



PHARMACOLOGIE GENERALE

CHAPITRE 4: PHARMACOCINETIQUE



*[La pharmacocinétique est l'étude des phénomènes qui concernent le devenir de la substance médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la **concentration** de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration **dans le temps**]*

Réalisation et Présentation:


BEROUAL K. : beroualk@yahoo.fr

Révision et Participation :

TORCHE S. : s.torche17@gmail.com

**Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub
Université des Frères Mentouri Constantine1**

2020-2021



Sous chapitre IV.II: Etapes de la pharmacocinétique

Biotransformation- Métabolisation (PK3)

SOMMAIRE

objectifs

IV.II. Etapes de la pharmacocinétique

3. Biotransformation	3d
3.1. Réactions de la phase I	3d
3.1.1. Réactions d'oxydation	4d
3.1.2. Réactions de réduction	5d
3.1.3. Réactions d'hydrolyse	5d
3.2. Réactions de la phase II	6d
3.2.1. Glucuronoconjugaison	6d
3.2.2. Sulfo-Conjugaison	7d
3.2.3. Méthylation	7d
3.2.4. Acétylation	7d
3.2.5. Conjugaison avec les acides aminés	8d
3.2.6. Mercapto-Conjugaison	8d
3.2.7. Trans-Sulfuration	8d
3.3. Conséquences de Biotransformations	8d
3.4. Modifications d'activité des enzymes du CYP450	9d
3.4.1. Induction enzymatique	9d
3.4.2. Inhibition enzymatique	10d
3.5. Facteurs de variation	12d

« Pour l'intérêt général, vous pouvez contribuer à l'optimisation des données de chaque chapitre, et à signaler les éventuelles erreurs survenues ; vos suggestions identifiées seront traitées, pour améliorer et enrichir les informations de cet enseignement, on reste à l'écoute »

OBJECTIFS :

- Décrire les différentes voies métaboliques
- Expliquer les conséquences du métabolisme des médicaments
- Etre capable d'expliquer l'intérêt que peut avoir un promédicament
- Interpréter l'information sur le métabolisme es médicaments
- Etre capable d'expliquer les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique et leurs conséquences pharmacocinétiques et cliniques pour éviter les interactions médicamenteuses faisant intervenir ces phénomènes

IV.II. Etapes de la pharmacocinétique

3. Biotransformation

On peut définir les biotransformations comme un ensemble de réactions biochimiques, en générale enzymatiques, ayant pour effet de modifier la structure chimique des substances introduites dans l'organisme.

De nombreux tissus peuvent réaliser cette biotransformation (foie, tube digestif, reins, poumons, peau, plasma, liquide céphalo-rachidien, liquide synovial).

Mais, **le foie** reste le principal siège de ces biotransformations qui sont réalisées par les équipements enzymatiques des hépatocytes. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes: il reçoit environ 1,5litres de sang par minute (1,2 litres par la veine porte et 0,3 litre par l'artère hépatique).

*** Le principal but de ces biotransformations hépatiques est de rendre la molécule sous forme d'un **métabolite ionisé fortement hydrosoluble donc facilement éliminable (figure.1)**. Sur cela repose la fonction de détoxification du foie.

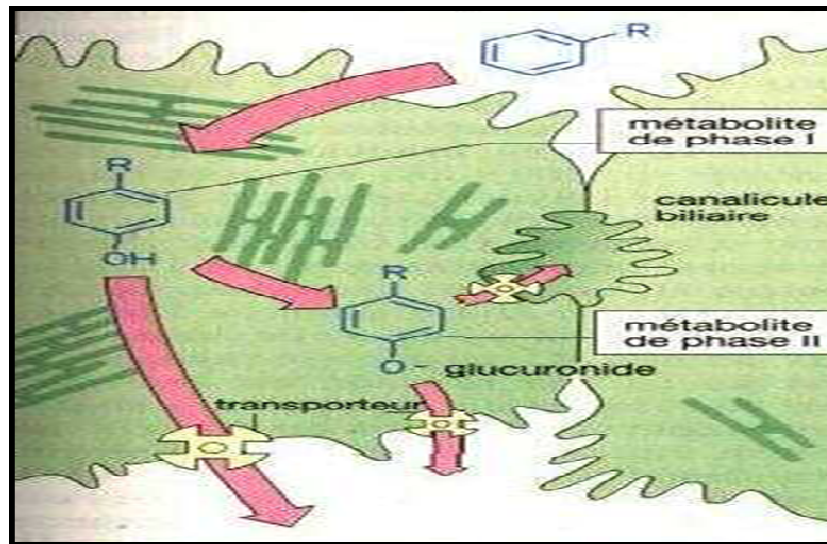


Figure.1: Devenir d'une molécule dans le foie

L'action des enzymes hépatiques est très variable selon la nature (particularités structurales et de leurs groupements fonctionnels) de la substance en cause.

Il existe deux types de biotransformations: les réactions de **la phase I** (réactions de dégradations) et la réaction de **la phase II** (réactions de conjugaisons).

Brièvement, elles peuvent soit **altérer leur structure générale, scinder ou fusionner les molécules.**

Les molécules liposolubles pénètrent facilement l'hépatocyte et subissent les réactions de dégradation et de conjugaison les plus intenses

- A l'opposé, les molécules hydrosolubles traversent faiblement les membranes biologiques et sont par conséquent peu biotransformées

3.1. Réactions de la phase I : Réactions de dégradations

Les enzymes responsables de toutes ces réactions sont concentrées essentiellement dans le réticulum endoplasmique et dans les mitochondries de l'hépatocytes.

Les réactions de la phase I, aboutissent souvent à des métabolites biologiquement plus actifs mais parfois plus au moins toxiques.

Ces réactions de dégradations sont représentées par:

- ✓ L'oxydation
- ✓ La réduction
- ✓ L'hydrolyse

3.1.1. Réactions d'oxydation

Ce sont des réactions très fréquentes, elles sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques.

3.1.1.1. Système d'oxydations microsomaux

C'est un ensemble enzymatique abondant dans le foie, localisé dans les microsomes des hépatocytes. Il fonctionne grâce à une **hémoprotéine spécifique : le cytochrome P₄₅₀**, qui doit son appellation du fait que sous sa forme réduite, il peut fixer une molécule de monoxyde de carbone et former un complexe stable dont le spectre d'absorption est caractérisé par un maximum à 450 nm.

Ce cytochrome P₄₅₀ permet l'oxydation des xénobiotiques grâce son couplage à un système de transfert d'électrons (NADPH, FAD) (Figure 2)

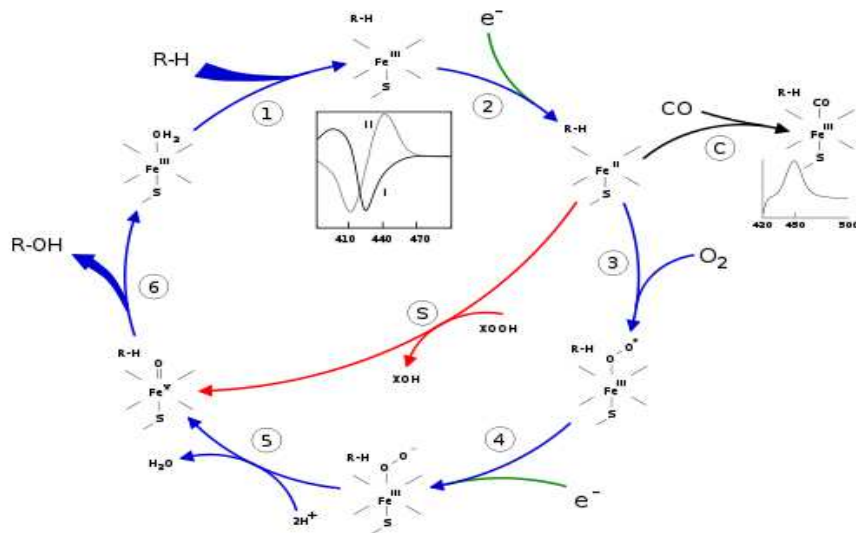
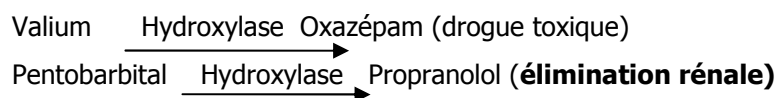


Figure 2: Cycle catalytique du Cytochrome P₄₅₀

3.1.1.2. Hydroxylation

Réactions très fréquentes, elles correspondent à des fixations de groupement OH sur des chaînes linaires ou des cycles aromatiques, grâce à des hydroxylases microsomaux

ex:



3.1.1.3. N et S oxydation

Elles aboutissent à la fixation d'une fonction oxygénée sur des atomes d'azote ou de soufre exemple de N oxydation: les sulfamides sont transformés grâce à l'enzyme N oxydase en dérivés N hydroxylés qui a une potentialité méthémoglobinisante

3.1.1.4. Désalkylations oxydatives

Ce sont des réactions qui détachent des radicaux alkyle (le plus souvent **-CH₃**) des atomes d'oxygène ou d'azote, on parle de O-désalkylation et de N-désalkylation, cette dernière conduit à des dérivés N.O.R (Nitrogen Ohne Radical)

3.1.1.5. Désaminations oxydatives

Elles correspondent au détachement de groupements amine (**-NH₂**) avec fixation d'une fonction oxygénée. Ces réactions s'effectuent en dehors des microsomes hépatiques grâce aux monoamine-oxydases (MAO) et diamine-oxydases (DAO) localisés dans les **mitochondries** du foie, du rein et du système nerveux

3.1.1.6. Désulfuration oxydative

Elles substituent des atomes de soufre par des atomes d'oxygènes

3.1.1.7. Oxydations des alcools et des aldéhydes

Elles se font en dehors des microsomes hépatiques grâce à des alcool-Déshydrogénases et des aldéhyde-déshydrogénases situées dans le cytochrome de l'hépatocyte

3.1.2. Réactions de réduction

Ces réactions sont moins importantes que les oxydations. Elles se font essentiellement au niveau hépatique. Les réactions de réduction sont celles qui attaquent les groupements cétoniques, les disulfures et groupement nitrés.

Ex: Réduction de la Cortisone (Hormone cortico-surrénalienne et Corticoïde) en Hydrocortisol (Cortisol) sous l'effet de Réductase

3.1.3. Réactions d'hydrolyse

Ces réactions ont lieu dans le foie mais aussi dans le tube digestif, le plasma et les poumons, les principales enzymes sont des estérases et des amidases.

Ex1: Ester $\xrightarrow{\text{Estérase}}$ Acide et alcool

Ex2: Procaine (Anesthésique local) $\xrightarrow{\text{Estérase}}$ Acide Para-Aminobenzoïque + Diéthylaminoéthanol

Ex3:

Acide Acétylsalicylique ASPIRINE (DCI) $\xrightarrow{\text{Estérase}}$ Acide Salicylique + Acide Acétique

***Les métabolites formés par les réactions de la phase I, ont des groupements fonctionnels hydroxylés (OH), aminés (NH₂), ou carboxylés (COOH), qui peuvent être ensuite conjugués à d'autres molécules par la réaction de type II.

3.2. Réactions de la phase II : Réactions de conjugaison

Les réactions de la phase II, aboutissent souvent à des métabolites biologiquement inactifs encore plus hydrosolubles et plus facilement éliminable par le rein ou par la bile.

Les conjugaisons sont des réactions de synthèse entre une substance exogène ou son métabolite et une molécule physiologique.

Ces réactions sont catalysées par des enzymes transférases qui impliquent l'addition d'une molécule d'acide glucuronique, de groupement sulfates, de groupements methyl ou acétyle à la molécule du principe actif ou à un de ces métabolites. On parle de glycurono-conjugaison, sulfo-conjugaison, méthylation, acétylation.

3.2.1. Glucuronoconjugaison

Elle consiste en la conjugaison d'un xénobiotique liposoluble, peu polaire avec l'acide glucuronique qui intervient sous forme d'acide uridine diphospho glucuronique (UDPGA).

Il s'établit une liaison éther ou thioéther entre les deux composés. Une glucurono-transférase catalyse la réaction.

Les xénobiotiques intéressés par la glucuronoconjugaison sont les composés possédant :
Une fonction **-OH ,COOH ,NH₂ ,SH**

NB :Le chat semble posséder des possibilités réduites de glucuronoconjugaison

3.2.2. Sulfo-Conjugaison

C'est une réaction de conjugaison de xénobiotiques avec des ions sulfates préalablement activés sous forme de phospho-adénosine phospho- sulfate (PAPS), elle fait intervenir une sulfo-transférase.

Les xénobiotiques intéressés sont ceux possédant : Une fonction -OH (Phénols, Alcools),
Une fonction -NH₂ (Amines aromatiques)

Le taux de sulfates dans l'organisme étant limité, ces réactions sont secondaires par rapport à la glucoronoconjugaison.

NB : Le porc et les poissons sont déficients en sulfoconjugaison

3.2.3. Méthylation

Elle consiste en la fixation d'un groupement méthyl apporté par la méthionine activé sous forme de S adénosyl méthionine. La réaction est catalysée par une méthyl transférase.

Le substrat peut être : Une fonction-OH (Phénols), Certains hétérocycles azotés insaturés (Pyridine, Quinololine), Certains métaux (Arsenic, Mercure). Le mercure voit ainsi sa toxicité s'accroître en raison d'une meilleure liposolubilité du méthyl-mercure.

Ex : **Méthylation de la Sérotonine**

Lieu : **Cellule cérébrale**

CoEnzyme: **S-adenosylméthionine**

Métabolite : **Mélatonine**

3.2.4. Acétylation

C'est une réaction de fixation d'un radical acétyl qui intervient sous forme d'acétylcoenzyme A. une N acétyl transférase catalyse la réaction. Les xénobiotiques intéressés sont ceux possédant une fonction-NH₂ aromatique, comme les sulfamides, qui acétylés deviennent **moins hydrosolubles** et précipitent dans les tubules rénaux causant des **néphropathies**

Ex : **Acétylation de l'Acide salicylique**

Lieu : **Hépatocyte**

Enzyme: **Acétylase**

Métabolite : **Acide Acétyl-salicylique**

3.2.5. Conjugaison avec les acides aminés

Elle présente une spécialité d'espèce. Elle se fait avec l'ornithine chez les **oiseaux**, alors que la glycyyl conjugaison est fréquente chez les **mammifères**.

Le glyco-colle peut par sa fonction amine amidifié les acides. L'enzyme catalysant la réaction est la glycine N-acylase. Les substrats sont les composés à fonction **carboxylique** aliphatique ou aromatique (acide benzoïque, acide salicylique).

3.2.6. Mercapto-Conjugaison

La mercaptoconjugaison consiste dans la conjugaison au **glutathion (tripeptide glutamyl-cystéinyl-glycine)**.

En fait le complexe formé est **facilement dégradé**, puis secondairement acétylé en **acide mercapturique**. Une réaction de **détoxification** très importante des époxydes **d'hydrocarbures polycycliques** aromatiques et des radicaux libres fortement réactifs

3.2.7. Trans-Sulfuration

La trans-sulfuration fait intervenir une **sulfur-transférase** (autrefois appelée "rhodanèse"). Cette réaction est surtout importante dans la détoxification des **ions cyanures - CN-** apportés par l'alimentation, ces ions sont ainsi convertis en thiocyanates SCN- en présence d'ions thiosulfates S₂O₃

3.3. Conséquences de Biotransformations d'un médicament

Tous ces métabolismes provoquent avec le temps l'épuisement des équipements enzymatiques de l'hépatocyte ou autre et on voit apparaître des pathologies et insuffisances (ex: la cirrhose hépatique qui s'installe chez les alcooliques et les toxicomanes).

Si la substance absorbée est un médicament inactif qui va être métabolisé en un composé **actif**, on parle de promédicament (ou **prodrogue**). Ces réactions peuvent aussi conduire à la formation de métabolites dits "réactifs" qui peuvent être **toxiques**. Ces métabolites réactifs sont normalement réduits ("détoxifiés") en présence de glutathion dont la quantité est limitée au niveau hépatique. Lorsque le stock de glutathion est consommé, ces métabolites réactifs peuvent induire une HÉPATITE CYTOLYTIQUE MÉDICAMENTEUSE

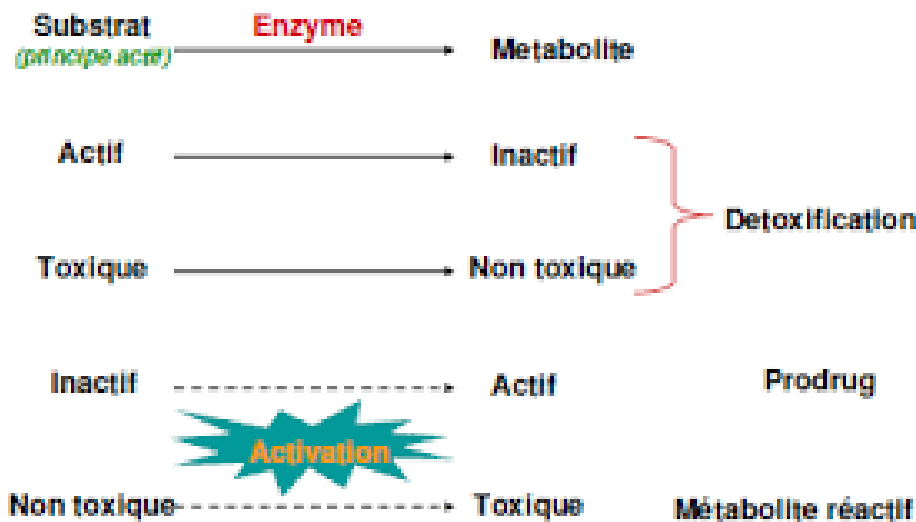


Figure 3 : Conséquences de Biotransformations d'un médicament

3.4. Modifications d'activité des enzymes du CYP450

- **Augmentation de l'activité enzymatique**

Elle est le fait de substances inductrices, majorant la synthèse et l'activité des CYP, certains médicaments, surtout des anti-infectieux et des anti-convulsivants, le millepertuis (à la fois plante et médicament), le tabac, l'alcool

- **Diminution de l'activité enzymatique**

Elle est le fait de substances inhibitrices, principalement médicamenteuses : antifongiques azolés, certains macrolides, inhibiteurs de protéases, antagonistes des canaux calciques bradycardisants, pamplemousse (jus ou fruit)

3.4.1. Induction enzymatique

Lorsque certains médicaments sont employés de façon **prolongée et répétée**, on constate parfois une réaction de l'organisme se traduisant par **une diminution progressive des effets pharmacologiques** de ce médicament.

Ce phénomène a été mis en évidence avec les barbituriques. L'administration répétée de doses identiques d'un barbiturique, Par exemple le phénobarbital induit la synthèse des CYP3A et CYP2B6 et entraîne une diminution du temps de narcose (sommeil).

- **L'administration chronique** d'une substance peut stimuler sa propre biotransformation

auto-induction : *cas de la carbamazépine, Tegretol®*

ou la biotransformation d'une autre substance

hétero-induction : *cas de la phénytoïne, Epanutin® qui induit le*

métabolisme de l'acenocoumarol, Sintrom®

Les inducteurs peuvent être des médicaments ou des polluants environnementaux (herbicides, pesticides)

Les systèmes enzymatiques inductibles par les xénobiotiques comprennent les cytochromes P450, les glutathion-S-transférases, les glucuronyl-transférases

Certains substrats, inducteurs enzymatiques sont capables d'augmenter **la synthèse des cytochromes P450** et par conséquent leur activité enzymatique et donc l'élimination des médicaments, ce qui réduit leur temps de présence dans l'organisme.

L'effet inducteur est **peu spécifique**. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs iso-formes des CYP

EXP: la rifampicine est un inducteur des CYP 3A4 et 2C19

Délai et durée de l'induction:

L'effet inducteur maximal est obtenu **après plusieurs jours** de traitement par l'inducteur : effet maximal en **10 à 15 jours**

3.5.2. Inhibition enzymatique

C'est le **phénomène inverse** de l'induction enzymatique. Elle s'exerce le plus souvent au niveau d'un **seul CYP** et répond schématiquement à deux mécanismes :

*une inactivation irréversible du CYP par l'inhibiteur,

*une compétition au niveau d'un même CYP entre deux substances;

-administrés simultanément,

-fixées et métabolisées par le même CYP

En fonction de leur **degré d'affinité** pour une enzyme, certains médicaments vont inhiber le métabolisme des médicaments de plus faible affinité ou présents en concentration moins élevée.

Certains xénobiotiques inhibent les enzymes de biotransformations et notamment de l'oxydation microsomale. C'est un phénomène d'apparition **immédiate** qui peut durer **pendant plusieurs jours** voire **plusieurs semaines**

Cette inhibition enzymatique est à prendre en considération dans les thérapeutiques associant plusieurs médicaments. La réduction de l'inactivation d'un principe actif risque d'entraîner **des phénomènes de toxicité**. En ralentissant le métabolisme de certains médicaments, par augmentation de leurs concentrations plasmatiques, majorer le risque d'effets indésirables avec des conséquences parfois graves.

Le pipéronyl butoxyde dénoté d'activité antiparasitaire est associé aux pyréthrinés pour les protéger du métabolisme oxydatif et prolonger leur action biologique

L'inhibition des cytochromes P450 par certains médicaments ou aliments dits **inhibiteurs enzymatiques** est un autre facteur de variation du métabolisme

L'inhibition est le plus souvent **compétitive** et se manifeste rapidement avec le plus souvent une **augmentation de la concentration** plasmatique et **prolongation de l'effet pharmacologique** et la demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un **risque de toxicité**

L'inhibition enzymatique est fréquemment à l'origine **d'interactions médicamenteuses**

3.5. Facteurs de variation

*** De nombreux facteurs modifient les réactions de biotransformations:

Des facteurs intrinsèques, biologiques

- **Facteurs génétiques** (espèce, race souche, individu)
- **Facteurs physio-pathologiques** (Age, Sexe, Génétique, Nutrition, Pathologie et thérapie)

Des facteurs extrinsèques en relation avec le médicament ou d'autres facteurs associés

- **Variation chimique, posologie**
- **Induction et inhibition enzymatique**