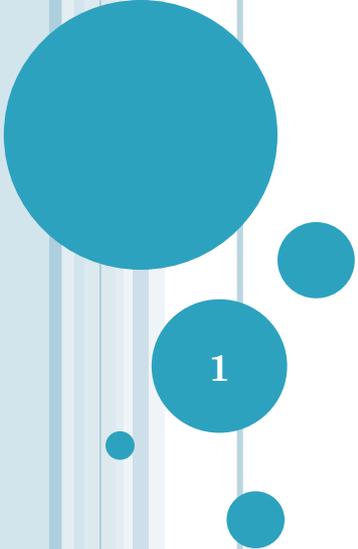


**UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
MODULE DE PHARMACOLOGIE**



LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS

Dr. N.ACHACHI

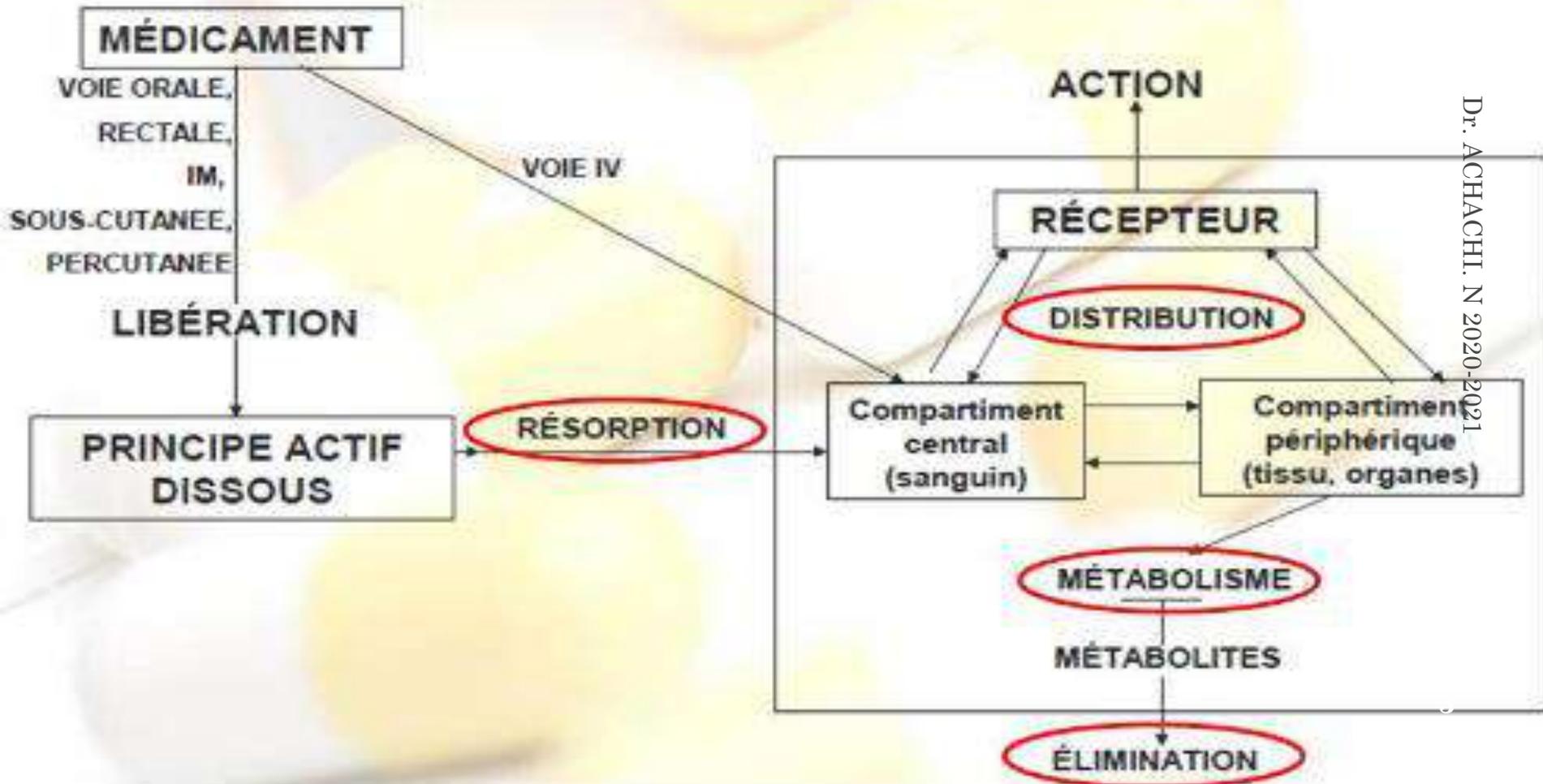
1

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2020-2021

PLAN

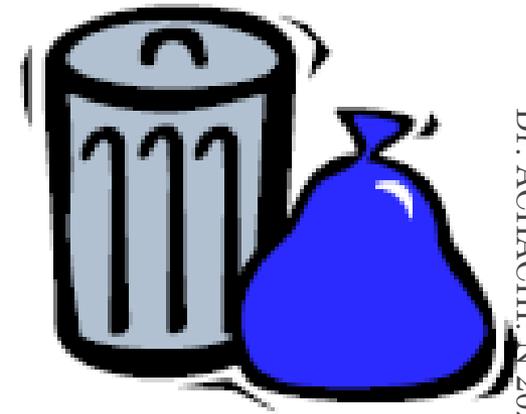
- I. Introduction
- II. Définition
- III. Sites de métabolisation
- IV. But de métabolisme
- V. Conséquences du métabolisme
- VI. Les voies métaboliques : les réactions de phase I et les réactions de phase II
- VII. Effet du premier passage
- VIII. Les facteurs influençant le métabolisme
- IX. Conclusion

Que devient le médicament dans l'organisme ?



Que devient le médicament dans l'organisme ?

✓ **Élimination directe** par excrétion rénale ou biliaire



✓ **Élimination indirecte** après biotransformation

Métabolisme
=
Bio-transformation

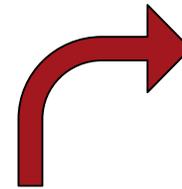


II. Définition

enzyme



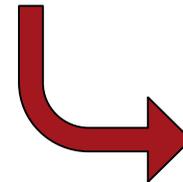
→ **métabolites** →



Structures
chimiques
différentes



- Lipophiles
+ polaires
+ hydrosolubles

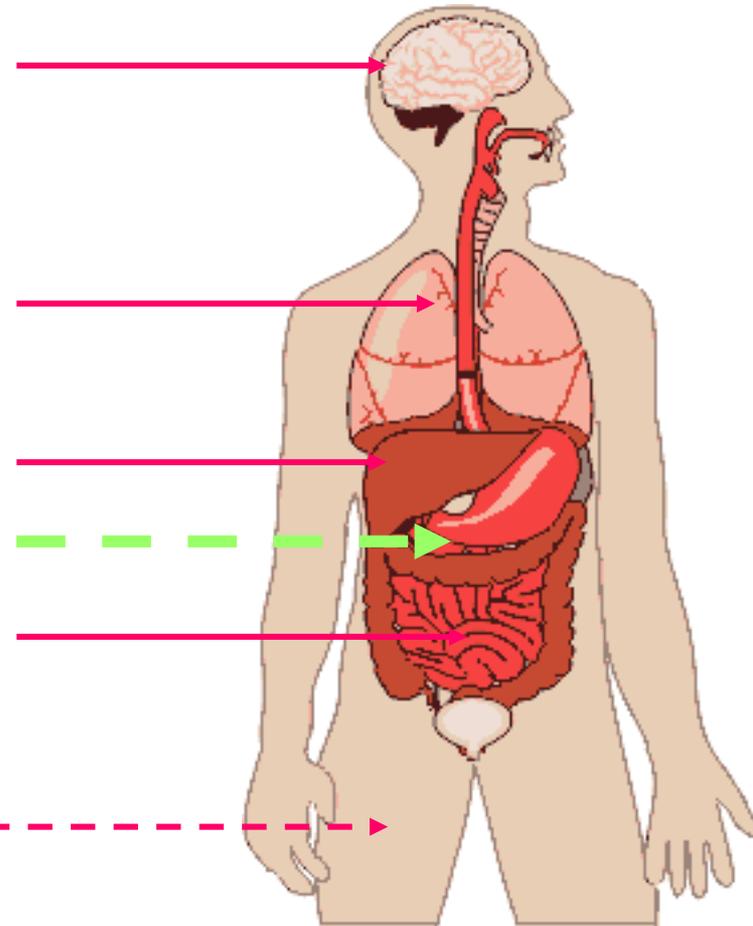


Inactifs
Actifs
Toxiques

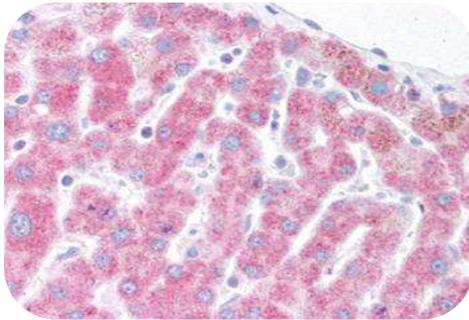
III. Sites de métabolisation (au niveau tissulaire)

- Localisation anatomique
- Vascularisation très importante
- Équipement enzymatique riche et varié
- Débit sanguin ↑ (1500 mL/min, 25% Q cardiaque)

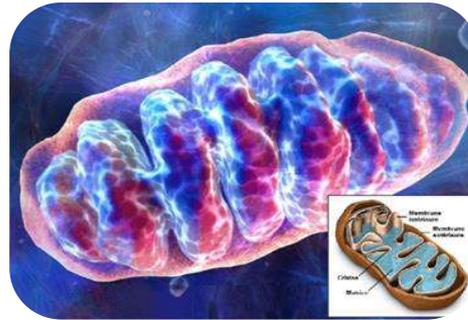
cerveau
poumon
◎ foie +++
rein
tube digestif
sang



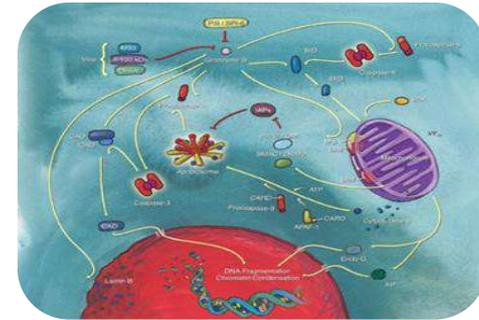
III. Sites de métabolisation (au niveau cellulaire)



Microsomes

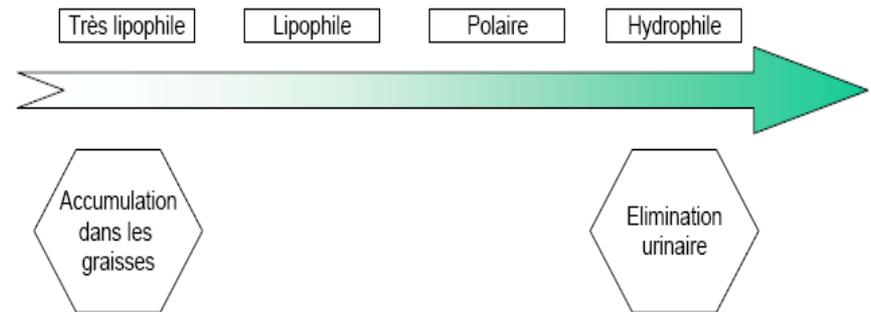
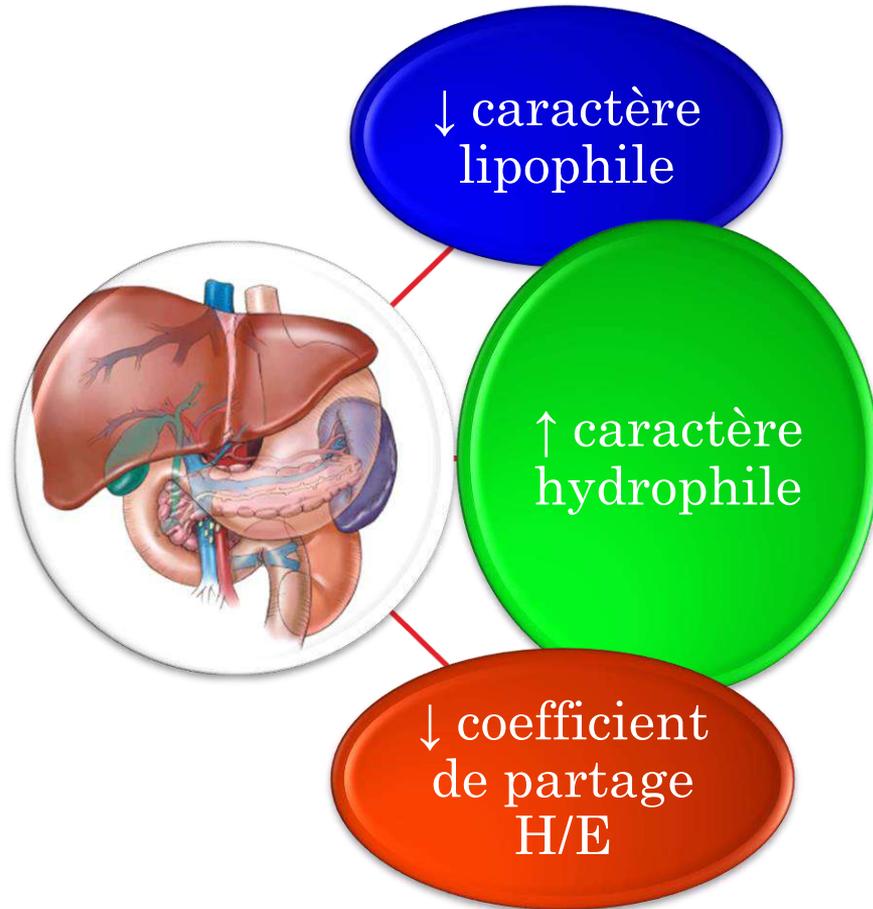


Mitochondries



Cytosol

IV. But de métabolisme



V. CONSÉQUENCES DU MÉTABOLISME

Formation d'un métabolite inactif à partir d'une molécule initialement active :

Phénobarbital \longrightarrow Hydroxyphénnobarbital

métabolite actif à partir d'une substance initialement inactive : cas de pro-drogues

Spirinolactone \longrightarrow Conrenone

Formation de métabolite actif à partir d'une molécule initialement active :

Diazépam \longrightarrow Nordiazépam, Oxazépam

Formation d'un métabolite toxique à partir d'une molécule initialement active :

Paracétamol \longrightarrow N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI)

VI. LES VOIES MÉTABOLIQUES

Phase
I

Phase
II

PHASE I

Fonctionnalisation

→ Augmentation de la polarité

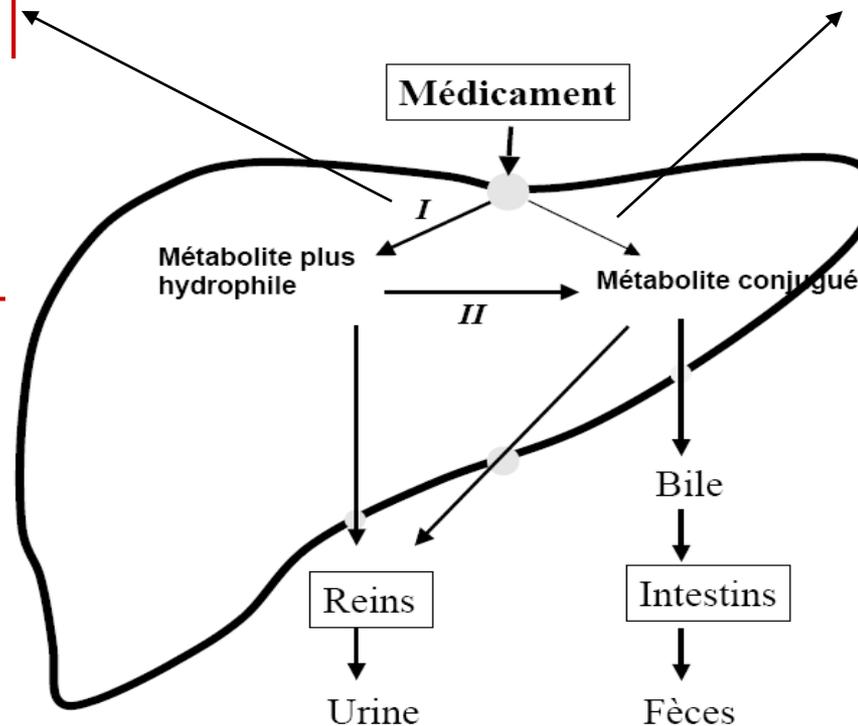
→ Inactivation ou modification d'activité

PHASE II

Conjugaison

Formation d'un composé

- Fortement polaire
- Facilement éliminable
- Inactif



LES RÉACTIONS DE PHASES I

Oxydation

Réduction

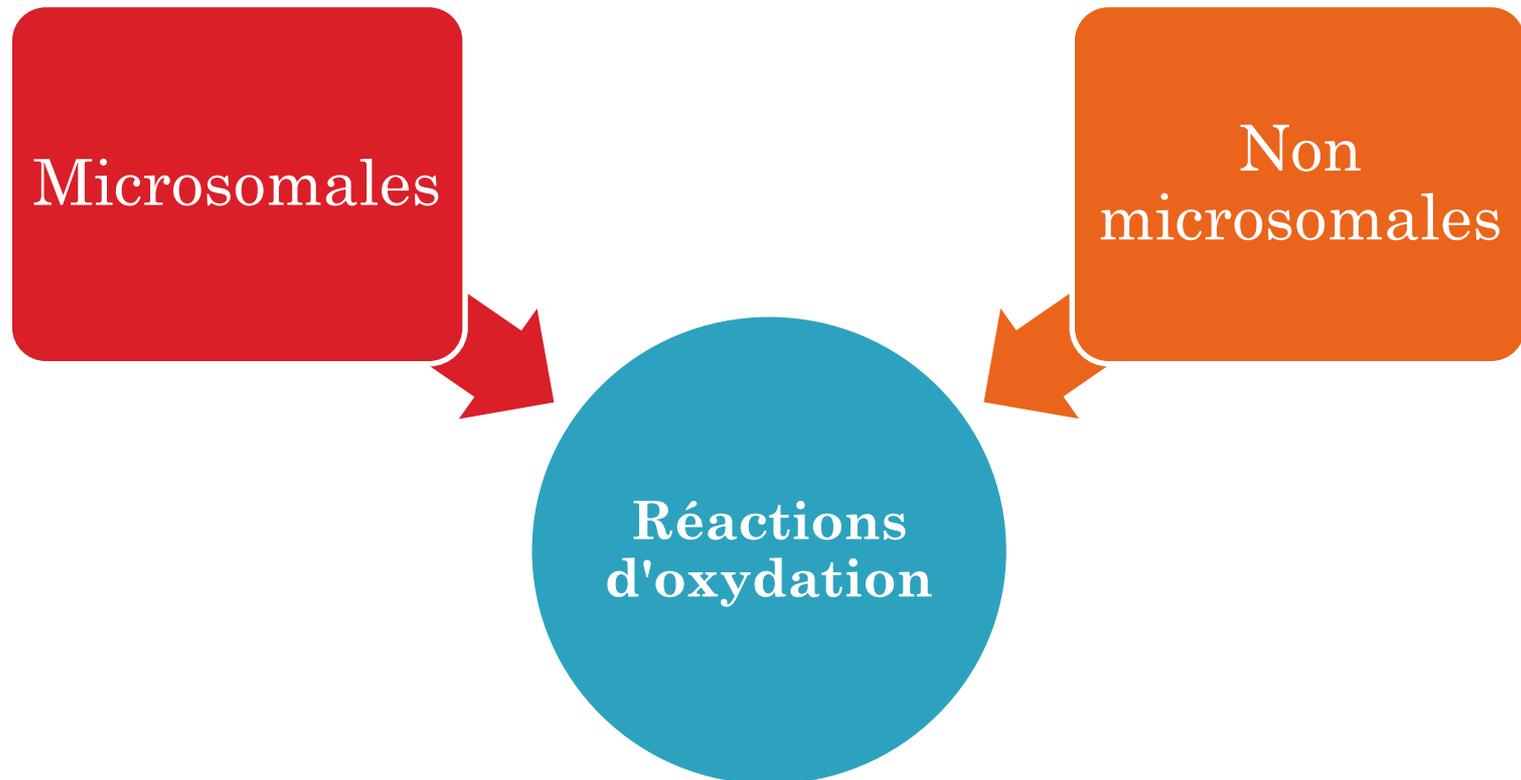
Hydrolyse

Décarboxylation

Les métabolites formés par les réactions de phases I ont des groupes fonctionnels **OH**, **NH₂** ou **COOH**.

L'oxydation

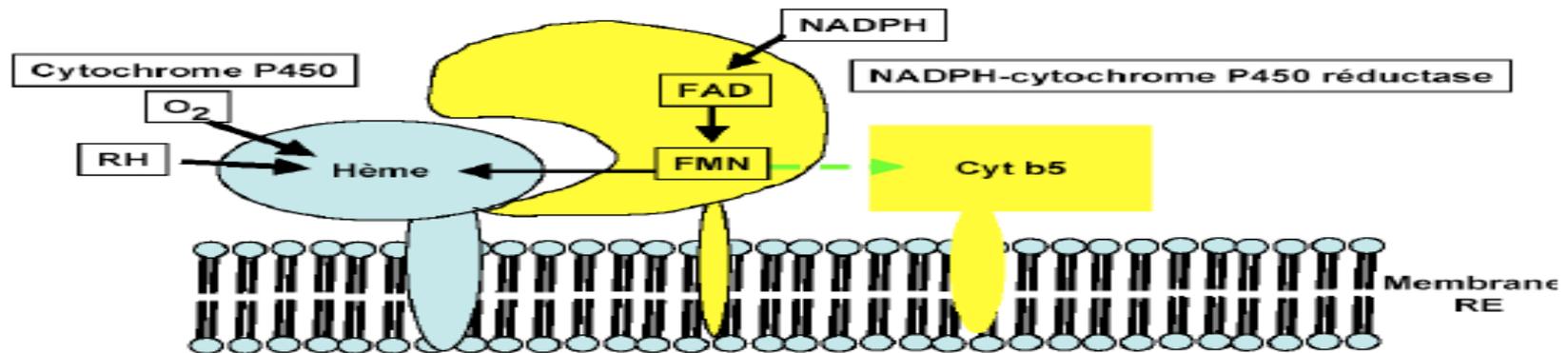
LES DIFFÉRENTS TYPES DE RÉACTIONS D'OXYDATION



L'oxydation

Les réactions microsomales

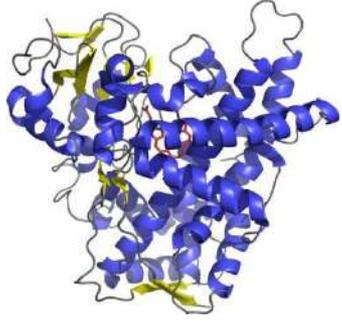
- Nécessitent une molécule d'**O₂** + système enz composé du CYP 450, du NADPH- CYT P450 réductase.



- Aboutissent à la **formation** d'une **molécule oxydée** et d'une molécule d'**H₂O**

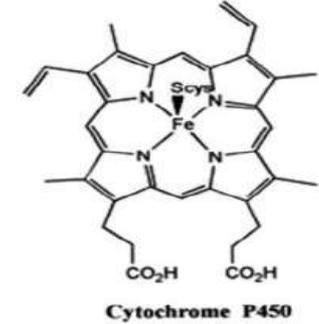


Dr. ACHACHI. N 2020-2021

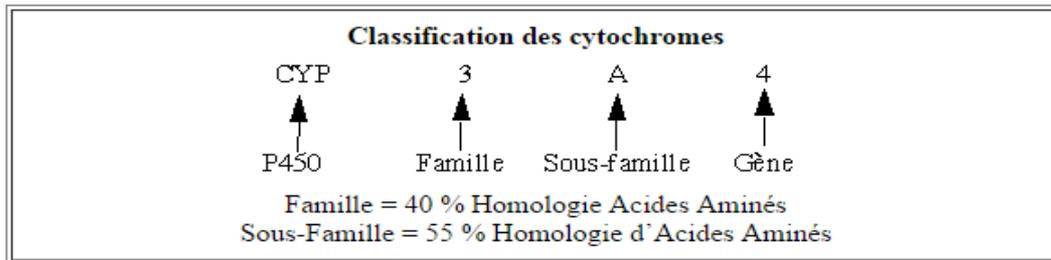


L'oxydation

Les cytochromes P450



- Constitués d'**hémoprotéines enzymatiques** impliquées dans le métabolisme oxydatif (mono-oxygénases).
- Localisation : RE hépatiques +++, intestins
- Se compose de +ieurs 100aines de prot.



Super famille génique

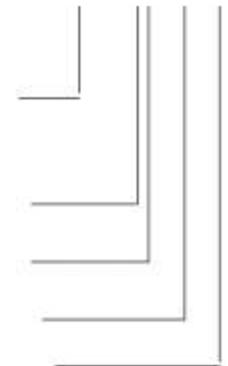
Famille

Sous-famille

Isoenzyme

Variant allèlique

CYP 2D6*4



Rôle

- Biosynthèse des Ac biliaires.
- Biosynthèse et métabolisme hormonal (stéroïdes, corticostéroïdes, vit D).
- Métabolisme des Ac gras (prostaglandines, leucotriènes, thromboxanes).
- Oxydation des xénobiotiques (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, et 3A4) ou le catabolisme des stéroïdes.

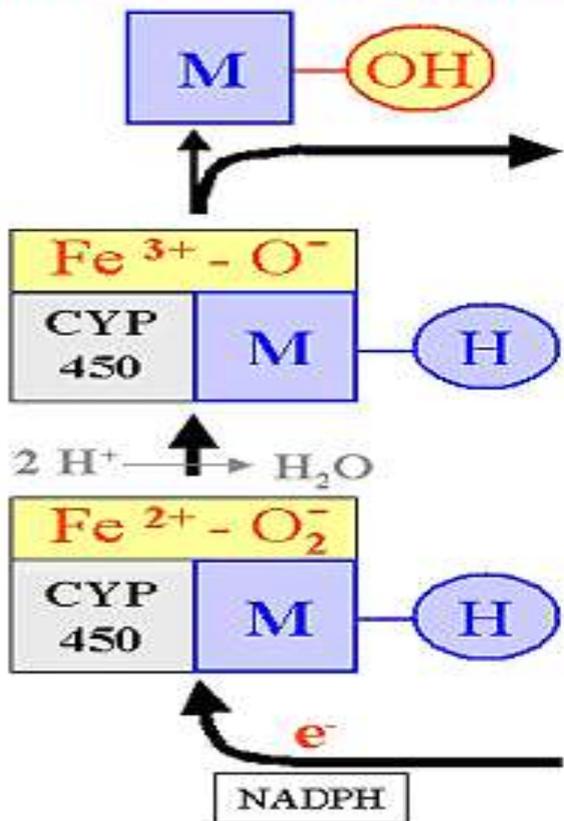
CYP3A4 représente 30% des cytochromes et métabolise plus de 50% des médicaments.

L'oxydation

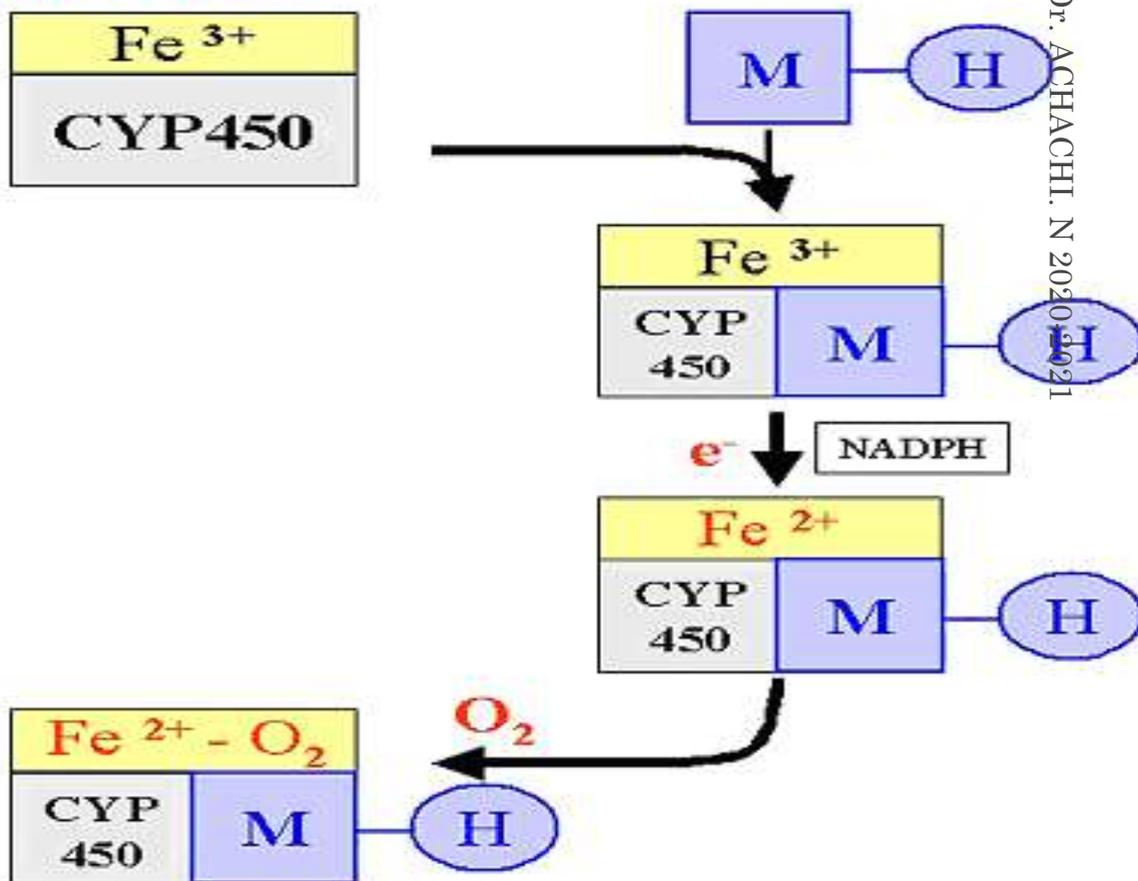
Les réactions microsomales

Le cycle catalytique de la CYP 450

métabolite actif ou inactif, hydrophile



médicament lipophile



L'oxydation

Les réactions microsomiales

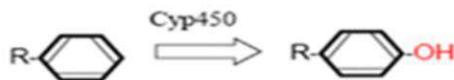
Ces oxydation peuvent être des réactions de :

☒ Hydroxylation

• Hydroxylation aliphatique.



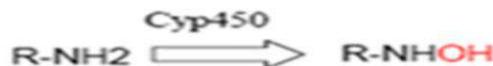
• Hydroxylation aromatique.



• Ibuprofène, midazolam

• Propranolol, phénobarbital

☒ N-Hydroxylation



• Ranitidine

• Amphétamine

☒ Désamination.

S-oxydation

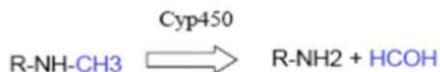


• Oméprazole

☒ Désalkylation

L'oxydation s'opère par désalkylation (déméthylation), avec formation de formaldéhyde.

• N-désalkylation.



• O-désalkylation.



• S-désalkylation.



• Diazépam, amitriptyline

• Codéine, venlafaxine

• Azathioprine

L'oxydation

Les réactions non microsomales

- **La monoamine oxydase (MAO)** : catalyse des réactions de désamination oxydative, ex : Dopamine, Adrénaline.
- **Les déshydrogénases** : l'aldéhyde déshydrogénase (ADH) et l'alcool déshydrogénase (ALDH).



La réduction

- (-) fréquentes

- **Réduction microsomale**

Grace à des **Flavines monooxygénases FMO**, ou à des **CYP450** puissants réducteurs (chloramphénicol, halothane).

- **Réductions non microsomales**

Se produisent par les réactions reverses de l'ALDH

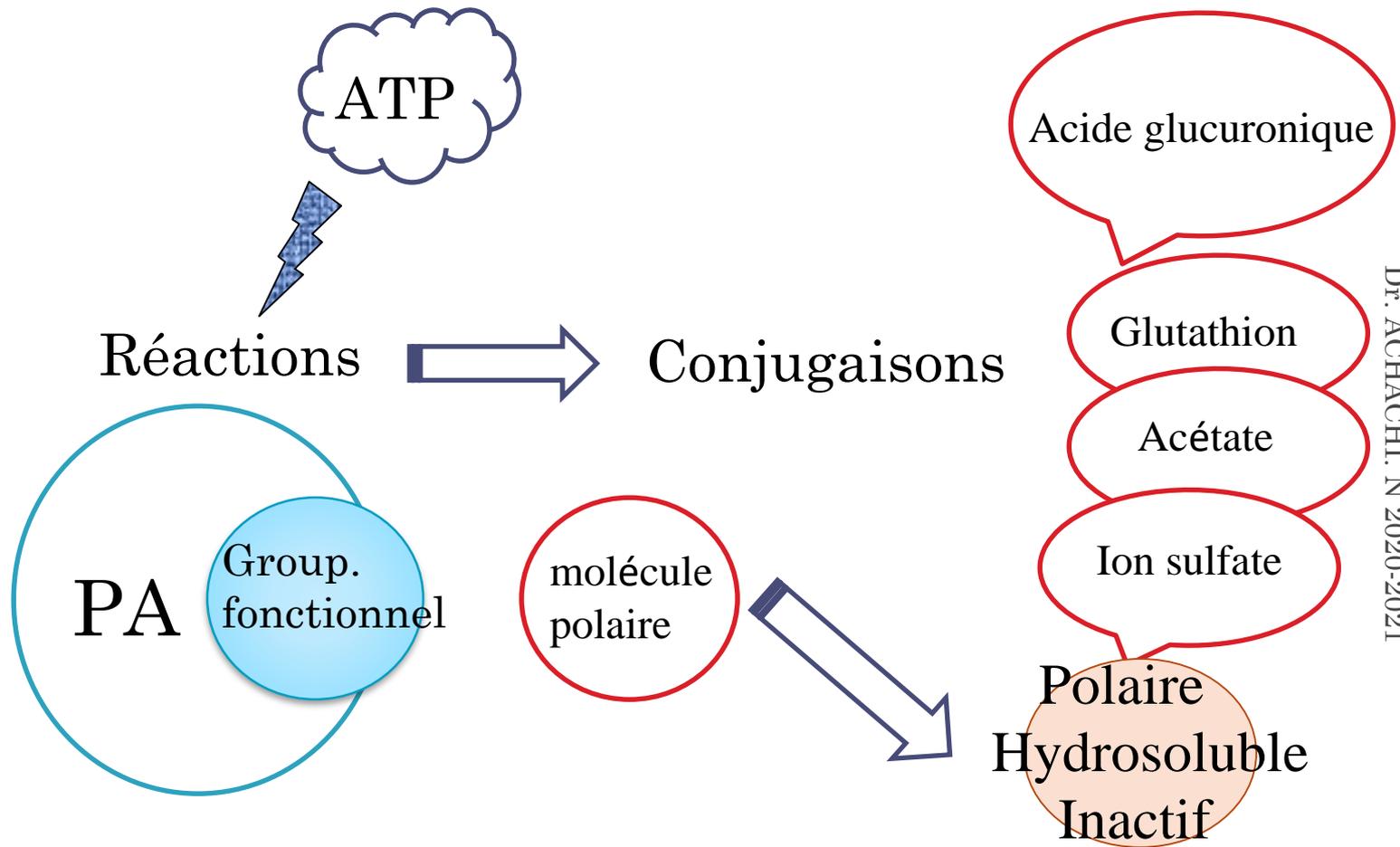
L'hydrolyse

- Au niveau des organes (rein, foie, intestin, poumon..) + plasma.
- Estérases non spécifiques (succinylcholine, Ac acétylsalicylique), amidases (lidocaine), et époxydes hydrolases.

La décarboxylation

- Retirer un groupement CO₂ d'une molécule.
- Exemple : L-dopa → Dopamine.

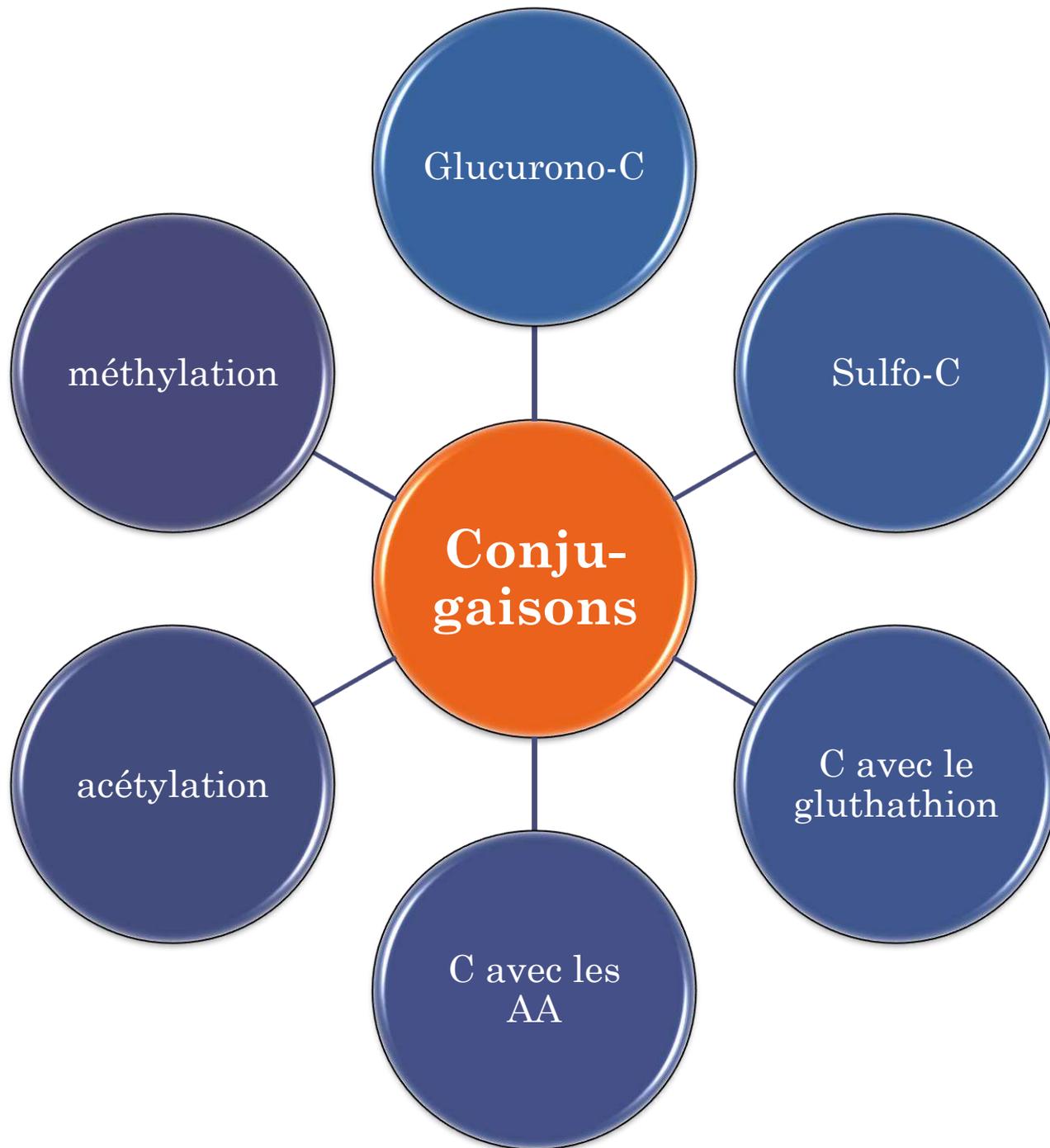
LES RÉACTIONS DE PHASES II



Dr. ACHACHIL. N 2020-2021

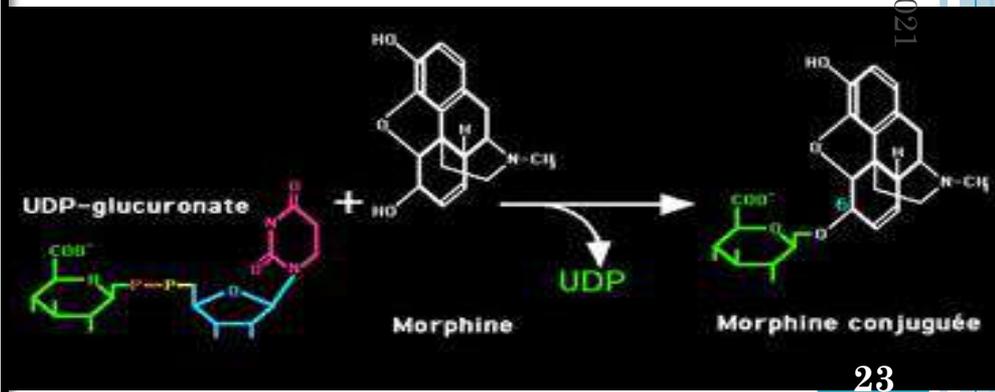
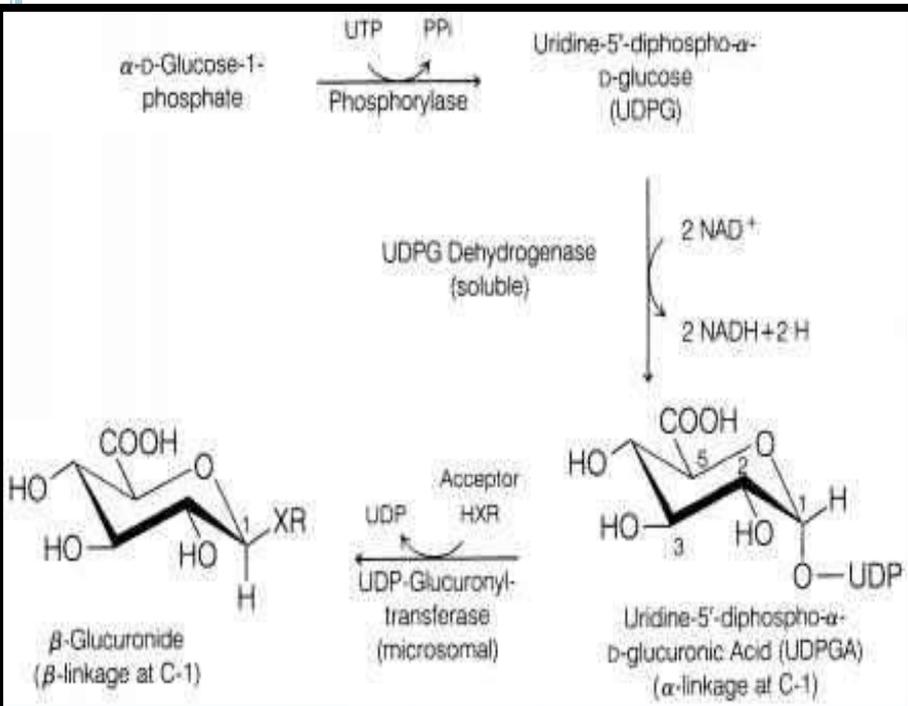
La conjugaison est le transfert sur un **groupe fonctionnel** (OH, NH₂, COOH) d'un composé de type sulfate, glucuronide, glutathion,...



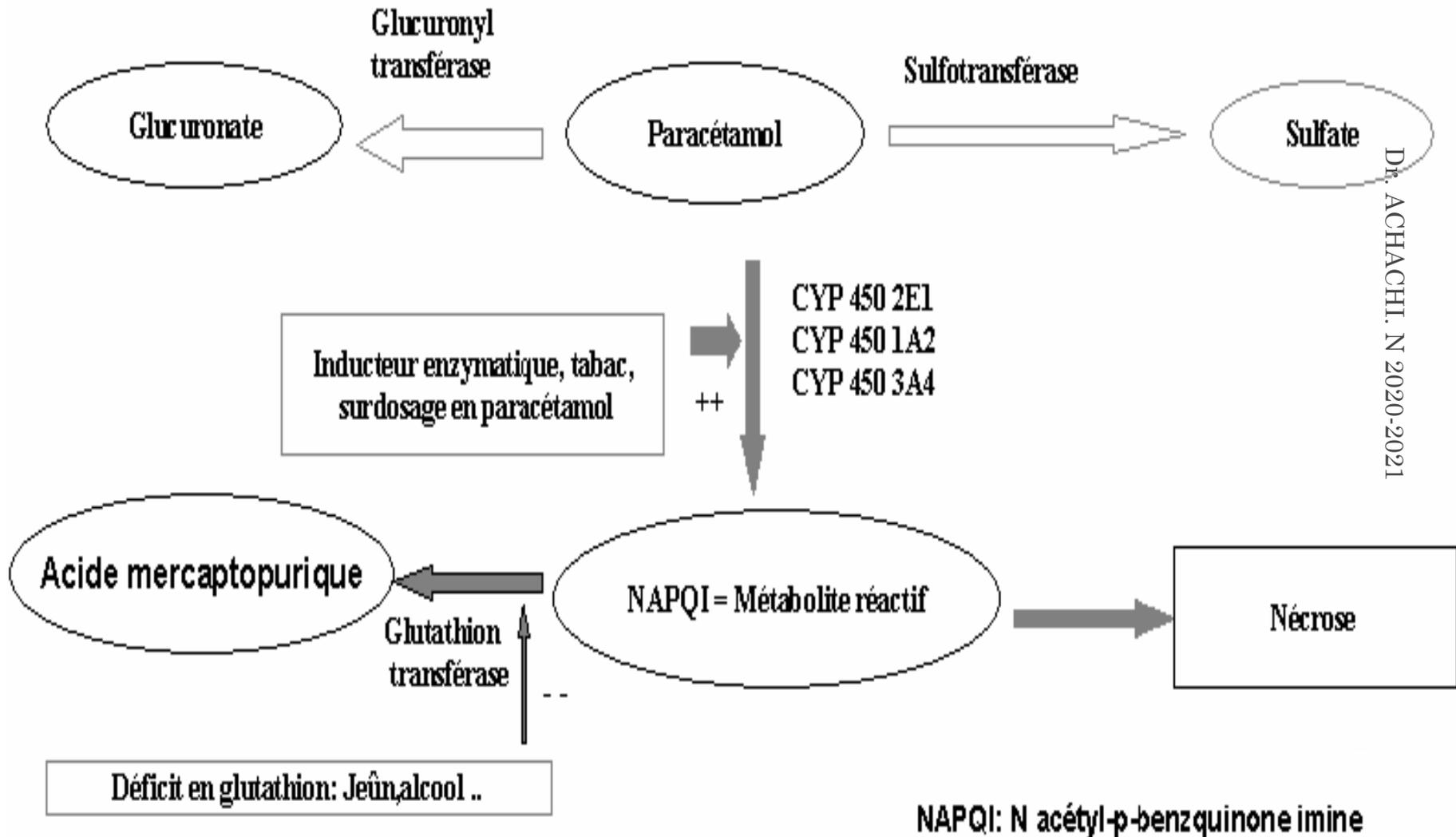


GLUCURONO-CONJUGAISON

- C'est la réaction de conjugaison la plus importante.
- Elle implique l'**acide glucuronique**.
- L'enzyme est l'**UDP glucuronyl-transférase** : permet le transfert de l'acide glucuronique à partir de l'**UDPGA** (coenzyme) sur le groupe accepteur du substrat (aglycone).

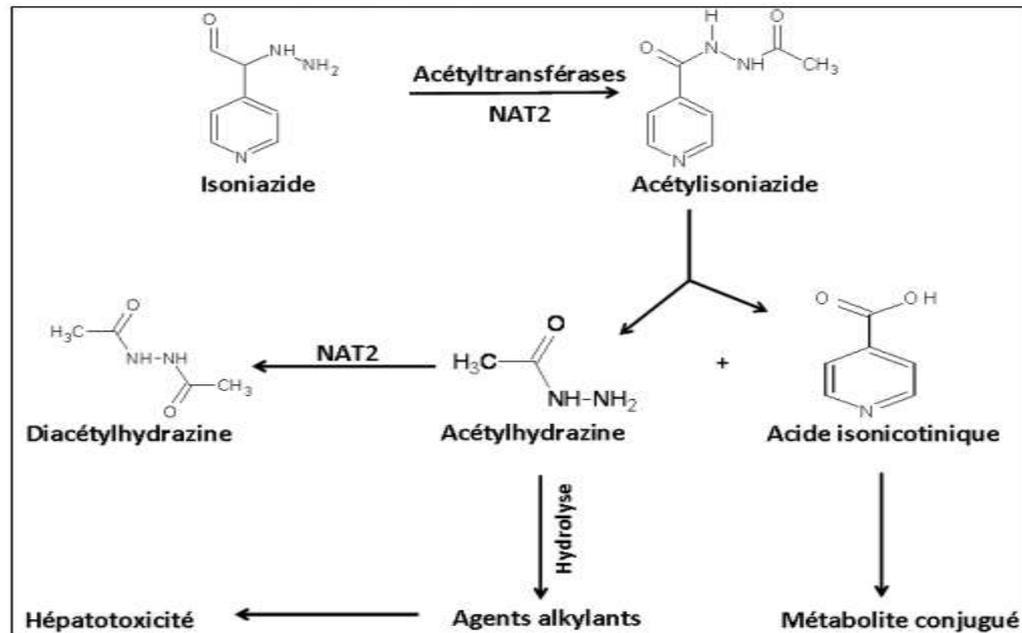


LA CONJUGAISON AUX GLUTATHION



ACÉTYLATION (CAS EXCEPTIONNEL)

- L'enzyme est le **N-acétyl-transférase**.
- Le cofacteur, un dérivé de l'**acétyl coenzyme A (acyl-S-CoA)**.
- Elle fait intervenir des acétylases dont le taux est soumis à des variations génétiques (acétyleurs lents et acétyleurs rapides).
- **Cas de l'isoniazide** : ces réactions mènent souvent à la formation de métabolites dont la solubilité aqueuse est inférieure à celle du précurseur non conjugué, donc **plus toxiques**.



Réaction	Enzyme	Substrat endogène / groupement	La co-enzyme	Exemple
<i>Glucurono-conjugaison</i>	UDP glucuronyl-transférase	Acide glucuronique	UDP-GA	Aspirine
<i>Sulfo-conjugaison</i>	Sulfotransférase	Acide sulfonique	3'-phosphoadénosine-5'-phosphate (PAPS)	Méthyl-dopa
<i>Conjugaison au glutathion = mercapto-conjugaison</i>	Glutathion-S-transférases	Glutathion		Paracétamol
<i>Acétylation</i>	N-acétyl-transférase	Groupement acétyle	Acétyl-CoA	Isoniazide
<i>Conjugaison à des acides aminés</i>	Aminoacyl-transférases	Acides aminés (glutamine, glycine, taurine)	Coenzyme A	Salicylate
<i>Méthylation</i>	Méthyl-transférase	Groupement méthyle	S-adénosyl-méthionine (SAM)	Isoprénaline

Dr. A. HACHIL. N 2020-2021

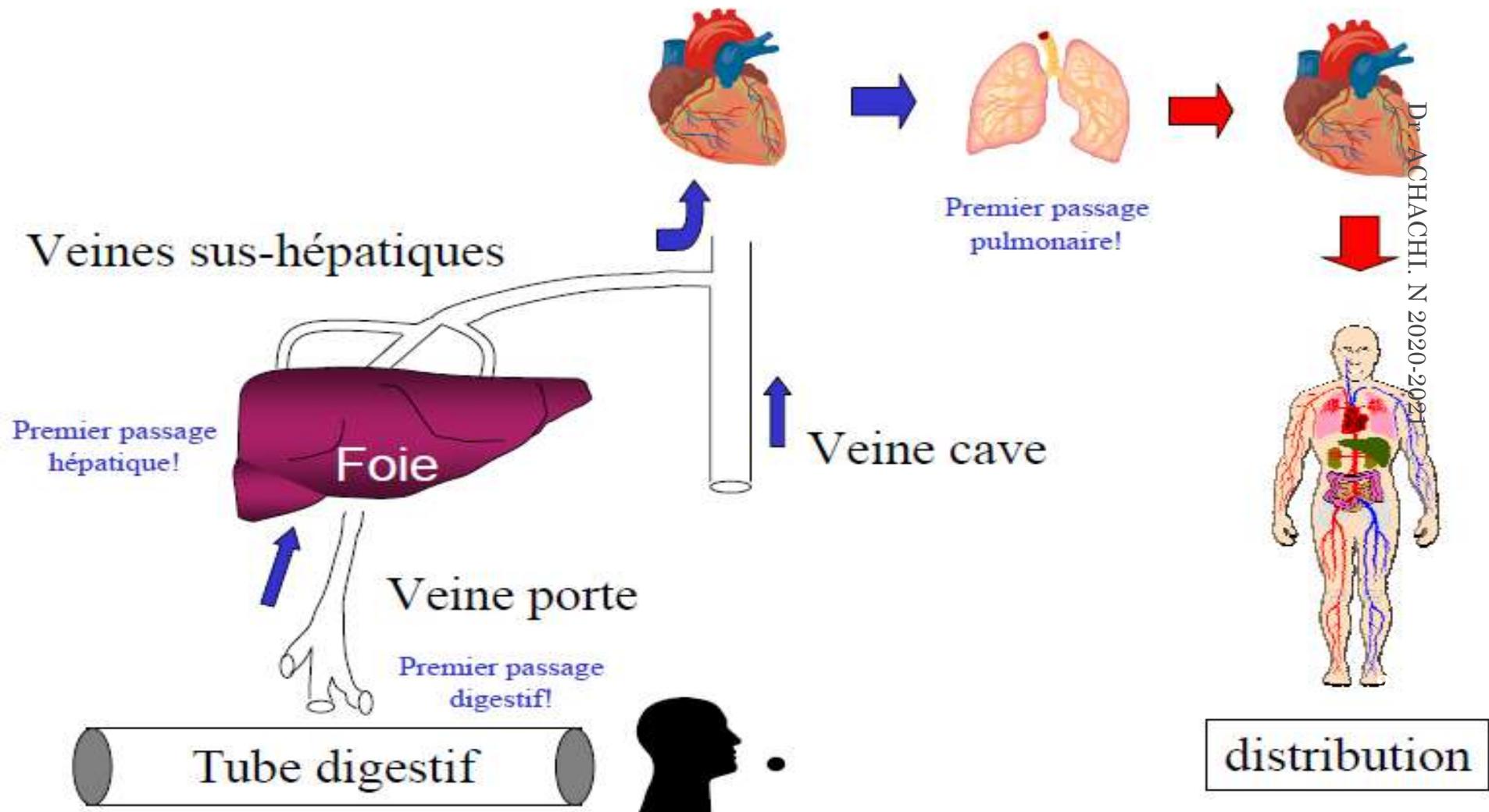
VII. EFFET DU PREMIER PASSAGE

○ Perte du Medt avant d'atteindre la circulation générale :

- *** métabolisme pulmonaire
- *** métabolisme intestinal
- *** métabolisme hépatique
- *** contre transport intestinal (P-glycoprotéine)

On peut limiter l'effet de premier passage par le choix
de la voie d'administration!

VII. EFFET DU PREMIER PASSAGE



VIII. LES FACTEURS INFLUENÇANT LE MÉTABOLISME

Interactions médicamenteuses

Voie d'absorption

Age

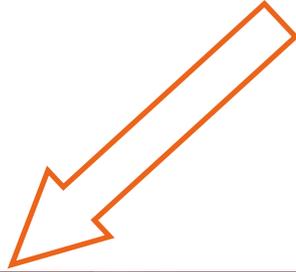
Sexe

Polymorphisme génétique

Variations pathologiques

Autres

Interactions médicamenteuses



Induction enzymatique

*** ↑ quantité des enz / ↑ synthèse enz ou à ↓ dégradation

*** Conséquences :

- ↑ vitesse de BT
- Elimination plus rapide = **risque d'inefficacité**
- ↑ toxicité si métabolite toxique

*** **Exp : Contraceptifs oraux + Rifampicine**



L'inhibition enzymatique

*** Inh / compétition inactivation

*** Conséquences :

- ↓ élimination → **risque de surdosage (↑ toxicité)**
- ↓ activation si pro-drogue → **risque d'inefficacité**

*** **Exp : Tacrolimus + Macrolides (sauf spiramycine)**

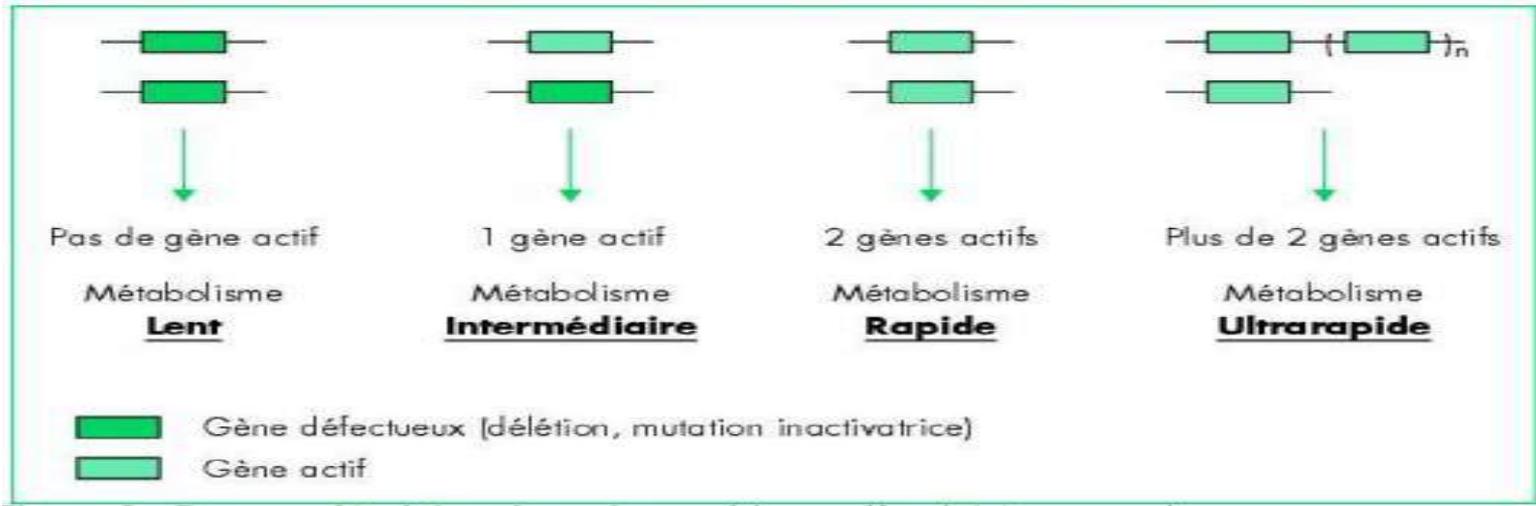
CYP	PRINCIPES ACTIFS	INHIBITEURS	INDUCTEURS
1A2	<ul style="list-style-type: none"> - clozapine - tacrine - théophylline 	<ul style="list-style-type: none"> - énoxacine - fluvoxamine 	
2C9, 2C19	<ul style="list-style-type: none"> - anticoagulants oraux : acénocoumarol, warfarine - phénytoïne 		
2D6	<ul style="list-style-type: none"> - antiarythmiques : flécaïnide, propafénone - thioridazine 	<ul style="list-style-type: none"> - inhibiteurs du recaptage de la sérotonine : fluoxétine, paroxétine - quinidine 	<ul style="list-style-type: none"> - alcool (en prise chronique) - tabac - millepertuis - antiépileptiques : carbamazépine, phénobarbitale, phénytoïne - anti-infectieux : rifampicine, rifabutine, éfavirenz, névirapine, griséofulvine
3A4	<ul style="list-style-type: none"> - 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... 	<ul style="list-style-type: none"> - jus de pampiemousse - amiodarone - antagonistes du calcium : diltiazem, vérapamil - antifongiques azolés : kétoconazole, itraconazole, fluconazole, miconazole, - antiprotéases : ritononavir, nelfinavir, amprénavir, indinavir, - macrolides : érythromycine, clarithromycine, josamycine 	

Dr. ASHAFI. N°2020-2021

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

Polymorphisme génétiques

- L'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement. Dans ce cas l'efficacité du métabolisme varie selon les individus.
- Les variants enzymatiques connus sont présents à des fréquences variables au sein des différentes populations humaines.
- Les différences phénotypiques peuvent cependant être discrètes et dépourvues d'impact clinique important.
- Exemple : l'acétylation a une vitesse différente dans l'espèce humaine : acétyleurs lents ou rapides.
- L'activité de nombreux cytochromes P450 (ex : CYP 2D6, 2C9, 2C19) est sous contrôle génétique.

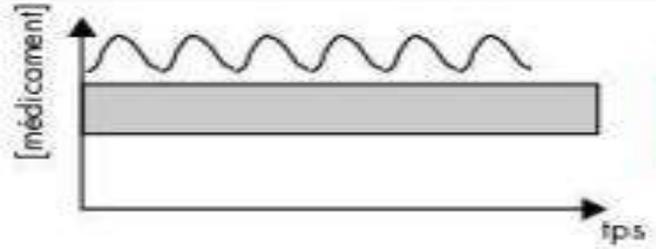


Phénotype

Effet sur [médicament]

Conséquence clinique

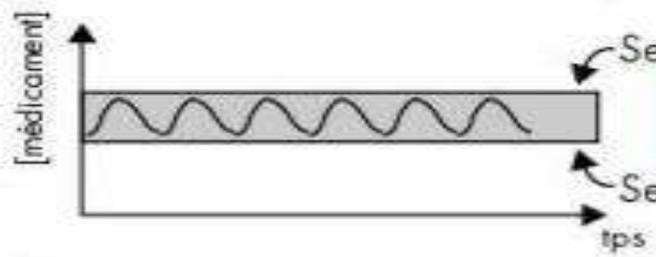
Métaboliseur limité



Index thérapeutique

- toxicité
- effets adverses

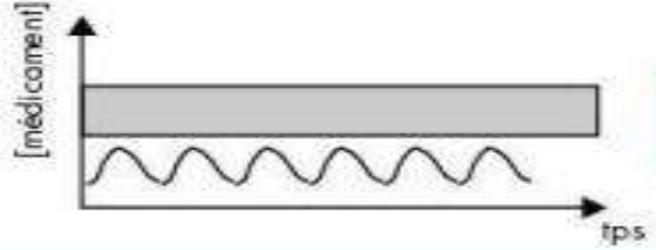
Métaboliseur extensif



Index thérapeutique

- efficacité thérapeutique

Métaboliseur ultrarapide



Index thérapeutique

- inefficacité thérapeutique

L'age

- Immaturité chez le nouveau né

Sexe

- Métabolisme inférieur chez la femme

Voie d'absorption

- la voie orale → métabolisation +++ (importance de l'EPP)

Variations pathologiques

- Insuffisance cardiaque/ hépatique
- Malnutrition

Autres

- La grossesse, l'alimentation...

IX. CONCLUSION

IMPORTANCE DU MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS EN THÉRAPEUTIQUE

- Conditionne la voie d'administration
- Conditionne le rythme d'administration
- Conditionne la dose à administrer
- Permet d'éviter ou de maitre en profit des interactions entre les médicaments administrés simultanément