

Métabolisme des médicaments

1

I. Introduction :

Le métabolisme correspond à l'ensemble de **biotransformations** que va subir le médicament.

Le terme biotransformation désigne les diverses **modifications chimiques** que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à un ou plusieurs composés, dit **métabolites** qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs ou parfois toxiques.

Les biotransformations sont principalement effectuées par des **réactions enzymatiques**.

Le métabolisme des médicaments a deux conséquences importantes :

- 1) le médicament devient plus hydrophile ce qui accélère son excrétion par les reins.
- 2) Activation de la molécule originale (**pro-drogue**).

II. Schéma générale du métabolisme :

A) Formation d'un métabolite inactif à partir d'une substance initialement active :

Ex : Phénobarbital (GARDENAL[®]) => para hydroxy phénobarbital.

B) Formation d'un métabolite actif à partir d'une substance initialement active :

Ex : diazépam (Valium[®]) => oxazépam (activité similaire)

C) Formation d'un métabolite actif à partir d'une substance initialement inactive :

Ex : Spironolactone (ALDACTON[®]) => conrérone

D) Formation de métabolites réactifs toxiques :

Ex : Paracétamol => N-acétyl-para-benzo-quinone-imine.

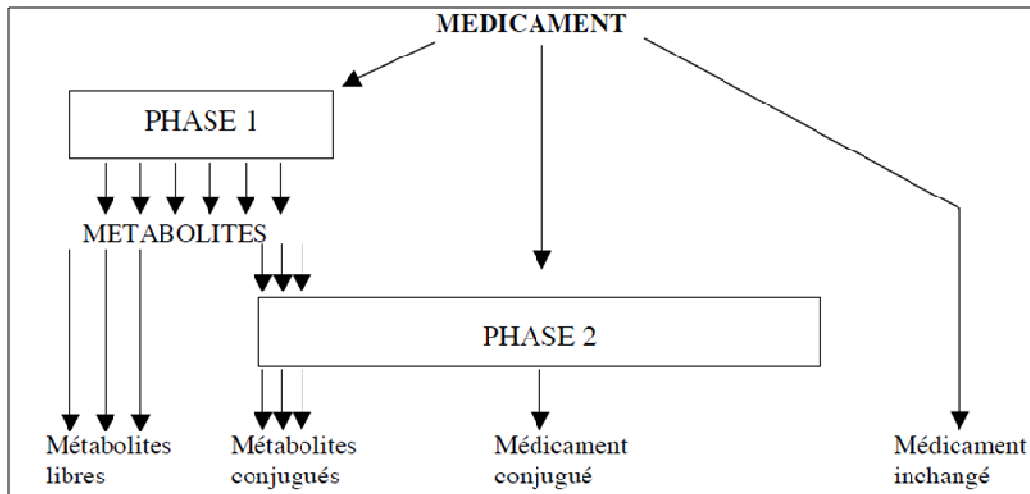
III. sites du métabolisme :

Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement au niveau du foie en raison de sa riche vascularisation et de sa richesse en enzymes microsomiaux qui jouent un rôle primordiale dans la biotransformation des médicaments dans l'organisme. D'autres organes comme le tractus gastro-intestinal, les reins, les poumons, la peau, le cerveau, placenta...peuvent aussi intervenir.

IV. Phases de transformation des médicaments:

On distingue deux grandes phases dans le métabolisme des médicaments: - **Les réactions de phase I**
- **Les réactions de phase II**

Les deux phases peuvent être indépendantes ou couplées :



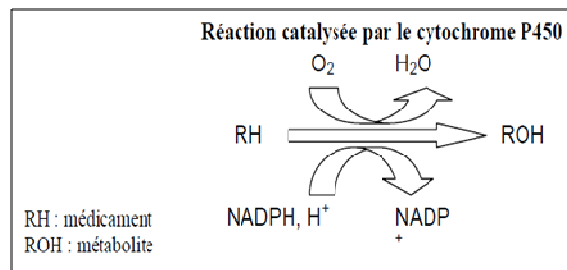
2

1) Réactions de phase I :

Il s'agit de réactions de **fonctionnalisation** : modification de la structure primaire du principe actif par création d'un groupement fonctionnel (hydroxyle (OH), amine (NH₂) ou carboxyle (COOH)). Elle constitue le processus de métabolisation qui conduit à la formation de métabolites plus polaires. Le médicament peut être métabolisé en métabolites moins actifs (désactivation), inactifs (inactivation), actifs (activation), ou réactifs (toxiques).

Les réactions de phase I sont des réactions de:

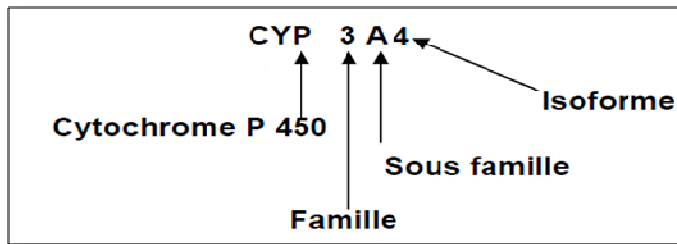
- a) **Oxydation:** c'est le mode le plus fréquent du métabolisme qui implique des mono-oxygénases telles que les **cytochromes P450**. Elles ont essentiellement lieu au niveau des microsomes hépatiques mais aussi dans l'intestin, les reins et les poumons. Les réactions d'oxydation nécessitent de l'O₂ et du NADPH.



- ❖ **Remarque:** 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 iso enzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'homme sont les CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP1A2, CYP 2C19.

❖ **Nomenclature du cytochrome P450 :**



b) **Réduction**: moins fréquentes

c) **Hydrolyse**: ont lieu au niveau des organes (rein, foie, intestin, poumon..) par des estérases et des amidases.

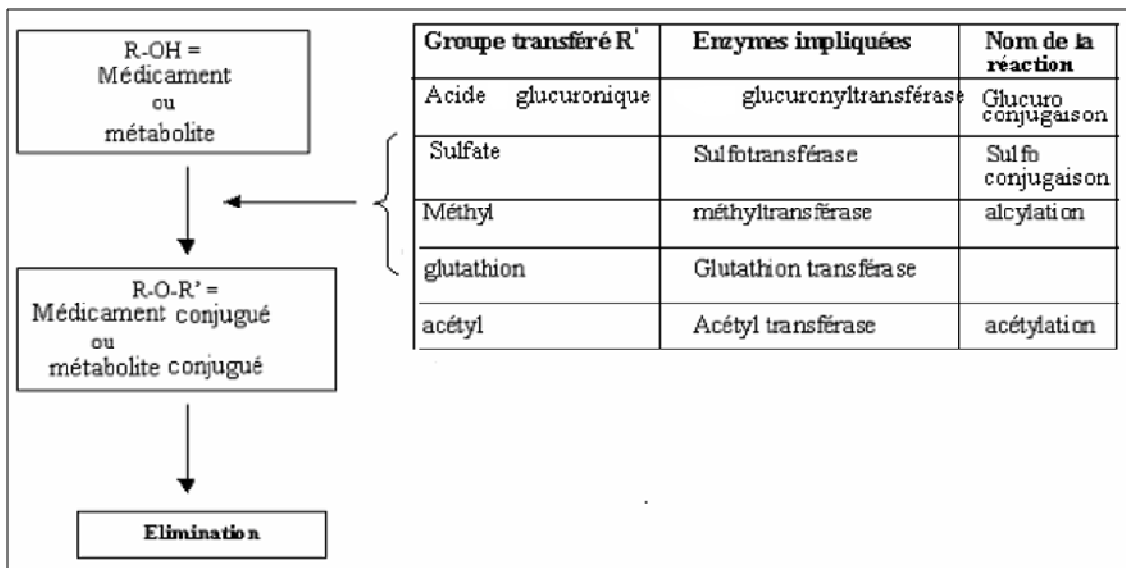
Ex : - les cholinestérases hydrolysent les esters de choline (acétylcholine)

- Les protéases des sucs digestifs hydrolysent les médicaments de structure peptidique (insuline)

d) **Décarboxylation**: Ex : la L-dopa est transformée en dopamine sous l'influence de la **Dopa-décarboxylase**.

2) **Réactions de phase II :**

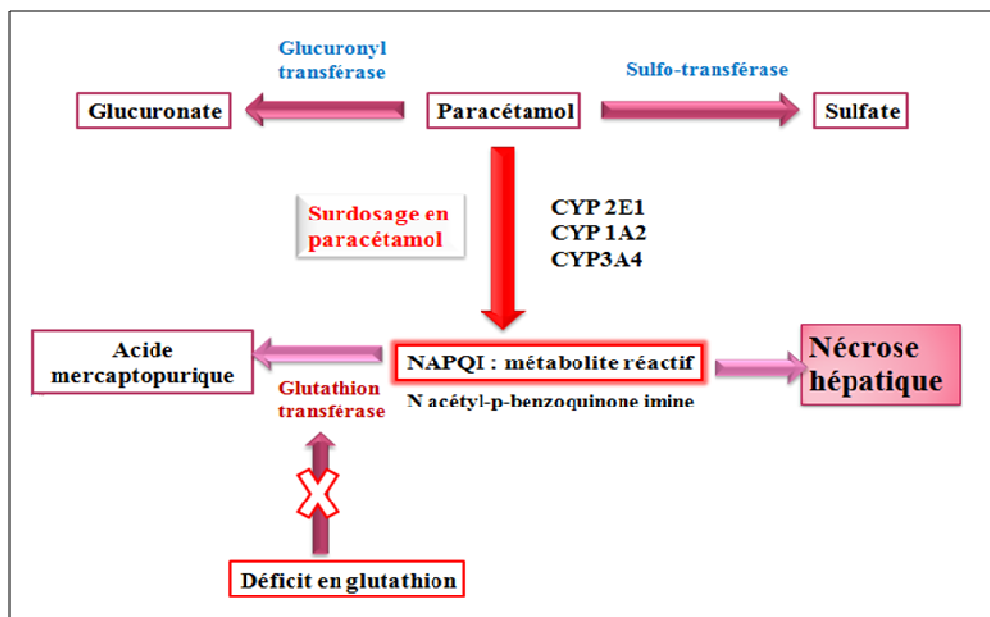
Il s'agit de réactions de **conjugaison** c.à.d. l'union du médicament ou du métabolite avec un agent conjuguant endogène. La conjugaison aboutit à l'inactivation de la substance (conjugué). Les métabolites ou les médicaments, subissent différentes réactions de conjugaison : glycu- conjugaison ; sulfo-conjugaison ; glutathion conjugaison ; acétylation ; méthylation ou alcylation. . .



a) **La glucuro-conjugaison** : est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. Elle peut être déficiente chez le nouveau-né et en pathologie dans les hyper bilirubinémies.

b) **L'acétylation** : fait intervenir des acétylases dont le taux est soumis à des variations génétiques (Ex: polymorphisme d'acétylation de l'isoniazide (antituberculeux) qui fait distinguer des individus acétyleurs lents et des acétyleurs rapides).

c) **La glutathion conjugaison** : a une capacité limitée et elle est débordée en cas d'afflux massifs de métabolites à conjuguer ou en cas de déficit en glutathion. Ex : **intoxication aigue par le paracétamol**.



V. Les facteurs de variation du métabolisme des médicaments:

1) L'induction enzymatique :

Les inducteurs enzymatiques sont des substances capables d'augmenter la synthèse des cytochromes P450 et par conséquent leur activité enzymatique.

L'effet inducteur est peu spécifique : un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs isoformes des CYP.

1.1. Délai et durée de l'induction: L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur avec un effet maximal en 10 à 15 jours. A l'arrêt du traitement inducteur, la diminution de l'effet inducteur est progressive : l'effet persiste quelques jours après l'arrêt de l'inducteur.

1.2. Types d'inducteurs : L'effet inducteur se manifeste:

- **Sur le propre métabolisme de l'inducteur:** on parle d'auto-induction, le métabolisme de l'inducteur est augmenté, la posologie devra être secondairement ajustée (phénobarbital).

Exemple:

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

- **Sur d'autres médicaments en cas de coadministration:** le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par le ou les CYP induits est augmenté.

1.3. Conséquences cliniques de l'induction :

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

- Si la formation de métabolites inactifs est accélérée → l'effet thérapeutique sera réduit et la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie.
- Si l'induction conduit à une augmentation de métabolites actifs → l'effet thérapeutique sera accru avec un risque de toxicité.

1.4. Exemples d'inducteurs :

Les plus puissants inducteurs enzymatiques sont certains antiépileptiques (phénobarbital, Carbamazépine, phénytoïne) et la rifampicine (antituberculeux).

2) L'inhibition enzymatique :

Les inhibiteurs enzymatiques sont des substances capables de diminuer le métabolisme des médicaments. L'inhibition est le plus souvent compétitive.

2.1. Délai et durée de l'inhibition: L'effet est immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur. A l'arrêt de l'inhibiteur: l'effet inhibiteur disparaît lorsque l'inhibiteur est éliminé de l'organisme ce qui dépend de la demi-vie de l'inhibiteur (après 7 demi-vie la quantité est inférieure à 1 %).

2.2. Conséquences cliniques de l'inhibition :

- 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.
- Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs (pro-drogue).

2.3. Exemples d'inhibiteurs :

- Antifongiques azolés: kétoconazole, fluconazol, miconazol. . .
- Macrolides: érythromycine, clarithromycine, josamycine..
- Ritonavir (antiviral)
- Jus de pamplemousse

3) Compétition :

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 s'ils sont administrés en même temps, l'un d'entre eux, celui qui a l'affinité la plus grande pour l'enzyme ou la concentration la plus forte, est métabolisé en priorité. Les effets de l'autre sont alors prolongés.

4) Les variations génétiques du métabolisme:

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

5) L'âge :

- ◆ A la naissance, le foie est immature avec un métabolisme déficient → une augmentation considérable de la demi-vie plasmatique pour tous les médicaments métabolisés par le foie chez le prématuré et chez le nouveau-né.
- ◆ 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.

6) Les pathologies :

- ◆ En cas d'insuffisance hépatique: on observe une diminution du métabolisme due à une diminution de la synthèse enzymatique.
- ◆ L'insuffisance cardiaque diminue de l'irrigation sanguine du foie et par conséquent la clairance hépatique de certains médicaments.

VI. Importance des biotransformations en thérapeutique:

Les biotransformations des médicaments sont importantes à considérer et sont recherchées lors de l'étude d'un nouveau médicament car elles conditionnent :

- ✚ **La voie d'administration:** les protéases du suc digestif rendent impossible l'administration orale de nombreux médicaments de structure peptidique comme l'insuline.
- ✚ **La dose et le rythme d'administration:** un médicament rapidement transformé en métabolites inactifs doit être administré plus fréquemment dans la journée. Au contraire, si l'inactivation est insuffisante (sujet âgé), il faut diminuer la posologie ou espacer les prises pour éviter les risques toxiques par surdosage.