



**C.7 & 8**

# Métabolisme des médicaments

Voire: [www.veterinarypharmacon.com](http://www.veterinarypharmacon.com)

Prof. Dr. Romeo T. Cristina

**n Alors que l'absorption joue un rôle primordial dans la croissance et le maintien d'une concentration constante d'un médicament dans le plasma, déterminant ainsi l'intensité et la durée d'action du médicament,**

**n d'autres processus permettent de réduire cette concentration.**

**n L'influence de la distribution sur la dilution du médicament est renforcée par l'élimination du principe actif libre par le processus d'élimination.**

**n Cela comprend:**

**n - inactivation métabolique du médicament et**

**n - excrétion, tant des molécules intactes du médicament que de celles modifiées.**

**n**

**n Ces changements réduisent souvent voire bloquent l'activité du médicament.**

**n La plupart des médicaments sont métabolisés dans le foie et excrétés par les reins.**

**n Le système enzymatique microsomal dans le foie joue un rôle dans la métabolisation des médicaments liposolubles**

**n Le métabolisme du médicament peut également se produire dans le plasma sanguin et dans la lumière intestinale, où des réactions hydrolytiques et de réduction se produisent.**

**n Après la phase de métabolisme, on observe l'apparition de métabolites présentant des propriétés physico-chimiques favorables à l'excrétion**

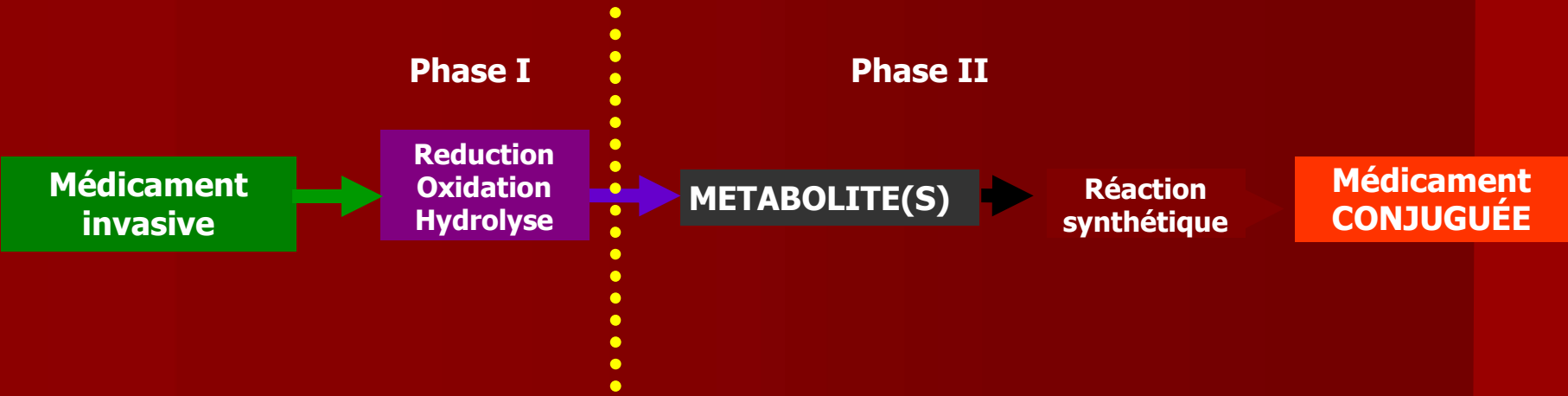
**Les drogues ionisées (polarisées) et leurs métabolites sont excrétés par les reins.**

**Ceci comprend :**

**inactivation métabolique du médicament et excrétion, tant des molécules intactes du médicament que de celles modifiées.**

**Ces changements réduisent souvent voire bloquent l'activité du médicament.**

# Schéma simplifié du métabolisme



# Facteurs

Qui influencent le métabolisme  
des médicaments

**n Les facteurs qui influencent le métabolisme et l'élimination du médicament sont pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, dont l'entrelacement provoque l'activité directe du médicament après la phase invasive.**

Facteurs physiologiques  
(pharmacocinétiques)

## débit sanguin rénal

**Une hémodynamique efficace est essentielle à la fonction rénale. Cette fonction influe le plus sur le taux d'excrétion du médicament, par le fait que:**

- ▶ **L'ultrafiltration glomérulaire dépend de:  
la pression de filtration.**

**n Chez l'animal sain, le rein reçoit environ 25% du débit cardiaque, convertit environ 1/5 de celui-ci en ultrafiltrat glomérulaire, puis réabsorbe environ 99% du filtrat.**

**n Pour un médicament éliminé massivement par excrétion, le débit sanguin rénal est un facteur déterminant de son existence dans le corps (par exemple, la digoxine et la gentamicine).**

## Solubilité dans l'ultrafiltrat

**Les médicaments à caractère hydrophile sont le plus souvent excrétés dans l'urine, à l'état inchangé, tandis que les médicaments liposolubles peuvent être soumis à un métabolisme (pour former des composés hydrosolubles avant d'être excrétés).**

- n Parfois (par exemple, les quinolones et les vieux acétilsulfamides), un métabolite est moins soluble que le médicament parentéral dans l'ultrafiltrat acide concentré provenant du tube contourné proximal.**
- n Dans ce cas, il existe un risque de précipitation du médicament dans les tubules alvéolés empêchant la fonction rénale.**

**nOn peut éviter cette situation en alcalinisant l'urine, en administrant de l'eau sans restriction et en utilisant des mélanges sulfamidiques.**

**nCorrespondant à la multitude de composés chimiques administrés à l'organisme sous forme de pharmacocons (ou de substances toxiques), les possibilités de biotransformation sont nombreuses, ce qui conduit à la formation de métabolites actifs ou inactifs.**

**Ń si un changement se produit dans un toxique, diminuant l'intensité de l'effet, on parle de détoxication.**

**n Si une substance est transformée en substance toxique dans le corps, on parle alors d'intoxication (par exemple: conversion du méthanol en formaldéhyde, d'insecticide diéthyl-p-nitrophényl-thiophosphate dans du diéthyl-p-nitrophényl-phosphate, etc.). .**

- n La même chose se produit dans le cas des médicaments qui sont principalement inactifs. Ils ne deviennent actifs pharmacologiquement qu'après leur conversion métabolique ou leur cyclisation (par exemple: le chlordiazépoxyde, un antidépresseur), les opiacés, la lévodopa, l'énalapril, les pro-benzimidazoles, etc.**
- n Le couplage avec l'acide glucuronique activé est d'une grande importance.**
- n Les groupes hydroxyle des alcools et des phénols, les groupes carboxyle, amino et amide sont conjugués à l'acide glucuronique = augmente l'hydrosolubilité.**

**n Dans le métabolisme des médicaments, les réactions qui se produisent sont les suivantes:**

- n - hydroxylation,**
- n - déméthylation,**
- n - l'oxydation et enfin, de**
- n - glucuronidation (en phase de conjugaison).**

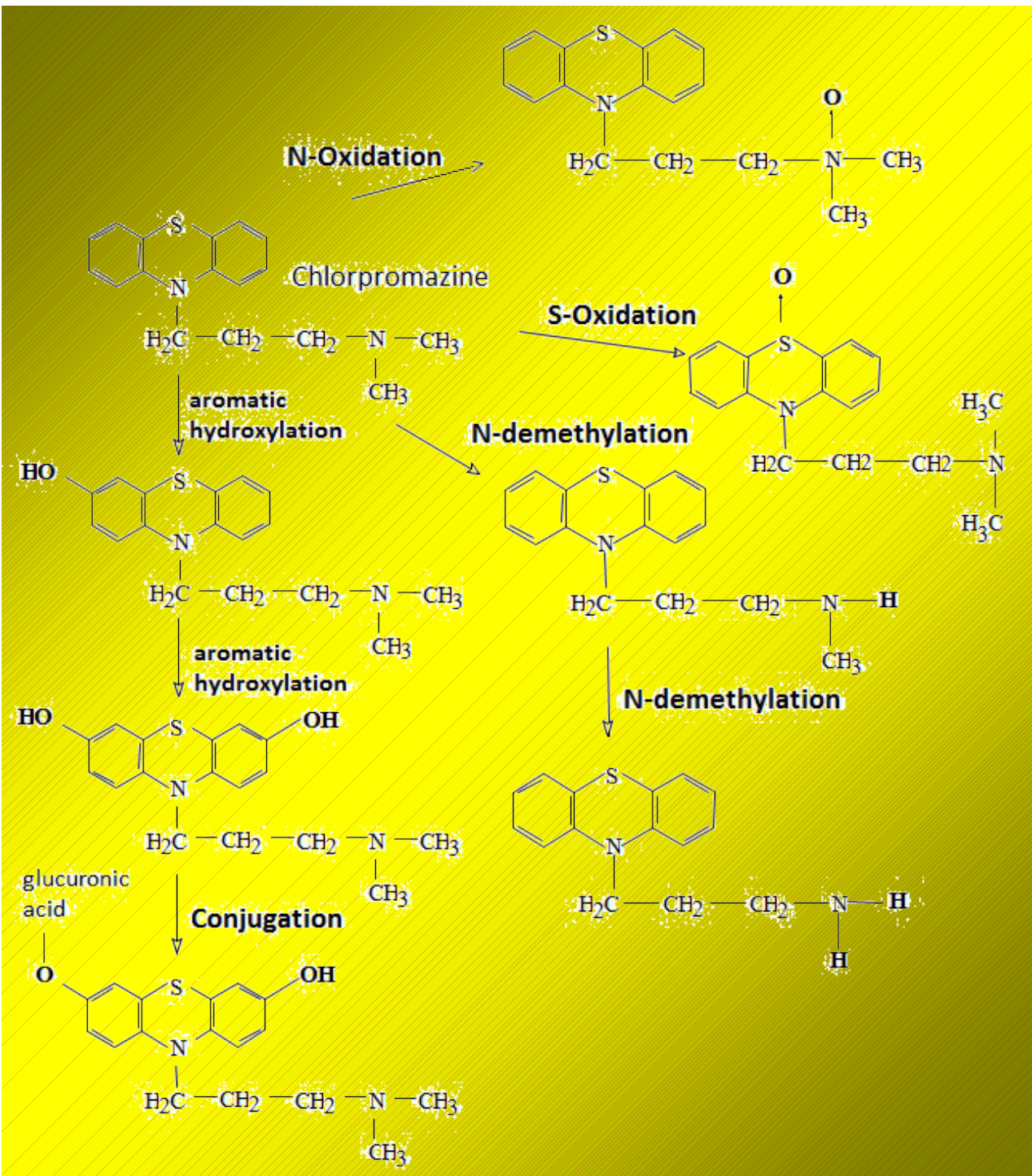
**n Cette dernière étape augmentera l'hydrosolubilité et facilitera l'élimination.**

**n Nous connaissons les principales voies de décomposition:**

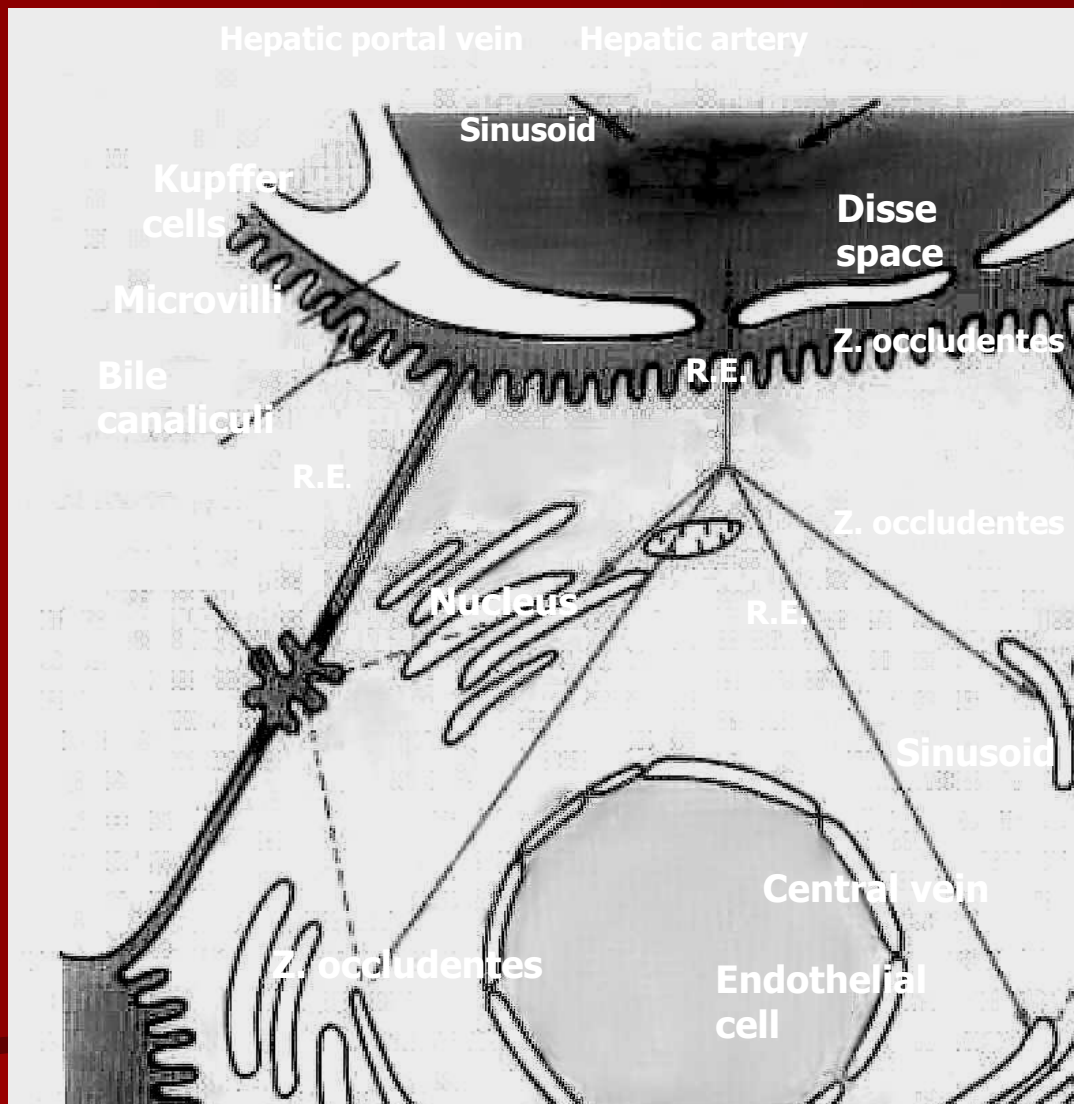
- n - scission et**
- n - brûler du CO<sub>2</sub> et de l'eau (ex: éthanol);**

## Décomposition partielle par:

- \_la décarboxylation,  
désamination (ex: catécholamines,  $\alpha$ -méthyldopa,  
histamine, sérotonine)
- N-déméthylation (chlorpromazine, morphine,  
péthidine).
- Oxydation (ex: chlorpromazine)
- Réduction (ex: nitrazépam);
- Hydrolyse (spontanée ou fermentative)  
(par exemple: succinylcholine, anesthésiques locaux de  
type ester);
- Couplage à des acides (ex: acétylation de sulfonamides,  
couplage à l'acide glucuronique).



**Voies métaboliques  
de la chlorpromazine  
(d'après Kuschinsky,  
1989)**



**Représentation du couplage et de la scission de médicaments lipophiles dans la cellule hépatique (d'après Kuschinsky, 1989)**

## pH urinaire .

**L'excrétion rénale des médicaments faiblement acides ou basiques est étroitement liée au pH urinaire.**

**Ainsi, les acides faibles sont mieux éliminés lorsque l'urine est alcaline, tandis que les bases faibles de l'urine acide.**

**Lorsque l'élimination est réduite (en raison d'un pH défavorable), les processus métaboliques sont activés (pour rendre les substances plus solubles), ce qui augmente le taux de composés conjugués.**

## couplage avec une protéine plasmatique

**Les substances médicamenteuses couplées aux protéines plasmatiques ne peuvent être métabolisées que si elles sont séparées de leurs liaisons et transformées en fraction libre.**

**En conséquence, leur demi-vie est encore plus longue car le médicament présente un pourcentage de couplage plus élevé.**

## L'induction enzymatique

- n **L'induction enzymatique signifie la stimulation de l'activité des enzymes hépatiques, sous l'action de substances xénobiotiques (non biologiques), y compris les médicaments et les pesticides, etc.**
- n **Ces inducteurs accélèrent le métabolisme en augmentant le taux de synthèse des enzymes.**

- n Jusqu'à présent, nous connaissons plus de 200 substances considérées comme inducteurs d'enzymes, ayant des structures chimiques très différentes.**
- n Une corrélation ne peut être établie entre la structure chimique et l'effet inductif.**
- n Le phénobarbital, l'inducteur d'enzyme le plus étudié, est considéré comme le prototype de cette action, car il stimule l'activité métabolique de nombreuses substances médicinales.**

- n Grâce à l'auto-inductance enzymatique, certains médicaments, après administration répétée, peuvent stimuler leur propre métabolisme.**
- n La plupart des enzymes responsables de la biotransformation se trouvent dans le foie, en particulier dans le réticulum endoplasmique (RE), dans les microsomes.**
- n Ces enzymes peuvent être multipliées par un certain nombre de produits chimiques différents des pharmacocons, même lorsqu'un pharmacon n'interagit qu'avec une enzyme du RE.**
- n La conséquence de cette induction enzymatique = décomposition plus rapide et plus facile de ce médicament.**

**Les inducteurs d'enzymes les plus connus sont: les barbituriques, les psychopharmacologues, la rifampicine, le chlorphénotane, le HCH, le tolbutamide, certaines substances cancérigènes, etc.**

**Dans le cas de ces substances connues, une induction enzymatique différente, de qualité comparable à celle provoquée par les barbituriques, sera provoquée.**

**On peut donc parler de deux types d'induction:**

- un «type phénobarbital» et**
- un «type méthylcholanthène».**

**Un système enzymatique important, rendu possible par le mécanisme d'induction de type phénobarbital, est l'oxydase plurifonctionnel, responsable de l'oxydation des liaisons organiques.**

**Le cytochrome P-450 est l'oxydase terminale du système.**

# Enzymatique

## Inhibition

- n Certaines substances inhibent l'activité des enzymes microsomales hépatiques, par exemple: pipéronylbuthoxid, pipéronyl-sulfoxyde, sésamex, cloramphénicol, kétoconazole, cimétidine, etc.**
- n Par ex. L'administration à long terme de chlortione entraînera une inhibition marquée des enzymes hépatiques microsomales chez le rat.**

**Outre la possibilité de décomposition générale et non spécifique, il existe un certain nombre de mécanismes spécifiques pour certains médicaments, dans lesquels une série de substances propres à l'organisme sont impliquées.**

**Donc, par exemple,  
l'acétylcholine, est hydrolysée par  
l'acétylcholinestérase,**

**La norépinéphrine, sous l'action de l'O-  
méthyltransférase, est méthylée, les deux substances  
étant inactivées.**

**n Le poumon a la capacité d'inactiver la substance du corps (sérotonine, noradrénaline) et les résultats de leur synthèse (ex: angiotensine II, prostaglandines E et F).**

**n Une série de pharmacocons amphiphiles peuvent s'accumuler dans les poumons (ex: neuroleptiques, thimoleptiques) et ainsi disparaître temporairement ou définitivement de la circulation (par élimination présystémique).**

Animal

facteurs liés

## Espèce

**Des études comparatives sur des espèces animales ont révélé une grande variété de voies métaboliques.**

**Les différences sont principalement liées au développement à l'échelle phylogénétique mais sont évidentes dans le même groupe d'espèces:**

**chez les mammifères, il existe de grandes variations dans la vitesse du métabolisme et des voies de biotransformation ou de conjugaison.**

**Exemple:**

**Les lapins ont des quantités importantes de tropinestérase, ce qui explique la grande résistance de cette espèce à l'atropine et aux atropiniques.**

**n Les chats ont une faible activité de glucuronyl transférase hépatique, ce qui entraîne une déficience dans la formation des conjugués de glucuronide.**

**n Chez les chiens et les renards, l'acétylation des sulfonamides est effectuée à N1 (azote amidique) et non à N4 (azote aminé), comme chez d'autres espèces.**

**n La caractéristique la plus importante des différences d'espèce dans le métabolisme des médicaments est représentée par les aspects quantitatifs.**

**n Ainsi, chez les animaux, nous pouvons observer des variations non seulement dans la nature des systèmes enzymatiques dont ils disposent, mais surtout dans la distribution quantitative de leur activité.**

**n En conséquence, les voies métaboliques varient, tant dans les processus de biotransformation que dans ceux de la conjugaison.**

**n Par exemple. différences spécifiques chez les ovins et les caprins dans le métabolisme des nématocides benzimidazolés. La plupart du temps, l'ignorance de ces aspects peut conduire à la pharmacorésistance.**

**Un manque de système enzymatique peut être considéré comme une sensibilité particulière du chat aux produits phénoliques.**

**L'amphétamine chez le lapin subit des processus de désamination oxydative, alors que de nombreuses autres espèces ont le processus d'hydroxylation.**

**Sulfadiméthoxine (un retard sulfonamide) métabolisée par acétylation dans la proportion de:**  
**80% chez les bovins,**  
**20% chez les chèvres,**  
**80% chez le lapin et**  
**10% chez l'homme.**

## Individualité / race

**En pratique vétérinaire, le type d'activité nerveuse d'un animal doit être pris en compte, car il peut influencer le taux de métabolisme du médicament.**

### **Exemple:**

**L'utilisation de strychnine à des doses thérapeutiques chez l'animal peut être suivie d'empoisonnement;**

**L'apomorphine chez certaines races de porcs provoque des vomissements, alors que ce n'est pas le cas chez d'autres.**

## l'âge

L'administration de médicaments met les nouveau-nés, en particulier les prématurés, en danger, car les enzymes hépatiques sont encore en petite quantité ou n'ont pas encore été synthétisées et que la capacité d'élimination rénale est limitée.

**Exemple: les enzymes oxydantes des microsomes hépatiques sont absentes chez le fœtus. Ils se forment dès le premier jour de la vie et atteignent l'âge adulte après un mois chez le rat et après 3 mois chez l'enfant.**

**De même, la capacité de synthèse des conjugués est réduite, voire même absente dans les cas suivants: acide glucuronique, glycine et glutathion.**

**En cas de vieillesse, l'élimination des médicaments est empêchée par: une réduction de la fonction rénale et une diminution de la vitesse des processus métaboliques hépatiques = une évaluation appropriée de la dose requise.**

**Toxicité aiguë des médicaments chez les rats nouveau-nés et adultes**  
(Yeary, Benish et Finkelstein, cit. Gherdan)

<b>Médicament</b>	<b>Oral LD50 (mg / kg)</b>	
	<b>Neonatal (1-3 days)</b>	<b>Adulte</b>
<b>d-Amphetamine</b>	<b>80</b>	<b>140</b>
<b>Aspirin</b>	<b>560</b>	<b>1500</b>
<b>Paracetamol</b>	<b>420</b>	<b>2400</b>
<b>Meprobamate</b>	<b>350</b>	<b>1500</b>
<b>Phenobarbital</b>	<b>120</b>	<b>320</b>
<b>Dicumarol</b>	<b>70</b>	<b>700</b>

**n Bien que le processus de conjugaison se déroule sans aucune entrave à l'avenir, les processus de désalkylation et d'hydrolyse seront ralentis.**

**n Le taux d'élimination des médicaments dépend de la fonction sécrétoire et métabolique du foie, des reins et des poumons.**

**n Toute modification de leur fonction entraîne des taux sanguins élevés et une tendance plus faible à la diminution.**

**n**

**n Cela se traduit par un effet plus prolongé, une toxicité potentielle et une tendance à l'accumulation.**

- n Le métabolisme hépatique augmente progressivement de la naissance à l'âge adulte, puis diminue progressivement.**
- n Chez les animaux âgés, l'absorption et la distribution du médicament par voie orale sont lentes: le pH gastrique augmente et le transit intestinal, la motilité gastro-intestinale et la zone d'absorption sont réduits.**
- n Le métabolisme et l'élimination du médicament sont diminués en raison d'une clairance rénale et hépatique réduite.**

## **Il y a des exceptions:**

**Chez le chien, la fonction d'oxydation atteint son maximum 8 semaines après la naissance et disparaît après le sevrage.**

**Chez les ruminants, des changements métaboliques surviennent lorsqu'ils passent de pré-ruminants à ruminants, en raison de changements dans l'alimentation.**

**Par exemple, le ceftiofur sera métabolisé en disfluorof-ceftiofur, un métabolite beaucoup plus élevé chez les ruminants que chez les pré-ruminants.**

## Genre

- n Les femmes métabolisent les médicaments plus lentement et sont plus susceptibles d'être intoxiquées.
- n Des études chez le rat montrent que les mâles ont une capacité métabolique plus élevée pour: les alcaloïdes, le piramidon, la morphine, l'hexobarbital et le pentobarbital.
- n Par exemple, les rats femelles sont plus sensibles au sulfate de strychnine que les mâles:
  - n 82% des femmes meurent d'une dose de 2 mg / kg de sulfate de strychnine, contre seulement 30% des hommes.

## Gestation

**L'administration de médicaments pendant la gestation est contre-indiquée, car ils franchiront la barrière placentaire et atteindront la circulation fœtale.**

**Chez les rates et les lapines en gestation, la glucuronidation (voie métabolique principale) est réduite à 50%.**

**Cause: taux élevés de progestérone et de prégnanediol (considérés comme des inhibiteurs de la glucuronyl-transférase).**

**Des découvertes similaires ont également été faites sur des conjugués sulfonés (une réduction de la biotransformation par oxydation a été observée pour la phénacétine et l'aminophénazone chez les femelles en gestation).**

## Nourriture

**La sous-alimentation, la réduction de l'apport en protéines, les carences (manque de minéraux et de vitamines) diminuent la capacité du métabolisme.**

**Les enzymes microsomales sont le plus souvent affectées par des facteurs alimentaires. La réduction de la quantité de substance médicamenteuse après administration orale entraîne une diminution de l'efficacité, due au changement de pH gastro-intestinal, à la formation de chélates, etc.**

**Par exemple, en cas d'administration orale de: pénicilline, diazépam, codéine, augmentation de l'acidité gastrique diminuant l'absorption de ces médicaments.**

**Alimentation en lipides = stimulation de la sécrétion biliaire et de la biodisponibilité croissante des liposolubles, par exemple griséofulvine, albendazole, mébendazole, etc.**

## État de santé

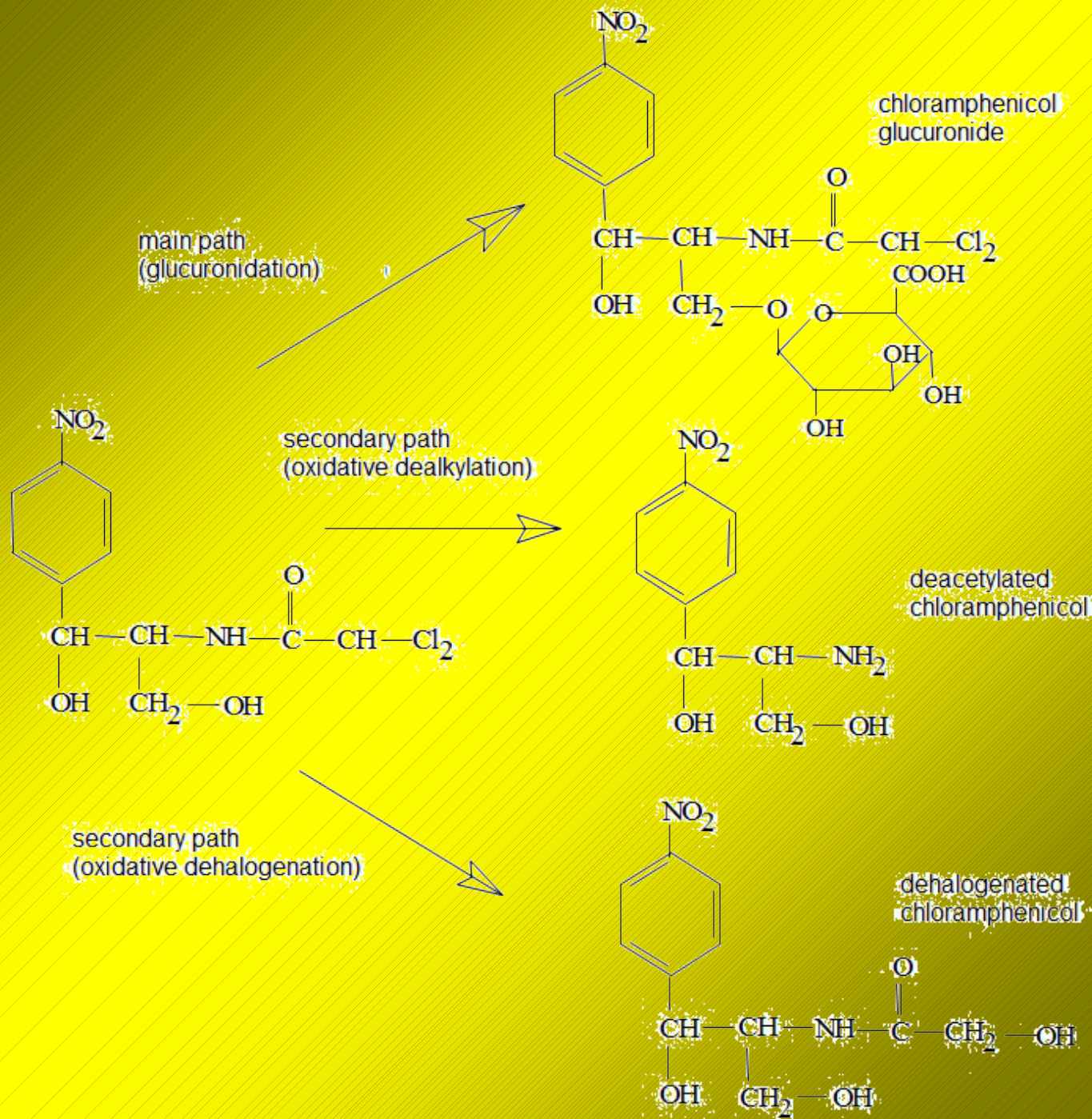
**Le fonctionnement normal des organes impliqués dans le métabolisme, en particulier du foie, est une condition essentielle à la réalisation de ce processus.**

**Chez les animaux atteints de maladies hépatiques, le débit sanguin diminue = métabolisme lent.**

**Dans ce cas, il n'est pas recommandé d'administrer: les lincosamides, les  $\beta$ -lactames, les macrolides et le chloramphénicol. Le chloramphénicol, par exemple, métabolise difficilement, en particulier dans les cas de cirrhose = accidents hématopoïétiques, résultant de la réduction de la capacité de conjugaison du glucuronide.**

**La maladie rénale diminue la clairance rénale de la créatinine, créant fréquemment des accumulations de médicaments pouvant entraîner des réactions indésirables et des intoxications.**

**En cas d'urémie, la liaison aux protéines plasmatiques et le métabolisme hépatique diminuent de manière significative.**



## Métabolisme de chloramphénicol

## Facteurs génétique

**Différences importantes dans la capacité métabolique, conditionnées par les équipements enzymatiques spécifiques à chaque individu: facteurs génétiques sensibilisants.**

**On sait que (en raison du polymorphisme enzymatique), il existe des individus qui métabolisent génétiquement les médicaments plus facilement que d'autres, qui, de ce fait, sont plus susceptibles d'être intoxiqués par les médicaments.**

**La présence de facteurs génétiques sensibilisants a été démontrée en particulier chez les races améliorées (ex: chevaux pur-sang arabes, moutons Merinos, porcs Landrace, lapins Supercuni, chiens Cocker, etc.).**

**de  
chloramphénicol**

Facteurs  
Exogènes

## Le rythme circadien

**La chronopharmacologie a révélé des différences de métabolisme des médicaments en relation avec les rythmes circadiens chez l'homme.**

**Il a été constaté que le métabolisme le plus actif est signalé vers 2 heures du matin et le plus bas vers 2 heures de l'après-midi.**

**Ces phases métaboliques ont également une valeur spécifique maximale et minimale chez les animaux.**

**En cas de sommeil,  
l'effet du médicament est étroitement lié au type  
d'activité nerveuse de l'animal.**

**Cela a été démontré en administrant à des  
animaux de la même espèce, du même sexe, du  
même poids et de l'âge du système nerveux central,  
des dépresseurs (hypnotiques ou narcotiques),  
l'intensité et la durée de l'effet étant différentes.**

**Chez la plupart des animaux, la durée du sommeil  
narcotique était moyenne, mais des situations  
limites identifiées (sommeil trop long ou trop court)  
ont également été identifiées.**

## Composés exogènes

**Les substances chimiques présentes dans l'environnement (insecticides, colorants, additifs alimentaires, substances auto-oxydantes, etc.), ingérées par les animaux via les aliments et l'eau, ou pénétrant dans le corps par d'autres moyens, ont une influence déterminante sur les processus du métabolisme.**

**Beaucoup d'entre eux ont pour effet l'induction enzymatique, en particulier après des contacts répétés, lorsqu'ils produisent un taux de métabolisme plus élevé (2 à 10 fois).**

## Facteurs de stress

**Conditions défavorables: froid, humidité, agglomération, bruit, augmentation de l'activité métabolique des enzymes microsomiales, en stimulant l'arc réflexe hypophyso-surrénalien.**

**Le stress augmente l'acide ascorbique surrénalien, observé lors de traitements au phénobarbital (inducteur enzymatique).**

**De petites quantités de radiations (ionisantes, en particulier) peuvent agir comme des facteurs de stress augmentant l'activité des systèmes enzymatiques microsomaux.**

**Les radiations réduisent la métabolisation des médicaments en raison de leur effet sur la formation de NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphat oxydase) et de conjugaison au glucuronide.**

# Les Étapes

Du metabolisme

**Les médicaments entrant dans l'organisme subissent des processus de transformation qui conduisent à leur élimination.**

**La métabolisation a généralement lieu après l'action pharmacodynamique du médicament, mais dans certains cas, la substance active est produite à partir de la transformation métabolique. Dans de tels cas, on dit que la substance a été "activée".**

**Par exemple, l'acétanilide et la phénacétine, deux substances analgésiques antipyrétiques à la structure proche, sont métabolisées en acétaminophène (qui est en fait le principe actif produisant l'effet pharmacodynamique).**

**La règle générale est de "désactiver" ou de "désintoxiquer" les médicaments inactivés, en particulier dans la deuxième phase du métabolisme.**

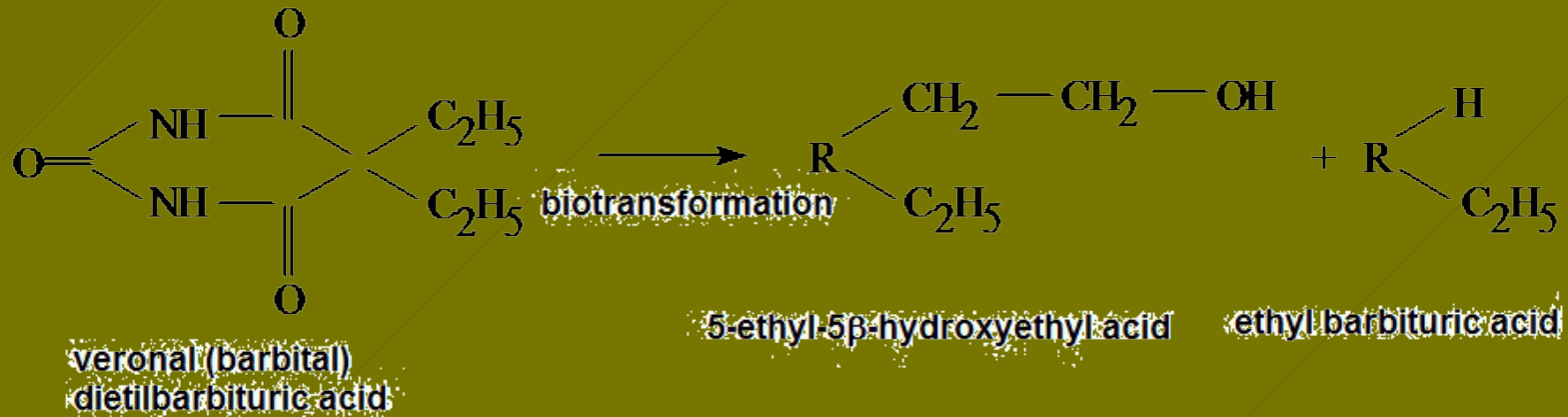
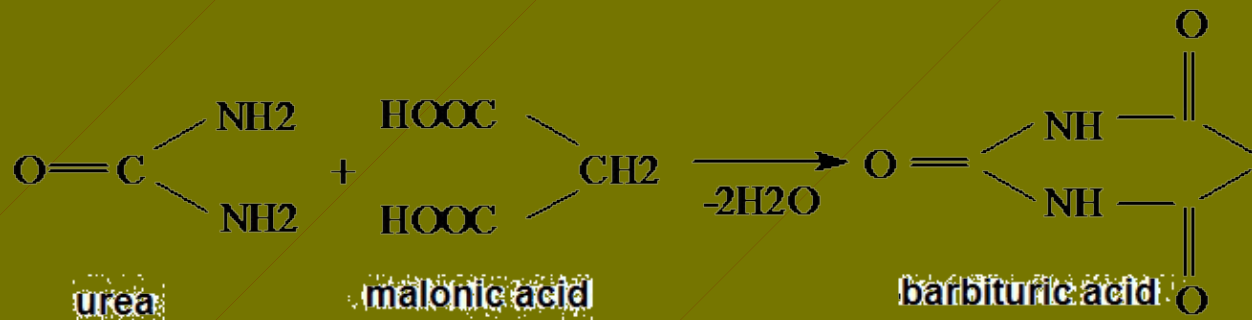
**Certaines substances peuvent être éliminées du corps sans subir de processus de transformation.**

**Tels que: certaines substances inorganiques, les bromures, les narcotiques volatils, la phénolphtaléine, etc.**

**D'autres sont métabolisés dans une proportion plus faible et peuvent être récupérés de l'urine en tant que leur actif (ex: pénicilline, streptomycine).**

- n Le processus de métabolisme a pour objectif d'augmenter la polarité et la solubilité dans l'eau des substances, d'augmenter l'élimination rénale et de diminuer l'absorption tubulaire.**
- n On sait que les reins et la bile excrètent les composés polaires.**
- n L'oxydation de CH<sub>3</sub> en COOH (biotransformation) facilite l'excrétion du médicament par le rein ou les voies biliaires.**

- n Des effets similaires sont observés en se liant à la molécule du sulfate radicalaire (conjugaison).**
- n Certains médicaments, initialement considérés comme non métabolisés, se sont ensuite avérés moins sujets au processus de transformation.**
- n Pour par exemple. le veronal est éliminé dans 95% de sa forme inchangée dans l'urine, mais 5% subira une biotransformation, dont 3% par hydroxylation et 2% par désalkylation oxydante.**



### Biotransformation du barbital

**La métabolisation est réalisée par deux processus principaux:**

- biotransformation et**
- conjugaison.**

**Biotransformation:**

**un processus par lequel les médicaments sont traités par oxydation, réduction ou hydrolyse. Au cours de ces processus, la molécule conservera sa taille ou la simplifiera.**

**Conjugaison:**

**un processus de synthèse dans lequel la substance est amplifiée en liant un composé ou un radical à la molécule.**

**Les médicaments actuels sont généralement des substances synthétiques plus complexes qui sont métabolisées de différentes manières, ce qui entraîne un grand nombre de métabolites.**

La bio  
transformation du

Médicament

**Processus de biotransformation = activation / inactivation du médicament rendant les composés non polaires polaires, qui seront éliminés tels quels ou soumis à des processus de conjugaison.**

**En général, les biotransformations précèdent les réactions de conjugaison et parfois, les substances médicamenteuses subissent plusieurs processus de biotransformation successifs, suivis ou non de conjugaison.**

**Le métabolisme des médicaments peut commencer:**

**après leur administration, avant leur résorption (dans le tube digestif) ou, dans le milieu interne du corps, immédiatement après la résorption (dans le sang) ou, dans les organes de métabolisation, le foie est le plus important**

**Les processus métaboliques du tube digestif se déroulent sous l'action d'enzymes de cet organe, mais de nombreuses transformations sont produites par les enzymes de la microflore et de la microfaune digestives rencontrées chez toutes les espèces, en particulier chez les ruminants.**

**La présence de nombreuses estérases dans le sang conduit à une biotransformation par hydrolyse.**

**Ainsi, la procaïne administrée par voie intraveineuse à des chevaux atteints de colique est rapidement décomposée en: acide para-amino benzoïque et diéthylaminoéthanol (considérés comme responsables de l'effet antispasmodique calmant).**

**La plupart des processus de biotransformation ont lieu dans le principal organe métabolique, le foie, mais ils peuvent également se produire dans des proportions différentes dans:**

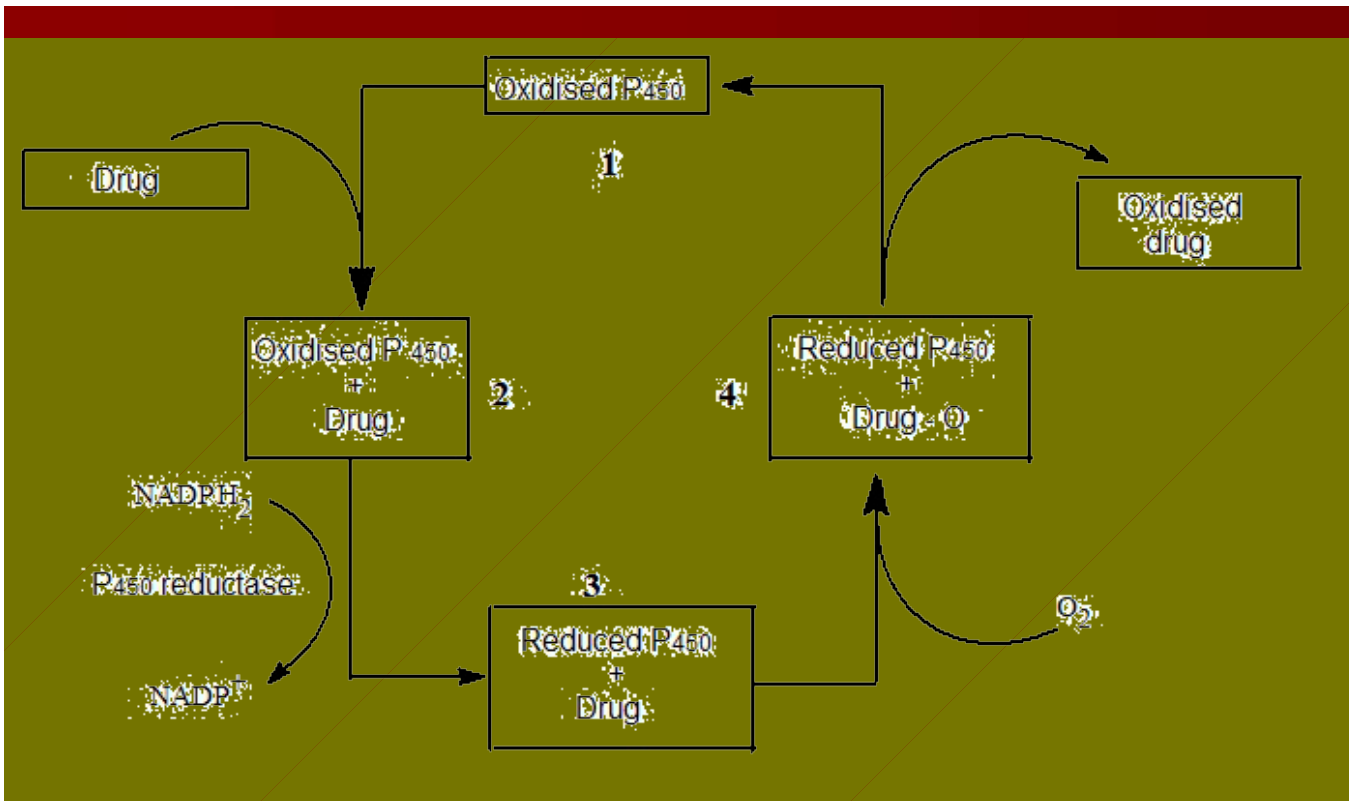
- un rein,**
- la rate,**
- poumon,**
- la muqueuse intestinale,**
- du sang et**
- peau.**

**Ils se produisent sous l'action d'enzymes métabolisantes de substances xénobiotiques (xenos = étrangères; bios = la vie), mais, comme nous l'avons vu, également sous l'action d'enzymes qui métabolisent les nutriments.**

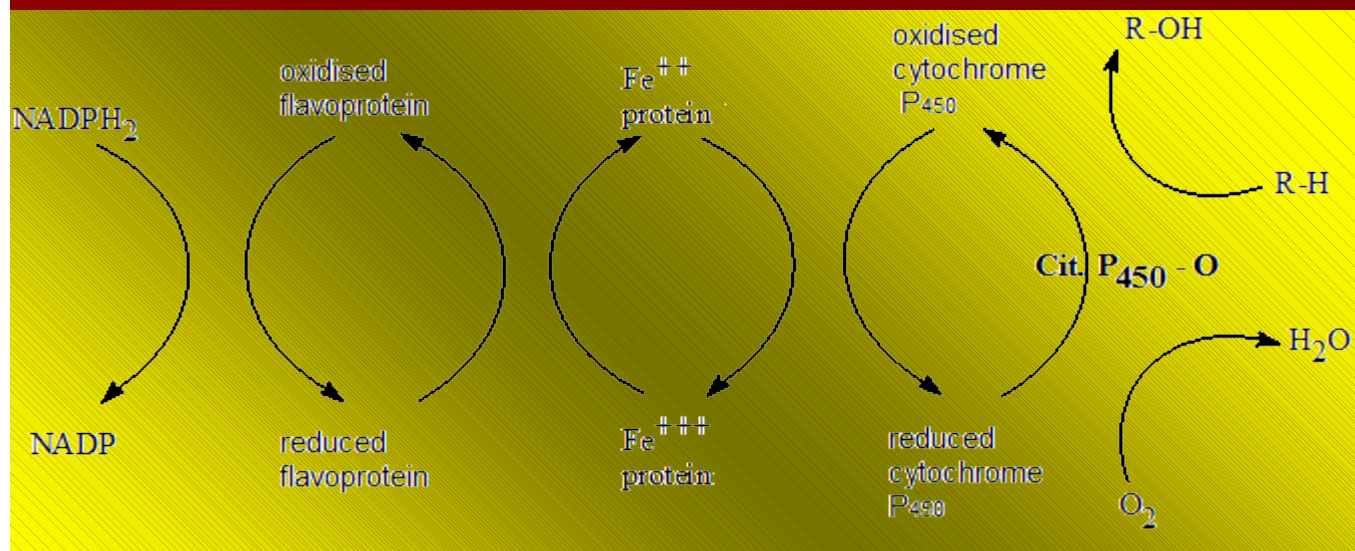
**Les réactions d'oxydation microsomales nécessitent une réduction du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH<sub>2</sub>) et O<sub>2</sub> du cytochrome P-450, médiées par un système redox couplé constitué de: NADPH<sub>2</sub>, une flavoprotéine, une protéine Fe non hémique et une hémoprotéine appelée cytochrome P-450.**

**NADPH<sub>2</sub> agit en tant que donneur d'hydrogène pour la réduction du cytochrome P-450.**

**Il s'oxyde rapidement sous l'action de l'oxygène moléculaire (O<sub>2</sub>) puis donne de l'oxygène à la substance métabolisée (après leur couplage précédent avec le médicament).**



**Microsomal schéma d'oxydation des médicaments**



**Le système redox couplé impliqué dans l'oxydation microsomale de médicaments**

Les processus de biotransformation sont classés dans les processus suivants: oxydation, réduction et hydroxylation, ils peuvent être catalysés par des enzymes microsomales, des enzymes non microsomales (mitochondries, cytoplasme, sang plasmatique) ou des enzymes de la flore intestinale.

Classification de la biotransformation  
des médicaments  
(Parke , cit. Gherdan)

Type de reaction	Enzymes de métabolisation microsomales	Enzymes de métabolisation non microsomales	Enzymes de la flore intestinale
<b>Oxydation</b>	Aromatic hydroxylation Acyclic hydroxylation Alicyclic hydroxylation Epoxidation N-oxidation S-oxidation Desulphurisation Dealkylation Deamination	"Oxydation d'alcools (cytoplasme) Oxydation des aldéhydes (cytoplasme) Aromatisation acyclique (mitochondries) Deamination (mitochondries et plasma sanguin) "	-
<b>Reduction</b>	Nitro reduction Azo reduction Reductive dehalogenation	"Réduction des oxydes de soufre et des N-oxides (cytoplasme) Réduction du disulfure "	"Réduction des N-oxides Réduction azo Déshydroxylation "
<b>Hydrolysis</b>	Ester hydrolysis	"Hydrolyse d'esters et d'amides (plasma sanguin) Dissolution hydrolytique de composés cycliques	Hydrolysis of esters Hydrolytic dissolution of heterocyclic

I.  
Microsome

biotransformation

## A. Oxidation microsomal

**Le processus d'oxydation des microsomes a lieu sous l'action d'une oxydase à fonctions mixtes du réticulum endoplasmique lisse.**

**En termes d'enseignement, nous parlons de: dix types d'oxydation microsomale.**

## 1. hydroxylation aromatique

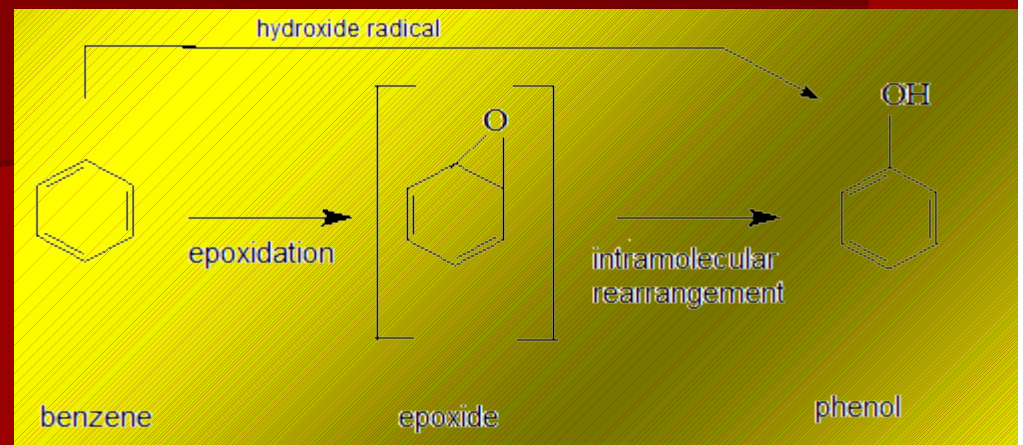
### 1. introduction d'un radical hydroxyle dans un cycle aromatique

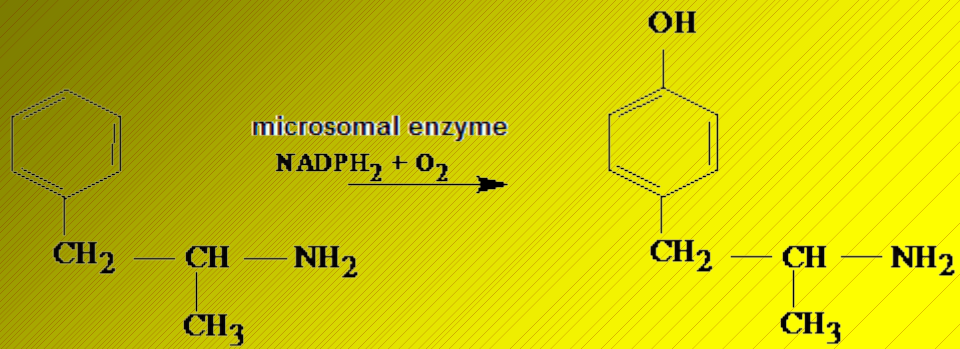
L'hydroxylation des cycles aromatiques en phénols est précédée de deux mécanismes:

☞ donne d'abord, monophénols = hydroxylation via un mécanisme de transfert de radicaux libres ou passant par la phase d'époxyde suivie d'un réarrangement intramoléculaire;

☞ deuxième = formation d'époxyde qui réagit avec l'eau et donne: dihydrodiols, phénols et catéchols (par exemple, cas du naphthalène, de l'amphétamine, de la phénacétine, de l'acide oxyde salicylique, de la chlorpromazine, etc.).

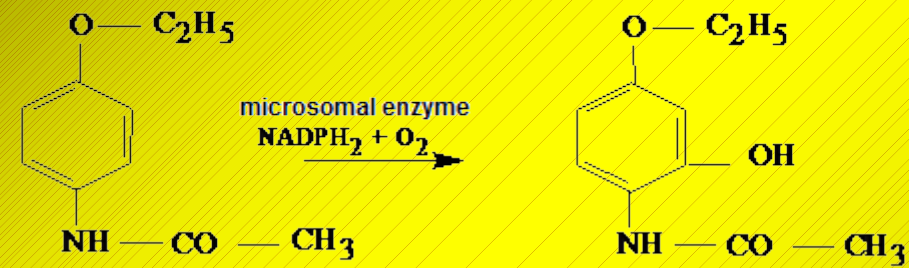
**Aromatique  
hydroxylation**





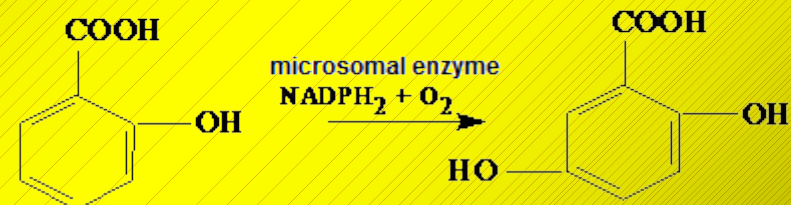
amphetamine

4 - hydroxy - amphetamine



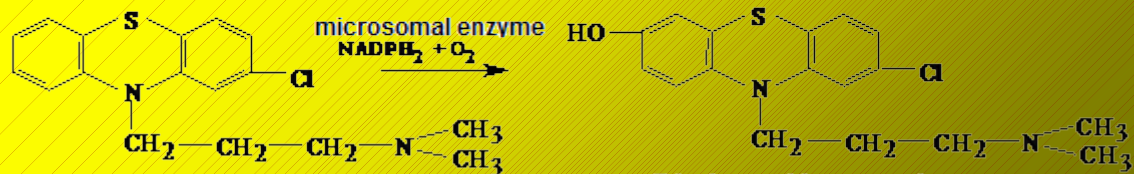
phenacetin

2-hydroxy-phenacetin



salicylic acid

gentisic acid



chlorpromazine

7-hydroxy-chlorpromazine

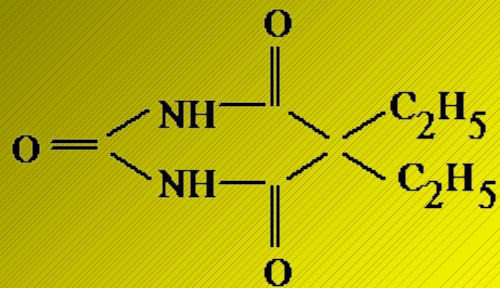
**Hydroxylation aromatique de certains médicaments**

## 2. L'hydroxylation acyclique (aliphatique)

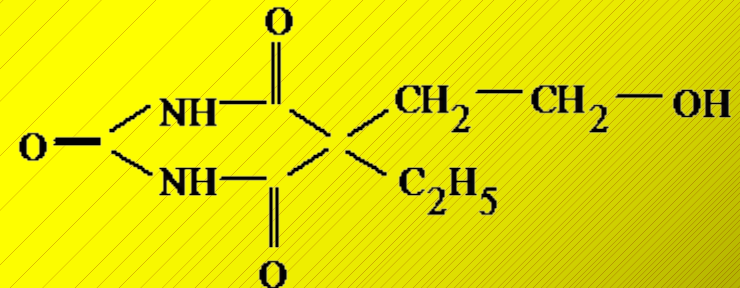
Dans les médicaments à base de barbituriques (ex: barbital, pentobarbital, sécobarbital, etc.), il est fait référence à l'oxydation des chaînes latérales en alcools correspondants, sous l'action d'enzymes microsomiales.

L'hydroxylation peut se produire à n'importe quelle position de la chaîne alkyle, mais se produit généralement dans le dernier carbone (-1):

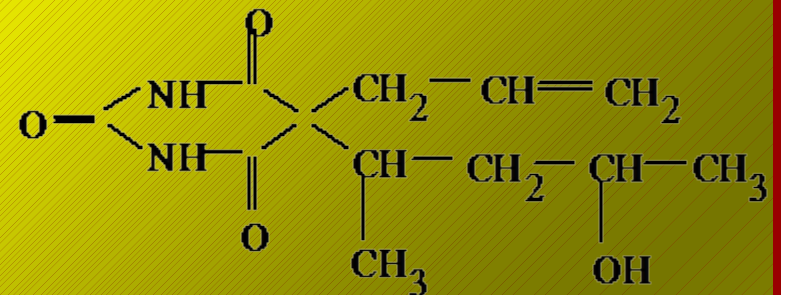
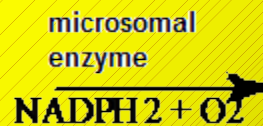
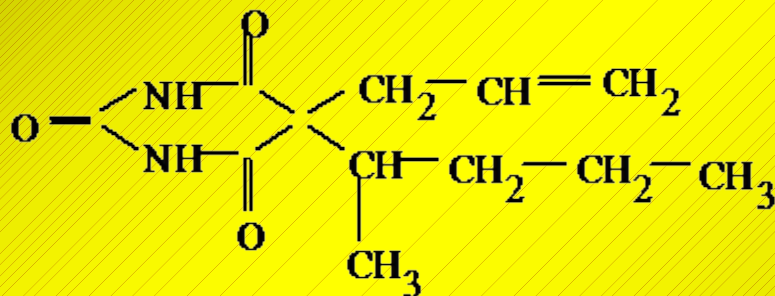




barbital  
(diethylbarbituric acid)



5 - ethyl - 5b - hydroxyethyl barbituric acid

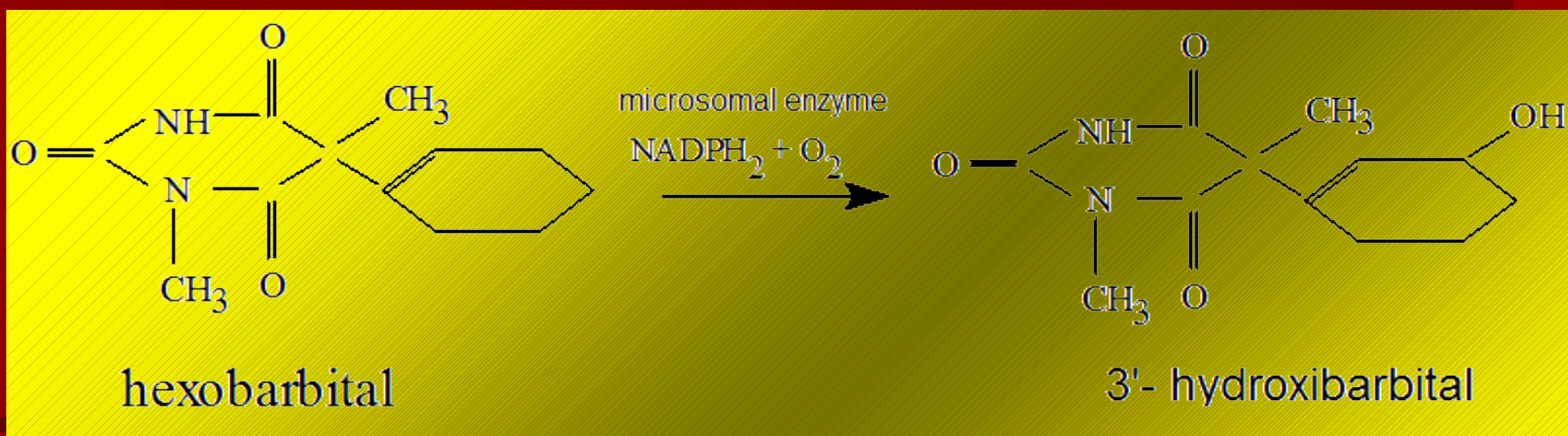


**Types d'hydroxylation acyclique (aliphatique)**

### 3. hydroxylation alicyclique

Les dérivés du cyclohexane sont hydroxylés par l'action d'enzymes microsomales hépatiques dans le cyclohexanol.

L'une des voies métaboliques de l'hexobarbital est l'hydroxylation alicyclique:

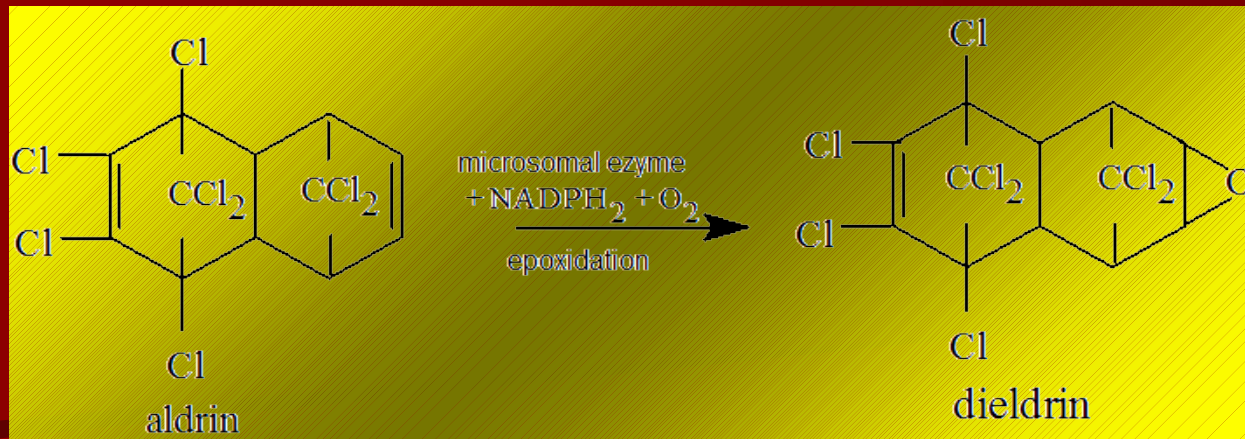


Hydroxylation alicyclique de l'hexobarbital

## 4. Epoxidation

Les époxydes sont des composés intermédiaires de l'hydroxylation des composés aromatiques, mais peuvent se rencontrer sous forme de produits stables; dans le cas des insecticides du groupe des cyclodiènes chlorés.

L'aldrine est donc métabolisée en dieldrine (substance active hautement toxique).



Epoxidation de l' aldrin

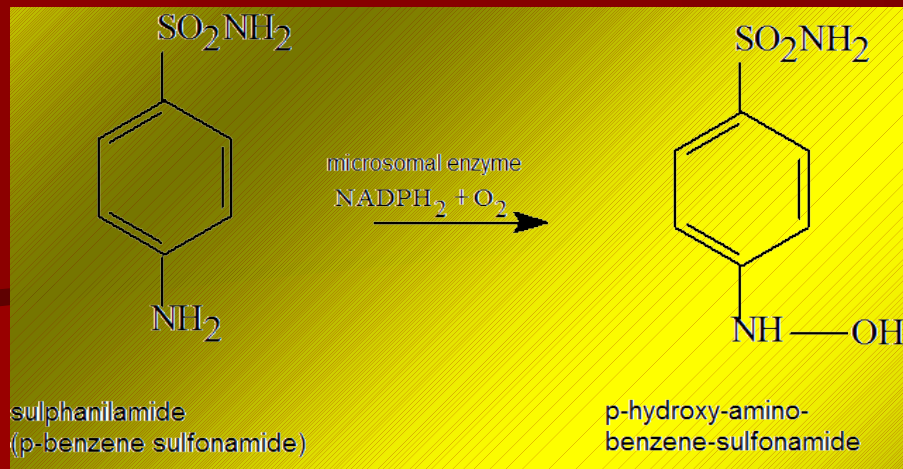
## 5. N-hydroxylation

Les amines aromatiques subissent une hydroxylation du groupe amino formant des composés hydroxylamino.

L'uréthane, par exemple, est hydroxylé dans le N-hydroxy-uréthane.

Le sulfanylamide peut être hydroxylé dans le groupe amine (N4), le p-hydroxy-amino-benzène sulfonamide étant créé.

Les métabolites hydroxylamino sont plus toxiques que les composés aminés produits.



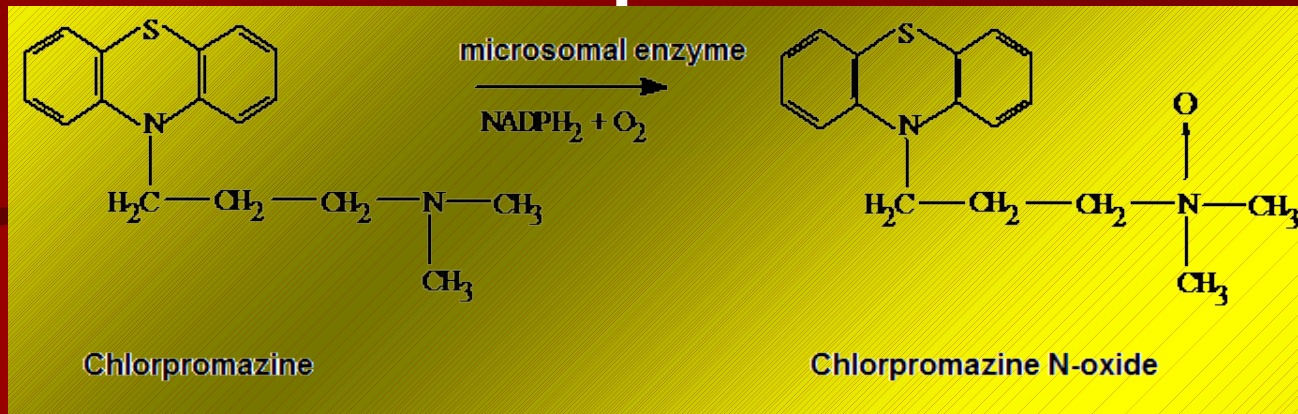
**N-hydroxylation du  
sulfanilamide**

## 6. N-oxidation

Les amines secondaires et tertiaires sont métabolisées en N-oxydes correspondants, qui sont des intermédiaires dans la N-désalkylation de ces amines. Une des voies métaboliques de la chlorpromazine est la N-oxydation:



Le N-oxyde de chlorpromazine se trouve dans l'urine des animaux et des humains, le métabolite principal chez certaines espèces.

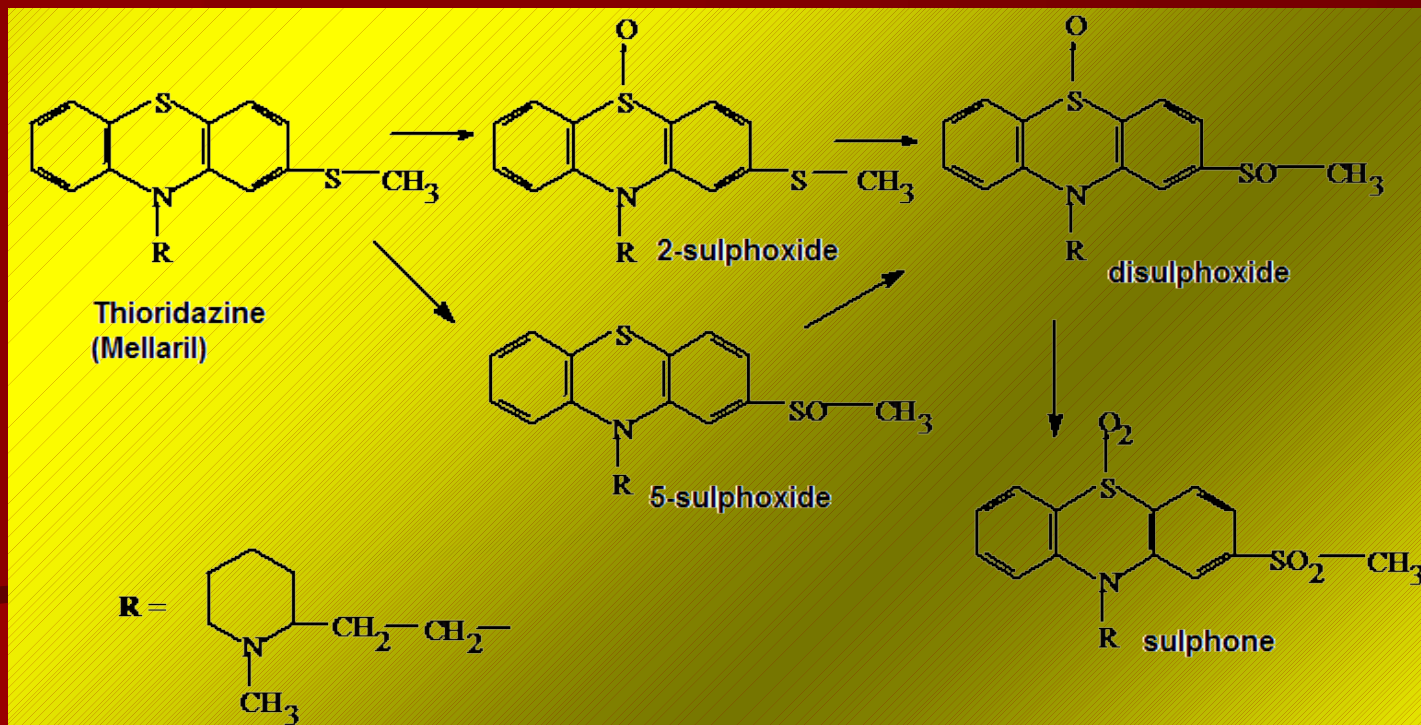


**N-oxydation  
microsomale de la  
chlorpromazine**

## 7. S-oxidation

Les atomes S de composés hétérocycliques (chlorpromazine ou autres tranquillisants phénothiazines) subissent plusieurs processus d'oxydation qui conduisent à des sulfoxydes, puis à des sulfones.

Par exemple. thioridazine (Mellaril), phénothiazine neuroleptique (dérivé de pipéridyle), subit une double S-oxidation.



**S - oxidation  
Du thioridazine**

AS1

## 8. Désulfuration.

Les thiobarbituriques sont désulfurés par oxydation et convertis en oxibarbiturates correspondants. Le thiopental est donc métabolisé en pentobarbital, un composé actif du groupe des hypnotiques.



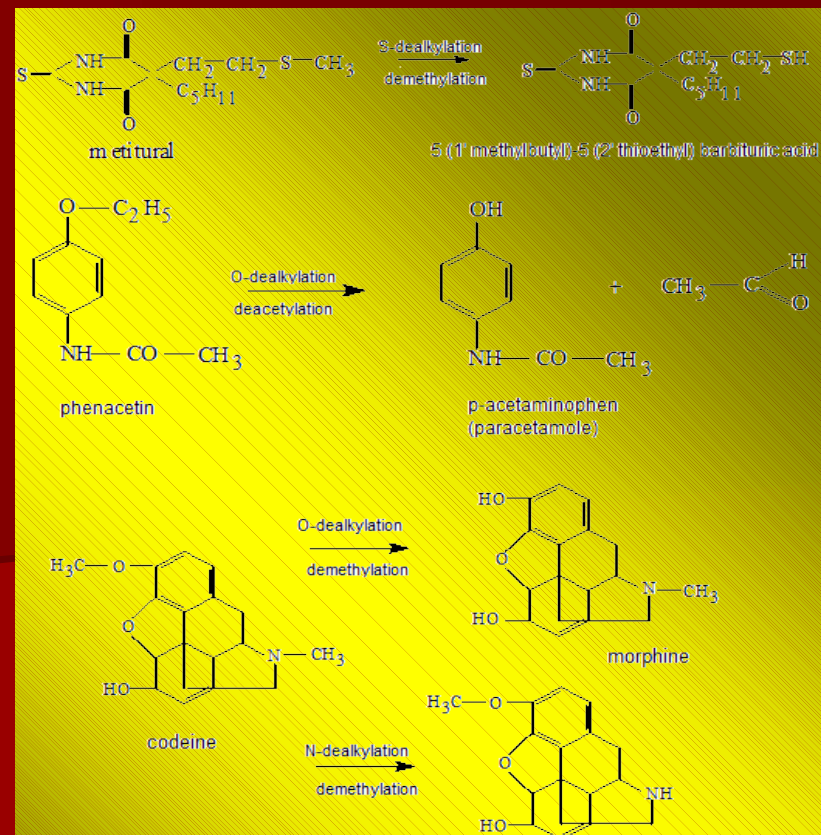
Désulfuration oxydative du thiopental



## 9. Dealkylation

Par désalkylation oxydative, les groupes alkyle sont éliminés sous l'action d'enzymes microsomiales. En fonction des composés dans lesquels les groupes alkyle sont reliés à:

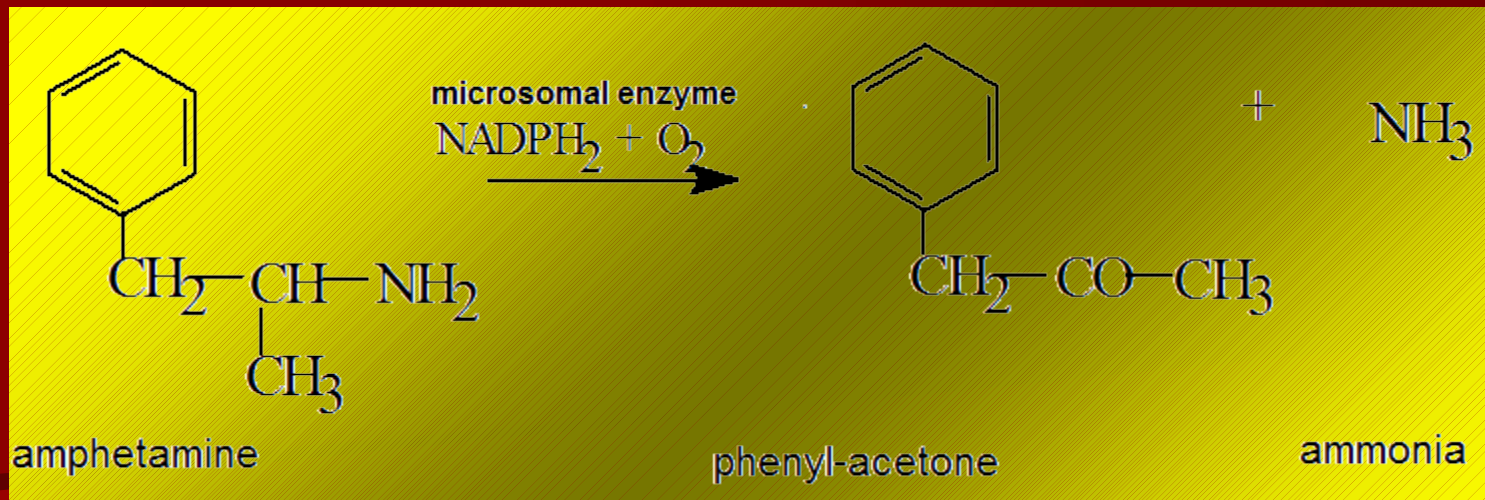
**O-désalkylation,**  
**S-désalkylation,**  
**N-désalkylation**



**Dalkylation oxydante  
de médicaments**

## 10. Désamination oxydative

. En plus de la mono-amino-oxydase (MAO), une enzyme mitochondriale du foie, est également connue sous le nom d'enzyme microsomique, qui désamine l'amphétamine.



**Oxidative deamination of amphetamine**

## B. Réduction microsomale

**Les réactions de réduction microsomale se produisent sous l'action de réductases dans le réticulum endoplasmique lisse des cellules du foie.**

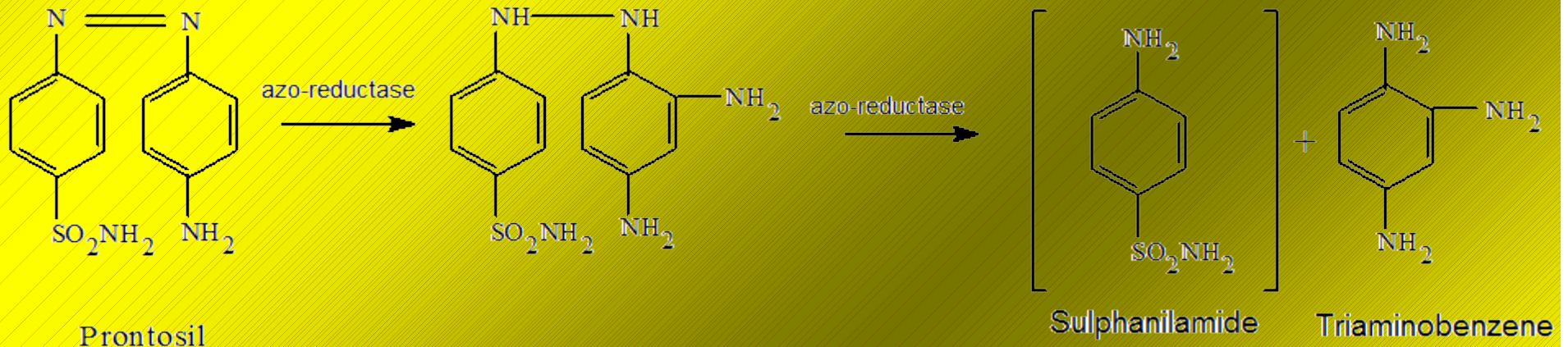
**Trois processus catalysent la réduction des groupes azo et nitro, ainsi que les processus de déshalogénéation.**

## 1. Azo-reduction

Sous l'action des microsomes azo-réductase, les liaisons azoïques sont défaits, après passage par un composé hydrazo intermédiaire:



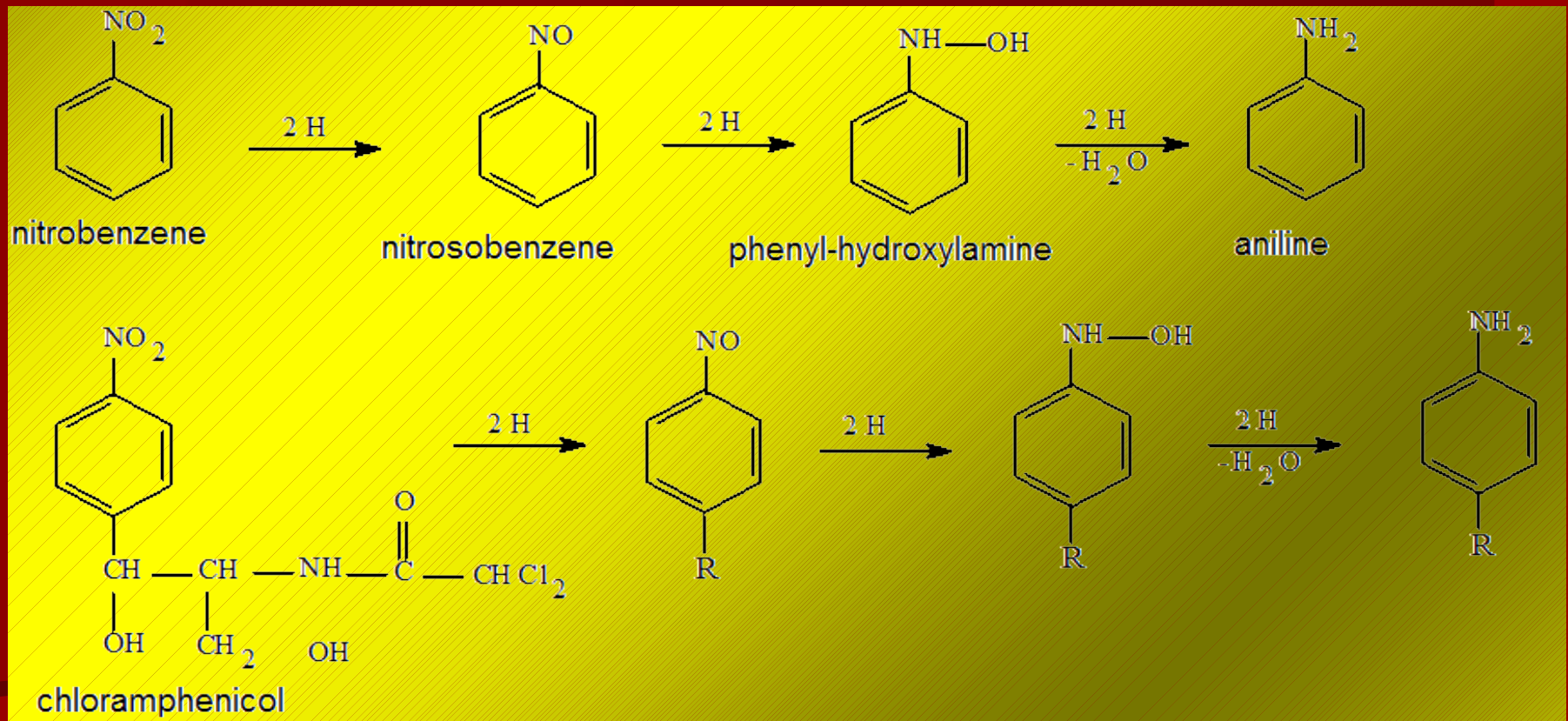
Par exemple. Le prontosil est métabolisé par réduction azoïque en sulfanilamide (composé actif) et en triaminobenzène. Après la découverte de cette voie, le prontosil a été abandonné et de nos jours, seuls les dérivés du sulfanilamide sont utilisés.



Azo-reduction du prontosil

## 2. Nitro-reduction

Les composés nitro aromatiques (ex. nitrobenzène, chloramphénicol) sont réduits par l'action de nitroreductase microsomique.



**Nitro-réduction microsomale des médicaments**

### 3. déshalogénéation

Les composés halogénés sont métabolisés par les enzymes microsomales.

Les ions de: Cl, Br et moi sont défaits et remplacés par H. Les ions de fluor restent stables!

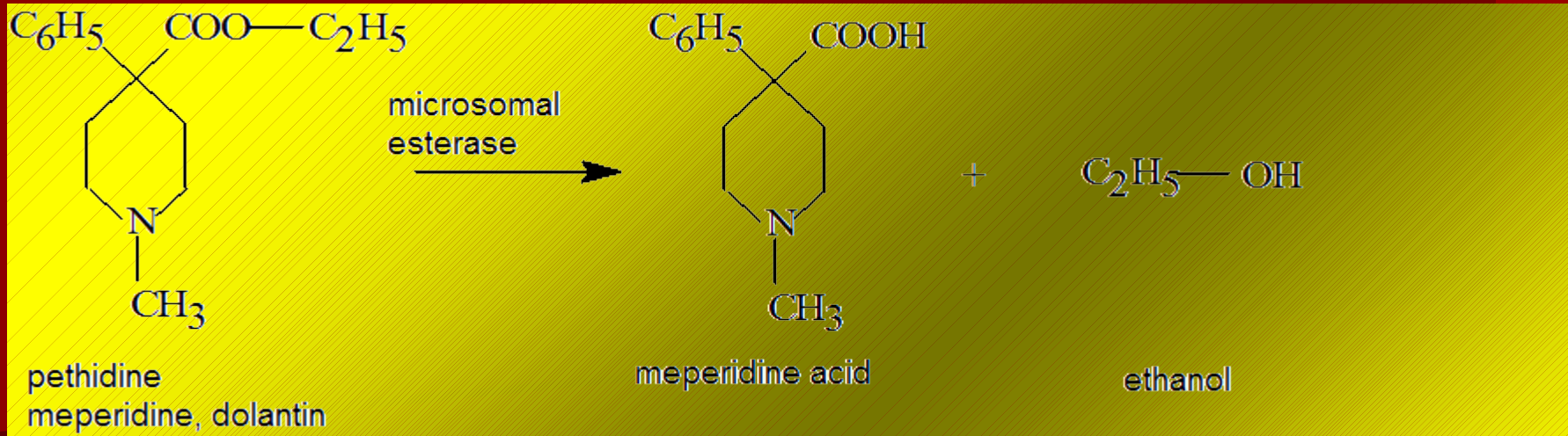
L'halothane, un narcotique volatil, est métabolisé par déshalogénéation réductrice:



Déshalogénéation réductrice schématique de l'halothane

## C. Hydrolyse microsomale

- n Les esters et les amides sont métabolisés par hydrolyse, catalysés par des estérases et des amidases dans le sang et le foie.
- n La péthidine (Mialgin, Dolantin), substance analgésique largement utilisée, est métabolisée par les estérases microsomales.



**Hydrolyse microsomale de la péthidine**

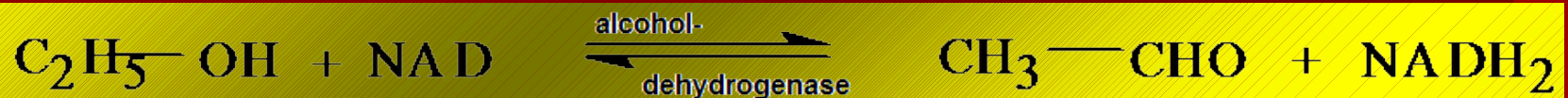
**II. Non microsomal**

**biotransformations**

## A. Oxydation non microsomale

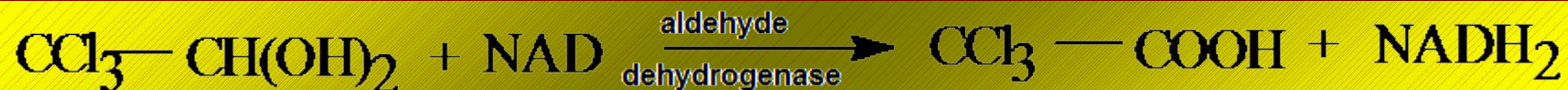
### 1. Oxydation d'alcools

Les alcools primaires sont métabolisés en aldéhydes. Le processus est catalysé par l'alcool déshydrogénase, présent dans le cytoplasme des cellules du foie, des reins et des poumons, et qui utilise le NAD ou le NADP comme coenzyme. Cette réaction est réversible:



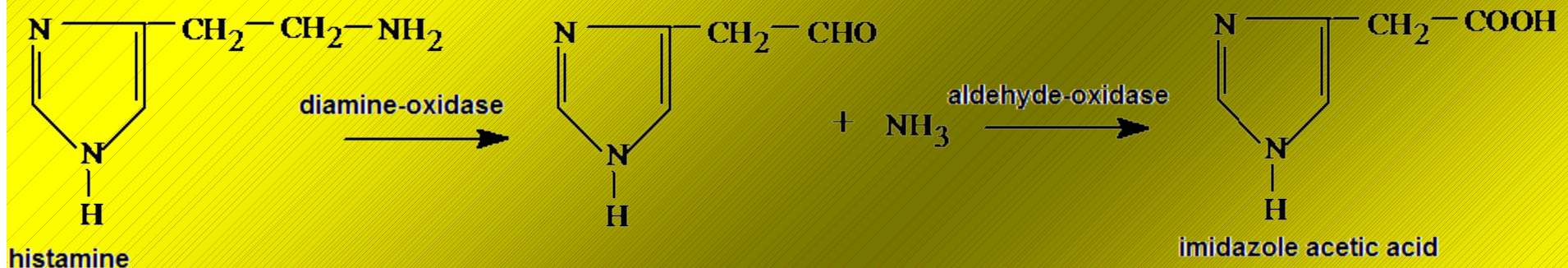
## 2. . Oxydation des aldéhydes

Les aldéhydes sont oxydés dans l'acide carboxylique correspondant, par l'intermédiaire de ces enzymes: l'aldéhyde oxydase, la xanthine oxydase et l'aldéhyde déshydrogénase spécifique du NAD.



### 3. Désamination oxydative

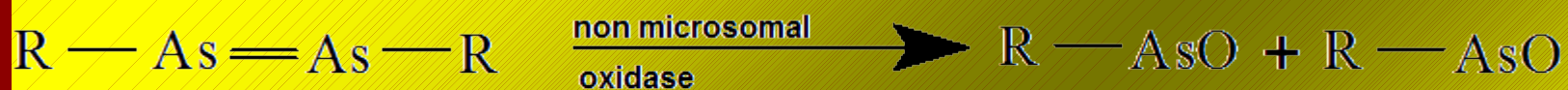
- Les enzymes tissulaires ou plasmatiques non microsomiques (mono et di-amino oxydases) désaminent les amines primaires, secondaires et tertiaires.
- L'histamine est désaminée par une diamine oxydase non micromale et est convertie en aldéhyde, puis sous l'action de l'aldéhyde oxydase dans l'acide imidazole acétique:



**Désamination oxydative non microsomale de l'histamine**

## 4. Clivage oxydant des arsénobenzènes

**\_Les arsénobenzènes sont scindés dans l'organisme par l'action d'une oxydase, à un emplacement non spécifié, dans les arsénoxydes correspondants, puis en acides arséniques:**



## B. Réduction non microsomale

### 1. Déshydroxylation aliphatique

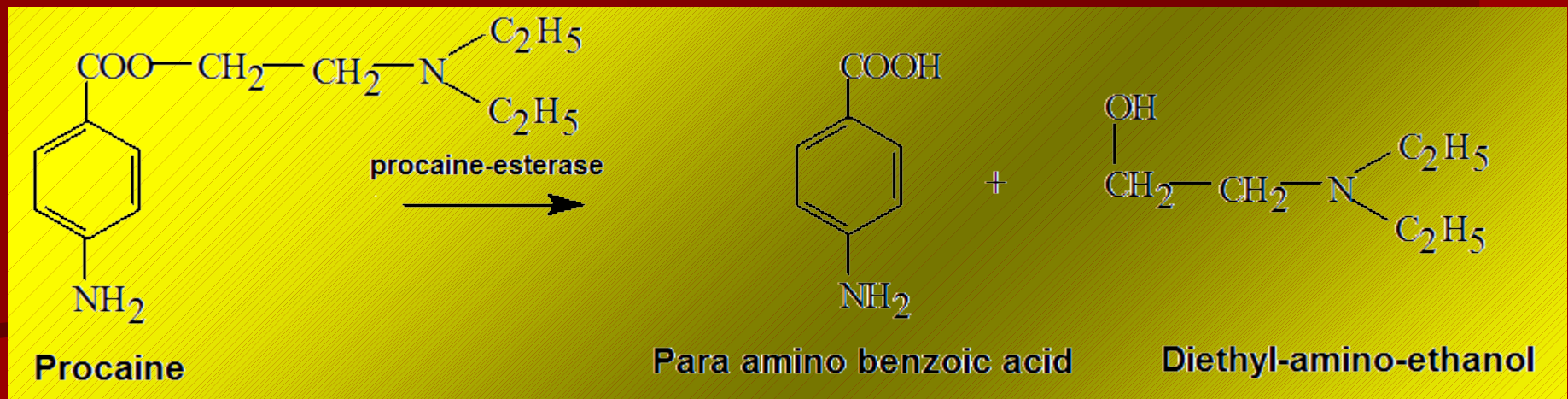
Processus de réduction non microsomal que l'on peut trouver par exemple, dans le métabolisme de la noradrénaline.

## C. Hydrolyse non microsomale

n De nombreuses estérases non microsomales dans le plasma, les globules rouges ou dans le cytoplasme de cellules hydrolysent des médicaments ou d'autres substances.

n L'acétylcholinestérase, l'une des estérases, joue un rôle physiologique dans la division de l'acétylcholine.

n l'hydrolyse de la procaine en acide p-aminobenzoïque et en diéthylaminoéthanol est catalysée par la procaine estérase plasmatisque



**Hydrolyse non microsomale de la procaine**

Biotransformation  
par l'action de la  
microflore digestive

**La microflore du tube digestif est capable de médier les transformations métaboliques par les réactions d'hydrolyse et de réduction, par exemple. Le phtallylsulfathiazole est transformé par la microflore gastro-intestinale dans du sulfathiazole.**

**Les antibiotiques et les chimiothérapies peuvent affecter l'eubiose de l'environnement et détruire la microflore gastro-intestinale, affectant ainsi le métabolisme d'autres médicaments.**

**Nous pouvons mentionner:**

**réduction des composés azoïques,  
hydrolyse d'esters et de glycosides,  
scission de composés cycliques et hétérocycliques.**

# des Conjugation

**Médicament**

**Les réactions de conjugaison ou de synthèse représentent la phase II de la métabolisation, car de nombreuses substances ont subi un processus de biotransformation (phase I), de sorte qu'elles subissent ensuite des réactions de conjugaison.**

**Au cours de la biotransformation, les médicaments peuvent être soumis à diverses réactions:**

**oxydation,  
réduction de sau  
hydrolyse,**

**entraînant l'introduction ou la dissolution de groupes fonctionnels qui augmentent la polarité de la molécule et servent de centres pour la deuxième phase de la réponse métabolique, la conjugaison.**

Par des réactions de synthèse, les médicaments de conjugaison (sous leur forme originale) ou leurs métabolites sont combinés à des composés endogènes, tels que: acide glucuronique, glycine, glutathion, sulfate, groupes méthyle, acétyle, etc.

**Voies de conjugaison du médicament  
(synthèse Cristina, R.T. 2006)**

Type de reaction	Groupe ou composé conjugué	Groupe fonctionnel vers lequel des liens
Acetylation	Acetyl radical	Amino, sulfonamide, hydrazino
Methylation	Methyl radical	Hydroxyl, amino, thiol
Sulphono-conjugation	Sulfate radical	Hydroxyl, amino
Glucuronide conjugation	Glucuronic acid	Hydroxyl, carboxyl, amino, thiol
Peptide conjugation	Glycine, glutamine and other amino acids.	carboxyl
Mercaptation	Cysteine or glutathione	Epoxy, halogen, nitro, sulfonamide

## 1. Acetylation

**Voie métabolique des composés avec des groupes -NH<sub>2</sub> et -OH.**

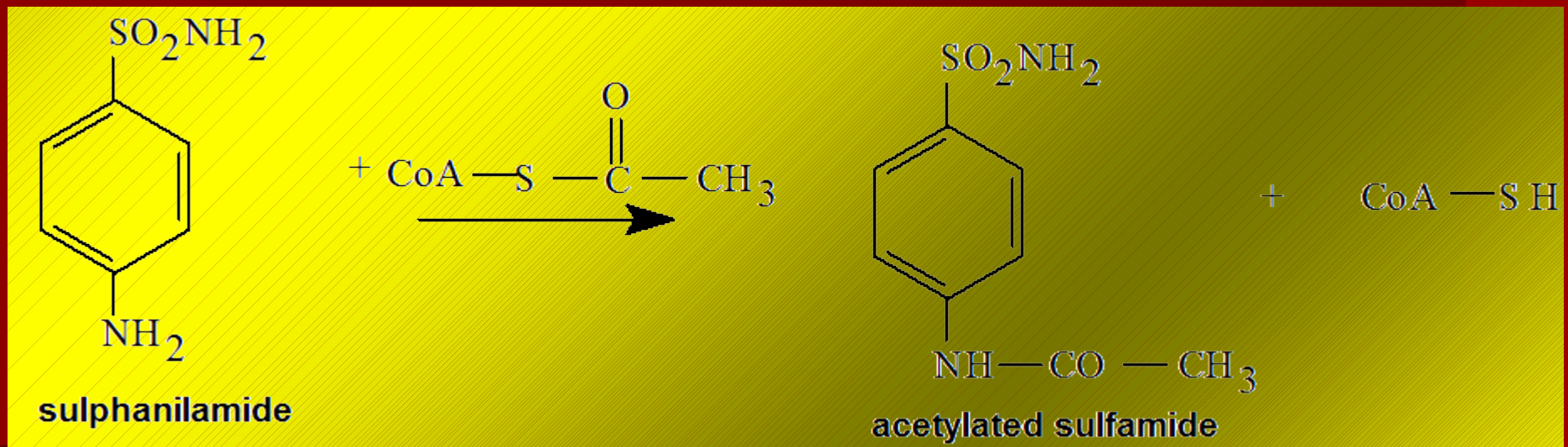
**L'acétylation la plus importante se trouve dans les amines primaires, dans: les dérivés de l'aniline, les sulfonamides, l'aminophénazone, etc.**

**L'acétylation implique le transfert enzymatique du groupe acétyle d'acétyl-CoA à l'aide d'acétyl-transférase.**

**Les sulfamides, en particulier les plus classiques, sont métabolisés par acétylation à N<sub>4</sub> (azote aminé).**

Les chiens, par exemple, sont incapables d'acétyle les amines aromatiques, produisant plutôt une réaction inverse de «désacylation» d'acides aminés aliphatiques acétylés.

Les poulets gèrent la «désacétylation» des arylamines acétylées.



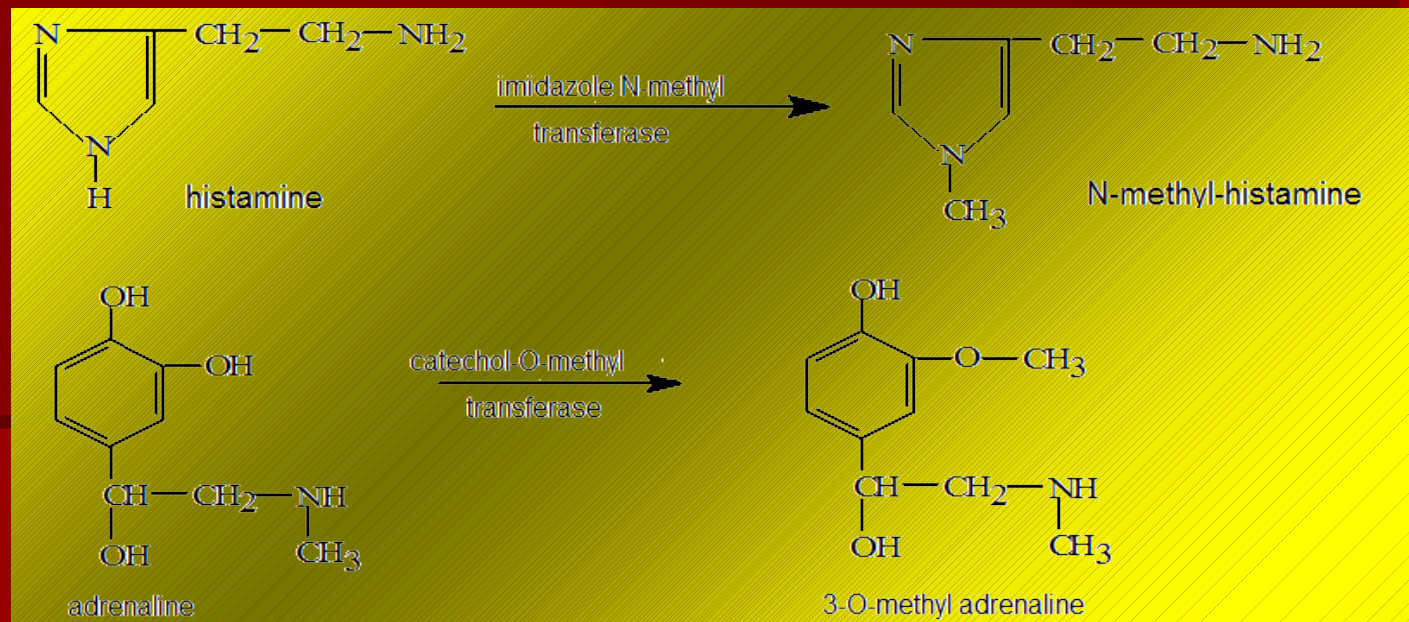
Acetylation de sulfonamides

## 2. Methylation

Réaction de conjugaison qui transfère des groupes méthyle de la coenzyme S-adénosyl-méthionine, sous l'action de méthyltransférases.

De nombreux composés endogènes et certains médicaments (tels que les phénols, les amines, les thiols, etc.) sont ainsi métabolisés. L'histamine et l'adrénaline sont métabolisées par méthylation.

Méthylation  
de  
l'histamine  
et de  
l'adrénaline

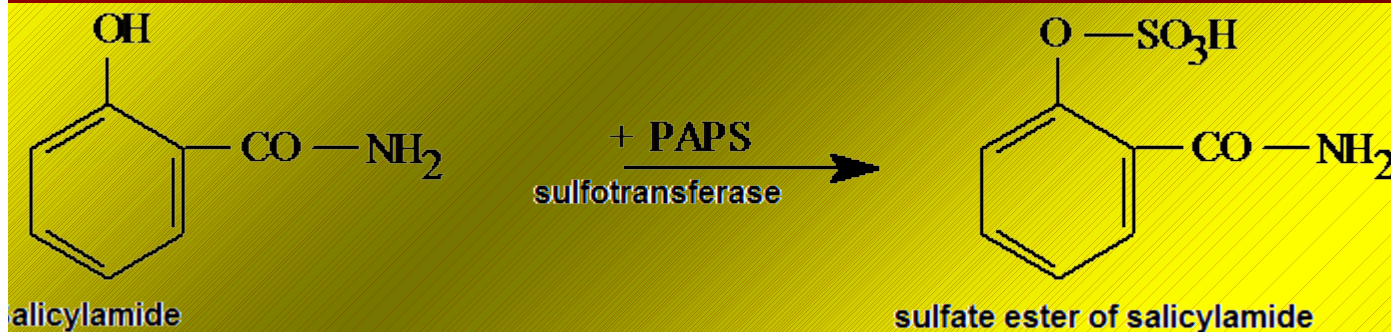


### 3. Sulphono-conjugaison

- Se déroule en: liant le radical sulfate à des composés de type alcool, phénol, amine aromatique et stéroïdes, dans le cytosol hépatique.
- Par exemple. Le phénol est transformé par sulfonoconjugaison en phényl-sulfate:



- - par sulfonoconjugaison, l'éthanol donne le sulfate d'éthyle:  $\text{C}_2\text{H}_5 - \text{O} - \text{SO}_3\text{H}$ ,
- les amines aromatiques (aniline) donnent les sulfamates:  $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{NH} - \text{SO}_3\text{H}$
- une des voies métaboliques de la salicylamide:



Sulphono-conjugaison  
de  
salicylamide

### 3. Glucuronide - conjugaison

**La voie métabolique la plus importante par conjugaison, chez tous les mammifères sauf les chats.**

**est obtenu en liant l'acide glucuronique à: des alcools, des phénols, des acides organiques, des amines, des thiols et des composés hidroxilamino, dans: le foie, les reins et le tractus gastro-intestinal, sous l'action d'enzymes microsomales.**

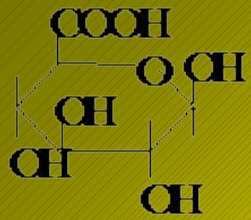
**Implique le transfert du groupe glucuronyle du coenzyme UDPG (acide uridine-diphosphate-glucuronique) au médicament.**

**alcools et phénols = conjugués dans des éther glucuronides,**

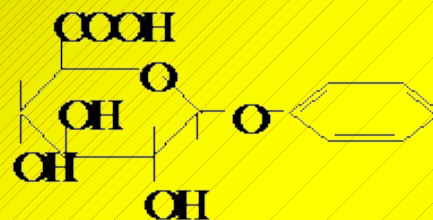
**et acide carboxylique dans les ester glucuronides.**

**les amines forment des N-glucuronides et**

**Thiols dans les S-glucuronides**



+

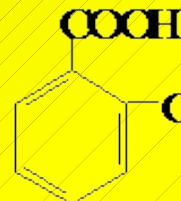
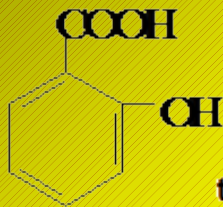


glucuronic acid

phenol

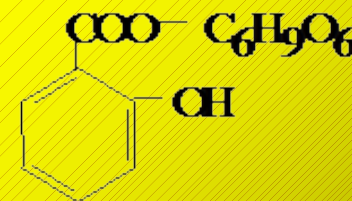
phenyl-glucuronide

### O-glucuronides



Glucuronides

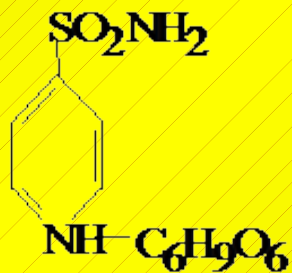
ether type



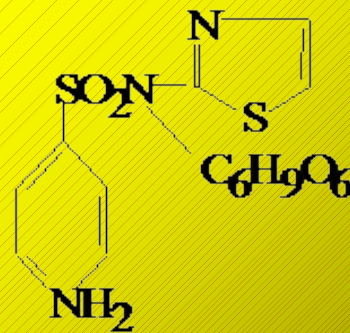
ester type

salicylic acid

### N-glucuronides



Sulfanilic amide N<sub>4</sub> glucuronide



sulfathiazole N<sub>1</sub> glucuronide

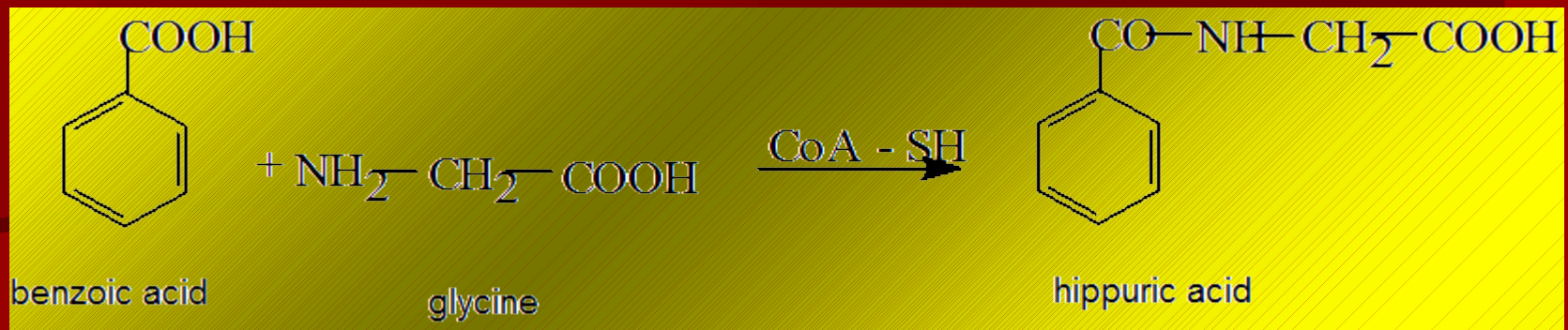
**Glucuronide – conjugaison des médicaments**

## 4. Conjugaison peptidique

n La liaison de certains acides aminés, en particulier la glycine (glycochol) ou la glutamine, avec la formation de conjugués peptidiques est une réaction courante pour les acides carboxyliques.

n Le processus nécessite la présence de coenzyme A.

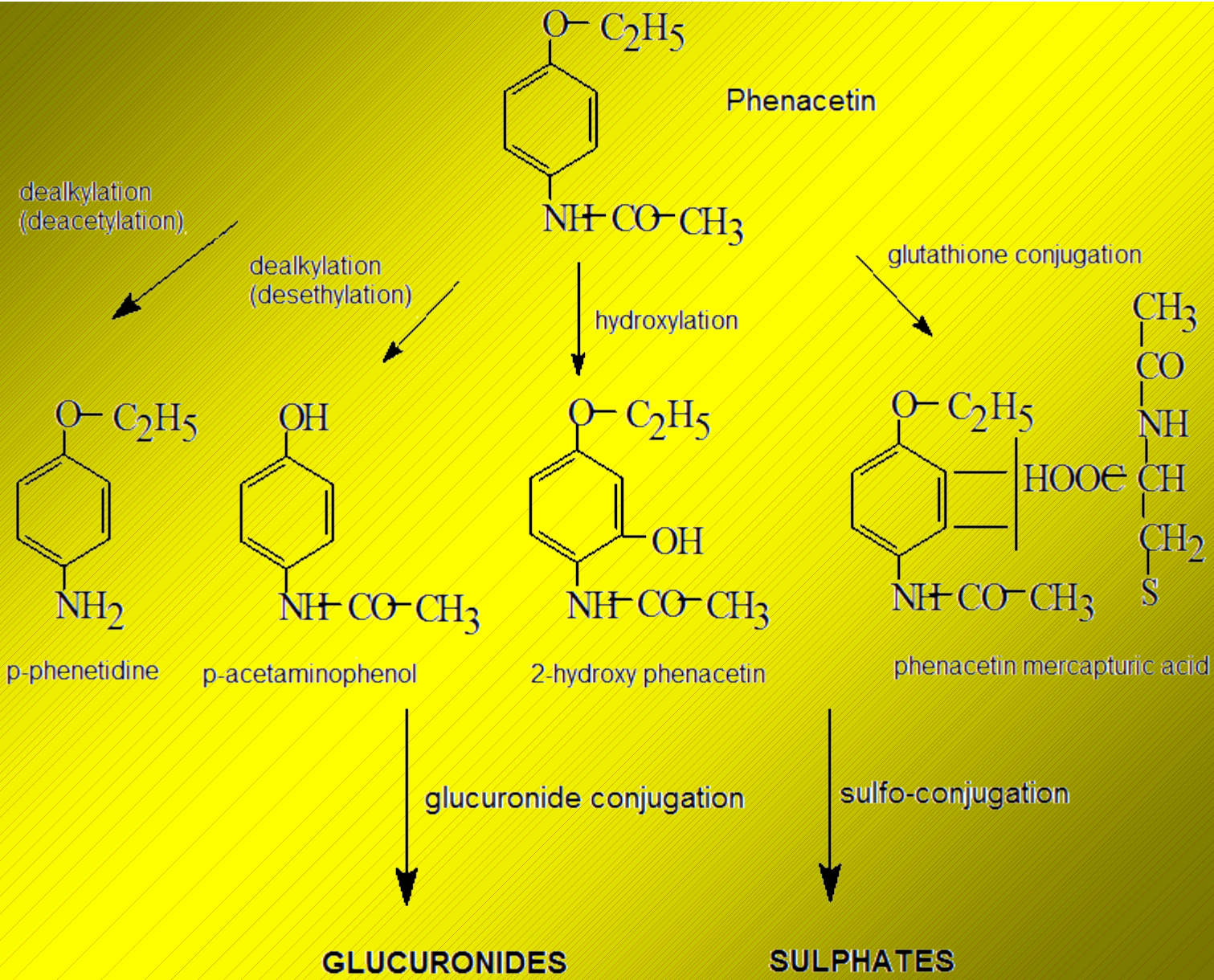
n L'acide benzoïque est métabolisé par conjugaison avec de la glycine, ce qui donne l'acide hippurique.



Glicino - conjugation de l'acide benzoïque

## 5. Mercaptation

- n La conjugaison des médicaments à la cystéine ou au glutathion donne naissance à des acides mercapturiques.
- n La réaction a lieu dans le rein.
- n Parmi les médicaments les plus connus métabolisés par le mercaptare, on trouve: l'écoline, les nitrofuranes et certains sulfamides.
- n La phénacétine (substance qui est métabolisée de plusieurs façons) en souffre, entre autres choses, et un processus de mercaptare par conjugaison de glutathion.



## Voies métaboliques de la phénacétine

**Merci de votre attention!**