



Pharmacologie

La clairance hépatique

Date : 02/04/2019
 Heure : 2
 Prof. : Bousquet-Mélou

T : MAZOUFFRE - DEMOOR
 C : DARTUS - DESCHILDRE - ZUNIC

Table des matières

Introduction.....1

I. L'excrétion biliaire1

 A. Le cycle entéro-hépatique.....2

 B. Mécanismes physiologiques3

II. La clairance métabolique 3

 A. Modèle in vitro de clairance hépatique.....3

 B. Modèle in vivo de clairance hépatique.....4

 C. Influence des déterminants biologiques5

III. Clairance hépatique et biodisponibilité par voie orale 7

Conclusion 7

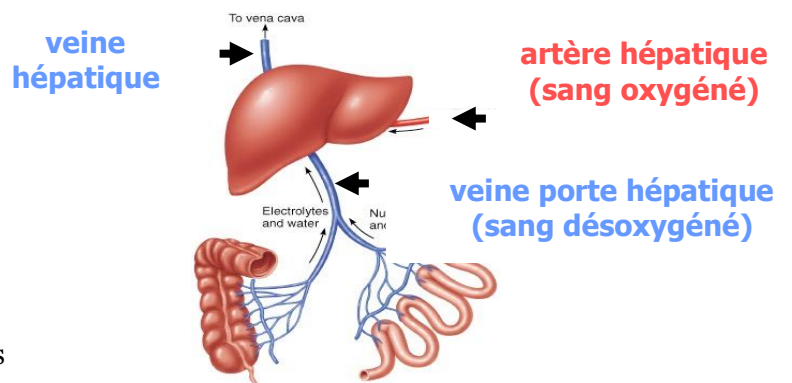
Introduction

Il existe **deux modalités d'irrigation du foie :**

- par **l'artère hépatique**
- par la **veine porte hépatique** (qui est une veine splanchnique irriguant également les intestins).

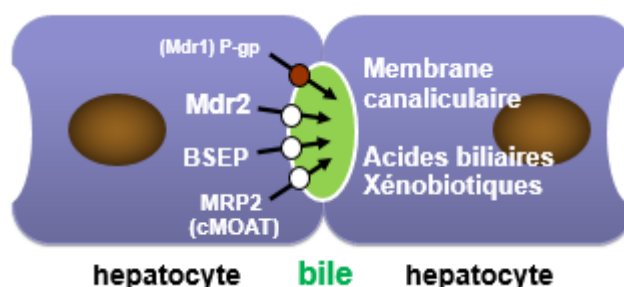
La composition du sang au niveau du foie est de 20 % de sang artériel et 80% de sang veineux. Il sort par la veine hépatique puis va dans la veine cave.

Il existe deux modalités d'élimination dans le foie : **la bile et la métabolisation.**



I. L'excrétion biliaire

Les hépatocytes forment des canicules biliaires dans lesquels les molécules pénètrent grâce à différents transporteurs.



A. Le cycle entéro-hépatique

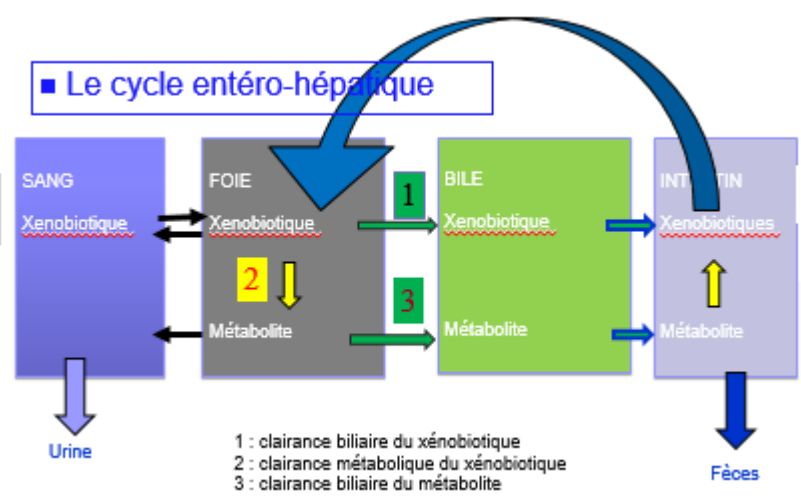
Il y a différents moyens d'éliminations :

- Un Xénobiotique peut partir dans le sang ou traverser le foie et ensuite peut être **éliminé dans la bile** (1) et se retrouver dans l'intestin.
- Il peut aussi être métabolisé dans le foie puis quitter l'hépatocyte par la voie sanguine et être éliminé **dans les urines** (2). Mais le métabolite peut aussi être sécrété dans la bile.

1 et 2 : élimination du principe actif.

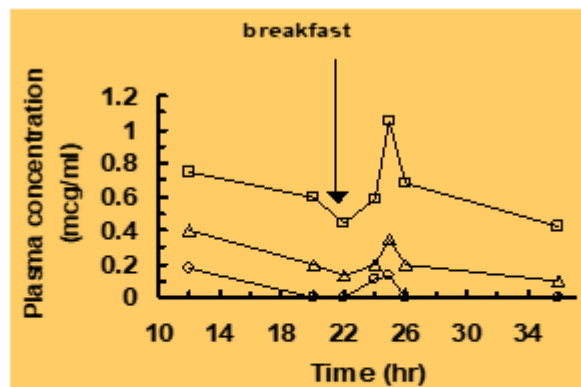
S'il se retrouve dans l'intestin, le xénobiotique peut être absorbé à nouveau : **cycle entéro-hépatique**. Il se retrouve alors à nouveau dans le foie.

Le métabolite, lorsqu'il est conjugué, peut être retransformé en xénobiotique : déconjugaison du métabolite par des enzymes produites par la flore bactérienne du TD.



Drugs	Substances sécrétées et ré-absorbées
Céfopérazone	Inconnue
Œstradiol	Conjugués (sulfo, glucurono)
Acide valproïque	Glucuronide
Spirolactone	Métabolite
Imipramine	Glucuronide
Chloramphenicol	Glucuronide
Digitoxine	Conjugués (sulfo, glucurono)

De nombreuses molécules sont sécrétées puis réabsorbées. Généralement, les métabolites sont conjugués sous forme de sulfate ou de glucuronide car les transporteurs biliaires sont adaptés à leur prise en charge.



Sulindac et ses métabolites avant et après la prise du petit déjeuner.
Sulindac (cercles) sulfone (carrés) et sulfide (triangles).
Noter un rebond des concentrations après le petit déjeuner
Dobrinska MA. *J Clin Pharmacol* 29:577, 1989.

Illustration des effets d'un cycle entéro-hépatique :

On donne du sulindac et on suit les métabolites de la veille au soir chez un chien. On observe un pic de concentration plasmatique après le repas le lendemain matin. Cela s'explique par le fait que pendant la nuit, la vésicule biliaire se remplit et accumule de la bile qui contient une certaine quantité de la substance administrée. Lors du petit-déjeuner, la vésicule biliaire se contracte (c'est ce qu'on appelle la chasse biliaire) et sécrète tout son contenu dans le duodénum, une grande partie de la molécule est réabsorbée et se retourne dans le sang : voir les rebonds de concentration sur le graphique.

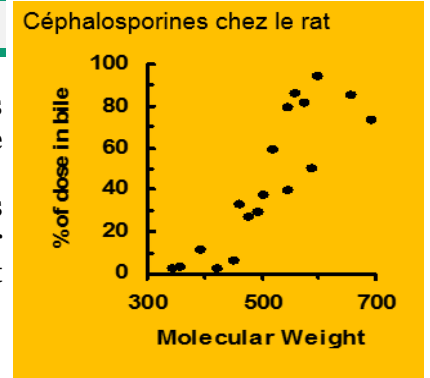
Rq : Les espèces qui n'ont pas de vésicule biliaire ont un flux continu de bile dans le duodénum et le cycle entéro-hépatique s'il existe ne produira pas de rebond des concentrations sanguines.

B. Mécanismes physiologiques

L'excrétion biliaire se fait par des **transporteurs**. Les molécules doivent être **polaires** et doivent avoir un poids moléculaire (PM) assez élevé (>35 kDa).

Le pourcentage retrouvé dans la bile est proportionnel à la taille des molécules (cf. graphique ci-contre). Certaines molécules sont polarisées par conjugaison avec l'acide glucuronique ce qui augmente leur PM et leur permet d'être sécrétées.

Selon les espèces, l'efficacité d'excrétion biliaire varie :



■ Différences entre espèces

■ Bonne

- Rat
- Chien
- Poulet

■ Modérée

- Chat (problème de synthèse des glucuronides)
- Chèvre

■ Faible

- Homme
- Singe Rhesus
- Cochon d'inde (Guinea pig)
- Lapin
- Cheval

Exemple:

Chloramphénicol glucuronide

Rat	80%
Dog	60%

Man	3%
Rhesus	15%

II. La clairance métabolique

La **clairance biliaire** dépend du débit biliaire et du rapport des concentrations de la molécule dans la bile et dans le plasma :

$$Cl_{\text{biliaire}} = \text{Débit}_{\text{biliaire}} \times \frac{C_{\text{bile}}}{C_{\text{plasma}}}$$

ATTENTION CETTE PARTIE VIENT A LA FIN DU I.

Le débit de bile est très faible : moins de 1mL/min chez l'homme. Le débit biliaire étant relativement constant, c'est **l'amplitude du rapport des concentrations** qui fait l'importance plus ou moins grande de la clairance.

La clairance métabolique est influencée par le débit sanguin hépatique.

A. Modèle *in vitro* de clairance hépatique

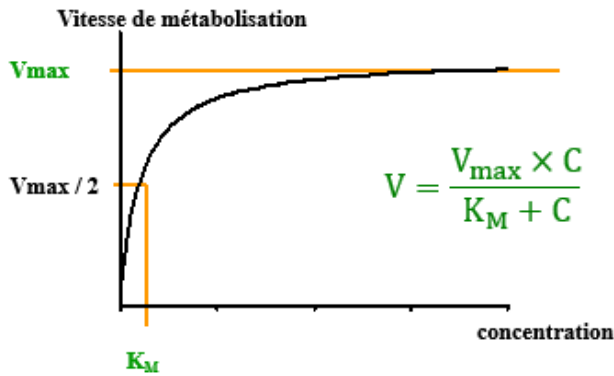
$$Cl_H = \dot{Q}_H \times E_H$$

↑
• débit sanguin hépatique

←

- mécanisme enzymatique (métabolisme)
- débit sanguin hépatique
- liaison aux protéines plasmatiques

On prépare une solution contenant des enzymes du foie à laquelle on ajoute du substrat. On mesure des vitesses de métabolisation par les enzymes par une étude de cinétique enzymatique. Cela permet de calculer la **clairance intrinsèque**, c'est-à-dire la clairance autorisée par les enzymes uniquement. La courbe obtenue est une courbe de type Michaelis-Menten :



V_{max} : relatif à la quantité d'enzymes
K_M : relatif à l'affinité entre l'enzyme et l'analyte

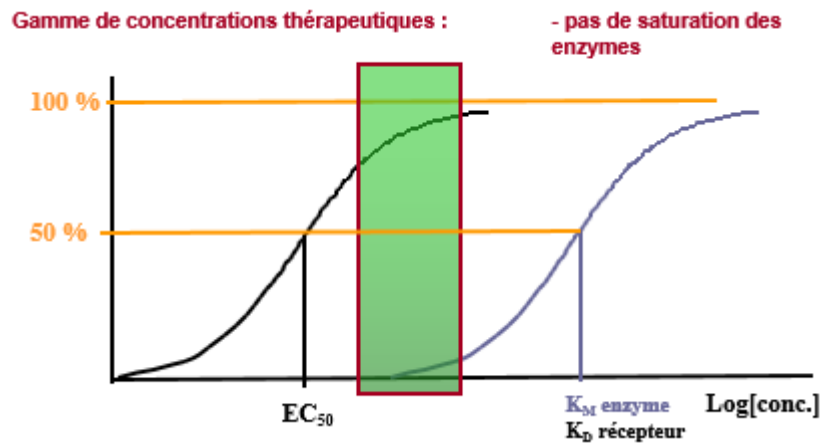
- V_{max} est la vitesse de métabolisation maximale
- K_M est la concentration pour laquelle 1/2 de V_{max} est atteint.
- V décrit la vitesse d'un processus, donc V = clairance intrinsèque × concentration, où clairance intrinsèque = V_{max} / (K_M + C)

⇒ D'où $V = (V_{max} * C) / (K_M + C)$

La clairance n'est pas constante car elle dépend de C qui n'est pas constante.

Graphiquement, la **clairance représente la pente de la tangente**. Et il existe un endroit, quand les concentrations sont très petites devant K_M, où la clairance est constante.

Il y a des conséquences pour les médicaments passant par des récepteurs. En effet, la stimulation de ces récepteurs entraîne une **amplification de l'effet**. Pour une molécule ayant la même affinité pour le récepteur que pour l'enzyme, l'amplification se traduit par un décalage vers la gauche de la courbe concentration-effet, comme sur le graphique suivant :



Les effets se déclenchent donc pour des concentrations plus faibles quand il y a amplification par un récepteur.

On constate que la **gamme de concentrations thérapeutiques** est située dans une zone de concentrations petites devant K_M. Dans ce cas, la clairance peut être considérée comme étant **constante** pour ces les médicaments.

B. Modèle *in vivo* de clairance hépatique

In vivo, les enzymes ne sont pas les seules qui interviennent dans le processus de clairance hépatique. Il faut aussi prendre en compte les facteurs d'approvisionnement des enzymes en principe actif qui sont contrôlés par le **débit sanguin** qui irrigue l'organe et les **protéines plasmatiques** transportant le principe actif :

$$Cl_H = \dot{Q}_H \times E_H \quad \text{avec :} \quad E_H = \frac{f_u \times Cl_{int}}{\dot{Q}_H + f_u \times Cl_{int}}$$

On classe les médicaments en deux groupes selon leur niveau d'extraction par le foie :

➤ **Extraction hépatique faible** : $f_u \times Cl_{int} \ll \dot{Q}_H$

Donc dans l'expression précédente de E_H, le terme $f_u \times Cl_{int}$ est négligeable devant \dot{Q}_H . On peut alors simplifier l'expression :

$$Cl_H = \dot{Q}_H \times \frac{f_u \times Cl_{int}}{\dot{Q}_H + (f_u \times Cl_{int})} \approx f_u \times Cl_{int}$$

➤ **Extraction hépatique forte** : $f_u \times Cl_{int} \gg Q_H$.

Donc dans l'expression précédente de E_H , le terme Q_H est négligeable devant $f_u \times Cl_{int}$. L'expression se simplifie :

$$Cl_H = \dot{Q}_H \times \frac{f_u \times Cl_{int}}{(\dot{Q}_H) + f_u \times Cl_{int}} \approx \dot{Q}_H$$

Dans les deux cas, la simplification de l'expression nous ramène à considérer que la valeur de Cl_H est égale à la valeur de son **facteur limitant**.

Les médicaments avec le plus de **variations interindividuelles de la clairance** sont ceux à **extraction faible** car les variations de capacité enzymatique influenceront directement sur la clairance. Ces variations peuvent avoir des origines génétiques, découler de voies enzymatiques plus ou moins rapides, des hormones, de l'alimentation, de la prise de substance, etc... Au sein d'un même individu les capacités enzymatiques varient au cours du temps.

Exemple de médicaments selon leur classification :

E_H Faible (<0.3)

Antipyrine
Diazepam
Phénylbutazone
Théophylline
Tolbutamide
Warfarine

E_H Fort (>0.7)

Lidocaine
Mépéridine
Propoxyphène
Propranolol
Vérapamil

En pratique, pour les médicaments à extraction hépatique faible, la prise concomitante d'inducteurs enzymatiques peut augmenter la clairance

E_H Intermédiaire

Quinidine

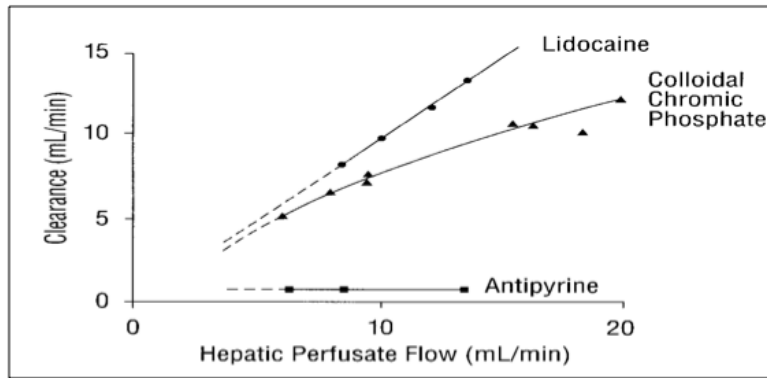
C. Influence des déterminants biologiques

La clairance hépatique d'un médicament est donc susceptible de varier selon 3 facteurs : **le débit sanguin hépatique, les capacités enzymatiques et la liaison aux protéines plasmatiques**. Selon le type d'extraction associée au médicament, l'impact de chacun de ces trois paramètres est variable.

Pour le **débit sanguin** :

- Si **l'extraction est forte**, ses variations n'auront pas d'impact sur la valeur de E_h , mais feront (d'après la formule de la clairance hépatique) tout de même varier la clairance hépatique, et ce dans le même sens que ses variations (exemple : la lidocaine).
- Si **l'extraction est faible**, alors les variations du débit sanguin feront varier E_h dans un sens de variation opposé, mais ces variations n'auront pas d'impact sur la clairance dont la formule ne dépend alors plus du débit (exemple : l'antipyrine).

	E_H	Q_h	E_H	Cl_H
$E > 0.7$		↕	↔	↕
$E < 0.3$		↕	↕	↔



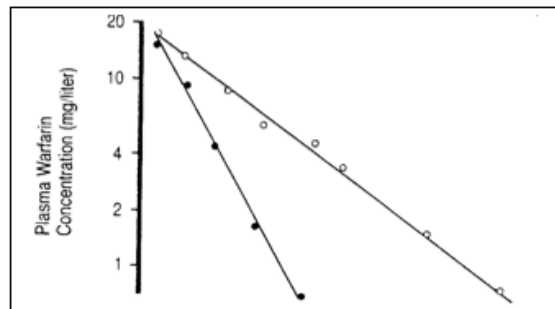
Concernant les **capacités enzymatiques**, on applique le même raisonnement :

- Si l'**extraction est forte**, les variations de clairance intrinsèque n'auront aucun impact sur la clairance hépatique puisque cette dernière ne dépend alors que de la valeur du débit.
- Si l'**extraction est faible**, alors les variations de la clairance intrinsèque entraîneront des variations semblables de E_h et de la clairance hépatique.

	E_H	Cl_{int}	E_H	Cl_H
$E > 0.7$		↕	↔	↔
$E < 0.3$		↕	↕	↕

Dans le graphique ci-dessous, on a comparé la cinétique enzymatique au sein du foie de la warfarine avant et après l'ajout d'un **inducteur enzymatique**, la rifampine. On voit que la présence de la rifampine accroît la métabolisation de la warfarine comparativement au témoin.

Cinétique de la warfarine avant (points blancs) et après (points noirs) traitement à la rifampine.
O'Reilly RA. Interaction of sodium warfarin and rifampin.
Ann Intern Med 81:337-40, 1974.

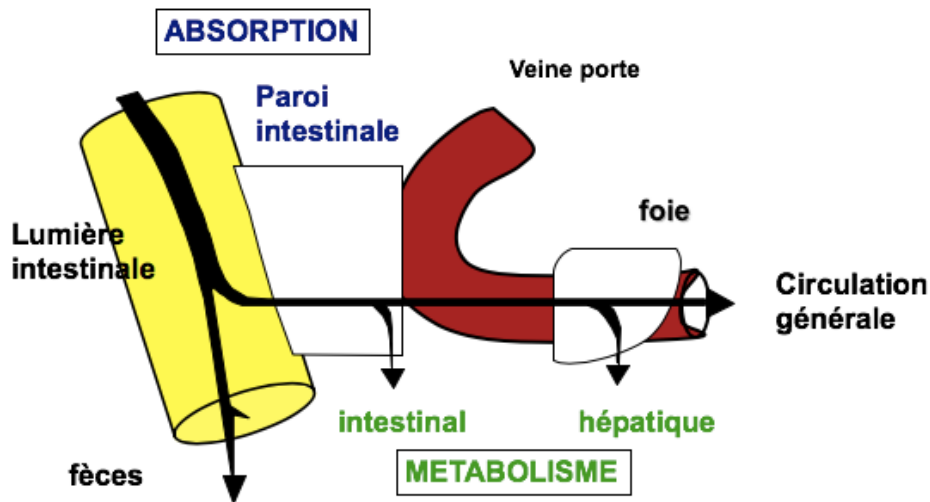


Enfin, pour la **liaison aux protéines plasmatiques**, on regarde l'influence de la fraction libre sur la valeur de la clairance hépatique et de E_h .

- Si l'**extraction est forte**, la clairance ne dépend que du débit et E_h vaut 1 donc les variations de f_u n'ont aucune conséquence sur E_h et sur Cl_H .
- Si l'**extraction est faible**, l'impact est le mêmes que pour les variations de la clairance intrinsèque.

	E_H	f_u	E_H	Cl_H
$E > 0.7$		↕	↔	↔
$E < 0.3$		↕	↕	↕

III. Clairance hépatique et biodisponibilité par voie orale



Avant de passer dans la circulation sanguine, un **médicament administré par voie orale** doit passer plusieurs barrières : il doit d'abord être **absorbé** en passant dans la lumière intestinale, puis **échapper au moins partiellement aux transformations métaboliques** des entérocytes et enfin **éviter l'extraction hépatique** que nous venons d'étudier. La **biodisponibilité** d'une substance active administrée par voie orale va donc dépendre du **passage de ces différentes barrières**.

On définit ainsi la **fraction de substance active administrée par voie orale biodisponible**.

$$F_{\text{orale}} = f_{\text{abs}} \times F_{\text{intestinal}} \times F_{\text{H}}$$

On a : f_{abs} la fraction absorbée, $F_{\text{intestinal}}$ la fraction ayant échappé au métabolisme intestinal et F_{H} la fraction ayant échappé au métabolisme hépatique.

$$F_{\text{orale,max}} = 1 \times 1 \times F_{\text{H}}$$

$$F_{\text{orale,max}} = 1 - E_{\text{H}}$$

En considérant uniquement l'étape hépatique (c'est à dire en supposant les valeurs de f_{abs} et $F_{\text{intestinal}}$ maximales), on définit $F_{\text{orale,max}}$ c'est-à-dire la fraction que le foie laissera passer :

$$F_{\text{orale,max}} = 1 - \frac{f_u \times Cl_{\text{int}}}{Q_{\text{H}} + f_u \times Cl_{\text{int}}}$$

$$F_{\text{orale,max}} = \frac{Q_{\text{H}}}{Q_{\text{H}} + f_u \times Cl_{\text{int}}}$$

- Lorsque **l'extraction (E_{H}) est forte**, la **biodisponibilité ($1-E_{\text{H}}$) est faible**, elle dépend de Q_{h} , f_u et Cl_{int} . La **variabilité interindividuelle** de la biodisponibilité sera alors **forte**.
- À l'inverse, lorsque **l'extraction (E_{H}) est faible**, la **biodisponibilité ($1-E_{\text{H}}$) est forte** (quasiment égale à 1) et ne dépend pas de Q_{h} , f_u et de Cl_{int} . Il y a donc **peu de variabilité interindividuelle** associée à cette biodisponibilité.

Conclusion

La clairance hépatique est utilisée dans divers domaines tels que : la classification des médicaments, où elle permet alors l'interprétation des phénomènes d'induction ou d'inhibition enzymatique, ou encore pour prévoir la biodisponibilité d'un médicament par voie orale ou enfin pour prévoir la variabilité interindividuelle de l'exposition interne à des médicaments.