

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 fin 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.

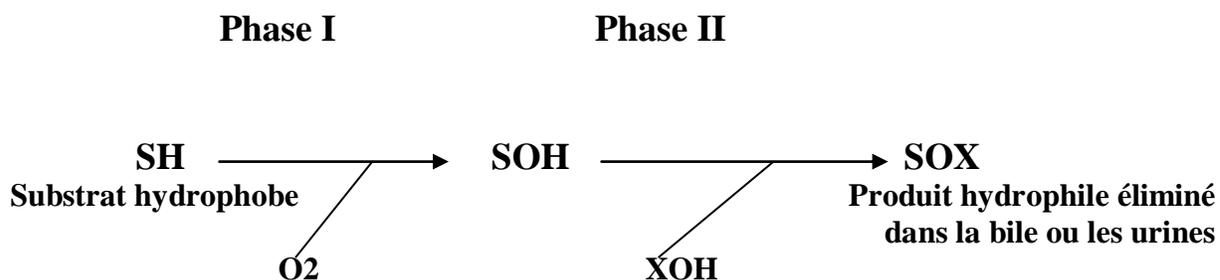
III- Les réactions de biotransformation :

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 a fin 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)

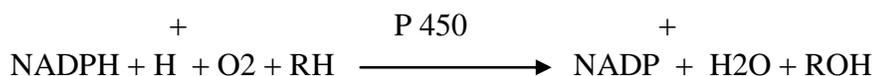
Le système d'oxydation à cytochromes P 450 est un système mono-oxygénase , multienzymatique , capable de catalyser diverses biotransformations de médicaments :

- 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 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 (SO₃H) , 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).

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

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 glucuronoconjugué inactif
-métabolite conjugué à la glycine inactif
- *Paracétamol → - métabolite glucuronoconjugué inactif
-métabolite sulfoconjugué inactif
-métabolite conjugué au glutathion inactif

2-chimiquement stables et pharmacologiquement actifs :

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

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 .

