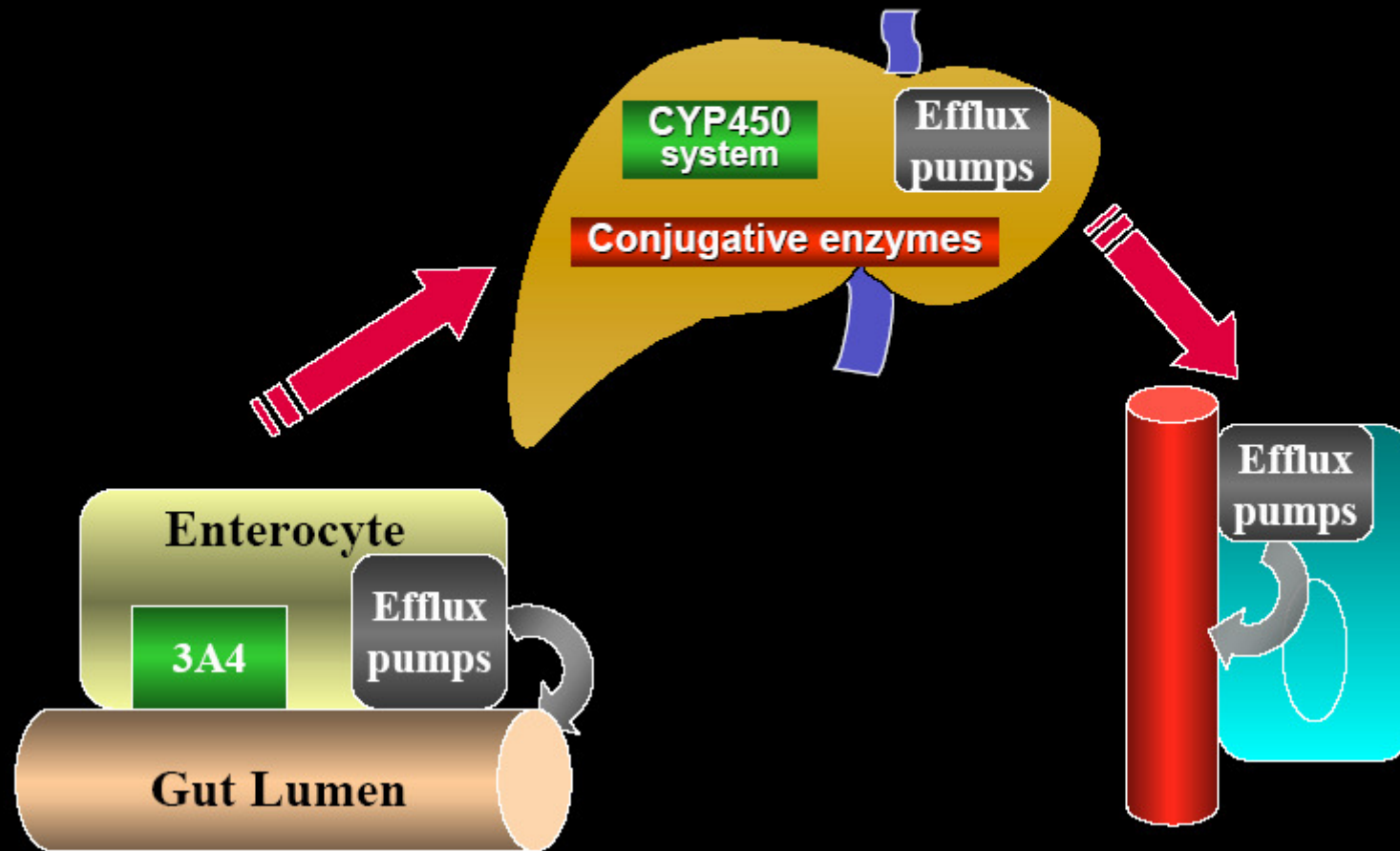
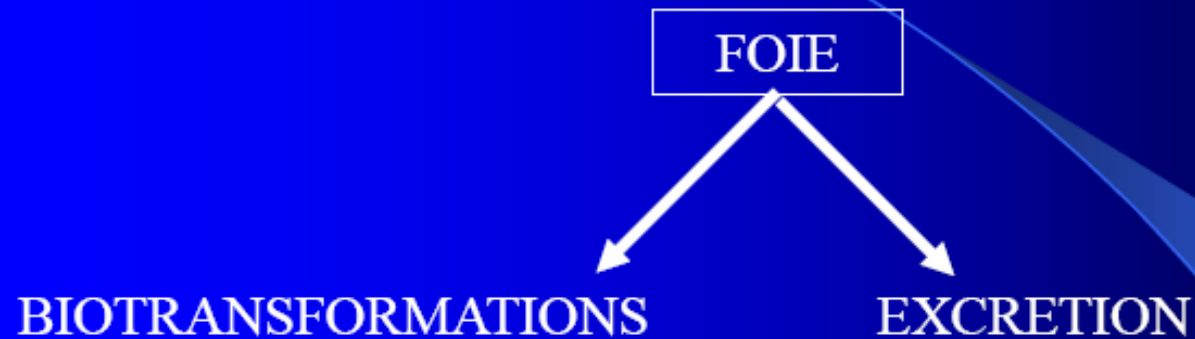


# Drug Interactions: Potential Sites of Interaction



## FOIE et MEDICAMENT



- Insuffisance hépatocellulaire :
  - ↘ Biotransformations
- Cholestase :
  - ↘ Excrétion
  - ↘ Biotransformations (compétition avec les sels biliaires)

## **MODIFICATIONS CINÉTIQUES ET INSUFFISANCE HÉPATIQUE**

- Augmentation de la biodisponibilité
- Ralentissement de l'absorption digestive
- Diminution de la fixation protéique
- Augmentation du volume de distribution
- Diminution des biotransformations

# EXTRACTION HEPATIQUE DES MEDICAMENTS

$$Cl_H = Q_H \cdot E_H$$

$$E_H = \frac{fu \cdot Cl_i}{Q_H + fu \cdot Cl_i}$$

$$E_H > 0,7$$

$$i.e : Cl_i \gg Q_H$$

$$\rightarrow Cl_H \approx Q_H$$

$$\rightarrow f(Q_H)$$



Cirrhose

$$E_H < 0,3$$

$$i.e : Cl_i \ll Q_H$$

$$\rightarrow Cl_H \approx fu \cdot Cl_i$$

$$\rightarrow f(fu ; Cl_i)$$



Hépatite  
Cirrhose

## FOIE et MEDICAMENTS

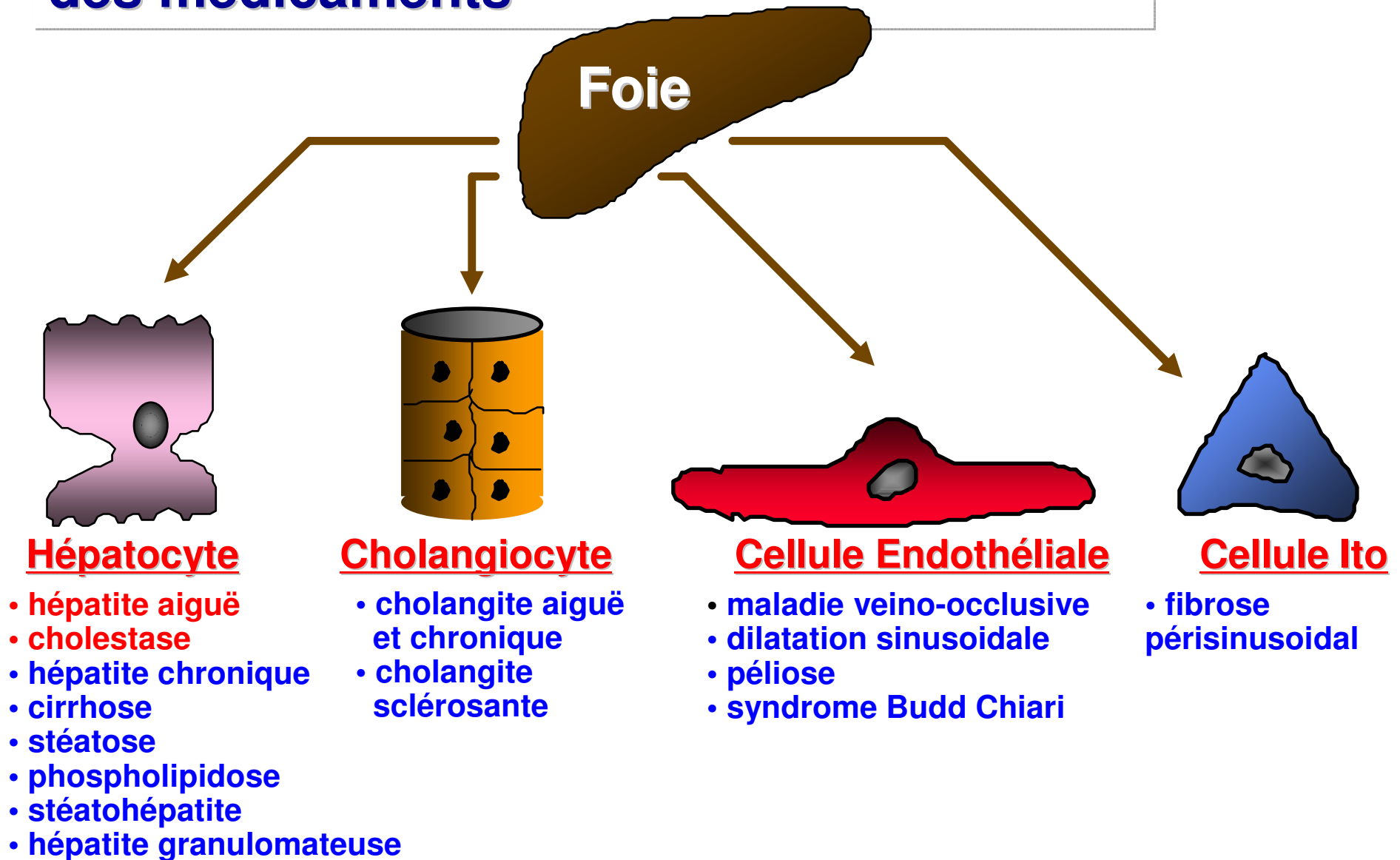
Ce qui est sûr :

- $Cl_H$  diminuée dans la cirrhose sauf pour les médicaments de nature acide faible à fixation protéique importante ( $> 90\%$ ) et  $E_H$  faible.
- Fixation protéique diminuée dans la cirrhose, corrélativement à hypoalbuminémie  $\rightarrow$  augmentations  $V_d$  et  $Cl_H$  si  $E_H$  faible.  
 $\rightarrow$  Conséquences fonctions des modifications respectives de FP,  $Cl_i - Q_H$
- Excrétion biliaire diminuée dans l'hépatite (aiguë  $>$  chronique).
- Réactions cyp P450 dépendantes plus modifiées que les réactions de conjugaison : glucurono C. peu modifiée, sulfo/glutathion C. et acétylation plus altérées.
- La biodisponibilité des médicaments à  $E_H$  élevé est augmentée par diminution de  $Cl_i$  et par les shunts (cirrhose).
- Au maximum, variation d'un facteur 2 à 3.

# Les Hépatites médicamenteuses

- Un **risque** d'hépatotoxicité faible (1/100 à 1/10 000)<sup>1</sup>, mais **sans doute sous-estimé**
- La **polymédication** et des **mécanismes génétiques ou acquis** se **surajoutent à la toxicité intrinsèque** des drogues, notamment chez le **sujet âgé**
- Pourquoi le foie semble plus exposé que d'autres organes :
  - Débit sanguin élevé, d'où présence massive du xénobiotique au niveau du foie
  - L'hépatocyte est le siège quasi-exclusif de la biotransformation des xénobiotiques liposolubles
  - Le foie est donc particulièrement exposé à l'éventuelle toxicité de composés parents et de leurs métabolites

# Cellules impliquées dans l'hépatotoxicité des médicaments



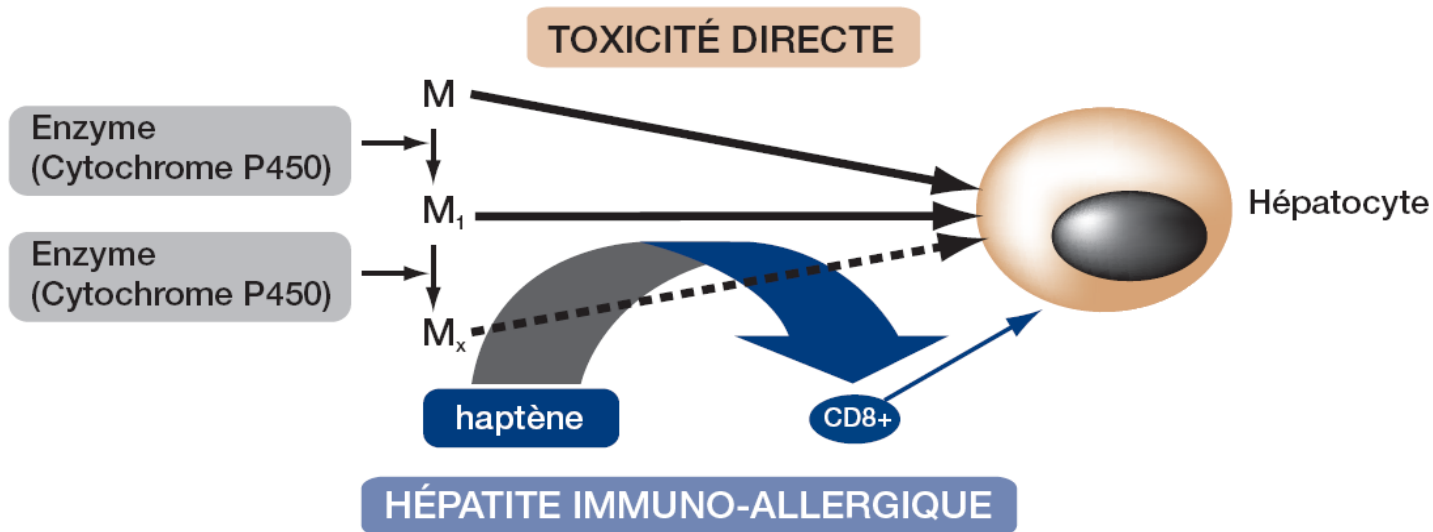
# Les types d'atteintes hépatiques

- Tous les aspects clinico-biologiques des hépatopathies sont possibles, de l'hépatite aiguë (incluant l'hépatite fulminante) à l'hépatite chronique active avec ses risques de cirrhose
- On retrouve parfois une nécrose hépatocellulaire (tableau d'hépatite aiguë ou subaiguë), une cholestase, ou un syndrome mixte.
- L'administration prolongée du médicament peut entraîner une hépatite chronique ou une cirrhose et des lésions chroniques peuvent également survenir malgré l'arrêt du médicament lorsque le médicament persiste longtemps dans le foie

# Les types d'atteintes hépatiques

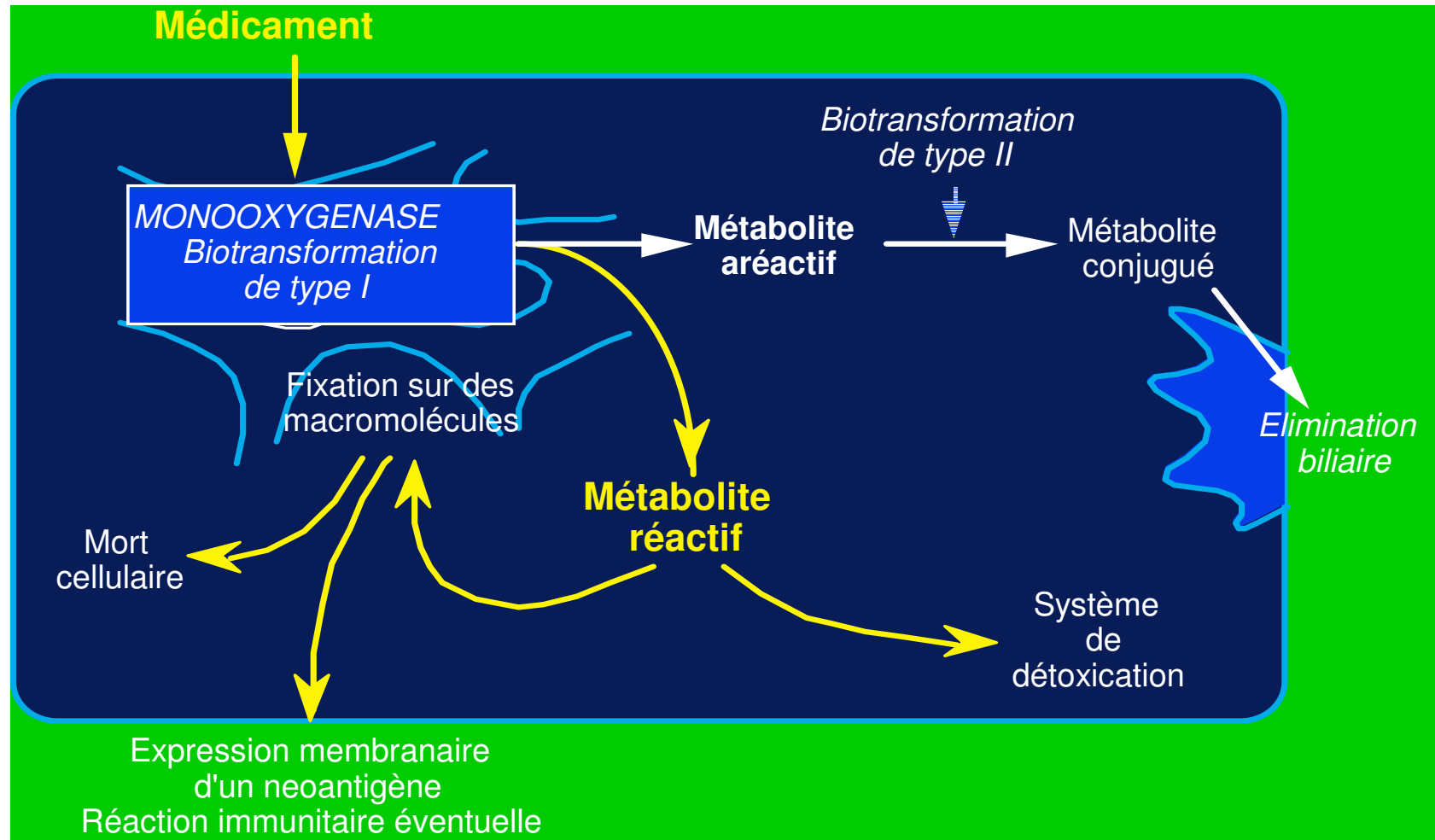
Les mécanismes de l'hépatotoxicité peuvent être la conséquence d'une toxicité ou d'une idiosyncrasie

Figure 1 : Mécanismes d'hépatotoxicité directe ou immuno-allergique (le produit parent ou fils peut en être responsable).



# Mécanismes des hépatites médicamenteuses

## Le rôle des métabolites réactifs



# La toxicité directe

Elle se caractérise par:

- **La possibilité de reproduction expérimentale**
- **Une relation dose-effet significative**
- **Une relative constance de l'apparition des complications et des types de lésions histologiques (ex. paracétamol)**

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

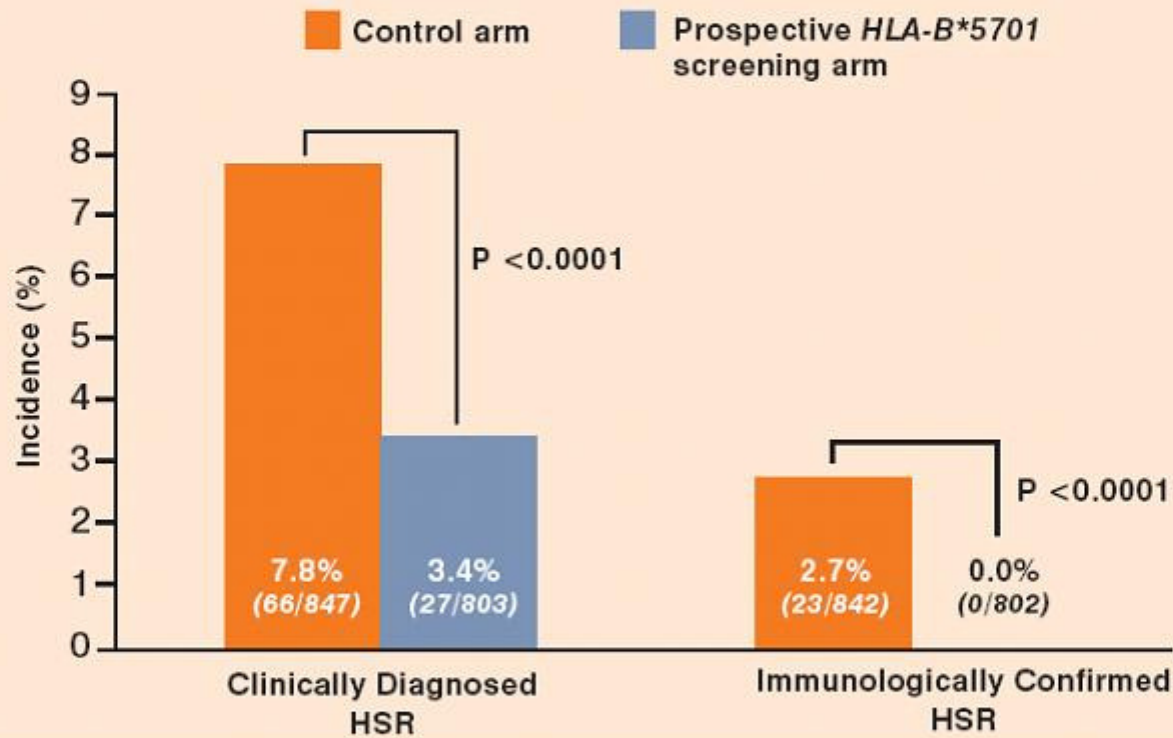
ORIGINAL ARTICLE

# HLA-B\*5701 Screening for Hypersensitivity to Abacavir

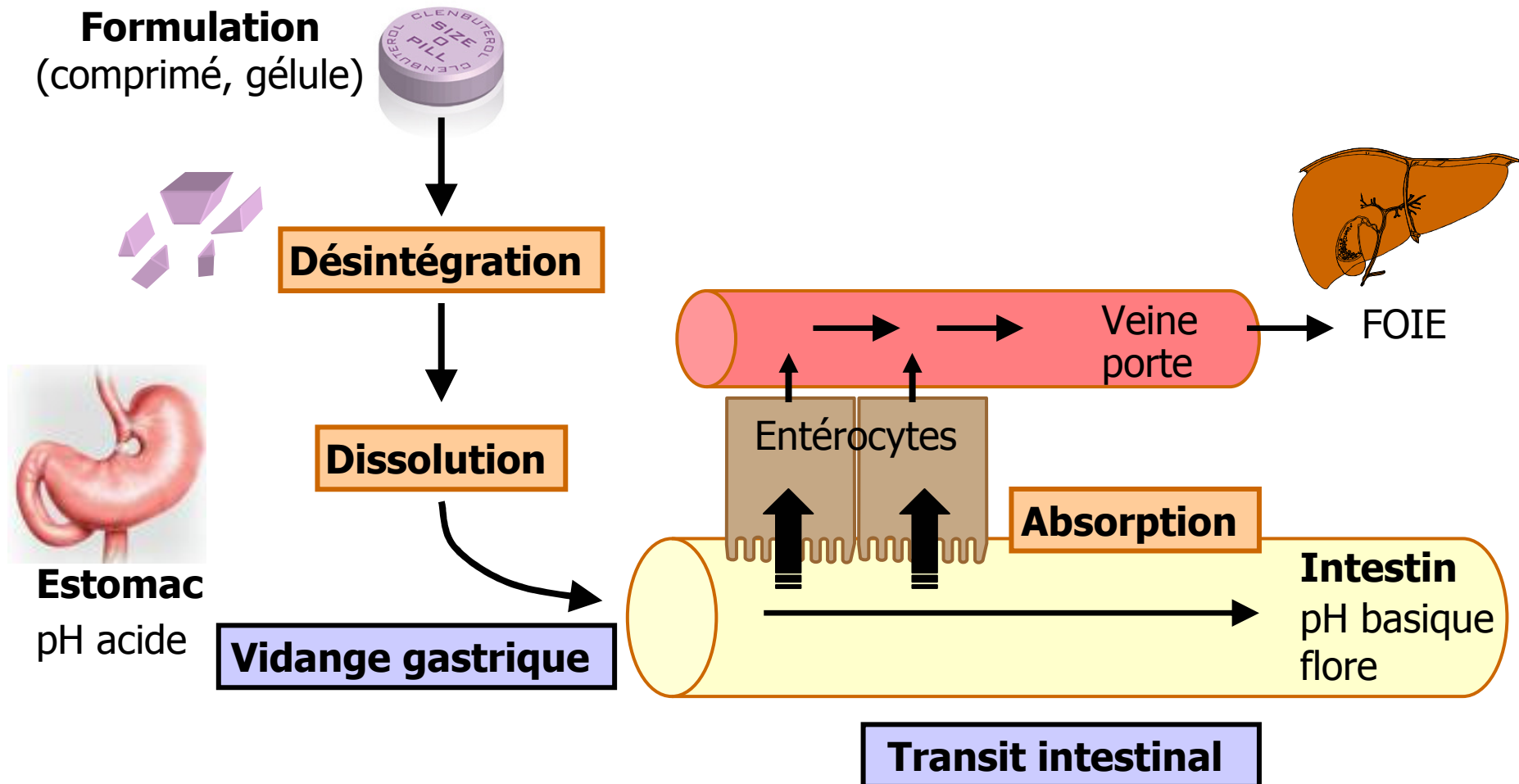
Simon Mallal, M.B., B.S., Elizabeth Phillips, M.D., Giampiero Carosi, M.D., Jean-Michel Molina, M.D., Cassy Workman, M.B., B.S., Janez Tomažič, M.D., Eva Jägel-Guedes, M.D., Sorin Rugina, M.D., Oleg Kozyrev, M.D., Juan Flores Cid, M.D., Phillip Hay, M.B., B.S., David Nolan, M.B., B.S., Sara Hughes, M.Sc., Arlene Hughes, Ph.D., Susanna Ryan, Ph.D., Nicholas Fitch, Ph.D., Daren Thorborn, Ph.D., and Alastair Benbow, M.B., B.S., for the PREDICT-1 Study Team\*

# Results

## PREDICT-1 Study Results<sup>2</sup>

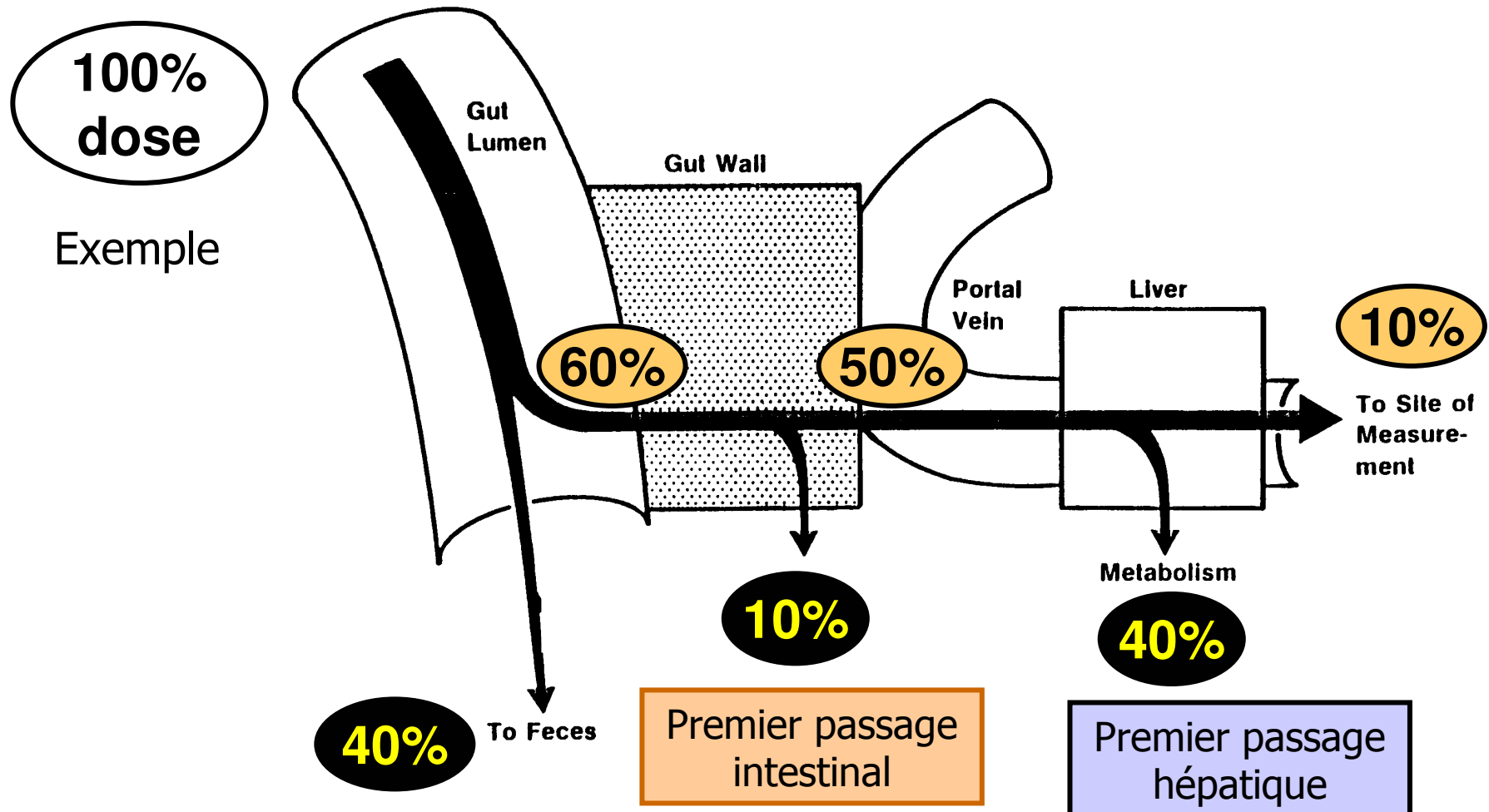


# Absorption: la voie orale

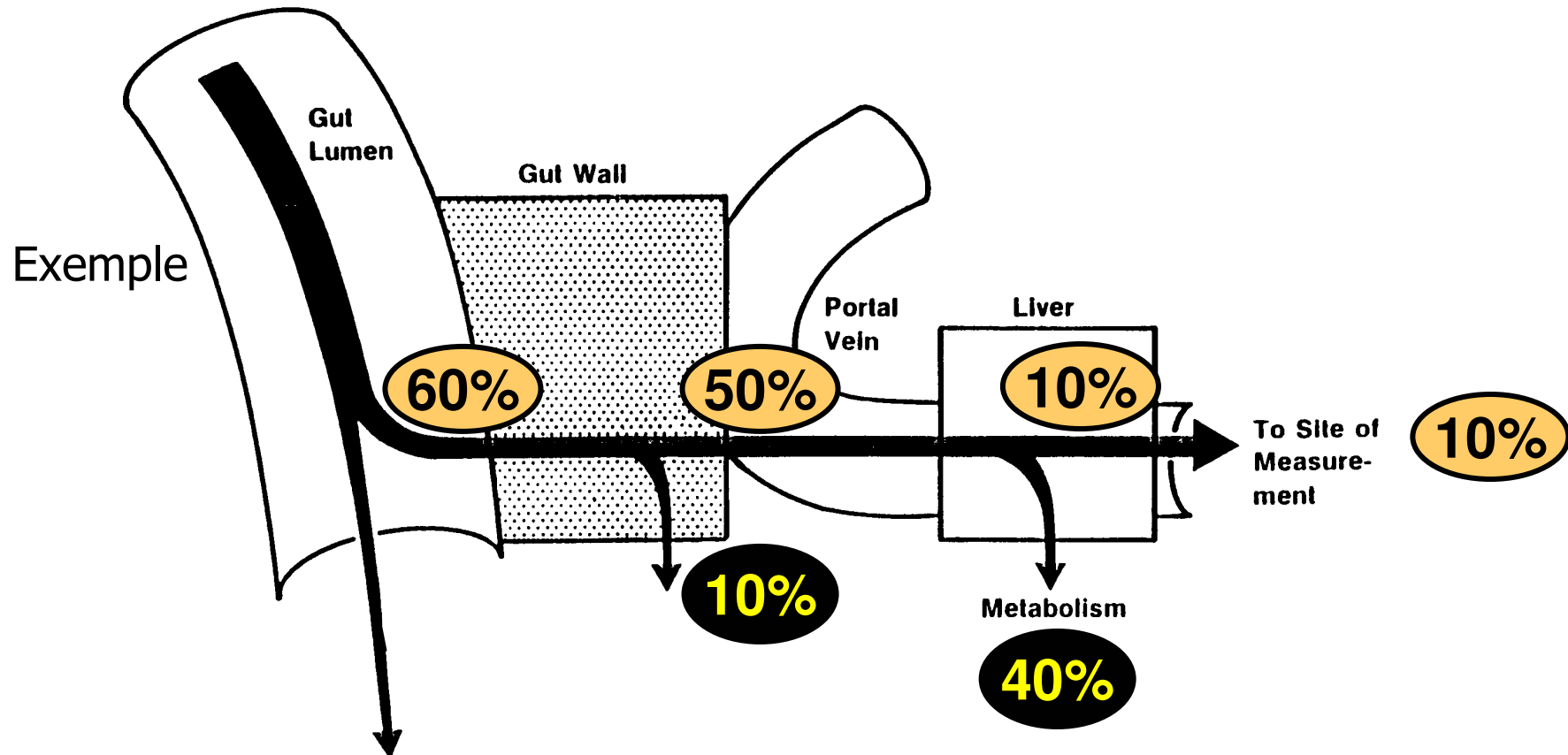


# Absorption: la voie orale

## Effet de premier passage



# Biodisponibilité pour la voie orale



$$F = f_{\text{abs}} \times F_G \times F_H = 0.6 \times 0.83 \times 0.2 = 0.1$$

# Le cycle entéro-hépatique

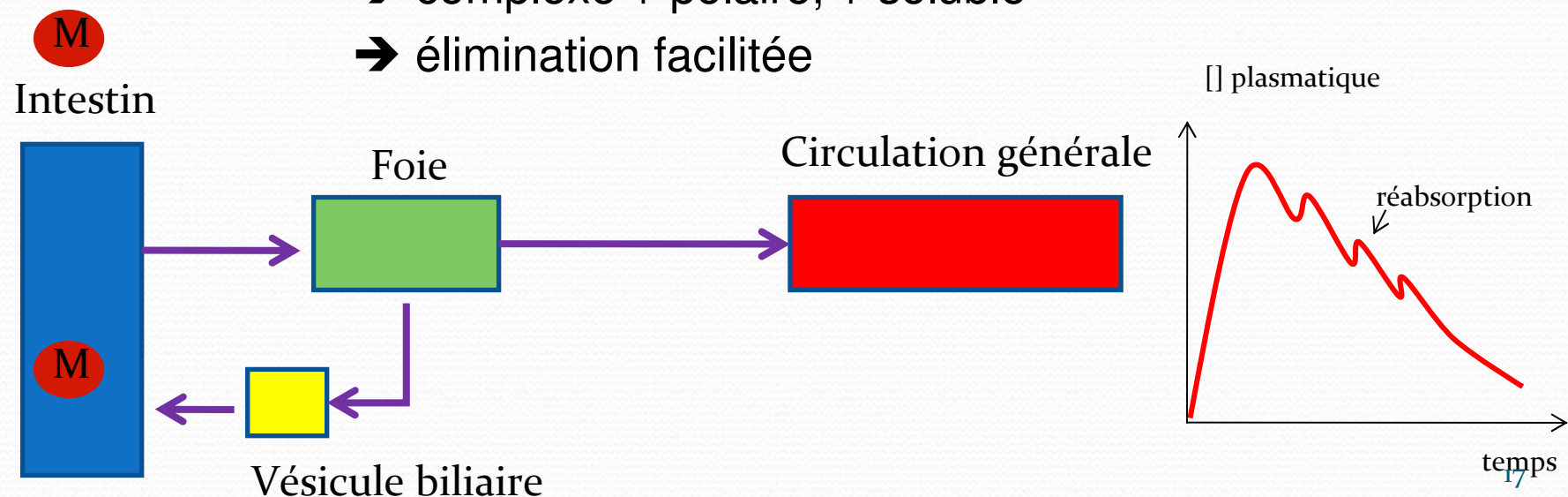
Excrétion dans la bile de certains médicaments (ex : rifampicine)

→ concerne les médicaments polaires et les médicaments conjugués

Médicament conjugué : conjugaison d'un groupement chimique du médicament avec une molécule endogène (acide glucuronique, sulfate, acétyl...)

→ complexe + polaire, + soluble

→ élimination facilitée



# Élimination

## Clairance hépatique

---

- Paramètre représentant la capacité d'épuration du sang :

- par un organe particulier (foie, rein, autres):

$$CL_{HEP} = CL_{METABOLISME} + CL_{EXCRETION\ BILIAIRE}$$

- ou par l'organisme entier

$$CL_{TOTALE} = CL_{HEP} + CL_{REIN} + CL_{AUTRES}$$



# Élimination

## *Excrétion biliaire*

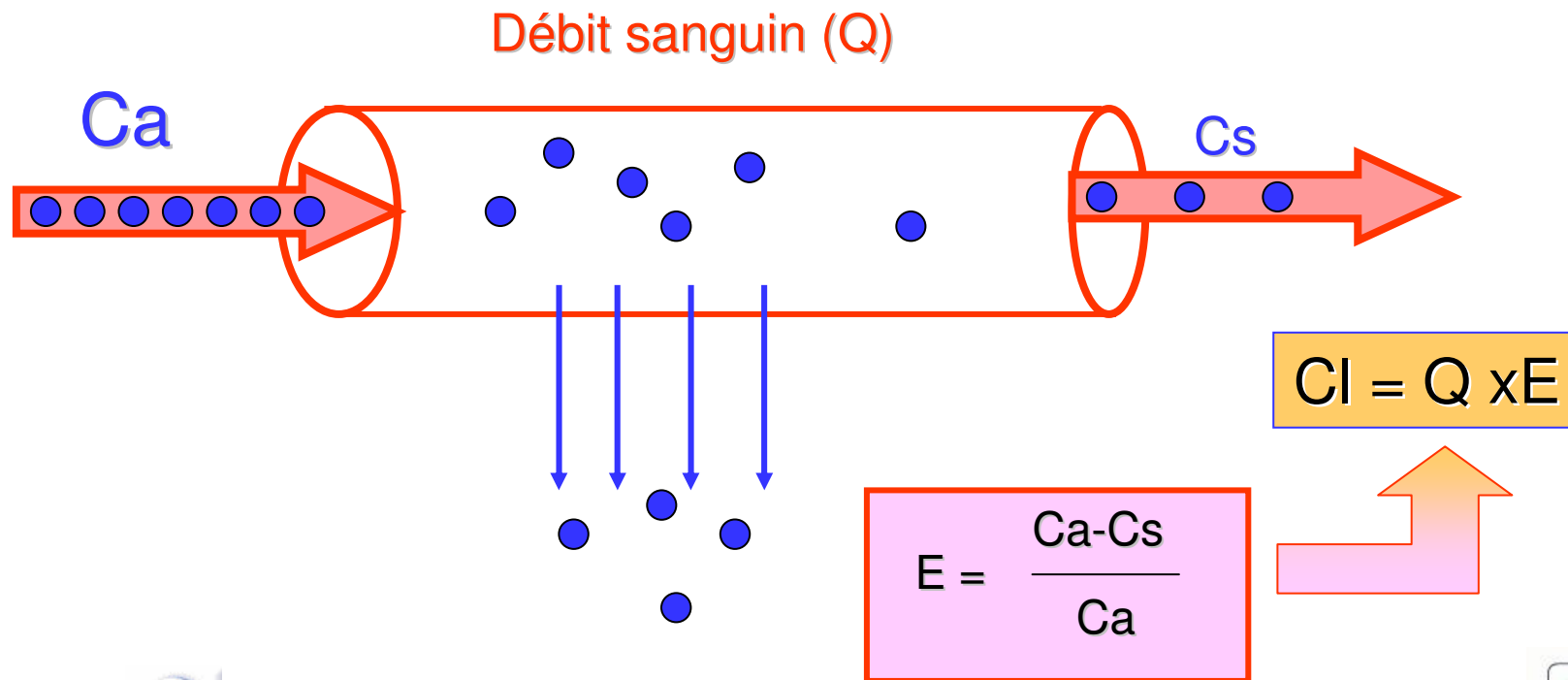
---

- Phénomène du cycle entéro-hépatique (CEH)
- Médicament ou métabolites dans la circulation sanguine  
=> Foie (canalicules biliaires) => passage dans la vésicule biliaire => tube digestif:
  - Réabsorption (CEH)
  - Élimination fécale
- Concerne surtout les grosses molécules et les métabolites conjugués
- Fait intervenir des transporteurs membranaires



# Le coefficient d'extraction (E)

## Calcul de la clairance systémique



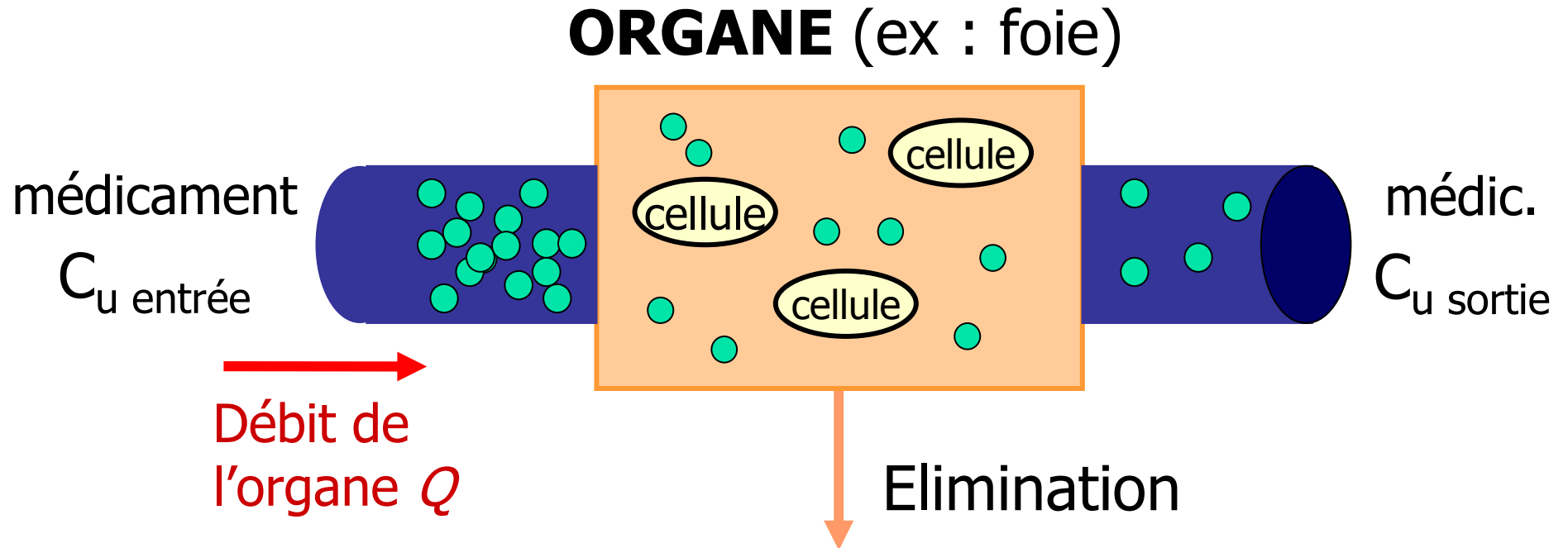
# Clairance

## Modèle général

$$CL = Q \times E = Q \times \left( \frac{C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}}}{C_{\text{entrée}}} \right)$$

- E compris entre 0 et 1  $\Rightarrow CL_{\text{max}} = Q$
- Clairance totale:  $Q = \text{débit sanguin cardiaque}$ 
  - $C_{\text{entrée}} = \text{conc. aortique approximée par conc. veine jugulaire}$
- Clairance d'un organe:  $Q = \text{débit sanguin de l'organe}$ 
  - $C_{\text{entrée}} = \text{concentration artérielle pour reins}$
  - $C_{\text{entrée}} = \text{concentration veine porte pour le foie}$

# Modèle de clairance



$$CL_{\text{organe}} = \frac{\text{vitesse élimination}}{C_{\text{site d'élimination}}} = \frac{Q_{\text{organe}} (C_{\text{entrée}} - C_{\text{sortie}})}{C_{\text{entrée}}}$$

$= E_{\text{organe}}$

# Clairance organes

## Classification coefficients d'extraction

**Low (<0.3)    Intermediate (0.3-0.7)    High (>0.7)**

---

### **Hepatic extraction**

Paroxetine

Aspirin

Alprenolol

Diazepam

Codeine

Cocaine

Ibuprofen

Cyclosporine

Morphine

Sacylic acid

Nifedipine

Nicotine

Warfarin

Ondansetrone

Verapamil

### **Renal extraction**

Amoxicillin

Acyclovir

Metformin

Atenolol

Benzylopenicillin

p-aminohippuric acid

Digoxin

Ciprofloxacin

Peniciclovir

Gentamicin

Cimetidine

# Insuffisance hépatique et pharmacocinétique

## Modifications PK <sup>(1)</sup>

- Insuffisance hépatique pose de réels problèmes lorsqu'elle est sévère : cirrhose décompensée éventuellement accompagnée d'oedèmes (variation distribution), cytolysse hépatique.
- Diminution de la synthèse protéique : hypoalbuminémies majeures modifient la fixation protéique notamment celle sur SAH.
- Diminution de la métabolisation : Les médicaments à clairance intrinsèque élevée (> 1500 ml/min) sont dépendantes du QH et verront leur PK modifiée par les pathologies qui s'accompagnent de variations hémodynamiques. Les médicaments à clairance hépatique faible sont sensibles à l'altération de l'activité des enzyme microsomiales.

# Insuffisance hépatique et pharmacocinétique

## Modifications PK (2)

- L'existence d'anastomoses collatérales intra-hépatiques ou portocaves influence l'effet de premier passage et la clairance hépatique conduisant à une forte augmentation de la biodisponibilité, d'autant plus que l'extraction hépatique est élevée.

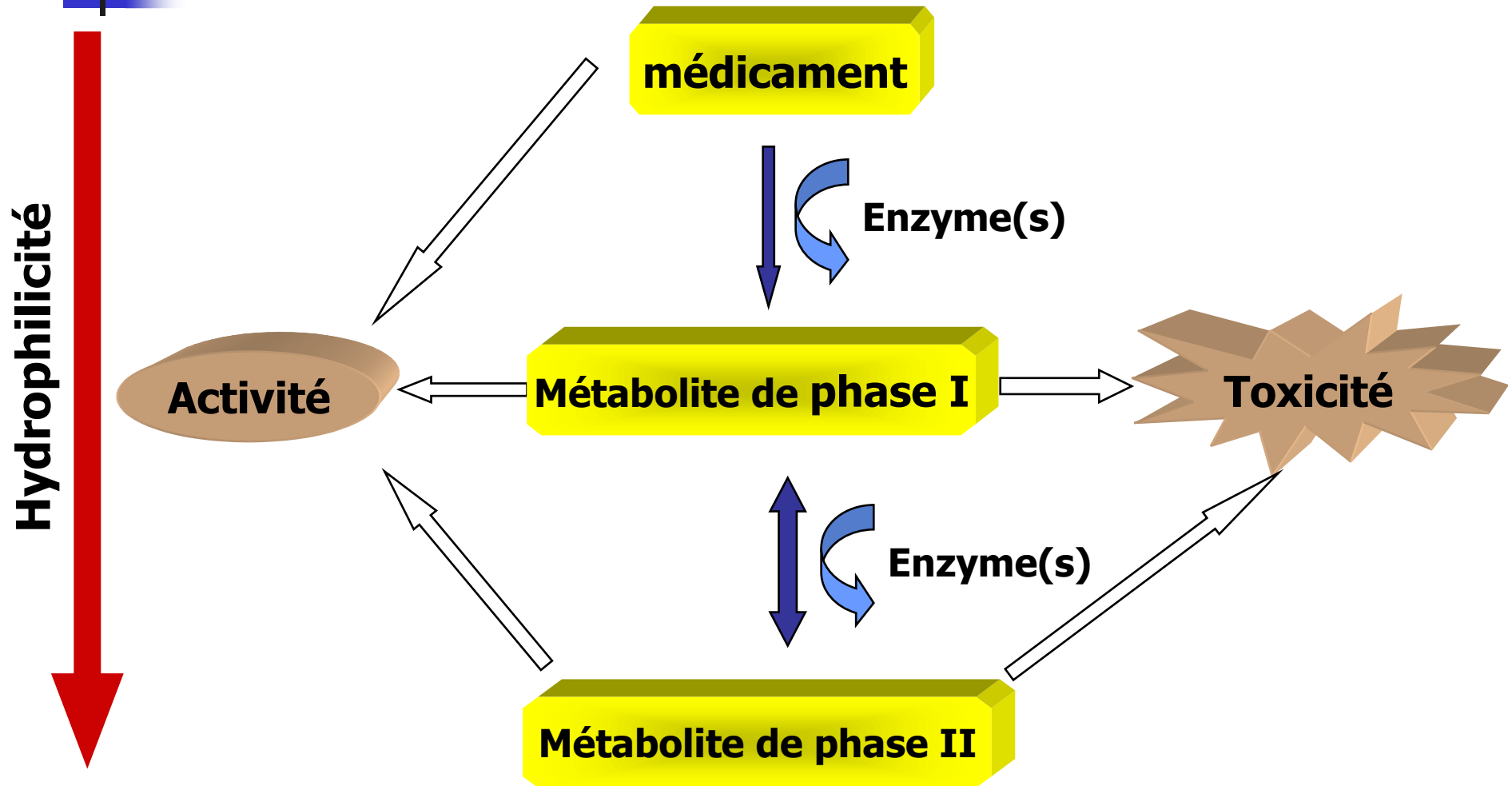
### Résumé des modifications PK attendues chez le cirrhotique

F	C <sub>max</sub>	C <sub>ss</sub>	T <sub>1/2</sub> élimination
↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑	↑↑↑↑



**TOXICITE POTENTIELLEMENT MAJOREE**

# Métabolisme

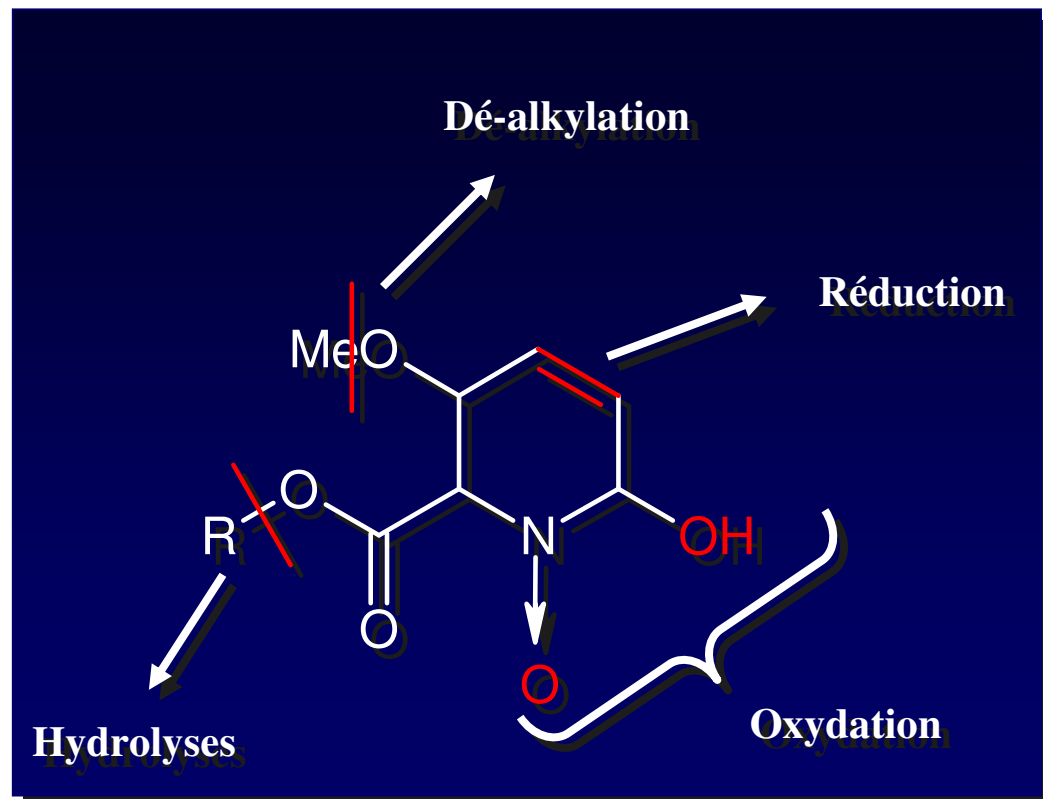


# Métabolisme

## Réactions de Phase I

- Phase I: Modification de la structure de la molécule
  - Oxydation
  - Réduction
  - Dé-alkylation
  - Hydrolyses (estérases)

e.g. enzymes CYP450 - microsomes



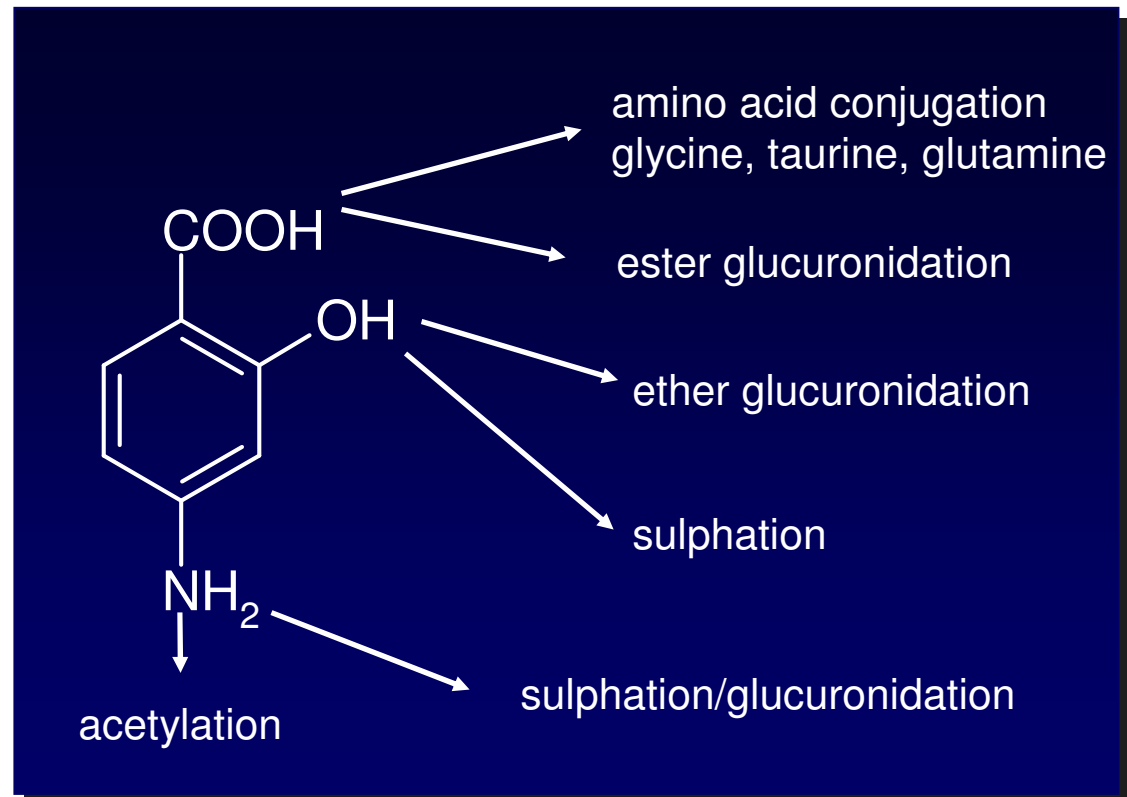
# Métabolisme

## Réactions de Phase II

### ■ Phase II: Ajout de groupements - conjugaison

- Glucuronidation (UGTs)
- Sulphoconjugaison
- Acétylation
- Conjugaison glutathione
- Méthylation

e.g. sulphotransférases - cytosol

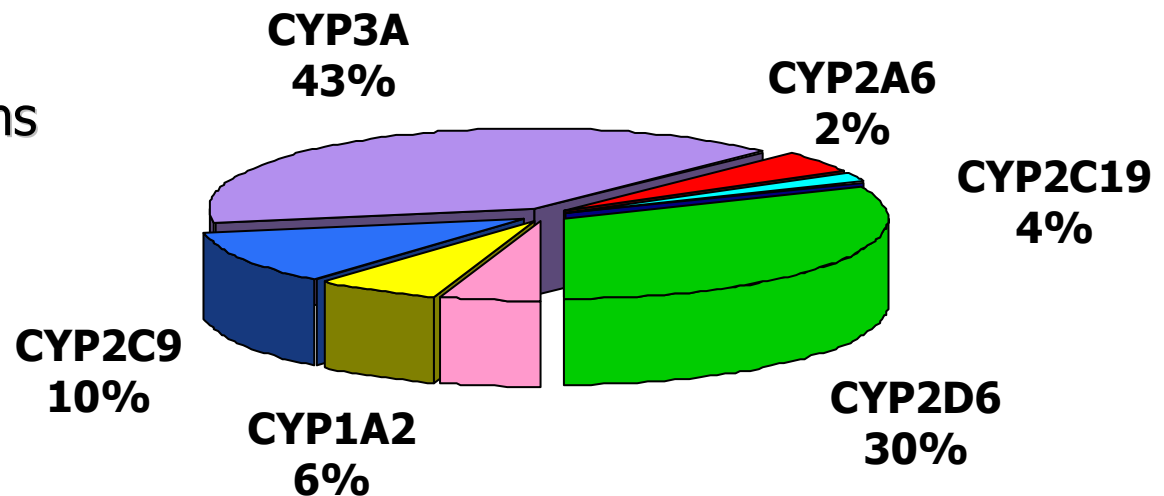


# Métabolisme

## Source de variabilité interindividuelle

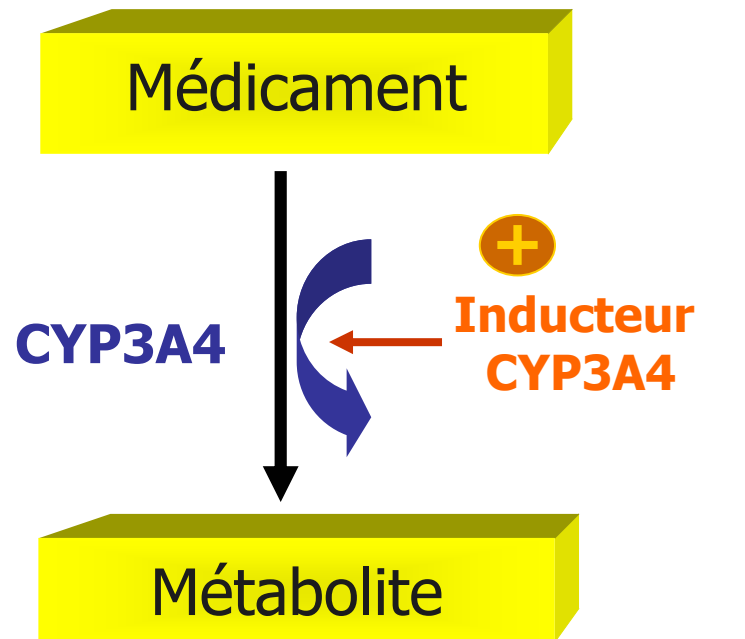
- Métabolisme = enzymes
  - Inhibition, induction, interactions médicamenteuses ...
  - Influence des gènes, environnement
  - Variabilité inter- et intra-individuelle

% CYP 450 impliqués dans  
le métabolisme des  
médicaments



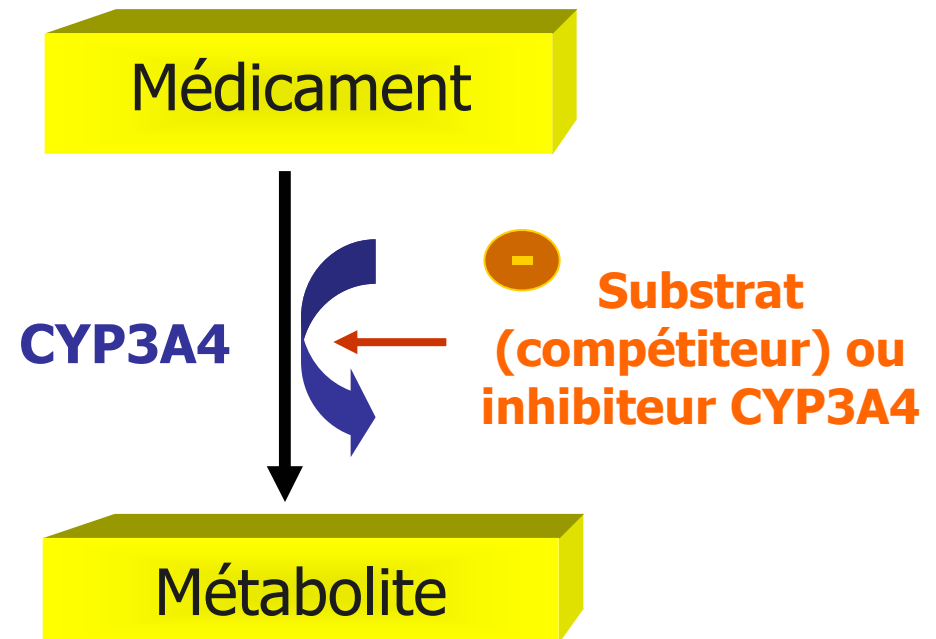
# Métabolisme

## Interaction médicamenteuse



Exposition au médicament ↘  
Exposition au métabolite ↗

**INDUCTION**

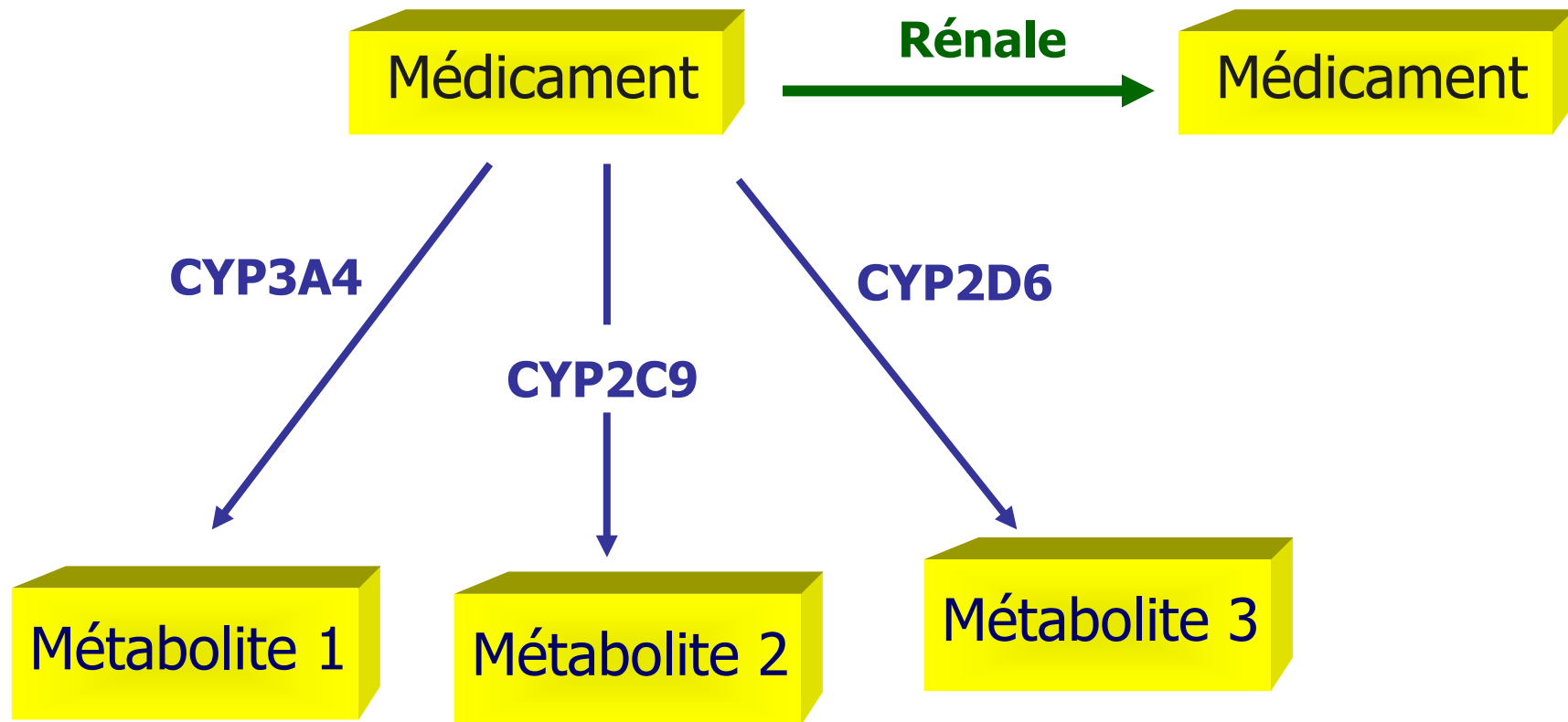


Exposition au médicament ↗  
Exposition au métabolite ↘

**INHIBITION**

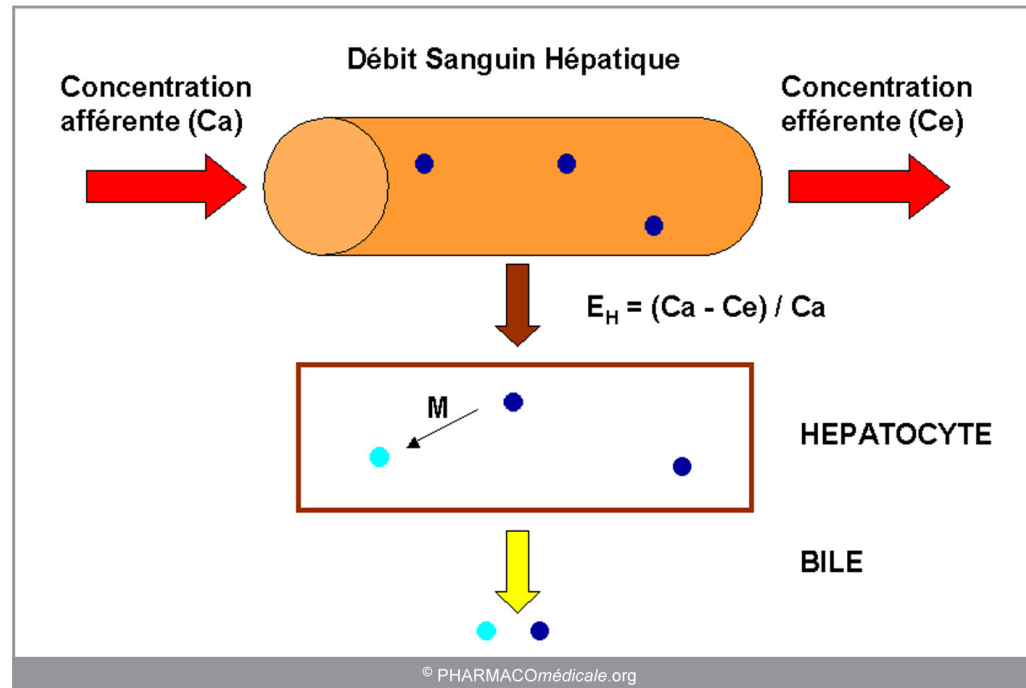
# Métabolisme

## Interaction médicamenteuse



Faible risque d'interaction médicamenteuse

**La clairance hépatique dépend du débit sanguin hépatique (QH), de l'activité enzymatique (CLint = clairance intrinsèque) et de la fraction libre fu**



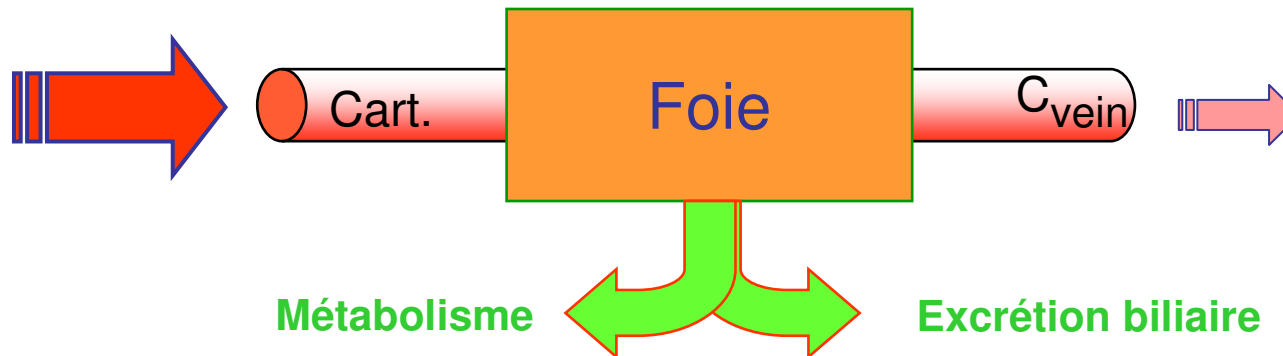
☉ Médicaments pour lesquels  $E > 0,7$  : la clairance hépatique ne dépend que du **débit sanguin hépatique**. Ce dernier est le facteur limitant de l'élimination.

☉ Médicaments pour lesquels  $E < 0,3$  : la clairance hépatique dépend de **la fraction libre** et de la clairance intrinsèque.



# Élimination

## Clairance hépatique



$$\text{Fraction extraite} = \frac{C \text{ entrée} - C \text{ sortie}}{C \text{ entrée}}$$

$$CL = \text{débit} \times Fe$$

S'exprime en volume/unité de temps



# Clairance intrinsèque $Cl_i$

*Capacité des hépatocytes à éliminer un médicament*  
=  
*Activité enzymatique totale*  $\leftrightarrow$  *masse hépatocytaire*

$$Cl_H = Q_H \times E_H = Q_H \times \frac{f_u \times Cl_i}{Q_H + (f_u \times Cl_i)}$$

## Impact de l'atteinte hépatique selon les caractéristiques des médicaments

	E	% de liaison
<b>DEBIT DEPENDANT</b>		
Lidocaïne	0.83	45-80'
Propranolol	0.6-0.8	93
Pethidine (meperidine)	0.60-0.95	60
Pentazocine	0.8	
Propoxyphène	0.95	
Nortriptyline	0.5	95
Morphine	0.5-0.75	35
<b>DEBIT INDEPENDANT ET FIXATION IMPORTANTE</b>		
Phénytoïn	0.03	90
Diazepam	0.03	98
Tolbutamide	0.02	98
Warfarin	0.003	99
Chlorpromazine	0.22	91-99
Clindamycin	0.23	94
Quinidine	0.27	82
Digitoxin	0.005	97
<b>DEBIT INDEPENDANT ET FIXATION FAIBLE</b>		
Theophylline	0.09	59
Hexobarbital	0.16	
Amobarbital	0.03	61
Antipyrine	0.07	10
Chloramphenicol	0.28	60-80
Thiopental	0.28	72
Acetaminophen	0.43	51

**Peu ou pas d'effet**

**Effet important**

**Peu ou pas d'effet**

# RIBAVIRINE

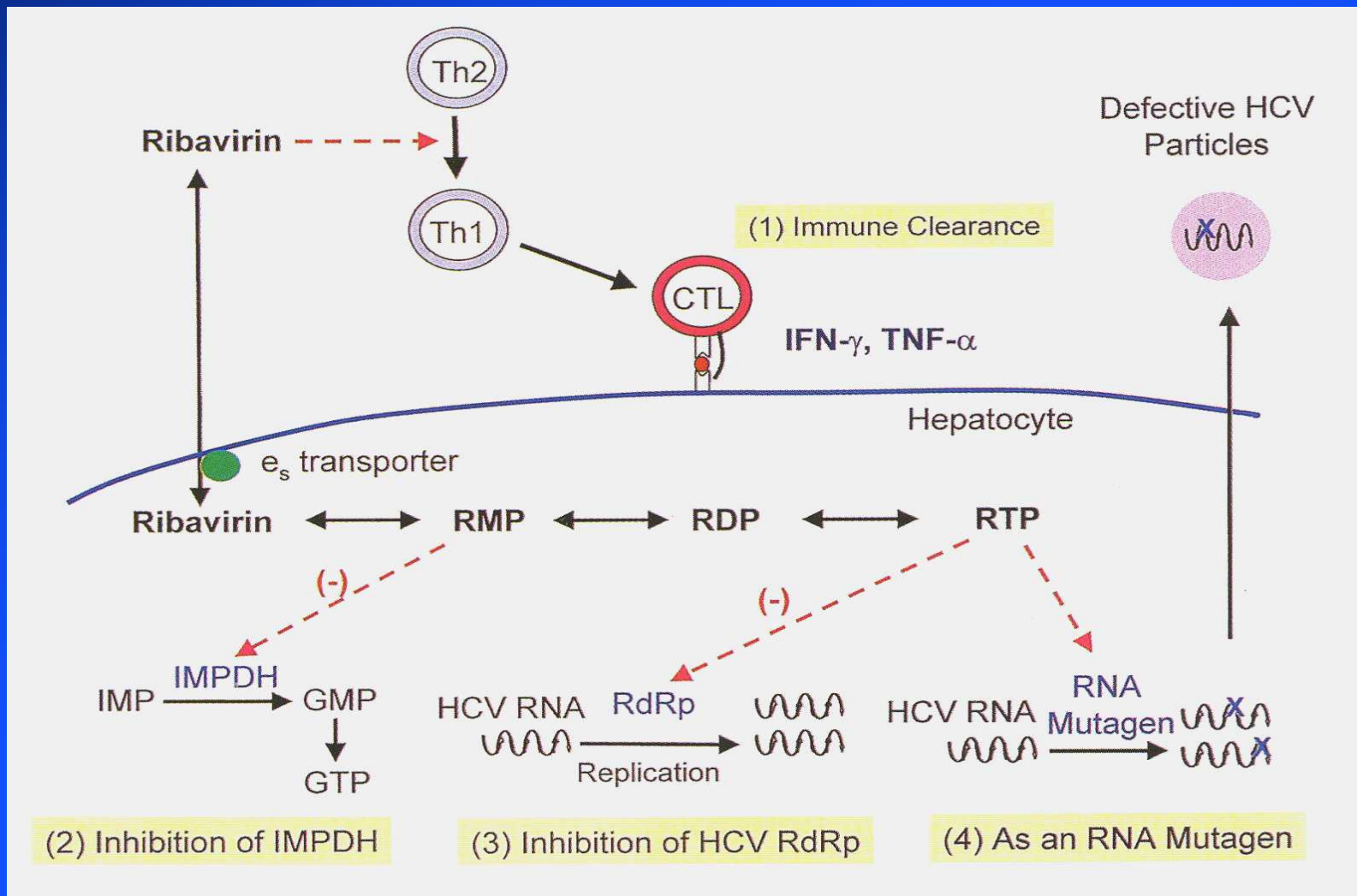
---

- **Analogue nucléosidique de la purine**
- **Forme active: ribavirine triphosphate**
- **Effet anti-viral:**
  - **Réplication virale: faible ( 0,3 Log)**
  - **2 '5 ' OAS en synergie avec l 'interféron**
  - **Inhibition de l 'IMPDH**
  - **Réduction de synthèse de GTP**
  - **Mutations possibles (NS5b)**



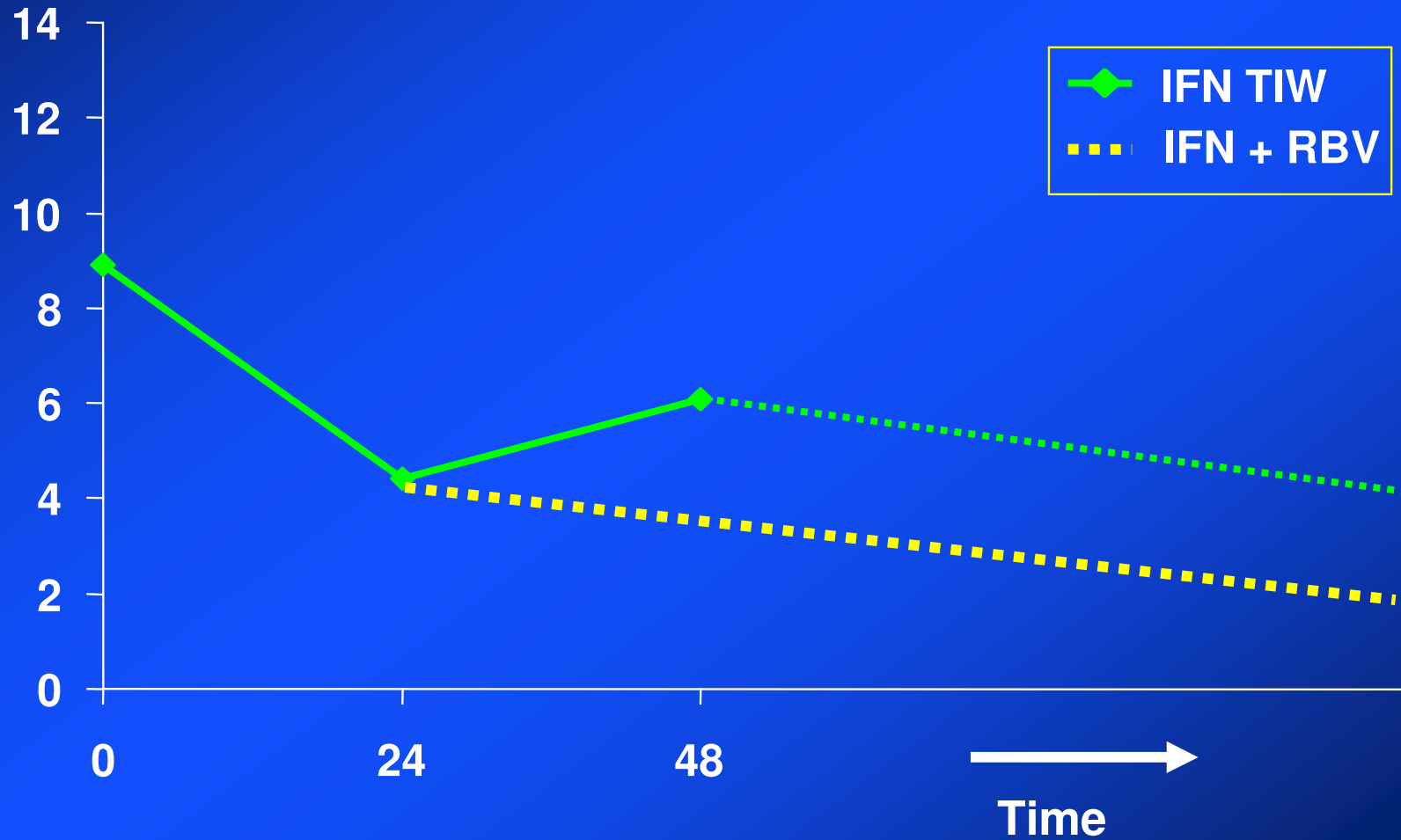
# RIBAVIRINE

## Mecanismes d'action



# HCV Dynamics


## Mono vs. Combination Therapy



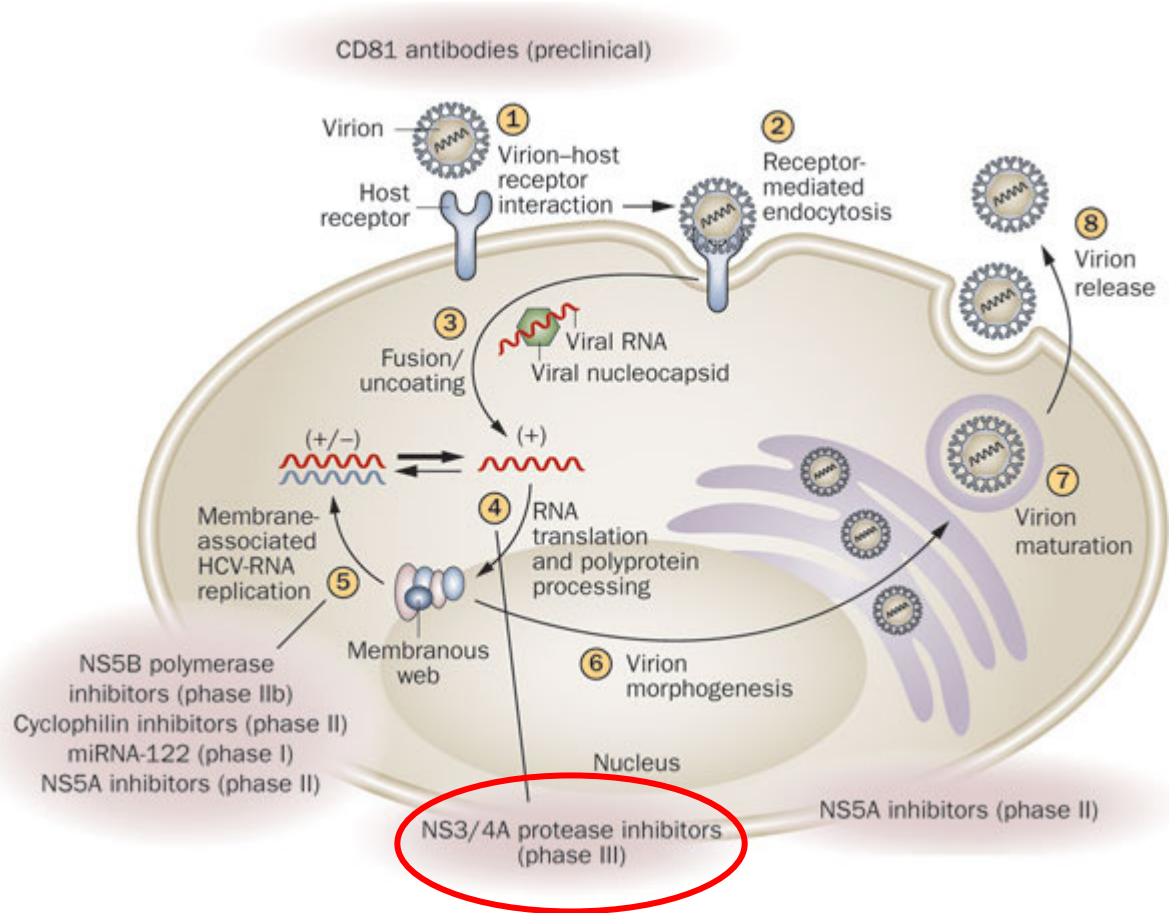
# RIBAVIRINE

## Effets indésirables

---

- Anémie hémolytique
  - Tératogénicité
  - Toux et dyspnee
  - Rash et prurit
  - Insomnie
  - Anorexie
- 
- Arret  $\approx$  10 - 20 %
  - Réduction de dose  $\approx$  7 - 9 %
  - Contraception
  - Contre-indications

# Nouvelles cibles du traitement antiviral

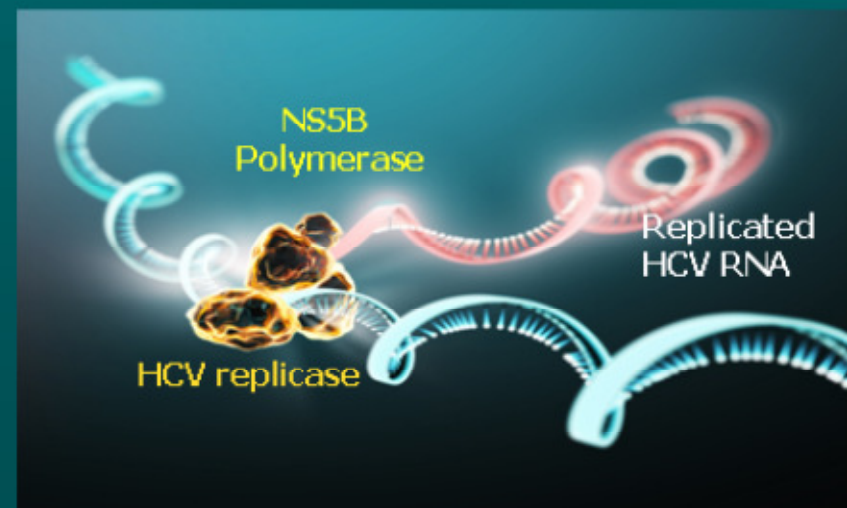
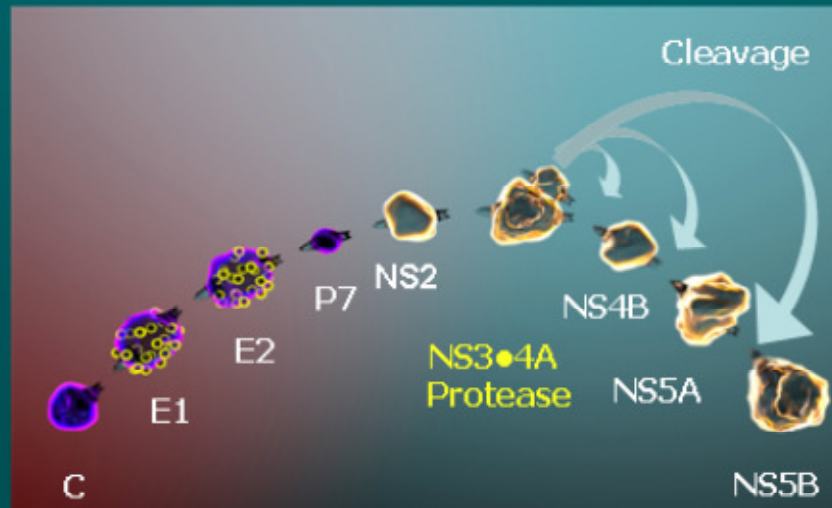
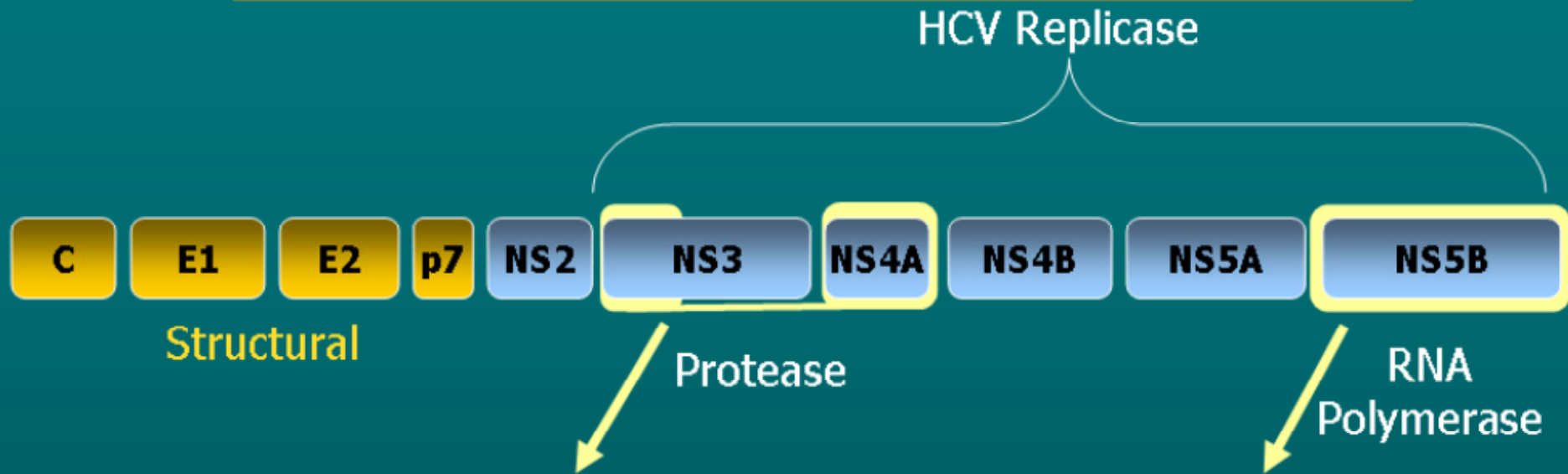


1. Liaison HCV (**inhibition par les anticorps anti-CD81**)
2. Entrée du récepteur par endocytose
3. Fusion de l'enveloppe virale et de la membrane plasmique permettant la libération de l'ARN viral
4. Translocation de l'ARN viral dans le réticulum endoplasmique (**inhibé par les inhibiteurs de protéase**)
5. Complexe de réplication : ARN viral + facteurs de l'hôte (**inhibé par les inhibiteurs de la polymérase NS5B**)
6. Morphogénèse des virions
7. Maturation des virions
8. Libération des virions par sécrétion

**Le mécanisme d'action des inhibiteurs NS5A n'est pas connu.**



# HCV Enzymes Provide Good Targets For Drug Development



# Prise en charge du VIH et du VHC : des similitudes...

## VIH

- Très forte charge virale
- Résistance primaire étendue
- Résistance acquise étendue
- Dangers des monothérapies séquentielles
- Thérapies multi-drogues

## VHC

- Très forte charge virale
- Résistance primaire étendue
- Résistance acquise étendue
- Dangers des monothérapies séquentielles
- Thérapies multi-drogues

... et des différences...

**VIH**

**VHC**

- Non guérissable
- Uniformément fatal
-

ERROR: stackunderflow  
OFFENDING COMMAND: ~  
STACK: