

## Métabolisme des médicaments

### I- Introduction :

L'être humain est exposé chaque jour à une grande variété de composés étrangers appelés xénobiotiques. Ces substances sont absorbées à partir des poumons, de la peau ou la plupart du temps ingérées à partir de la nourriture ou encore comme médicaments à des fins thérapeutiques. Les xénobiotiques en particulier les médicaments sont fréquemment lipophiles. Cette liposolubilité permet à ces substances étrangères de pénétrer dans l'organisme et de s'y distribuer. Pour les éliminer, l'organisme dispose de nombreux enzymes et isoenzymes capables de transformer ces xénobiotiques en métabolites, composés plus polaires et donc plus hydrosolubles, facilement éliminables.

Les métabolites, produits par les réactions de biotransformation sont généralement inactifs, mais ils peuvent être actifs ou toxiques.

### II- Localisation des enzymes de biotransformation :

L'organe le plus impliqué dans la biotransformation des médicaments est le **foie**, mais l'intestin, les poumons, la peau, le cerveau et les reins participent également de façon non négligeable.

A l'échelle cellulaire, les systèmes enzymatiques sont localisés :

\*soit dans le réticulum endoplasmique (RE) :

-système d'oxydation à cytochrome P450.

-système de conjugaison.

\*soit dans le cytosol : estérases, sulfotransférases.

Certains ont les deux localisations : -époxydes hydrolases.

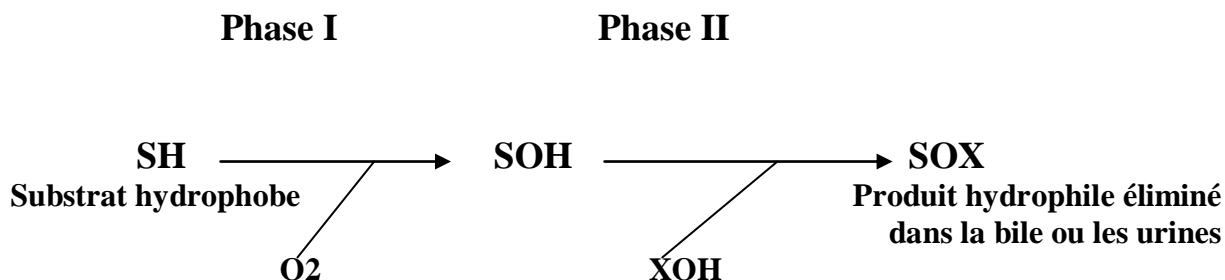
### III- Les réactions de biotransformation :

En général, les réactions de biotransformation sont classées en deux catégories, appelées, réactions de phase I et réactions de phase II.

-Les réactions de la phase I, sont des réactions de fonctionnalisation, elles ont pour but de créer ou de libérer des fonctions polaires afin d'augmenter l'hydrophilie de la molécule c'est à dire augmenter sa solubilité en milieu aqueux pour faciliter son élimination.

On classe dans cette catégorie les réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse.

-Les réactions de la phase II, sont des réactions de conjugaison, elles ont pour but d'amplifier la polarité, elles sont catalysées par des transférases, et consistent à transférer une biomolécule sur une fonction polaire de la molécule médicamenteuse, déjà existante ou créée par la phase I.



#### IV- Les réaction de la phase I :

1-Réactions d'oxydation :

##### 1-a- Réactions d'oxydation cytochrome P- 450 dépendant

(Impliquant les cytochromes P 450)

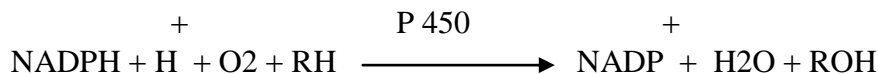
Le système d'oxydation à cytochromes P 450 est un système mono-oxygénase, multienzymatique, capable de catalyser diverses biotransformations de médicaments :

- hydroxylation, déalkylation
- époxydation, N- et S- oxydation.

Pour catalyser ces réactions, le système à cytochrome P 450 nécessite une molécule d'oxygène et de NADPH.

Les cytochromes P 450 sont localisés au niveau de la membrane du réticulum endoplasmique et associés à une NADPH-P450 réductase qui transfère les électrons du NADPH sur les P 450.

##### **La réaction générale :**



##### 1-b-Réactions d'oxydation cytochrome P-450 indépendant

(Impliquant d'autres enzymes)

L'organisme dispose d'un certains nombre d'enzymes n'appartenant pas au système cytochrome P450, et qui sont capable aussi d'oxyder des médicaments, on distingue :

b1-les monoamines oxydases (MAO) : elles sont largement distribuées dans les tissus : SNC (terminaisons nerveuses), foie et plaquettes sanguines .Elles sont localisées dans les mitochondries.

Ces enzymes inactivent :

- les amines endogènes : catécholamines et sérotonine.
- les amines d'origine alimentaire (tyramine).

b2-les myéloperoxydases (MPO) : ces enzymes transforment le groupement thiol(SH) de certains médicaments (captopril, IEC) en groupement sulfonique (SO<sub>3</sub>H), donnant ainsi des métabolites réactifs, responsables d'agranulocytose.

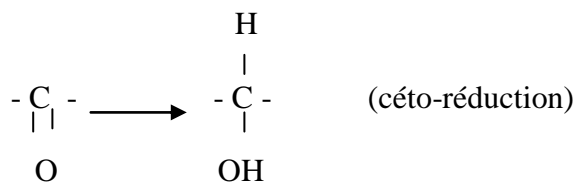
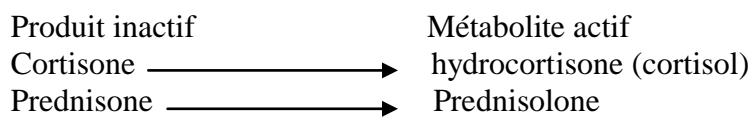
b3-xanthine oxydase (XO) : elle métabolise les médicaments avec une structure xanthique en acides uriques correspondant (cas de la caféine, la théophylline).

## 2-Réactions de réduction :

Elles peuvent avoir lieu :

-soit sur un atome d'azote (nitro-réduction, azo-réduction) : les substrats de ces réactions sont les composés aromatiques nitrés (chloramphénicol) et les azocomposés (prontosil) qui sont réduits en dérivés aminés.

-soit sur un atome d'oxygène (réaction de bioactivation) : le groupement **céto** est réduit en groupement **hydroxyle**.

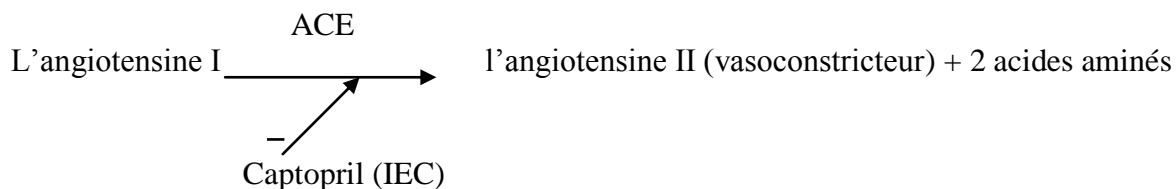


## 3-Réaction d'hydrolyse :

Elles s'adressent d'une part :

\*à des amides qui sont hydrolysés par les amidases hépatiques (cas de l'indométacine).

\*à des peptides qui sont hydrolysés par des peptidases .Exp. l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE).



\*à des esters qui sont hydrolysés par des estérases plasmatiques (procaïne) ou hépatiques (péthidine).

Ces réactions s'adressent d'autre part :

\*à des époxydes qui sont hydrolysés par des époxydes hydrolases (époxydes hydratases : réaction d'hydratation). Ces dernières jouent un rôle primordial de détoxification.

Les époxydes sont des produits très réactifs, ils peuvent être formés lors de la monooxygénation , par le cyt P450 , à partir de molécules contenant des liaisons éthyléniques ( présents dans la fumée du tabac et dans les aliments grillés ) .

## V- Les réactions de la phase II :

Il existe différents types de conjugaison, les plus répandues chez l'homme sont les réactions de glucurono-conjugaison, de sulfo-conjugaison, d'acétylation, de méthylation, de glycine conjugaison et de glutathion conjugaison.

**Les enzymes de conjugaison (transférases)** catalysent le transfert d'un cosubstrat spécifique de l'enzyme sur de nombreuses molécules fonctionnalisées.

Ces cosubstrats peuvent être :

- un groupement fonctionnel : méthyle, acétyle, sulfate
- une molécule : acide D-glucuronique, acide aminé : glycine
- un peptide : glutathion

Les métabolites formés sont hydrosolubles et généralement inactifs, il arrive que ces métabolites soient pharmacologiquement actifs ou toxiques : c'est le cas du métabolite de la morphine, glucuronoconjugué en position 6 qui est 100 fois plus analgésique que la molécule mère.

**1-Glucuronoconjugaison** : elle constitue le mécanisme principal de conjugaison, catalysée par les UGT : UDP glucuronyltransférases, enzymes du RE, principalement localisées dans le foie. Ces enzymes catalysent le transfert de l'acide UDP-glucuronique sur différents substrats ayant des structures variées pour former des O-, N-, et C-glucuronides.

**2-Sulfoconjugaison** : ces réactions sont catalysées dans le cytosol par les sulfotransférases. Ces enzymes transfèrent un groupement sulfate à partir d'un donneur, le 3-phosphoadénosine 5-phosphosulfate (PAPS), sur des phénols, amines ou hydroxylamines.

Remarque : le métabolite sulfoconjugué en 6 de la morphine est 6 fois plus analgésique que la morphine.

**3-Acétylation** : ces réactions sont catalysées par les N-acétyltransférases (NAT) qui transfèrent sur un substrat (sulfamides, isoniazide) un groupement acétyl.

Elles nécessitent un cofacteur : acétyl-CoA.

**4-Conjugaison au glutathion** : le glutathion (GSH) est un tripeptide (Glu-Cys-Gly) en très forte concentration dans les cellules hépatiques. Il se lie de façon spontanée par sa fonction SH (thiol) avec de nombreux produits réactifs ou toxiques (époxydes).

Les enzymes catalysant ces réactions sont les glutathion S-transférases (GST) localisées dans le cytosol des cellules hépatiques, rénales et intestinales. Exp. Paracétamol.

**5-Conjugaison aux acides aminés (glycine conjugaison)** : Exp. Acide salicylique.

**6-Autres réactions de conjugaison** : certains médicaments peuvent subir une méthylation, c'est le cas de la théophylline chez le nouveau né prématuré.

## VI- Résultats de biotransformation des médicaments :

Les métabolites peuvent être :

### 1-chimiquement et pharmacologiquement inactifs :

C'est le cas de la majorité des formes conjuguées des métabolites

- \*Aspirine → -métabolite glucuroconjugué inactif  
-métabolite conjugué à la glycine inactif
- \*Paracétamol → - métabolite glucuroconjugué inactif  
-métabolite sulfoconjugué inactif  
-métabolite conjugué au glutathion inactif

### 2-chimiquement stables et pharmacologiquement actifs :

Ces métabolites proviennent :

-soit d'une molécule mère active :

- \*molécule mère active → métabolite actif
- Aspirine → Acide salicylique
- Morphine → Codéine
- Caféine → Théophylline
- Iproniazide → Isoniazide

-soit d'une molécule mère inactive :

- \*molécule mère inactive → métabolite actif
- Cortisone → Hydrocortisone
- Prednisone → Prednisolone

### 3-chimiquement instables, biochimiquement actifs et ayant un effet toxique :

Les réactions d'oxydation, par le cyt P-450 produisent dans certains cas des métabolites réactifs :

- Paracétamol → N-acétyl-p-benzo-quinone-imine(NAPQI)
- Erythromycine → nitroso alcane
- Phénytoïne → époxide

Ces métabolites instables sont capables de former des liaisons avec des macromolécules cellulaires provoquant ainsi, soit des atteintes hépatiques, soit un effet mutagène ou tératogène.

## VII- La superfamille des cytochromes P450 :

**Introduction :** les cytochromes P450 constituent une superfamille d'enzymes, dont la biosynthèse est contrôlée par une superfamille de gènes, qu'on retrouve de la bactérie à l'homme. Les cytochromes P450 humains sont impliqués dans la biosynthèse endogène des stéroïdes, acides gras et acides biliaires. Ils sont également impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques, incluant les médicaments, additifs alimentaires et produits de l'environnement.

**Localisation :** chez l'humain, les cytochromes P450 peuvent être retrouvés dans presque tous les tissus, mais sont plus abondants au niveau du foie et plus particulièrement, la membrane lipidique du réticulum endoplasmique (RE) des hépatocytes.

**Structure :** ce sont des hémoprotéines, contenant une molécule d'hème par molécule d'apoprotéine. Leurs masses moléculaires sont voisines de 50 000 Da.

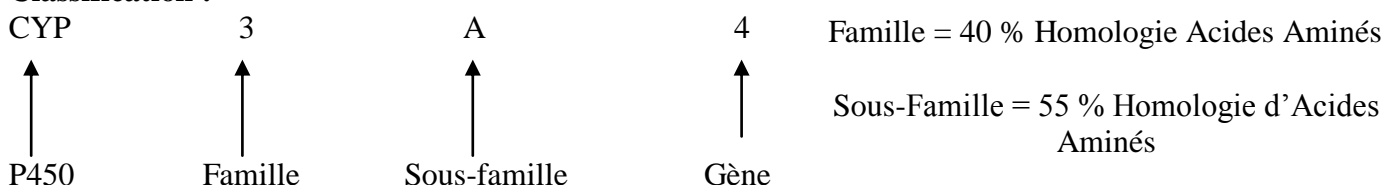
**Le système oxydatif des cytochromes P450** est constitué de deux parties protéiques distinctes : La première composante est une hémoprotéine appelée cytochrome P450 qui constitue le site de liaison et d'oxydation du substrat, la seconde composante est une flavoprotéine appelée NADPH-cytochrome P450 réductase. Cette réductase sert de transporteur d'électrons provenant du NADPH vers le complexe substrat-cytochrome P450.

**Nomenclature :** le nom de cytochrome P450 (ou pigment) provient des propriétés spectrales de l'hémoprotéine. Sous sa forme réduite, cette hémoprotéine lie le monoxyde de carbone pour donner un composé qui absorbe la lumière à une longueur d'onde de 450 nm. Le symbole CYP (CYtochrome P450) suivi d'un chiffre désigne une famille. Exp. CYP1, CYP2, CYP3. La sous-famille est désignée par une lettre majuscule, exp. CYP1A, CYP2C, CYP3A. L'isoenzyme ou l'isoforme est quant à lui identifié par un chiffre, exp. CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4.

### Propriétés :

- \*les cytochromes P450 n'ont pas une spécificité étroite de substrats (une enzyme peut avoir plusieurs substrats).
- \*les cytochromes P450 peuvent être induits par certaines substances de l'environnement, de l'alimentation ou par certains médicaments. Cette induction se traduit par une augmentation de la quantité de protéines et donc de l'activité métabolique des cytochromes P450.
- \*les cytochromes P450 peuvent aussi être inhibés de façon réversible, quasi-irréversible ou irréversible. Cette inhibition se traduit par une diminution ou absence de l'activité métabolique des CYP450.
- \*un médicament peut être substrat d'un CYP450, inducteur d'un second, inhibiteur d'un troisième. C'est le cas de l'oméprazole : substrat du CYP 2C19, inducteur du CYP 1A2 et inhibiteur du CYP 3A4.

### Classification :



## VIII- Modulation de l'activité métabolique des cytochromes P450 :

### 1- Introduction :

L'expression et l'activité des cytochromes P450 sont influencées par un grand nombre de facteurs intrinsèques et extrinsèques.

Les facteurs intrinsèques les plus importants sont d'ordre génétique (polymorphisme génétique) et physiopathologique (perturbation hormonale, insuffisance hépatique, réactions inflammatoires)

Les facteurs extrinsèques (médicaments, produits ou additifs alimentaires, polluants de l'environnement) peuvent aussi influencer l'activité métabolique des cytochromes P450.

### 2- L'induction des cytochromes P450 :

**Définition :** L'induction enzymatique est un processus qui implique une augmentation de la quantité et /ou de l'activité d'une enzyme résultant d'une exposition à un facteur chimique. Ce processus, peu importe le mécanisme impliqué, se manifeste après une période de latence. L'induction peut accélérer la biotransformation des médicaments et par conséquent augmenter leur élimination et diminuer leur efficacité thérapeutique

Exemples d'inducteurs :

<b>isoenzyme</b>	<b>Inducteur</b>
CYP 2C9	Rifampicine, barbituriques, carbamazépine, Ethanol.
CYP 1A1 et CYP 1A2	Oméprazole, rifampicine, ritonavir
CYP 3A4	Carbamazépine, phénobarbital, dexaméthasone, antiviraux, millepertuis (tisanes...)
CYP 2A6	Rifampicine, antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne), éthanol, millepertuis.
CYP 2C19	Rifampicine.
CYP 2E	Isoniazide, acide acétylsalicylique, clofibrate, dexaméthasone.

Ainsi la prise d'un médicament inducteur enzymatique comme la rifampicine peut rendre inefficace le cortisol, par exemple, et entraîner la réapparition des crises chez un asthmatique, ou rendre inefficace un contraceptif oral et entraîner une grossesse non souhaitée.

### 3- L'inhibition du métabolisme des médicaments :

**Définition :** L'inhibition du métabolisme des médicaments peut en général se définir soit par une diminution drastique du métabolisme d'un substrat particulier par un autre composé chimique présent au même moment, soit par une diminution, dépendante du temps, de la quantité d'enzymes de biotransformation par divers facteurs tels une maladie.

Les principales réactions métaboliques inhibées sont les réactions d'oxydation cytochrome P450 Dépendantes. Si la réaction métabolique mène à un produit inactif, l'inhibition de cette réaction produira une augmentation de l'effet pharmacologique voire une toxicité du médicament.

Au contraire, si le produit de la réaction est actif, l'inhibition de cette réaction produira une diminution de l'effet pharmacologique du médicament.

Un inhibiteur peut être ou non métabolisé par l'enzyme qu'il est capable d'inhiber .Exp.

L'érythromycine est un substrat et un inhibiteur du CYP 3A4.

**L'inhibition** commence dès le premier contact avec l'inhibiteur, **l'enzyme inhibée** retourne à son activité normale quand la molécule inhibitrice a été éliminée de l'organisme.

Les mécanismes de l'inhibition peuvent être divisés en trois catégories : -inhibition réversible -inhibition quasi-irréversible –inhibition irréversible. Parmi ces 3 catégories, l'inhibition réversible est probablement le mécanisme le plus souvent impliqué lors d'interactions médicamenteuses documentées.

Exemples d'inhibiteurs :

isoenzyme	Inhibiteur
CYP 2C9	Sulfaphénazole, amiodarone, fluconazole, miconazole, fluvastatine.
CYP 2C19	Fluvoxamine, fluoxétine.
CYP 2E	Disulfirame, chlormethiazole.
CYP 2D6	IRS, IMAO, quinidine.
CYP 1A2	Furafylline, fluvoxamine, fluoroquinolones, cimétidine.
CYP 3A4	Macrolides, naringénine (jus pamplemousse) Antifongiques azolés, Antiprotéases

Il en existe de nombreux exemples :

- le valproate de sodium inhibe l'hydroxylation du phénobarbital.
- la cimétidine inhibe l'hydroxylation de plusieurs autres médicaments tels que la warfarine.
- les macrolides, comme l'érythromycine, inhibent le catabolisme d'autres médicaments comme la théophylline, la carbamazépine et les dérivés de l'ergot de seigle.
- une substance présente dans le jus de pamplemousse, la naringénine et peut-être une autre substance, inhibent le cytochrome P-450 de type 3A4, ce qui ralentit le catabolisme de certains médicaments comme la ciclosporine.