

Physiologie de l'absorption des antibiotiques

Pr Vincent Jullien

Université Paris 13 – UFR SMBH

© RICAI 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

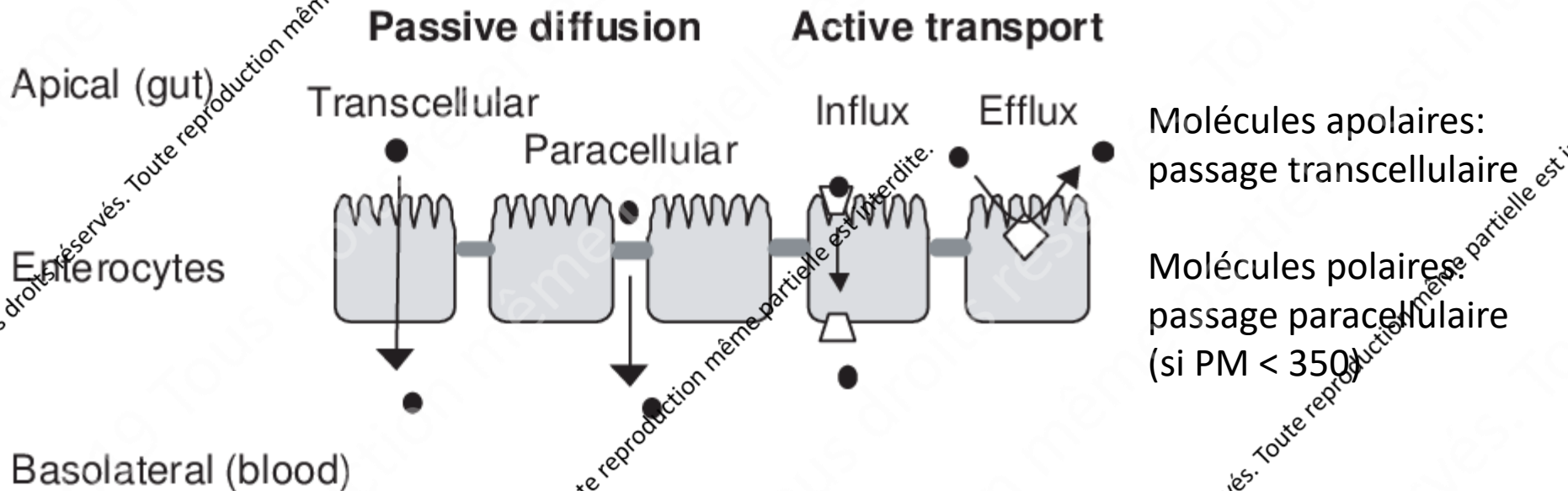
© RICAI 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Absorption des médicaments: Notions générales

© RICAI 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

1^{ère} étape de l'absorption = passage au travers de la membrane cellulaire des entérocytes



Diffusion passive → Loi de Fick: $dQ/dt = (D \cdot S \cdot \Delta C)/e$

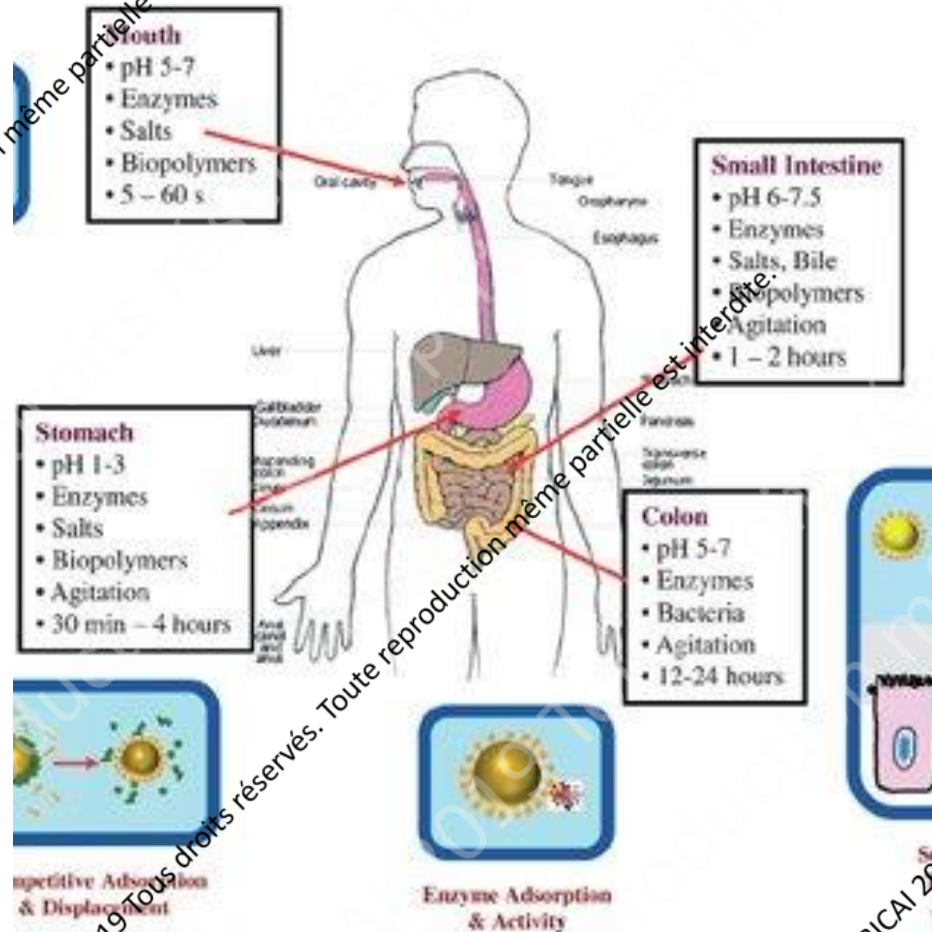
D: coefficient de perméabilité, dépend des caractéristiques physicochimiques de la molécule (poids moléculaire, logP, pKa)

S: surface d'échange

ΔC : gradient de concentration (impact du débit sanguin)

e: épaisseur de la membrane cellulaire

Les sites de l'absorption



	Surface d'échange	Débit sanguin
Estomac	1 m ²	250 ml/min
Intestin grêle	200 m ²	1L/min

Importance du pH gastrique

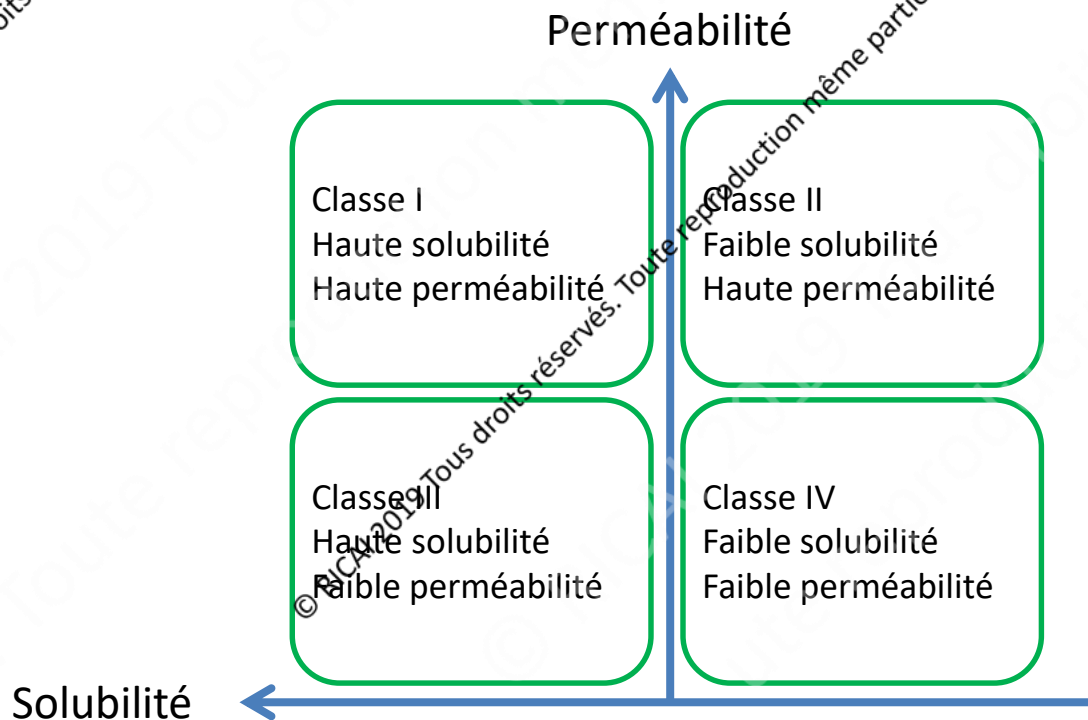
- molécules de type bases faibles faiblement solubles dans le TGI et à perméabilité élevée
- $\downarrow \text{pH} = \uparrow \text{solubilité} = \uparrow \text{absorption}$
- Exemple: itraconazole, ketoconazole, posaconazole

Influence du repas sur l'absorption

Effet du repas	Mécanisme	Exemples
Retard d'absorption ou pas d'effet	Retard de la vidange gastrique	Molécules à fortes solubilité et perméabilité, rapidement absorbées Absorption indépendante du pH et du site
↓ absorption	<ul style="list-style-type: none"> - Retard vidange gastrique + Molécule instable dans le milieu gastrique - Formation de complexes insolubles avec des composés issus de la nourriture - ↑ viscosité milieu gastrique = barrière à l'absorption 	<ul style="list-style-type: none"> - Molécule instable en milieu acide (didanosine) - Tetracyclines, ciprofloxacine, norfloxacine - Molécules à faible perméabilité, absorption préférentielle sur la partie haute de l'intestin grêle
↑ absorption	↑ solubilité grâce teneur en lipides, sels biliaires, ↑ volume fluide gastrique	Molécules à faible solubilité: azolés, griséofulvine, cyclosporine

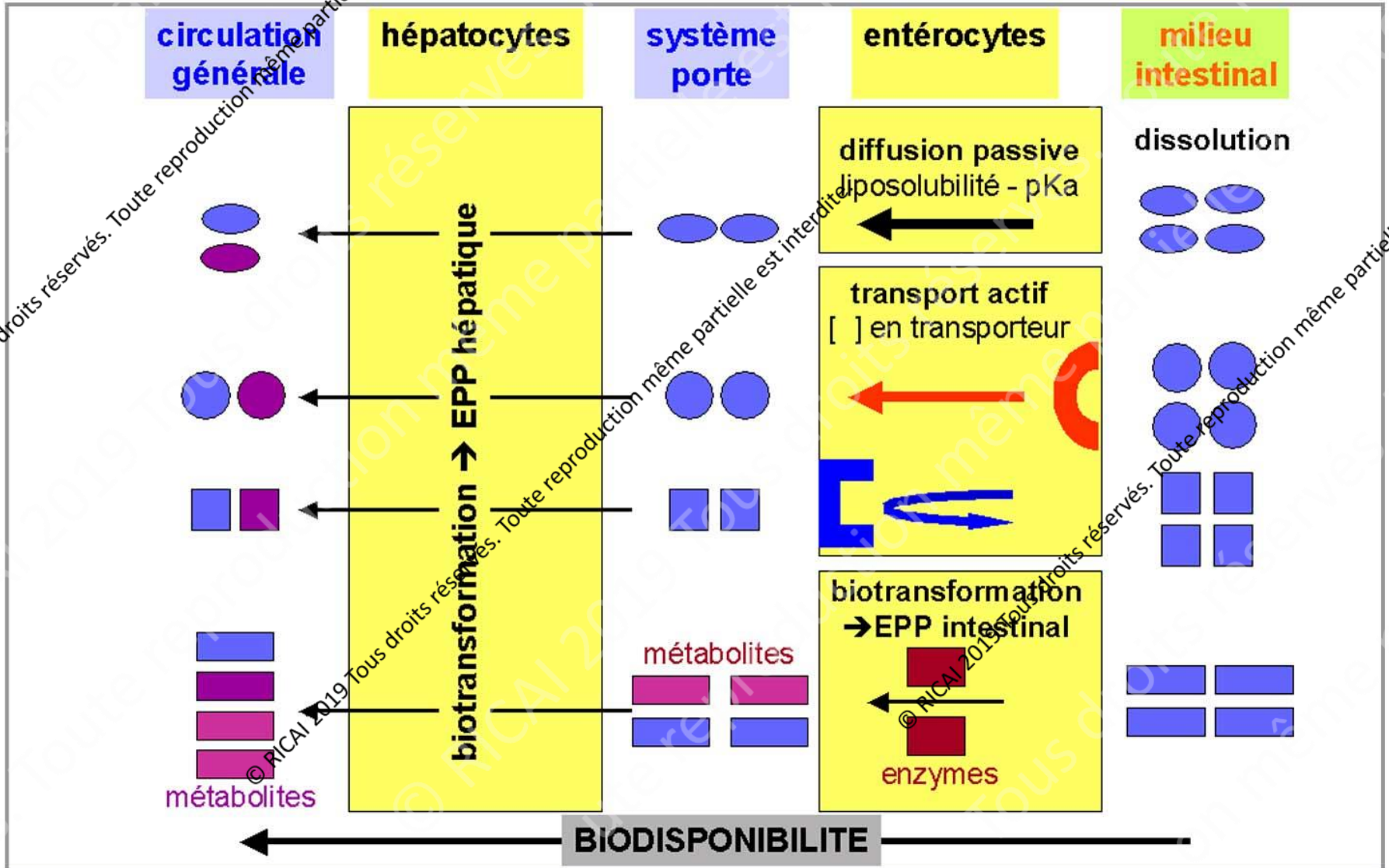
Biopharmaceutics Classification System (BCS)

- Classe les molécules selon leur solubilité et leur perméabilité
- Solubilité élevée si le rapport Dose/Solubilité < 250 ml
- Perméabilité = capacité à être absorbée = biodispo > 90 %



Classe I: étude de bioéquivalence pas forcément obligatoire pour la FDA dans le cas formes à libération immédiates

Absorption et biodisponibilité



© RICA 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICA 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Absorption des médicaments: cas des antibiotiques

© RICAI 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

© RICAI 2019 Tous droits réservés. Toute reproduction même partielle est interdite.

Antibiotiques à faible biodisponibilité car faible perméabilité intestinale

Molécule	LogP	pKa	PM
Amikacine	-3,2	10	585
Gentamicine	-3,1	10,2	478
Streptomycine	-6,4	11	581
Cefamandole	0,5	3,3	462
Cefazoline	0,6	3	454
Cefotaxime	-0,5	3,2	455
Céfuroxime	-0,2	3.15	424
Vancomycine	-3,1	3 - 10	1449

ATB administrés po: Paramètres physicochimiques

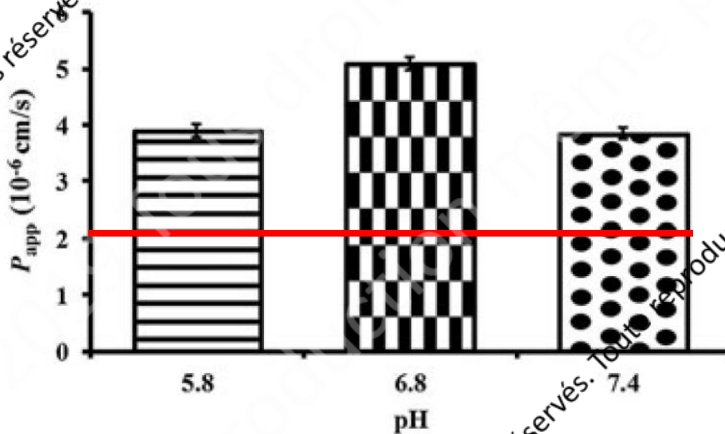
Molécule	LogP	pKa	Biodisponibilité (%)
Cefixime	0.25	3	40-50
Amoxicilline	0.8	3.2 – 11.7	70
Céfuroxime axetil	0.9		40-50
Ciprofloxacine	0.3	5.8 – 8.7	70-80
Levofloxacine	2.1	5.6	99
Clindamycine	2.2	7.6	90
Rifampicine	2.7	1.7 – 7.9	90-95
Azithromycine	3.0	8.5	40
Clarithromycine	3.2	8.38	50% (50% métabolisé par effet de 1 ^{er} passage hépatique)
Telithromycine	4.2	7.6	60 %

Solubilité de la rifampicine

- Solubilité:
 - 100 mg/ml à pH = 2
 - 4 mg/ml à pH = 5.3
 - 2.8 mg/ml à pH = 7.5
- Pour une posologie de 600 mg:
 - Concentration dans l'estomac = $600/250 = 2.4$ mg/ml
 - Concentration dans les fluides intestinaux = $600/1000 = 0.6$ mg/ml

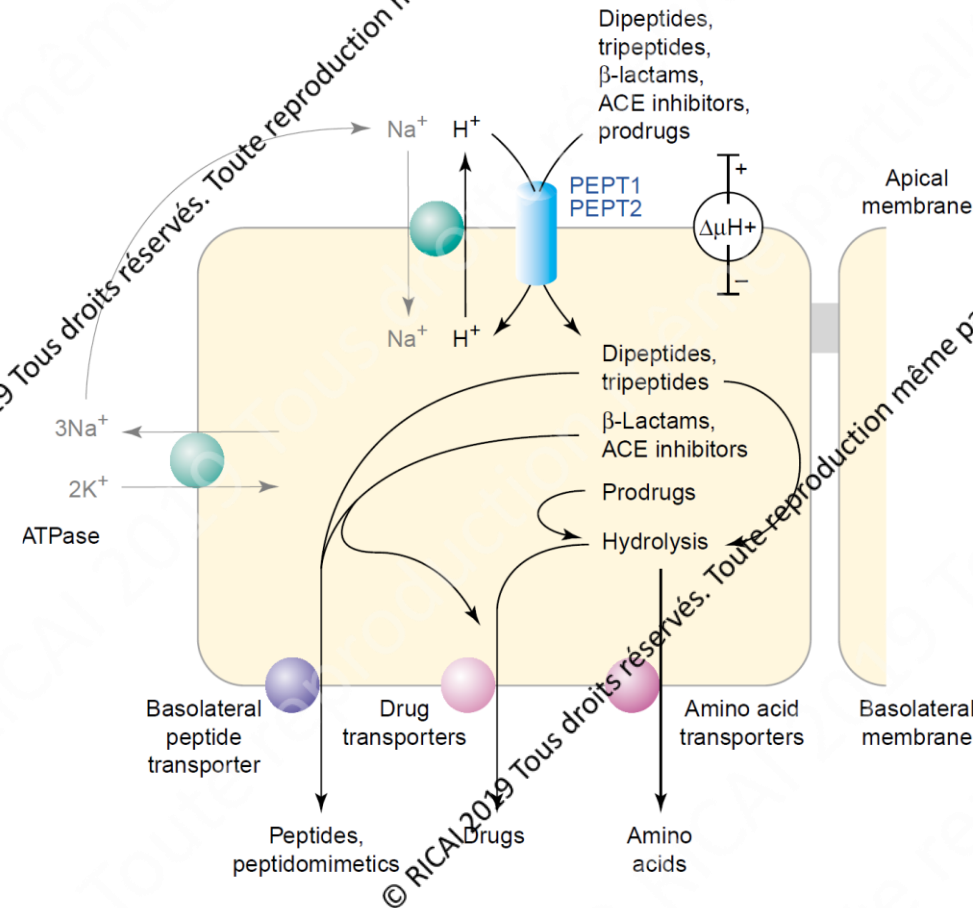
Perméabilité de la rifampicine

- Sur modèle Caco-2



Perméabilité élevée si $P_{app} > 2 \times 10^{-6}$ →
associée à une biodisponibilité $\geq 90\%$

B-lactamines: rôle des transporteurs de peptides



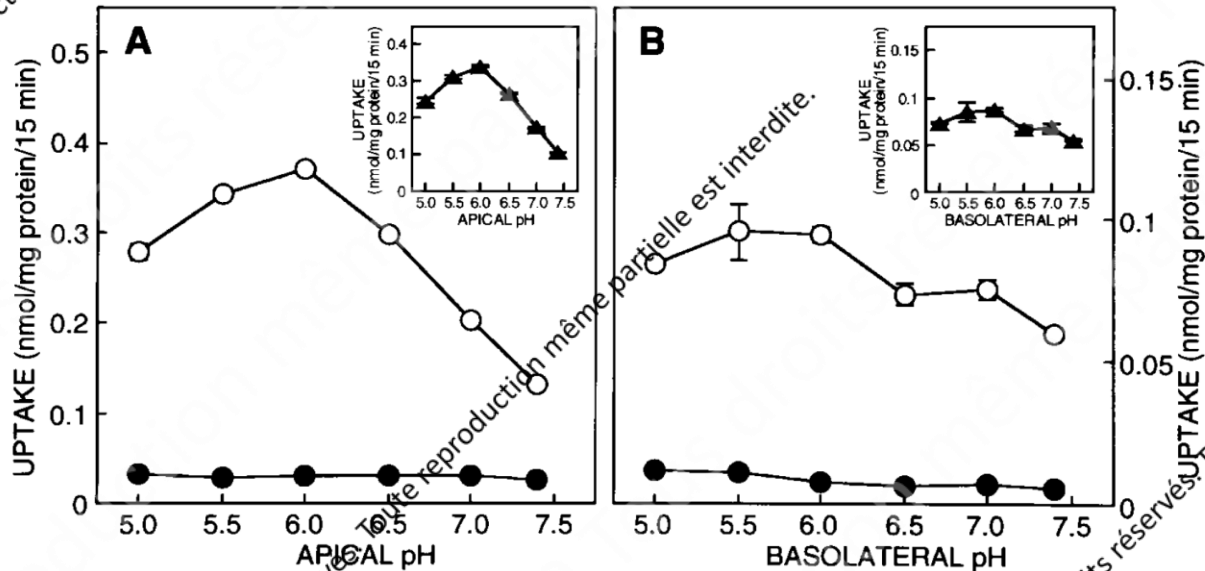
Sur la face apicale de l'entérocyte:

- Implication du transporteur PEPT1
- Nécessité d'un gradient de pH (pH face externe membrane < pH face interne)
- Transport optimal pour les composés non électriquement chargé

Sur la face basolatérale de l'entérocyte:

- Implication d'un autre transporteur de peptides

Influence du pH sur le transport des β -lactamines



Transporteur apical (PEPT1):
Activité pH-dépendante et optimale si pH
sur face externe de l'entérocyte = 6

Transporteur basolatéral peu sensible au
pH

Différence d'affinité vis-à-vis de PEPT1 par rapport au transporteur basolatéral

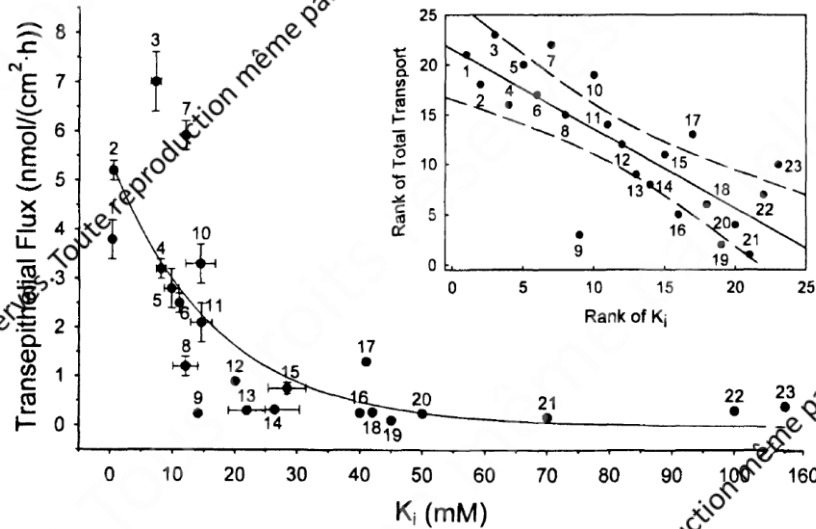
Drug	K_i , μM	
	Apical	Basolateral
Cyclacillin	813	1,300
Cephalexin	9,130	69,000
Cefadroxil	980	3,290
Cephradine	2,250	13,000
Ceftibuten	733	38,600
Cefixime	7,860	40,700

Affinité beaucoup + forte pour PEPT1

→ concentration intracellulaire > concentration intraluminal

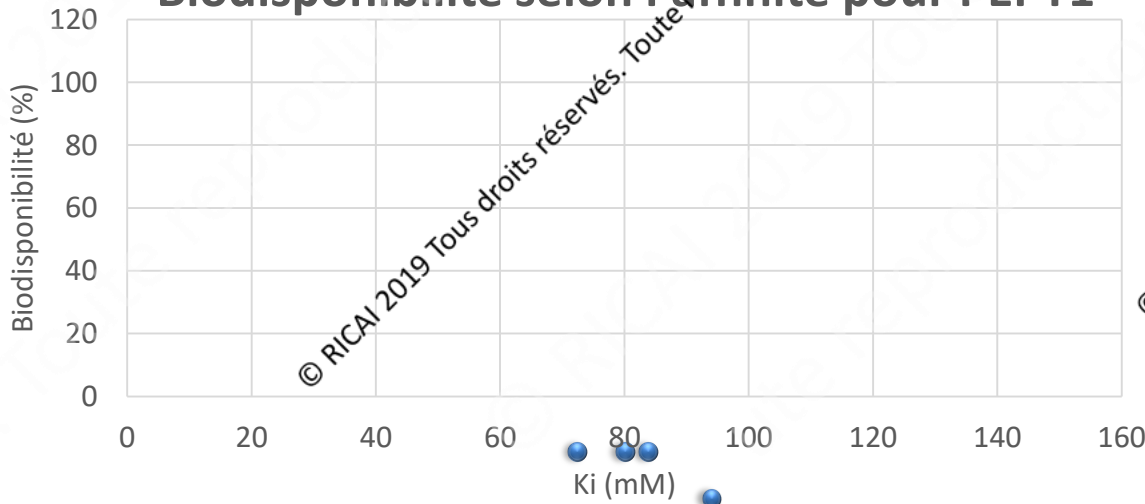
→ Limite le risque de saturation du transporteur basolatéral

importance de l'affinité pour PEPT1



Corrélation entre l'affinité pour PEPT1 et le flux transépithélial

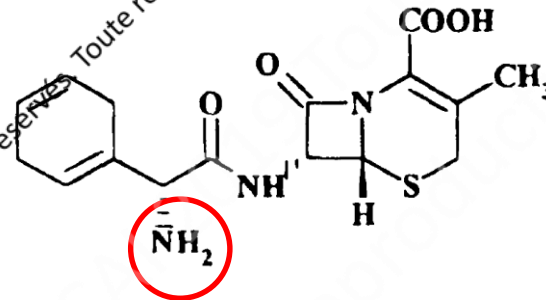
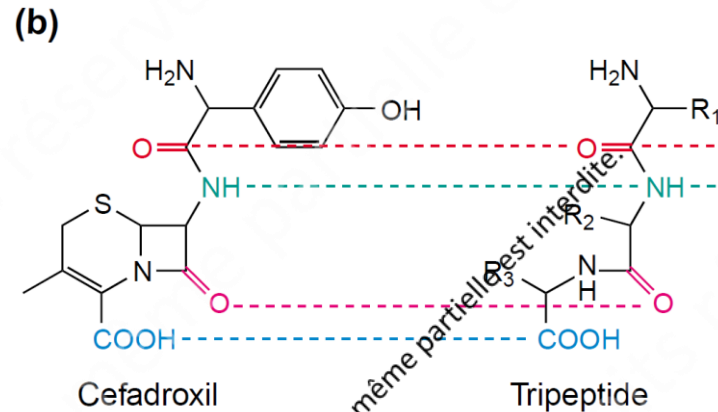
Biodisponibilité selon l'affinité pour PEPT1



Nécessité d'avoir un $K_i < 14$ mM pour une administration per os

D'après Bretschneider et al, 1999

Affinité pour PEPT1 = analogie structurale avec tripeptides



Influence du site d'absorption: cas de l'amoxicilline

Table II. Mean AUC \pm SD values for oral and intestinal bolus and infusion administrations of amoxicillin for each gastrointestinal region

Gastrointestinal site	Bolus		Infusion	
	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	AUC(0- ∞) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	AUC ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)	AUC(0- ∞) ($\mu\text{g} \cdot \text{hr/ml}$)
Oral	18.36 \pm 2.14	18.58 \pm 2.14	—*	—*
Duodenal	18.24 \pm 3.24	18.40 \pm 3.21	18.30 \pm 3.93	18.58 \pm 4.00
Jejunal	14.46 \pm 3.58	15.01 \pm 3.77	16.03 \pm 4.92	16.26 \pm 4.98
Ileal	3.54 \pm 5.08	3.78 \pm 5.12	11.06 \pm 10.21	11.15 \pm 10.28
Colon	—†	—†	0.03 \pm 0.07	—‡

375 mg administrés chez le volontaire sain en bolus ou en infusion de 4 h à différents sites du TD:

- Pas d'absorption au niveau du colon
- Absorption diminuée et saturable au niveau de l'ileum

Norfloxacine

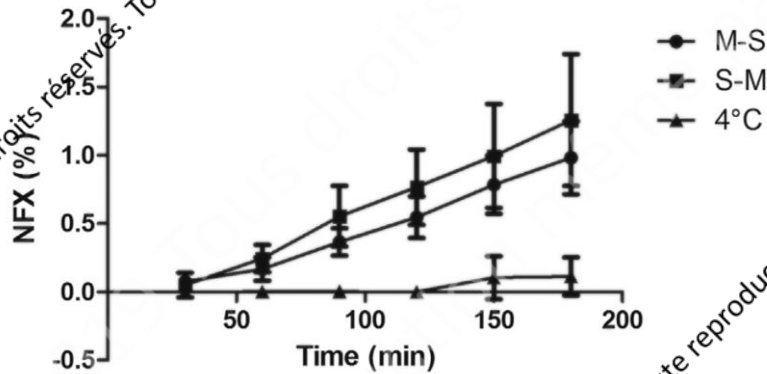


Fig. 1. NFX quantity (%) that permeates during 180 min at 37°C mucosal-to-serosal and serosal-to-mucosal and at 4°C.

La diffusion de la norfloxacine au travers de l'épithélium intestinal est inhibée à 4°C.

À 4°C les transporteurs sont inactifs.

→ des transporteurs sont responsables de l'absorption et de l'efflux de la norfloxacine au travers des entérocytes.

Influence du site d'absorption: cas de la Norfloxacin

- Chez le rat: absorption au niveau ileum > jejunum > duodenum > colon
- → expression différentielle des transporteurs selon la zone de l'intestin

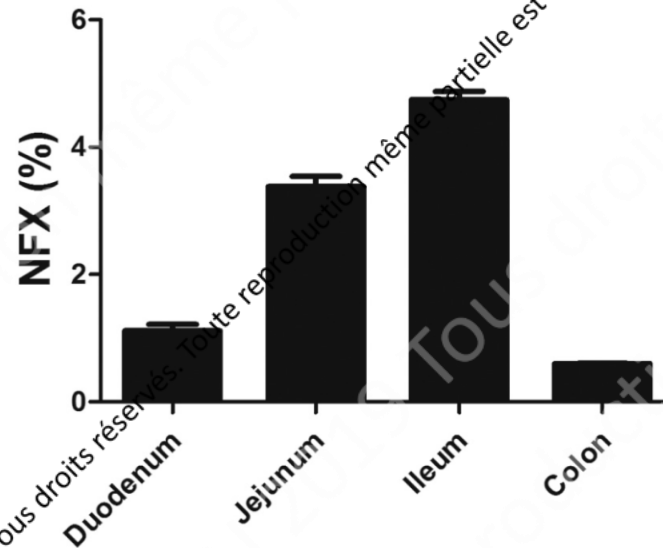


Fig. 2. NFX intestinal passage (%) at different portions of rat intestine: duodenum, jejunum, ileum and colon.

Absorption/efflux de la Norfloxacine au niveau intestinal: rôle des transporteurs

Flow obtained to NFX alone or in presence of transporter inhibitor at duodenum (duod), jejunum (jej), ileum or colon.

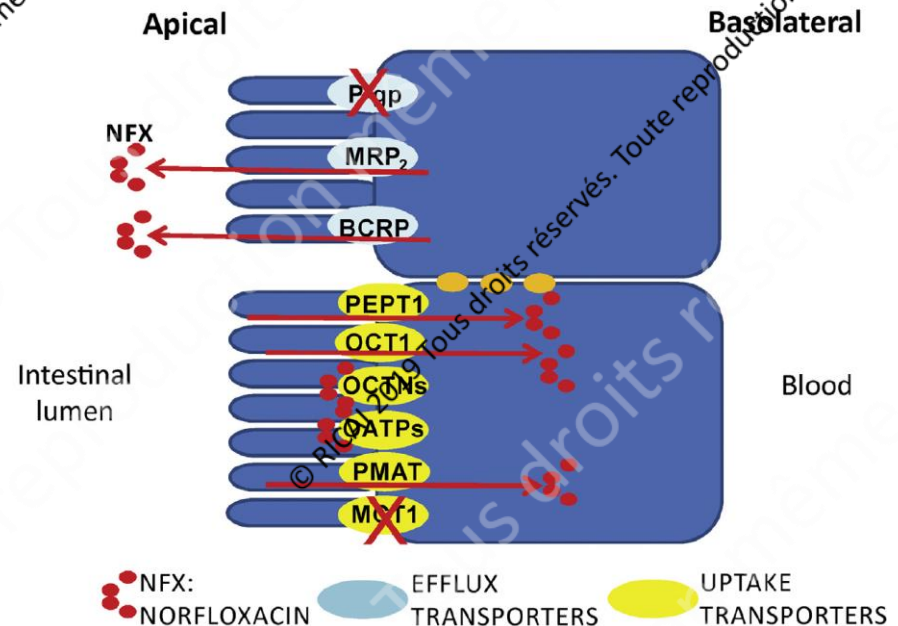
Transporter studied	Condition	Flow ($\times 10^{-12}$ nmol/cm ² /s)
Pg-p	NFX duod	1.84 \pm 0.16
	NFX + VRP duod	1.88 \pm 0.27
	NFX jej	6.88 \pm 2.53
	NFX + VRP jej	4.96 \pm 2.29
BCRP	NFX + NVB duod	3.70 \pm 0.20
MRP2	NFX + MK571 duod	3.47 \pm 0.59
PEPT-1	NFX ileum	8.22 \pm 0.57
	NFX + LIS ileum	5.24 \pm 0.68
OCT1/OCT2/PMAT	NFX + QUIN ileum	2.04 \pm 0.99
	NFX + ROD ileum	2.42 \pm 1.57
OCTN1/OCTN2	NFX + LEVO duod	4.93 \pm 0.87
OATP2B1/OATP1A2	NFX + BUD duod	5.11 \pm 1.38
MCT1	NFX colon	2.12 \pm 1.11
	NFX + PYR	2.55 \pm 0.83

NFX: norfloxacin, VRP: verapamil, CYC: cyclosporine, NVB: novobiocin, LIS: lisinopril, QUIN: quinidine, LEVO: levofloxacin, BUD: budesonide, PYR: pyruvate.

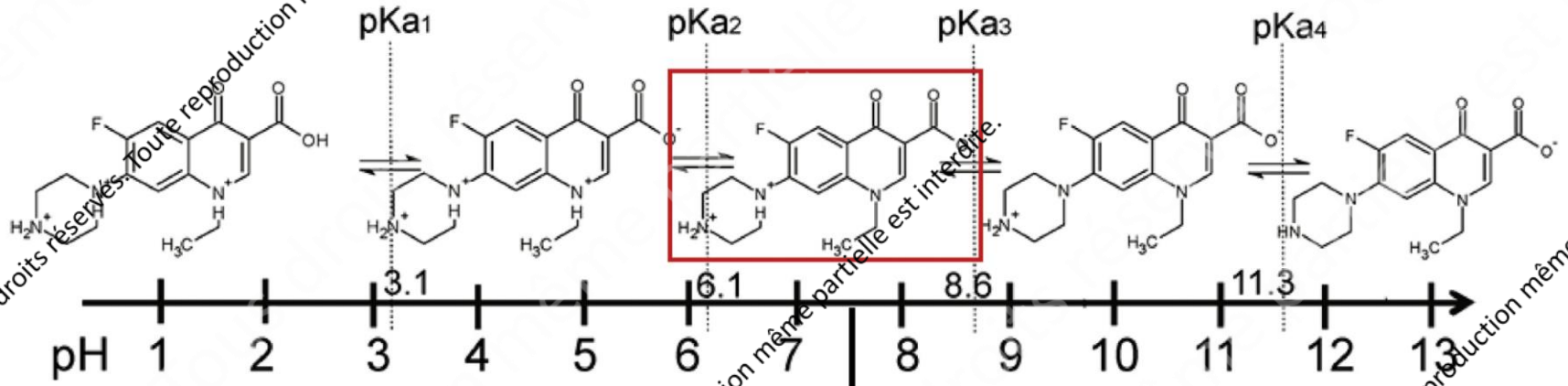
Pg-p non impliquée dans efflux
(\neq grepafloxacine et sparfloxacine)

BCRP et MRP2 impliqués dans efflux au niveau duodenum/jejunum

PEPT-1, OCT, PMAT impliqués dans absorption



Ionisation de la norfloxacinine et affinité pour les transporteurs



Norfloxacinine = zwitterion au pH physiologique

MRP2 transporte anions et zwitterions

OCT transporte ces cations

OAT transporte des anions

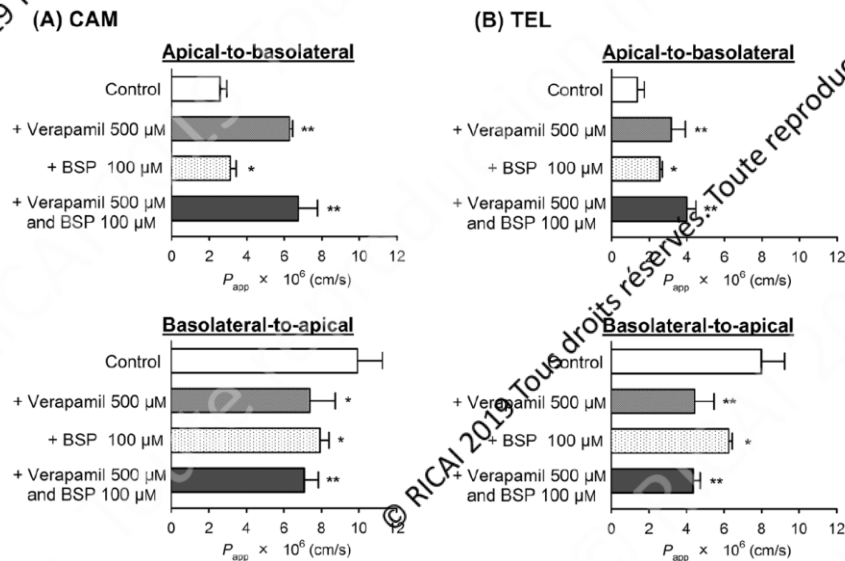
Clarithromycine, Telithromycine

Effet de 1^{er} passage intestinal diminué en cas de co-administration avec du vérapamil (inhibiteur P-gp) → absorption intestinale diminuée par la P-gp

Chez le rat 10 mg/kg	Impact VPM sur la biodisponibilité	Impact VPM sur effet de 1 ^{er} passage hépatique	Effet VPM sur effet de 1 ^{er} passage intestinal
Clarithro	↑ 30 %	↔	↑ 20 %
Telithro	↑ 60 %	↔	↑ 50 %

Clarithromycine, Telithromycine: importance P-gp et MRP

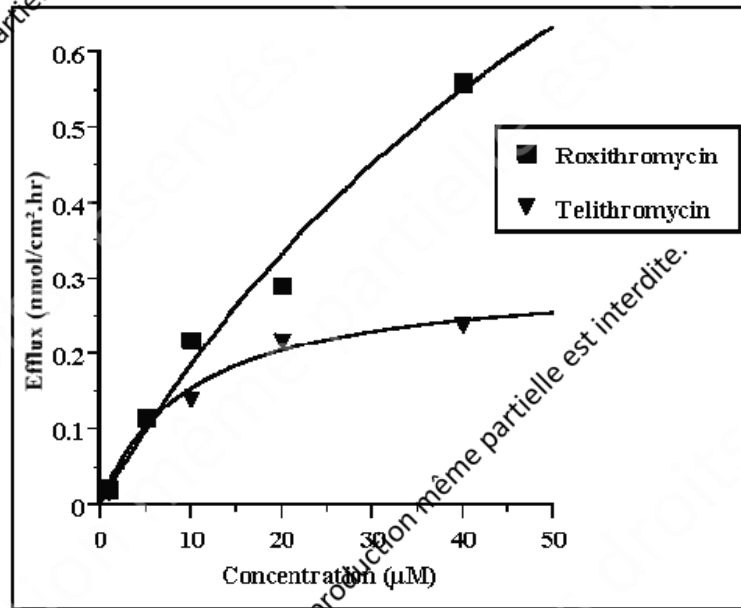
- Flux Basolatéral → Apical >> Flux Apical → Basolatéral
- Flux Apical → Basolatéral augmenté par Vérapamil et BSP (= inhibiteurs P-gp et MRP)
- Flux Basolatéral → Apical diminué par Vérapamil et BSP
- Flux identiques en présence de vérapamil et BSP = diffusion passive



Ratio flux B → A / flux A → B

	Control	+ Verapamil 500 μ M	BSP 100 μ M	+ Verapamil 500 μ M + BSP 100 μ M
CAM	3.86	1.15	2.39	1.05
TEL	5.85	1.39	2.45	1.09

Contribution de la diffusion passive dans l'absorption de la télithromycine



- PM: 811 g/mol \rightarrow 800 g \approx 1 mole
 - Dans l'estomac: 1 mole / 250 ml \rightarrow 4 M
 - Dans l'intestin: 1 mole / 1L \rightarrow 1 M
- Solubilité: 0.24 M à pH = 2.2 3.2×10^{-2} M à pH = 7
- Flux lié à la diffusion passive dans l'absorption \gg efflux lié à P-gp

Conclusion

- ATB très polaires ($\log P < 0$) \rightarrow non absorbés
- ATB polaires ($\log P 0 \rightarrow 2$): rôles des transporteurs +++
- ATP apolaires ($\log P > 2$) : diffusion passive + transporteurs
- Ionisation peut être nécessaire à l'absorption (solubilisation, transporteurs)