

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 métabolite 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**).

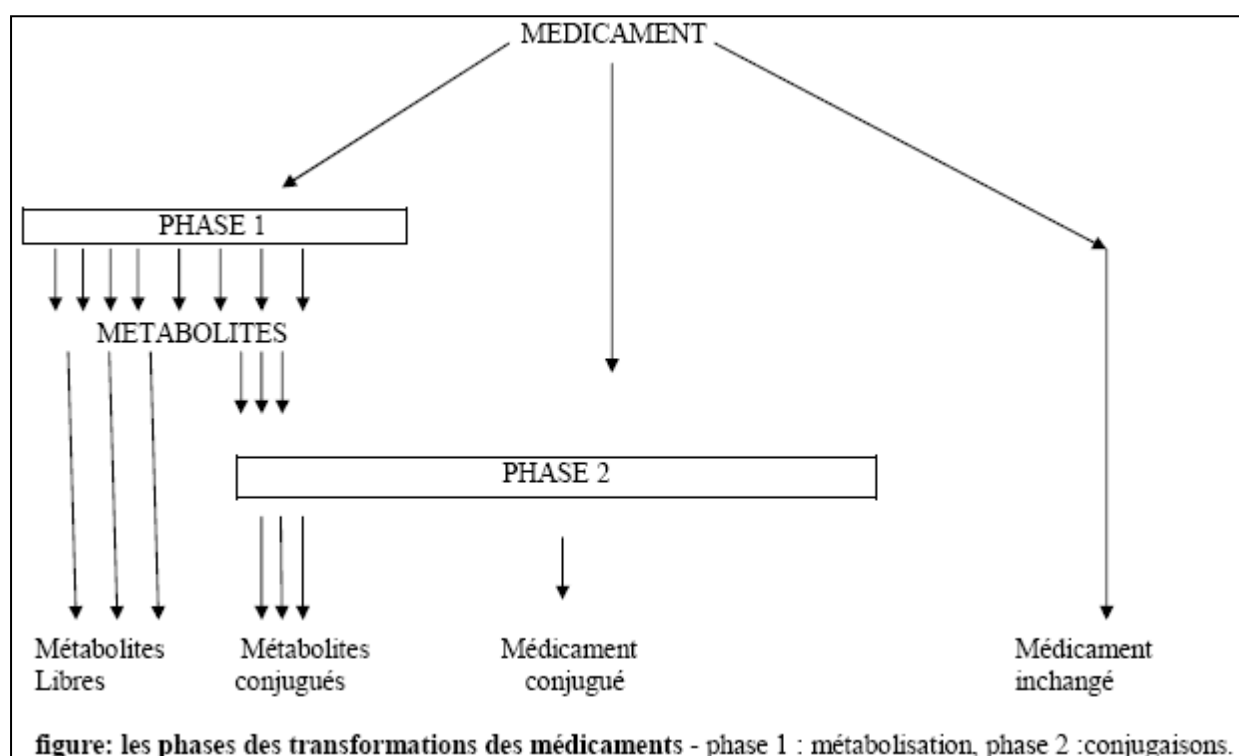
Le métabolisme est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes **étapes** du métabolisme conduisent à la formation de **substances hydrosolubles** plus **facilement éliminées** par les milieux aqueux que sont les **urines**, la **bile**, la **salive** ou la **sueur**.

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** comme les IPP ex Lomac.

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) :



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 :

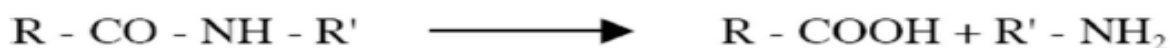
2-1-1-réaction d'hydrolyse (figure A page 35) :

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 :

-procaïne (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.

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) = glycu-ro-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).

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 provoque une neurotoxicité invalidante irréversible). **exsanguinotransfusion**

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). 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).

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 : fixation d'un méthyle sur l'azote de la fonction amine). 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. La fonction acide du glyco-colle reste libre 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.

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).