

**Objectifs**

- Savoir décrire les différentes voies métaboliques.
- Savoir expliquer les conséquences du métabolisme des médicaments.
- Etre capable d'expliquer l'intérêt que peut avoir un promédicament.
- Savoir interpréter l'information sur le métabolisme des médicaments.
- Etre capable d'expliquer les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique et leurs conséquences pharmacocinétiques et cliniques pour éviter les interactions médicamenteuses faisant intervenir ces phénomènes

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- Autoinduction
- Cytochrome P450
- Induction enzymatique
- Inhibition enzymatique
- Métabolisme
- Promédicament / Prodrogue
- Réactions de phase I
- Réactions de phase II

**Plan**

---

**Introduction**

**1. Les voies métaboliques**

- 1.1. Les réactions de phase I
- 1.2. Les réactions de phase II

**2. Les conséquences du métabolisme**

**3. Les facteurs de variation**

- 3.1. L'induction enzymatique
  - 3.2. L'inhibition enzymatique
  - 3.3. Les variations génétiques
  - 3.4. Les pathologies
  - 3.5. L'âge
-

## 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.*

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.

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
- les réactions de phases II

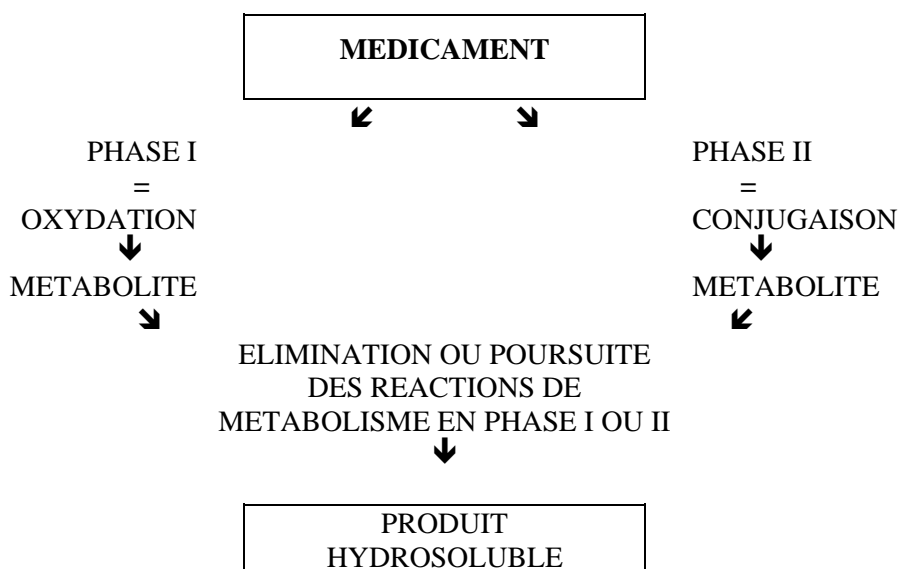
## 1. Les voies métaboliques

---

### 1.1. Les réactions de phases I

---

La phase I est une étape d'oxydation des médicaments qui conduit à la formation de métabolites, qui peuvent soit être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant, soit poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. La phase I n'est pas obligatoire : certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.



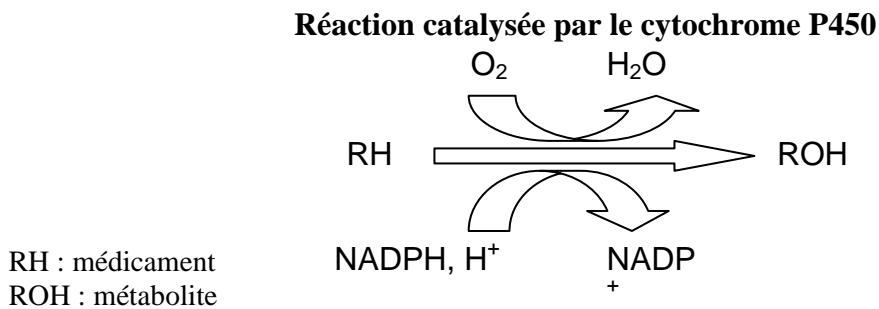
Les réactions de phase I sont des réactions :

- d'oxydation : qui impliquent des mono-oxygénases telles que le cytochrome P450. Elles ont essentiellement lieu au niveau des microsomes hépatiques.
- de réduction moins fréquentes
- d'hydrolyse : qui ont lieu au niveau des organes (rein, foie, intestin, poumon..) mais aussi au niveau du plasma. Les estérases impliquées dans les réactions d'hydrolyse ne sont pas spécifiques.

Les métabolites formés par les réactions de phase I ont des groupes fonctionnels hydroxyles (OH), amines (NH<sub>2</sub>) ou carboxyles (COOH) qui peuvent ensuite être conjugués par les réactions de phases II.

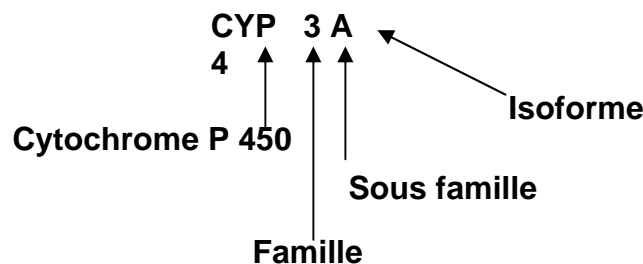
### Le cytochrome P450 = CYP

C'est une superfamille de mono-oxygénase, ce sont des protéines à noyau hème (hémoprotéine) qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH. Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 (57 isoenzymes identifiées en 2004 chez l'Homme). Les cytochromes P450 sont présents dans le foie dans les microsomes hépatiques mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon.

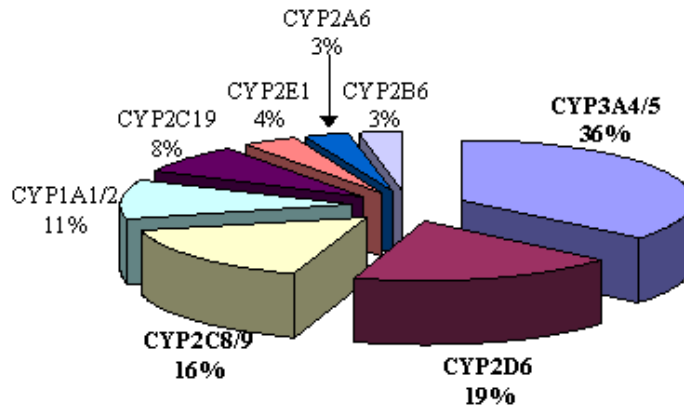


Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.

### **Nomenclature du cytochrome P450 :**



Les isoenzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'Homme sont les CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP1A2, CYP 2C19.



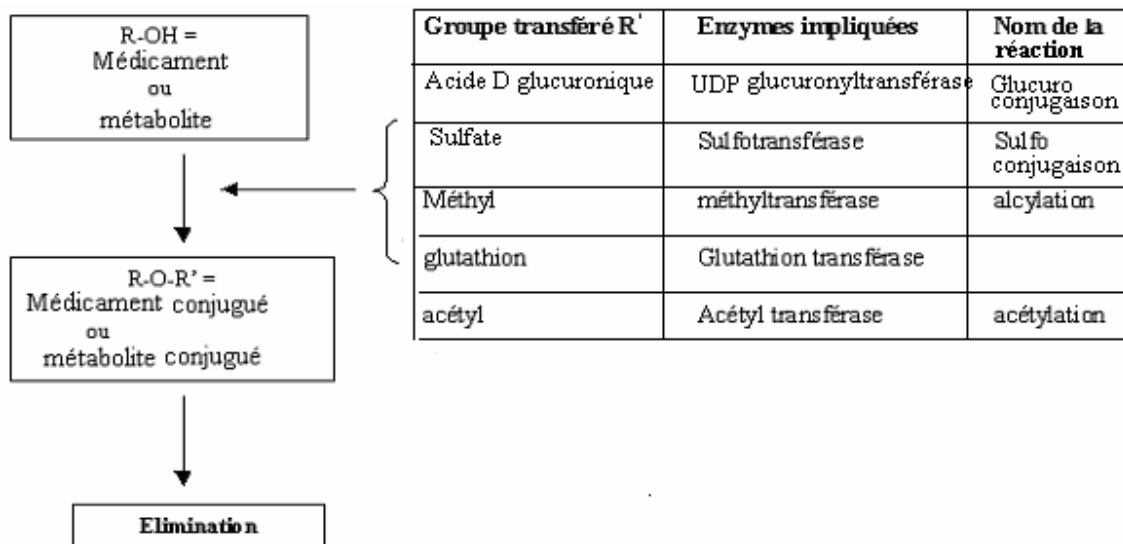
**Répartition des médicaments métabolisés par les différentes isoenzymes de CYP**

Les isoenzymes du cytochrome P450 peuvent être inhibées ou induites par des médicaments ou des aliments ce qui peut provoquer des interactions médicamenteuses (voir paragraphe 3 facteurs de variation ci dessous). L'expression des CYP est pour certaines isoenzymes modulées par des facteurs génétiques (voir chapitre 9 pharmacogénétique)

## 1.2. La phase II

La *phase II* est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et facilement éliminées par les urines ou la bile.

Les métabolites ou les médicaments, subissent différentes réactions de conjugaison : glycu- (ou glucuro ou glucuruno) conjugaison ; sulfo-conjugaison ; acétylation ; alcoylation ( transfert d'un groupement méthyl) pour donner un produit conjugué qui sera éliminé. La conjugaison est le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH<sub>2</sub>, COOH) d'un composé de type sulfate, glucuronide, méthyl ...

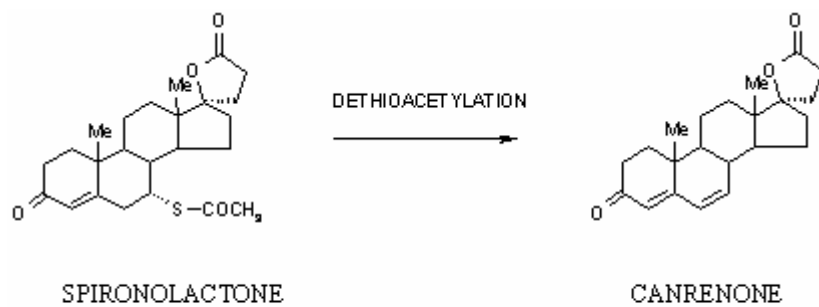


## 2. Les conséquences du métabolisme

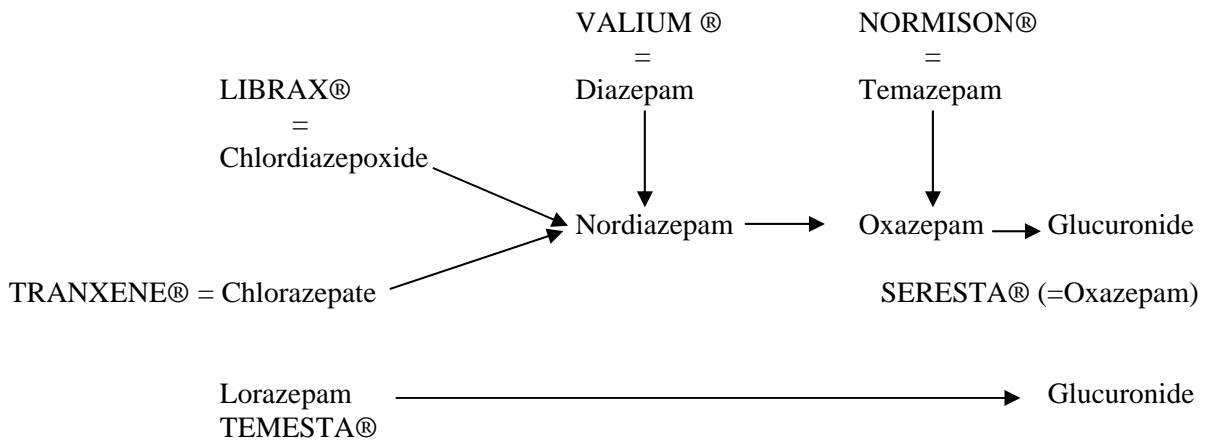
Le tableau ci-dessous résume les différentes possibilités :

Spécialité pharmaceutique	Métabolite correspondant
Active	Inactif
Active	Actif
Inactive ou ( <i>promédicament</i> = prodrogue)	Actif
Active	Toxique

Le métabolisme conduit dans la plupart des cas à des produits inactifs. Néanmoins, il peut également conduire à des métabolites actifs comme dans l'exemple de la spironolactone illustré ci-dessous :



Autre exemple de médicaments ayant des métabolites actifs, les benzodiazépines. Comme l'illustre le schéma ci-dessous, certains composés de cette famille thérapeutique sont métabolisés en nordiazepam qui est caractérisé par une durée d'effet prolongée. Dans ces cas, il est important de savoir que le pourcentage de nordiazepam formé dépendra du type de molécule administré et qu'il existe souvent pour une même substance une importante variabilité interindividuelle.

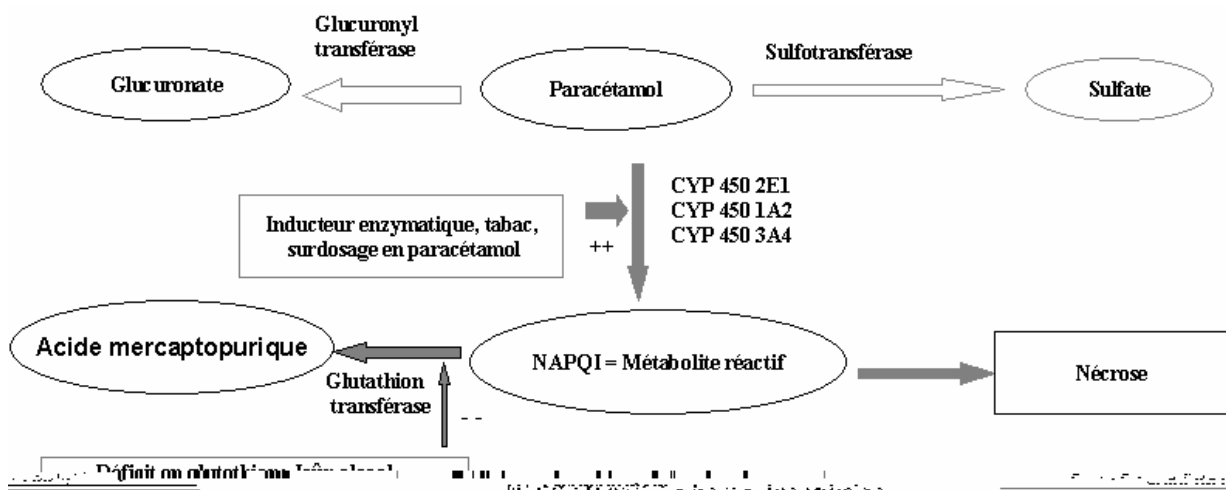


Si la substance absorbée est un médicament inactif qui va être métabolisé en un composé actif, on parle de promédicament (ou prodrogue).

Exemple : un médicament actif sous la forme R-COOH n'est pratiquement pas résorbé dans le tube digestif ; la forme estérifiée R-COOEt passe mieux mais elle est inactive : elle doit subir une déestérification pour devenir active (cas de certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion, voir le chapitre "Résorption") :

Ces réactions peuvent aussi conduire à la formation de métabolites dits "réactifs" qui peuvent être toxiques. Ces métabolites réactifs sont normalement réduits ("détoxifiés") en présence de glutathion dont la quantité est limitée au niveau hépatique. Lorsque le stock de glutathion est consommé, ces métabolites réactifs peuvent induire une hépatite cytolytique médicamenteuse.

L'exemple du paracétamol illustre ce cas. Le paracétamol est essentiellement métabolisé par le foie en métabolites non toxiques par glucuruno et sulfoconjugaison. En cas d'excès de paracétamol, le paracétamol emprunte une deuxième voie de métabolisation qui produit un métabolite réactif la N-acétyl-parabenzoinone-imine. En absence d'une réserve suffisante de glutathion endogène qui neutralise normalement ce métabolite réactif formé, le métabolite induit une cytolysé hépatique. La N-acétylcystéine, composé à groupe SH comme le glutathion, à condition d'être administrée dans les 8 premières heures après l'intoxication, est un bon antidote.



### 3. Les facteurs de variation

#### 3.1. L'induction enzymatique

Certains substrats, inducteurs enzymatiques sont capables d'augmenter la synthèse des cytochromes P450 et par conséquent leur activité enzymatique. On parle d'induction enzymatique.

L'effet inducteur est peu spécifique. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique de une ou plusieurs isoformes des CYP, par exemple le phénobarbital induit le synthèse des CYP3A et CYP2B6, la rifampicine est un inducteur des CYP3A et 2C9.

#### Délai et durée de l'induction:

L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur : effet maximal en 10 à 15 jours.

A l'arrêt du traitement inducteur, la diminution de l'effet inducteur est progressif : l'effet persiste quelques jours après l'arrêt de l'inducteur.

Les principaux inducteurs enzymatiques des CYP sont présentés dans le tableau 1 ci-après . Les plus puissants inducteurs enzymatiques sont certains antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne) et la rifampicine. Le Millepertuis (herbe de Saint Jean ou St John's wort ou *Hypericum perforatum*), plante médicinale utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur (anxiété, dépression) est un inducteur enzymatique des CYP, qui coadministré avec des médicaments à faible marge thérapeutique et métabolisés par les CYP (ex : ciclosporine, théophylline, anti vitamine K...) entraîne une diminution des concentrations thérapeutiques et donc de l'effet thérapeutique de ces médicaments.

L'effet inducteur se manifeste :

- sur le propre métabolisme de l'inducteur : on parle d'*autoinduction*, le métabolisme de l'inducteur est augmenté, la posologie devra être secondairement ajustée (exemple ci dessous du phénobarbital)

- sur d'autres médicaments en cas de co-administration : le métabolisme d'autres médicaments métabolisés par le ou les CYP induits est augmenté, ce qui se traduit le plus souvent par une diminution de la concentration plasmatique du produit actif et une diminution de sa demie-vie<sup>1</sup> d'où une diminution d'activité du médicament.

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

- Si la formation de métabolites inactifs est accélérée, la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie ;
- Si l'induction conduit à une augmentation de métabolites actifs, l'effet thérapeutique sera accru ;
- Si la formation de métabolites toxiques est augmentée, des effets indésirables graves peuvent survenir.

Le phénomène d'induction a généralement pour conséquence de diminuer l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme.

Exemple d'auto-induction :

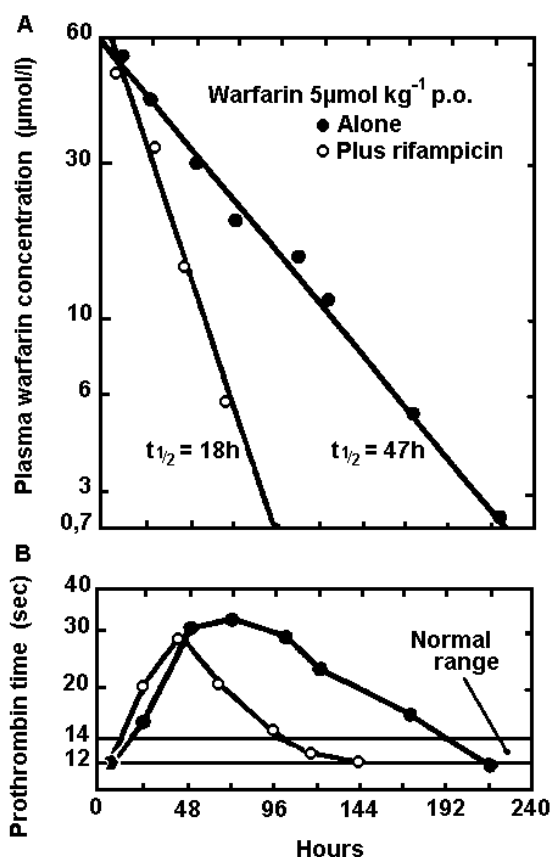
L'expérimentation animale montre qu'un prétraitement au pentobarbital diminue le temps de sommeil provoqué par le pentobarbital chez un lapin :

**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 <sup>1</sup> (min)
Aucun	67 ± 4	79 ± 3
Pentobarbital 60 mg/ kg par jour pendant 3 jours	30 ± 7	26 ± 2

<sup>1</sup> Voir la définition de la demi-vie au chapitre 7 " Pharmacocinétique- Données complémentaires "

## Exemple d'interaction médicamenteuse par induction enzymatique



Les graphiques ci-dessus illustrent l'induction exercée par la rifampicine (antituberculeux) sur le métabolisme de la warfarine (anticoagulant, antivitamine K) :

Un traitement par la rifampicine accélère le métabolisme de la warfarine ce qui provoque une diminution plus rapide de sa concentration plasmatique et augmente le risque de thrombose.

### 3.2. L'inhibition enzymatique

L'inhibition des cytochromes P450 par certains médicaments ou aliments dits inhibiteurs enzymatiques est un autre facteur de variation du métabolisme. L'inhibition est le plus souvent compétitive et se manifeste rapidement avec le plus souvent une augmentation de la concentration plasmatique et demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité. L'inhibition enzymatique est fréquemment à l'origine d'interactions médicamenteuses<sup>2</sup>.

**Délai et durée de l'inhibition enzymatique** : 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 % (voir chapitre 7 « Pharmacocinétique- Données complémentaires »)

Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- 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. C'est le cas le plus fréquent
- ou Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

<sup>2</sup> voir aussi chapitre 8 Interactions Médicamenteuses



Les principaux inhibiteurs enzymatiques (kétoconazole, macrolides, ritonavir, jus de pamplemousse..) sont présentés dans le tableau 1.

Remarque : 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 avec un risque de diminution de leur métabolisme.

**Tableau 1 : Principaux substrats, inducteurs et inhibiteurs des CYP (Livret des Interactions médicamenteuses Vidal® 2003)**

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

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

### 3.3. 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 d'acétylateurs lents ou rapides (voir l'exemple de l'isoniazide au chapitre Pharmacogénétique). De même, l'activité de nombreux cytochromes P450 (ex : CYP 2D6, 2C9, 2C19) est sous contrôle génétique (voir chapitre 9 « Pharmacogénétique »).

### 3.4. Les pathologies

Voir chapitre 10 « Médicaments et pathologies »

### 3.5. L'âge

---

Voir chapitre 12 « Médicaments chez l'enfant » et chapitre 13 « Médicaments chez la personne âgée »

**Pour en savoir plus :**

- Pharmacocinétique, Principes fondamentaux. JP Labaune. 2<sup>e</sup> édition. Masson, Paris 1988
- Biotransformation des médicaments : voies biomoléculaires et pharmacologie clinique. P. Bechtel et B. Testa. In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique. Ed. Giroud 2<sup>e</sup> édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988
- Sur le métabolisme par les cytochromes P450 (substrats, interactions médicamenteuses, polymorphisme génétique) : <http://medicine.iupui.edu/flockhart/>