

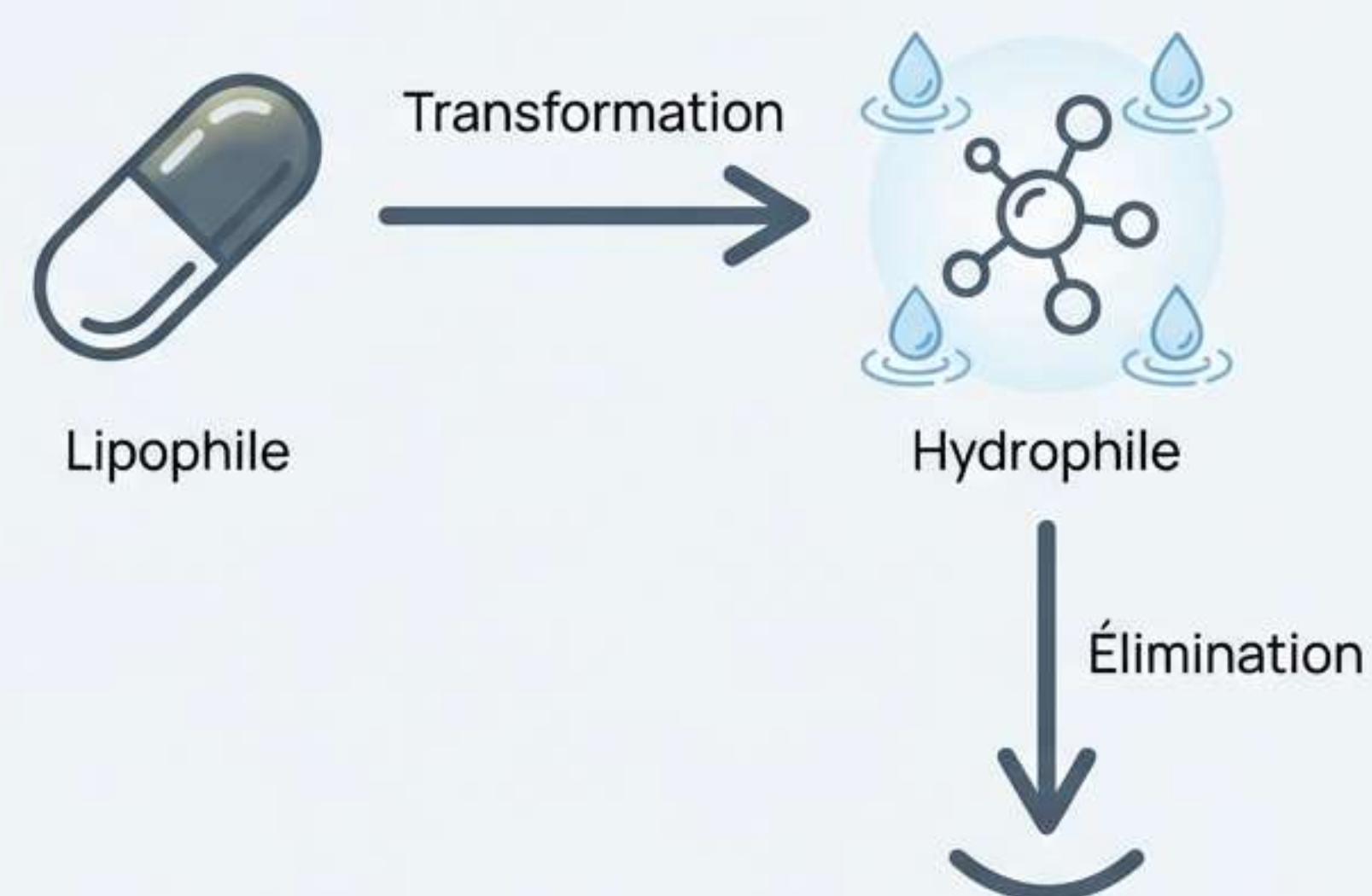
# **Le Métabolisme des Médicaments**

Le Devenir des Principes Actifs dans l'Organisme

Pharmacologie – Médecine Dentaire | 2025-2026

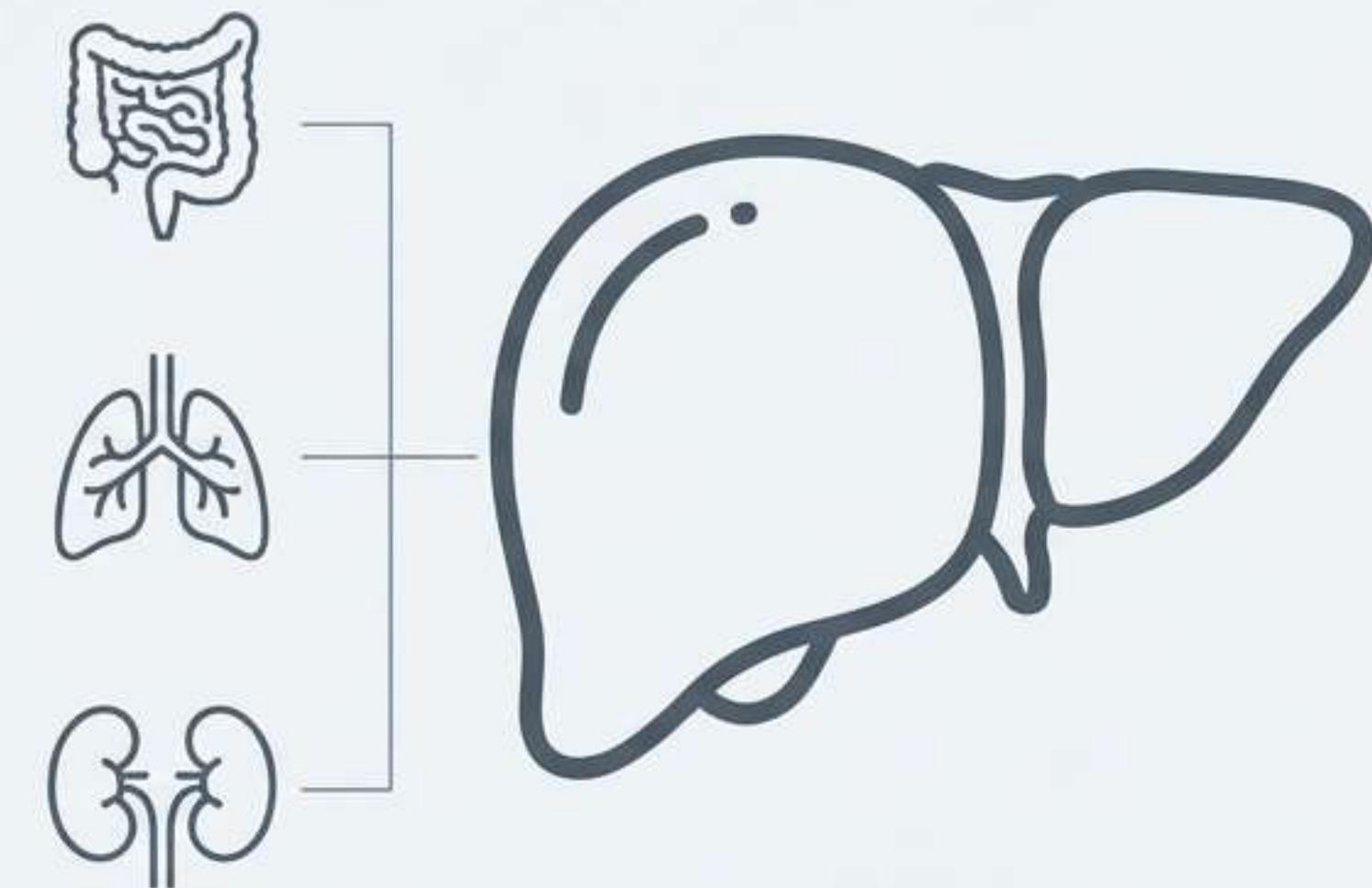
# Introduction : La Mission du Métabolisme

- **Définition :** L'ensemble des modifications chimiques que subit le médicament dans l'organisme pour donner naissance à un ou plusieurs composés appelés métabolites. (Q1)
- **Objectif principal :** Augmenter le caractère hydrophile du médicament pour faciliter son élimination par les voies aqueuses (urine, bile). C'est un processus qui précède l'élimination de la plupart des principes actifs.
- **Intérêt :** Diminution du caractère lipophile et augmentation du caractère hydrophile pour obtenir des molécules plus faciles à éliminer.



# Le Siège du Métabolisme : L'Usine de Transformation

- Organe Principal : Le Foie. Joue un rôle primordial en raison de sa riche vascularisation et de sa concentration en enzymes. (Q11)
- Autres Tissus : Le tube digestif, les poumons et les reins contribuent de façon moins importante.
- Localisation Cellulaire :
  - Réticulum endoplasmique (microsomes)
  - Mitochondries
  - Cytosol



# Les Conséquences : Quatre Destins Possibles

## 1. Inactivation

Molécule active → Métabolite inactif.

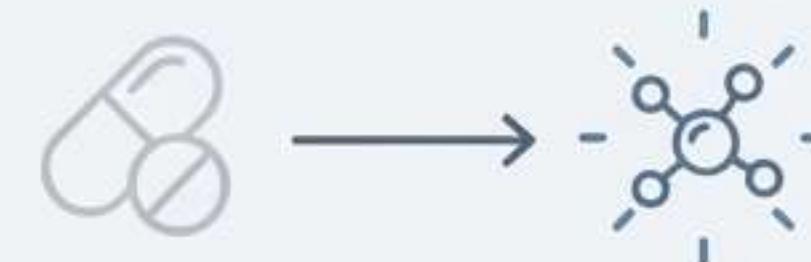
Exemple : Phénobarbital → Hydroxyphénobarbital



## 2. Activation (Prodrogue)

Substance initialement inactive → Métabolite actif. Une prodrogue est un composé nécessitant une biotransformation pour exercer son action. (Q3, Q8, Q9)

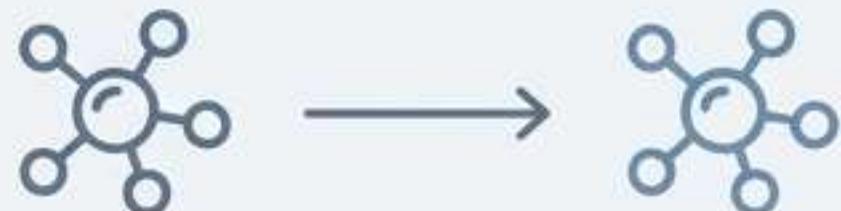
Exemple : Cyclophosphamide → 4-hydroxy-cyclophosphamide



## 3. Formation d'un métabolite actif

Molécule active → Métabolite également actif.

Exemple : Imipramine → Déméthylimipramine



## 4. Formation d'un métabolite toxique

Molécule active → Métabolite toxique.

Exemple : Paracétamol → N-acétyl p-benzoquinone imine (NAPQI)

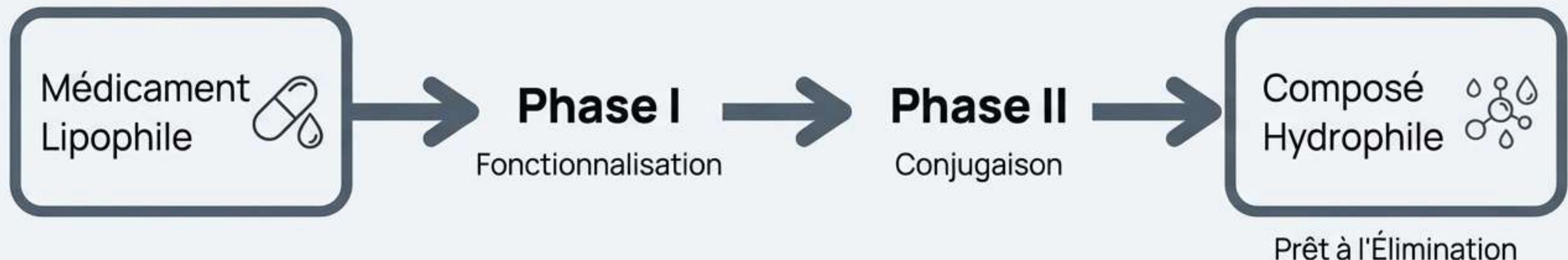


# Les Voies Métaboliques : La Ligne d'Assemblage

Les biotransformations hépatiques sont catalysées par des systèmes enzymatiques complexes localisés essentiellement au niveau du réticulum endoplasmique.

Le processus se déroule en deux phases successives : (Q13)

- **Phase I : Fonctionnalisation**
- **Phase II : Conjugaison**



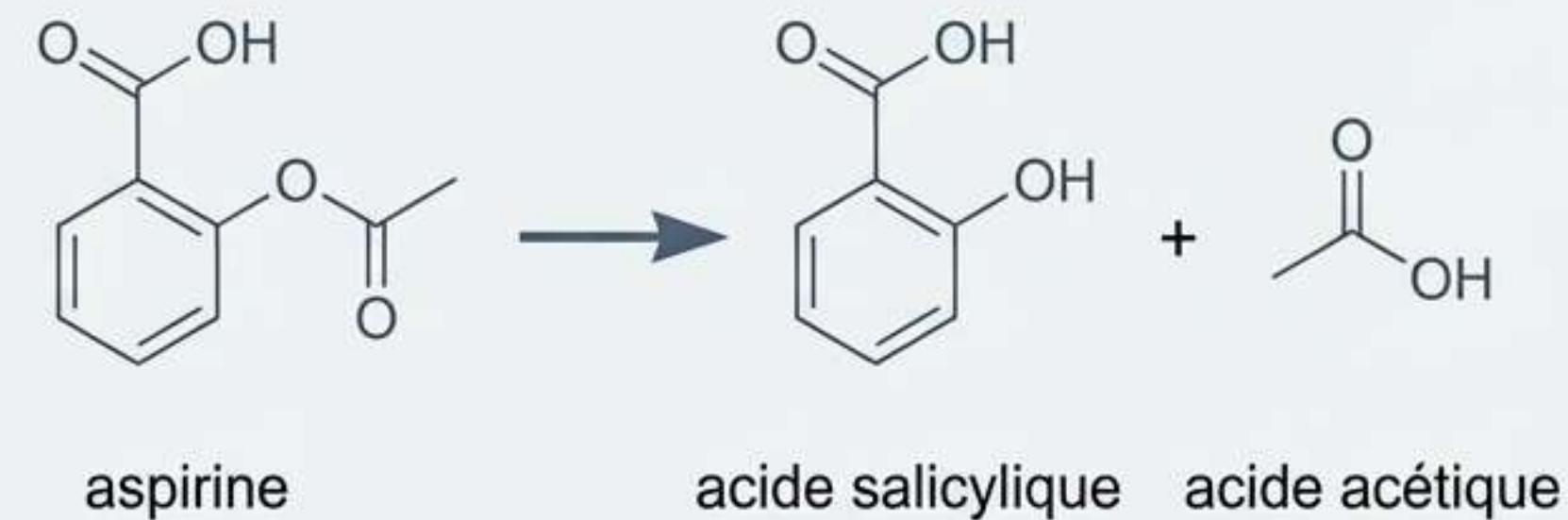
# Phase I : La Réaction de Fonctionnalisation

- **Objectif :** Créer ou démasquer des groupements fonctionnels polaires (-OH, -NH<sub>2</sub>, -SH) sur la molécule. C'est une réaction de fonctionnalisation. (Q7)

Ces groupements serviront de 'sites d'ancrage' pour les réactions de la phase II.

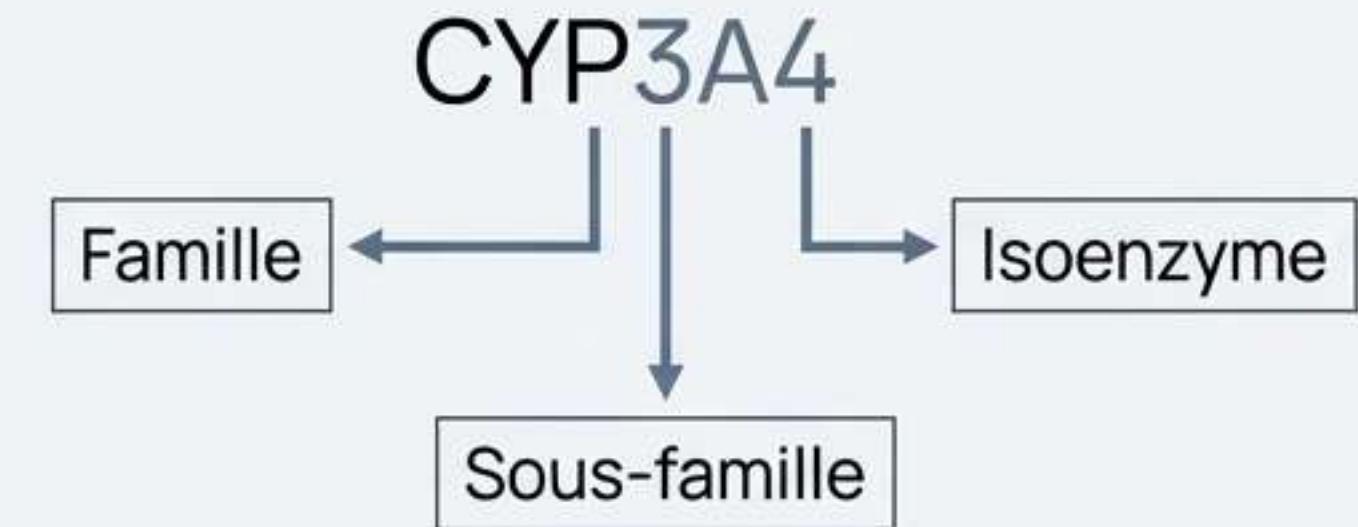
Trois types de réactions principaux :

1. **Oxydation** (la plus importante)
2. **Réduction** (moins fréquente, concerne les groupements cétoniques ou nitrés)
3. **Hydrolyse** (implique des estérases)



# Zoom sur l'Oxydation : Le Rôle Clé du Cytochrome P450

- L'oxydation est la réaction de phase I la plus fréquente et la plus importante.
- Elle est catalysée par une super-famille d'enzymes : les **mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP450)**.
- Ces enzymes transforment des médicaments lipophiles en métabolites plus hydrophiles. (Q2)
- **Nomenclature** : CYP3A4 (Famille 3, Sous-famille A, Isoenzyme 4) est une isoenzyme majeure impliquée dans le métabolisme de nombreux médicaments.



# Phase II : La Réaction de Conjugaison

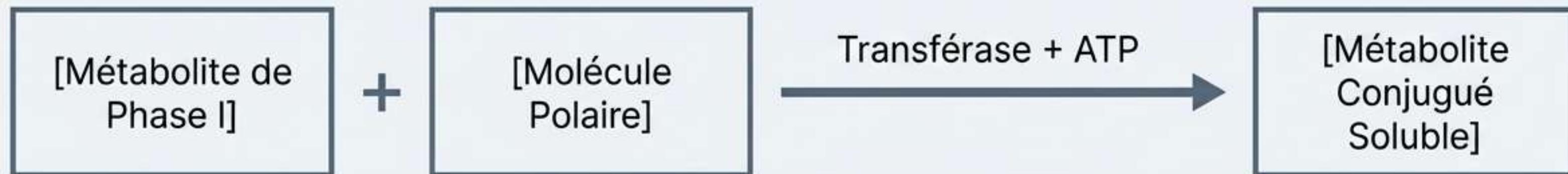
**Définition :** Rattachement (conjugaison) d'une molécule polaire endogène au métabolite issu de la phase I. (Q6)

Molécules endogènes utilisées :

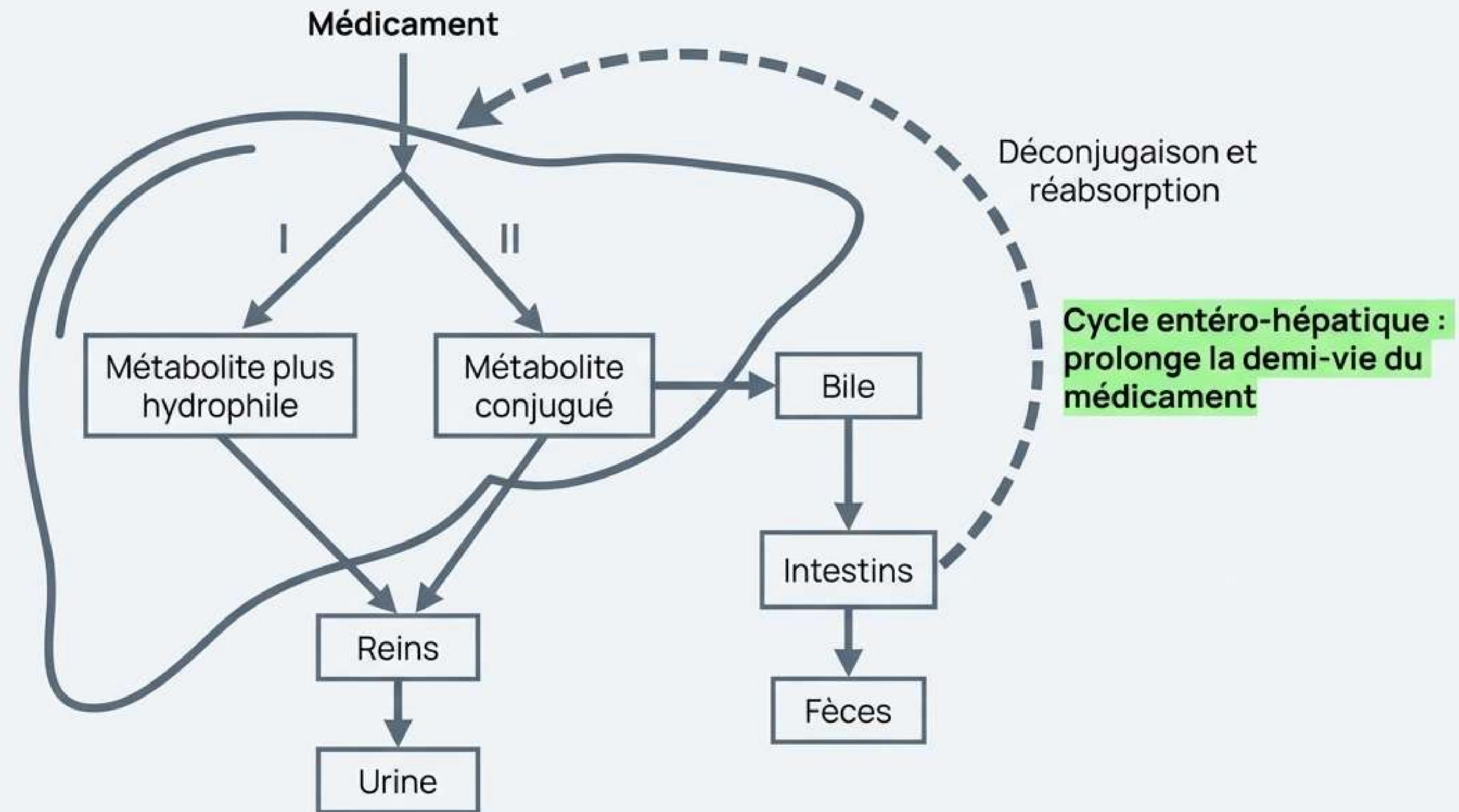
- Acide glucuronique (le plus courant)
- Sulfate, acides aminés...

Caractéristiques :

- Réactions catalysées par des **transférases**.
- Nécessitent un apport énergétique (**ATP**).
- Résultat : Métabolites généralement inactifs, très hydrosolubles et rapidement excrétés.



# Schéma Global et Cycle Entéro-Hépatique



# L'Effet de Premier Passage : Un Péage Métabolique

**Définition :** Perte de médicament par métabolisme avant son arrivée dans la circulation générale. Ce phénomène réduit la biodisponibilité.

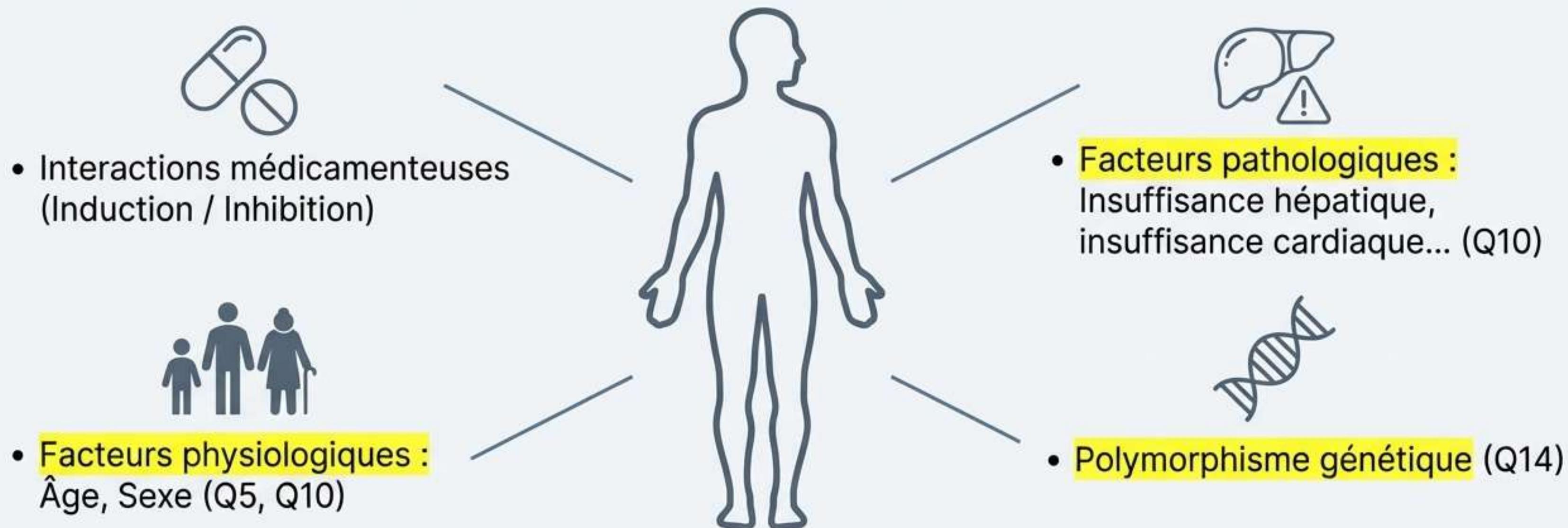
**Types de Premier Passage :** Intestinal, Hépatique, Pulmonaire.

Icône	Voie d'administration	Impact
	<b>**Orale**</b>	Intestinal, hépatique, pulmonaire.
	<b>**Rectale**</b>	Hépatique (partiel) et pulmonaire.
	<b>**IV, IM, SC**</b>	Pulmonaire.
	<b>**Locale, IA**</b>	Absence.

# Les Facteurs de Variation du Métabolisme

Le métabolisme n'est pas un processus constant. Il peut être influencé par de nombreux facteurs, menant à des réponses variables entre les individus.

## \*\*Principaux facteurs :



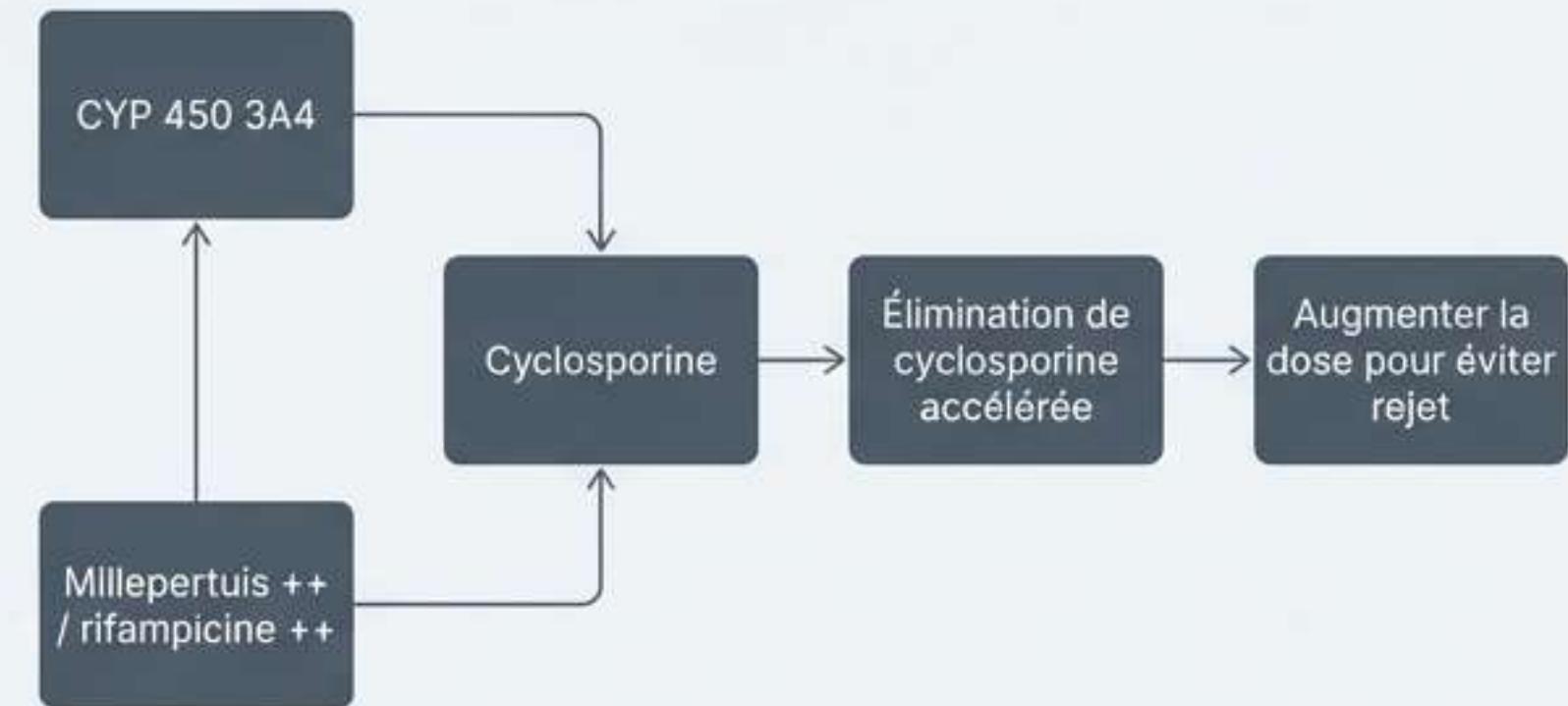
# Focus : L'Induction Enzymatique

## Définition :

Accélération du métabolisme des médicaments suite à la stimulation des systèmes enzymatiques.

## Conséquences :

- Médicament actif → Métabolite inactif : Baisse de l'efficacité thérapeutique (durée d'effet raccourcie).
- Prodrogue → Métabolite actif : Augmentation de l'effet, risque d'effet thérapeutique important. (Q9)



## Exemple :

Le millepertuis et la rifampicine (inducteurs) accélèrent l'élimination de la ciclosporine, ce qui nécessite d'augmenter la dose pour éviter le rejet de greffe.

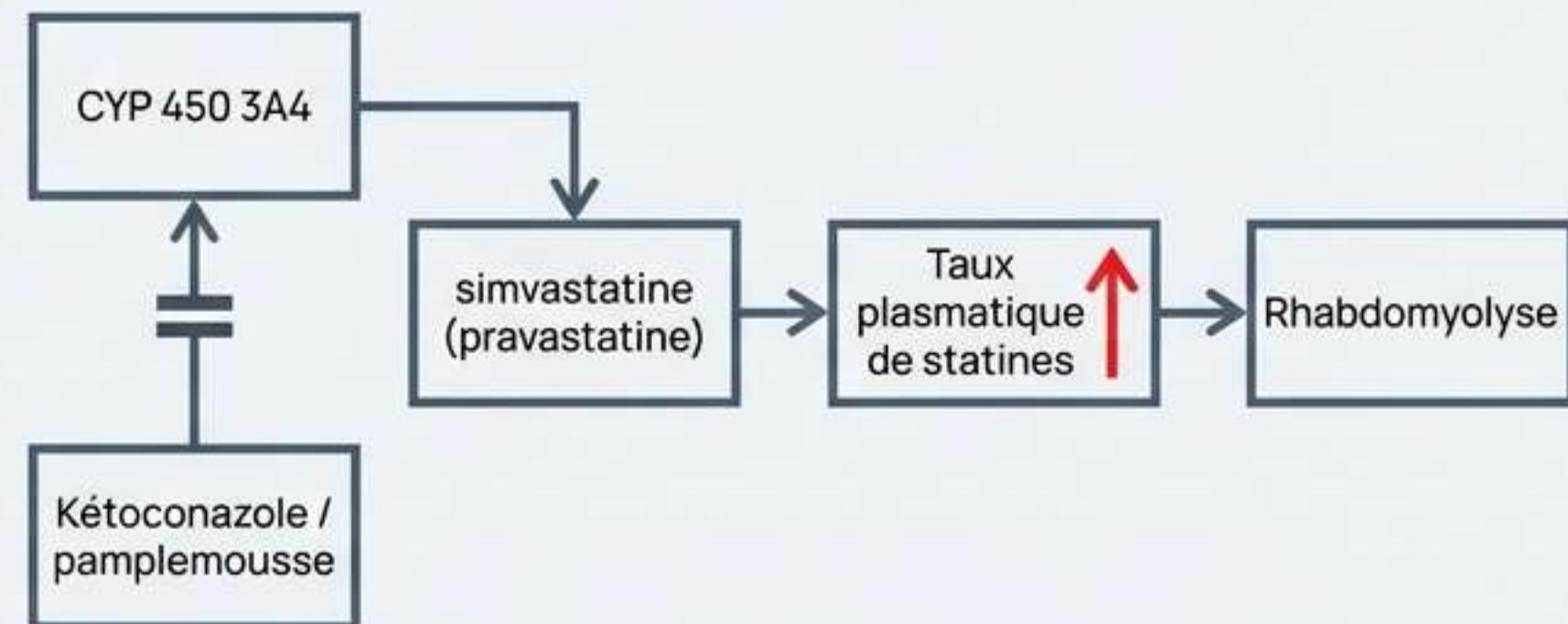
# Focus : L'Inhibition Enzymatique

**Définition :** Ralentissement du métabolisme des médicaments suite à l'inhibition des systèmes enzymatiques. Ralentissement du métabolisme des médicaments suite à l'inhibition des systèmes enzymatiques. (Q12)

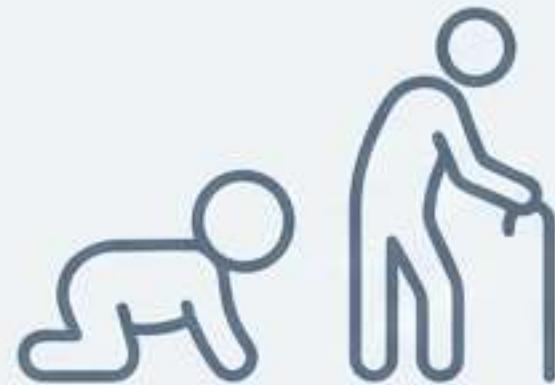
## Conséquences :

- **Médicament actif → Métabolite inactif :** Augmentation de la concentration du médicament, risque de surdosage et de toxicité.
- **Prodrogue → Métabolite actif :** Diminution de l'effet, risque d'inefficacité thérapeutique. (Q8)

**Exemple :** Le pamplemousse et le kéroconazole (inhibiteurs) augmentent le taux plasmatique des statines (simvastatine), créant un risque de rhabdomolyse.

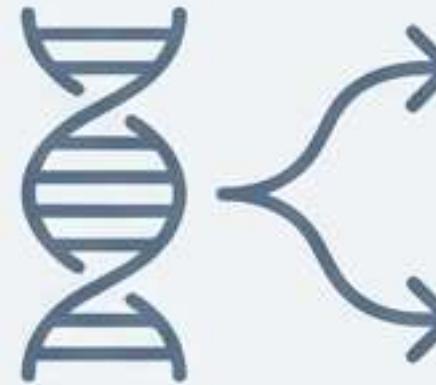


# Autres Facteurs : Âge et Polymorphisme Génétique



## Âge :

- Le métabolisme peut être immature chez le nouveau-né.
- Chez le sujet âgé, il peut être normal ou diminué. (Q5)



## Polymorphisme Génétique :

- Variations interindividuelles de l'activité enzymatique d'origine génétique.
- **Exemple : Acétyleurs de l'isoniazide (Q14)**
- **Acétyleurs rapides (Asiatiques) :** Risque d'accumulation du métabolite toxique.
- **Acétyleurs lents (Européens) :** Risque de toxicité du médicament lui-même (neuropathie périphérique).

# Conclusion : Implications Cliniques

**Synthèse :** Le métabolisme participe à l'élimination des médicaments en les transformant en molécules hydrosolubles facilement éliminées par les milieux aqueux comme l'urine ou la bile.

**Importance Clinique :** La connaissance du métabolisme est essentielle car il conditionne :

- **La voie d'administration** (pour éviter l'effet de premier passage).
- **La posologie et le rythme d'administration.**

**Vigilance :** Il est crucial de connaître les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques pour éviter les interactions, et d'ajuster les posologies si nécessaire, parfois avec un suivi thérapeutique.

