

Foie, Médicaments et alcool

Bases Pharmacologiques



Université
de Toulouse

Dr. Fabien DESPAS

Service de Pharmacologie Médicale
Facultés de Médecine de Toulouse



Déclaration conflits d'intérêts

- Aucun conflit d'intérêt à déclarer

Plan

- Physiologie hépatique
 - Métabolisation
- Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - Facteurs physiologiques
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs environnementaux
 - Consommation aiguë d'alcool
 - Consommation chronique d'alcool
 - Interactions médicamenteuses
 - Facteurs physiopathologiques

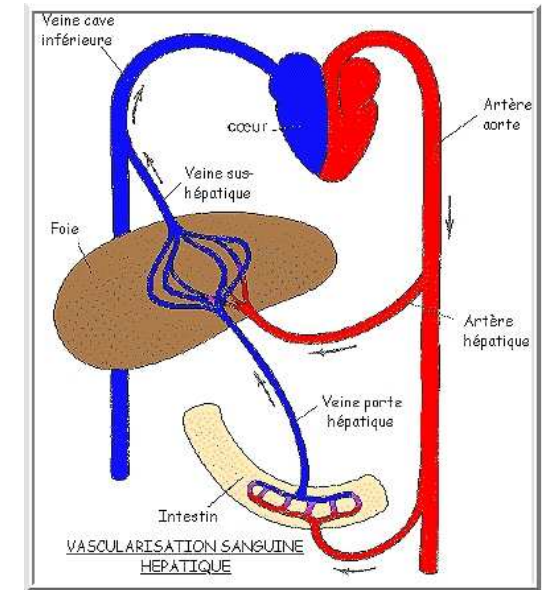
Plan

- Physiologie hépatique
 - Métabolisation
- Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - Facteurs physiologiques
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs environnementaux
 - Consommation aiguë d'alcool
 - Consommation chronique d'alcool
 - Interactions médicamenteuses
 - Facteurs physiopathologiques

Physiologie hépatique

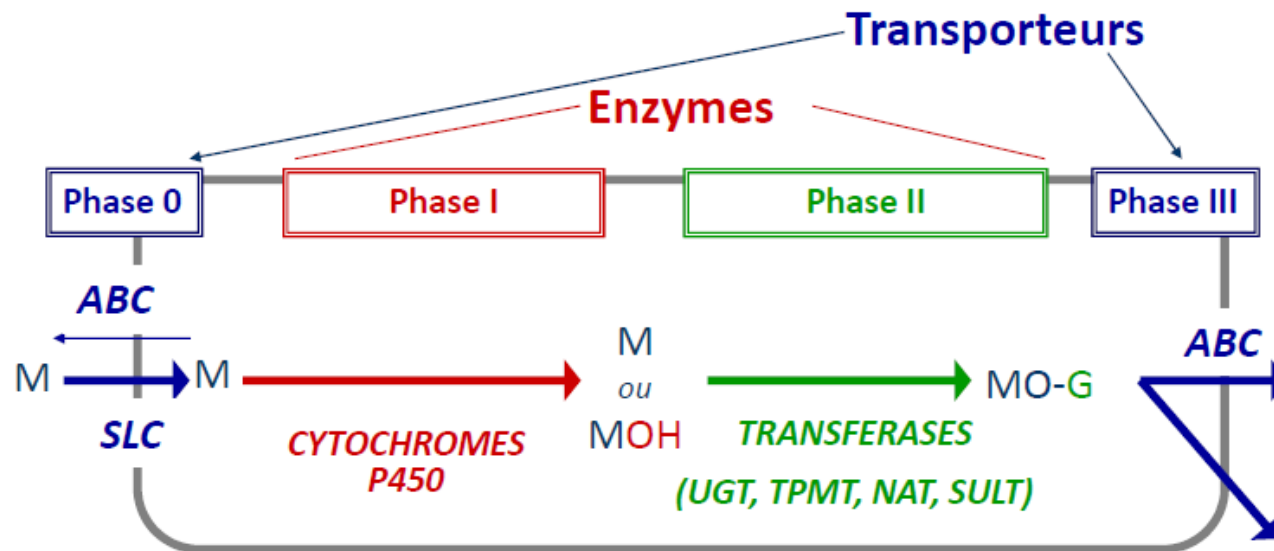
- Le foie : 3 fonctions
 - **Stockage**
 - Métabolisme glucidique et lipidique
 - **Synthèse**
 - Protéines plasmatiques, bile...
 - **Epuration** (élimination)
 - Métabolisation des xénobiotiques dont médicaments
 - Excrétion par la bile

- Apports sanguin hépatique ($\approx 25\%$ débit cardiaque)
 - Veine porte : 80 à 70%
 - Artère hépatique : 20 à 30%



Physiologie hépatique : Métabolisation

- 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, ...)*

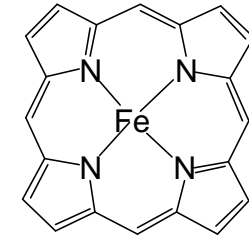
hydrosolubilité

M = médicament

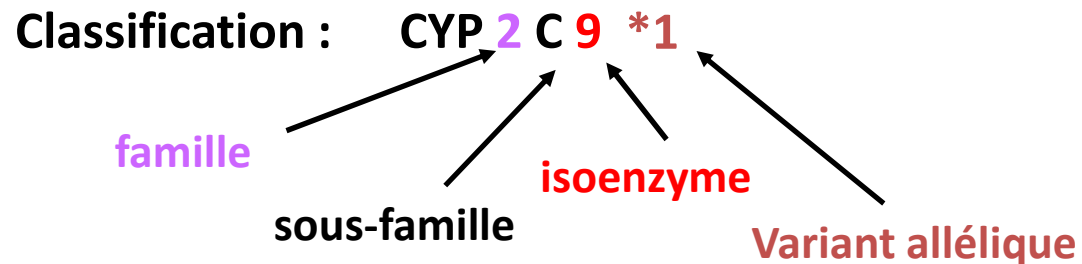
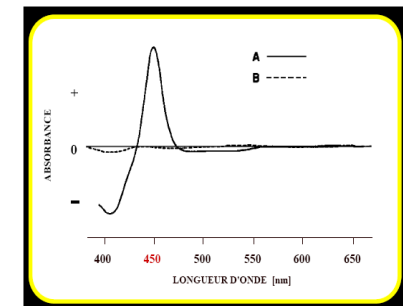
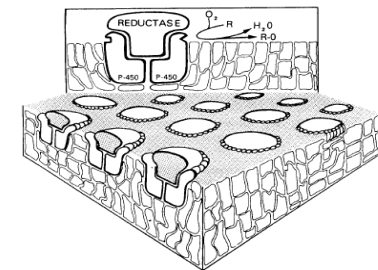
Physiologie hépatique : Métabolisation

- 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



Physiologie hépatique : Métabolisation

- a. Réaction de Phase I

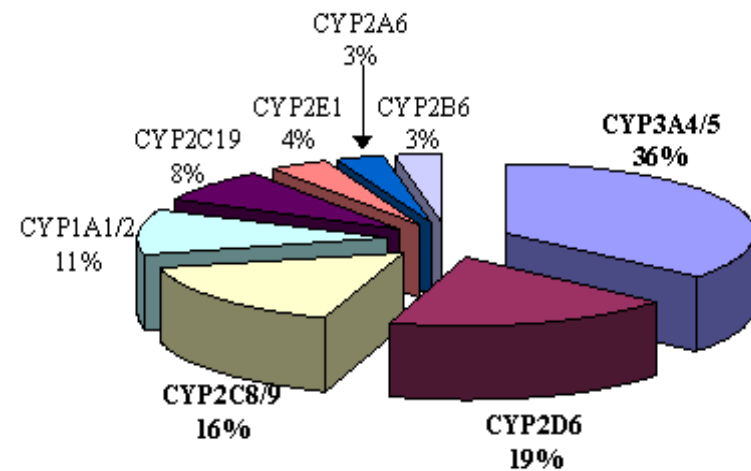
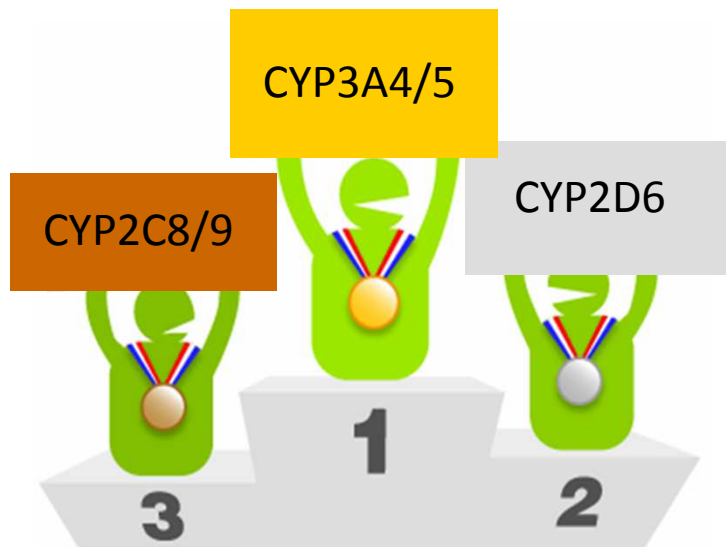
- CYP450 métabolisation des médicaments

- 3 isoenzymes métabolisent ≈ 70% médicaments

- CYP 3A4/5

- CYP 2D6

- CYP 2C8/9



Répartition médicaments métabolisés par CYP450

Physiologie hépatique : Métabolisation

1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4,5,7
clozapine	artemisinin	paclitaxel	NSAIDs:	PPIs:	Beta Blockers:	Anesthetics:	Macrolide antibiotics:
cyclobenzaprine	bupropion ¹	torsemide	diclofenac	esomeprazole	carvedilol	enflurane	clarithromycin
duloxetine	cyclophosphamide	amodiaquine ²	ibuprofen	lansoprazole	S-metoprolol	halothane	erythromycin (not 3A5)
fluvoxamine	efavirenz ¹	cerivastatin	naproxen	omeprazole	propafenone	isoflurane	NOT azithromycin
haloperidol	ifosfamide	repaglinide	piroxicam	pantoprazole	timolol	methoxyflurane	telithromycin
imipramine	ketamine		Oral Hypoglycemics:	Anti-epileptics:	Antidepressants:	sevoflurane	
mexiletine	meperidine		tolbutamide	diazepam	amitriptyline		Anti-arrhythmics:
nabumetone	methadone		glipizide	phenytoin	clomipramine	Others:	quinidine→3-OH (not 3A5)
naproxen	nevirapine		glyburide	phenobarbitone	desipramine	acetaminophen→NAPQI	
olanzapine	propofol				duloxetine	aniline	
riluzole	selegiline				fluoxetine	benzene	
tacrine ²			Angiotensin II Blockers:	Others:	imipramine	chlorzoxazone	Benzodiazepines:
theophylline			losartan	amitriptyline	paroxetine	ethanol	alprazolam
tizanidine			irbesartan	carisoprodol		N,N-dimethyl formamide	diazepam→3OH
triamterene				citalopram	Antipsychotics:	theophylline→8-OH	midazolam
zileuton				clomipramine	haloperidol		triazolam
zolmitriptan			Others:	clopidogrel	risperidone		
			celecoxib	cyclophosphamide	thioridazine		Immune Modulators:
			fluvastatin	imipramine			cyclosporine
			phenytoin	labetalol	Others:		tacrolimus (FK506)
			rosiglitazone	proguanil	aripiprazole		sirolimus
			torsemide	voriconazole	atomoxetine		
			valproic acid		codeine		HIV Antivirals:
			warfarin		dextromethorphan		indinavir
			zafirlukast		doxepine		ritonavir
					flecainide		saquinavir
					mexiletine		nevirapine
					ondansetron		
					oxycodone		Prokinetics:
					risperidone		cisapride
					tamoxifen		
					TAMOXIFEN		Antihistamines:
					GUIDE		astemizole
					tramadol		chlorpheniramine
					venlafaxine		
							Calcium Channel Blockers:
							amlodipine
							diltiazem
							felodipine
							nifedipine
							nisoldipine
							nitrendipine
							verapamil

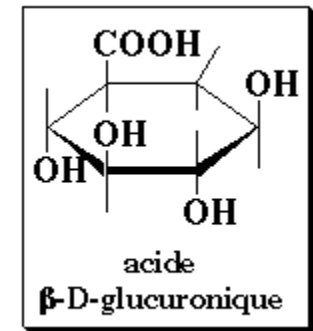
<http://www.pharmacogenetics.fr>

<http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/clinical-table/>

Physiologie hépatique : Métabolisation

- **b. Réactions 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



Plan

- Physiologie hépatique
 - Métabolisation
- Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
 - Facteurs physiologiques
 - Facteurs génétiques
 - Facteurs environnementaux
 - Consommation aiguë d'alcool
 - Consommation chronique d'alcool
 - Interactions médicamenteuses
 - Facteurs physiopathologiques

Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

a. Facteurs physiologiques

– Age



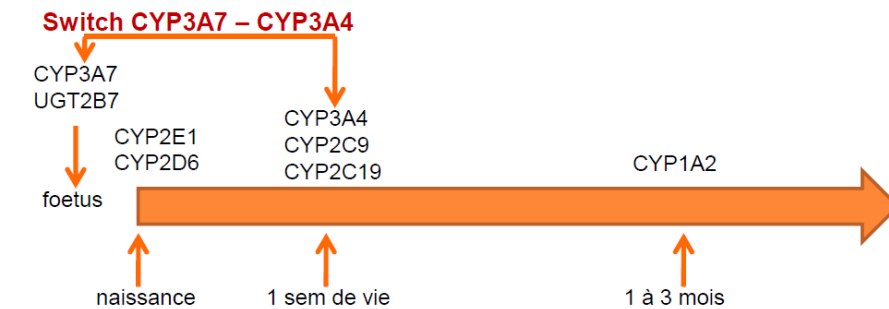
- Nouveau-Né
- Nourrisson et petit enfant
- Enfant

– Sujet âgé

- √ débit sanguin hépatique
- Vieillesse hépatique
 - √ masse, √ volume
- A 80 ans, fonctions estimées à 30%

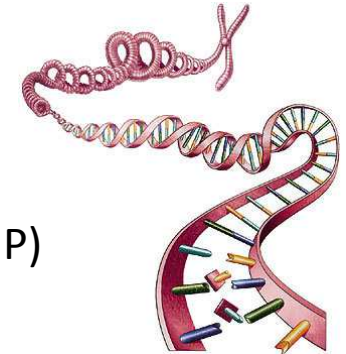
– Sexe

- Activité de glucuro-conjugaison + importante chez l'homme que chez la femme
 - Régulation hormonale sexuelle des UGT



	Dormicum (midazolam) CYP3A4	Phenhydan (phenytoïne) CYP2C9, 2C19	Caféine CYP1A2	Morphine UGT2B7	Paracétamol UGT1A6,1A9
T1/2 NN	6-12h	Préma: 75h NN: 20h	NN: 72-96h	Préma: 10-20h NN: 8h	NN: 2-5h Sulfo- conjugaison
T1/2 enfant	1-1.5h	10-15h	5h (dès 9 mois)	1-2h	Sulfo- conjugaison
T1/2 adulte	1.5-3.5h	10-15h	3-5h	2-4h	1-3h Glucuro- conjugaison

Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments



b. Facteurs génétiques (études de Pharmacogénétique)

- Gènes codent pour des protéines
- Sujets porteurs d'allèles mutés (Single Nucleotide Polymorphism, SNP)

– CYP3A4/5

- **CYP3A4** : plusieurs SNP identifiés, mais pas d'adaptation posologique suivant PG

- CYP3A4*1 Activité : 100%
- CYP3A4*22 Activité réduite

CYP3A4/5

- **CYP3A5**

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

- Fréquence sujets Caucasiens

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

- Fréquences sujets Africains

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

Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

b. Facteurs génétiques (études de Pharmacogénétique)

– CYP2D6

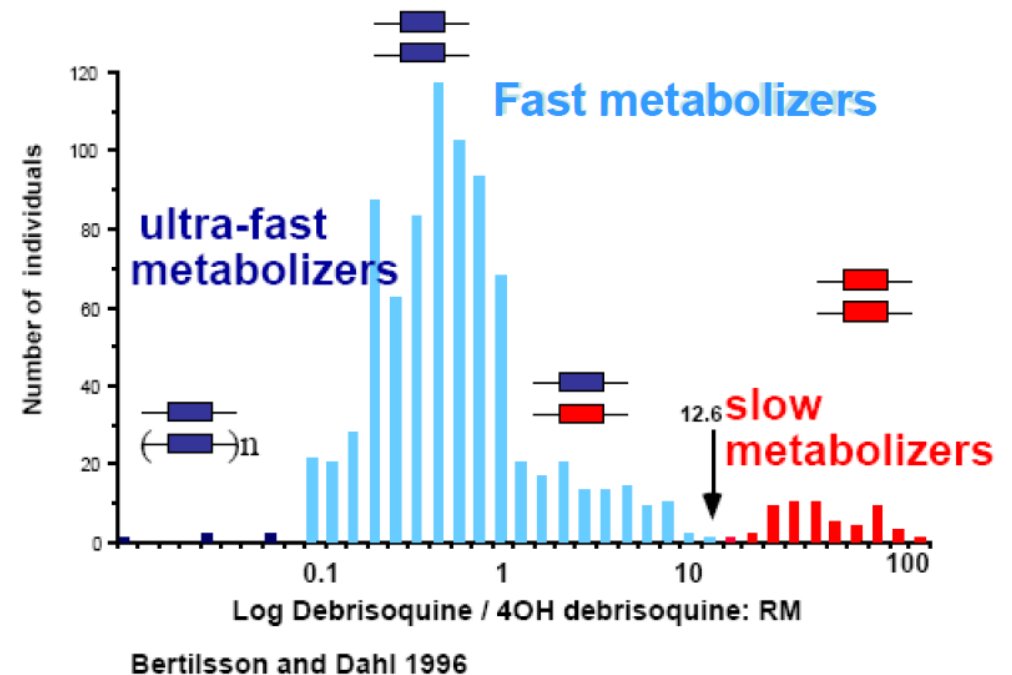
- Identification >40 SNPs CYP2D6

- Métaboliseurs lents (7% des caucasiens) : Homozygotes mutés
- Métaboliseurs rapides (88% des Caucasiens)
- Ultra Rapide Métaboliseurs (1% des Caucasiens): 2 à 13 copies du gène

– Substrats du CYP2D6

- fluoxetine,
- oxycodone,
- ritonavir,
- codéine...

CYP2D6



Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

b. Facteurs génétiques (études de Pharmacogénétique)

– CYP2C8/9

CYP2C8/9

- CYP2C8

- Identification de CYP2C8*3

- » in vitro : activité enzymatique diminuée

- » En clinique : diminution de la $t_{1/2}$...

- CYP2C9

- CYP2C9*1 Activité : 100%

- CYP2C9*2 Activité : 20%

- CYP2C9*3 Activité : 5%

- Métaboliseurs lents

- » Caucasiens : 10%

- » Africains : 2%

- » Asiatiques : 3%

- Test recommandé par FDA pour initiation warfarine

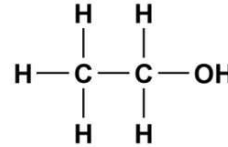
Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

c. Facteurs environnementaux

- Compétition de la métabolisation des xénobiotiques sur les mêmes complexes enzymatiques
- Capacités de moduler les activités enzymatiques
 - **Ex d'inhibiteurs :** éthanol (prise aiguë), jus de pamplemousse +++, cresson, vin rouge...
 - **Ex d'inducteurs :** éthanol (prise chronique), tabac, caféine, viande grillée (charbon de bois), légumes crucifères (ex. brocolis), millepertuis +++)



«Pharmaco»-cinétique de l'alcool



Absorption

Tmax= 30 min. (à jeun)

ADME
Properties

Metabolism
Cytochrome P450

Distribution
Plasma Protein

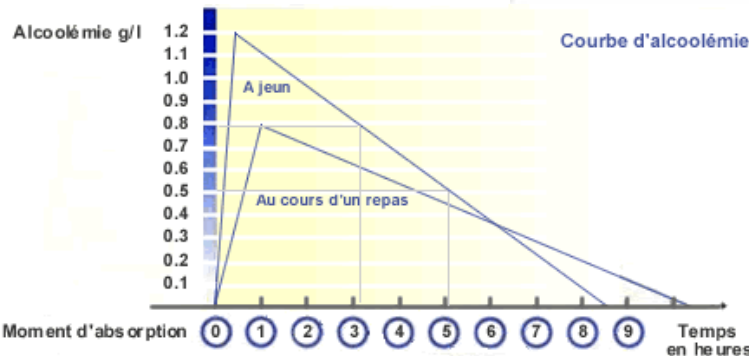
Excretion

Ethanol est Amphiphile
- Hydrophile
- Lipophile
Vd= 41 litres

90%
Alcool DésHydrogénase
CYP2E1 (voie accessoire)


Elimination Michaélienne
Elimination : 7 g/heure

10%
Air exhalée (0,16l/h/70 kg)
Urinaire (0,06 l/h/70 kg)
Sueur



Consommation AIGUË d'alcool & effets sur le métabolisation des médicaments

- **Binge drinking**

- Binge  = bringue 
- Biture express
 - Terme de marine : « lovage en biture »

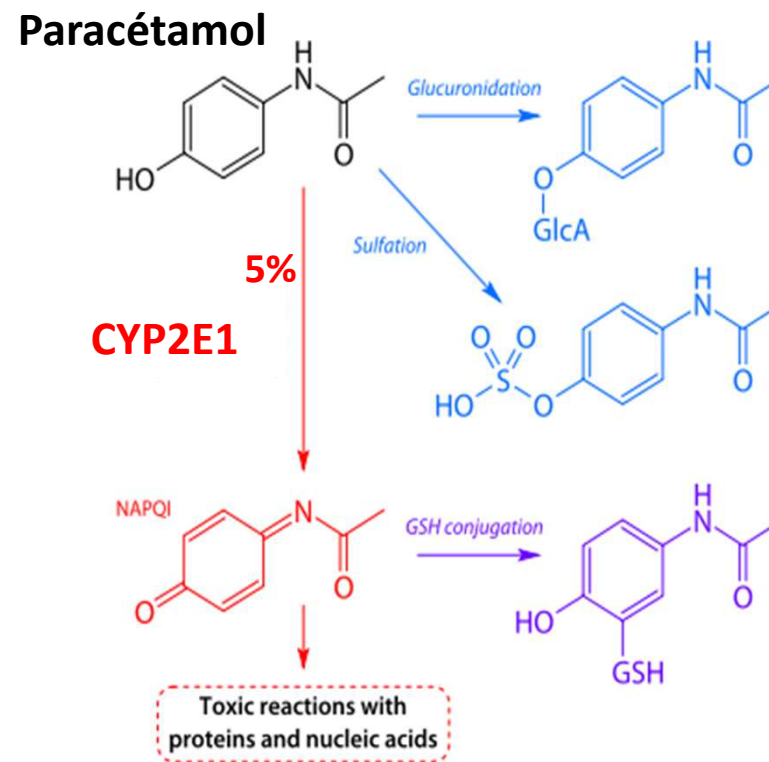
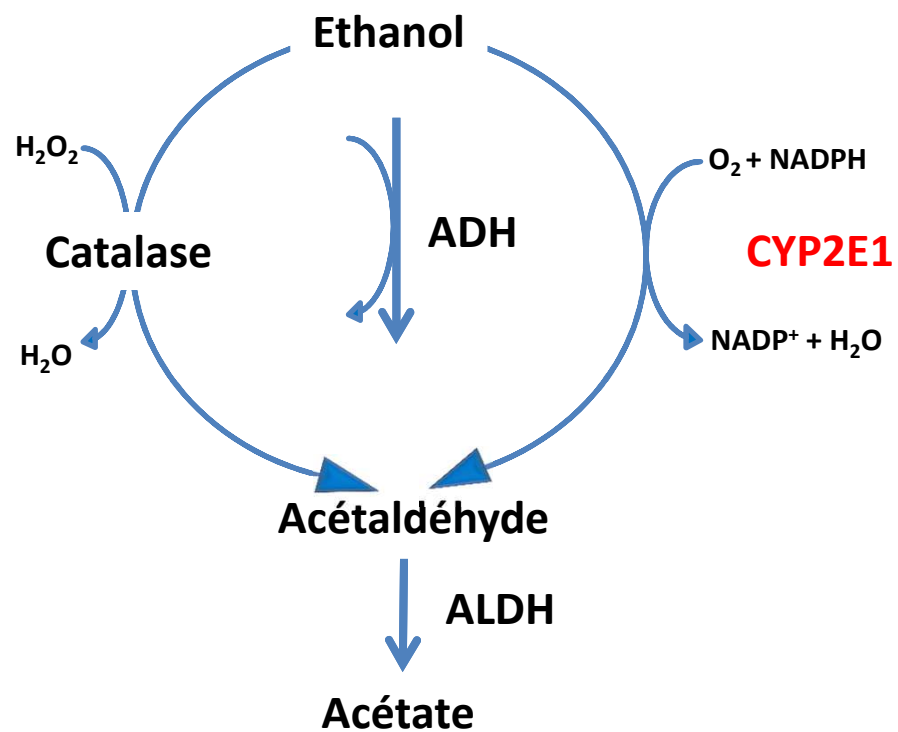


- **Puissants effets inhibiteurs enzymatiques**

- PK : Insuffisance hépatocellulaire aiguë « transitoire »
 - Attention aux intoxications accidentelles au PARACETAMOL !!!...
 - Etude SALT, Cas de lésions hépatiques graves à doses thérapeutiques



Consommation AIGUË d'alcool & métabolisation du paracétamol



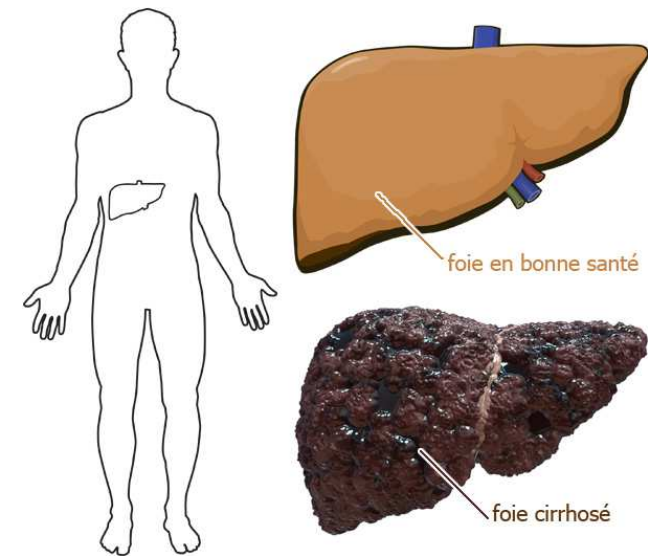
CYP2E1 enzyme de la métabolisation éthanol et paracétamol

Consommation AIGUË d'alcool & métabolisation du paracétamol

- Métabolites toxiques NAPQI produit par CYP2E1
- CYP2E1 peut être inhibé par métabolisation de l'alcool
- Chronopharmacologie : alcool & paracétamol
 - Effet protecteur de la co-administration délai de 6 h.
 - Potentialisation effets toxiques de la co-administration délai de 16-18 h.
- Complexité situations de vraie-vie
 - Multiples spécialités contenant du paracétamol
 - Confusion entre posologie maximale journalière et Dose maximale par prise

Consommation CHRONIQUE d'alcool & effets sur le métabolisme des médicaments

- **Alcoolisme**
 - Consommation régulière et excessive de boissons alcoolisées
- **Effets inducteurs enzymatiques**
 - Augmentation activité enzymatique ADH et CYP2E1 (également autres CYP)
 - Augmentation risque hépatotoxique du paracétamol
- **Puis hépato-toxicité de l'alcool...**
 - Hépatopathies
 - Au stade cirrhose = insuffisance hépatique



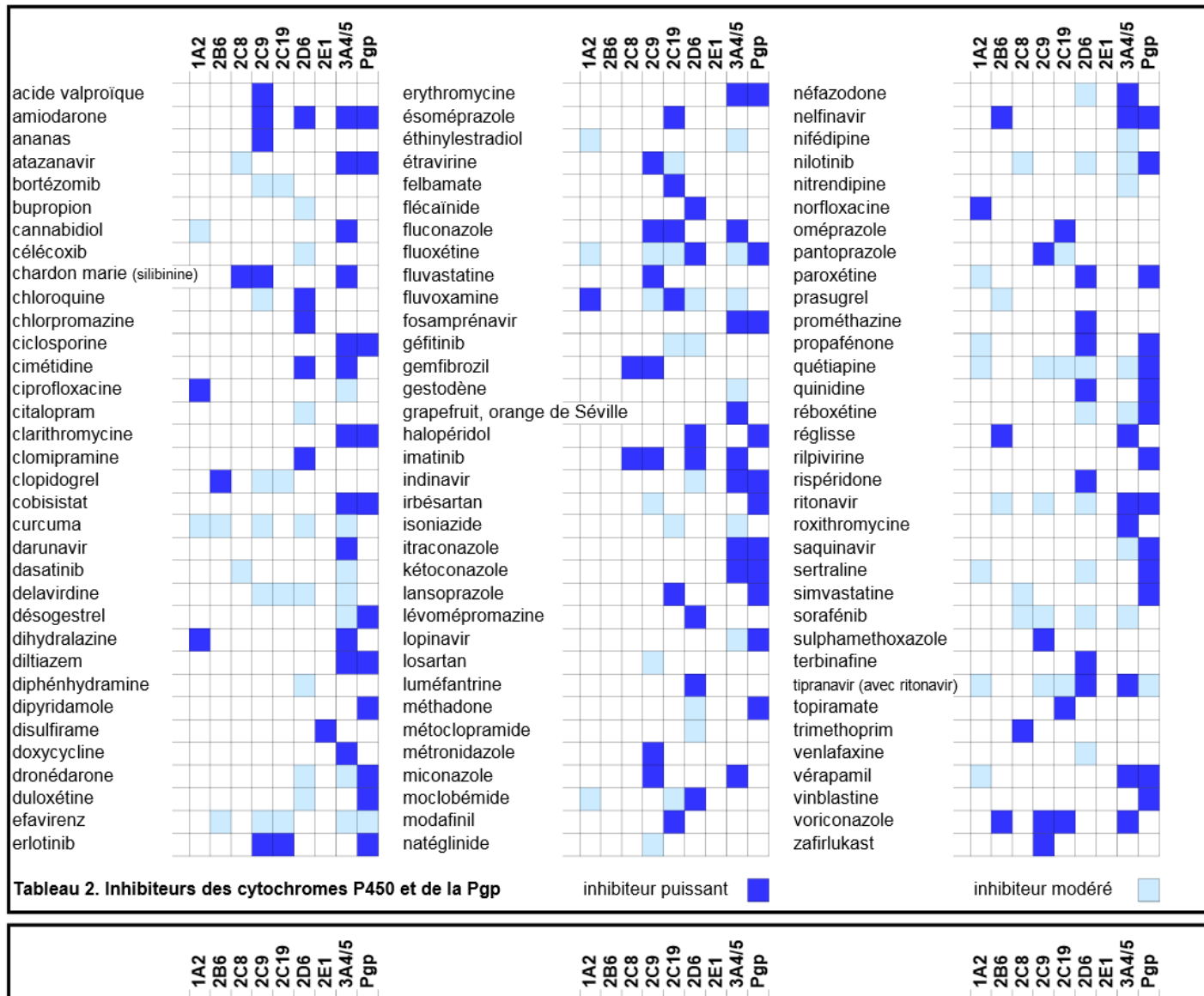
Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

d. Interactions médicamenteuses

- Certains médicaments sont **inhibiteurs** enzymatiques des CYP450
= **Augmentation concentrations plasmatiques**
- Certains médicaments sont **inducteurs** enzymatiques des CYP450
= **Diminution concentrations plasmatiques**

Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

d. I



Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

d. Facteurs physiopathologiques

- Diminution débit sanguin hépatique (état de choc, insuffisance cardiaque...)
- Hépatopathies aiguës
 - Niveau des transaminases est un mauvais marqueur du degré d'insuffisance hépatocellulaire
 - Ictère est le premier signe d'altération marquée des capacités d'élimination hépatique
 - A un stade ultérieur, chute du taux de Prothrombine et du facteur V
- Hépatopathies chroniques

	1 point	2 points	3 points
Encéphalopathie	Absente	Confusion	Coma
Ascite	Absente	Discrète	Modérée
Bilirubinémie	<35 µmol/l	35-50 µmol/l	> 50 µmol/l
Albumine	> 35 g/l	28-35 g/l	<35 g/l
Prothrombine	>50%	40-50%	<40%

- Classification de Child Pugh
 - **Classe A : 5 à 6 ; Classe B : 7 à 9 ; Classe C : 10 à 15**

Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

d. Facteurs physiopathologiques

- L'insuffisance hépatocellulaire modifie la pharmacologie des médicaments
 - ↗ Biodisponibilité des médicaments avec fort effet de 1^{er} passage hépatique

Principaux médicaments à FORT effet de 1^{er} passage hépatique dont la posologie doit être réduite en cas de cirrhose

Antagonistes calciques	Cisapride
Antidépresseurs	Hypnotiques
Antiparkinsoniens	Morphine
Antipsychotiques	Statines : fluvastatine et lovastatine
Anxiolytiques	Sumatriptan
Bétabloquants	

- Diminution des effets pharmacologiques des pro-médicaments à métabolisation hépatique (clopidogrel, codéine, midodrine, tramadol, fluoxétine...)
- ↗ t_{1/2} médicaments à métabolisation hépatique
 - Ex. benzodiazépine et cascade de métabolites actifs

CONCLUSION

- Le foie est le principal incinérateur des médicaments
- Les CYP450 sont des protéines
 - Existence d'un polymorphisme génétique expliquant en partie la variabilité interindividuelle des effets pharmacologiques
- Les xénobiotiques peuvent moduler la métabolisation hépatique des médicaments
 - Alcool prise aigüe : effets inhibiteurs
 - Alcool prise chronique : effets inducteurs
- Insuffisance hépatique : modifications propriétés pharmacologiques des médicaments avec métabolisation hépatique

Merci de votre attention