

Foie et détoxification

Caroline Moreau

Centre Hospitalier et Universitaire de Rennes

Université Rennes 1

Plan du cours : Foie et détoxification

1. Rappels sur les fonctions hépatiques

2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

1. Métabolisme des xénobiotiques

2. Métabolisme de toxiques endogènes

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

1. Variabilité physiopathologique

2. Variabilité d'origine génétique

3. Induction et inhibition des enzymes du métabolisme

1. Rappels sur les fonctions hépatiques

Fonctions hépatiques

1. Fonctions biliaires

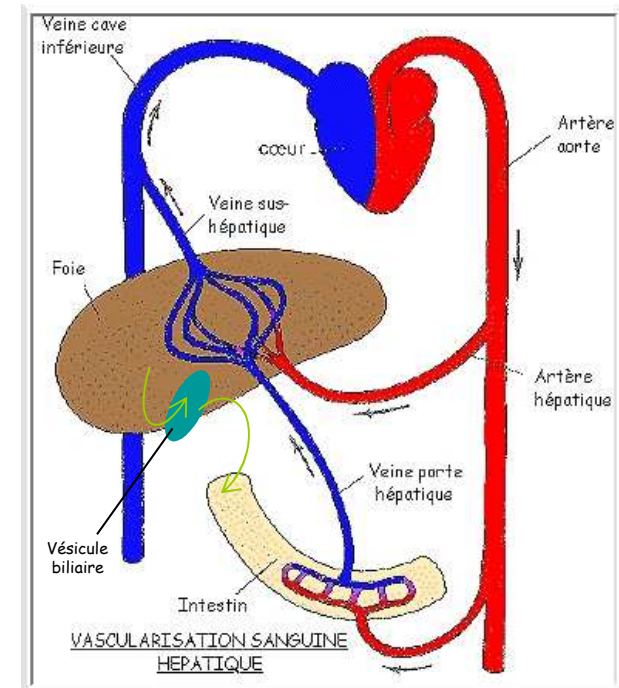
- Elimination des pigments biliaires, des sels biliaires et des xénobiotiques

2. Fonctions métaboliques

- Métabolisme glucidique
- Métabolisme lipidique
- Métabolisme protéique
- Métabolisme des acides aminés
- Métabolisme des vitamines
- Métabolisme du fer

3. Epuration et détoxification

- Uréogénèse
- Activité phagocytaire des cellules de Kupffer
- Métabolisme des xénobiotiques



1. Rappels sur les fonctions hépatiques

Fonctions hépatiques

1. Fonctions biliaires

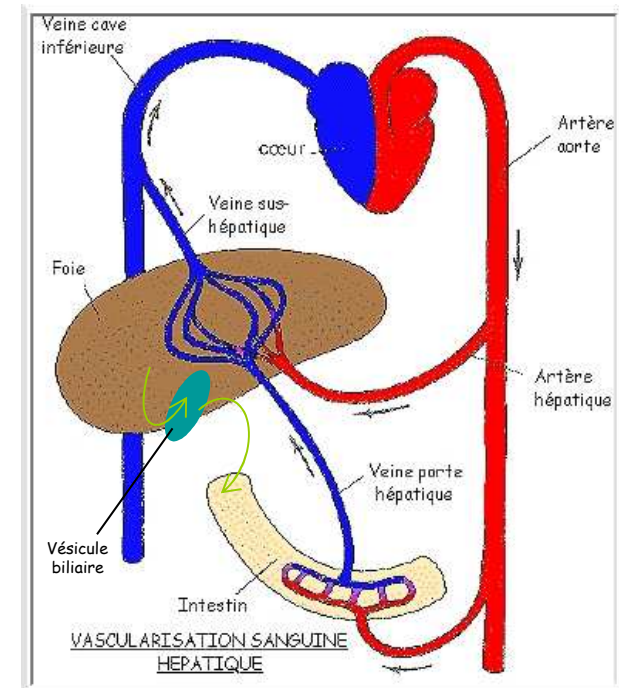
- **Elimination** des pigments biliaires, des sels biliaires et **des xénobiotiques**

2. Fonctions métaboliques

- Métabolisme glucidique
- Métabolisme lipidique
- Métabolisme protéique
- Métabolisme des acides aminés
- Métabolisme des vitamines
- Métabolisme du fer

3. Epuration et détoxification

- **Uréogénèse**
- Activité phagocytaire des cellules de Kupffer
- **Métabolisme des xénobiotiques**



1. Rappels sur les fonctions hépatiques

Fonctions hépatiques

3. Epuration et détoxification

- Uréogénèse
- Activité phagocytaire des cellules de Küpffer
- **Métabolisme des xénobiotiques**

Détoxification =

métabolisme de désactivation et d'excrétion des
molécules actives de l'organisme et des
xénobiotiques

1. Rappels sur les fonctions hépatiques

Détoxification des substances endogènes et exogènes



Substances endogènes

- bilirubine
- ammoniacque



Substances exogènes

- médicaments
- polluants de l'environnement
- pesticides
- composés d'origine alimentaire
(= *xénobiotiques*)



Généralement **HYDROPHOBES**

Accumulation dans les phases lipidiques des membranes cellulaires

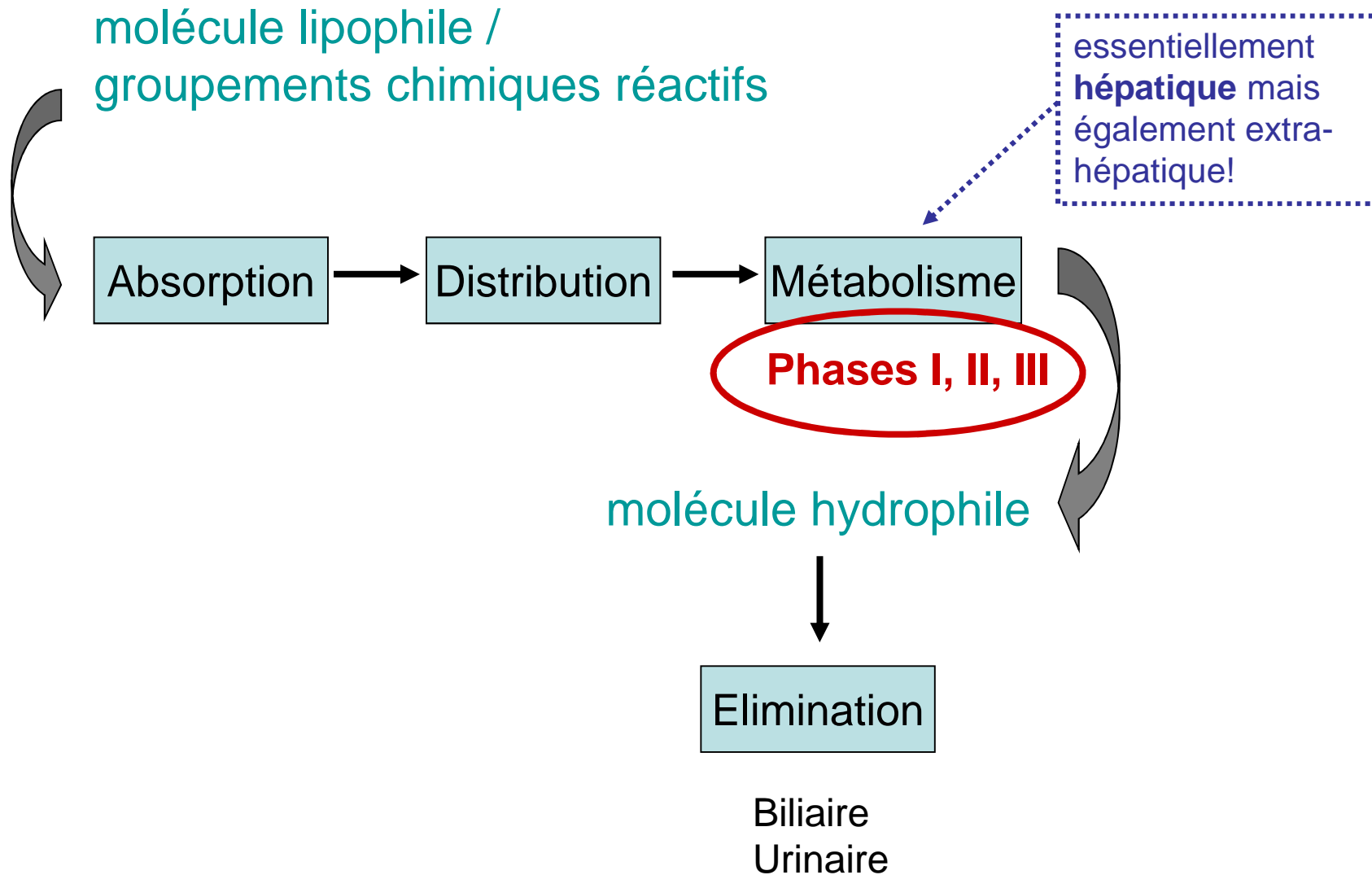


But de l'organisme : limiter l'accumulation

Moyens : catabolisme des substances actives

1. Rappels sur les fonctions hépatiques

Détoxification des substances endogènes et exogènes

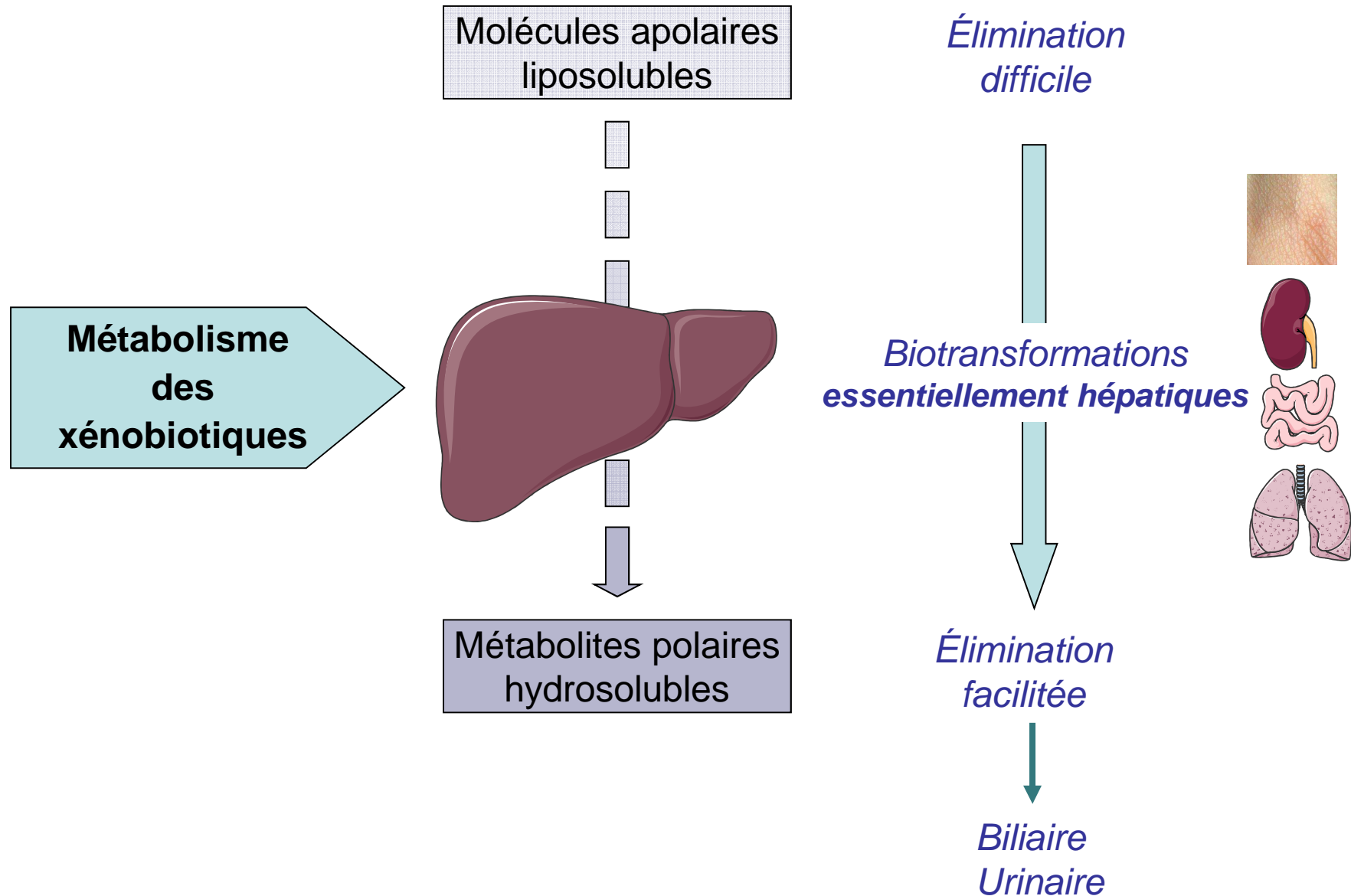


Plan du cours : Foie et détoxification

1. Rappels sur les fonctions hépatiques
2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes
 1. Métabolisme des xénobiotiques
 2. Métabolisme de toxiques endogènes
3. Facteurs de variabilité du métabolisme
 1. Variabilité physiopathologique
 2. Variabilité d'origine génétique
 3. Induction et inhibition des enzymes du métabolisme

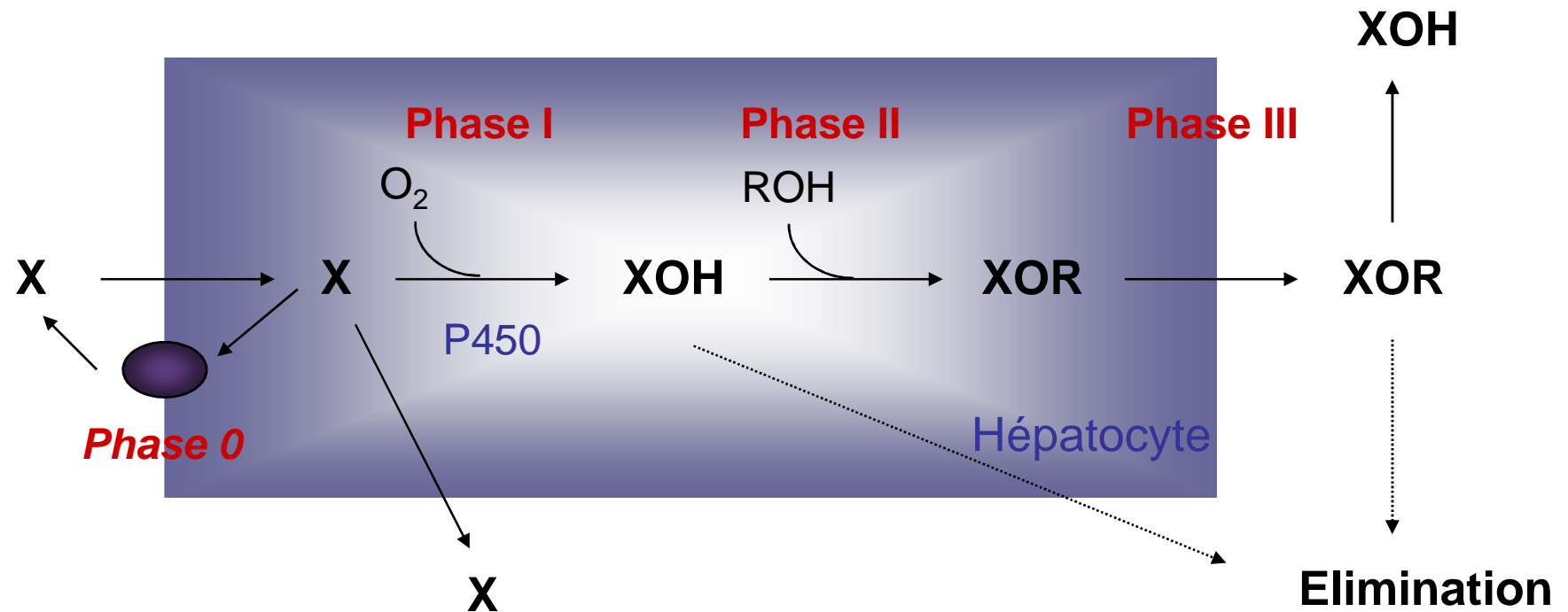
2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

Métabolisme des xénobiotiques : définition



2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

Métabolisme des xénobiotiques



Phase I : fonctionnalisation

Phase II : conjugaison (+ hydrophile)

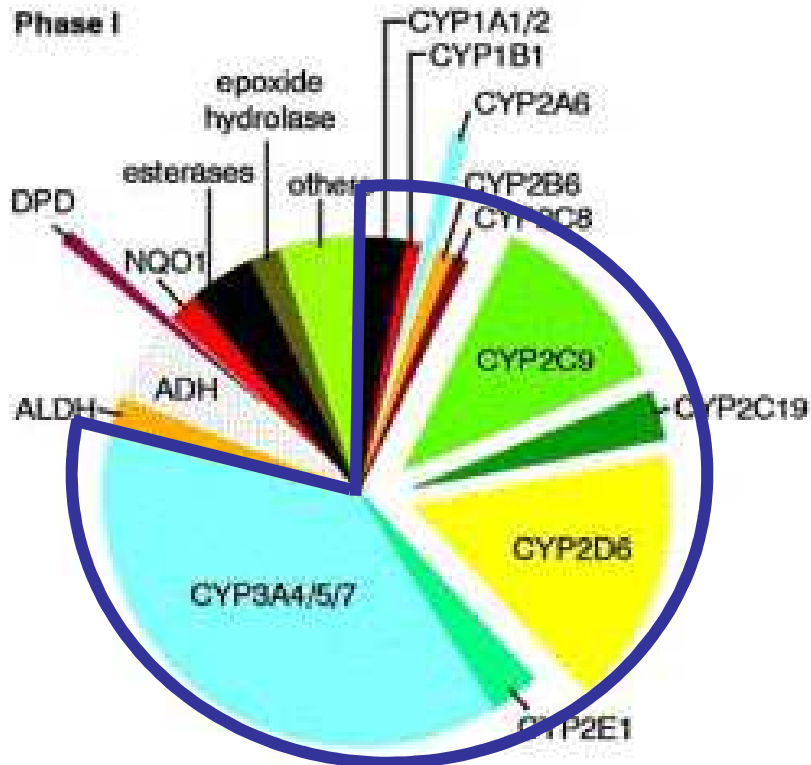
Phase III : expulsion des conjugués

 Expulsion inchangée (ABC B1)

Métabolisme des xénobiotiques

Réactions de phase I : fonctionnalisation

But : introduction d'un groupement chimique (-OH, -NH₂, -COOH) rendant le substrat **plus polaire**



• Oxydations

- ✓ cytochromes P450
- ✓ alcool déshydrogénases
- ✓ aldéhydes déshydrogénases

• Hydrolyses

- ✓ carboxyestérases
- ✓ peptidases
- ✓ époxydes hydrolases

• Réductions

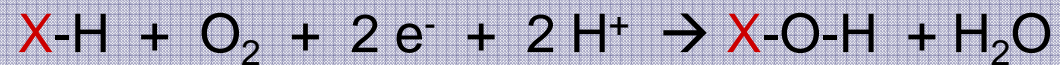
- ✓ NAD(P)H-quinone oxydoréductases
- ✓ cytochromes P450
- ✓ carbonylréductases

Essentiellement via les cytochromes P450

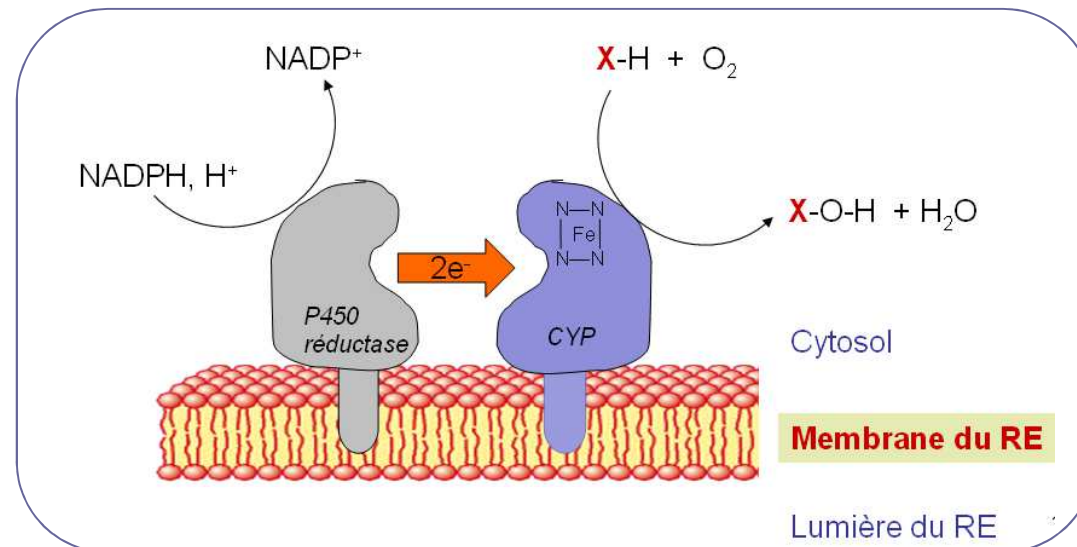
Métabolisme des xénobiotiques

Enzymes de Phase I : Cytochromes P450

- **Hémoprotéines** situées soit dans la membrane externe du **réticulum endoplasmique**, soit dans la membrane interne ou externe des **mitochondries**
- **Réactions** : **mono-oxygénation** (++) , isomérisation, déshydratation, réduction



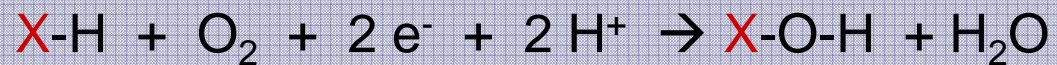
NADPH et NADPH CYP réductase



Métabolisme des xénobiotiques

Enzymes de Phase I : Cytochromes P450

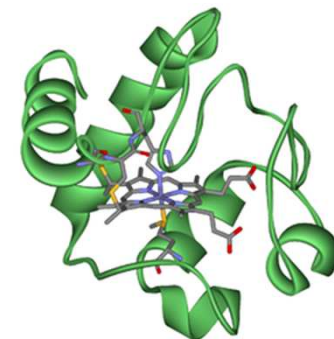
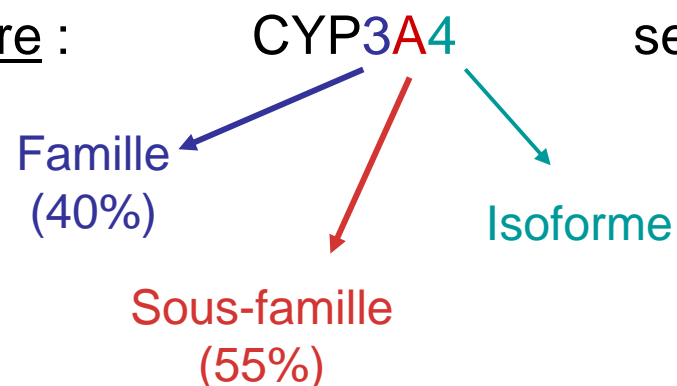
- **Hémoprotéines** situées soit dans la membrane externe du **réticulum endoplasmique**, soit dans la membrane interne ou externe des **mitochondries**
- **Réactions** : **mono-oxygénation** (++) , isomérisation, déshydratation, réduction



NADPH et NADPH CYP réductase

- **57 CYP différents** chez l'Homme répartis en 18 familles et 43 sous-familles

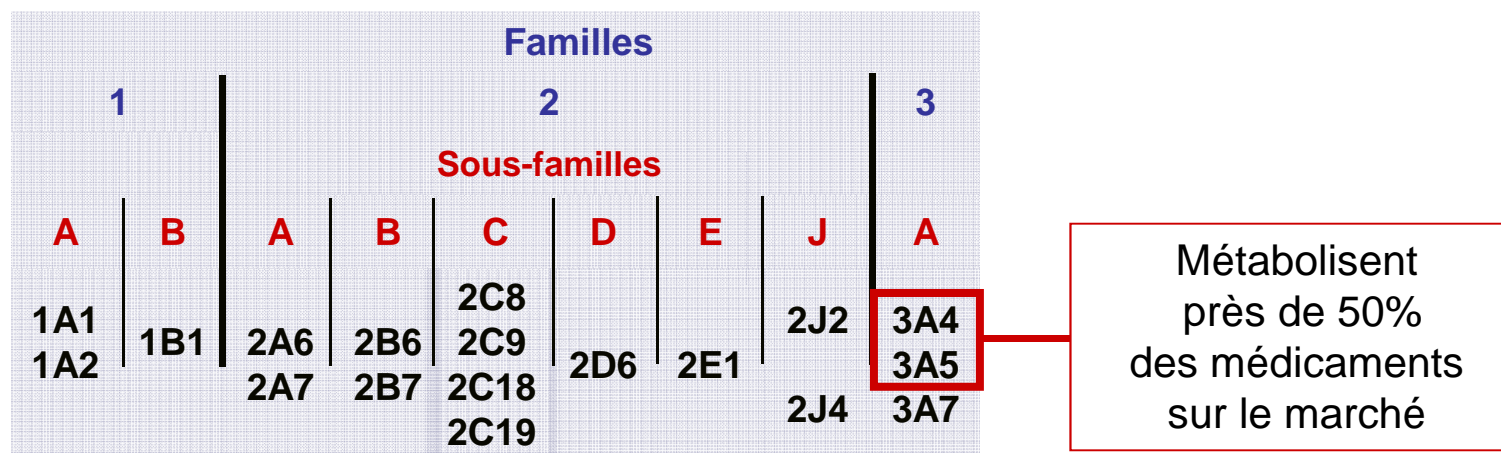
• Nomenclature :



Métabolisme des xénobiotiques

Enzymes de Phase I : Cytochromes P450

- **Biosynthèse et Métabolisme de substances *endogènes*** : cholestérol, biosynthèse des acides biliaires, synthèse et métabolisme des stéroïdes...
- **Métabolisme de substances *exogènes*** :
 - ✓ 23/57 CYP impliqués le métabolisme des xénobiotiques (famille 1, 2, 3)
 - ✓ plus de 90% du métabolisme des médicaments passent par l'activité des CYP



- **Spécificité de substrat relative et chevauchante**
 - ✓ un CYP peut transformer des substrats de taille et de polarité différentes
 - ✓ un même substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP

Métabolisme des xénobiotiques

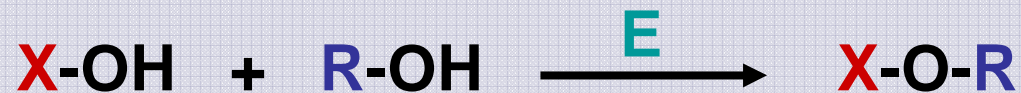
Réactions de phase II : conjugaison

- Les réactions de phase II ne font pas toujours suite aux réactions de phase I
- Ces enzymes ont également de nombreux substrats physiologiques

But :

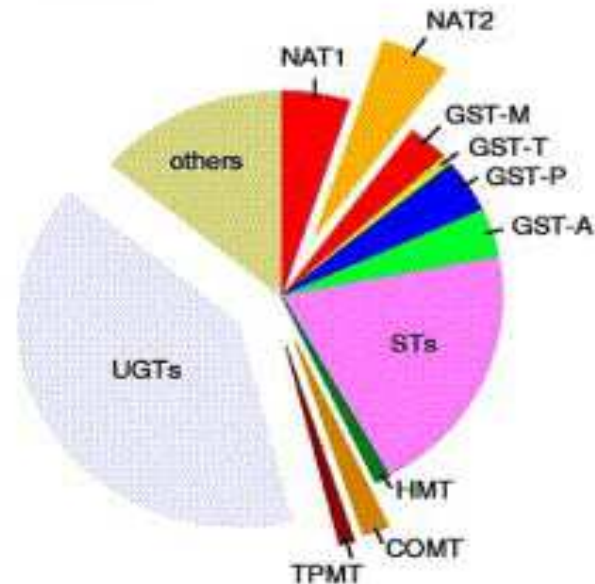
- neutraliser un groupement réactif (thiol, amine, aldéhyde)
- rendre le xénobiotique **plus hydrophile**

Ces **enzymes** transfèrent un **groupement polaire (R)** d'origine endogène sur un **groupement fonctionnel (OH)** du **xénobiotique** ou de son **métabolite (X)**.



Métabolisme des xénobiotiques

Réactions de phase II : conjugaison



- Ac glucuronique → acide uridine 5'-diphospho-glucuronique → Glucuronyltransférase (UGT)
- Glutathion → Glutathion-S-transférase (GST)
- Acétyl → CoA → N-acétyltransférase (NAT)
- Méthyl → S-adénosylméthionine (SAM) → Méthyltransférase (MT)
- Sulfate → P-adénosine phosphosulphate (PAPS) → Sulfotransférase (ST)

! Enzymes saturables !

Métabolisme des xénobiotiques

Réactions de phase II : conjugaison

Glucuroconjugaison :

- La plus fréquente des réactions de phase II
- Acide glucuronique : dérivé du glucose
- Métabolisme de composés endogènes (bilirubine) et exogène (paracétamol, morphine...)

Sulfoconjugaison :

- Transfert d'ion sulfate
- Coenzyme : phosphoédénosine phosphate (PAPS)
- Métabolisme des acides biliaires et des androgènes surrénaliens

Méthylation :

- Transfert d'un radical méthyl-
- Coenzyme : S-adénosylméthionine (SAM)
- Métabolisme des catécholamines (COMT), de la nicotine...

Métabolisme des xénobiotiques

Réactions de phase III : transport

But : transporter la molécule exogène ou endogène **hydrophile** à travers la membrane cellulaire

→ Mécanismes d'efflux ou d'influx via les transporteurs

Transporteurs ABC
ATP-Binding Cassette

ATP dépendant

Apport E par ATP

49 identifiés chez
l'Homme
~ 30 transporteurs de
xénobiotiques

Transporteurs SLC
SoLute Carrier

ATP-indépendant

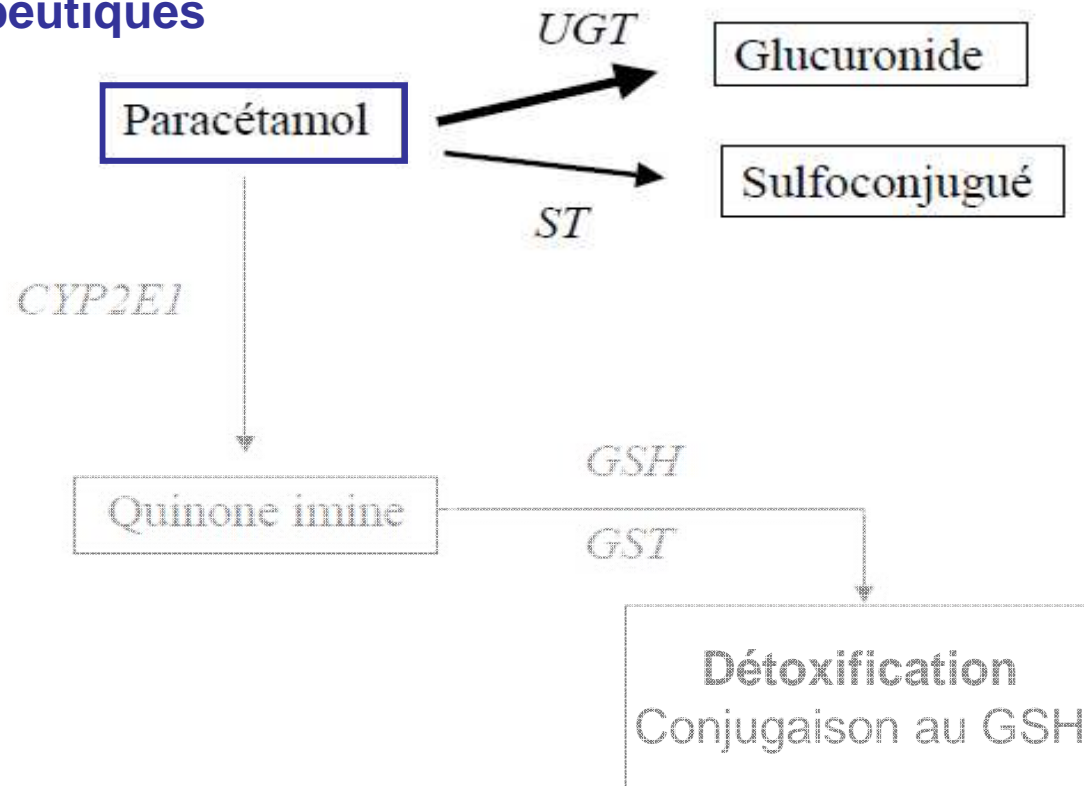
Apport E par co-transport
ou transport antiport

319 identifiés chez
l'Homme
9 transporteurs de
xénobiotiques

Métabolisme des xénobiotiques

Exemple : paracétamol

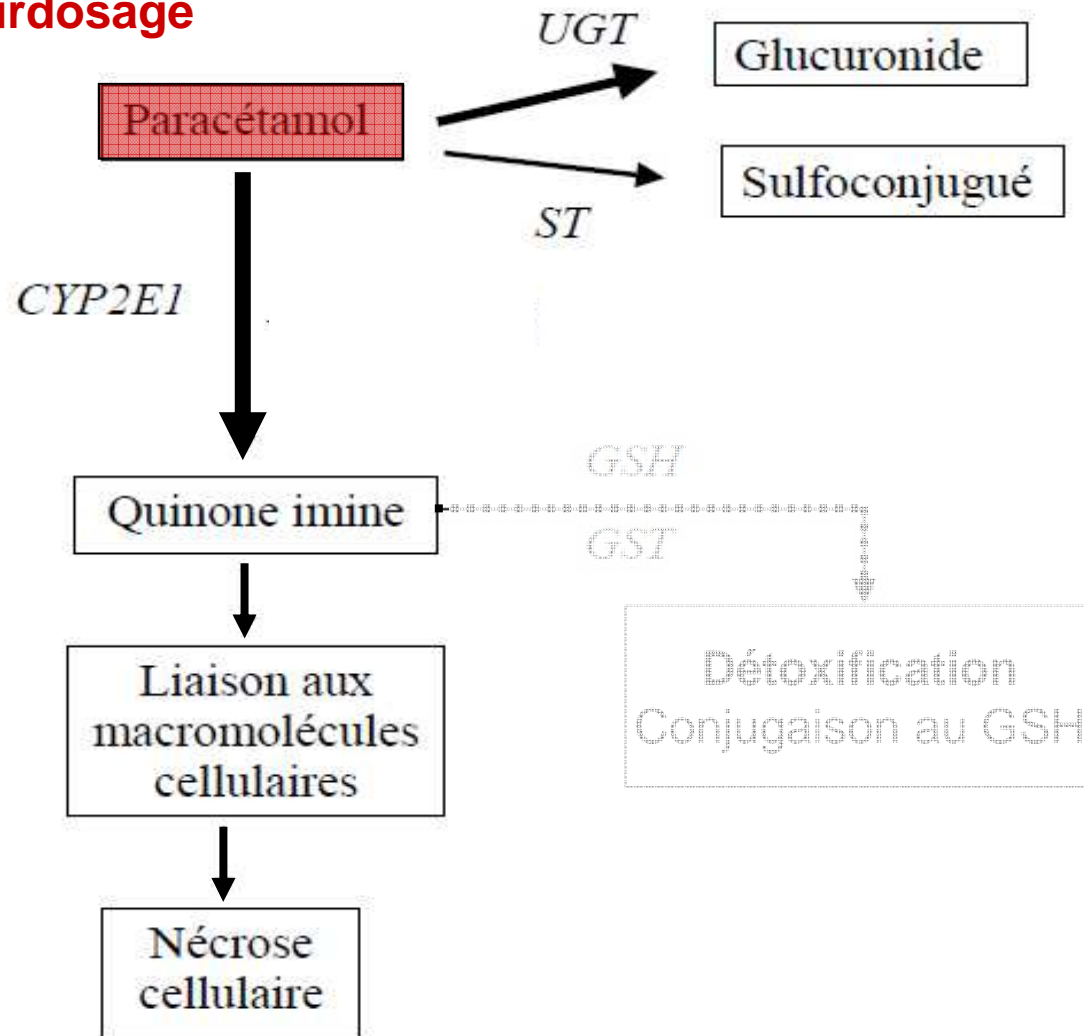
Doses thérapeutiques



Métabolisme des xénobiotiques

Exemple : paracétamol

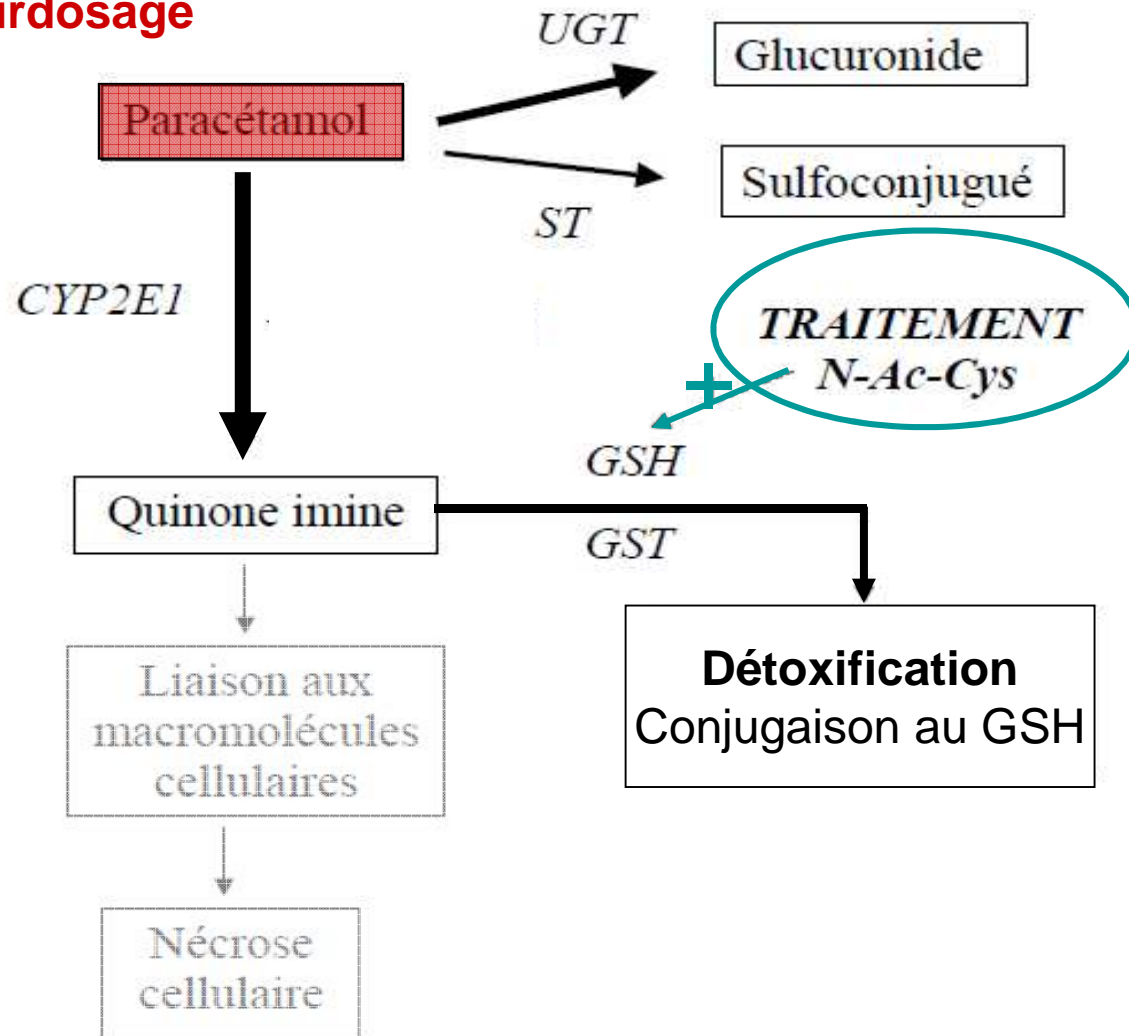
Surdosage



Métabolisme des xénobiotiques

Exemple : paracétamol

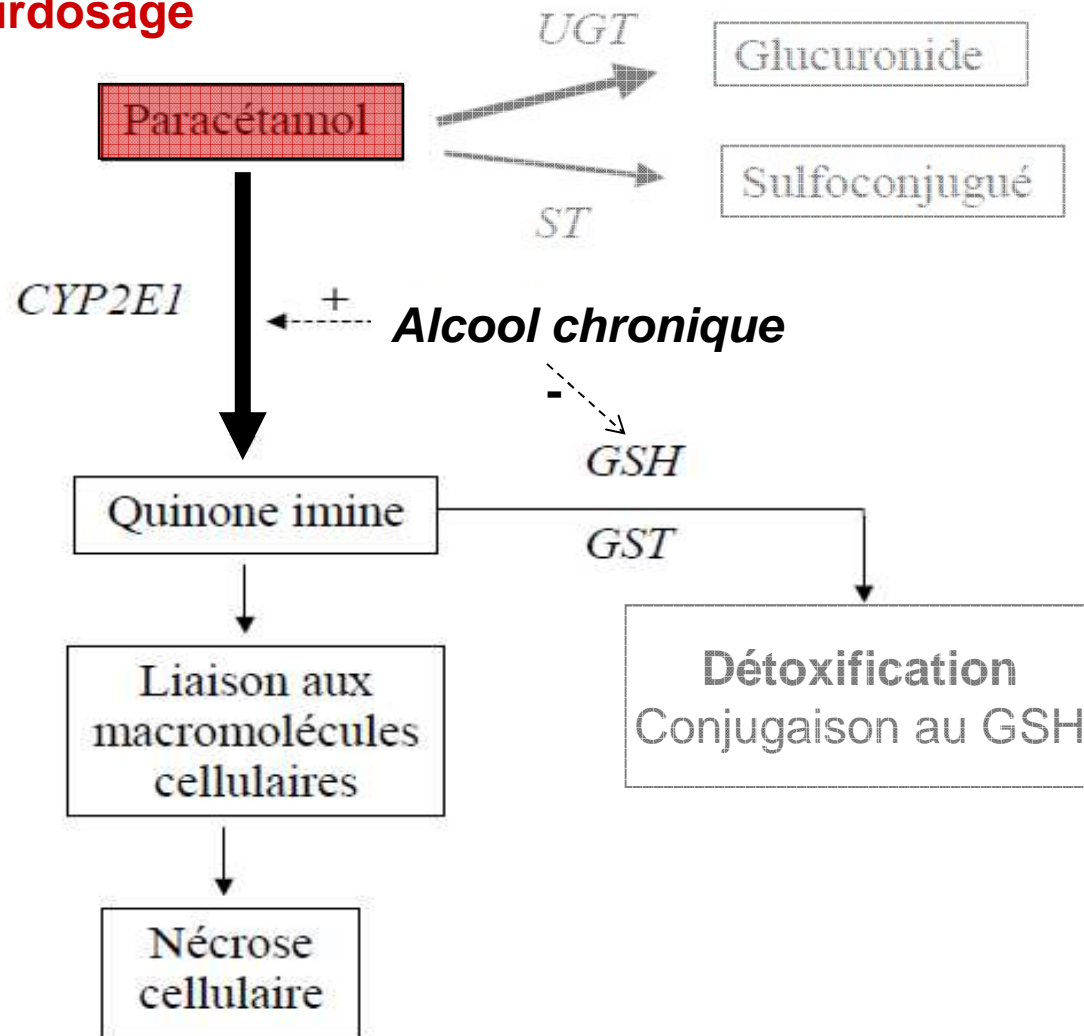
Surdosage



Métabolisme des xénobiotiques

Exemple : paracétamol

Surdosage

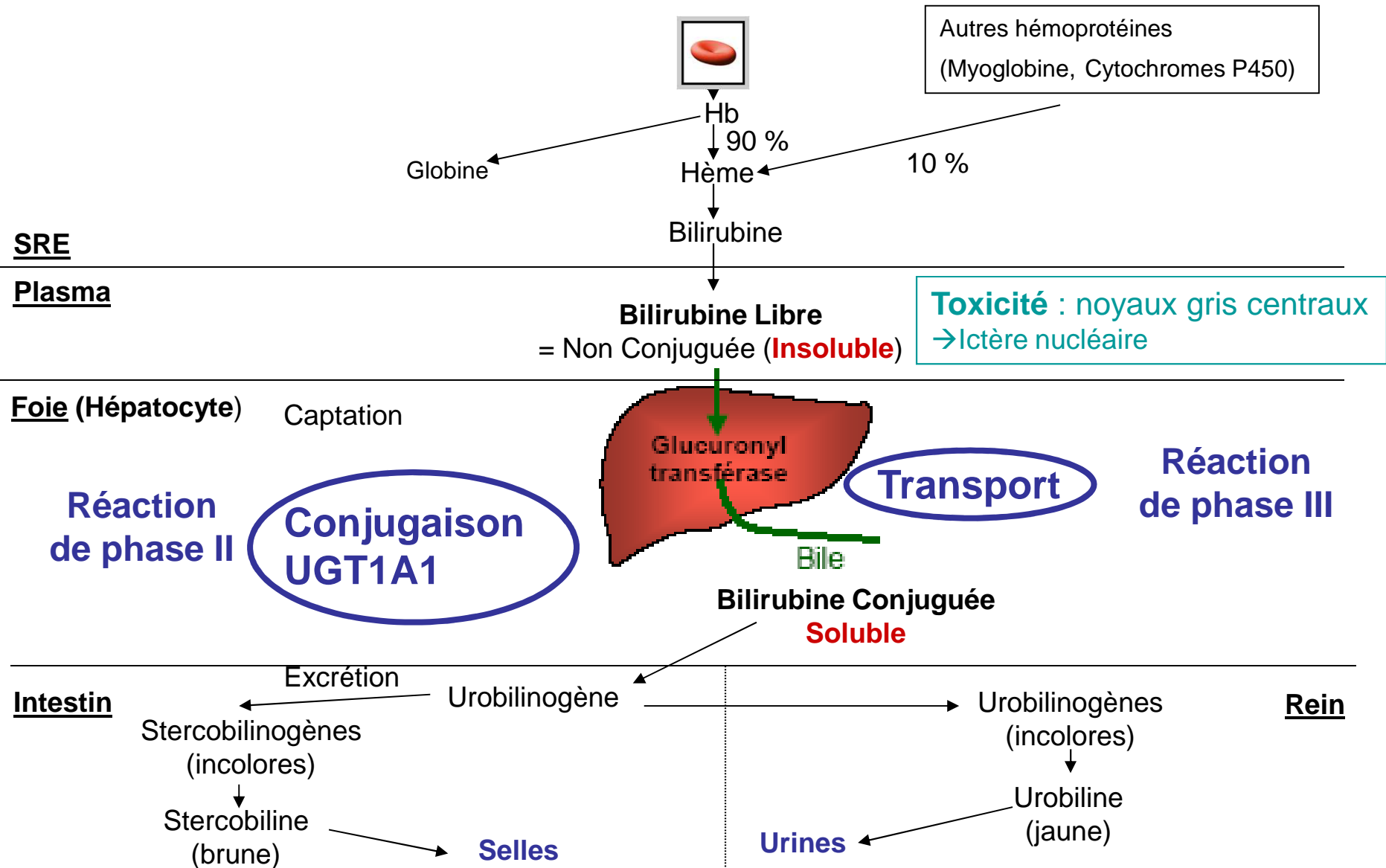


Plan du cours : Foie et détoxification

1. Rappels sur les fonctions hépatiques
2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes
 1. Métabolisme des xénobiotiques
 2. Métabolisme de toxiques endogènes
3. Facteurs de variabilité du métabolisme
 1. Variabilité physiopathologique
 2. Variabilité d'origine génétique
 3. Induction et inhibition des enzymes du métabolisme

2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

Métabolisme des toxiques endogènes : bilirubine



2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

Métabolisme des toxiques endogènes : bilirubine

Ictère néonatal :

- Coloration jaune des muqueuses
- Augmentation de la bilirubinémie >20-40 $\mu\text{mol/l}$
- Ictère à bilirubine non conjuguée
- Immaturité enzymatique
- Traitement par photothérapie pour isomérisation de la bilirubine

Syndrome de Gilbert:

- Affection bénigne et fréquente : 3-8 % de la population
- Déficit partiel en glucuronyl transférase
- Hyperbilirubinémie à bilirubine non conjuguée
- Polymorphisme dans le promoteur du gène (TATA box)
- Ictère inconstant et variable

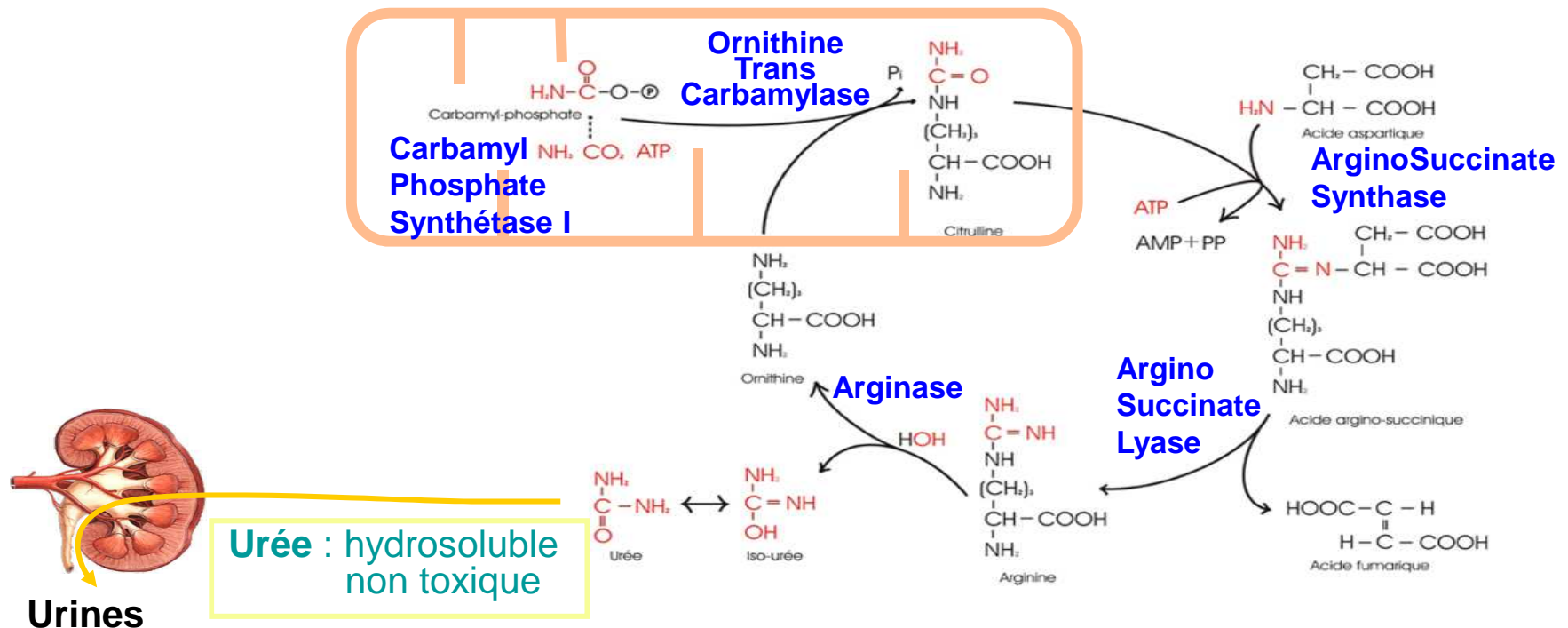
Maladie de Crigler-Najjar:

- Très rare (1/10⁶ naissances), 2 types
- Déficit total en glucuronyl transférase (mutations régions codantes)
- HBNC précoce et sévère nécessitant exsanguinotransfusion
- Traitement par phénobarbital pour type II
- Possibilité de transplantation d'hépatocytes, thérapie génique?

2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

Métabolisme des toxiques endogènes : ammoniacque

- NH_3 : principal produit d'élimination du métabolisme azoté (dégradation des protéines et des AA) mais **neurotoxique** → Détoxification du NH_3 en **urée** par **Uréogénèse** (**Cycle de l'urée** ou cycle de l'ornithine)
- L'uréogénèse est une **voie métabolique exclusivement hépatique**, dont les enzymes se répartissent entre la matrice mitochondriale, le cytoplasme et les membranes du réticulum endoplasmique.



2. Métabolisme des toxiques exogènes et endogènes

Métabolisme des toxiques endogènes : ammoniacque

M, 17 heures

Hypotonique, vomissements, coma, insuffisance hépatocellulaire

Déficit en OTC

Date	05/09/2016	05/09/2016	05/09/2016	06/09/2016	06/09/2016	06/09/2016	07/09/2016	07/09/2016	07/09/2016	07/09/2016
Heure	12h29	17h59	23h28	5h12	11h51	13h39	1h27	9h08	15h20	20h34
Ammoniémie ($\mu\text{mol/l}$)	2221	2223	1648	1555	1476	1221	475	276	136	101

Date	08/09/2016	08/09/2016	08/09/2016	10/09/2016	11/09/2017	14/09/2017	15/09/2017	
Heure	3h49	10h43	16h09					
Ammoniémie ($\mu\text{mol/l}$)		90	130	215	128	64	167	320

Plan du cours : Foie et détoxification

1. Rappels sur les fonctions hépatiques
2. Métabolisme des substances exogènes et endogènes
 1. Métabolisme des xénobiotiques
 2. Métabolisme de substances endogènes
3. Facteurs de variabilité du métabolisme
 1. Variabilité physiopathologique
 2. Variabilité d'origine génétique
 3. Induction et inhibition des enzymes du métabolisme

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

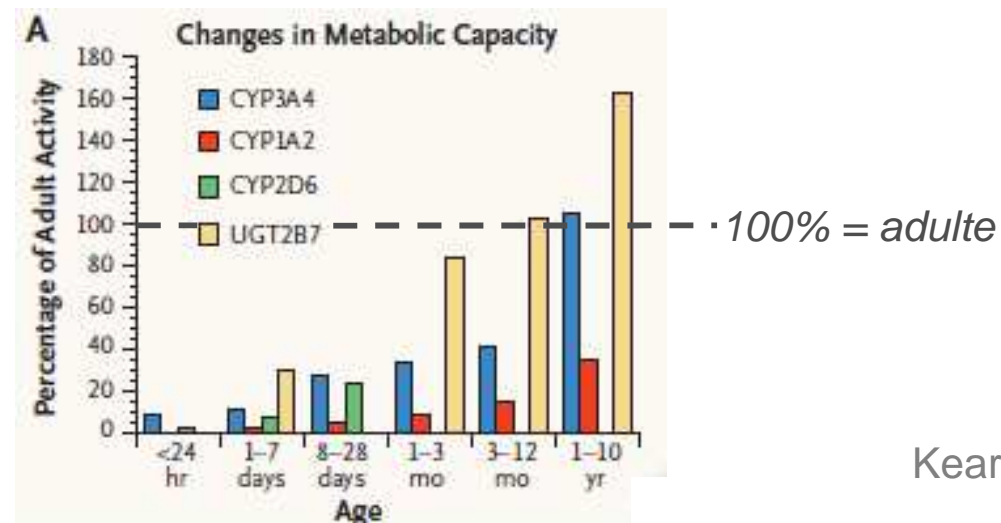
Variabilité physiopathologique

- **Sexe** : pas de différence de métabolisme entre homme et femme

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité physiopathologique

- Sexe
- Age
 - ✓ Nouveau-né :
 - immaturité des enzymes de phase I et II
 - activité CYP < adulte
 - isoformes différents (CYP3A7) de ceux de l'adulte
 - ✓ Jeune enfant :
 - activité enzymatique > adulte



Kearns, NEJM 2003

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité physiopathologique

- Sexe
- Age
 - ✓ Nouveau-né :
 - immaturité des enzymes de phase I et II
 - activité CYP < adulte
 - isoformes différents (CYP3A7) de ceux de l'adulte
 - ✓ Jeune enfant :
 - activité enzymatique > adulte
 - ✓ Sujet âgé :
 - diminution des voies métaboliques : diminution de l'activité des CYP et des méthyltransférases
 - diminution de l'induction

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité physiopathologique

- Sexe
- Age
- Répartition tissulaire
 - ✓ Expression ubiquitaire des enzymes du métabolisme mais en quantités différentes (foie +++)
 - ✓ Répartition cellulaire très hétérogène dans un tissu

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité physiopathologique

- Sexe
- Age
- Répartition tissulaire
- Pathologies
 - ✓ Insuffisance hépatique
 - ✓ Insuffisance rénale

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Autres facteurs physiologique et physiopathologiques de variabilité

- Taille, poids, sexe
- Grossesse
- Insuffisance cardiaque
- État nutritionnel
- Alcoolisme
- Environnement

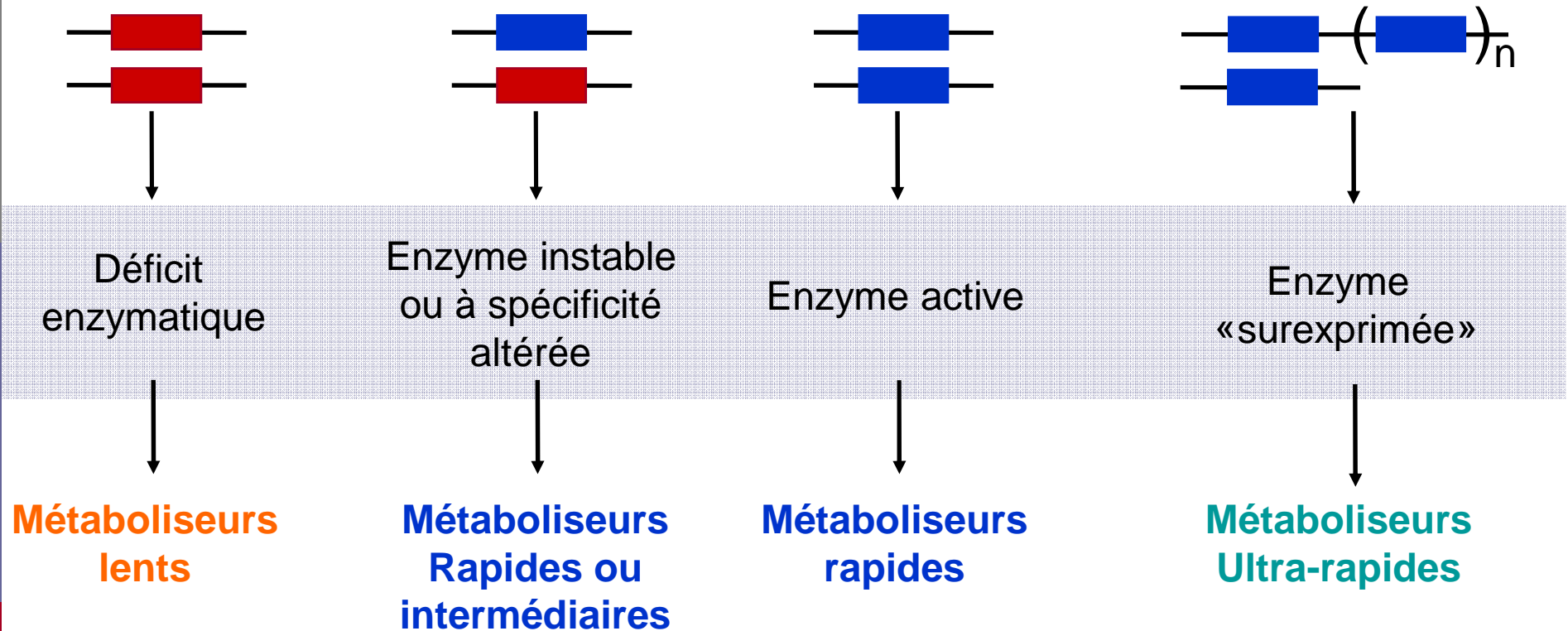


Plan du cours : Foie et détoxification

1. Rappels sur les fonctions hépatiques
2. Métabolisme des substances exogènes et endogènes
 1. Métabolisme des xénobiotiques
 2. Métabolisme de substances endogènes
3. Facteurs de variabilité du métabolisme
 1. Variabilité physiopathologique
 2. Variabilité d'origine génétique
 3. Induction et inhibition des enzymes du métabolisme

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité d'origine génétique



Gène muté (délétion, mutation inactivatrice)



Gène sauvage (non muté)



Amplification du gène sauvage

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité d'origine génétique

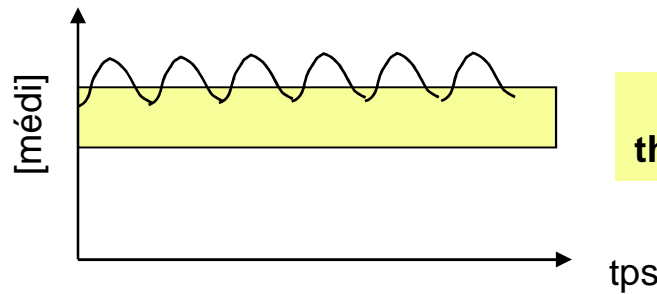


Phénotype

Effet sur [médicament]

Conséquence clinique

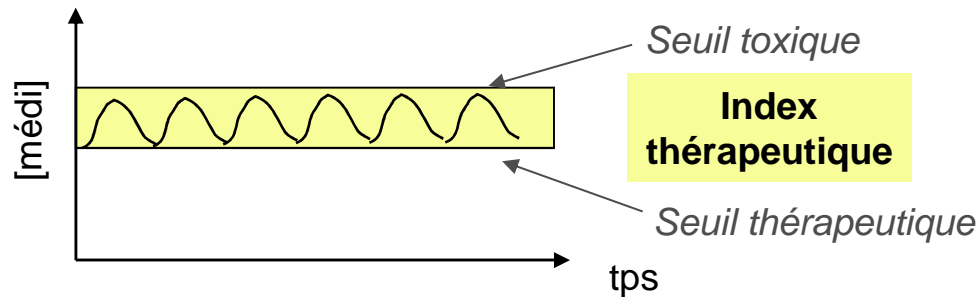
métaboliseur lent



Index thérapeutique

• toxicité

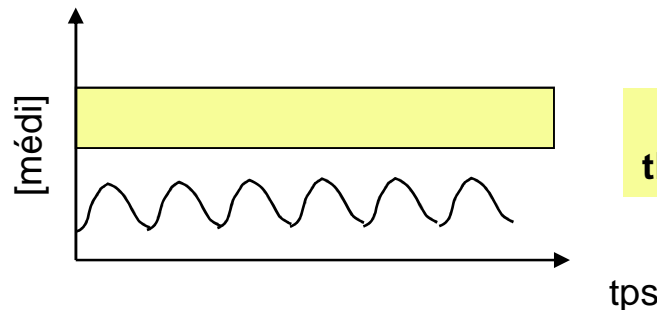
métaboliseur rapide



Index thérapeutique

• efficacité thérapeutique

métaboliseur Ultra-rapide

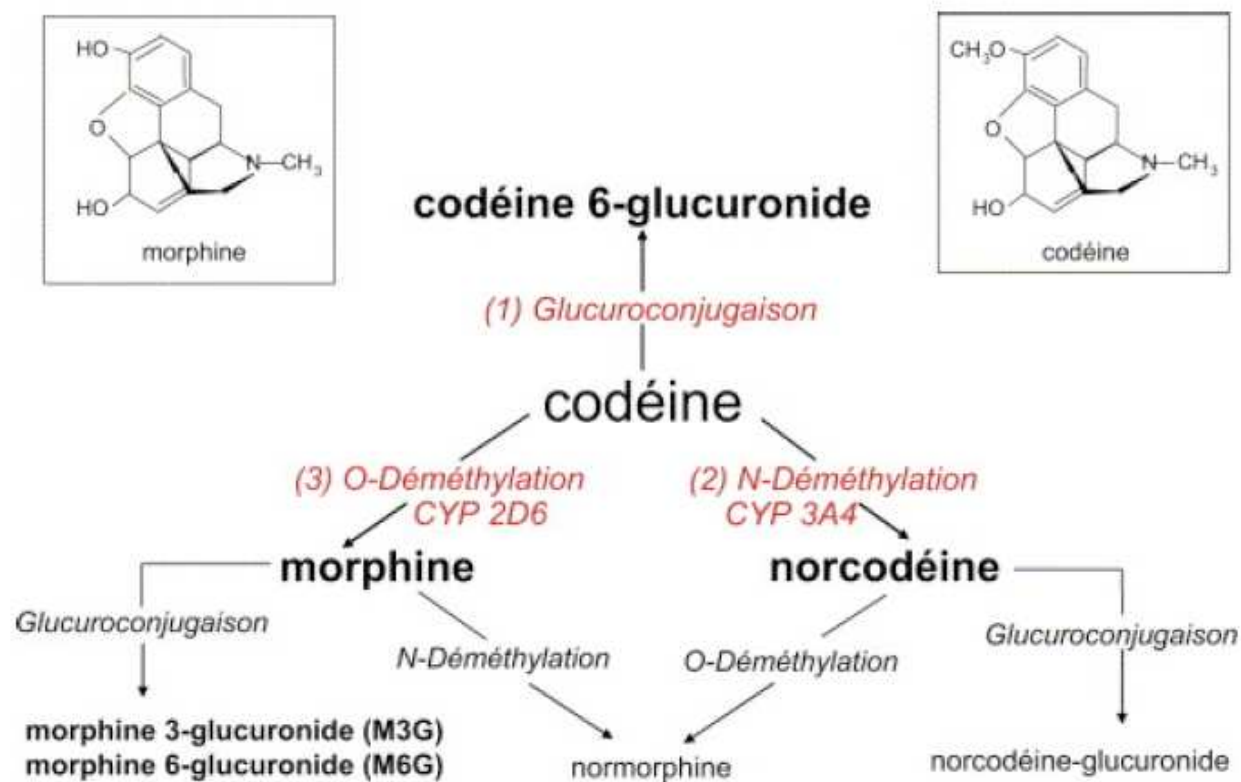


Index thérapeutique

• inefficacité thérapeutique

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité d'origine génétique : Exemple : activité du CYP2D6

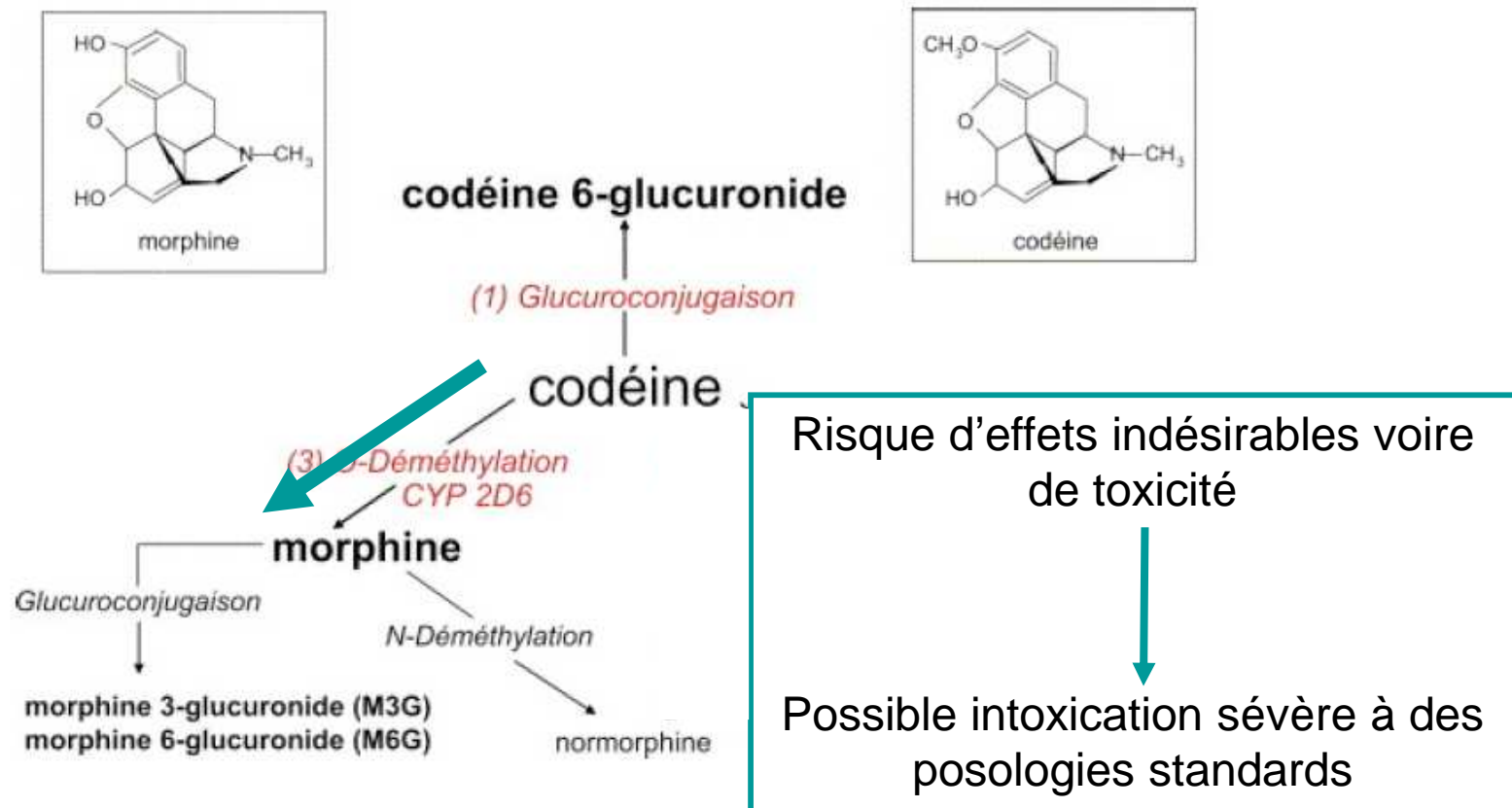


3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité d'origine génétique : Exemple : activité du CYP2D6

Variants génétiques des gènes codant les CYP → modification de l'activité enzymatique

- augmentation de l'activité du CYP : **métaboliseur ultra-rapide**

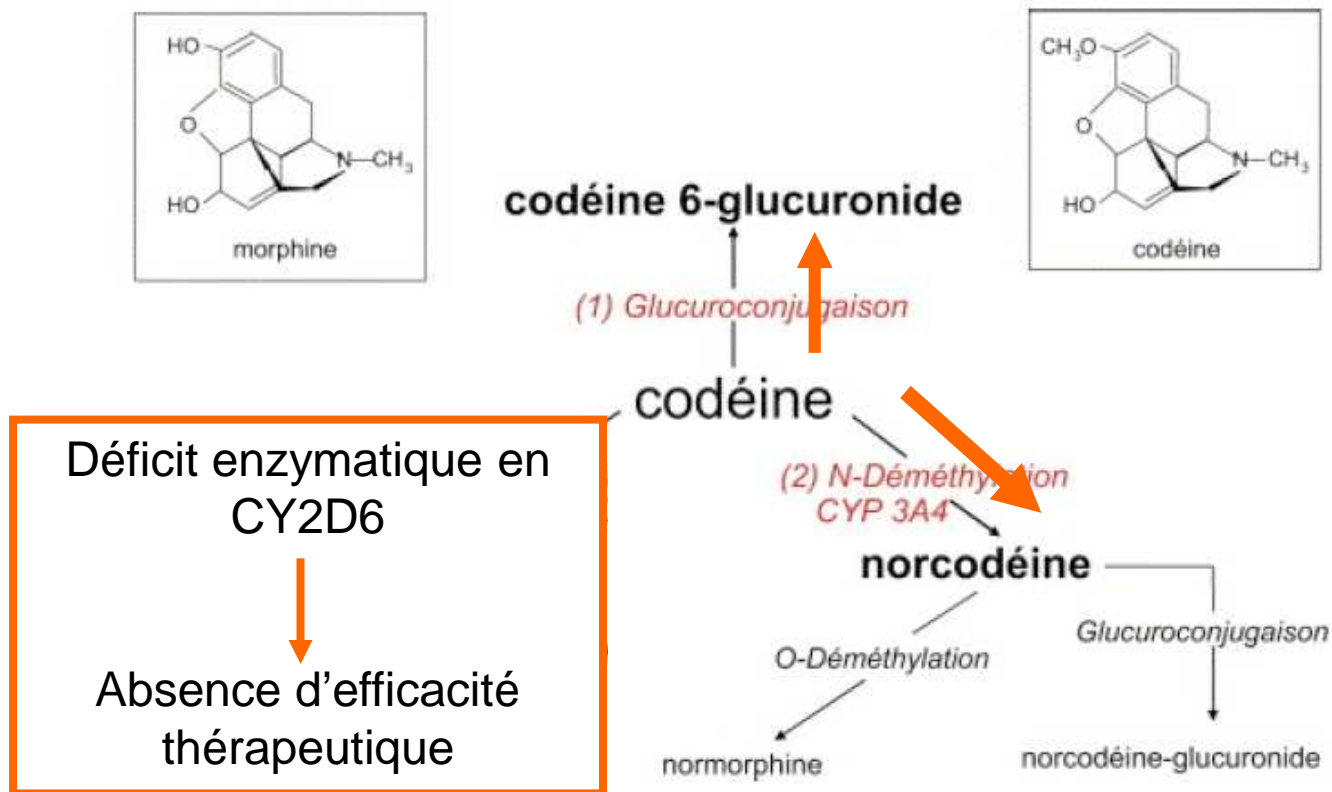


3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Variabilité d'origine génétique : Exemple : activité du CYP2D6

Variants génétiques des gènes codant les CYP → modification de l'activité enzymatique

- ▀ diminution de l'activité du CYP : **métaboliseur lent**



Plan du cours : Foie et détoxification

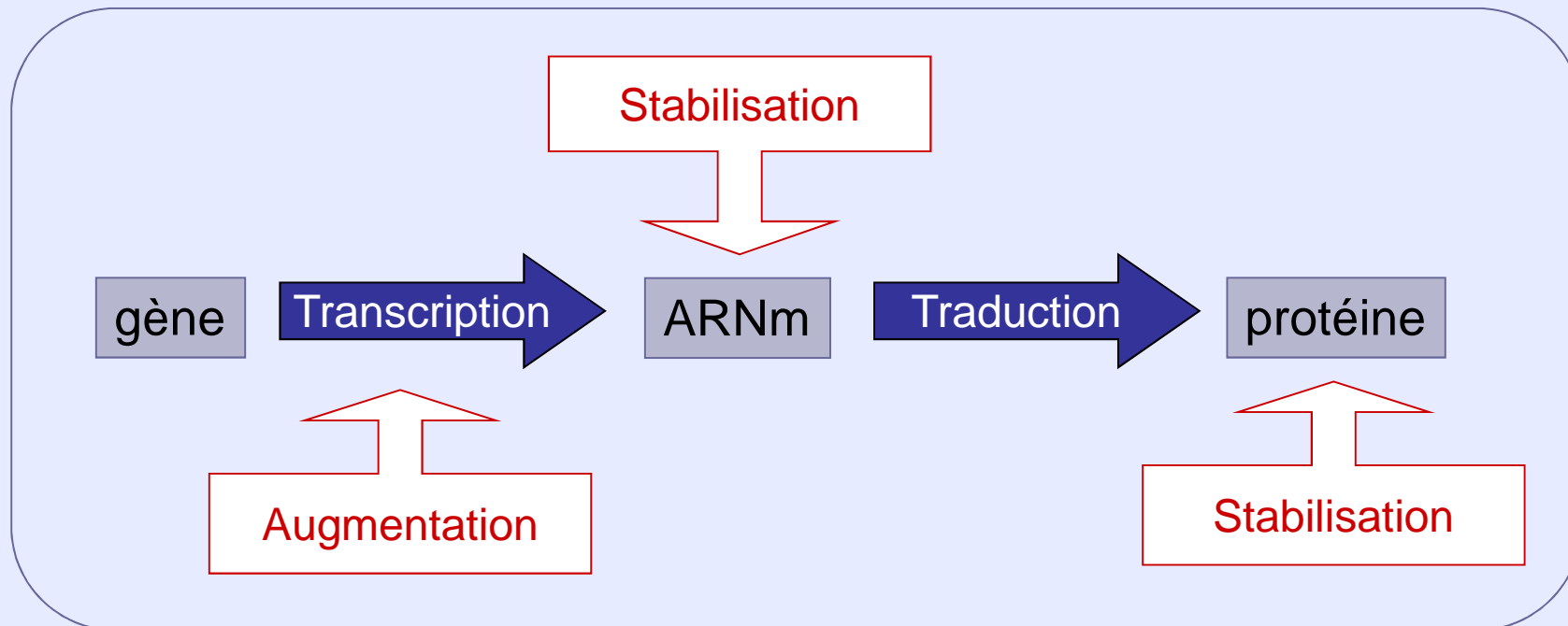
1. Rappels sur les fonctions hépatiques
2. Métabolisme des substances exogènes et endogènes
 1. Métabolisme des xénobiotiques
 2. Métabolisme de substances endogènes
3. Facteurs de variabilité du métabolisme
 1. Variabilité physiopathologique
 2. Variabilité d'origine génétique
 3. Induction et inhibition des enzymes du métabolisme

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Induction des enzymes du métabolisme

Induction : *augmentation de l'activité catalytique de l'enzyme par des molécules endogènes ou exogènes*

❖ Mécanisme d'action de l'induction



- effet inducteur peu spécifique

Exemples : rifampicine, phénobarbital, millepertuis...

3. Facteurs de variabilité du métabolisme

Inhibition des enzymes du métabolisme

Inhibition : *diminution de l'activité catalytique de l'enzyme par des molécules endogènes et exogènes*

- inhibition
 - réversible : compétitive ou non compétitive
 - irréversible
- spécifique d'une isoforme ou d'une sous-famille de CYP ou non spécifique
- drogue active : augmentation de l'effet thérapeutique / effets secondaires (toxicité)
- prodrogue : diminution de l'effet thérapeutique

Exemples : antifongiques azolés, macrolides, jus de pamplemousse

Foie et détoxification

Caroline Moreau

Centre Hospitalier et Universitaire de Rennes

Université Rennes 1