

# 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

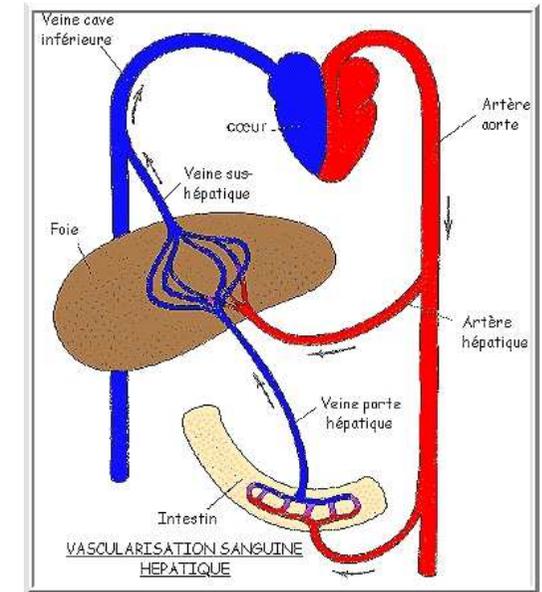
- Physiologie hépatique
  - Métabolisation
- Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments
  - Facteurs physiologiques
  - Facteurs génétiques
  - Facteurs environnementaux
    - Consommation aiguë d'alcool
    - Consommation chronique d'alcool
  - Interactions médicamenteuses
  - Facteurs physiopathologiques

# 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

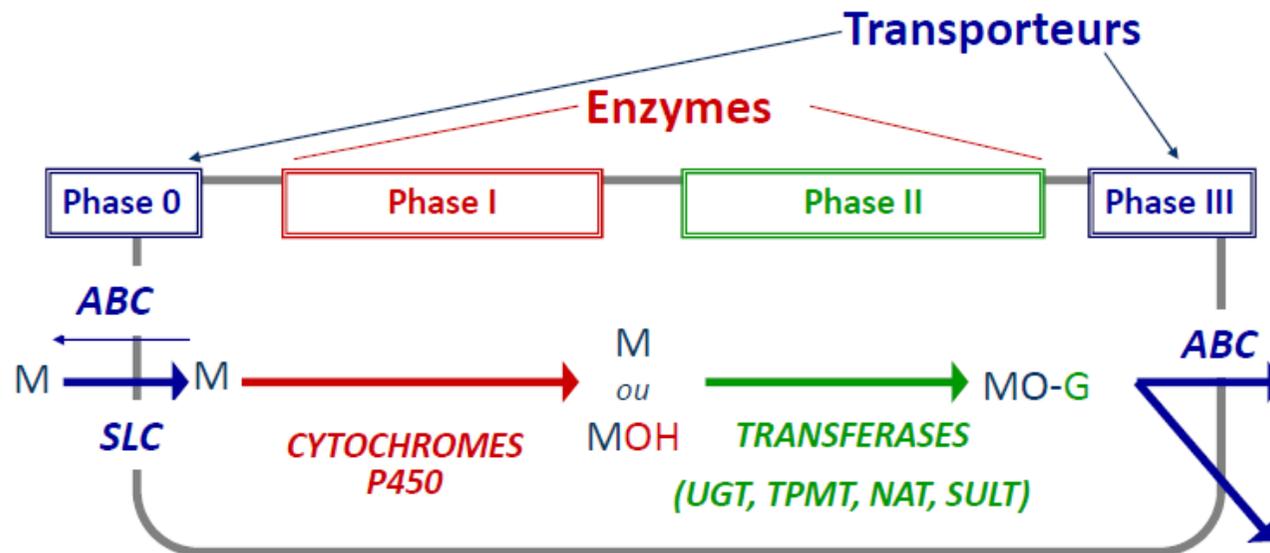
# Physiologie hépatique

- 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, ...)

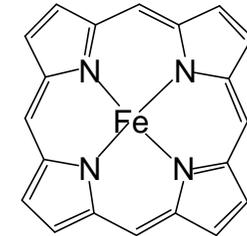
hydrosolubilité

M = médicament

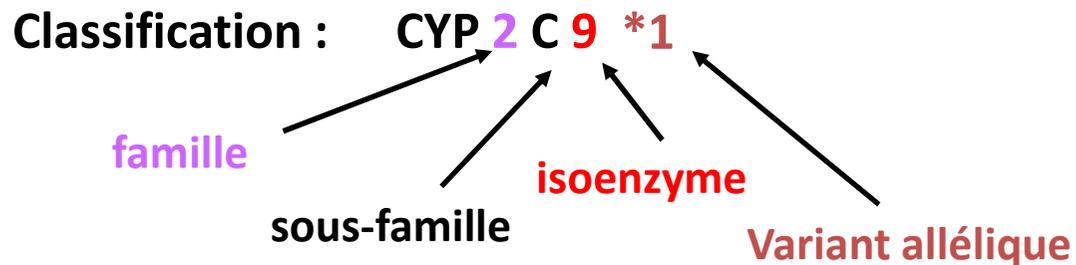
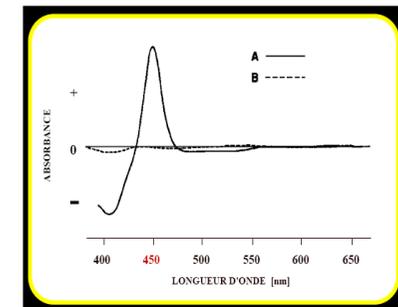
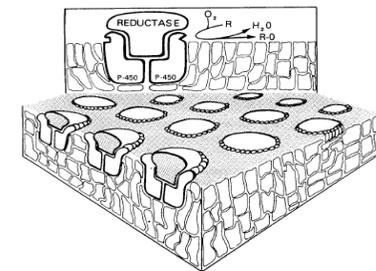
# Physiologie hépatique : Métabolisation

- a. Réaction de Phase I

- Hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation
- Catalysées par les cytochromes P450
  - Hémaprotéines 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

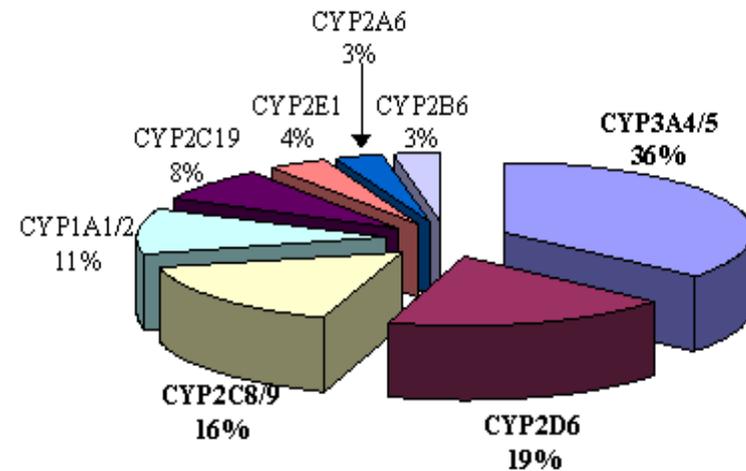
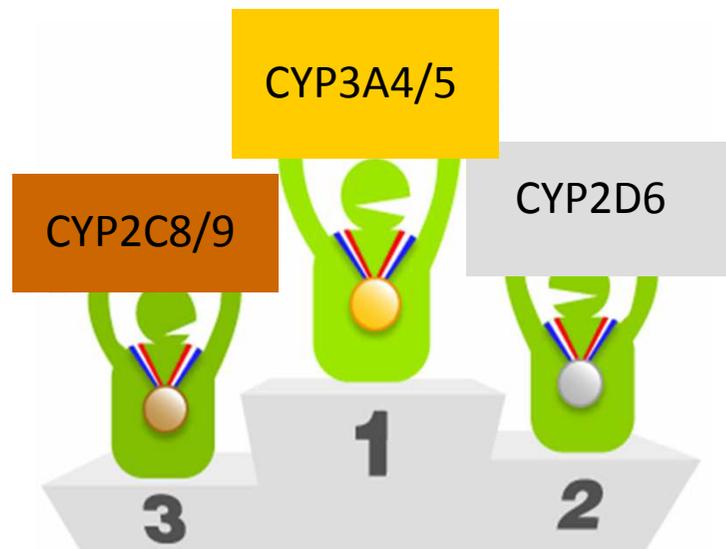
- CYP450 métabolisation des médicaments

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

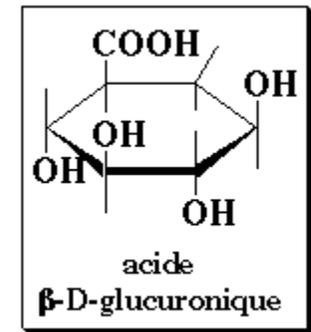
<http://www.pharmacogenetics.fr>

<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



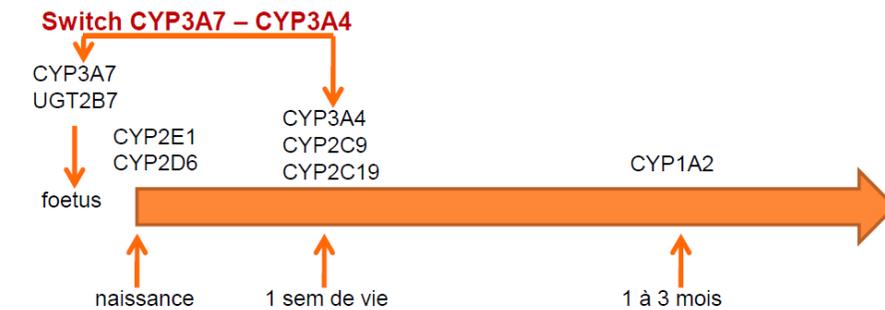
- Nouveau-Né
- Nourrisson et petit enfant
- Enfant

### – Sujet âgé

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

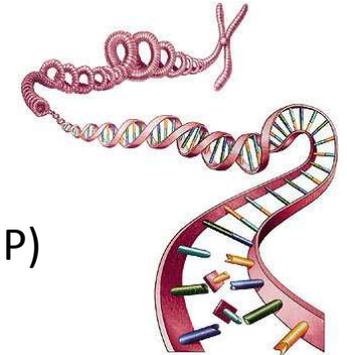
### – Sexe

- 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

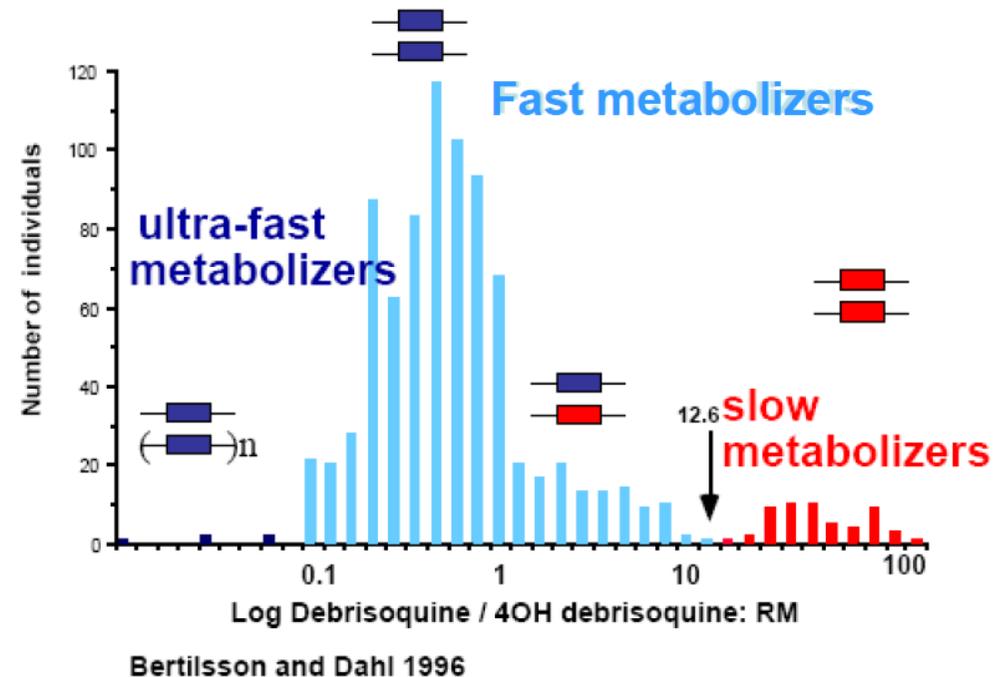
- Identification >40 SNPs CYP2D6

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

CYP2D6

### – Substrats du CYP2D6

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



# 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

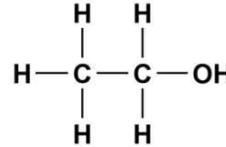
# Facteurs modifiant la métabolisation des médicaments

## 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

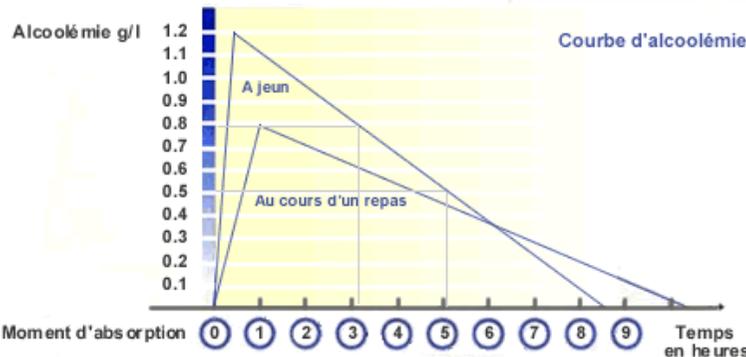
Excretion

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 »

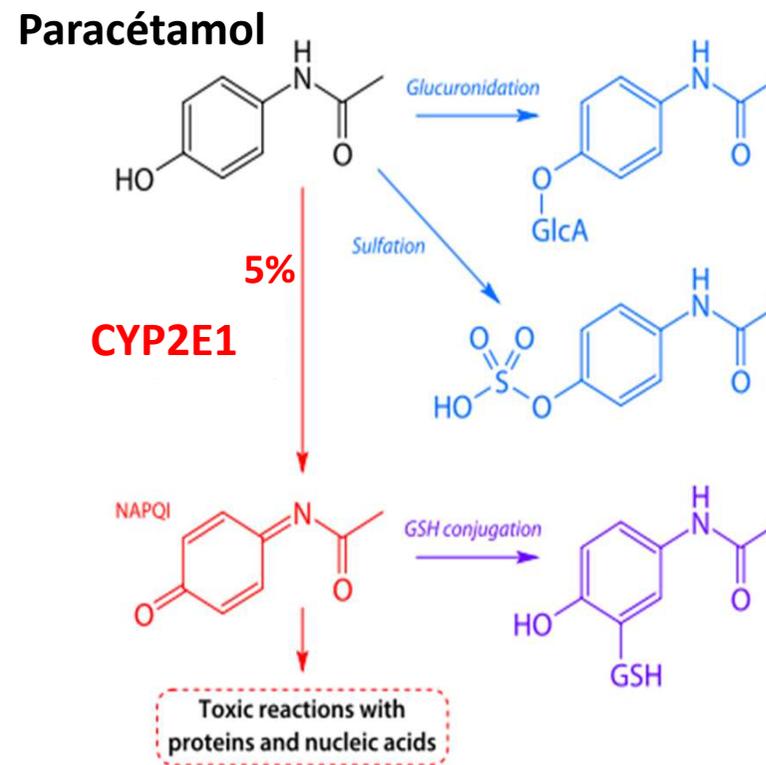
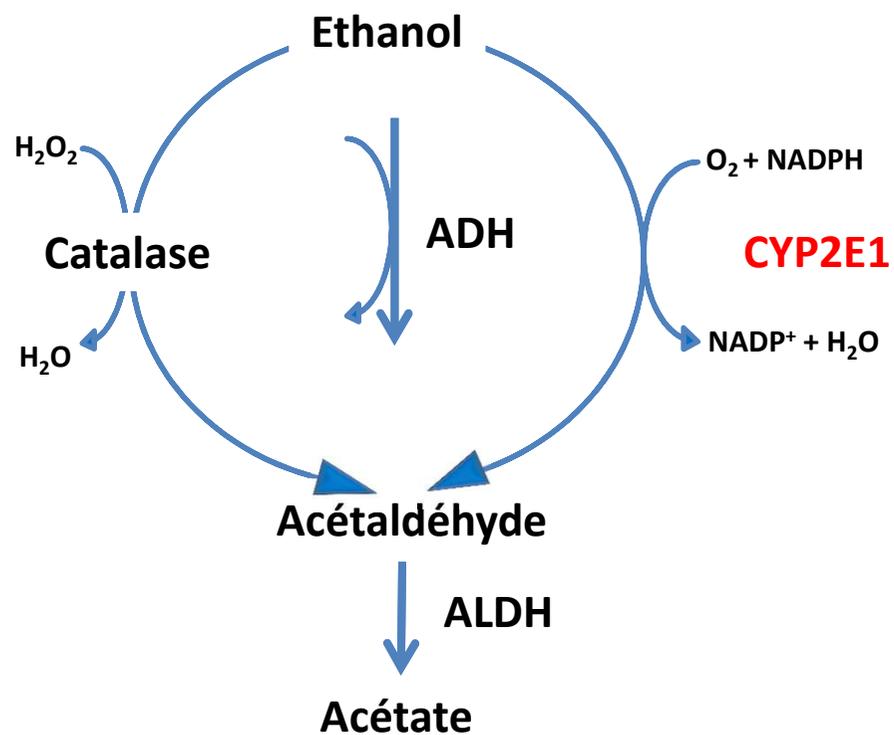


- **Puissants effets inhibiteurs enzymatiques**

- 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



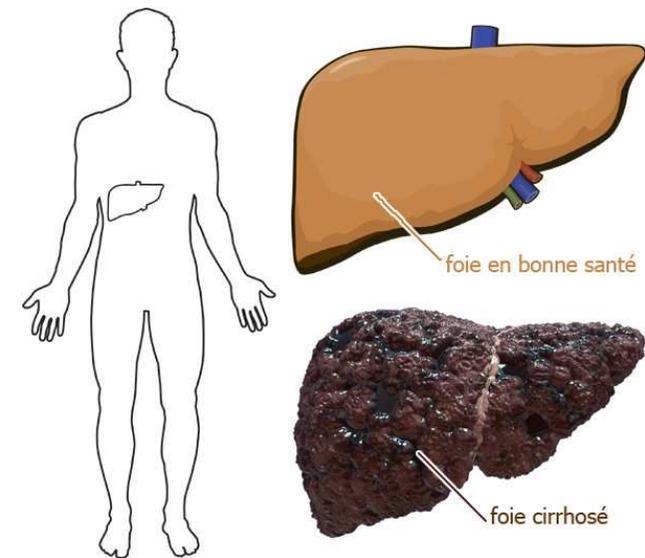
**CYP2E1 enzyme de la métabolisation éthanol et paracétamol**

# 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

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amiodarone										ésoméprazole											nelfinavir									
ananas										éthinylestradiol											nifédipine									
atazanavir										étravirine											nilotinib									
bortézomib										felbamate											nitrendipine									
bupropion										flécaïnide											norfloxacine									
cannabidiol										fluconazole											oméprazole									
célécoxib										fluoxétine											pantoprazole									
chardon marie (silibinine)										fluvastatine											paroxétine									
chloroquine										fluvoxamine											prasugrel									
chlorpromazine										fosamprénavir											prométhazine									
ciclosporine										géfitinib											propafénone									
cimétidine										gemfibrozil											quétiapine									
ciprofloxacine										gestodène											quinidine									
citalopram										grapefruit, orange de Séville											réboxétine									
clarithromycine										halopéridol											réglisse									
clomipramine										imatinib											rilpivirine									
clopidogrel										indinavir											rispéridone									
cobisistat										irbésartan											ritonavir									
curcuma										isoniazide											roxithromycine									
darunavir										itraconazole											saquinavir									
dasatinib										kétoconazole											sertraline									
delavirdine										lansoprazole											simvastatine									
désogestrel										lévomépromazine											sorafénib									
dihydralazine										lopinavir											sulphaméthoxazole									
diltiazem										losartan											terbinafine									
diphényhydramine										luméfantrine											tipranavir (avec ritonavir)									
dipyridamole										méthadone											topiramate									
disulfirame										métoclopramide											triméthoprim									
doxycycline										métronidazole											venlafaxine									
dronédarone										miconazole											vérapamil									
duloxétine										moclobémide											vinblastine									
efavirenz										modafinil											voriconazole									
erlotinib										natéglinide											zafirlukast									

inhibiteur puissant ■ inhibiteur modéré □

# 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<sup>er</sup> passage hépatique

### Principaux médicaments à FORT effet de 1<sup>er</sup> 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<sub>1/2</sub> 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 aiguë : effets inhibiteurs
  - Alcool prise chronique : effets inducteurs
- Insuffisance hépatique : modifications propriétés pharmacologiques des médicaments avec métabolisation hépatique

*Merci de votre attention*