

WHAT DOES A CLINICAL PHARMACOLOGIST DO?

Clinical pharmacologists enjoy a great deal of diversity throughout their careers. Some choose to focus on a specialist area, but many combine a broad range of work to forge a unique career.

Clinical medicine

Most clinical pharmacologists undertake clinical commitments throughout their careers. Many work in general medicine, supervising acute admissions and running outpatient clinics, or as consultants in their sub-specialty interest such as cardiovascular disease, respiratory medicine or oncology.

Toxicology

Poisoning is one of the most common causes of admission to hospital. Clinical pharmacologists, with specialty training in toxicology, oversee acute admissions and provide advice on acute poisoning cases via the National Poisons Information Service. They are also responsible for managing Toxbase[®], an evidence-based toxicology database, and lead research and development in this field.

Scientific research

Qualified clinical pharmacologists often work as researchers. The specialty curriculum enables them to undertake a range of clinical research and some trainees opt to undertake higher degrees such as PhD, MD or MSc.

Clinical education

Many clinical pharmacologists are heavily involved in medical education: as experts in drug prescribing, many teach prescribing in universities.

Medicines policy and regulation

Clinical pharmacologists play crucial roles in local formularies and area drug and therapeutics committees. At a national level, CPT consultants frequently occupy senior positions within bodies involved in drug regulation, including the National Institute for Clinical Excellence (NICE), the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) and pharmacovigilance schemes (for example Yellow Card Centres).

Pharmaceutical industry

Having formal training in clinical trial research renders clinical pharmacologists invaluable to the pharmaceutical industry. Some work full-time in industry and contribute their expertise to drug discovery programmes.

Clinical pharmacology contributes widely to the NHS. We provide broad-based clinical care, and this is going to become increasingly important with an ageing population, as hospital admissions with comorbidities and on multiple drugs become more common. Clinical pharmacologists have been trained to handle this growing challenge.

Prof David Webb, Christison chair of therapeutics and clinical pharmacology, the University of Edinburgh, and president of the British Pharmacological Society

I'm looking at drug-resistant epilepsy and doing several clinical research studies in both healthy volunteers and patients with epilepsy. I'm looking to see if biomarkers predict whether someone will develop drug-resistant epilepsy and if we can find that out when they are diagnosed with epilepsy.

Dr Lauren Walker, specialty registrar in clinical pharmacology, National Institute for Health Research, lecturer in clinical pharmacology, University of Liverpool

The balance of clinical and academic pursuits enjoyed by consultant clinical pharmacologists is largely dictated by the needs of their main employer, either the NHS or universities. NHS consultants in CPT often deliver a clinical service, retain a strong research emphasis in their work, play an important role in undergraduate teaching and contribute to local medicines management.

Pharmacology can make you better (antibiotics, chemotherapy, beta blockers). Even make a better you (cognitive enhancing drugs, coffee, vitamins)...?

Principes de base en pharmacologie (1)

Pre M. Besson

Service de Pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG

Pharmacology inspired the Beatles, killed Michael Jackson and made Alice in Wonderland grow.

Enseignement de pharmacologie dans le curriculum de médecine

- Bachelor 1: Principes de base en pharmacologie
- Bachelor 2&3: Pharmacologie spéciale
 Pharmacodynamie
 Début de la thérapeutique
- Master 1,2,3: Pharmacologie clinique et thérapeutique

Documents de cours, objectifs détaillés pour tout le curriculum:
Page moodle de pharmacologie
(programme longitudinaux, branche transversale)

Ouvrages de référence pour les principes de base

- Katzung B. Basic and clinical pharmacology. 16th. New York : MacGraw & Hill, 2024. Disponible online:
<https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3382§ionid=281746718>
- Rang HP. Rang and Dale's Pharmacology, 10^{ème} édition, Elsevier Churchill Livingstone 2023
- Lüllman et Mohr. Atlas de poche de Pharmacologie, 5^{ème} édition, Médecine Sciences Publications, Lavoisier, 2017
- Neal MJ. Pharmacologie médicale. 6ème édition, De Boeck, 2021
- Cours de Pharmacocinétique: <http://www.boomer.org>

Définitions

Pharmacologie: étude de l'interaction entre les «**substances** » & les «**systèmes biologiques** »

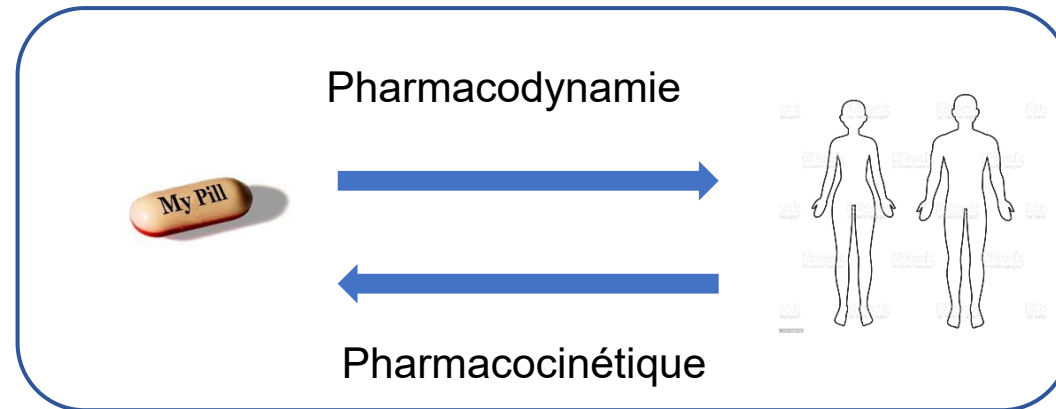
Substances : médicaments mais aussi toxiques

Systèmes biologiques: notion qui va de la molécule à la société

Pharmacie: connaître, synthétiser, préparer, conditionner et distribuer les médicaments



Définitions



Pharmacodynamie: ce que le médicament fait au corps

- **Etude de l'effet souhaité ou non des médicaments**

Pharmacocinétique: ce que le corps fait aux médicaments

- **Etude du devenir du médicament dans le corps en fonction du temps**

Pharmacogénétique: étude de la relation entre le génotype d'un individu et la pharmacodynamie et/ou la pharmacocinétique d'une substance donnée

- **Médecine de précision**

Disciplines de la pharmacologie

1. Pharmacologie expérimentale/fondamentale:

- Etude de l'action des substances chimiques à un niveau élémentaire: moléculaire, cellulaire, tissulaire
- Etude au niveau d'un organisme entier:
 - animale : espèces de laboratoire
 - humaine : volontaires sains

2. Pharmacologie clinique

- Ensemble des connaissances et des compétences nécessaires à fonder une thérapeutique rationnelle
 - Connaître les effets **recherchés** et **indésirables** des médicaments
 - Connaître les indications des médicaments dans une population donnée
 - Etre capable de choisir le mode et la fréquence d'administration sur la base des caractéristiques pharmacocinétiques.
 - Etre capable d'analyser les sources de variations individuelles génétiques ou environnementales dans la réponse au traitement
- Etudes cliniques sur des patients ou sur des volontaires sains

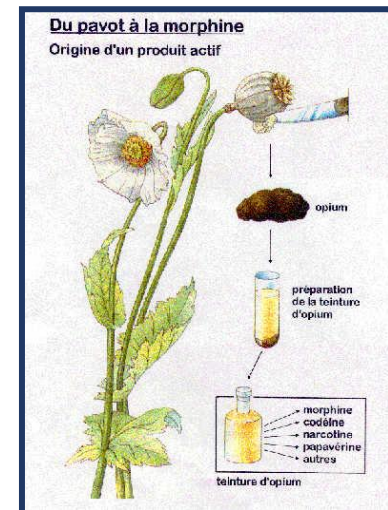
Définitions

Médicaments: produits d'origine chimique ou biologique destinés à **agir médicalement** sur l'organisme humain ou animal, ou présentés comme tels, et servant notamment à **diagnostiquer**, à **prévenir** ou à **traiter** des maladies, des blessures et des handicaps; le sang et les produits sanguins sont considérés comme des médicaments;

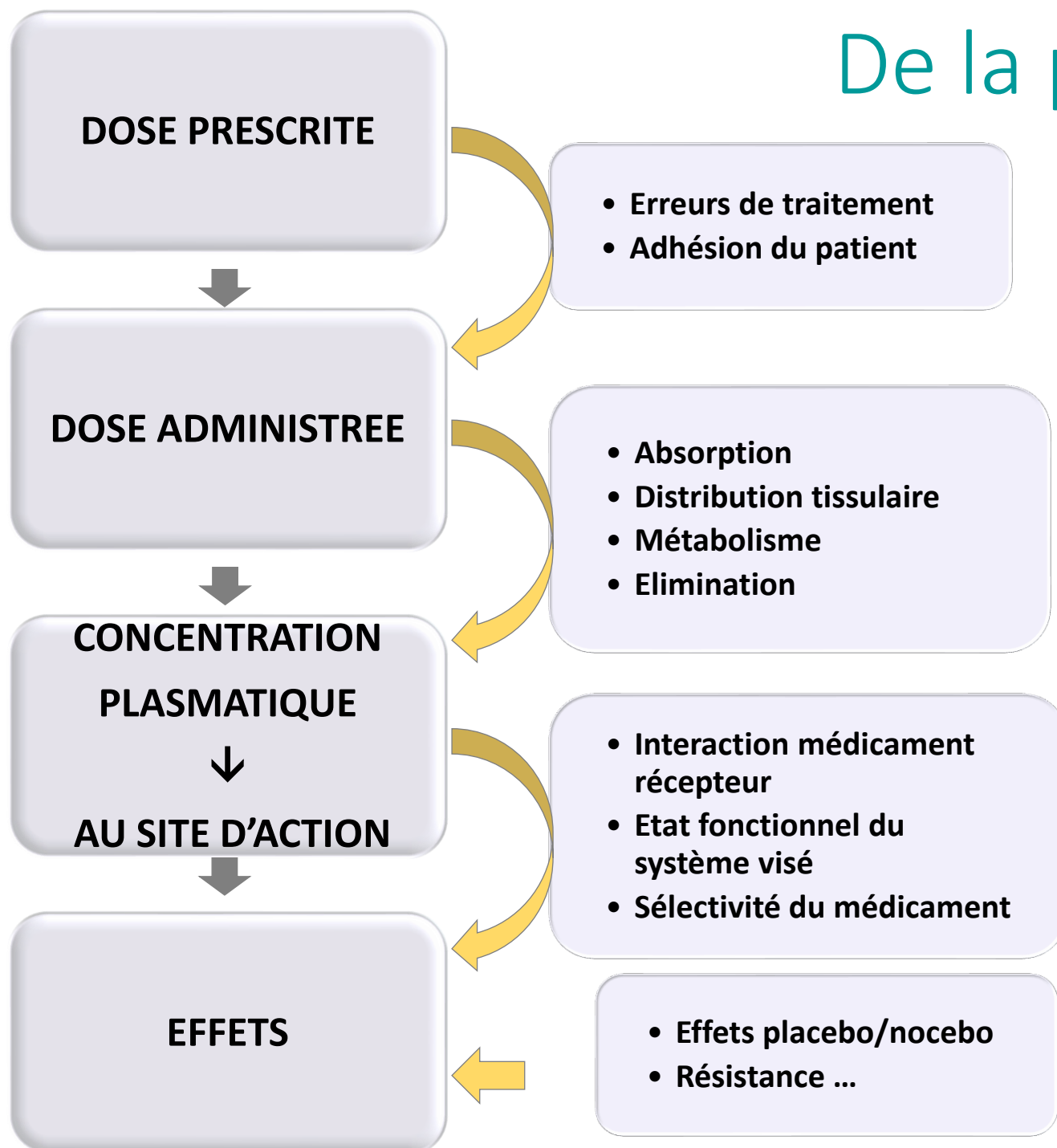
Loi fédérale du 15 décembre 2000 sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques, LPT)

Un médicament peut contenir une ou plusieurs **substances actives** et plusieurs **excipients** (qui n'ont pas d'activité sur la maladie qu'on cherche à traiter).

Jusqu'à la fin du 19^{ème} siècle les médicaments étaient essentiellement dérivés des plantes.



De la prescription à l'effet....



Pharmacokinétique

Pharmacodynamie

Objectifs de ces 6 heures de cours

Principes de base en pharmacologie

1. Expliquer comment un médicament atteint sa cible, les «obstacles » qu'il rencontre avant de l'atteindre puis comment il est métabolisé et éliminé.
2. Décrire comment on modélise le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
3. Décrire comment on modélise et interpréter ce que le médicament va faire au corps (pharmacodynamie).

Objectifs du cours d'aujourd'hui

Principes de base en pharmacologie

1. Expliquer comment un médicament atteint sa cible, les «obstacles » qu'il rencontre avant de l'atteindre puis comment il est métabolisé et éliminé.
2. Décrire comment on modélise le devenir du médicament dans l'organisme (pharmacocinétique).
3. Décrire comment on modélise et interpréter ce que le médicament va faire au corps (pharmacodynamie).

Parcours du médicament dans l'organisme

LE MÉDICAMENT DANS NOTRE CORPS

La pharmacologie étudie les mécanismes d'interaction entre des médicaments et l'organisme dans lequel ils évoluent. Les molécules actives doivent être capables de traverser au mieux toutes les barrières et le système de défense du corps humain.

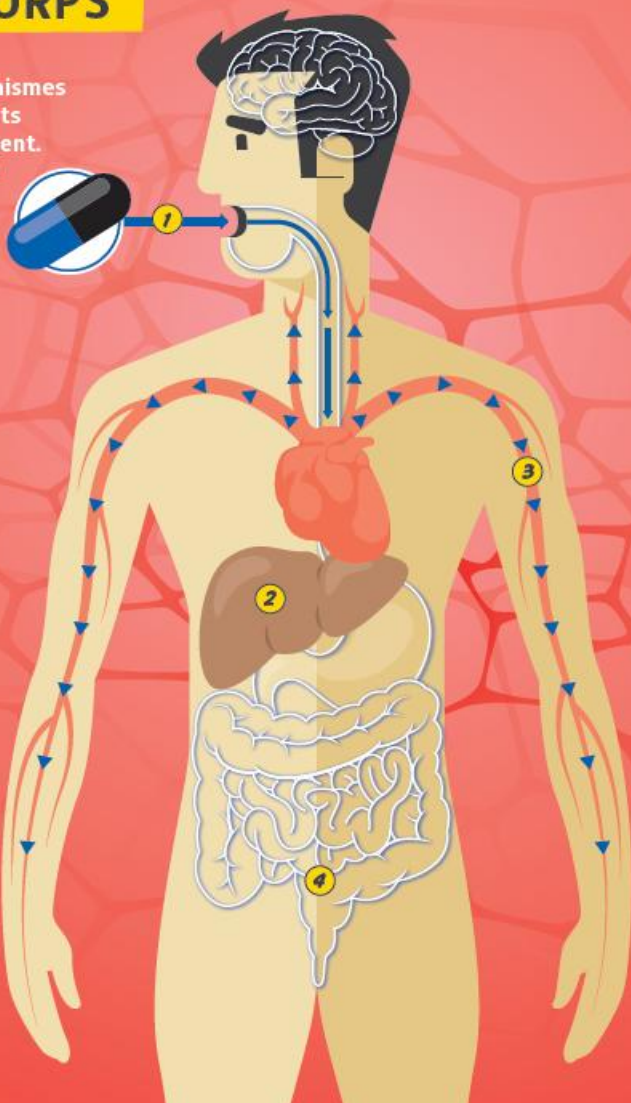
QUELS SONT LES EFFETS DE L'ORGANISME SUR LES MÉDICAMENTS ?

1 Absorption

Comment une molécule active passe-t-elle dans la circulation sanguine ? Cette première étape est directement liée au mode d'administration. Le transfert peut être complet dans le cas d'une injection intraveineuse, ou plus lent, voire incomplet, lorsque le médicament est avalé.

Les chercheurs doivent savoir ce qu'il advient du médicament pendant ce trajet : combien de temps il reste dans l'organisme et quels sont les facteurs ralentissant ou accélérant sa dégradation.

Pris par voie orale, les médicaments passent par l'estomac avant d'atteindre les intestins et le foie. Seulement une partie (le plus souvent supérieure à 50 %) réussira à franchir les barrières de la paroi intestinale.



2 Métabolisme

Le médicament est considéré par l'organisme comme une substance étrangère. Celui-ci va essayer de l'empêcher de se diffuser et chercher à le métaboliser, c'est-à-dire à le transformer pour qu'il soit inactif et éliminé plus facilement. Ainsi, les molécules actives sont biotransformées en métabolites par des enzymes, par des réactions d'oxydation, réduction ou hydrolyse.

Après absorption, l'intestin, ainsi que les bactéries qui y sont présentes, participent à cette dégradation, mais le foie en sera le principal acteur.

3 Distribution

Une fois dans le sang, le principe actif diffuse vers les organes via le réseau capillaire, en traversant les parois tissulaires. Mais certaines molécules, de par leur taille et leurs propriétés chimiques, ne peuvent les franchir tandis que d'autres doivent être transportées par des protéines spécifiques.

Par exemple, le placenta qui protège le fœtus ou la barrière entre le sang et le cerveau sont plus difficiles à traverser.

4 Élimination

Les molécules actives ou leurs métabolites sont éliminés principalement par les reins. Ils peuvent l'être également par élimination biliaire, mais aussi par l'air expiré, la salive, la sueur, et même les larmes.

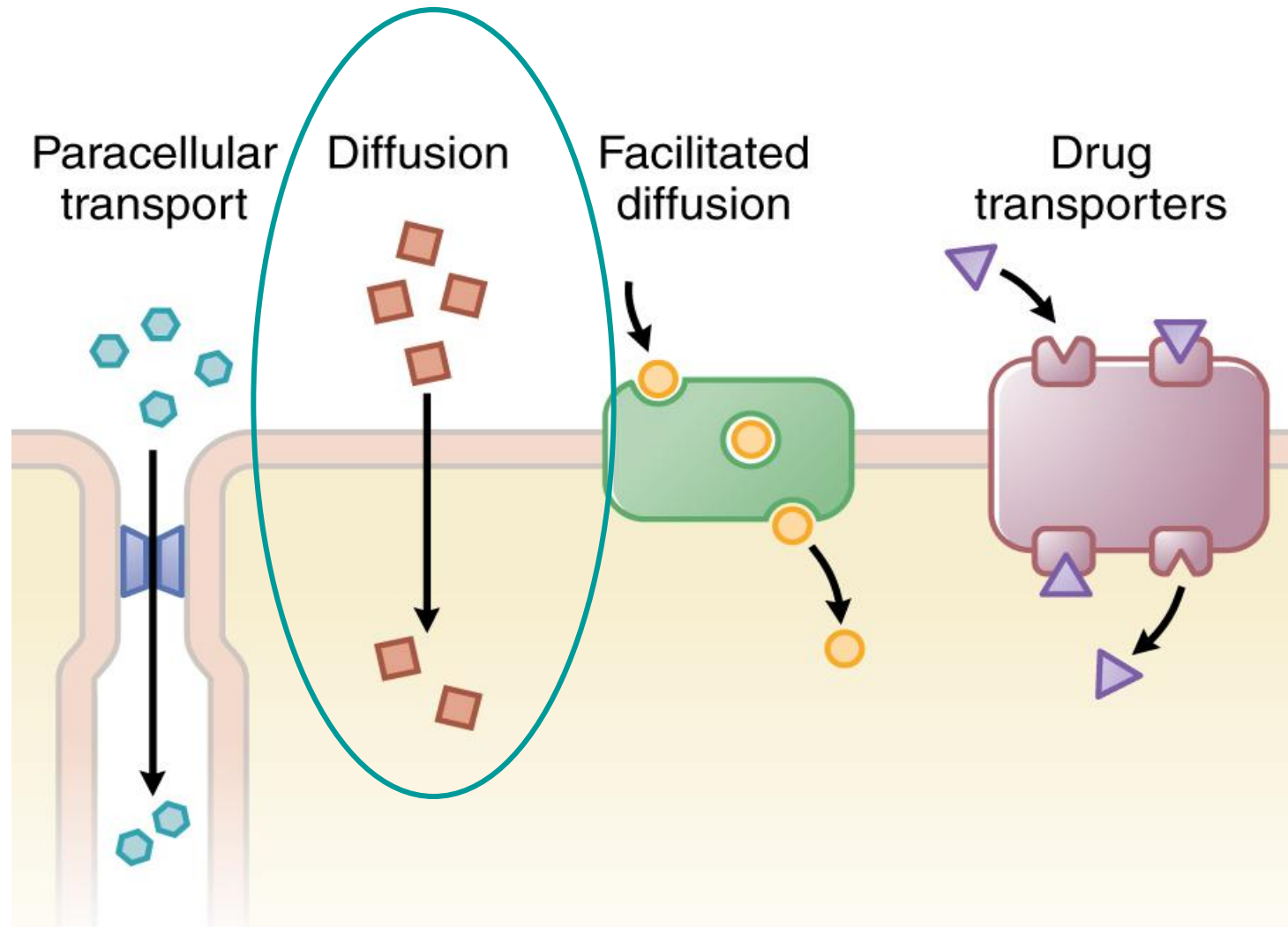
Absorption, métabolisme, distribution et élimination vont plus ou moins vite (entre une et quelques heures). De nombreux médicaments, et notamment ceux pris par voie orale, ont disparu un jour après leur administration, d'où la nécessité de répéter les prises.

Voies d'administration d'un médicament

- **Intraveineuse**: voie de référence en pharmacocinétique
- **Per os (par oral)**: la voie plus répandue en thérapeutique
- Intramusculaire
- Sous cutané
- Sublinguale
- Rectale
- Inhalation
- Application topique (pommade par exemple...)

ABSORPTION

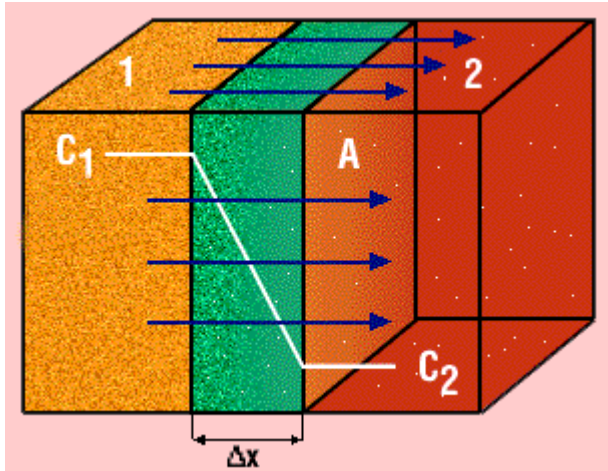
Moyens de traverser la double couche lipidique



Rappel: Diffusion

- Transport passif
- Dépend du gradient de concentration
- Dépend des propriétés physicochimiques de la molécule (taille, liposolubilité, état d'ionisation)
- Mécanisme non spécifique et non saturable

Rappel: 1^{ère} loi de Fick



D'après Luc Balant. Le cube pharmacocinétique

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{A \cdot D \cdot K_p \cdot (c_1 - c_2)}{\Delta x}$$

dQ/dt = vitesse de diffusion

A = surface de la membrane

Δx = épaisseur de la membrane

D = coefficient de diffusion

K_p : coefficient de partage

c_1 : [] ds compartiment 1

c_2 : [] ds compartiment 2

Rappel: Liposolubilité

Coefficient de partage: K_p

K_p détermine la lipophilie d'une substance, se calcule par le rapport des concentrations de la substance dans un milieu organique et dans un milieu aqueux.

$$K_p = \frac{[\text{Octanol}]}{[\text{eau}]}$$

Ex: la noradrénaline a un K_p de 0,01, elle est donc 100 fois plus soluble dans l'eau que dans un solvant organique.

En pratique, pour caractériser la lipophilie de la molécule, on utilise le logarithme de K_p : $\log P$. Plus le $\log P$ est **élevé** plus la molécule est **lipophile**.

*Ex: **Noradrénaline** (amine vasoactive utilisée pour maintenir la tension artérielle dans les états de choc): $\log P = -2$, passera mal les membranes cellulaires → on ne la donne pas po.*

***Chlorpromazine** (antipsychotique, utilisé dans la schizophrénie): $\log P = 5$, passera bien les membranes cellulaires → bonne pénétration de la barrière hémato-encéphalique.*

Rappel: Etat d'ionisation

Equation d'Henderson-Hasselbalch:

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{base}]}{[\text{acide}]}$$

acide

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{HA}]}$$

base

$$\text{pH} = \text{p}K_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{p}K_a - \text{pH} = \log_{10} \left(\frac{[\text{forme protonée}]}{[\text{forme non protonée}]} \right)$$



Acide faible **protoné**

Non chargé

Plus liposoluble



Acide faible **non protoné**

Chargé

Plus hydrosoluble

+ H⁺

proton



Base faible **protonée**

Chargée

Plus hydrosoluble



Base faible **non protonée**

Non chargée

Plus liposoluble

+ H⁺

proton

Rappel: Etat d'ionisation

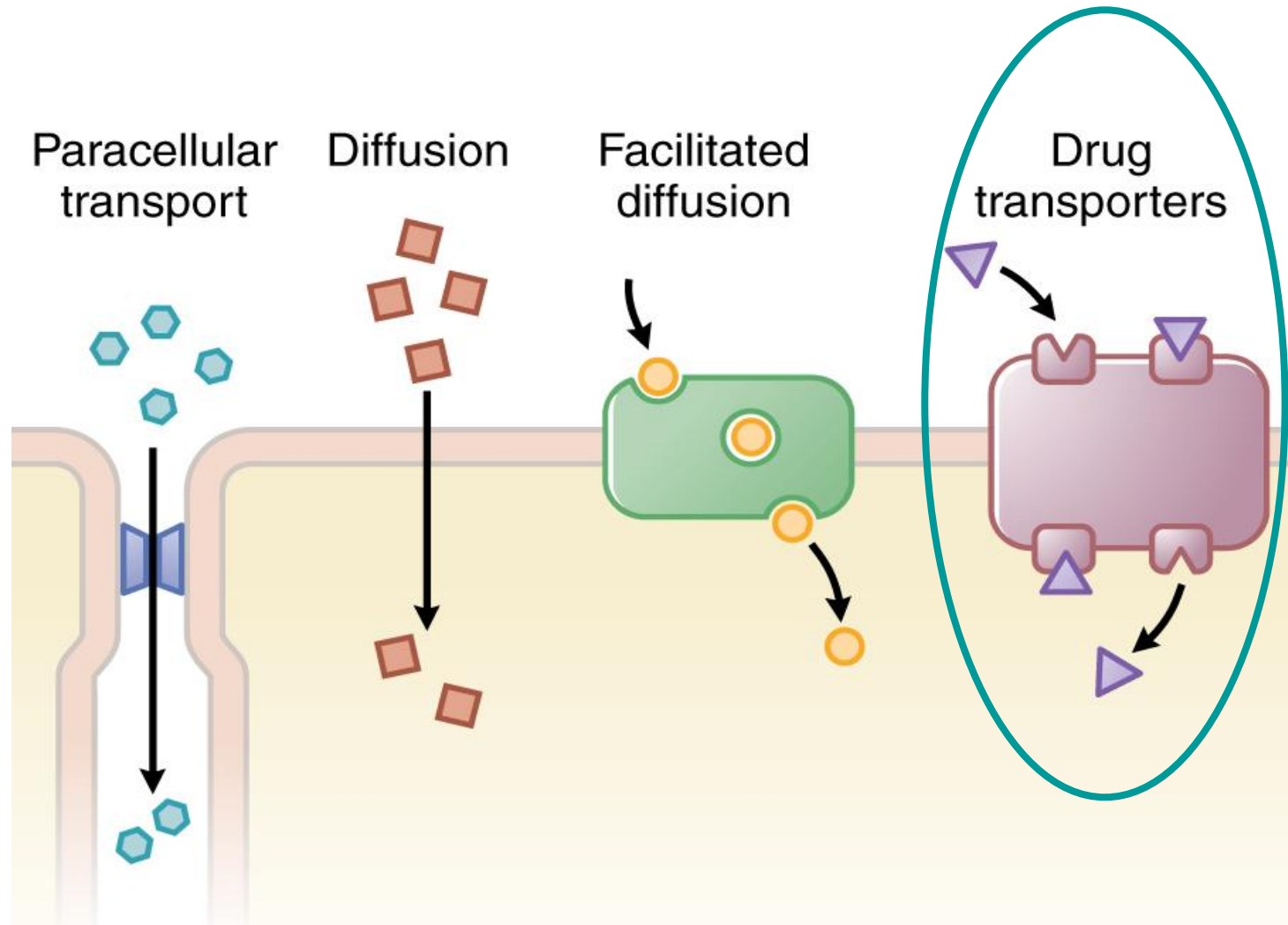
- Seule la forme non chargée d'un médicament est capable de passer les membranes
- L'état d'ionisation dépend du pKa de la molécule et du PH du milieu
- Dans l'organisme:
 - Plasma: PH = 7.4
 - Estomac: PH = 2
 - Jejunum: PH = 8.0

Acide faible: à PH alcalin: chargé → passage transmembranaire limité et inversement à PH acide.

Base faible: à PH acide: chargée → passage transmembranaire limité et inversement à PH alcalin.

ABSORPTION

Moyens de traverser la double couche lipidique



Transport actif

Passage d'une substance à travers une membrane contre le gradient de concentration

- Nécessite de l'énergie
- **Transport spécifique: substrats spécifiques**
- Bidirectionnel
- Mécanisme saturable
- **Peut être soumis à une compétition, inhibé, ou induit**

Principaux transporteurs de médicaments

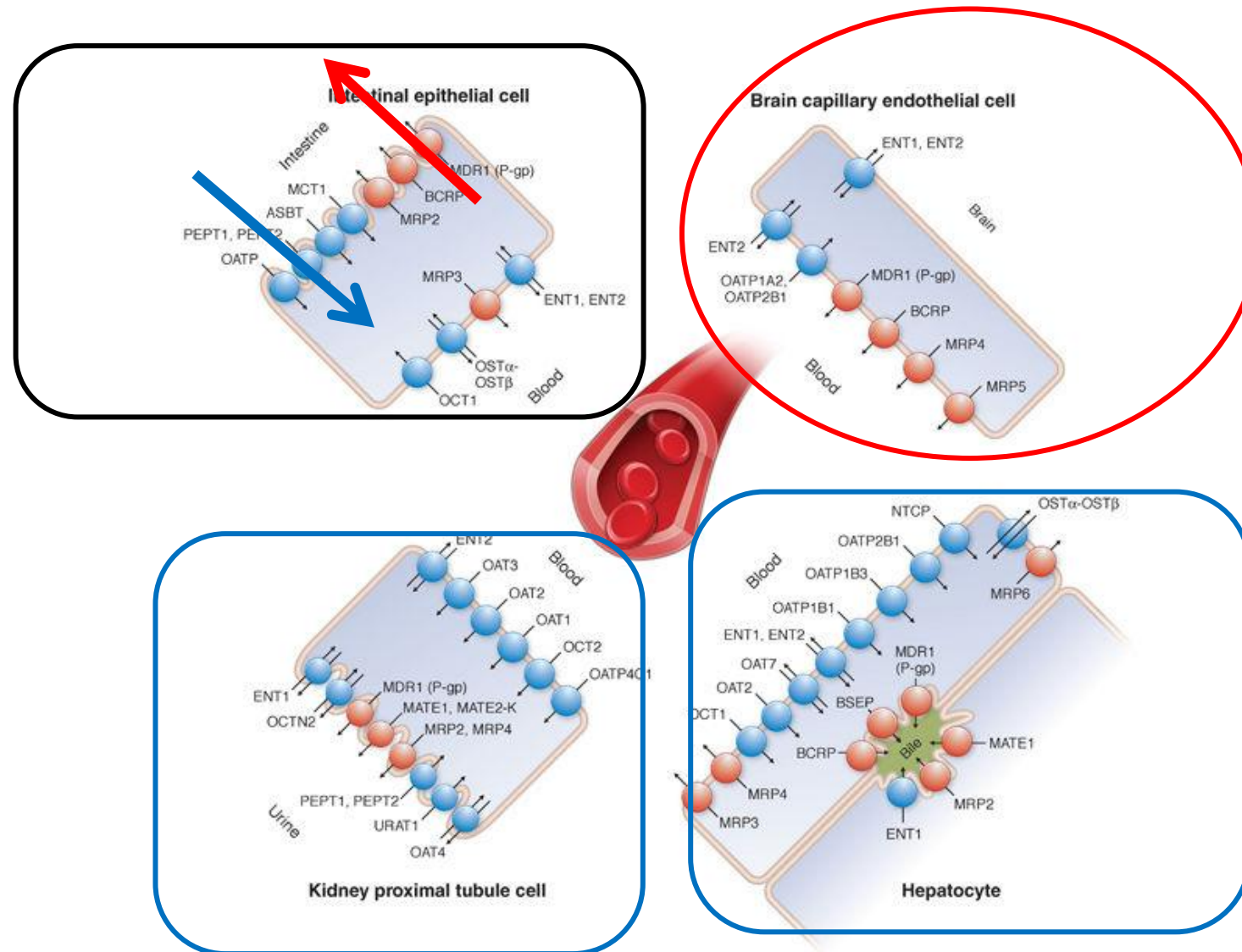


FIGURE 5-1. Major transporters of drugs and endogenous compounds in the intestine, kidney, liver, and blood-brain barrier. Uptake transporters are shown in blue and efflux transporters are shown in red. Bidirectional transport is denoted by double arrows. See text for abbreviations.

Un exemple de transporteur:

La P glycoprotéine (Pgp)

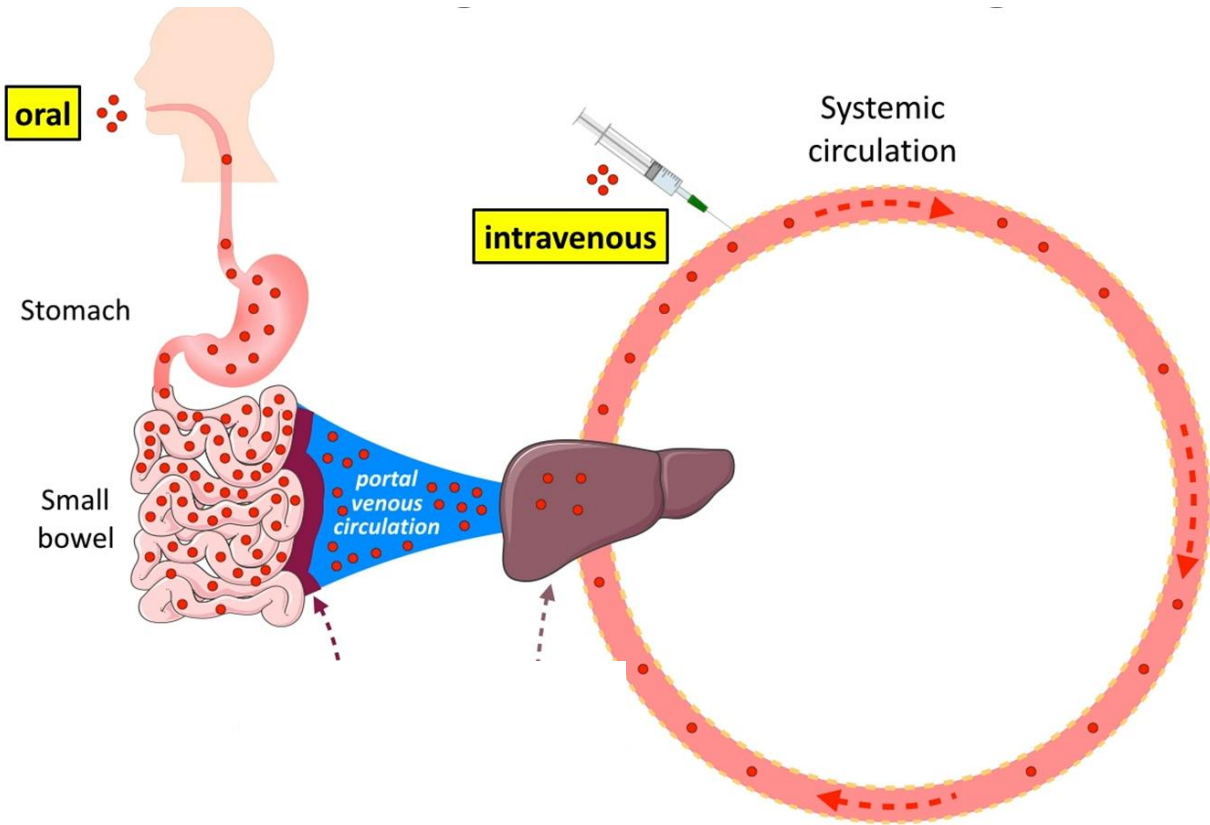
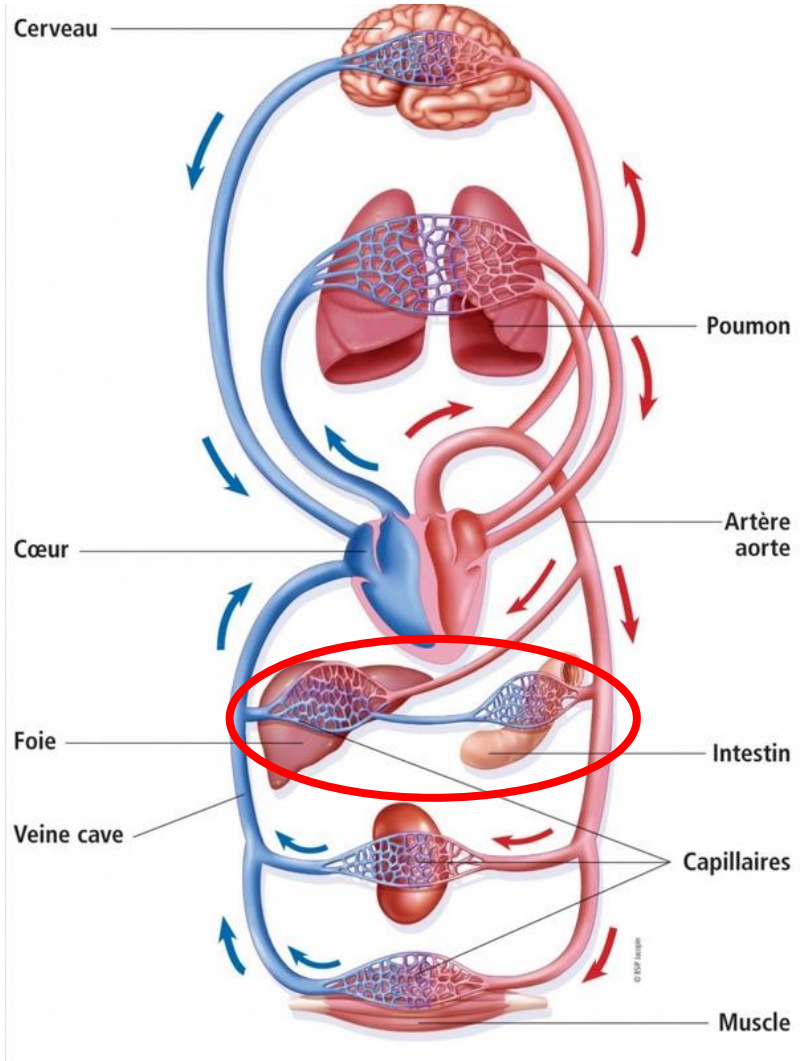
Transporteur ATP-dépendant, présent au niveau de l'intestin, du foie, du rein, de la barrière hémato-encéphalique (BHE), mais aussi au niveau de certaines cellules tumorales.

La **Pgp** participe au phénomène de résistance des cellules tumorales aux chimiothérapies
→ mise en évidence de sa fonction:

Pompe à efflux

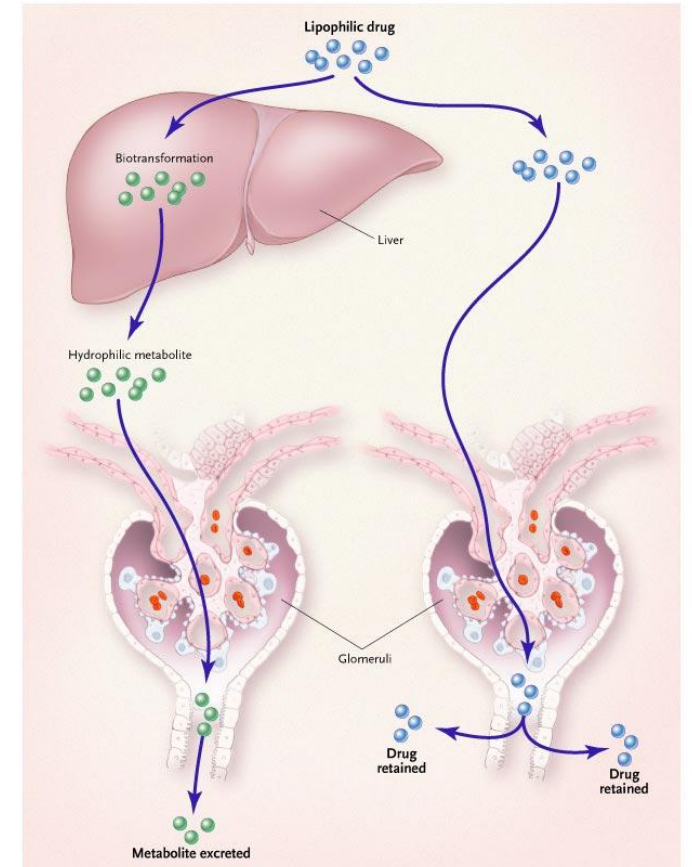
Au niveau intestinal:	elle limite l'absorption de ses substrats
Au niveau rénal & hépatique :	elle favorise l'élimination de ses substrats
Au niveau BHE:	elle limite le passage de ses substrats

METABOLISME



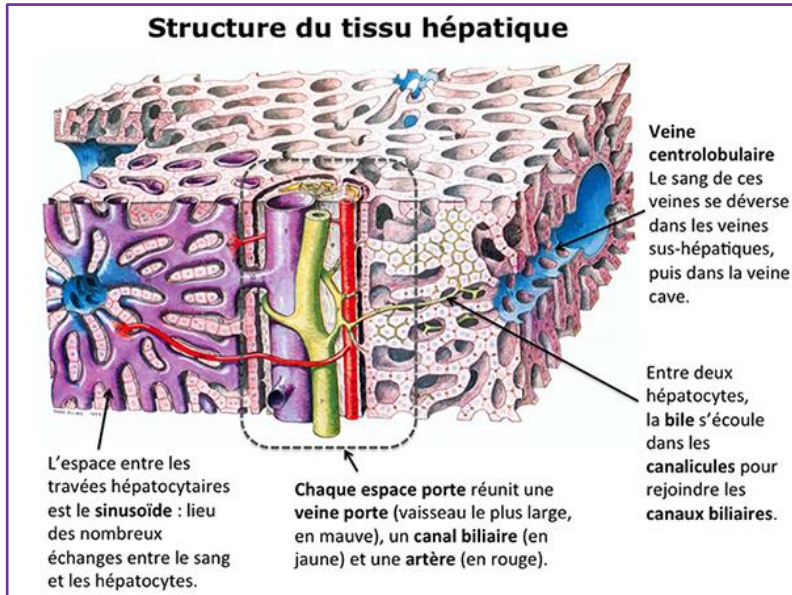
Métabolisme

- Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments.
- Il transforme les substances lipophiles, **les rendant plus hydrophiles**, pour qu'elles puissent être excrétées par les reins ou dans la bile.



Weinshilboum,
NEJM, 348, 529, 2003

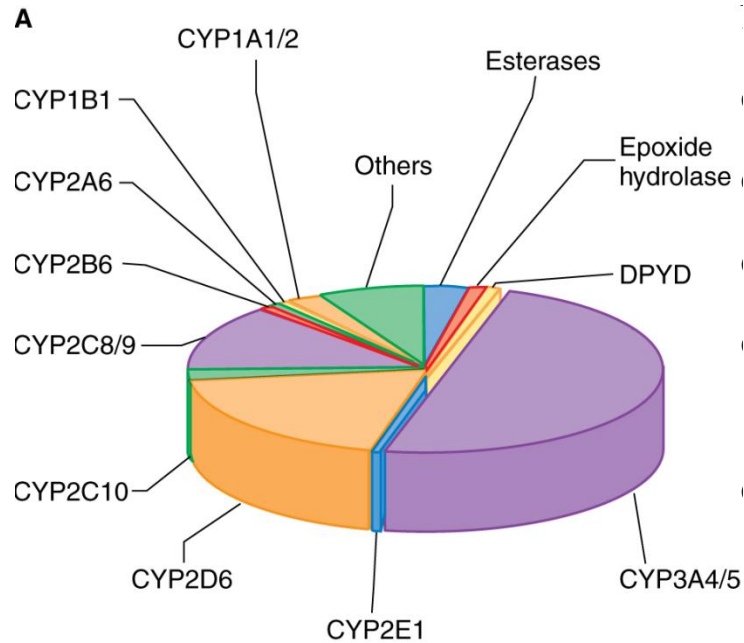
Rôle du foie dans le métabolisme des médicaments



- ✓ Le foie reçoit 1,1l de sang par la veine porte et 350ml par l'artère hépatique par minute.
- ✓ Elargissement de section des vaisseaux au niveau du foie ⇒ flux sanguin est ralenti
- ✓ Endothelium des sinus hépatiques largement fenêtré + microvillosité au niveau des hépatocytes créent une zone de contact privilégié entre le sang et les hépatocytes et un échange rapide de substances
- ✓ Les hépatocytes contiennent un grand nb d'enzymes impliqués dans le métabolisme des médicaments

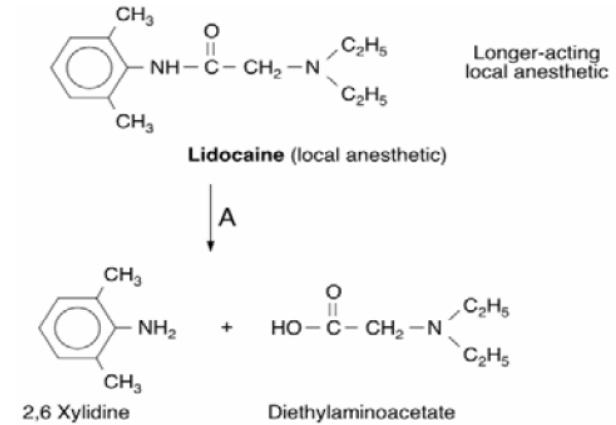
Réactions de phase I

Enzymes de phase I

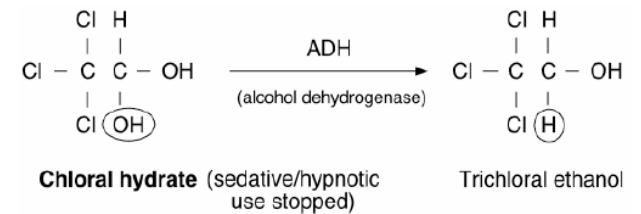


Goodman and Gilman's 12th ed. Mac Graw Hill

Exemples de réactions de phase I



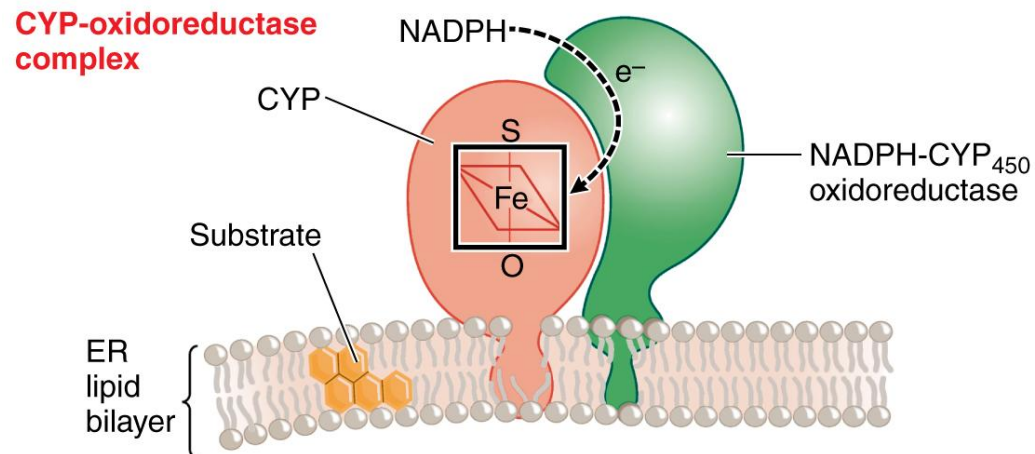
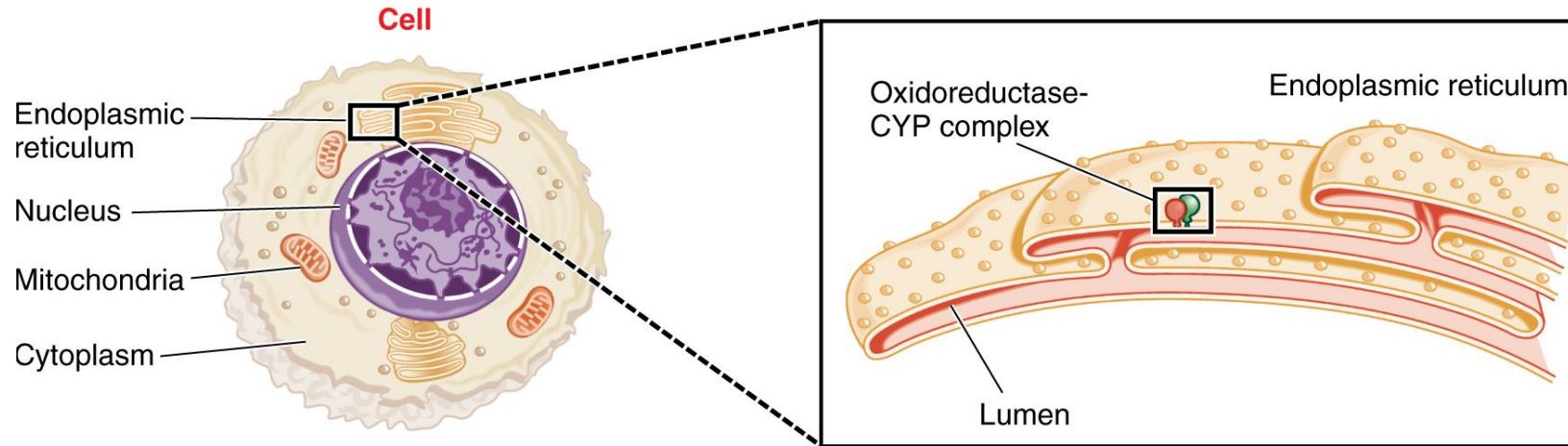
Hydrolyse de la lidocaine dans le foie par des amidases.



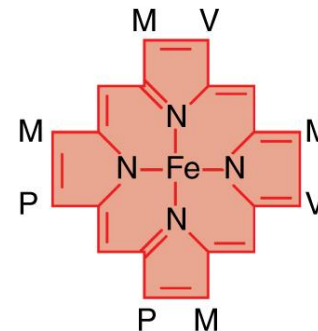
Réduction de l'hydrate de chloral par l'OH déshydrogenase.

Principales enzymes de phase I:

Cytochromes P450

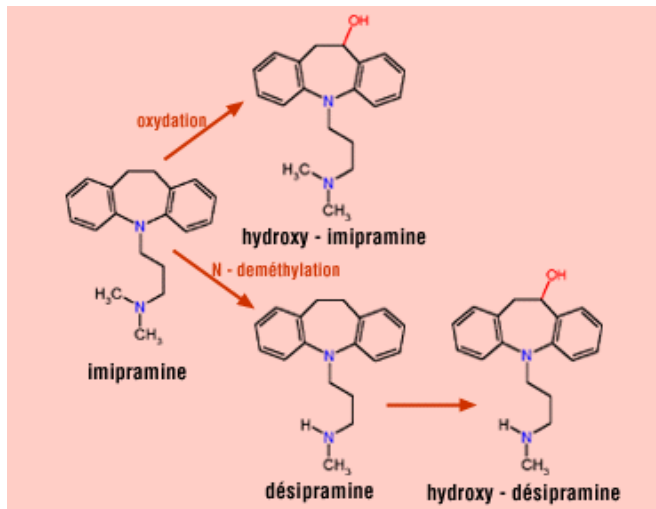


Iron-protoporphyrin IX (Heme)



Le système des cytochromes P450

Oxydases à fonction mixte



Oxydation et N-déméthylation de l'imipramine par le système des CYP P450.

- Nombreux isoenzymes, selon leur structure primaire:
 - ⇒ **Famille**: ex: CYP3
 - ⇒ **Sous famille**: ex: CYP3A
 - ⇒ **Isoenzymes** distinctes: CYP3A4
- Les substrats (médicaments) présentent un profil de spécificité pour chaque isoenzyme.

Le système des cytochromes P450

Inhibition enzymatique

- Les cytochromes peuvent être inhibés par des inhibiteurs spécifiques.
- Cette inhibition est compétitive, c'est-à-dire que l'inhibiteur se lie au même cytochrome que le substrat et empêche ainsi le métabolisme du substrat.
- Conséquence: pour une même dose de substrat, en présence d'un inhibiteur la quantité de substrat métabolisé est diminuée.

Induction enzymatique

- Les cytochromes peuvent être induits par des inducteurs spécifiques.
- Cette induction implique la synthèse de nouveaux isoenzymes sous l'influence de la substance inductrice.
- Conséquence: pour une même dose de substrat, en présence d'un inducteur, la quantité de substrat métabolisé est augmentée.

NB: C'est un processus plus lent à se mettre en place que l'inhibition puisqu'il implique la synthèse de nouvelles protéines.

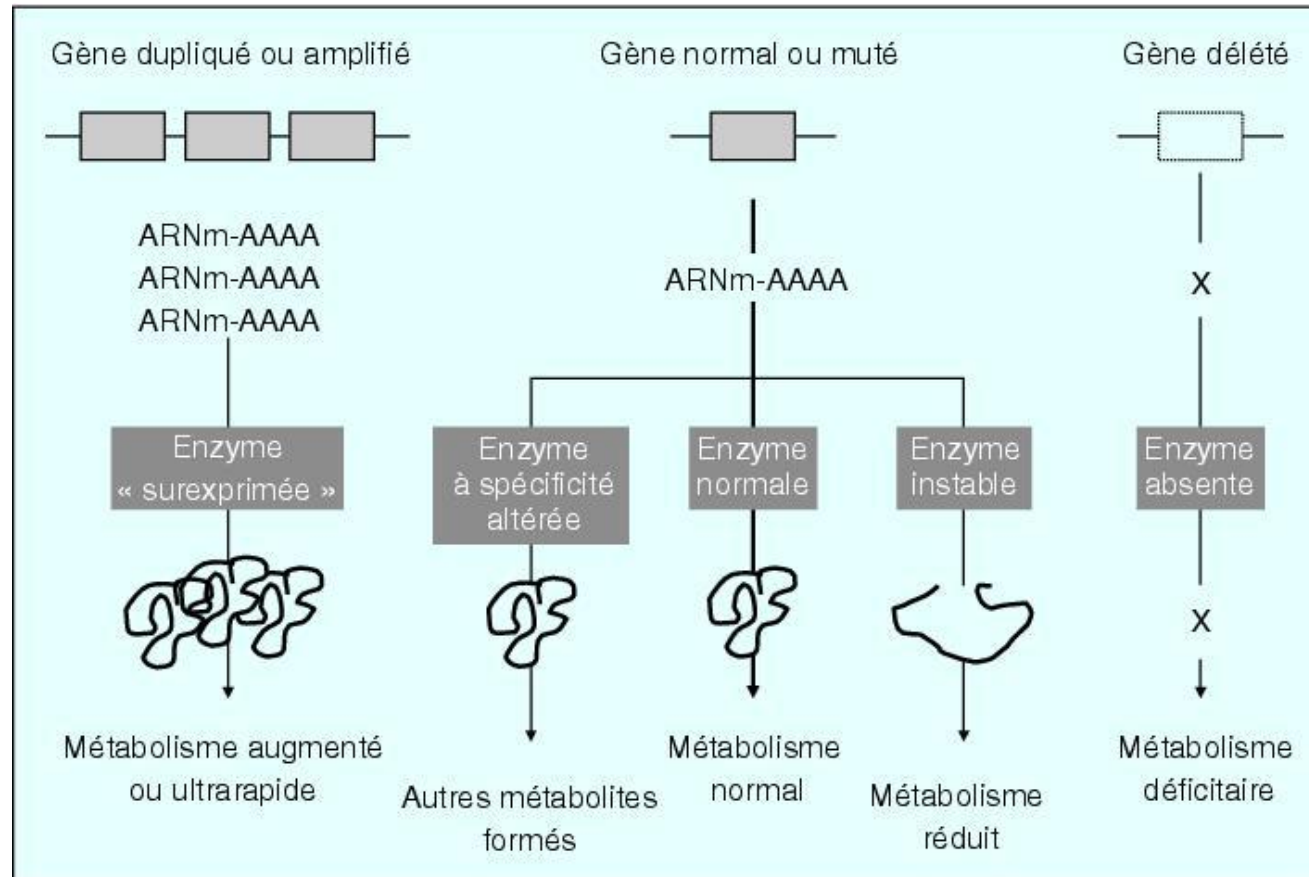
CYP P450: exemples de substrats, inhibiteurs & inducteurs

Cytochromes	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs
CYP 3A4	Midazolam Ciclosporine	Ketoconazole Clarithromycine	Rifampicine
CYP 2D6	Codéine	Quinidine	0
CYP 2C9	Acenocoumarol	A. Valproïque	Carbamazepine
CYP 2C19	Oméprazole	Fluconazole	Phenobarbital
CYP 1A2	Caféine	Ciprofloxacine	Tabac

Midazolam= sédatif, ciclosporine=immunosuppresseur, codéine= antalgique opioïde, acénocoumarol= anticoagulant, oméprazole= antacide gastrique, kétoconazole et fluconazole= antifongiques, quinidine= antiarythmique et antimalarique, A. Valproïque, carbamazepine et phenobarbital = antiépileptiques, rifampicine, clarithromycine et ciprofloxacine= antibiotiques.

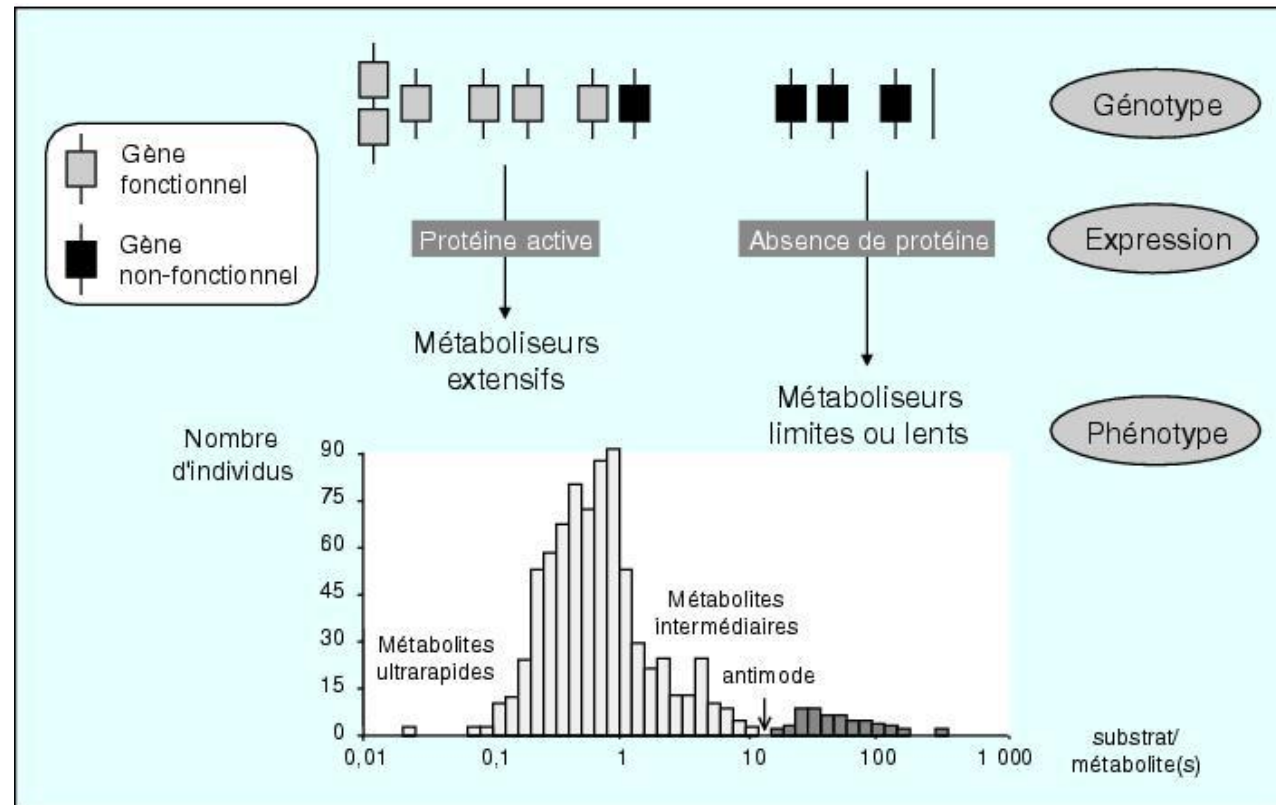
Le système des cytochromes P450

Polymorphisme génétique

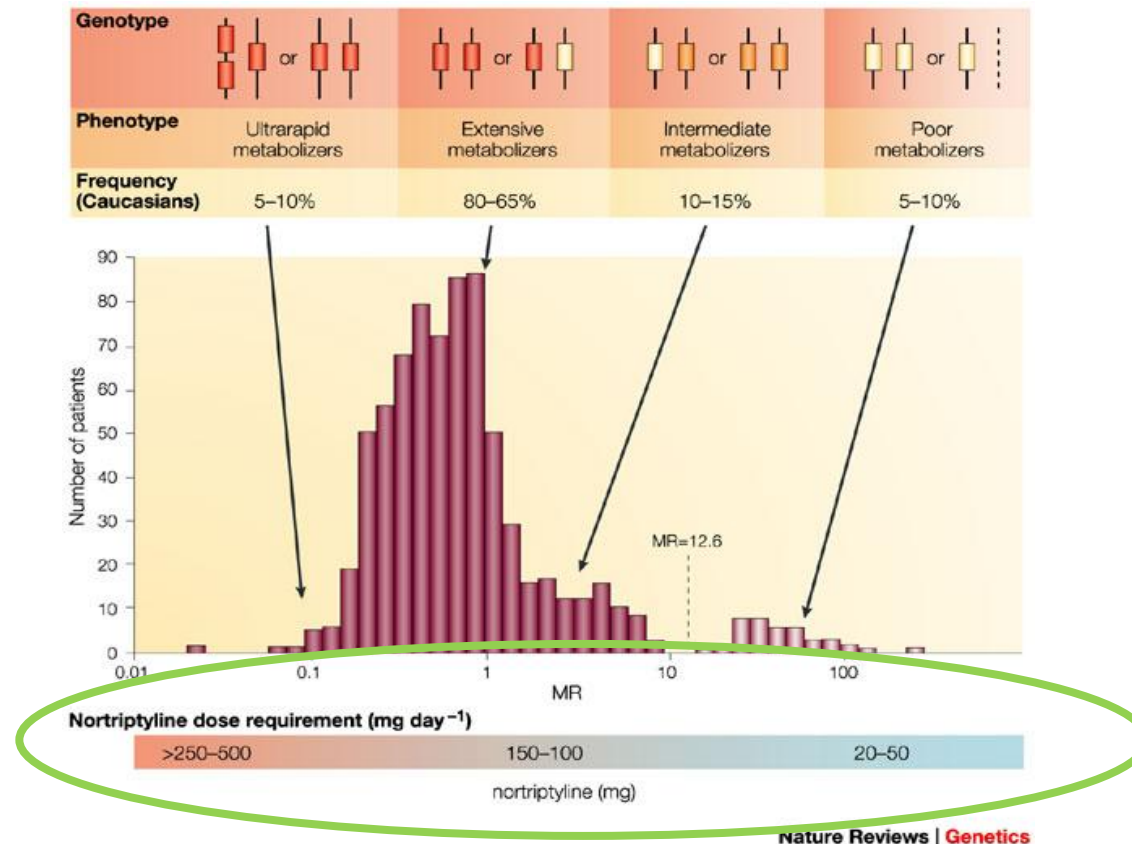


Le système des cytochromes P450

Polymorphisme génétique

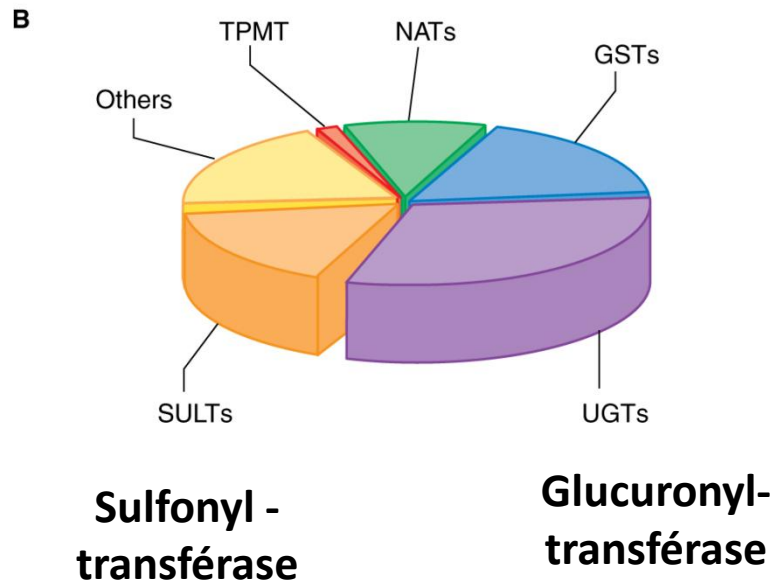


Conséquence du polymorphisme génétique du CYP2D6 sur les doses de nortriptyline chez les personnes déprimées

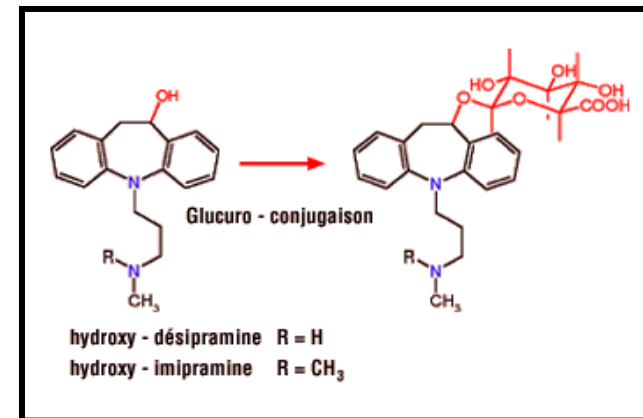


Réactions de phase II

Enzymes de phase II



Exemple de réaction de phase II



Glucuronidation de l'hydroxy-
desipramine

Ajout au médicament ou au métabolite produit par les réactions de phase I de l'acide glucuronique ou de l'acide sulfurique, d'un groupement acétate, d'une glycine ou d'une glutamine \Rightarrow formation d'un produit conjugué

Enzymes de phase II

Glucuronyl transférase (UGTs):

- Métabolisent 40 à 70% des médicaments
- Divisées en 4 familles: UGTs 1, 2, 3 et 8

Sulfonyl transférase (SULTs):

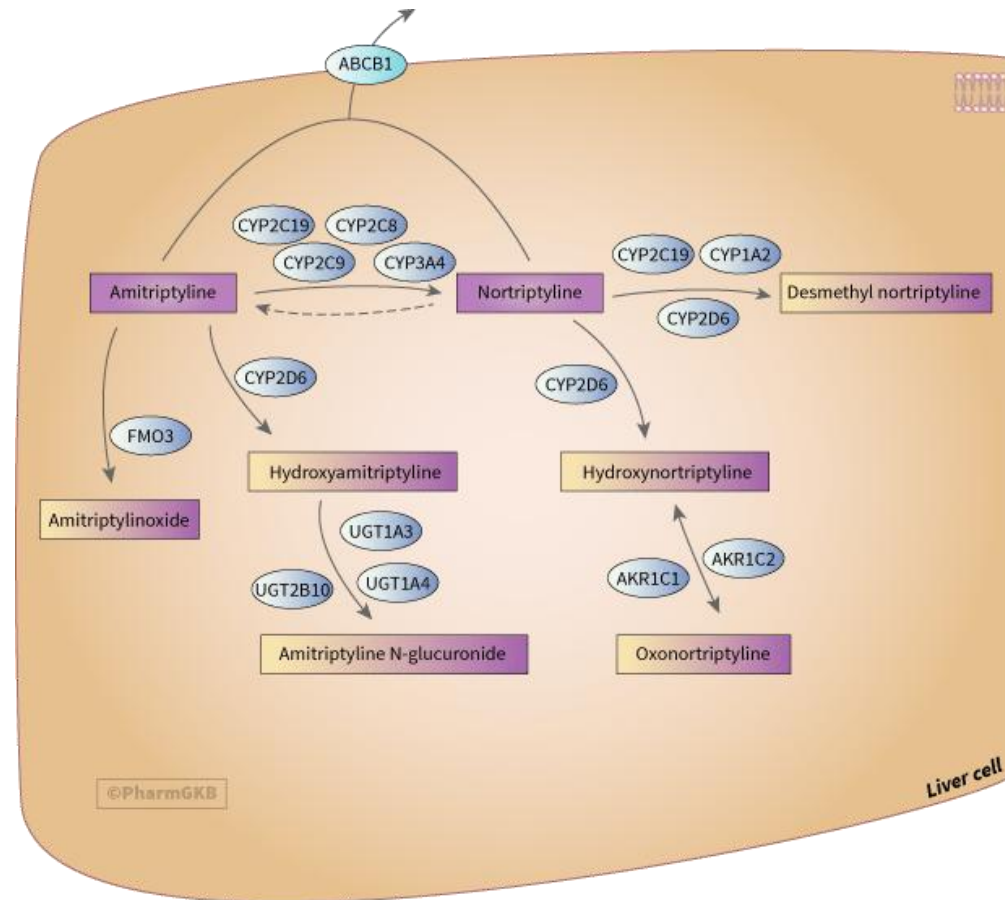
- Divisées en 4 familles: SULTs 1, 2, 4 et 6

Comme pour les CYP p450, il existe des substrats, des inhibiteurs et des inducteurs des enzymes de phase II, ainsi qu'un polymorphisme génétique de leur activité.

NB: c'est d'ailleurs aussi le cas des transporteurs...

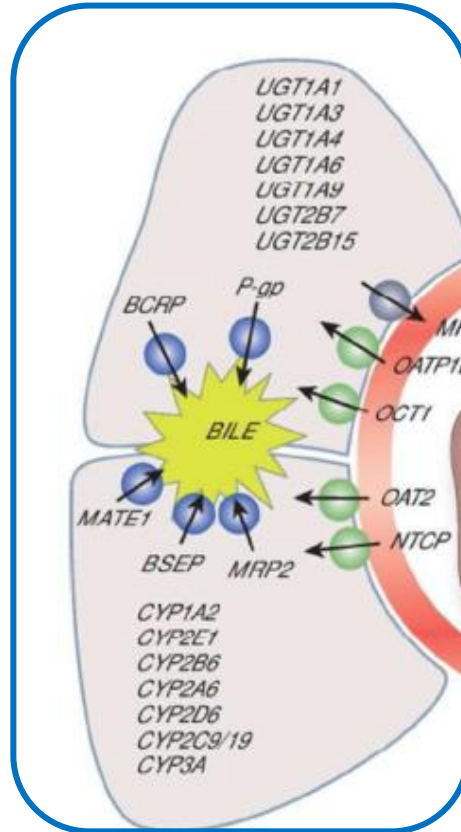
Une substance peut être biotransformée par des réactions de phase I et de phase II

Exemple de l'amitriptyline (un antidépresseur)

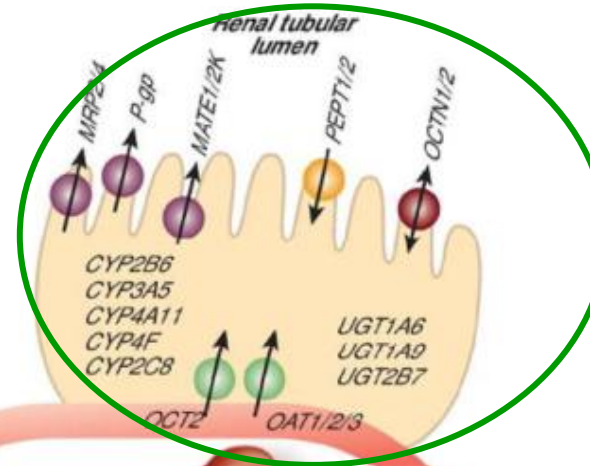


Autres organes capables de métabolisme

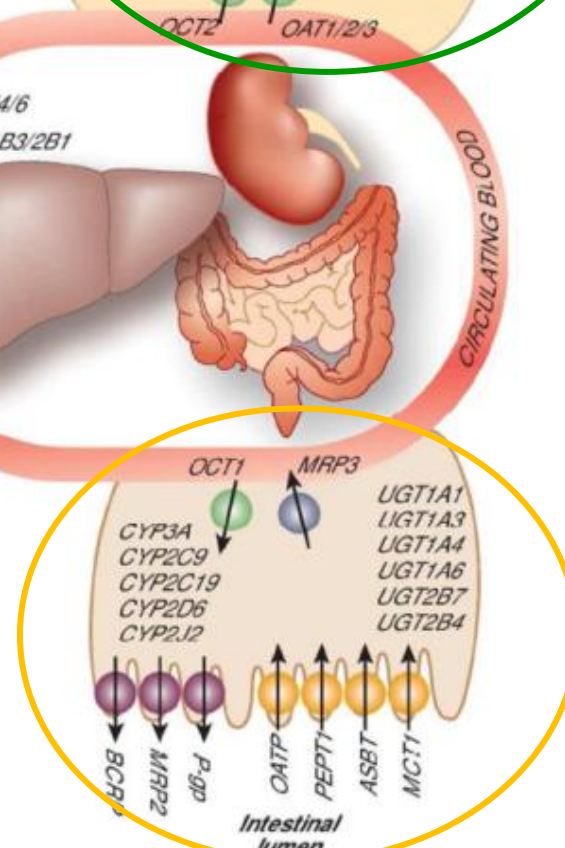
hépatocytes



Cellules tubulaires rénales

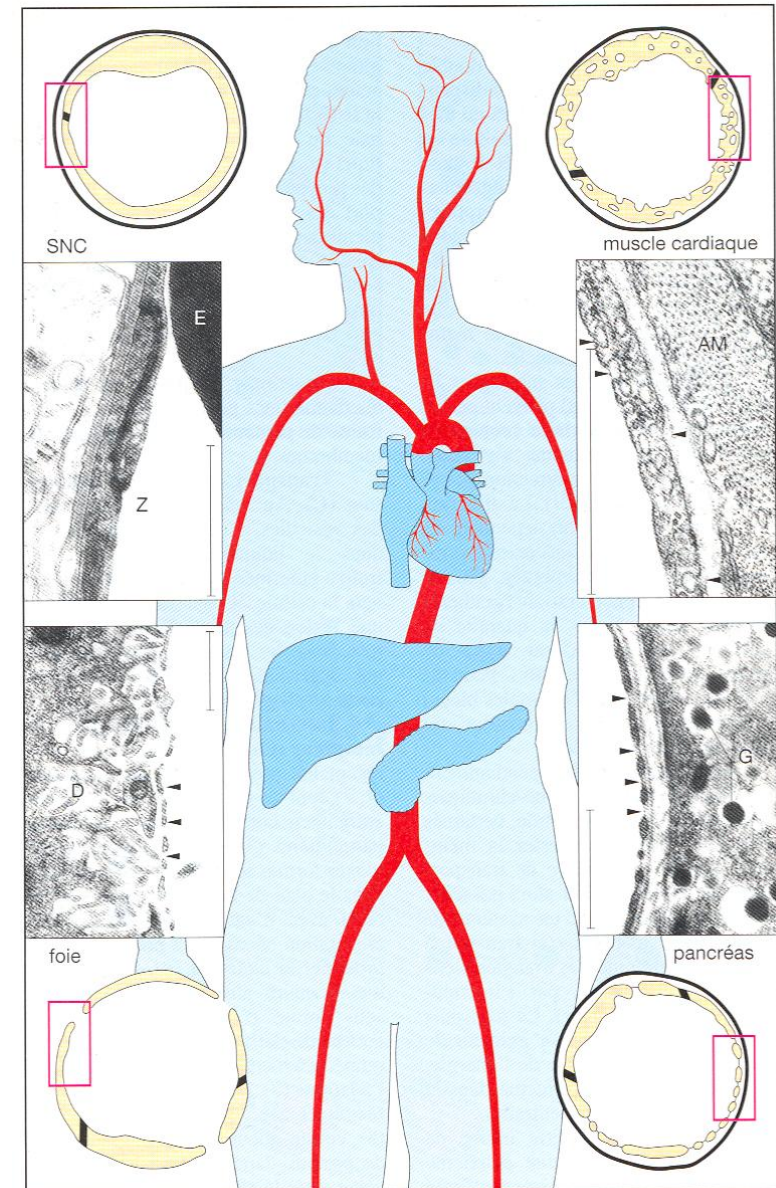


intestin



Distribution

- La distribution dépend du taux de perfusion de l'organe ou de la structure.
- L'échange de substances entre le sang et les tissus se déroule principalement au niveau des capillaires.
- La barrière entre le sang et les tissus varie selon l'organe pq la structure des capillaires varie selon l'organe.



A. Barrières entre le sang et les tissus

Barrières entre le sang et les tissus

Foie: capillaires fenêtrés (gdes fenêtres), aucun obstacle à la diffusion des substances.

Cerveau: BHE: pas de fenêtration, seules les substances avec propriétés physico-chimiques adéquates (lipophiles, petites et non chargés) ou substrats de transporteurs spécifiques peuvent passer.

Liaison aux protéines plasmatiques

Dans la circulation une fraction du médicament est liée aux protéines plasmatiques.

Principales protéines impliquées:

1. Albumine
2. α 1 Glycoprotéine acide

Liaison aux protéines plasmatiques

Liaison rapide et réversible (liaisons ioniques ou de Van der Waals)

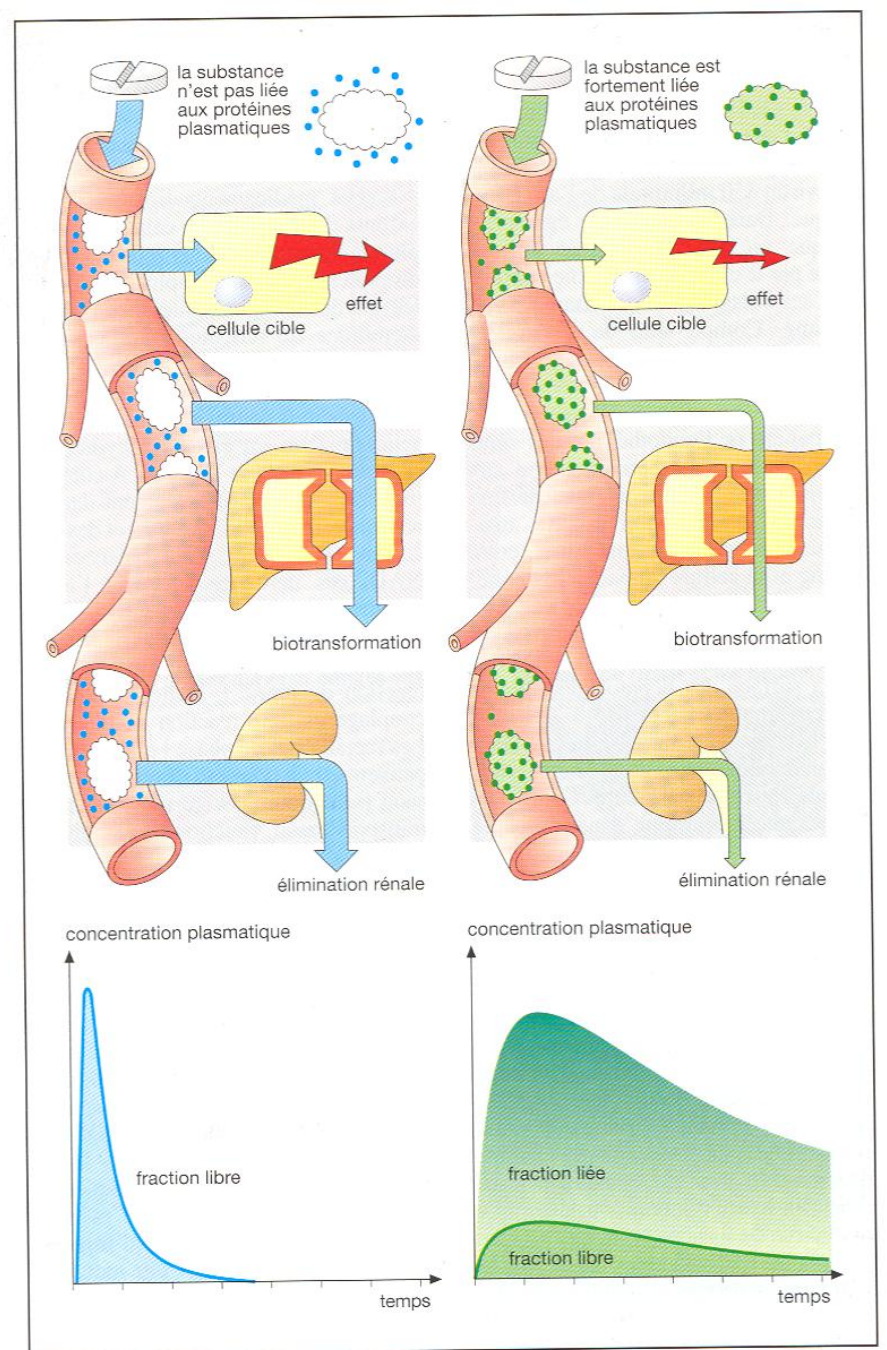
Médicament libre + protéine libre \rightleftharpoons complexe médicament-protéine

L'importance de la liaison dépend:

- Des concentrations respectives
- De l'affinité du médicament pour la protéine

Implication de la liaison aux protéines plasmatiques sur la l'amplitude et la durée de l'effet

La fraction libre conditionne l'effet mais aussi la vitesse d'élimination.

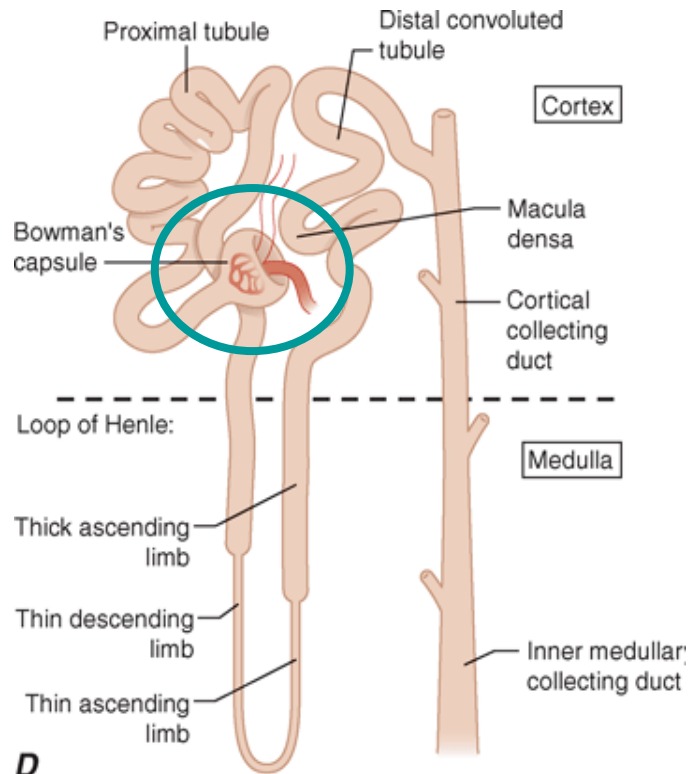


A. Importance de la liaison aux protéines pour la durée et l'importance de l'effet

EXCRETION

Le rein est le principal organe excréteur

Le néphron

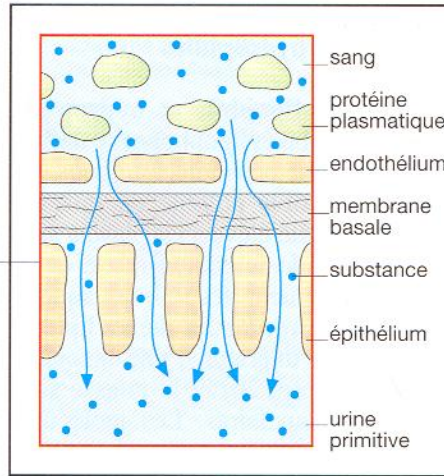
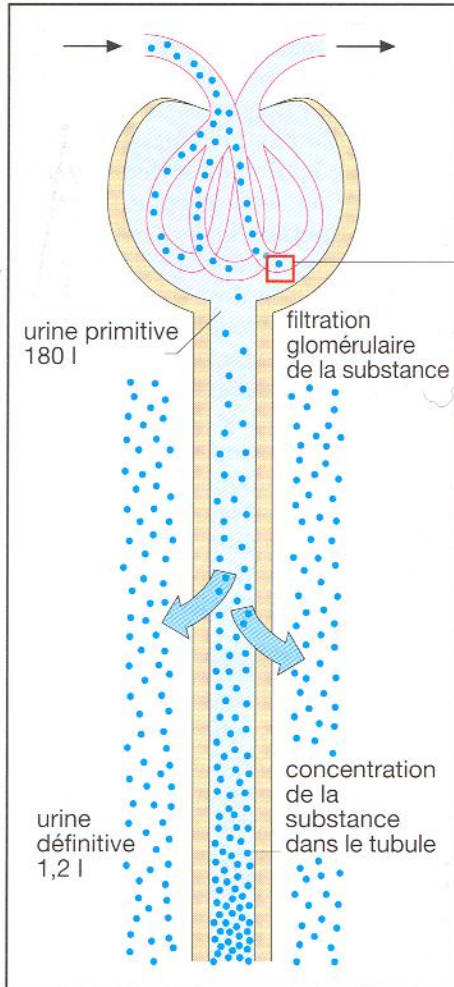


- Unité fonctionnelle du rein
- Chaque partie anatomique a une fonction distincte
- **Filtration dans le glomérule**
- A la suite d'une séquence d'évènements de réabsorption et de sécrétion le long des tubules qui contiennent de multiples transporteurs, le "liquide tubulaire" est progressivement conditionné en urine.

D

Filtration Glomérulaire

Le glomérule

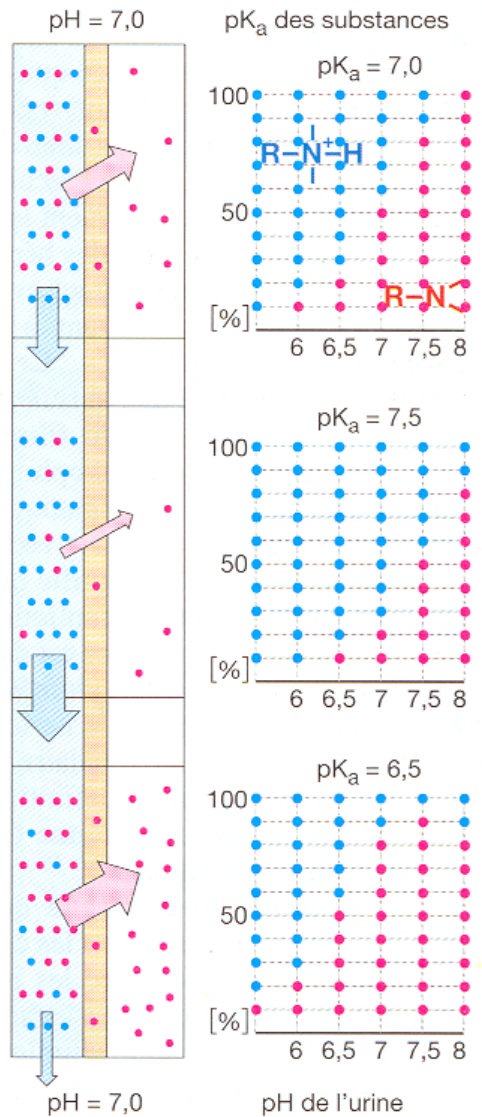


B. Filtration glomérulaire

A. Filtration et concentration

- La plupart des médicaments sont éliminés par filtration glomérulaire, donc diffusion passive selon le gradient de concentration.
- L'endothélium des capillaires au niveau des glomérules laisse le libre passage aux substances dont la masse est $<$ à 5000 dalton et un passage partiel à celles qui ont un PM entre 5000 et 50 000.
- En principe les substances à usage thérapeutique ont un PM petit et passent librement.

Réabsorption tubulaire



3. Réabsorption tubulaire

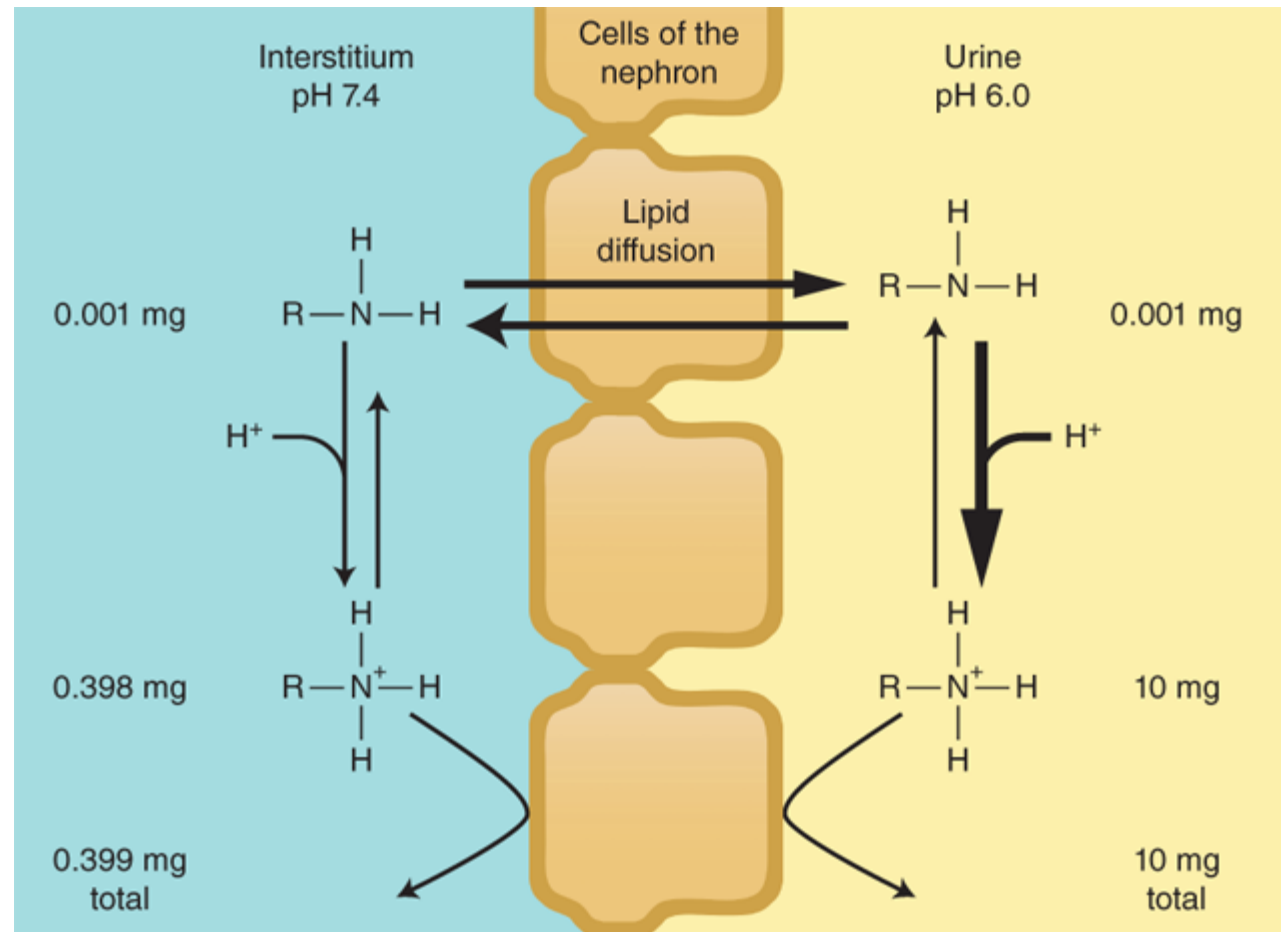
Ex: amine, base faible dont le pKa est de 7, 7,5 ou 6,5 à PH urinaire =7

- Au fur et à mesure, l'urine devient de + en + concentrée en substance → inversion gradient de concentration.
- Certaines substances lipophiles peuvent être réabsorbées passivement.
- L'importance de cette réabsorption dépend du Pka de la substance et du PH de l'urine (cf équation d'Henderson-Hasselbach)

Exemple de la methamphetamine

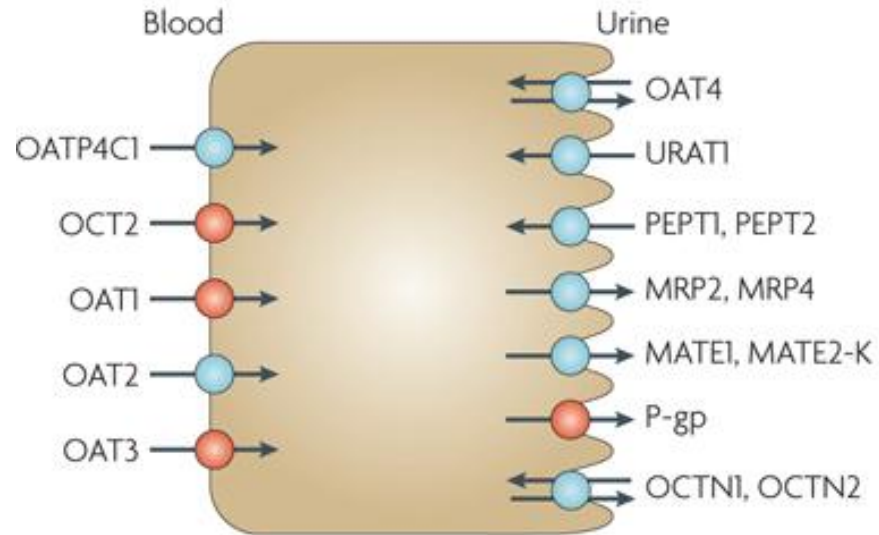
(base faible, Stupéfiant, psychostimulant, Pka = 9)

dont l'élimination peut être favorisée à un PH urinaire =6



Sécrétion tubulaire

c Kidney proximal tubules



Principaux transporteurs rénaux

- Certaines substances sont sécrétées par des mécanismes de transport spécifiques.

*Pharmacology
can make you better
(antibiotics, chemotherapy,
beta blockers). Even make
a better you (cognitive
enhancing drugs, coffee,
vitamins)...?*

Points clés à retenir

*Pharmacology
inspired the
Beatles, killed
Michael Jackson
and made Alice
in Wonderland
grow.*

Absorption

- Lorsqu'on parle de traitement systémique, le médicament atteint sa cible par la circulation sanguine.
- S'il est administré par une autre voie que la voie IV, il doit traverser un certain nb de barrières pour arriver jusqu'au compartiment sanguin.
- Le passage à travers les membranes se fait essentiellement par diffusion passive, aspécifique, qui dépend du gradient de concentration, des propriétés physico-chimiques de la substance et des propriétés de la membrane à traverser.
- Il existe toutefois des mécanismes de transports actifs, spécifiques, qui peuvent être inhibés ou induits.

Métabolisme

- Le foie est le principal organe qui métabolise des médicaments
- Le but du métabolisme est de rendre la substance plus hydrophile pour qu'elle soit excrétée par le rein ou dans la bile.
- 2 types de réactions, phase I (« petites » transformations chimiques) et phase II (formation d'un conjugué).
- Les cytochromes P450 (CYPp450) sont les principales enzymes effectuant les réactions de phases I. C'est une famille d'oxydases avec plusieurs isoenzymes. Les médicaments sont substrats d'un ou de plusieurs enzymes. .
- Les principaux enzymes de phase II sont la glucuronyl- et la sulfonyl-transférase.
- Tous ces enzymes peuvent être induits ou inhibés et sont soumis à un polymorphisme génétique

Distribution

- Une fois le médicament dans le compartiment sanguin, il se répartit dans les différents tissus de l'organisme selon ses propriétés physicochimiques (répartition rapide) et selon la structure des capillaires des différents organes.
- Les organes ne sont donc pas exposés de la même façon aux médicaments.
- Les médicaments en circulation sont en partie liés aux protéines plasmatiques. C'est une liaison réversible, rapide dépendant de la concentration des protéines et de la substance et de leur affinité l'une pour l'autre.
- La fraction libre est la fraction efficace mais est également plus rapidement éliminée.

Excrétion

- Le rein est le principal organe de l'excrétion médicamenteuse.
- L'excrétion se fait essentiellement par filtration glomérulaire.
- Selon leurs propriétés physico-chimiques et en fonction du gradient de concentration et du PH des milieux, certaines substances peuvent être passivement réabsorbées ou leur élimination urinaire peut être «forcée».
- Il existe un mécanisme de sécrétion active au moyen de transporteurs.