

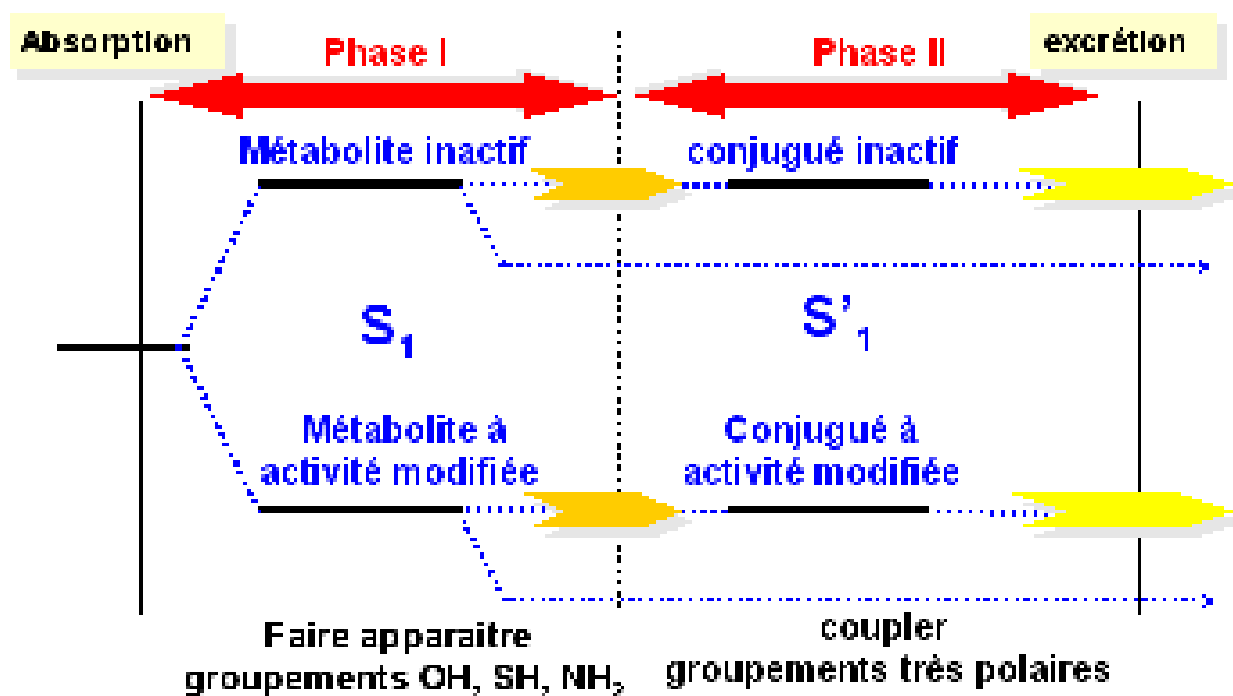
## Chapitre 2 -2 Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques

Les xénobiotiques provoquent dans l'organisme des altérations plus ou moins profondes. Ils peuvent agir directement ou après avoir subi des transformations biochimiques ou les deux. Il est important de connaître leur mode d'action au niveau cellulaire pour comprendre comment parer à leurs agressions.

C'est surtout dans le foie que s'effectuent les différentes transformations des composés organiques. Le foie est l'organe responsable de la biotransformation et de l'élimination des déchets lipophiles endogènes et exogènes et de la formation des sels biliaires et de la bile. Ces biotransformations ont lieu principalement dans le foie (hépatocytes) au niveau du réticulum endoplasmique lisse riche en enzymes de détoxification. Les xénobiotiques, doivent être éliminés hors de l'organisme pour éviter leur accumulation toxique.

### 1. Phases de la transformation métabolique

Les xénobiotiques liposolubles doivent subir des transformations pour augmenter leur hydrophilie (hydrosoluble) et faciliter leur élimination. Ces réactions de biotransformation sont prédominantes dans le foie. Il est d'usage de considérer deux phases dans le métabolisme des xénobiotiques. Les réactions de détoxification se déroulent le plus souvent dans le foie et en deux temps : les réactions de phase I permettent l'inactivation des substrats ; les réactions de phase II rendent le composé plus hydrosoluble, plus polaire pour être mieux excrété (bile, urines). :



L'oxydation, la réduction et l'hydrolyse sont des biotransformations regroupées sous le terme de « métabolisme de phase I » qui conduit à des dérivés dont les groupements fonctionnels sont le plus souvent des hydroxyles (-OH), des amines (-NH<sub>2</sub>) ou des carboxyles (-COOH). Ces réactions peuvent être microsomiques localisées dans le réticulum endoplasmique et non microsomiques localisées dans la fraction mitochondriale.

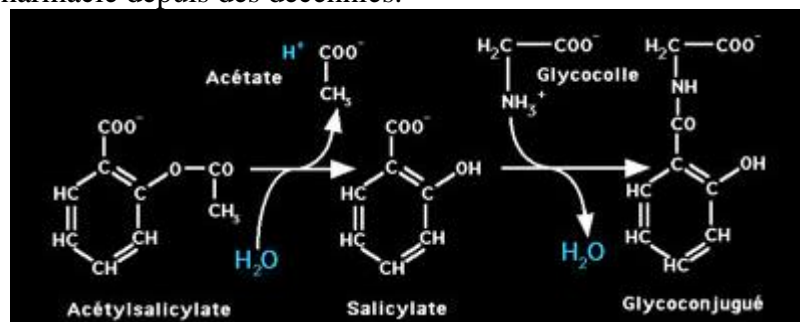
## Chapitre 2 -2 Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques

**Dans la phase 1**, la réaction principale est celle de l'hydroxylation, catalysée par quelques enzymes, les monooxygénases ou cytochrome P450. L'hydroxylation peut inactiver une drogue, mais ceci n'est pas toujours le cas. Aussi, ces enzymes catalysent un nombre étonnant d'autres réactions telles que la déamination, la déshydrogénation, la désulfuration, l'époxydation et la réduction. Des réactions d'hydrolyse (catalysée par des estérases par exp.) et quelques autres réactions qui ne sont pas catalysées par les cytochromes P450 peuvent avoir lieu dans la phase I.

**Dans la phase 2**, les composés hydroxylés ou d'autres produits de la phase I sont transformés grâce à des enzymes spécifiques en divers **métabolites polaires** par conjugaison avec l'acide glucuronique, le sulfate, l'acétate, le glutathion ou certains acides aminés, ou par méthylation.

L'objectif final des deux phases de ce métabolisme est d'augmenter la solubilité aqueuse (polarité) des xénobiotiques et de faciliter ainsi leur excrétion. Les xénobiotiques très hydrophobes demeureraient presque indéfiniment dans le tissu adipeux, s'ils n'étaient pas convertis en des formes plus polaires. Dans certains cas, les réactions métaboliques de la phase 1 convertissent des xénobiotiques inactifs en une forme biologiquement active. Dans ce cas, les xénobiotiques d'origines sont appelés des « prodrogues ou pro carcinogènes ». Dans d'autres cas, des composés actifs sont transformés en une forme moins active ou inactive, avant qu'ils ne soient conjugués. De même, ce sont les réactions de conjugaison elles même qui transforment les produits actifs des réactions de la phase I en espèces inactives ou moins actives avant leur excrétion urinaire ou biliaire. Dans quelques cas très rares, la conjugaison peut accroître l'activité biologique d'un xénobiotique.

Exemple : L'Aspirine® est la dénomination commerciale de l'acide acétylsalicylique, médicament le plus utilisé en pharmacie depuis des décennies.



Le métabolisme de l'acétylsalicylate est un exemple complet de détoxification hépatique.

La phase I est une hydrolyse de la liaison ester qui libère l'acide acétique et l'acide salicylique.

La phase II ne concerne que l'acide salicylique qui est glycoconjugué dans le foie, puis éliminé dans les urines.

## 2. Principales réaction de la transformation-détoxification

Les réactions de détoxification peuvent être classées en 3 grandes :

- Les réactions qui permettent la formation de groupements polaires sur la molécule. Ce sont principalement les réactions : d'hydroxylation, d'époxydation et d'hydratation.
- Les réactions de scission qui fragmentent la molécule xénobiotique en générant des molécules polaires : réaction d'hydrolyse, de déalkylation ou d'azoréduction.

Chapitre 2 -2 **Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques**

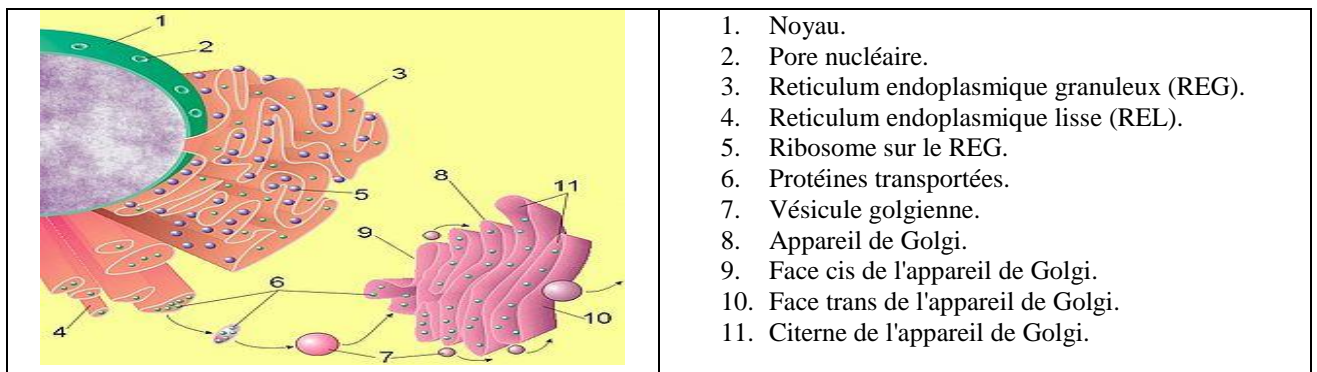
- Les réactions de conjugaison : elles consistent à associer à la molécule xénobiotique une molécule très polaire qui sert de transporteur. Malgré l'accroissement de la masse moléculaire engendrée par la combinaison, la polarité du dérivé conjugué est supérieure à celle de la molécule toxique, ce qui facilite son élimination. Lorsque la masse moléculaire de la combinaison est importante, l'excrétion se fait préférentiellement par voie entérohépatique.

On générale les principales réactions de transformation sont classées en six catégories :

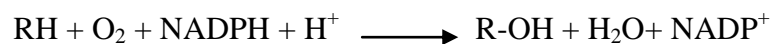
- 1) Les transformations métaboliques catalysées par les enzymes microsomiques qui sont trois catégories : réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse.
- 2) Les transformations métaboliques catalysées par les enzymes non microsomiques ;
- 3) Les réactions de conjugaison ;
- 4) Les réactions diverses (Elles consistent en une cyclisation ou en une ouverture du cycle);
- 5) Les combinaisons de différente réaction (Une substance peut subir plusieurs transformations métaboliques.) ;
- 6) Les réactions de biotransformation catalysées par la flore intestinale - Chez l'homme, la flore du côlon et du rectum peut aussi transformer les xénobiotiques principalement ceux qui peuvent atteindre le gros intestin (substance peu liposoluble) ou ceux qui ont subi un cycle entéro-hépatique (n'ont pas été réabsorbé par l'intestin).-

## 2.1. Exemple de réactions de détoxification de la phase I :

### 2.1.1. Réactions d'oxydation catalysées par les enzymes microsomiques



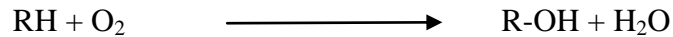
Ces réactions d'oxydation sont catalysées par les enzymes du réticulum endoplasmique lisse (microsome). L'hydroxylation est la principale réaction de la phase 1. Les enzymes qui catalysent ce type de réaction sont les monooxygénases ou cytochromes P450. Le génome humain contient au moins 11 familles de ce type d'enzymes. La réaction catalysée par une monooxygénase s'écrit de la façon suivante :



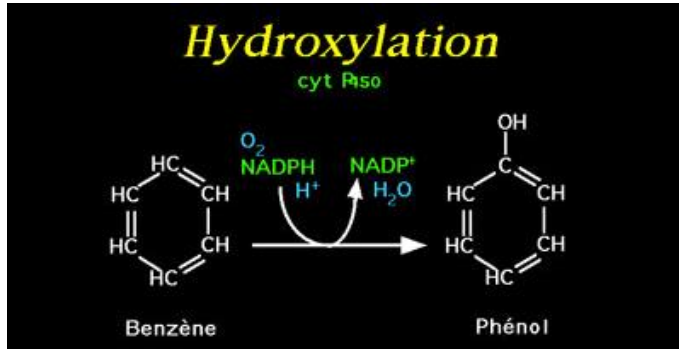
Le RH peut présenter un très grand nombre de xénobiotiques, y compris les médicaments, les pesticides..., ainsi que des composés endogènes comme certains stéroïdes, les acides gras et les rétinoïdes. Ces substrats sont généralement lipophiles et deviennent plus hydrophiles par hydroxylation. En réalité le cytochrome P450 est considéré comme le biocatalyseur le plus complexe et le plus important. Le mécanisme de la réaction est assez complexe, et il peut être représentée de la façon suivante :



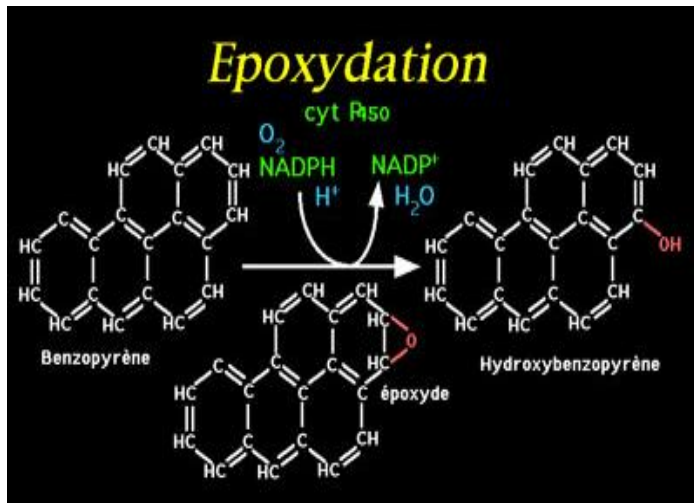
## Chapitre 2 -2 Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques



Approximativement 50% des médicaments administrés sont métabolisés par les isoformes de cytochrome P450 du réticulum endoplasmique.



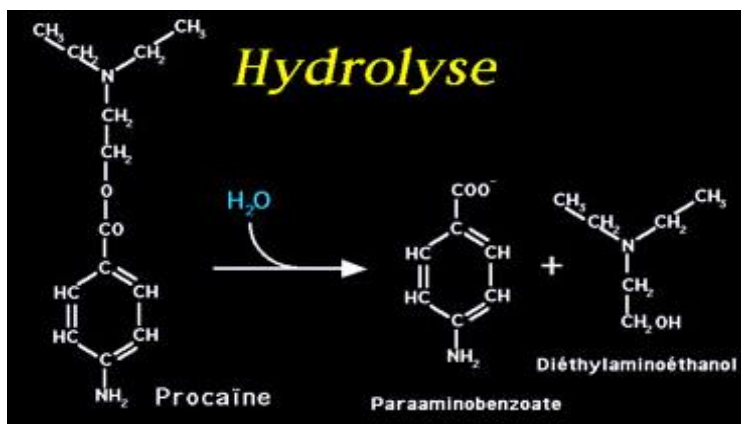
Exemple oxydation du benzène en phénol (toxique)



Exp d'époxydation : La fumée du tabac permet l'inhalation de carbures polycycliques comme le benzopyrène. Le benzopyrène subit une époxydation dans le foie par les cytochromes P450, qui aboutit à un produit plus cancérigène que le substrat : dans ce cas la phase I conduit à une augmentation de la toxicité.

### 2.1.2. Réactions d'hydrolyse catalysées par les enzymes microsomiques ou non microsomiques

De nombreux médicaments ou xénobiotiques sont des esters ou des amides dont l'hydrolyse aboutit à la perte de l'activité ou de la toxicité. Elles sont catalysées par les enzymes microsomiques et non microsomiques.

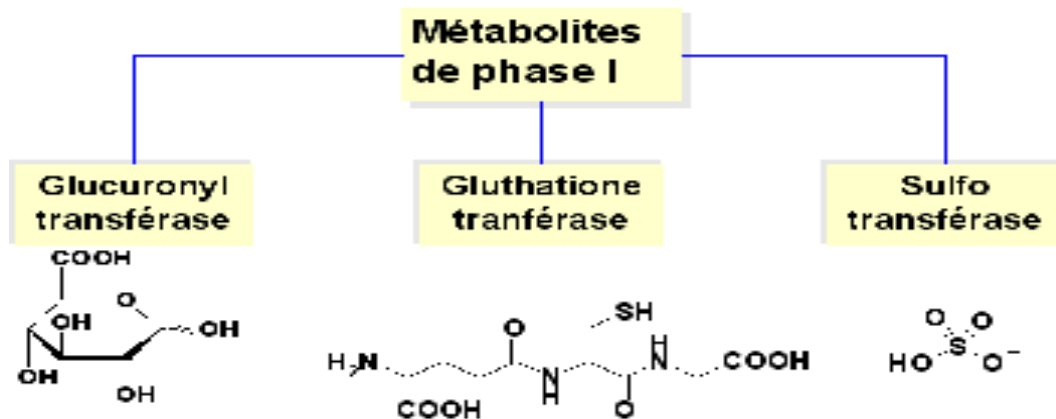


Hydrolyse de la procaine (produit anesthésique local) en acide para-amino-benzène et diéthyl-amino-éthanol.

### 2.2. Les réactions de conjugaison

## Chapitre 2 -2 Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques

En général, les réactions de conjugaison donnent naissance à des dérivés plus polaires avec un poids moléculaire plus élevé, ce qui empêche leur réabsorption dans les tissus et donc favorise l'élimination de ces composés dans la bile ou l'urine. Il existe plusieurs réactions de conjugaison le plus souvent avec des substrats hydrophiles : acide glucuronique le plus souvent, mais aussi sulfurique ou acétique ; ou bien avec des acides aminés : glycocolle, glutamine, ou bien encore d'autres substrats : glutathion,... Il arrive que ces réactions conduisent à des composés moins solubles qu'au départ, mais certaines réactions dangereuses sont rares (exp. composés méthylés,...).



### 2.2.1. Conjugaison avec l'acide glucuronique

Le processus de glucuronoconjugaison, accomplie par les UGT, est un mécanisme majeur du métabolisme de la phase II. Les UGTs sont situées dans la membrane cellulaire au niveau du réticulum endoplasmique. Ces protéines sont exprimées dans à peu près tous les tissus, mais le sont majoritairement dans le système hépatique, rénal, gastro-intestinal et cérébral.

- Les O-glucuronides sont formés à partir de phénols, d'alcools, d'acides carboxyliques ...etc.
- Les N-glucuronides sont formés à partir de groupements aminés aromatiques, d'amides, de composés azotés hétérocycliques.
- Les S-glucuronides sont formés à partir de thiols.

Ex : Le phénol + l'acide glucuronique ----- O-glucuronide

**2.2.2. Conjugaison avec l'acide sulfurique** : elle s'effectue avec le phénol, les alcools et les amines (composés dérivés de l'ammoniac).

Ex : le phénol + l'acide sulfurique ----- acide-phényl-sulfurique.

**2.2.3. Conjugaison avec l'acide aminé le glycocolle (glycine)** : Elle intervient chez les herbivores dans le métabolisme de l'acide benzoïque préformé ou dérivant de l'oxydation du toluène. La fonction acide de l'acide benzoïque s'unit avec le groupe -NH<sub>2</sub> du glycocolle pour former l'amide benzoïque ou l'acide hippurique.

a) **Conjugaison avec les groupements thiols** : on rencontre ce type de conjugaison avec les toxiques thiol oprives par carence en la fonction -SH qu'ils provoquent entraîne des troubles dans certaines réactions enzymatiques.

Ex : le benzène + la cystéine acétylée ----- Acide-L- Phényl-Mercapturique (urines)

Chapitre 2 -2 **Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques**

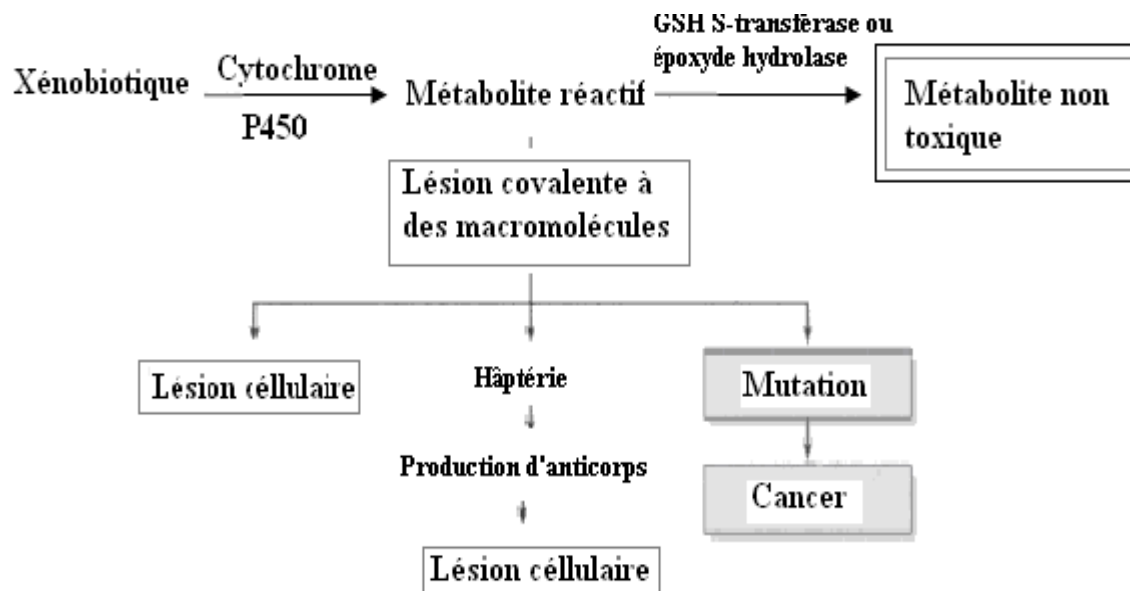
**b) Conjugaison thiocyanique :** elle intervient dans le métabolisme de l'acide cyanhydrique (poison violet composé d'H et de cyanogène 2(CN)) et des nitriles (R-CN) sous l'influence d'une enzyme la rhodanèse. Ces composés sont transformés, par fixation du soufre provenant des acides aminés soufrés, des protéines, en dérivés thiocyanés.

Ex : Radical cyanure + Soufre ----- thiocyanate (R-SCN)

Le thioxanthone de sodium (Na-CNS) est ainsi 200 fois moins toxique que le cyanure de sodium. Il s'agit donc d'une réaction de détoxification. Elle peut se produire sous l'influence de thiosulfure de sodium ( $\text{H}_2\text{S}_2\text{O}_3$  thiosulfate+NaOH=thiosulfure de Na) d'où l'intérêt de ce dernier sel comme antidote dans l'intoxication cyanhydrique.

\*\*\*\*\*

On dernier vous avez un schéma simplifié montrant comment le métabolisme d'un xénobiotique peut aboutir à une lésion cellulaire, une altération de la réponse immunitaire ou un cancer.



glutathione (GSH) sulfur thiolate

Figure Schéma simplifier du métabolisme d'une xénobiotique

La figure montre comment le métabolisme d'un xénobiotique peut aboutir à une lésion cellulaire, une altération de la réponse immunitaire ou un cancer. Par exp. la conversion du xénobiotique en un réactif est catalysée par le cytochrome P450 et la conversion du métabolite réactif (tel un époxyde), en métabolite non toxique est catalysée par une GSH S-transférase ou par l'époxyde hydrolase

**Chapitre 2 -2 Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques****3. Facteurs influençant le métabolisme des xénobiotiques**

Divers facteurs peuvent influencer le métabolisme des xénobiotiques. Ils ont été classés en trois catégories : facteurs génétiques, facteurs physiologiques et les facteurs d'environnement.

**3.1. Facteurs génétiques.**

Ces facteurs sont liés à la présence ou à l'absence génétiquement d'une enzyme. Comme dans le cas des malades céliaques incapables de digérer le gluten du blé.

**3.2. Facteurs physiologiques**

- a) Age.
- b) Le sexe.
- c) Les hormones.
- d) La grossesse.
- e) L'état nutritionnel.
- f) Les maladies
- g) La Susceptibilité individuelle

**3.4. Facteurs d'environnement**

- a) Divers stress comme chaleur, le lumière ...
- b) Inhibition de l'activité des enzymes métabolisant les xénobiotiques par l'administration de certains corps chimiques.
- c) Stimulation de l'activité enzymatique par l'administration des divers corps chimiques.
- d) Voie d'administration
- e) Vitesse d'administration



## Chapitre 2 -2 Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques

## 4. Excrétion des xénobiotiques

Les voies d'excrétion des xénobiotique ou de leurs produits de transformation sont : l'urine, la bile, l'air expiré, la sueur, les phanères, la salive, le lait.

La principale voie d'élimination est rénale. Avec certaines molécules, le foie peut jouer un rôle important.

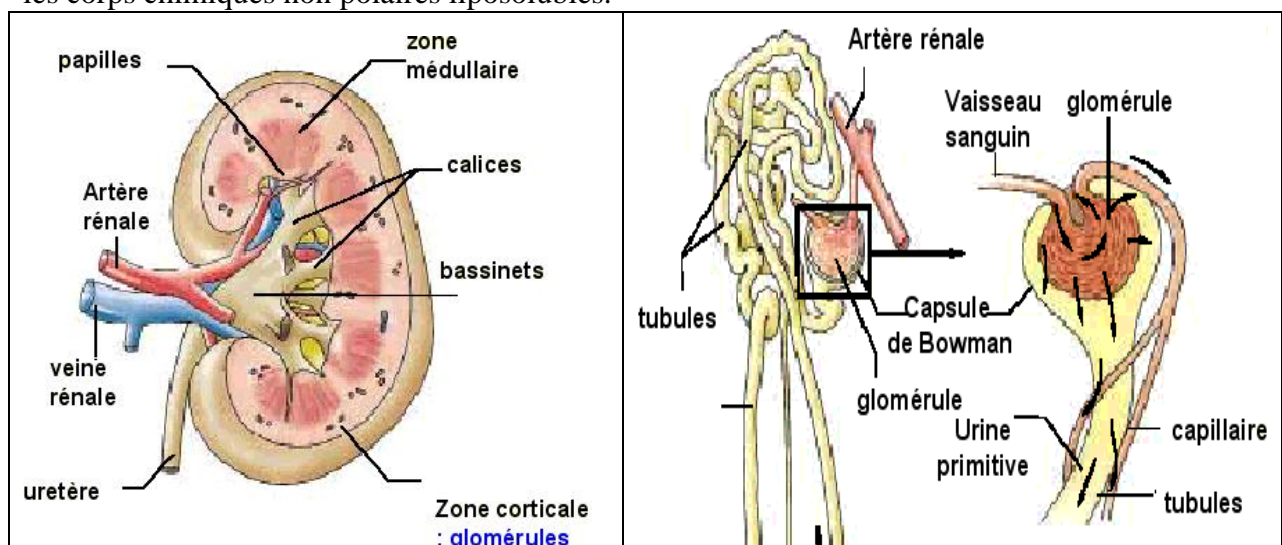
- *Excrétion urinaire* : les mécanismes impliqués dans l'excrétion rénale des toxiques sont identiques à l'élimination des molécules du métabolisme normale.
- *Excrétion biliaire* : elle s'applique aux dérivés conjugués et en général aux molécules de masse moléculaire supérieure à 300 Da. Les composés qui empruntent la voie entérohépatique sont sécrétés avec les fèces.

## 4.1. Excrétion urinaire

Elle comporte trois processus : la filtration glomérulaire, transport tubulaire passif, transport tubulaire actif.

- a) La filtration glomérulaire : Les reins reçoivent environ 25% du débit cardiaque. Au niveau du glomérule se produit un ultrafiltrat du plasma qui contient toutes les xénobiotiques et leurs métabolites à la même concentration que leur concentration libre dans le plasma à l'exception des protéines de haut poids moléculaire.
- b) Le transport tubulaire passif : L'épithélium tubulaire, particulièrement dans le tube contourné distal se comporte comme une membrane lipidique permettant le transport des substances liposolubles non ionisées par conséquent : Les substances liposolubles présentes dans le filtrat glomérulaire, sous forme non ionisées, seront réabsorbées dans la circulation générale sanguine tandis que les composés peu liposolubles seront partiellement réabsorbés
- c) le transport tubulaire actif : Il existe deux mécanismes de transport actif localisés dans le tube contourné proximal pour la sécrétion des acides et bases. Les composés excrétés sont donc des substances ionisées lipophobes qui peuvent être transportées contre un gradient de concentration.

En général, les substances organiques polaires, lipophobes sont moins facilement réabsorbées par simple diffusion et plus aisément excrétés par les mécanismes de transport actif que les corps chimiques non polaires liposolubles.





Chapitre 2 -2 **Transformation métabolique et excrétion des xénobiotiques****4.2. L'excrétion biliaire :** Le foie est le principal organe de transformation des xénobiotiques.

Les produits de transformation (métabolites ou conjugués) sont ensuite transportés dans la circulation sanguine (via les sinusoides hépatiques, la veine hépatique et la veine cave inférieure) et dans la bile. Pour certaines substances, la concentration sanguine et biliaire sera la même, mais certains corps hautement polaires sont préférentiellement excrétés dans la bile par un procédé de transport actif. L'excrétion biliaire semble augmentée avec le poids moléculaire des substances excrétées.

Les xénobiotiques excrétés dans la bile sous forme de conjugués peuvent être secondairement hydrolysés par les enzymes présentes dans la bile, les sécrétions et la flore intestinale. Les conjugués sont des composés polaires et par conséquent non réabsorbés par l'intestin, leurs produits d'hydrolyse peuvent éventuellement être non polaires et par conséquent, pourront être réabsorbés par l'intestin, retransportés dans le foie, reexcrétés sous forme de conjugués dans la bile c'est le cycle entérohépatique (exp. Méthylmercure).

L'existence d'un cycle entérohépatique peut expliquer la toxicité de substances activées par la flore gastro-intestinale.

**4.3. L'excrétion dans l'air expiré :** Cette voie concerne les substances volatiles et les produits gazeux.**4.4. L'excrétion dans la sueur :** C'est un processus en général, peu important.**4.5. L'excrétion dans les phanères :** Certains métaux (Plomb : Pb, Arsenic : As, Titane : Ti, Cadmium : Cd ...etc. ) sont partiellement éliminés par cette voie.**4.6. L'excrétion dans la salive :** C'est un processus peu important. Il a été mis en évidence pour la détection du mercure dans la salive. Joselow et coll. l'ont proposé comme test d'exposition au mercure.**4.7. L'excrétion dans le lait :** Des substances chimiques peuvent se transmettre par cette voie. Nous avons retrouvé des substances telles que : la nicotine, la morphine, l'alcool, mercure, arsenic...etc. chez les nourrissons allaités au sein. Des pesticides et des antibiotiques sont présents dans le lait de vaches traitées par ces corps.