

Métabolisme (biotransformation) des médicaments

1-Introduction

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques (l'**isoniazide** métabolisé en un métabolites toxique pour les cellules hépatiques, **acétylhydrazine**). Cependant, d'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule initiale.

Certains médicaments ne subissent pas de biotransformation dans l'organisme et sont éliminés tels quels, mais la plupart en subissent et ont un ou plusieurs métabolites, parfois plus de dix (**100 métabolites** différents de la **chlorpromazine**).

Le métabolisme est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux que sont les **urines**, la **bile**, la **salive** ou la **sueur**.

Il est important de noter que le métabolisme des médicaments n'aboutit pas forcément à son inactivation. Ainsi les **prodrogues** (ou **promédicaments**) inactifs pharmacologiquement sont rapidement métabolisés en métabolites actifs pharmacologiquement.

De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : **foie, rein, poumon, intestin...**Le principal site de métabolisme des médicaments est le foie : les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme. On distingue 2 grandes phases dans le métabolisme des médicaments : les réactions de phases I et les réactions de phases II.

2-Phases du métabolisme des médicaments

Les transformations d'un médicament sont classées en deux phases de nature et de signification différentes (voir figure) :

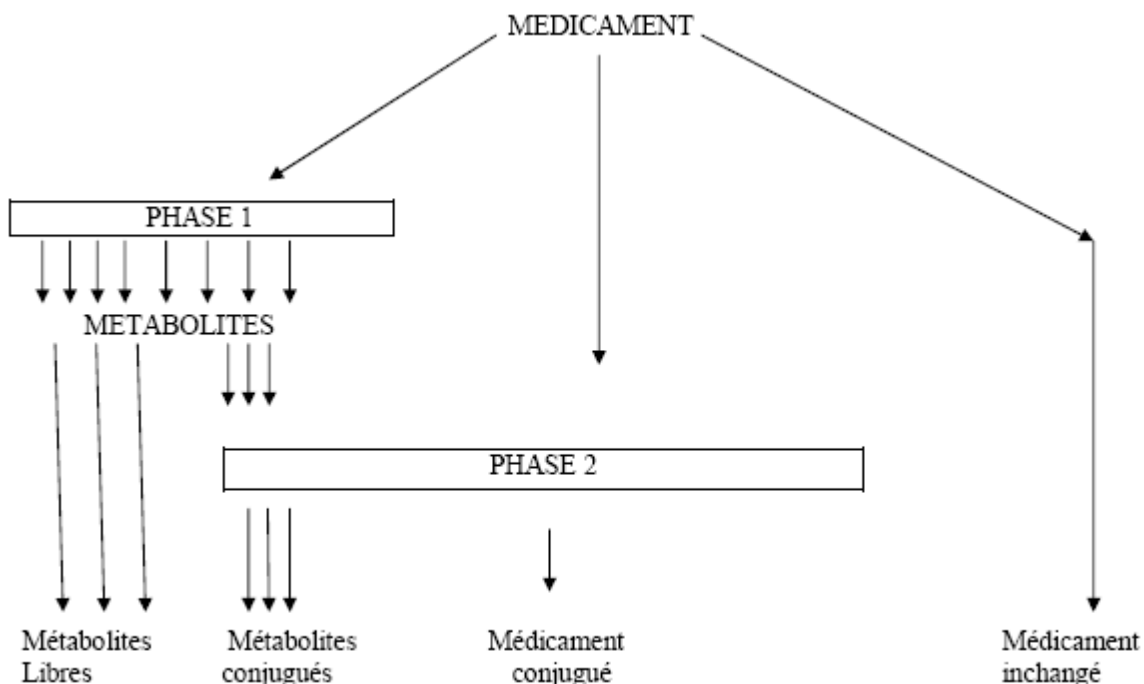


figure: les phases des transformations des médicaments - phase 1 : métabolisation, phase 2 :conjugaisons.

2-1-Réactions de la phase I

Regroupe toutes réactions qui impliquent une modification de la molécule active (principe actif). Ces réactions s'accompagnent généralement d'une perte d'activité pharmacologique, bien qu'il existe des exemples de maintien ou d'augmentation d'activité. Les métabolites formés par les réactions de phase I ont des groupes fonctionnels hydroxyles (OH), amines (NH₂) ou carboxyles (COOH) qui peuvent ensuite être conjugués par les réactions de phases II. Parmi ces réactions on distingue :

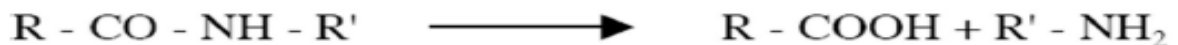
2-1-1-réaction d'hydrolyse (figure A page 35) :

Les enzymes des hydrolyses sont largement répandues dans l'organisme, responsable de processus de dégradation, réalisés au niveau gastro-intestinal, hépatique (estérases au niveau du cytosol, amidases) et dans la circulation générale (pseudocholinestérases). Les hydrolyses intéressent :

➤ les esters



➤ les amides



Un très grand nombre de médicaments comportent ces fonctions chimiques.

Exemples :

-procaine (anesthésique local) hydrolysée par les estérases de la paroi intestinale en deux métabolites pharmacologiquement inactifs (acide para-aminobenzoïque et diéthylaminoéthanol).

-l'acide acétylsalicylique hydrolysé en acide acétique et acide salicylique (action anti-inflammatoire).

-les esters de l'ampicilline transformés en ampicilline par les estérases de la paroi digestive.

2-1-2-Réactions de réduction

Moins fréquentes que les réactions d'oxydation, réalisées dans le foie ou par la flore intestinale, parmi ces réactions on distingue : la N-réduction de la nitrozépam (figure A page 37) et la thio-réduction de la sulindac disulfure (un AINS très puissant).

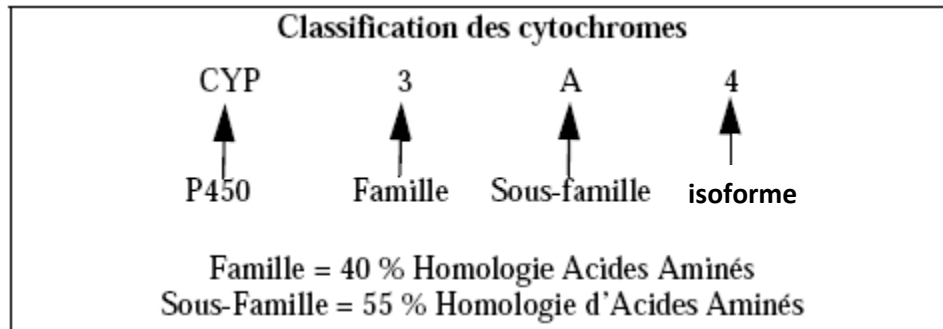
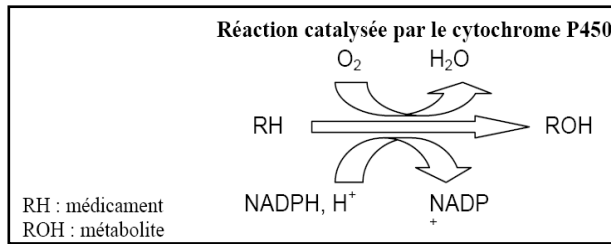
2-1-3-Réactions de décarboxylation :

La transformation de la L-DOPA (anti-parkinsonien) sous l'effet de la décarboxylase de la muqueuse digestive en dopamine.

2-1-4-Réactions d'oxydation (figure A page 37):

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme des médicaments. La fixation d'oxygène ou de radicaux hydroxyles polaires, augmente l'hydrosolubilité du dérivé. Elle est surtout mise en œuvre au niveau du réticulum endoplasmique par le système des cytochromes P450. Certains processus d'oxydation peuvent cependant avoir d'autres localisations (cytosol du foie, mitochondries), mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon.

Le cytochrome P450 (= CYP) C'est une superfamille de mono-oxygénase, ce sont des protéines à noyau hème (hémoprotéine) qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH. Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 (57 isoenzymes identifiées en 2004 chez l'Homme). Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.



Les isoenzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'Homme sont les CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP1A2, CYP 2C19.

Tableau : Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments (liste de molécules et de cytochromes non exhaustive)

	CYP1A2	CYP2C9*	CYP2D6*	CYP3A4
Substrat	théophylline caféine	Phénytoïne Diclofenac Warfarine	codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol	ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine

2-2-Réactions de la phase II

La *phase II* est une phase de conjugaison. Les conjugaisons réalisent l'union des médicaments ou de leurs métabolites avec un agent conjuguant provenant du métabolisme physiologique. Le produit formé, appelé conjugué, est inactif et facilement éliminé. Donc la conjugaison est le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH), de la molécule du médicament et/ou de ses métabolites (de la phase I), d'un composé de type sulfate, glucuronide, méthyl,...

Le siège des conjugaisons est essentiellement hépatique. Il en existe six types :

2-2-1- Glucuro-conjugaison (glucurono-conjugaison) = glycuco-conjugaison(glycurono-conjugaison)

La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. L'agent conjuguant est l'acide glycuronique (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose. Les médicaments intéressés sont surtout des alcools, des phénols, des acides organiques, mais aussi des amines, des amides, des thiols,...

La glycurono-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin. Elle est catalysée par une glycuronyl-transférase (figure B page 39).

Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et hydrosolubles. Ils sont éliminés par les urines ou la bile. Dans ce dernier cas, il est fréquent d'observer un cycle **entéro-hépatique** par hydrolyse du conjugué dans l'intestin (figure A page 39).

Chez le nouveau-né (et *a fortiori* chez le prématuré) le foie est immature et le taux d'acide glycuronique et de glycuronyl-transférase bas. Il en résulte une accumulation dans l'organisme des substances qui doivent normalement être conjuguées pour être éliminées et il peut s'ensuivre une intoxication (ictère nucléaire à bilirubine, qui a une neurotoxicité invalidante irréversible).

2-2-2-Sulfo-conjugaison (figure B page 39)

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'**acide sulfurique** (sous forme d'ions sulfate). Elle intéresse les phénols surtout (morphine, bisacodyl), les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique ; rarement des amines aromatiques sont converties ainsi en sulfamates. La réaction est catalysée par une sulfo-transférase (sulfokinase).

2-2-3-acétylation :

C'est une réaction de conjugaison génétiquement contrôlée, parmi ces réactions on distingue : la N-acétylation de l'isoniazide (anti-tuberculeux), hydralazine (anti-hypertenseurs).

NB :

-les acétylateurs lents risquent une accumulation exagérée de certains médicaments surtout en absence d'une surveillance hospitalière (altérations des nerfs périphériques et centrales dues à l'accumulation de l'isoniazide).

-les acétylateurs rapides risquent une perte de l'efficacité du médicament et probablement une hépatotoxicité suite à l'accumulation de l'**acétylhydrazine** (métabolite de l'isoniazide).

2-2-4-- méthylation :

Par addition d'un groupement méthyl (celui-ci provient d'un donneur, la méthionine) sur le /ou les principes actifs tels que l'adrénaline, la sérotonine, l'histamine. Cette dernière est transformée en N-méthyl-histamine (par N-méthylation). La réaction est catalysée par les méthyltransférases.

2-2-5--Glycyl-conjugaison

Dans la glycyl-conjugaison, l'agent conjuguant est le glyco-colle ou glycine. Elle se fait par la fonction amine avec un acide aromatique, avec formation d'une liaison amide. La fonction acide du glyco-colle reste libre. Le conjugué est donc un acide, auquel on donne le suffixe urique (par exemple : l'acide salicylique est conjugué en acide salicylurique) ; fortement soluble dans l'eau, il est facilement éliminé par les urines.

2-2-6-Glutathion-conjugaison

Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est la N-acétyl-cystéine qui dérive du glutathion (un tripeptide). La conjugaison se fait par la fonction sulfhydryle (-SH) tandis que la fonction acide reste libre. Le conjugué est donc un acide fort, hydrosoluble, dénommé acide mercapturique.

Cette conjugaison a un siège essentiellement hépatique. Elle a une capacité limitée. Elle est débordée en cas d'afflux massif de métabolites à conjuguer. Ceux-ci restent alors libres et peuvent léser le foie (l'exemple principal est celui de l'intoxication aiguë par le paracétamol).

3-Les facteurs de variation

Des facteurs génétiques, physiopathologiques et environnementaux sont impliqués dans la perturbation des réactions de biotransformation. Ces facteurs ont été rendus responsables d'une modification de l'efficacité et la durée d'action pharmacologique et l'augmentation des effets secondaires et toxiques du médicament. Parmi ces facteurs on distingue :

3-1-Les facteurs pathologiques :

-insuffisance des fonctions physiologiques du foie : cirrhose, cytolysse hépatique grave.

-diminution du débit sanguin hépatique : insuffisance cardiaque.

3-2-Les facteurs physiologiques :

-l'âge :

- Immaturité des systèmes enzymatiques hépatiques (cytochrome 450, glycuronyl-transférase,...) chez les nouveau-nés et surtout chez les prématurés, ceci se traduit par une faible métabolisation (qui est un mécanisme d'élimination), donc l'augmentation de la demi-vie de certains médicaments avec risque d'accumulation toxique.

exemples :

Médicaments	T _{1/2β} (heures)	
	Nouveau-né	Adulte
Amoxicilline	4	1
Amikacine	6	2
Salicylate	~ 10	~ 5
Paracétamol	22	8

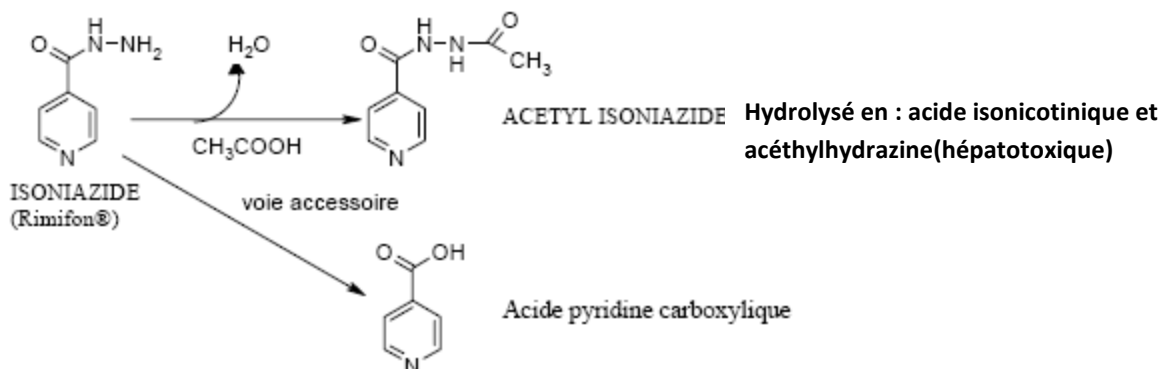
- La fonction hépatique diminue avec l'âge. Ceci peut être illustré par la baisse du poids du foie qui, de 2,2 kg à 20 ans, passe à 1,2 kg à 80 ans. Ainsi la demi-vie de l'antipyrine, métabolisée par le foie, augmente proportionnellement avec la diminution de la teneur en cytochrome P450 responsable de son métabolisme.

Médicaments	T _{1/2} (heures)	
	Adulte jeune	Personne âgée
Diazépam	20	80
Digoxine	30	75
Indométhacine	1,5	3
Paracétamol	2	4

3-3-facteurs génétiques : variabilité inter-individuelle

L'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement. Dans ce cas l'efficacité du métabolisme varie selon les individus. L'acétylation a une vitesse différente chez les d'acétylateurs lents ou rapides : L'acétylation de l'isoniazide en est l'exemple classique.

L'isoniazide (un antituberculeux) qui est métabolisé principalement en acétyl isoniazide et secondairement en acide pyridine carboxylique.



Au sein d'une population traitée par l'isoniazide, il est possible de distinguer des individus ayant une activité d'acétylation rapide (T_{1/2} = 6H) et des individus acétylateurs lents (T_{1/2} = 24H). Cette distribution bimodale est due à une différence génétique touchant la capacité de biotransformation due à l'activité de la N-

acétyltransférase. Ce polymorphisme a essentiellement été mis en évidence avec l'isoniazide, mais il concerne toutes les substances métabolisées par l'acétyltransférase.

Le pourcentage d'acétyleurs rapides dans une population européenne est d'environ 50%. Ce pourcentage est très variable selon l'ethnie :

Groupes Ethniques	% d'acétylateurs rapides
Egyptiens	18
Suédois	32
Tchèques	40
Américains	48
Philippins	72
Japonais	88
Esquimaux (canadiens)	100

Les conséquences pratiques pour ce polymorphisme peuvent être :

- diminution de l'effet thérapeutique chez un acétyleur rapide ;
- apparition de produits toxiques et risque accru d'effet indésirables : les risques d'apparition d'effets toxiques par surdosage, en particulier neurologiques sont plus élevés chez un acétyleur lent (risque d'accumulation de l'isoniazide). Par contre, chez les acétyleurs rapides, la production de métabolite réactif et toxique (acétylhydrazine) peut prendre une grande importance d'où un risque d'hépatotoxicité.

Il existe, également, du polymorphisme pour les cytochromes P450 impliqués dans l'oxydation des médicaments. Ainsi, Un polymorphisme est décrit pour plusieurs isoformes de CYP notamment pour les CYP 2D6 ; CYP 2C9 ; CYP2C19 ; CYP 2B6.

3-3-facteurs environnementaux : variabilité intra-individuelle

3-3-1-L'induction enzymatique

Certains substrats, inducteurs enzymatiques sont capables **d'augmenter la synthèse des cytochromes P450** et par conséquent leur activité enzymatique. On parle **d'induction enzymatique**. L'effet inducteur est peu spécifique. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs isoformes des CYP, par exemple le phénobarbital induit la synthèse des CYP3A et CYP2B6, la rifampicine est un inducteur des CYP3A et CYP2C9.

L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur(répétition) : effet maximal en 10 à 15 jours. A l'arrêt du traitement inducteur, la diminution de l'effet inducteur est progressif : l'effet persiste quelques jours après l'arrêt de l'inducteur.

Les plus puissants inducteurs enzymatiques sont certains antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et la rifampicine(antituberculeux). Le Millepertuis (herbe de Saint Jean ou St John's wort ou *Hypericum perforatum*), plante médicinale utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur (anxiété, dépression) est un inducteur enzymatique des CYP.

L'effet inducteur se manifeste :

- sur le propre métabolisme de l'inducteur : on parle d'*autoinduction*, le métabolisme de l'inducteur est augmenté, la posologie devra être secondairement ajustée (exemple ci dessous du phénobarbital)
- sur d'autres médicaments en cas de co-administration : le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par le ou les CYP induits est augmenté, ce qui se traduit le plus souvent par une diminution de la concentration plasmatique du produit actif et une diminution de sa demie-vie d'où une diminution d'activité du médicament.

Les conséquences cliniques de l'induction du métabolisme d'un médicament peuvent être variables :

- Si la formation de métabolites inactifs est accélérée, la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie ;
- Si l'induction conduit à une augmentation de métabolites actifs, l'effet thérapeutique sera accru ;

- Si la formation de métabolites toxiques est augmentée, des effets indésirables graves peuvent survenir.

Le phénomène d'induction a généralement pour conséquence de diminuer l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme.

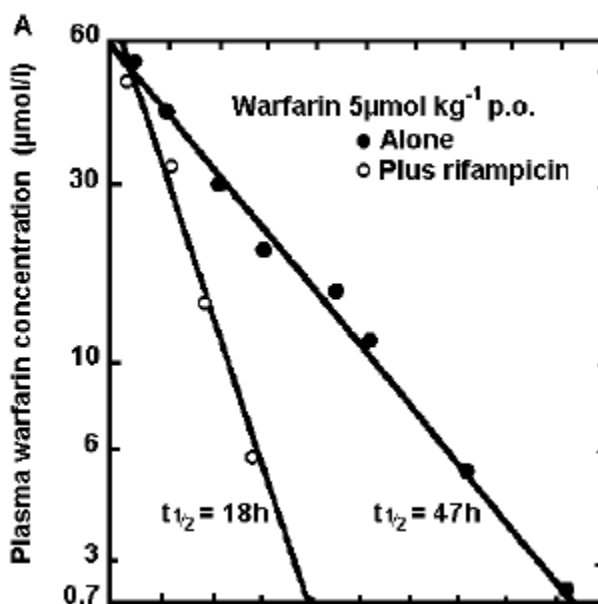
Exemple d'auto-induction :

L'expérimentation animale montre qu'un prétraitement au pentobarbital diminue le temps de sommeil provoqué par le pentobarbital chez un lapin :

Effets d'une administration (i.v.) de 30 mg de pentobarbital chez le lapin (n = 10) avec ou sans prétraitement au pentobarbital :

Prétraitement	Durée du sommeil (min)	Demi-vie du médicament ¹ (min)
Aucun	67 ± 4	79 ± 3
Pentobarbital 60 mg/ kg par jour pendant 3 jours	30 ± 7	26 ± 2

Exemple d'interaction médicamenteuse (co-administration) du type pharmacocinétique par induction enzymatique :



Le graphique ci-dessus illustre l'induction exercée par la rifampicine (antituberculeux) sur le métabolisme de la warfarine (anticoagulant, antivitamine K) : Un traitement par la rifampicine accélère le métabolisme de la warfarine ce qui provoque une diminution plus rapide de sa concentration plasmatique et augmente le risque de thrombose.

3-3-2-L'inhibition enzymatique

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 demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité. L'effet est immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur. L'effet inhibiteur disparaît lorsque l'inhibiteur est éliminé de l'organisme.

Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- Une augmentation de la concentration de produit actif et une augmentation la durée de l'effet thérapeutique avec un risque de toxicité si la formation de métabolites inactifs est ralentie par l'inhibition enzymatique. C'est le cas le plus fréquent.

- ou Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

Les principaux inhibiteurs enzymatiques (kétoconazole, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse..) sont présentés dans le tableau.

Remarque : deux médicaments métabolisés par la même isoforme de CYP sans être inducteur ou inhibiteur enzymatique mais en étant seulement substrats de la même isoenzyme, entreront en compétition avec un risque de diminution de leur métabolisme.

Tableau 1 : Principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des CYP (Livret des Interactions médicamenteuses Vidal® 2003)

CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	- clozapine - tacrine - théophylline	- énoxacine - fluvoxamine	
2C9, 2C19	- anticoagulants oraux : acénocoumarol, warfarine - phénytoïne		- alcool (en prise chronique) - tabac - millepertuis
2D6	- antiarythmiques : flécaïnide, propafénone - thioridazine	- inhibiteurs du recaptage de la sérotonine : fluoxétine, paroxétine - quinidine	- antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne - anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine
3A4	- alcaloïdes de l'ergot de seigle - antiarythmiques : amiodarone, disopyramide - benzodiazépines : midazolam, triazolam, zolpidem - cisapride - ifosfamide - immunosuppresseurs: ciclosporine, tacrolimus - opioïdes : alfentanil, fentanyl, méthadone - pimozide - sildénafil - statines : simvastatine, atorvastatine, cêrivastatine...	- jus de pamplemousse - amiodarone - antagonistes du calcium : diltiazem, vérapamil - antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, - antiprotéases : ritonavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, - macrolides : érythromycine, clarithromycine, josamycine	

Principaux cytochromes (CYP), principes actifs à risque interactif métabolisés par ces CYP, inhibiteurs et inducteurs.