

Université de Batna2
Faculté de médecine
Département de pharmacie
Laboratoire de toxicologie

BIOTRANSFORMATION

Présenté par : Dr Laiche .R

Année universitaire
2018-2019

I - INTRODUCTION :

C'est quoi ?

La **biotransformation** est un processus qui permet la conversion de la molécule mère en métabolites et ultérieurement en dérivés conjugués.

Les métabolites et les conjugués sont plus **hydrosolubles** et plus **polaires**, donc plus facilement **éliminables**.

La conversion métabolique des xénobiotiques est en générale de nature **enzymatique**.

Pourquoi ?

généralement : processus de détoxification (↓ de la toxicité)

Dans certains cas : métabolites plus toxiques : bioactivation (↑ de la toxicité)

Où ?

principalement dans le foie,

mais aussi dans les poumons, l'estomac, l'intestin, la peau, les reins

→ **SITE DE BIOTRANSFORMATION**

Comment ?

des réactions de **dégradation** ou de **fonctionnalisation**, de **phase I** : oxydation, réduction et hydrolyse.

des réactions de **conjugaison**, de **phase II** : Glucuro/glutathion/sulfo/Acétyle/Méthyl conjugaison.

II/SITES DE BIOTRANSFORMATION :

- **Organes :**

➤ **Foie (+++):**

▪ flux sanguin très important : le foie reçoit environ 1,5 litres/min (1,2 l : veine porte, 0,3 l : artère hépatique)

▪ grand nombre d'enzymes de la biotransformation surtout le **cytochrome P450**.

➤ **Autres** : reins, tractus gastro-intestinal, peau, poumons, moelle osseuse

- **Au niveau cellulaire :**

Réticulum Endoplasmique (RE) (phase I) + **Cytosol** (phase II)

Autres : mitochondries, l'enveloppe nucléaire et la membrane cytoplasmique

III/LES REACTIONS DE LA PHASE I :

A- Les réactions catalysées par des enzymes microsomiales

1. OXYDATION

Oxydation par le système monooxygénasique dépendant du CYTOCHROME P450 :

Structure :

Hémoprotéines (hème+protéine) :

Groupement prosthétique = Hème : protoporphyrine IX + Fer ($Fe^{2+} \leftrightarrow Fe^{3+}$: propriétés REDOX)

Apoprotéine (45 à 55 KDA) : → classification

Hémoprotéine M-ev par spectrophotométrie λ absorption = 450 nm

2 éléments indispensables :

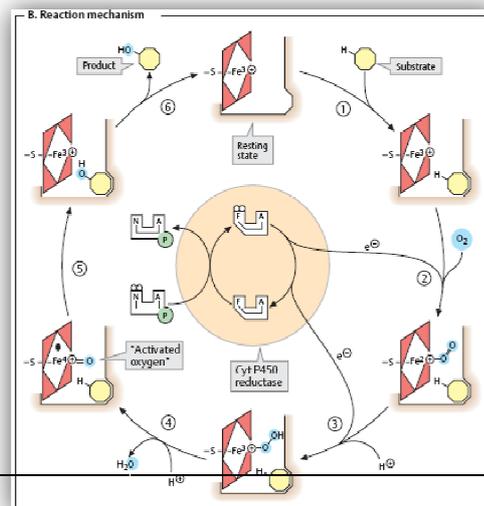
- NADPH cyp450 réductase

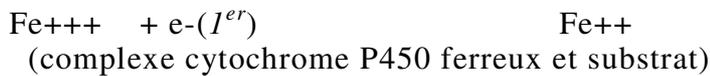
- Phospholipides cyp450 (membrane du RE) cohésion entre la Mono-oxygénase et la réductase

Mécanisme d'action des mono-oxygénases à cytochrome P450 :

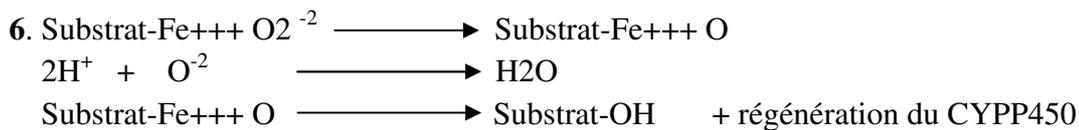
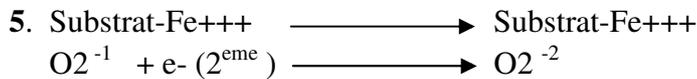
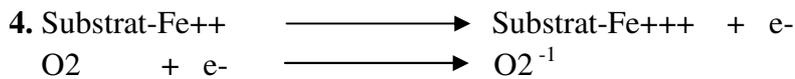
1. Fe^{+++} (cytochrome P450) + substrat

2. NADPH $\xrightarrow{\text{CYP P450 réductase}}$ NADP⁺ + 2H⁺ + 2e⁻





3. Fixation de l'oxygène moléculaire :
production du complexe **oxyferrocytochrome**



Classification:

➤ + de 50 formes différentes de cytochrome P450 .

Famille	chiffre arabe	3
Sous-famille	lettre	A
Gène	chiffre arabe	4

OXYDATION

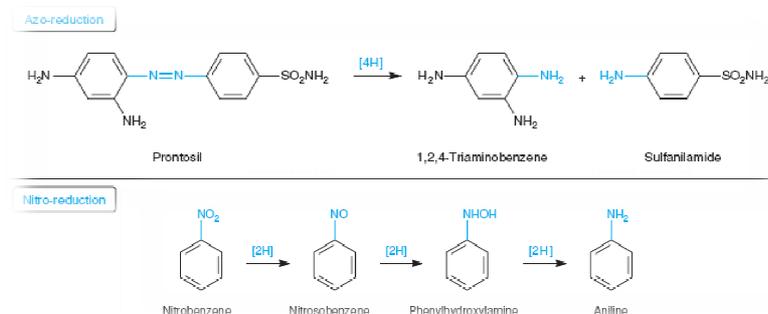
2. REDUCTION

Localisation : RE du foie

Enzyme : Réductases.

Substrat : les composés aromatiques nitrés et azoïques.

Métabolite : Amines



1 OXYDATION

2 REDUCTION

3 HYDROLYSE

- nombreux toxiques = des esters et des amides → liaisons sensibles à l'hydrolyse
- Les tissus: Foie , Tube digestif, autres tissus (+le plasma) : grandes quantités ↗

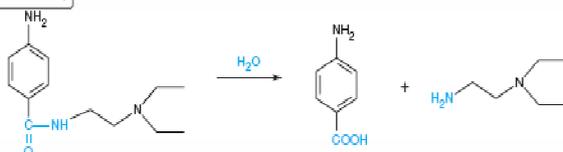
Estérases 4 catégories:

- arylestérases hydrolysant les esters aromatiques,
- carborylestérases hydrolysant les esters aliphatiques,
- cholinestérases hydrolysant les esters dont le résidu est un alcool,
- acétylestérases hydrolysant les esters dont la moitié acide est l'acide acétique.

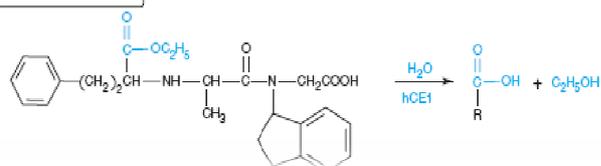
Amidases

Hydrolyse lente / estérase
Manque de spécificité de substrat.

(B) Amide (procainamide)



(A1) Carboxylic acid ester (delapril)

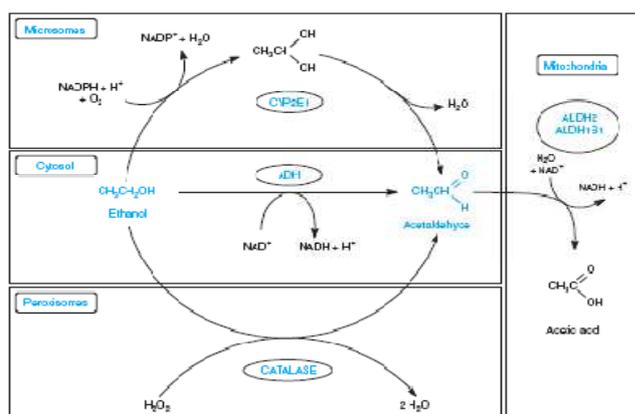


B- Les réactions catalysées par des enzymes non microsomiales :

1. OXYDATION :

Réactions réversibles

ADH	ALDH1	ALDH2
cytosolique	cytosolique	Mitochondriale
foie, reins, les poumons et la muqueuse gastrique	hépatique,	Hépatique
inhibée par le pyrazole et le 4 méthylpyrazole.	l'oxydation du rétinol.	l'oxydation de l'acétaldéhyde (oxydation de l'éthanol) en acétate.



2. REDUCTION :

Un certain nombre de réactions de réduction catalysées par des enzymes non microsomiales sont connues, comme par exemple :

- réduction de doubles liaisons:
- réduction de disulfures en thiols ;

V - VARIATIONS DE LA METABOLISATION :

1- espèces :

- qualitatives : différents isoformes EX : Rat **2B1**=homme **3A 2D**
- quantitatives : même isoformes à taux différents
- Métabolites éventuellement différents → extrapolation des études ?

2- âge :

- Foetus : **3A7** : un seul isoforme qui n'existe pas chez l'adulte
- Nouveau né : isoformes matures dès la 2ème semaine puis ↑ (→ adulte)
(fragilité de certains enfants vis-à-vis des xénobiotiques)

3- Pathologies :

- Cirrhose, hépatite, hépatocarcinome
- Toute atteinte du foie altère ces biotransformations

4- environnement :

- Xénobiotiques : - pollution - alimentation - médicament :
- subissent 2 phénomènes : **INDUCTION** et **INHIBITION**

→variation des AUCs à l'origine de plus de 50% des interaction MDTs

Substance	Principe actif	pro drogue	xénobiotiques
Métabolite	Métabolite inactif	Principe actif	métabolites toxiques
Conséquences de l'Induction	↓efficacité thérapeutique	surdosage (voir toxicité)	toxicité
Conséquences de l'Inhibition	surdosage (voir toxicité)	↓efficacité thérapeutique	Diminution de la toxicité

VII – CONSEQUENCES DE LA BIOTRANSFORMATION :

A – sur le plan toxicologique :

1- Inactivation : Réduction de la toxicité :

C'est la situation la plus fréquente par exemple :

- Transformation des **cyanures** en **thiocyanates**,
- Conjugaison du **phénol** en **phénolglucuronide**,
- Hydrolyse du **paraoxon** en **paranitrophénol** et **diéthylphosphate**.

2- Activation : toxification :

- La **2-naphtylamine** est oxydée en **2-naphtylhydroxylamine**, cancérigène proximal responsable de cancer de la vessie.
- Le **bromobenzène** est transformé par les enzymes microsomiques en un agent alkylant qui produit une nécrose centrolobulaire en se fixant à certaines protéines hépatiques.

B – sur le plan thérapeutique :

- Le risque d'accident thérapeutique lors d'association soit par effet:

Inducteur ou **inhibiteur**.

- traitement de l'intoxication du Méthanol par l'Éthanol pour éviter la métabolisation du Méthanol
- | | | |
|----------|--------|----------------|
| Éthanol | -----→ | Acide acétique |
| | ADH | |
| Méthanol | -----→ | Acide formique |

C – sur le plan analytique :

Analyse chromatographique :

- Substance (*immipramine*) → plusieurs métabolites → chromatogramme complexe,
- En cas d'absorption massive lors d'une intoxication aiguë, on trouve :
 - un spot → produit absorbé
 - une série de taches d'intensité variable → divers métabolites.

Remarque :

les liquides d'aspiration ou de lavage gastrique présentent pour l'identification un avantage considérable puis qu'ils renferment le composé absorbé non métabolisé.