

## II. Biotransformation des médicaments :

Le terme "biotransformation" désigne les diverses modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites. Les biotransformations sont principalement effectuées par réactions enzymatiques. Un médicament peut subir plusieurs biotransformations aboutissant à la formation de plusieurs métabolites.

Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale (diazépam), inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme (la levodopa), ou parfois toxiques.

Le métabolisme est une des phases d'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux tels que l'urine, la bile, la salive, ...

La principale fonction des biotransformations est de rendre hydrosolubles des molécules lipophiles afin d'en favoriser l'élimination de l'organisme : en effet, les molécules lipophiles passent les membranes pendant les phases d'absorption et de distribution, mais à l'inverse leur liposolubilité ne permet pas leur élimination par voie rénale sous forme inchangée. Elles seront alors soit excrétées directement par voie biliaire, soit biotransformées avant excrétion rénale ou biliaire. Certains médicaments ne subissent pas de biotransformations : on dit qu'ils sont éliminés de l'organisme exclusivement sous forme inchangée.

D'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule parente. Néanmoins, les métabolites peuvent aussi être plus actifs ou plus toxiques que le médicament administré. Lorsque le principe actif est inactif et que son métabolite est actif, le médicament est appelé « prodrogue ». Par exemple, le valganciclovir est une prodrogue du ganciclovir.

Le métabolisme des médicaments se fait essentiellement dans le foie, mais également dans les reins, poumons, intestins, etc. Il fait intervenir deux types de réactions :

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

### 1. Les réactions de dégradation (réactions de phase I):

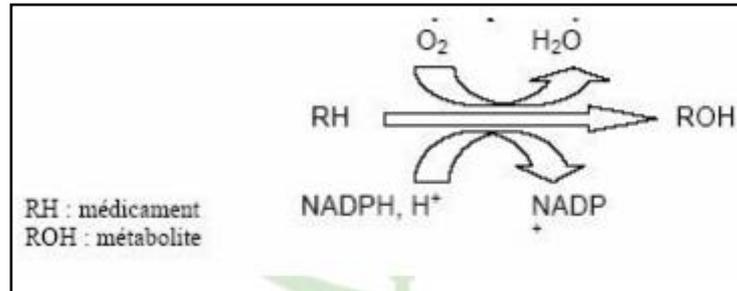
Les réactions de phase I impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II.

Cette première phase n'est pas obligatoire, certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

Les réactions de phase I sont des réactions de :

- ✓ **Oxydation** : Elles ont lieu au niveau des microsomes qui impliquent la présence de nicotinamide-Adénine dinucléotide phosphate (NADPH), de l'oxygène et deux enzymes clés : la flavoprotéine (NADPH-cytochrome P 450 réductase) et l'hémoprotéine cytochrome P450 qui agit comme une oxydase de fin de réaction. Les réactions d'oxydation sont majoritairement localisées dans les hépatocytes (microsomes hépatiques).

- ✓ **Réduction** : Sont beaucoup moins fréquentes et moins bien explorées. La réduction n'intervient pas exclusivement au niveau hépatique mais également dans l'intestin via la flore bactérienne.
- ✓ **Hydrolyse** : C'est une voie métabolique banale, qui intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma. Les enzymes de type des estérases sont le plus souvent non spécifiques. La réaction d'hydrolyse par clivage d'un ester ou d'un amide, est chez l'homme, très rapide. Réaction catalysée par le cytochrome P 450 :

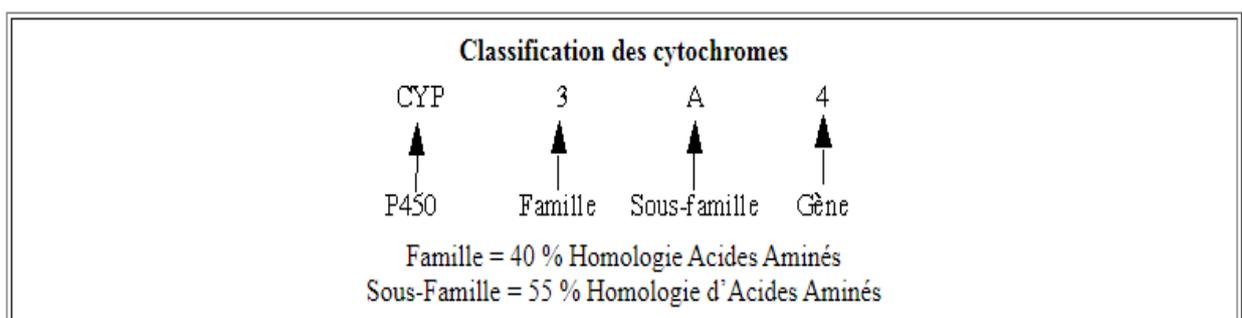


Les réactions de phase I conduisent à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (-COOH).

**Tableau : Principales isoenzymes du cytochrome P450 humain impliquées dans le métabolisme des médicaments**

	CYP1A2	CYP2C9*	CYP2D6*	CYP3A4
<b>Substrat</b>	théophylline caféine	Phénytoïne Diclofenac Warfarine	codéine captopril imipramine fluoxétine metoprolol	ciclosporine tacrolimus ketoconazole midazolam statine
<b>Inhibiteur</b>	cimétidine quinolones fluvoxamine	Isoniazide ritonavir	quinidine fluoxetine	macrolides naringénine (jus pamplemousse) Antifongiques azolés Antiprotéases
<b>Inducteur</b>	rifampicine omeprazole cigarette	rifampicine		carbamazépine phénytoïne phénobarbital Millepertuis (tisanes...)

\* = polymorphisme génétique avec retentissement fonctionnel

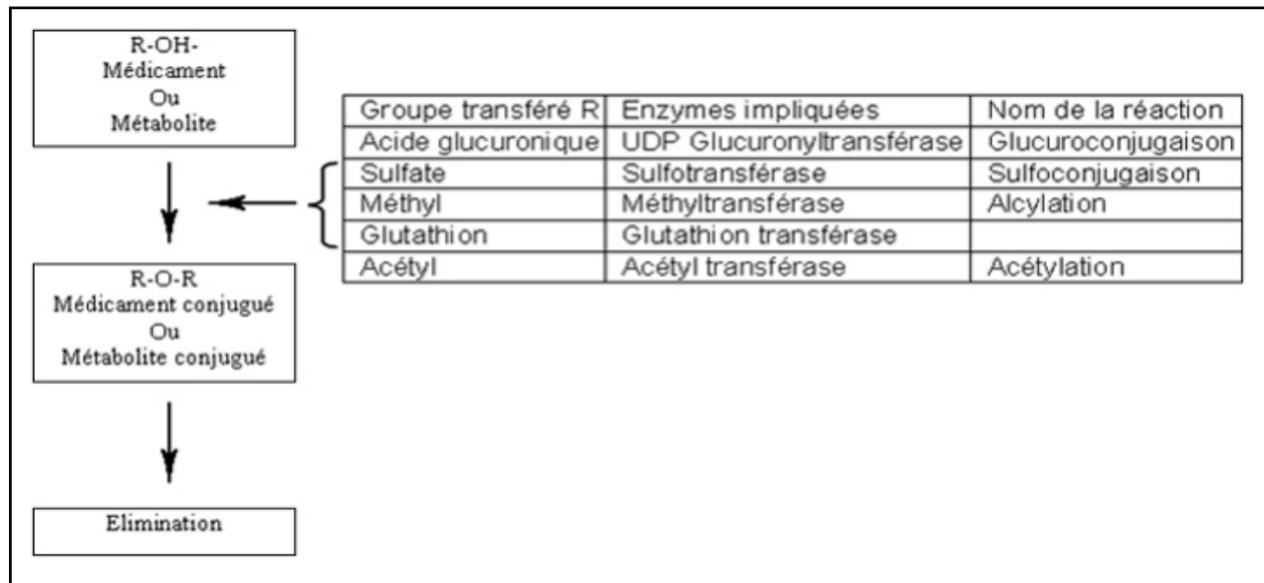


## 2. Les réactions de conjugaison (réaction de phase II) :

Les groupements fonctionnels issus des réactions de phase I peuvent être ensuite conjugués. C'est la réaction de phase II.

Les mécanismes de conjugaison chez l'homme font généralement appel à l'acide glucuronique, au glycolle, au sulfate, à l'acétyl ou à des molécules portant des groupements méthyl.

La phase II se passe généralement dans le foie et c'est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et donc facilement éliminées par le rein. Les métabolites subissent différentes réactions de conjugaison pour donner un produit conjugué qui sera éliminé. La conjugaison est en fait le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH<sub>2</sub>, COOH) d'un composé type sulfate, glucoronide, méthyl, ...



Les métabolites formés par des réactions de synthèse sont plus polaires et plus facilement excrétés par les reins (dans l'urine) et le foie (dans la bile) que ceux provenant de réactions non synthétiques. Certains médicaments ne sont soumis qu'à des réactions de phase I ou de phase II.

Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par les cytochromes P450 (plus de 90%). Les cytochromes P450 (CYP) sont répartis en quatre familles (CYP1, CYP2, CYP3 et CYP4), puis en sous-familles (CYP1A, CYP2D, etc.) et en isoenzymes (CYP3A4, CYP2D6, etc.). Chaque isoenzyme métabolise préférentiellement des substrats déterminés. Parmi les cytochrome P450 les plus impliqués dans le métabolisme des médicaments, on retrouve par ordre décroissant le CYP3A4 (plus de 50% des médicaments), puis 2D6, 2C9, 1A2 et 2E1. Un même médicament peut aussi être métabolisé différentes iso-enzymes. Une liste des médicaments substrats préférentiellement métabolisés par les divers iso-enzymes du cytochrome P450 est fournie dans le **tableau 1**.

## III. Fixation sur les récepteurs

L'effet d'un médicament est lié à l'interaction du médicament avec son site d'action, qui est généralement un récepteur ; L'interaction entre le médicament et son site d'action implique une

reconnaissance mutuelle des 2 protagonistes, le médicament doit avoir une certaine affinité pour son site d'action.

L'interaction du médicament avec son site d'action va entraîner, via des mécanismes de signalisation intracellulaire, un effet pharmacologique quantifiable au niveau de la cellule, d'un organe isolé (ex : contraction d'artère isolée, ...) ou de l'organisme entier (ex : augmentation de la pression artérielle). Cet effet pharmacologique est suivi d'un effet thérapeutique.

## 1. Les récepteurs des médicaments

Cibles des médicaments :

- Membrane plasmique : très riche en cibles potentielles (récepteurs, canaux, transporteurs)
- Le cytosol : enzymes, organelles intra-cellulaires (membranes et canaux)
- Le noyau : cible des stéroïdes, des anti-mitotiques

### 1.1. Récepteurs couplés à des protéines G

Protéines G = Trimériques

Assurent le couplage avec l'effecteur : ex = Adenyl cyclase, Phospholipase C, Phospholipase A2

### 1.2. Récepteurs-enzymes

Ligands : protéines extra-cellulaires

La chaîne intracellulaire de la protéine réceptrice (récepteur) comporte un site enzymatique à activité guanylate cyclase, tyrosine kinase ou tyrosine-phosphatase.

Exemples :

- Récepteurs à insuline, récepteurs des facteurs de croissance, interleukines (tyrosine kinase : phosphorylent des résidus tyrosyls appartenant au récepteur lui-même ou à diverses protéines intracellulaires)
- Récepteurs à l'ANF : guanylate cyclase GMPC  
Activation de protéines kinases

### 1.3. Récepteurs canaux

Polymériques = Canaux ioniques dont les parties extra-cellulaires d'une ou plusieurs de leur sous unités lient sélectivement les médiateurs → variation de l'état d'ouverture du canal

Exemples :

récepteurs nicotinique de l'acétylcholine

récepteurs 5-HT<sub>3</sub> de la sérotonine

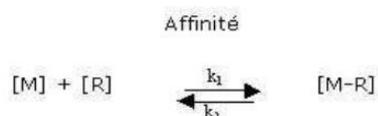
récepteurs de l'acide-aminobutyrique (récepteurs GABA-A)

### 1.4. Récepteurs de structures diverses

« famille des » Immunoglobulines / récepteurs des cytokines / récepteurs / lactines : récepteurs du NGF.

## 2. La liaison du médicament au récepteur :

La loi d'action de masse



[M] : concentration en médicament,

[R] : concentration en récepteur,

[M-R] : concentration du complexe médicament-récepteur,  $k_1$  : constante d'association,

$k_2$  : constante de dissociation.

La recherche de la relation dose-réponse d'une molécule est indispensable pour obtenir une information quantitative sur l'importance de l'effet pharmacologique et pour comparer entre elles différentes molécules.

La représentation graphique de l'effet en fonction du logarithme de la concentration est une courbe appelée sigmoïde (Figure 3). La partie médiane de la sigmoïde peut être assimilée à une droite dont la pente est l'une des caractéristiques de l'activité de la molécule. Le bas de la droite représente la dose seuil : dose à partir de laquelle un effet apparaît. Le haut de la droite est la dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint.

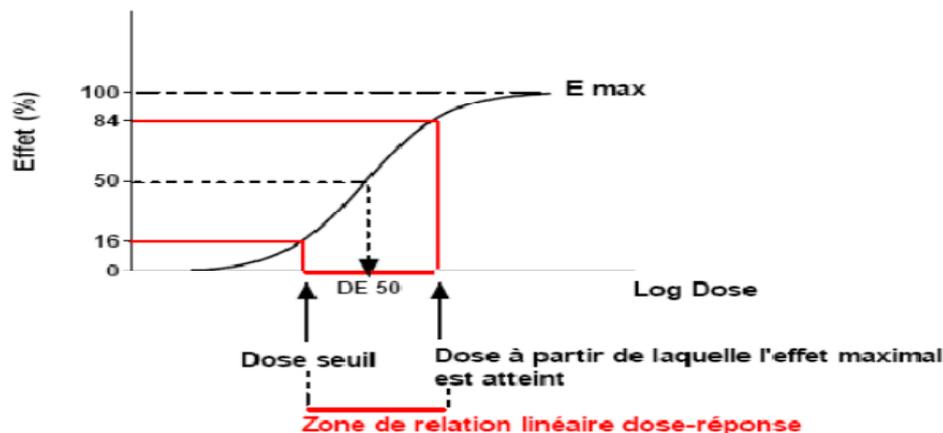


Figure 3: Courbe dose-effet

### 3. Notion d'agoniste- antagoniste :

**3.1. AGONISTE :** C'est un médicament qui, après sa liaison à un récepteur spécifique, provoque un effet comparable à celui du médiateur naturel (on parle aussi d'effet mimétique).

La réponse maximale obtenue pour un effet pharmacologique varie d'un agoniste à un autre, la réponse maximale tient compte d'un facteur  $\alpha$  propre à chaque agoniste : c'est l'**activité intrinsèque** de l'agoniste. ☐ Un agoniste entier ou pur ( $\alpha=1$ ) peut produire l'effet maximal alors qu'un agoniste partiel ( $0 < \alpha < 1$ ) ne peut pas produire l'effet maximal enregistré par les agonistes entiers de ce même récepteur ( voir figure 1-A).

☐ La courbe dose réponse d'un agoniste permet de définir :

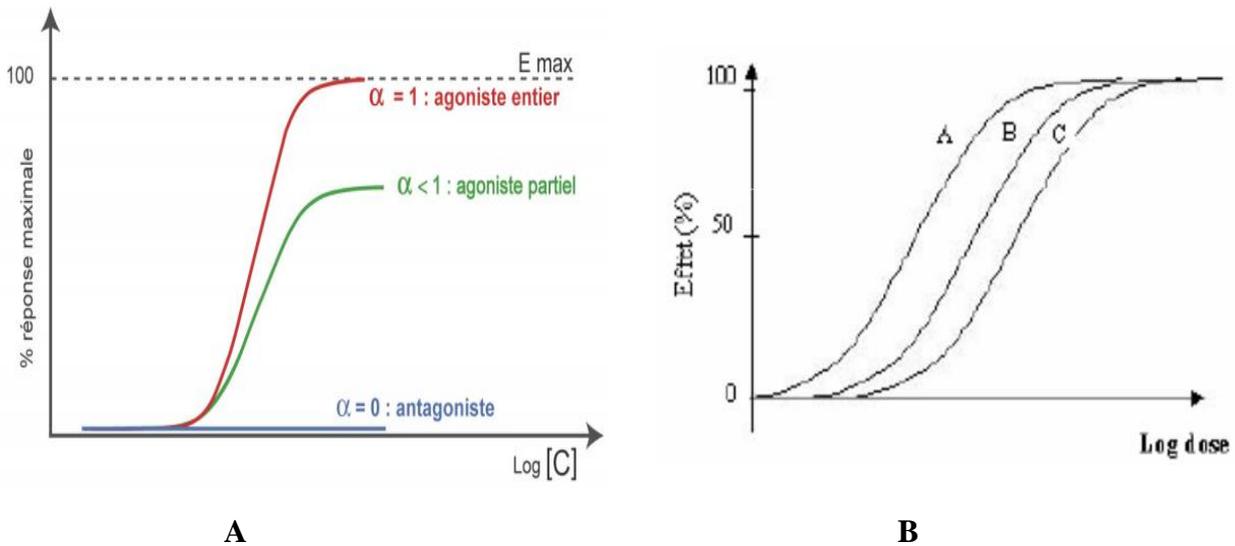
- L'**efficacité** : l'effet maximal =  $E_{max}$  : c'est la hauteur du plateau. L'effet maximal dépend de l'activité intrinsèque de l'agoniste.

- La **DE50 (dose efficace 50)** : dose d'agoniste qui permet d'obtenir 50% de son effet maximum.

La DE50 caractérise la **puissance** de l'agoniste. Plus la DE50 d'un agoniste est faible, plus l'agoniste est puissant.

Distinction des notions de puissance et d'efficacité : La comparaison des courbes dose-effet obtenues pour plusieurs agonistes d'un même récepteur permet de les classer en comparant leur puissance et leur efficacité.

- Sur la figure 1-B, A est plus puissant que B et C. La notion de puissance s'appuie sur celle de l'affinité : plus l'affinité d'un agoniste pour un récepteur est grande plus sa puissance est élevée.
- A, B et C sont capables de produire l'effet maximal, ils ont la même efficacité et ce sont des agonistes entiers.

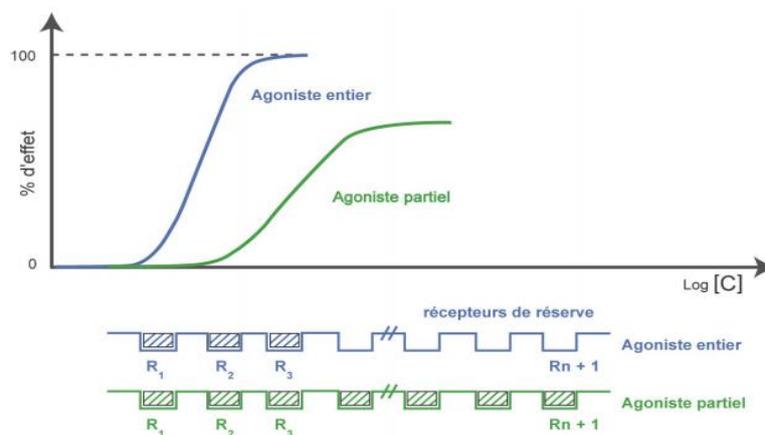


**Figure 1:** Courbe dose-réponse Pour un agoniste

L'efficacité et la puissance sont deux notions indépendantes l'une de l'autre. Une molécule plus puissante peut avoir un effet thérapeutique moins grand.

- Un agoniste entier peut induire une réponse maximum par une occupation d'un nombre limité de récepteurs, les récepteurs qui ne sont pas nécessaires et que l'on peut détruire sans perdre l'effet maximum sont appelés **récepteurs de réserve**.

En général, l'occupation d'une faible proportion de récepteurs suffit pour obtenir l'effet maximum. Les récepteurs non impliqués dans l'effet pharmacologique sont dits récepteurs de réserve.



**Figure 2:** Courbe dose-réponse Pour un agoniste : Notion de récepteurs de réserve

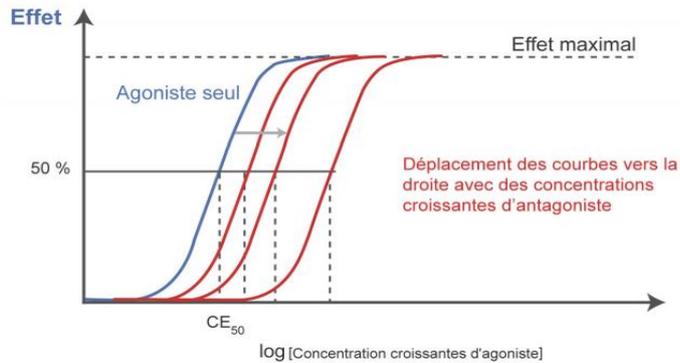
- Un agoniste partiel peut induire une réponse proportionnelle au nombre de récepteurs occupés mais même en occupant tous les récepteurs il ne peut atteindre l'effet maximum atteignable par un agoniste complet. Pour un effet comparable un agoniste partiel doit occuper plus de récepteurs qu'un agoniste entier (Figure 2).

**3.2. ANTAGONISTE :** C'est un médicament qui se lie à un récepteur spécifique sans provoquer d'effet mais qui peut ainsi bloquer l'action du médiateur endogène en s'opposant à la liaison du médiateur à son récepteur.

Les antagonistes peuvent être classés en antagonistes réversibles et irréversibles. Les antagonistes réversibles se dissocient aisément de leur récepteur; les antagonistes irréversibles forment une liaison chimique stable, permanente ou presque, avec leur récepteur (p. ex., par alkylation). Les antagonistes pseudo-irréversibles se dissocient lentement de leurs récepteurs.

- **L'antagonisme compétitif**, la fixation de l'antagoniste sur le récepteur empêche la liaison de l'agoniste à ce même récepteur.

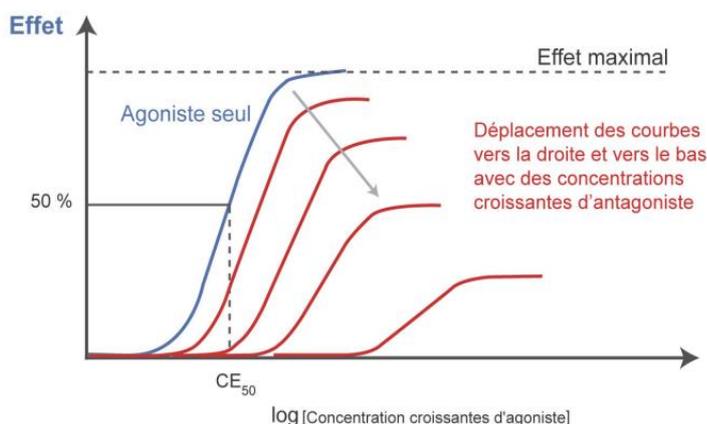
Lorsque l'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur le même site que l'agoniste, il y a compétition entre l'agoniste et l'antagoniste vis à vis du même site d'action. En présence de l'antagoniste, il est nécessaire d'augmenter la dose d'agoniste pour obtenir la même réponse qu'en son absence : les courbes dose-réponse sont déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées. L'effet maximal est toujours obtenu mais avec une concentration d'agoniste plus élevée : l'antagonisme est dit surmontable ou réversible.



- **L'antagonisme non compétitif**, l'agoniste et l'antagoniste peuvent se lier simultanément, mais le lien de l'antagoniste réduit ou inhibe l'action de l'agoniste.

Antagonistes non compétitifs L'antagoniste se lie au niveau du récepteur sur un site distinct du site de liaison de l'agoniste (site allostérique) et entraîne des modifications conformationnelles du récepteur avec diminution de l'affinité du récepteur pour son agoniste. L'association de l'antagoniste au récepteur est pratiquement irréversible. Dans ce cas on observe une diminution de l'efficacité de l'agoniste : l'antagonisme est insurmontable.

Les courbes dose-réponse sont déplacées (vers la droite) vers des concentrations d'agoniste plus élevées et l'effet maximal n'est pas toujours obtenu même avec une concentration d'agoniste plus élevée.



Dans l'**antagonisme compétitif réversible**, l'agoniste et l'antagoniste forment des liens de brève durée avec le récepteur et un état stationnaire est obtenu entre agoniste, antagoniste et récepteur. Un tel antagonisme peut être renversé en augmentant la concentration de l'agoniste. Par exemple, quand la naloxone (un antagoniste aux récepteurs opiacés, structurellement semblable à la morphine), est administrée peu de temps avant ou après la morphine, les effets de

la morphine sont bloqués. Cependant, l'antagonisme compétitif de la naloxone peut être surmonté en administrant plus de morphine.