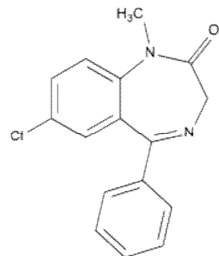


# Pharmacocinétique (biotransformation)

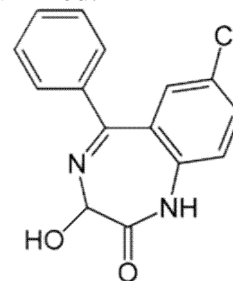
Le métabolisme est l'une des phases de l'élimination du médicament. Il correspond à la formation de plusieurs composés appelés métabolites suite à la transformation du médicament administré par des réactions enzymatiques. Les métabolites ainsi formés peuvent être :

➤ **Actifs pharmacologiquement:**

- Proviennent de produits actifs (cas général) , ces métabolites peuvent avoir le spectre d'activité que le Med dont ils sont issus, mais avec une cinétique différente
- Ces métabolites ont souvent donné naissance à de nouveaux Med.



Diazépam (Anxiolytique, anticonvulsiant)



Oxazépam (Anxiolytique, hypnotique)

➤ **Inactifs pharmacologiquement :**

- C'est le cas de la majorité des formes conjuguées et quelques métabolites oxydés.
- Métabolite avec une hydrosolubilité suffisante pour être éliminés sans problème hors de l'organisme « détoxification »

➤ **Ou parfois toxiques:**

- La biotransformation hépatique (surtout oxydation) aboutit dans certains cas à des métabolites réactifs.
- Il s'agit de produits capables de contracter des liaisons covalentes avec les macromolécules cellulaires et produire ainsi des effets toxiques.

Le principal site de métabolisation des médicaments est le foie. Cette étape conduit à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux.

La biotransformation influence la durée et l'intensité d'action du médicament ainsi que sa vitesse d'élimination: selon que le métabolite formé soit plus ou moins actif et que son élimination soit plus ou moins rapide. Elle modifie les propriétés physicochimiques du médicament ce qui influence considérablement sa distribution et son élimination.

## 1- Enzymes capables de catalyser la biotransformation :

- ✓ **Foie:** plusieurs enzymes.
- ✓ **Tube digestif :** lipases, réductases, décarboxylases.
- ✓ **Sérum :** estérases.

## 2-Réactions de la phase I :

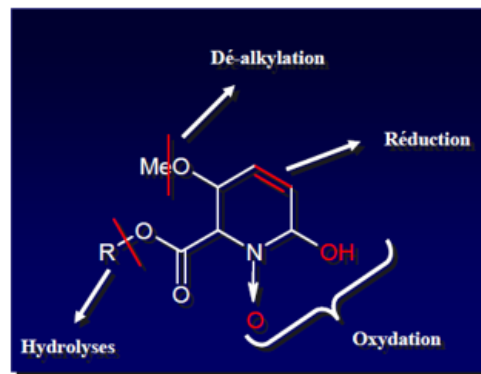
Ces réactions regroupent toutes les réactions qui impliquent une modification de la molécule active. On distingue :

- **Réaction d'oxydation** : réalisée principalement par le cytochrome P450. Cette réaction dépend de certains facteurs tels que les facteurs génétiques et environnementaux.  
**Exemple** : induction enzymatique (phénobarbital, tabac, alcool...)
- **Réaction d'hydrolyse** :  
**Exemple** : la procaine (hydrolysé en acide para-aminobenzoïque et diéthylaminoéthanol par les estérases de la paroi intestinale).
- **Réaction de réduction** : comme l'azoréduction et la thio-réduction réalisée dans le foie et la flore intestinale respectivement.
- **Réaction de décarboxylation** :  
**Exemple** : la transformation de la L-Dopa (antiparkinsonien) sous l'effet de la décarboxylase de la muqueuse digestive en dopamine.

### ■ Phase I: Modification de la structure de la molécule

- Oxydation
- Réduction
- Dé-alkylation
- Hydrolyses (estérases)
- Décarboxylation

e.g. enzymes CYP450 - microsomes



## 3- Réactions de la phase II : (réaction de conjugaison) :

La phase II est une phase de conjugaison. C'est le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH<sub>2</sub>, COOH) d'un composé de type sulfate, glucuronide, méthyle ... Les métabolites hydrosolubles (substances conjuguées) ainsi formés sont facilement éliminés par les urines ou la bile.

On distingue plusieurs groupes:

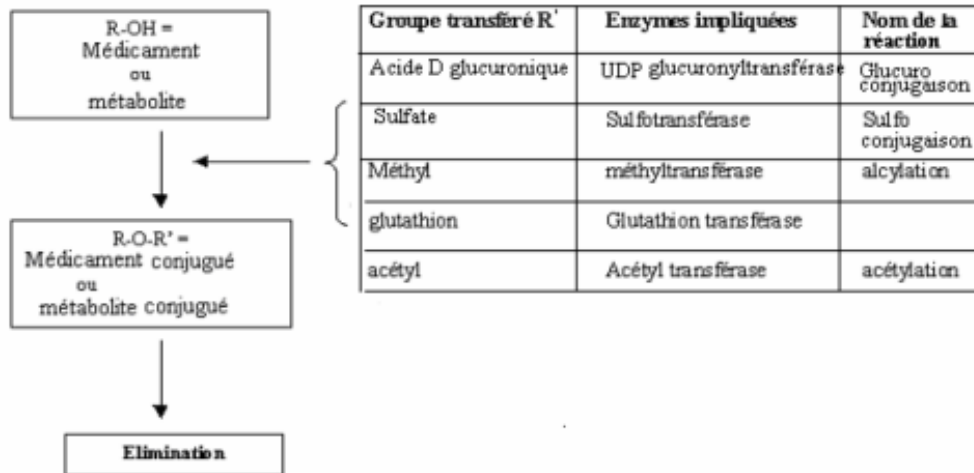
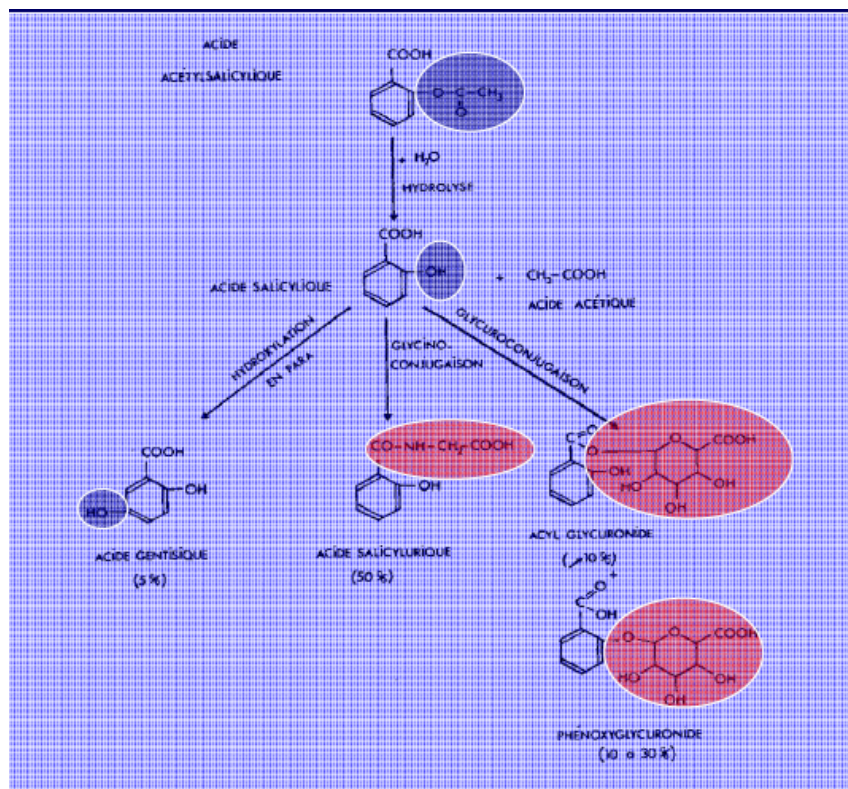


tableau-1: groupes transférés; enzymes impliquées et noms des réactions de conjugaison

**NB :**

Un médicament subit généralement plusieurs types de transformations simultanées ou successives.



#### 4-Importance thérapeutique de la biotransformation :

La biotransformation conditionne :

- La voie d'administration : certaines molécules inactives après administration par une voie peuvent s'avérer très intéressantes et plus efficaces pour une autre voie.

- ✚ La posologie (rythme d'administration et dose efficace) : la vitesse par laquelle le médicament est transformé en métabolite inactif conditionne le nombre d'administration quotidienne.
- ✚ Chez certains sujets (âge ou constitution génétique), l'insuffisance de l'inactivation du médicament justifie la réduction de la posologie.
- ✚ L'étude de la biotransformation de deux médicaments administrés simultanément ou successivement a permis de déterminer les cas de potentialisation et d'antagonisme.

## **5-Variations de la biotransformation :**

### **5-1-variabilité intra individuelle :**

#### ***5-1-a-Induction des enzymes de biotransformation de certains médicaments***

Le phénomène d'induction a généralement pour conséquence la diminution de l'activité et de la durée de vie du médicament dans l'organisme. Les inducteurs enzymatiques (le plus souvent liposolubles) sont capables d'augmenter la synthèse des cytochromes P450 et par conséquent leur activité enzymatique.

#### ***5-1-b-Inhibition des enzymes de biotransformation de certains médicaments***

Certains médicaments peuvent inhiber des enzymes participant à la biotransformation d'autres médicaments et réduisent ainsi leur clairance métabolique. Dans certains cas, les concentrations plasmatiques dépassent le seuil toxique.

### **5-2-variabilité inter individuelle :**

#### ***5-2-a-Polymorphisme génétique d'acétylation :***

Certaines voies métaboliques sont contrôlées génétiquement. Dans ce cas, l'efficacité du métabolisme varie selon les individus.

**Exemple :** la capacité d'acétylation de l'isonazide est sous la dépendance d'un gène à transmission autosomique récessive.

#### ***5-2-b-Polymorphisme génétique d'oxydation :***

D'un point de vue clinique, les variations de l'oxydation des médicaments sont très importantes (80% des médicaments sont transformés par les voies des mono-oxygénases hépatiques). Ces variations n'ont de conséquence pratique que si l'oxydation est la voie principale de métabolisation du médicament concerné.

**Exemple :** métabolisme de la débrisoquine (antihypertenseur).