{F.I./F.N.I})$$

- Facteurs limitants:

- Dissolution.
- Temps de vidange gastrique.
- Débit sanguin.

- Lieux de résorption:

- Estomac (acides faibles)
- Intestin grêle (+++, bases faibles + acides faibles):  
surface d'échange ↗, débit sanguin ↗, bile  
(surfactant), transporteurs membranaires...

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Modification du pH gastrique.

Absorption d'un médicament per os: dépend du pKa de la molécule + pH milieu.

**Molécules ↗ pH: absorption acides faibles ↘.**

**Molécules ↘ pH: absorption bases faibles ↘.**

Ex: Diminution biodisponibilité tétracyclines:

⊙ sel de Na + tetracyclines: pH ↗

⊙ Cimétidine + tetracyclines: pH ↗

} Absorption  
↘

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Médicaments modifiant le pH gastrique:

> Antiacides/topiques antiacides:

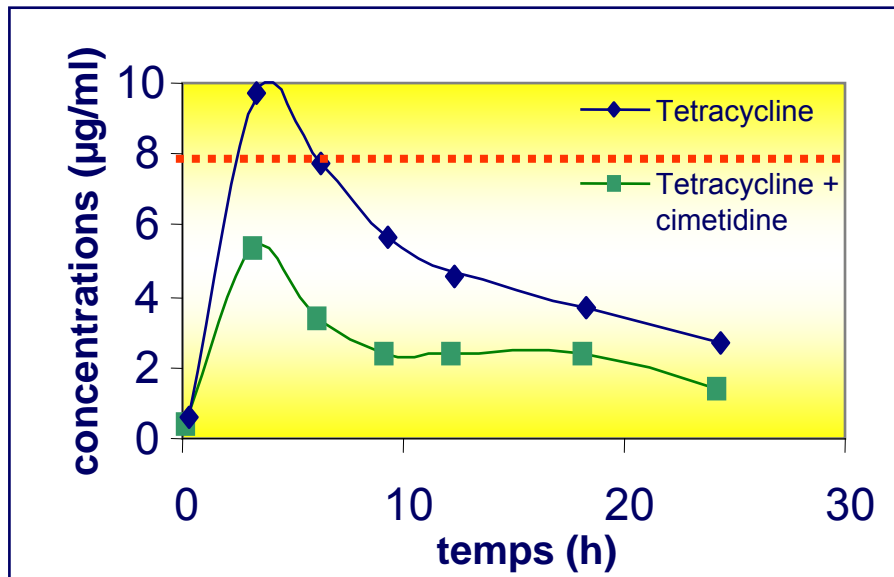
- hydroxydes d 'Aluminium, hydroxydes de Mg,  
phosphates d 'Aluminium: Maalox©, Phosphalugel©,  
etc...

> Pansements digestifs:

- alginates, silicates: Gaviscon®, Topaal®...

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification du pH.



Ex: Tetracycline (500 mg) +  
Cimétidine (400 mg):  
réduction de l'AUC



**risque d'échappement  
thérapeutique.**

**Δ BIODISPONIBILITE!**

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Modification du pH.

Hydrolyse de certains médicaments affectée par la modification du pH.

Ex: ⊙ pénicillines orales  $\xrightarrow{\text{Hydrolyse acide}}$  dégradation      Biodispo  
pH  $\nearrow$   $\Rightarrow$  hydrolyse  $\searrow$   $\nearrow$



antiacides

**SURDOSAGE!**

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

### ⊗ Formation de Complexes.

Co-administration de 2 formes per os formant un complexe faiblement absorbé.

Ex: ☉ Tétracyclines/fluoroquinolones (norfloxacine, ciprofloxacine...) + calcium, Mg, Fe, Alu, ou + antiacides.

⇒ choisir une tétracycline 2<sup>o</sup> génération: doxycycline (Vibramycine®), minocycline....

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

### ⊗ Formation de Complexes.

Co-administration de 2 formes per os formant un complexe faiblement absorbé.

Ex: ⊙ Sévélamer (fixe phosphore chez IR): fixe également le furosémide, ciclosporine, ciprofloxacine.....

⊙ Colestyramine (hypocholestérolémiant): fixe également contraceptifs oraux, acide valproïque, furosémide.....



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

### ⊗ Formation de Complexes.

- ⊙ Anti-cholestérolémiants + molécules à g<sup>pts</sup> hydrophiles, acides carboxyliques...
- ⊙ Biphosphonates (elendronate, risedronate) + cations divalents (jus d'orange, café) ou + aliments riches en Ca.
- ⊙ Halopéridol + café/thé: complexes insolubles (mécanisme?)

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Formation de Complexes.

Médicaments impliqués:

- > Pansements digestifs (Kaolin, charbon...).
- > Hypolipémiants (résines chélatrices: Questran®).
- > Sels de calcium ou autres sels métalliques.
- > Médicaments utilisés pour freiner l'absorption de certaines substances (Sévélamer, etc..)/antidotes (Succimer)

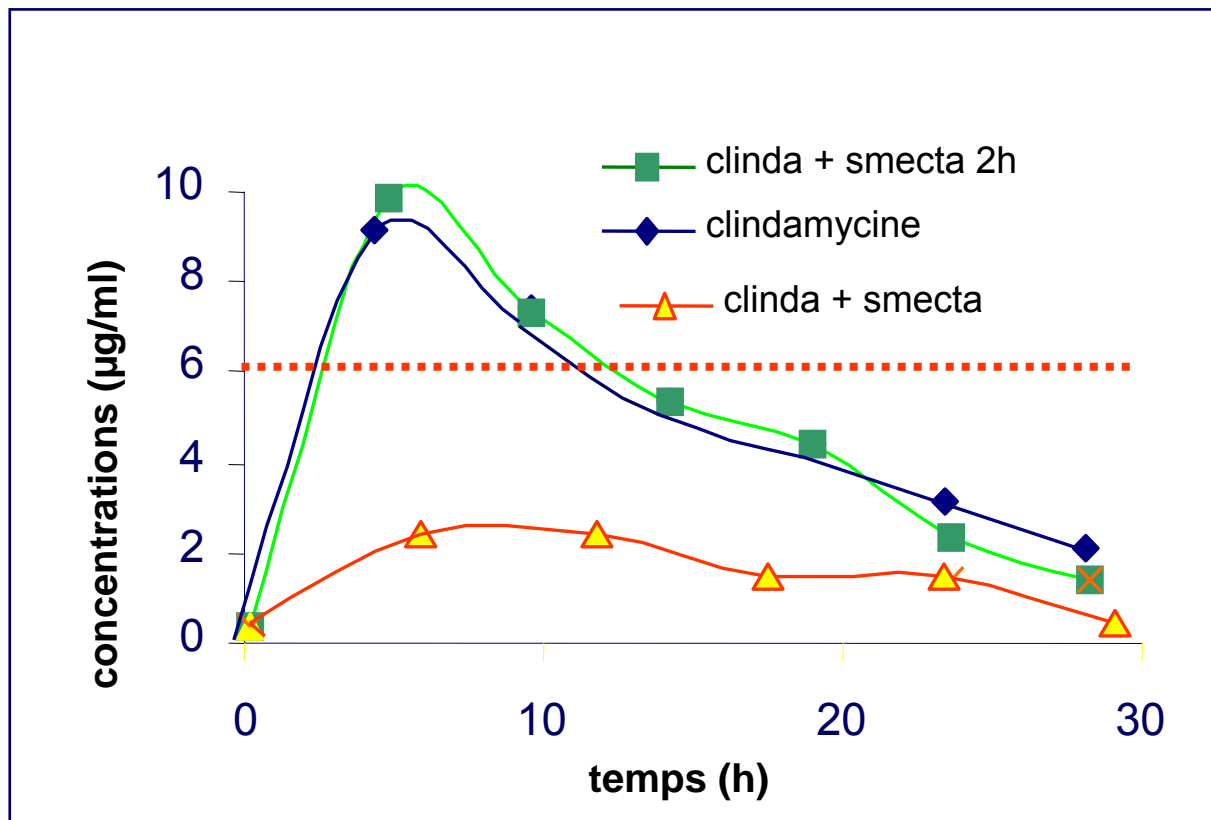
# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Formation de Complexes.

De façon générale, respecter un délai de 2 h entre la prise d'un pansement gastrique et d'une forme orale.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

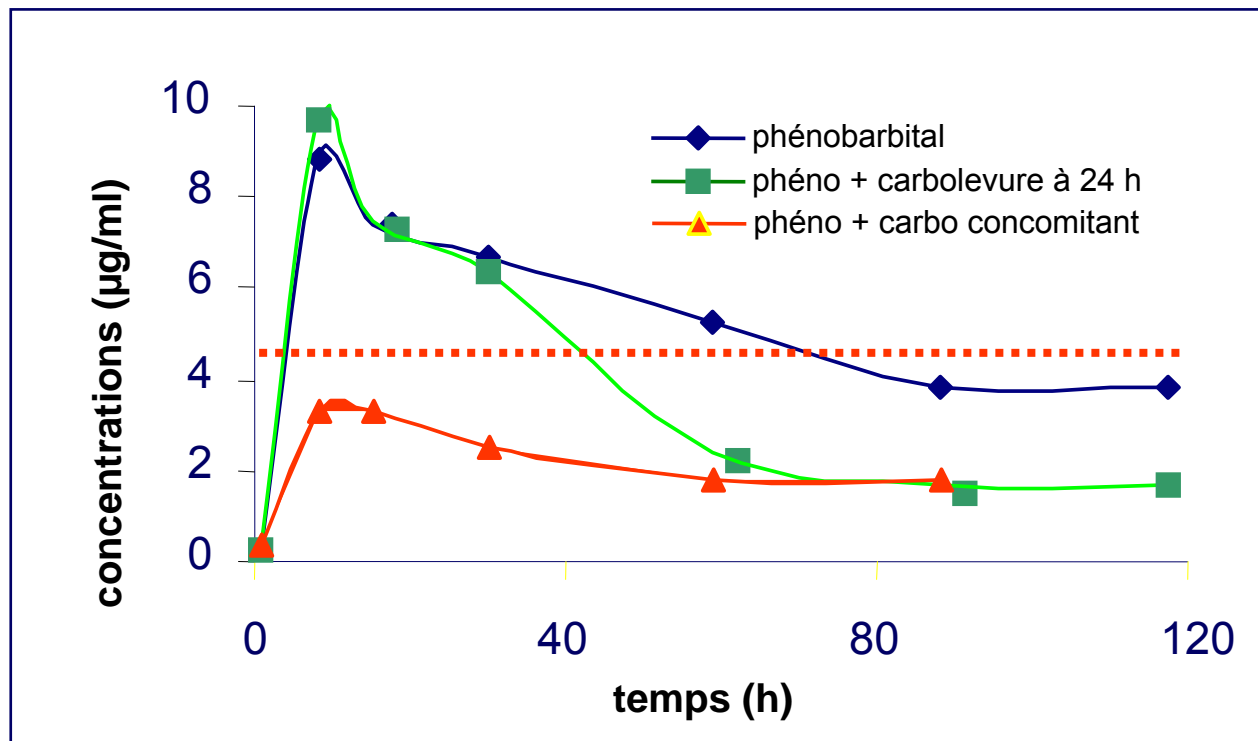
⊗ Respect des délais entre les prises.



Ex: clindamycine  
(Dalacine®) +  
Smecta® :  
réduction de  
l'AUC  
↓  
risque  
d'échappement  
thérapeutique

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Respect des délais entre les prises.



Ex: phénobarbital +  
carbolevure:  
réduction de l'AUC,



**risque  
d'échappement  
thérapeutique**

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Modification du temps de Vidange Gastrique.

Durée de résidence du médicament dans l'estomac influe sur son absorption.

Bases faibles: absorption intestinale

Acides faibles: absorption stomacale + intestinale

} ≠ !



**Δ du temps de vidange peut ↗ ou ↘ ou ∅ l'absorption !  
+ possibilité de retard dans l'obtention de l'effet**

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification du temps de Vidange Gastrique.

Ex: Médicaments modifiant le temps de vidange:

Vidange Gastrique	
Accélère	Ralenti
Metoclopramide Anticholinestérases Bicarbonate Na	Isoniazide Phénytoïne Analgésiques centraux Sels Alu, Mg Antidépresseurs tri-cycliques

Indinavir: ne pas associer à eau à teneur en bicarbonate Na > 600 mg/L

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification de la motilité intestinale.

Δ du temps de contact entre le médicament et son site de résorption:

↗ motilité: ↘ temps de contact → ↘ absorption.

↘ motilité: ↗ temps de contact → ↗ absorption.

Ex: ☉ tous les laxatifs altèrent la biodisponibilité des médicaments co-administrés per os.



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊠ Modification de la motilité intestinale.

Orlistat: diminue l'absorption des graisses.

Risque de mésoabsorption d'autres composés:

- vitamine D (risque de fractures – adolescents)
- contraceptifs oraux (risque de levée contraceptive!)



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Modification de l'irrigation intestinale.

Molécules très lipophiles sensibles à l'irrigation intestinale.

Vasodilatateurs/vasoconstricteurs peuvent  $\Delta$  le flux sanguin  $\Rightarrow \Delta$  absorption?

⊗ Inhibition du transport actif.

Non démontré en clinique?

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Inhibition de la P-gp.

P-gp: pompe à efflux s'opposant au passage de certains médicaments à travers l'entérocyte.

Inhibition P-gp ⇒ augmentation biodisponibilité orale!

⊙ Association colchicine / macrolides: 6 décès, dus à inhibition Cyp 3A4?

En fait: ↗ des [c] de colchicine après inhibition de la P-gp digestive! Majoration biodisponibilité orale, surdosage.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

### ⊗ Modulation de la p-GP.

La P-gp intervient dans les phénomènes:

- d 'absorption (expulse xénobiotiques vers lumière intestinale).
- de sécrétion biliaire (expulse dans canal biliaire).
- d 'élimination urinaire (sécrétion).
- de distribution (BHE, placenta...).

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Modulation de la p-GP.

	<b>inhibiteurs</b>	<b>inducteurs</b>
<b>Cardio</b>	Vérapamil Quinidine Amiodarone	Reserpine
<b>Infectio</b>	Erythrocycline Clarythromycine Ketoconazole Itraconzole Ritonavir	Rifampicine
<b>Phyto</b>		Millepertuis

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Modulation de la p-GP.

P-gp également présente au niveau rénal (excrétion), dans les canalicules biliaires (excrétion), et dans diverses structures de protection (BHE, etc...)!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption- résumé.

⊗ Effets des  $\Delta$  des paramètres affectant résorption:  
pas de généralisation possible.

⊗ Résorption digestive:

dissolution + passage membrane biologique ( $\Rightarrow$  hydro/  
lipophilie?), différents sites de résorption ( $\Rightarrow$  Pka?)...

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Influence de la prise de nourriture:

- Augmente sécrétion acide gastrique.
- Augmente sécrétion biliaire.
- Augmente vascularisation digestive.
- Modifie temps de vidange gastrique.
- « Dose dumping »: libération précoce de formes retard!  
Ex: théophylline retard

Grande  $\Delta$  des effets sur la biodisponibilité orale!



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Influence de la prise de nourriture:

- Substances apolaires, ionisables (paracétamol, AINS, Vérapamil, valproate...): dissolution rapide, passage aisé. Vidange gastrique +  $\Delta$  pH influent sur résorption.
- Substances apolaires, non ionisables (ciclosporine, phénytoïne, carbamazépine...): peu solubles. Repas riche en graisse ralenti vidange gastrique, ↗ sécrétions gastrique + biliaire: favorise absorption.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Influence de la prise de nourriture:

- Substances polaires, ionisables (alendronate, captopril, furosémide): soluble, mais passe mal les membranes. Résorption au niveau du duodénum, freinée si prise alimentaire.

- Substances polaires, non ionisables (colistine, ampho B...): peu solubles, passe mal les membranes (action locale recherchée). Effet de la prise de nourriture imprévisible!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Influence de la prise de nourriture / ARV:

Molécule	DIDANOSINE	INDINAVIR	SAQUINAVIR RITONAVIR NELFINAVIR	NEVIRAPINE ZALCITABINE
Prise vs repas?	à distance	à jeun Ø graisse	pendant	indifférent

Grande  $\Delta$  des effets sur la biodisponibilité orale!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 1. Absorption.

⊗ Influence de la prise de nourriture:

Effets de la prise alimentaire sur la résorption digestive			
Réduite	Retardée	Pas Modifiée	Augmentée
Ampicilline	Acetominophene	Chlorpropamide	Carbamazepine
Aspirine	Aspirine	Ethambutol	Diazepam
Captopril	Cephalosporines	Oxazepam	Dicoumarol
Ethanol	Sulfonamides	Phenazone	Griseofulvine
Penicillines	Digoxine	Propoxyphène	Metoprolol
Tetracyclines	Indoprofène	Tolbutamide	Propranolol
Warfarine	Valproate		

Grande  $\Delta$  des effets sur la biodisponibilité orale!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 2. Distribution.

⊗ Modification de la fixation aux protéines plasmatiques & tissulaires.

- > Effets thérapeutiques / toxiques: dus à la forme libre uniquement!
- > Déplacement de l'équilibre formes libre/liée  $\Rightarrow \Delta$  de l'exposition à la fraction pharmacologiquement active!
- > Compétition entre 2 médicaments sur un même site de fixation protéique?

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊠ Modification de la fixation aux protéines plasmaticques & tissulaires.



> Incidence clinique si:

- Médicament M1 fortement lié (>90%)
- Forte affinité M2 / (R)
- $[M2] > [(R)]$  (saturation probable des sites)

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification de la fixation aux protéines plasmatiques & tissulaires.

> Médicaments: acides faibles. Principale protéine impliquée: albumine ( $\alpha$ 1-glycoprotéine si base faible). Fortes concentrations plasmatiques  $\Rightarrow$  difficilement saturable!

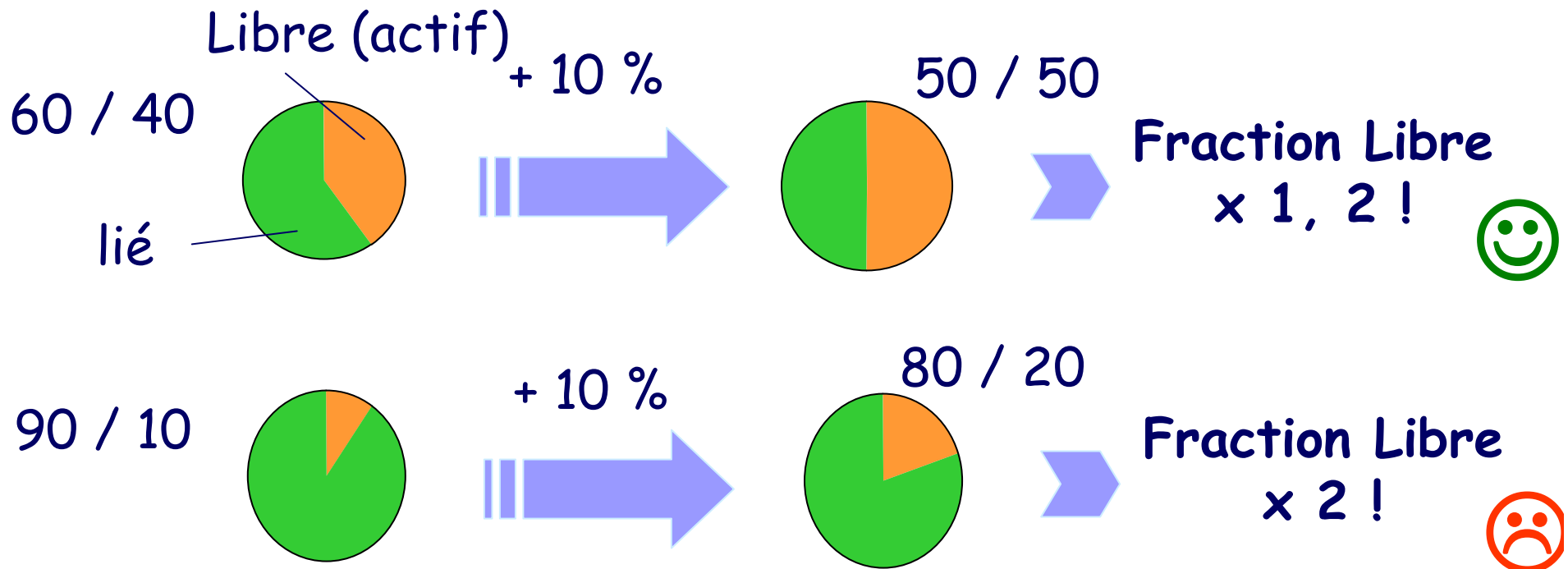
> Molécules fortement liées:

<b>Aspirine</b>	<b>anticoagulants oraux coumariniques</b>
<b>salicylates</b>	<b>cétirizine</b>
<b>AINS</b>	<b>penicillines</b>
<b>phenytoine</b>	<b>miconazole</b>
<b>sulfonamides</b>	<b>Fénofibrate</b>

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification de la fixation aux protéines plasmatiques & tissulaires.

> Incidence de l'équilibre libre/lié:





# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

> Exemples de compétition:

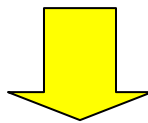
molécules		effets
déplacées	déplaçantes	
Warfarine	clofibrate acide méfénamique acide nalidixique phenylbutazone	hémorragie
acenocoumarine	clofibrate	hémorragie
tolbutamide	sulfaphénazole salicylés	collapsus hypoglycémique
MTX	sulfamides AINS	insuffisance rénale
antidépresseurs tricycliques	phénytoïne	neurotoxicité
acide valproïque	phénytoïne	neurotoxicité

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 3. Métabolisme.

⊗ Cause la + fréquente d 'interaction pharmacocinétique!

⊗ Foie: richement vascularisé, masse importante, effet de premier passage.

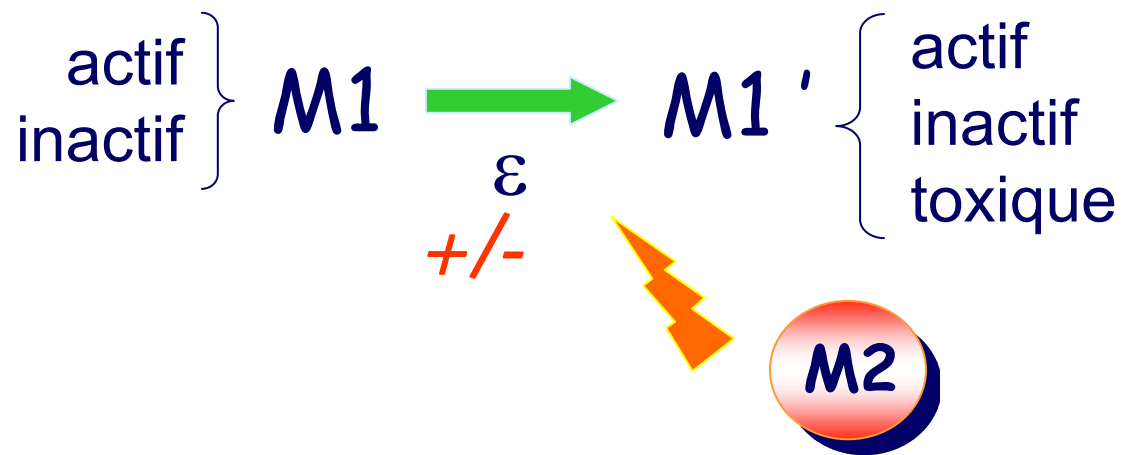


Phénomène de concentration des xénobiotiques  
Augmentation probabilité interaction!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 3. Métabolisme.

⊗ 2 possibilités: inhibition / induction.



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 3. Métabolisme.

⊗ Principales enzymes impliquées dans la biotransformation des xénobiotiques: Cyp450, UDPGT, glutathion transférases, N-acetyl transférases.

⊗ La plupart des médicaments métabolisés par un petit nombre de Cytochromes P450:

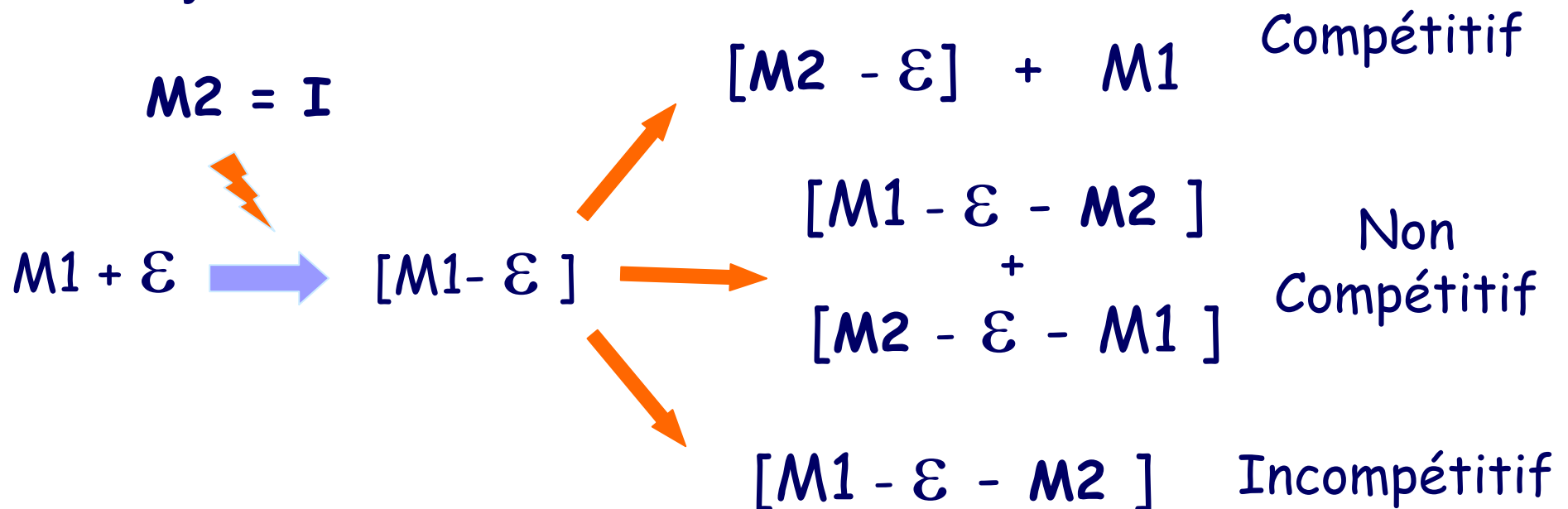
> CYP3A, CYP 2D6, CYP2C.

> CYP3A4: impliqué dans biotransformation de 50% des médicaments!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Inhibition.

> 3 types d'inhibition: compétitive, non compétitive, incompétitive. Dépend du site de fixation de M2 sur l'enzyme:



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition.

- > Les + fréquentes: compétitives, non-compétitives.
- > Inhibition du métabolisme  $\Rightarrow$   $\Downarrow$  de la clairance totale,  $\Uparrow$  exposition,  $\Uparrow$   $T_{1/2}$ ...
- > Induit surdosage + majoration de l'effet pharmacologique si le produit parent est actif.
- > Activité des métabolites?



{ Actifs? Inactifs?  
Toxiques?

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Induction

- > Induit accroissement de la clairance hépatique ⇒ diminution de l'exposition plasmatique.
- > Possibilité d'auto-induction.
- > Surexpression génétique ou diminution de la dégradation E.
- > Perte de l'effet pharmacologique si le produit parent est actif.
- > Activité des métabolites?



{ Actifs? Inactifs?  
Toxiques?

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Induction / Inhibition

- Inhibition: nécessité de **concomitance** des prises.  
Réversibilité immédiate.
- Induction: surexpression génétique ⇒ rechercher prise  
d'inducteur ⇔ 2 semaines avant interaction avérée!  
Réversibilité progressive.



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique.

Ex: Mise sous rifampicine (Rifadine®) en urgence de patientes sous contraceptif oral (Minidril®, Diane®):

↳ induction enzymatique du Cyp 3A4 responsable de la biotransformation de l'ethinyl-oestradiol en métabolite inactif!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique.



(actif)

Eth-oest.

cyp3A4



+



Eth-oest.

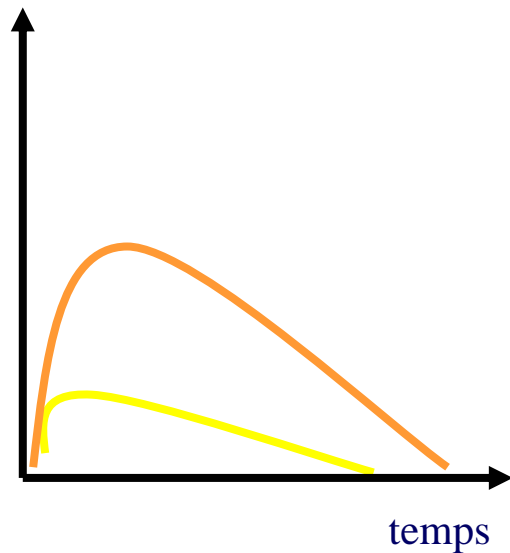
OH

Rifampicine

(inactif)

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

☒ Induction enzymatique.



Contraception OK

↘ efficacité!



↗ CL hépatique,  
↘ exposition,  
Perte de l'effet  
pharmacologique



levée de la  
contraception!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique.

Ex: Oxcarbazepine (Trileptal®) / automédication de Millepertuis (hypericine) + contraceptifs oraux: même mécanisme!

↪ Induction enzymatique



↗ CL hépatique,  
↘ exposition,  
Perte de l'effet  
pharmacologique



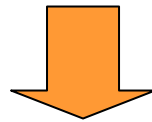
levée de la  
contraception!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique.

Ex: Association anticonvulsivants inducteurs (carbamazépine, phéno, phénytoïne, primidone) + antielmintique praziquantel (bilharziose):

↳ induction enzymatique du Cyp 3A4 responsable de la biotransformation du praziquantel en métabolite inactif!



baisse de couverture antiparasitaire, risque  
parasitose +++

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique.

Possibilité d'orienter les prescriptions.

Ex: Risque d'échappement thérapeutique lors de l'association anticonvulsivants/millepertuis.

↳ basculer en gabapentine/vigabatrim (absence de métabolisme hépatique!).

Ex: Risque d'échappement thérapeutique lors de l'association indinavir/millepertuis.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique:

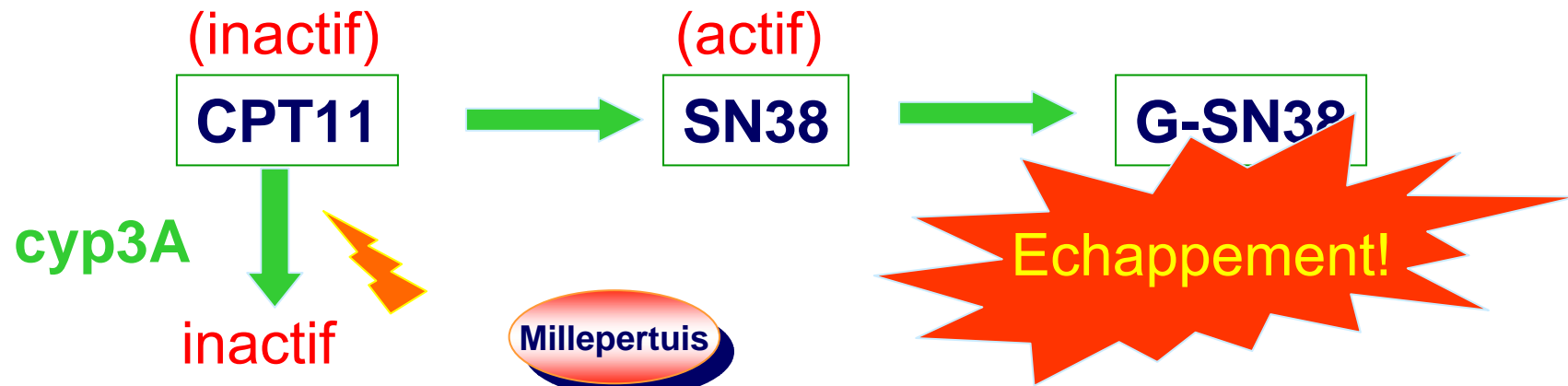
Ex: Automédication de patients cancéreux sous CPT11 (irinotecan) prenant du Millepertuis.

↳ Mécanisme & répercussions cliniques?

↳ induction enzymatique du Cyp responsable de la dégradation du CPT11 en métabolite inactif!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique:





# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique:

Pas toujours synonyme de perte d'effet!

Ex: Administration à des patients cancéreux sous ifosfamide (Holoxan®) de phénobarbital: survenue de neurotoxicité!

↳ induction enzymatique du Cyp responsable de la formation du métabolite actif de l'ifosfamide!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Induction enzymatique:

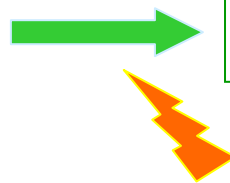
Pas toujours synonyme de perte d'effet!



(inactif)

Ifosfamide

cyp3A4



Ifosfam.

(actif = toxique)

Phénobarb

Surdosage!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition enzymatique

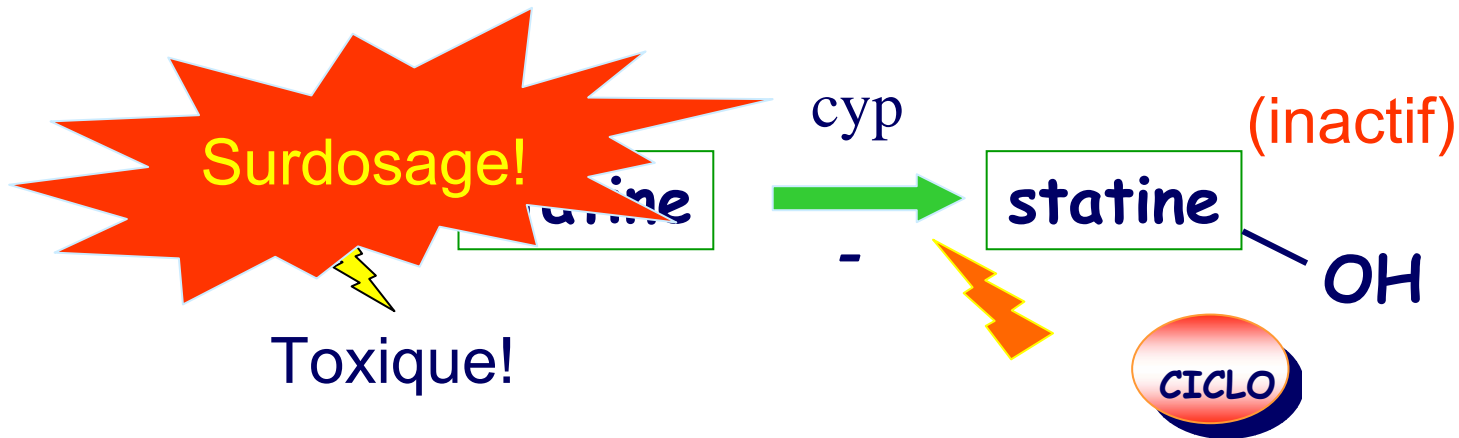
Ex: Associations ciclosporine / statines (rovastatine, atorvastatine):

↳ inhibition enzymatique du Cyp responsable du catabolisme des statines!

↳ surexposition plasmatique, iatrogénie +++.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition enzymatique



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition enzymatique

Ex: Psy: Associations pimozide (neuroleptique)/ sertraline (antidépresseur sérotoninergique):

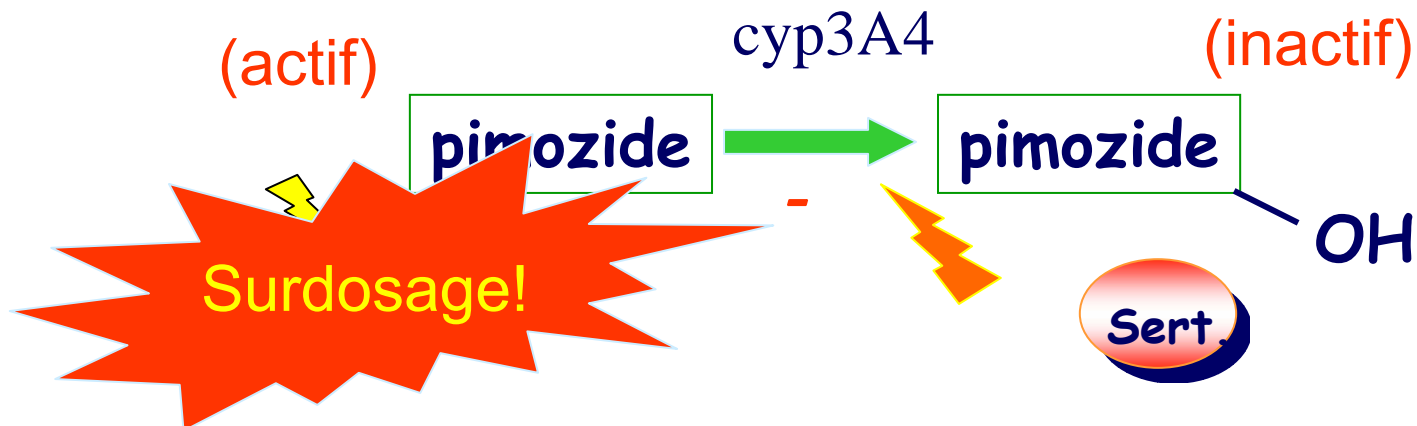
↳ Inhibition Cyp 3A4

↳ Majoration >40% concentrations plasmatiques pimozide.

↳ Torsades de pointes!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition enzymatique



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition enzymatique

Ex: association sildénafil (Viagra ®) + antirétroviraux.

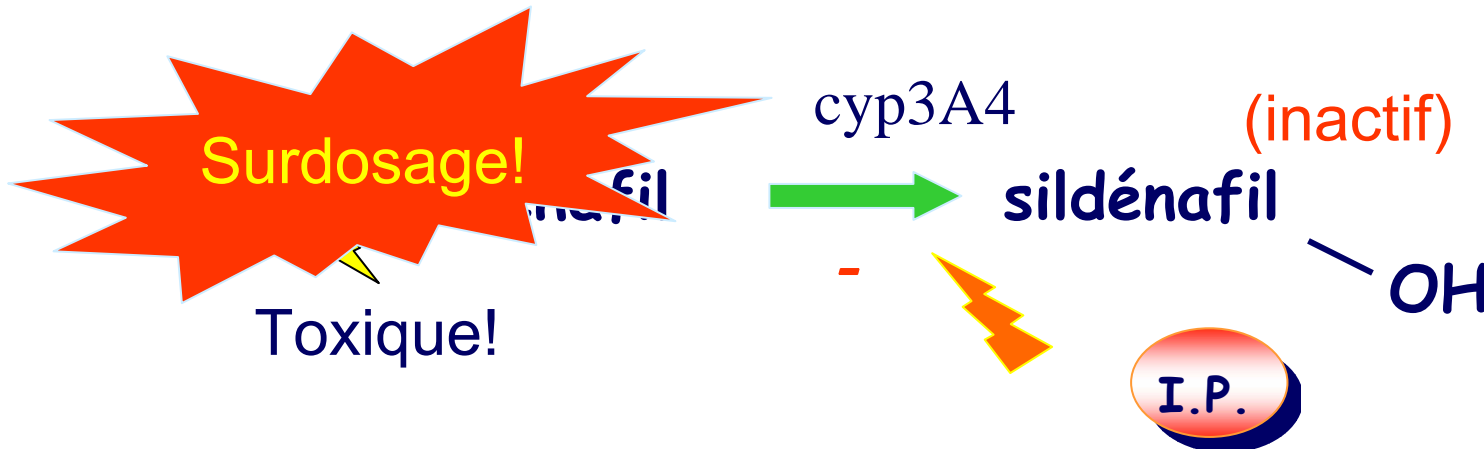
↳ Inhibition Cyp 3A4 par antirétroviraux (Norvir ®, Fortofase ® ...).

↳ AUC x11, Cmax x4.

↳ Troubles hypotenseurs, syncope!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊗ Inhibition enzymatique





# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Inhibition enzymatique

Pas toujours synonyme de surdose toxique!

Ex: Hormonothérapie - cancers du sein: Tamoxifène (Novaldex®)

- Effets II: bouffées de chaleur.
- Prescription de venlafaxine (Effexor®)      inhibiteur du Cyp2D6!
- Altération de l'effet de premier passage hépatique, défaut d'activation!

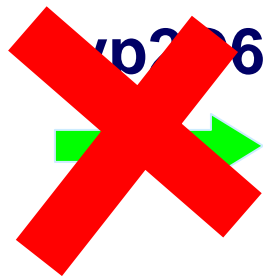
# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Inhibition enzymatique

Pas toujours synonyme de surdose toxique!



Tamoxifène  
(inactif)



N-desmethylvenlafaxine

Echappement  
Thérapeutique

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Inhibition +/- induction enzymatique

Ex: Antirétroviraux + toxicomanie.

Interactions croisées antirétroviraux/stupéfiants,  
répercussions cliniques imprévisibles!

↪ **THC**: ↘ [ ] indinavir, [ ] métabolite actif nelfinavir. Impact clinique?

↪ **Ecstasy** (MDMA): ↗ [ ] ritonavir, surdosage.

↪ NRT1 (AZT, Videx) + **méthadone**: ↗ [ ] AZT, surdosage.

↪ Trithérapie + **ecstasy** + **GHB**: ↗ ↗ ↗  $T_{1/2}$  MDMA, overdose.

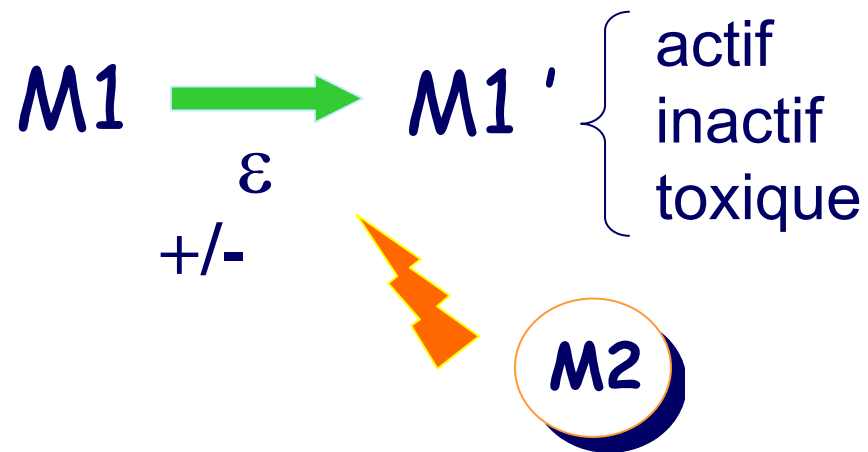
↪ **PCP** + Efavirenz: ↗ ↗ [ ] PCP, overdose.

↪ NNTR1 (ex: Efavirenz) + **méthadone**: ↘ [ ] méthadone,  
syndrome de manque.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

Rappel -  $\Delta$  métabolisme

- ⊗ Cause la + fréquente d'interaction pharmacocinétique!
- ⊗ 2 possibilités: inhibition / induction.



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

Rappel -  $\Delta$  métabolisme

## Principaux Inducteurs Enzymatiques

Classe	Molécules impliquées
Antiinfectieux	Rifampicine Rifabutine INNTI antirétroviraux: Efavirenz, Névirapine Antiprotéases: Ritonavir, Nelfinavir Antifongiques: Griséofulvine.
Anticonvulsivants	Carbamazépine, Phénobarbital, Primidone, Phénytoïne.
Divers	Corticoïdes, Modafinil, Bupropion
Phytothérapie	Millepertuis
Autres	Tabac, Alcool

> 200 spécialités  
contiennent  
éthanol!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

Rappel -  $\Delta$  métabolisme

## Principaux Inhibiteurs Enzymatiques

Classe	Molécules impliquées
Antiinfectieux	Antifongiques: Kétoconazole, Fluconazole, Itraconazole, Miconazole INNTI antirétroviraux: Delavirdine Antiprotéases: Ritonavir, Nelfinavir, Indinavir, Saquinavir, Amprénavir Quinolones 2° Génération, FluoroQuinolones Chloramphénicol, isoniazide, Métronidazole Macrolides (sauf Spiramycine)
Antidépresseurs	Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine
Divers	Cimétidine, inhibiteurs calciques (diltiazem, Vérapamil, Nicardipine)
Aliments	Jus de Pamplemousse

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## 4. Elimination.

- ⊗ Principale voie d'élimination: urinaire.
- ⊗ Conjonction de 3 phénomènes:
  - > Filtration glomérulaire (passif)
  - > Sécrétion (actif: P-gp)
  - > Réabsorption Tubulaire (passif)
- ⊗ Interactions: touchent sécrétion + réabsorption.

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification de la fixation protéique.

> Fraction libre: seule éliminable par voie rénale (filtration).

> Déplacement équilibre libre/lié:

- augmentation de la fraction active/toxique.
- augmentation parallèle de sa clairance rénale!

⊗ Répercussion clinique mineure!



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification du pH urinaire.

>  $\Delta$  ionisation des médicaments  $\Leftrightarrow$   $\Delta$  réabsorption.

> Acidifiants: pH  $\searrow$   $\rightarrow$  résorption bases faibles  $\searrow$   
 $\rightarrow$  élimination  $\nearrow$ .

> Alcalinisants: pH  $\nearrow$   $\rightarrow$  résorption acides faibles  $\searrow$   
 $\rightarrow$  élimination  $\nearrow$ .

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification du pH urinaire.

<b>Médicament A</b> <b>acide faible</b>		<b>Médicament B</b> <b>acide faible</b>
<b>pKa 3,4</b>		<b>pKa 7,4</b>
<b>équation d 'Henderson-Hasselbach</b> <b>pH=pKa+log <math>\frac{\text{conc. ionis.}}{\text{conc. non ionis.}}</math></b>		
<b>pH urinaire 4,4</b>		
<b>% non ionisée</b> <b>9</b>		<b>% non ionisée</b> <b>100</b>
<b>pH urinaire 7,5</b>		
<b>% non ionisée</b> <b>0,1</b>		<b>% non ionisée</b> <b>50</b>

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Modification du pH urinaire.

> Répercussion clinique souvent modérée:

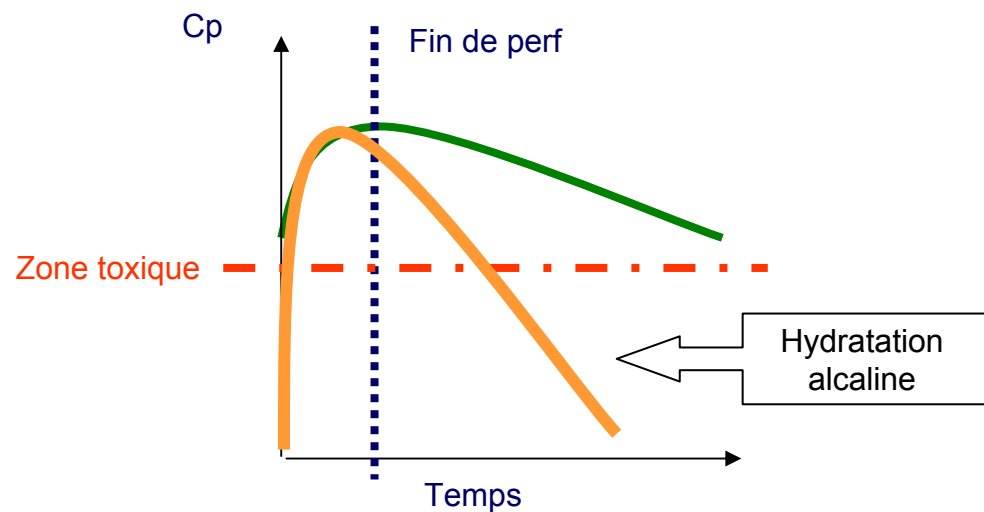
> Filtration glomérulaire + réabsorption concernent métabolites hydrophiles souvent inactifs!

> Pas de modification des niveaux d'exposition aux formes actives!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

Ex: Médecine d'urgence, antidotes.

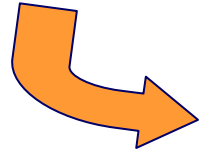
⊙ protocole d'hydratation alcaline après chimiothérapie MTX-HD: permet d'accélérer décroissance MTX plasmatique, réduction du risque d'aplasie chimio-induite.



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊙ Interactions Médicamenteuses:

- Méthotrexate-HD + aspirine: risque de modification pH urinaire, réabsorption MTX ↗.



↘ clairance rénale, ↗ exposition  
Risque d'aplasie médullaire.

- Diurétiques thiazidiques, acetazolamide, bicarbonate sodique, antiacides: ↗ pH urinaire → ↗ excrétion acides faibles!



↗ clairance rénale, ↘ exposition  
Echappement thérapeutique?

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

## ⊙ Interactions Médicamenteuses:

- Quinidine, hydroxyquinidine + alcalinisants urinaires: ↗ pH urinaire, réabsorption ↗ ↗.



↘ clairance rénale, ↗ exposition  
Troubles cardiaques +++

- Vancomycine + alcalinisants urinaires: ↗ pH urinaire, réabsorption ↘ ↘.



↗ clairance rénale, ↘ exposition  
Echappement thérapeutique!

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

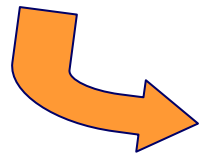
⊗ Sécrétion tubulaire: transport actif (P-gp) ⇒ possibilité de compétition entre 2 médicaments.

<b>Médicaments subissant une sécrétion tubulaire</b>	
probénécide	salicylates
MTX	sulfonamides
diurétiques thiazidiques	pénicillines

# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

⊗ Sécrétion tubulaire:

Méthotrexate-HD + aspirine: compétition transporteurs  
sécrétion tubulaire , élimination MTX ↘ ↘ ↘

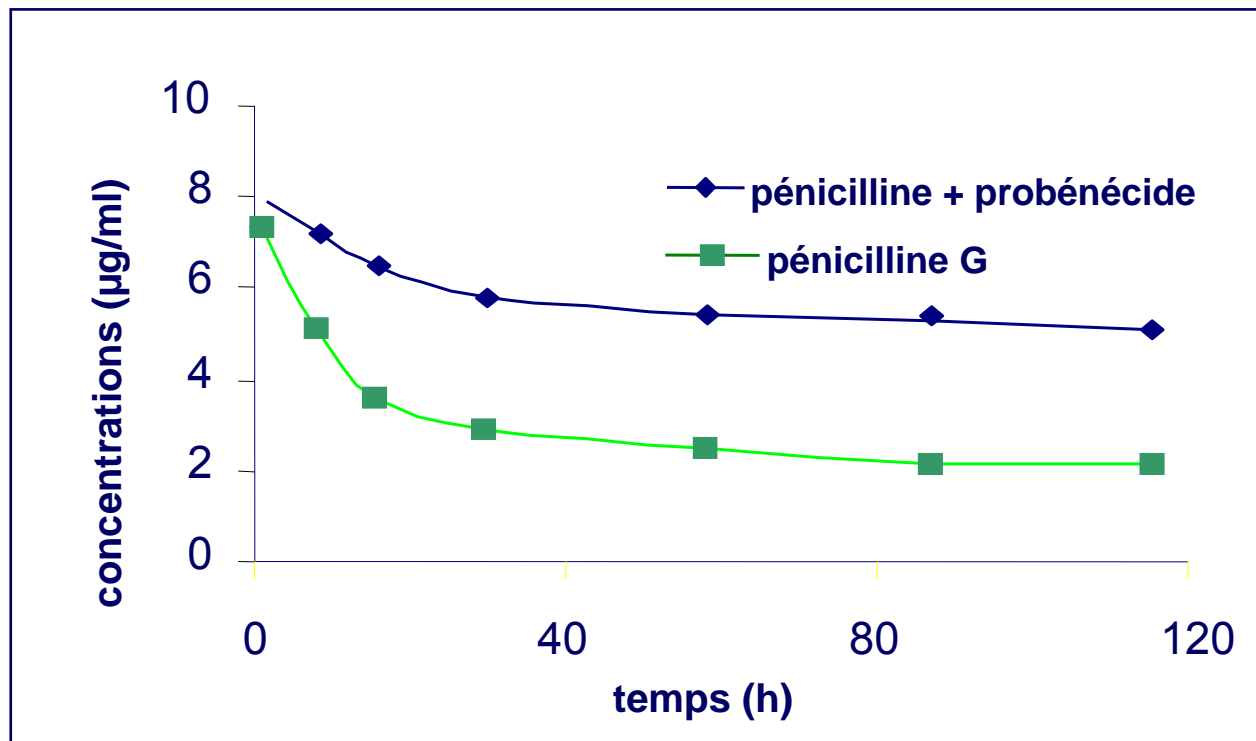


↘ clairance rénale, ↗ exposition  
Aplasie Médullaire +++



# MECANISMES PHARMACOCINETIQUES

Ex: ☉ Probénécide inhibe sécrétion tubulaire de  
l'ampicilline: ↘ clairance rénale, ↗ exposition.



$t_{1/2}$  pénicilline G:  
47 min.

$t_{1/2}$  péni + probé:  
79 min !



Prototapen ® : [ampicilline: + probénécide].

# CONCLUSIONS

- Ne jamais généraliser les conséquences PK/PD d'une interaction.
- Intégrer la notion de prise alimentaire + boisson (café/jus de pamplemousse/alcool).
- Les produits de phytothérapie interagissent aussi!
  - Millepertuis (*hypericum perforatum*).
  - *Harpagophytum procumbens*/Panax Ginseng/Dong Quai + warfarine.
  - Aubépine (*crataegus species*) + anti-HTA, digoxine, antidépresseurs....

# CONCLUSIONS

- Si interaction prévisible:
  - Substitution d'un des interacteurs.
  - Adaptation posologique envisageable:
    - ↗ dose si inducteur.
    - ↘ dose si inhibiteur.
  - Suivi thérapeutique/paramètres PK.
  - Retour à la posologie initiale si arrêt de l'interaction.