



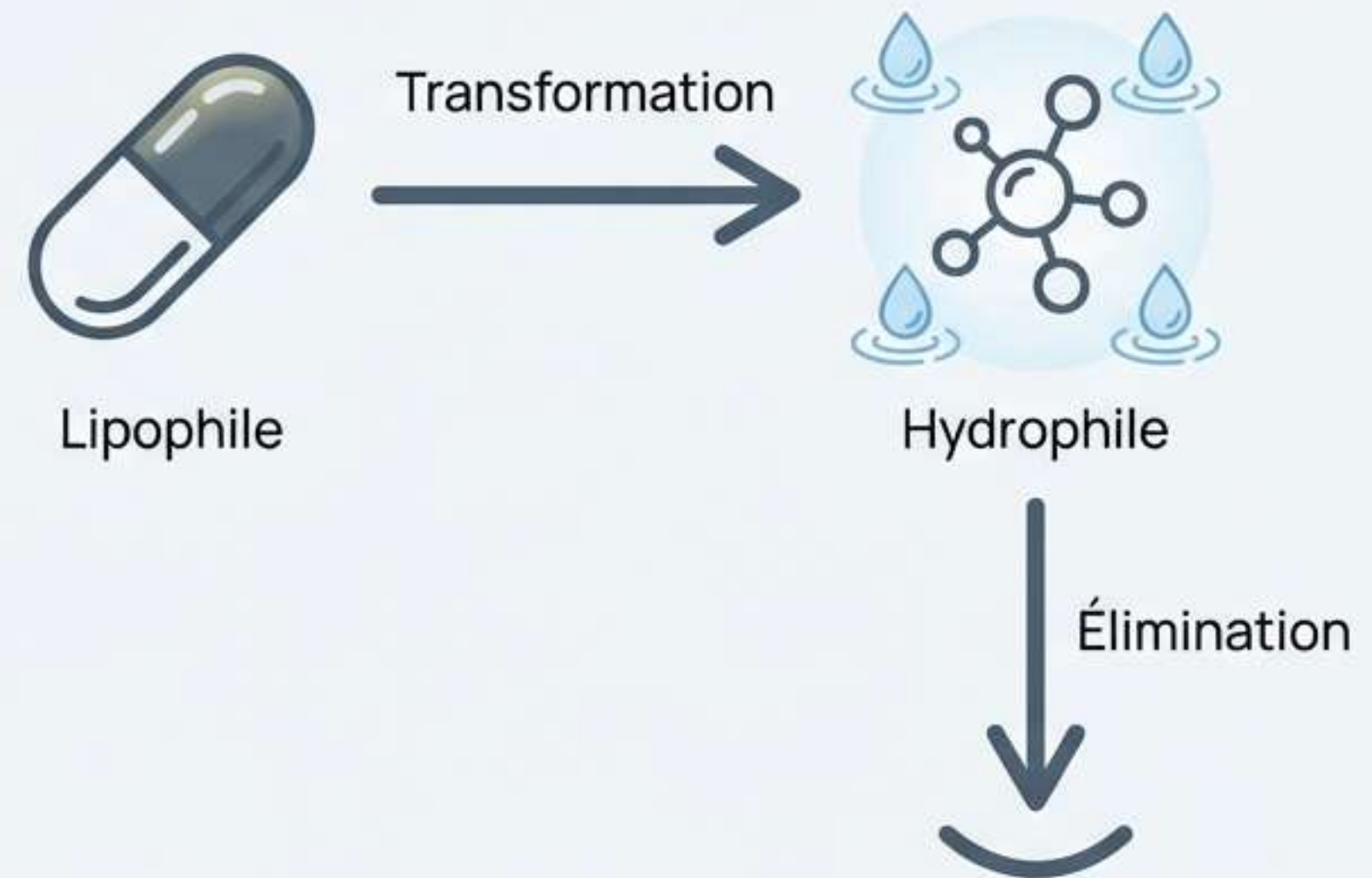
Le Métabolisme des Médicaments

Le Devenir des Principes Actifs dans l'Organisme

Pharmacologie – Médecine Dentaire | 2025-2026

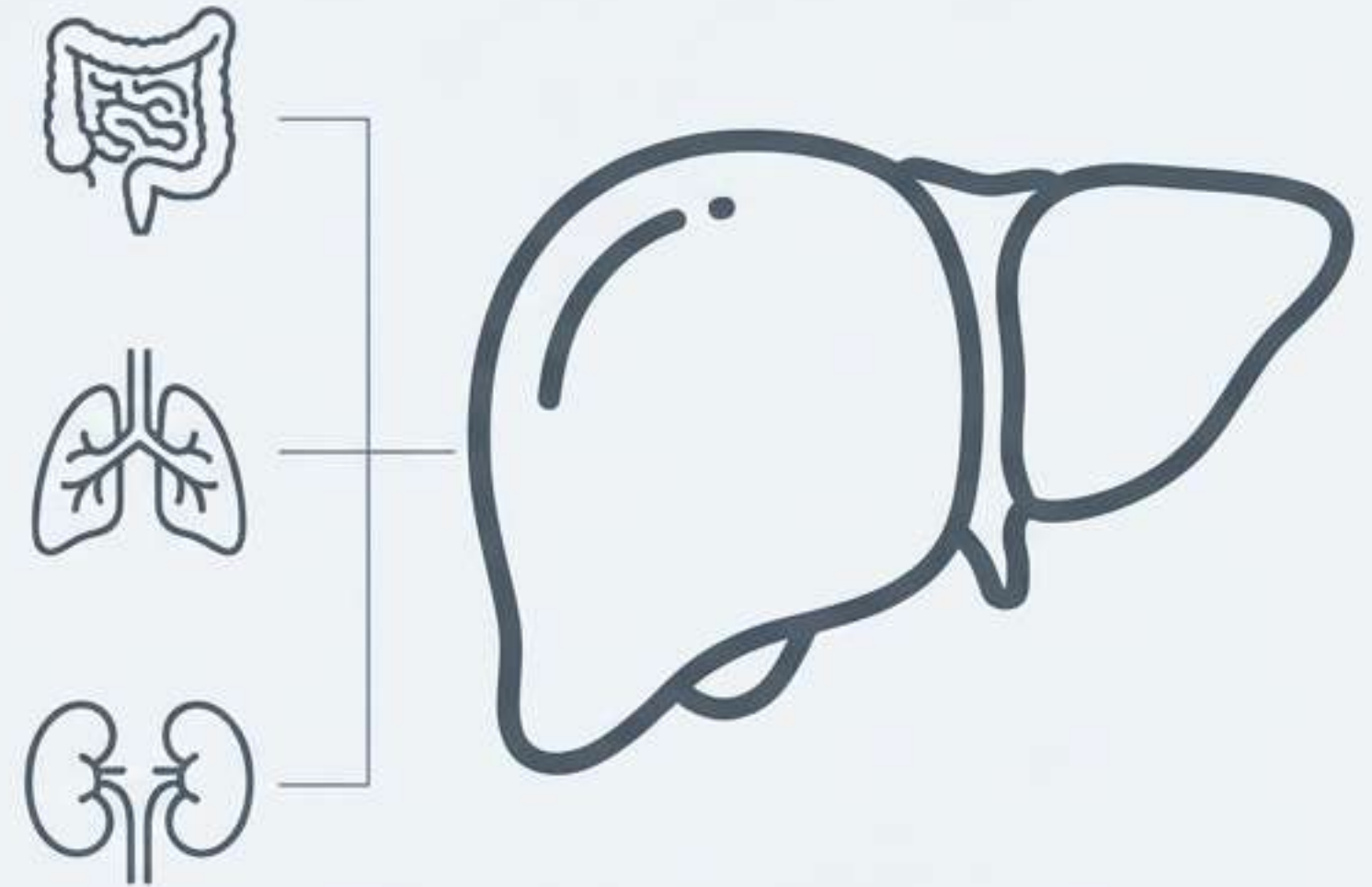
Introduction : La Mission du Métabolisme

- **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)

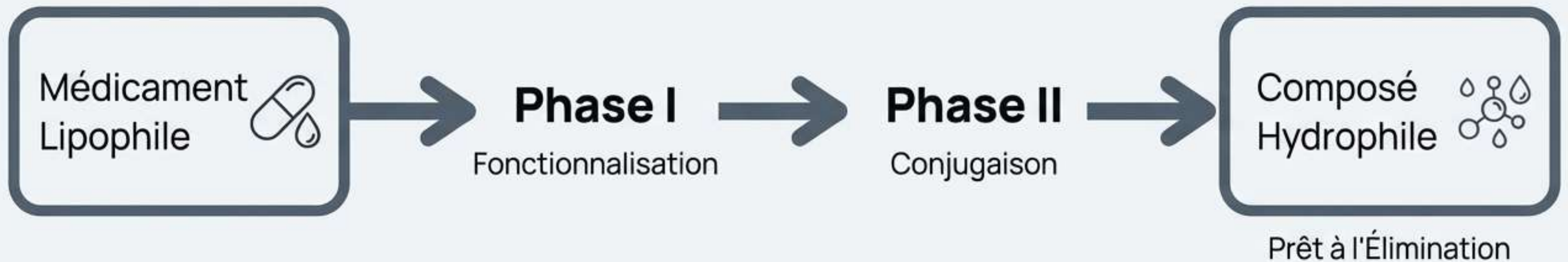


Les Voies Métaboliques : La Ligne d'Assemblage

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**



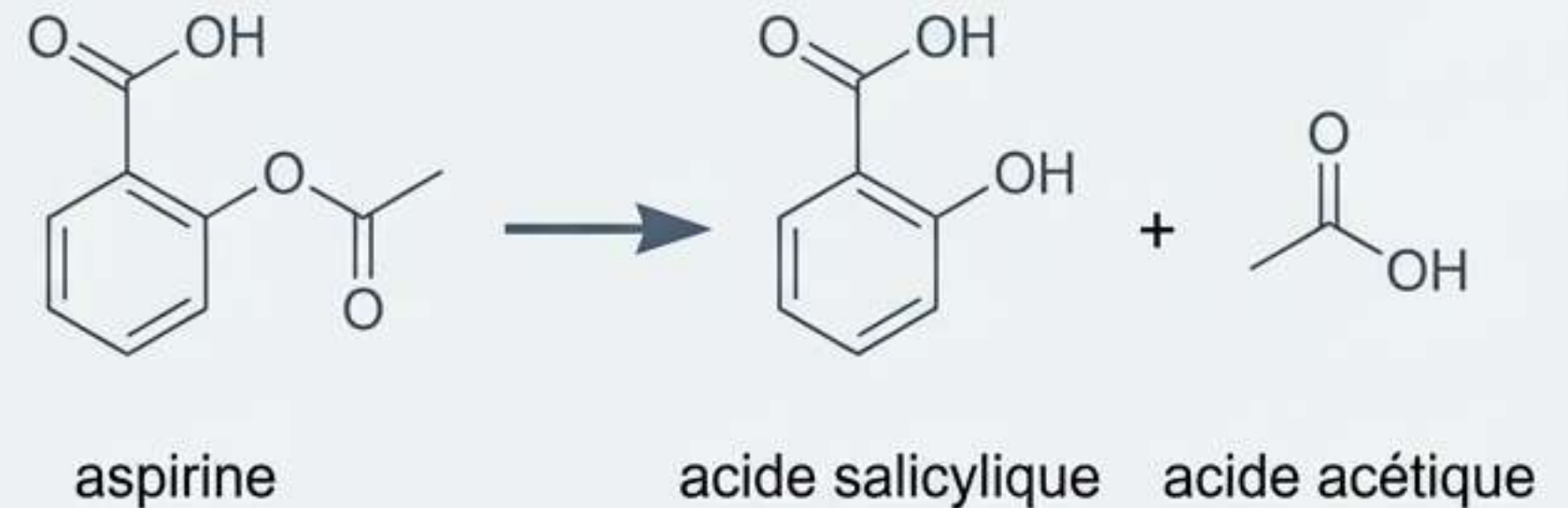
Phase I : La Réaction de Fonctionnalisation

- **Objectif :** Créer ou démasquer des groupements fonctionnels polaires (-OH, -NH₂, -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.

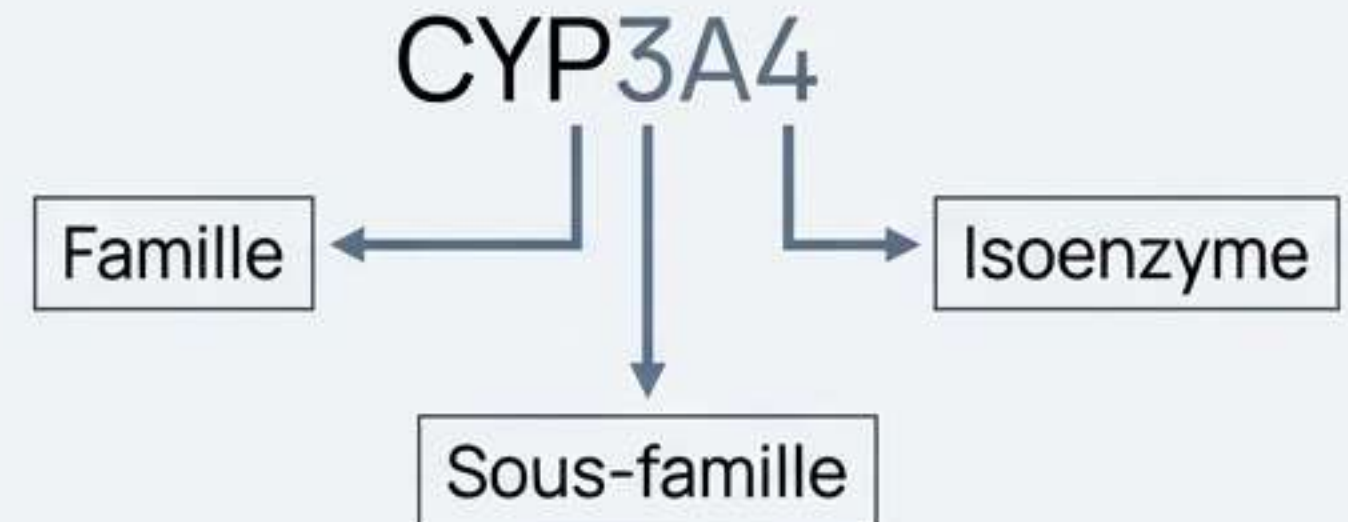
Trois types de réactions principaux :

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 :

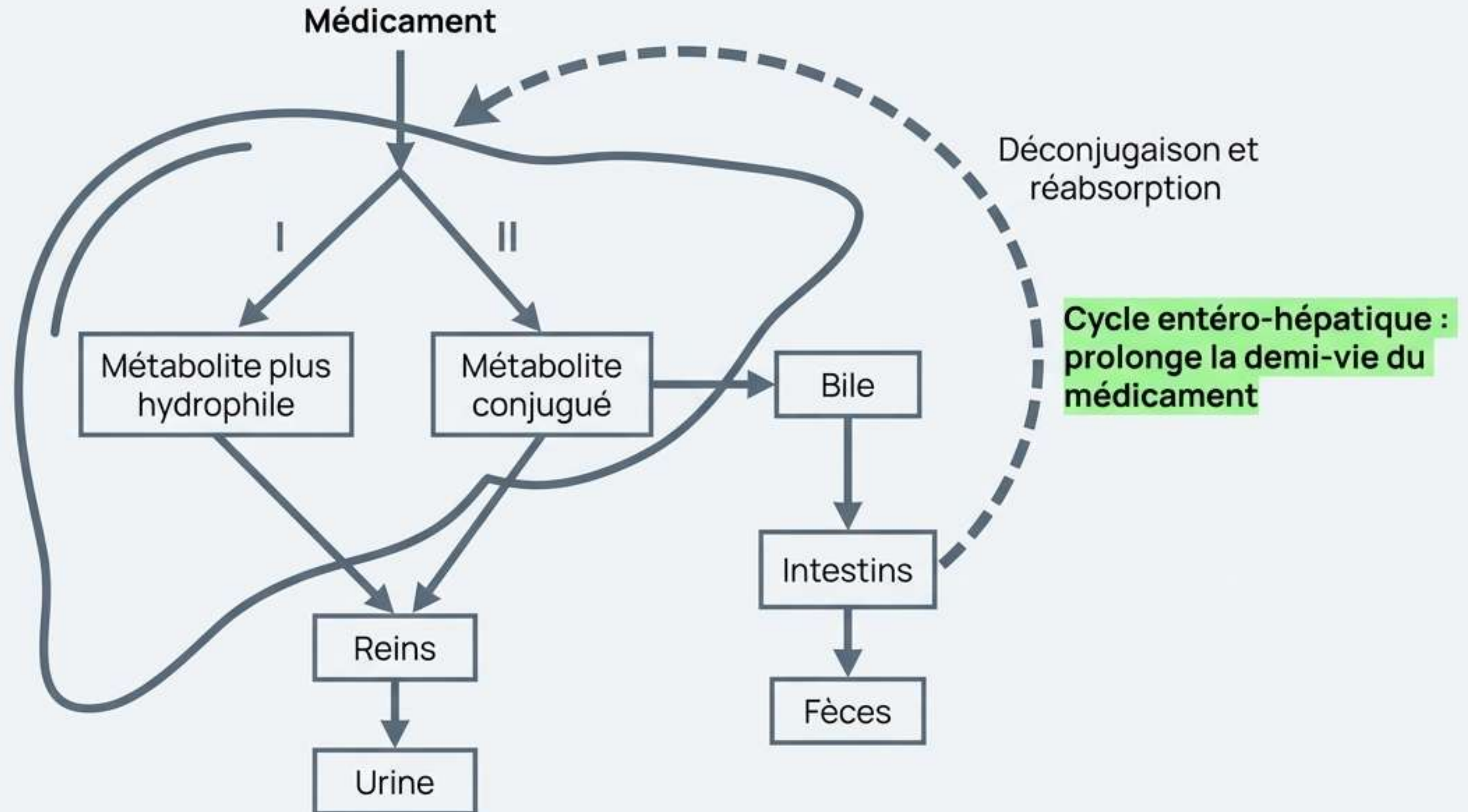
- Acide glucuronique (le plus courant)
- Sulfate, acides aminés...

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.

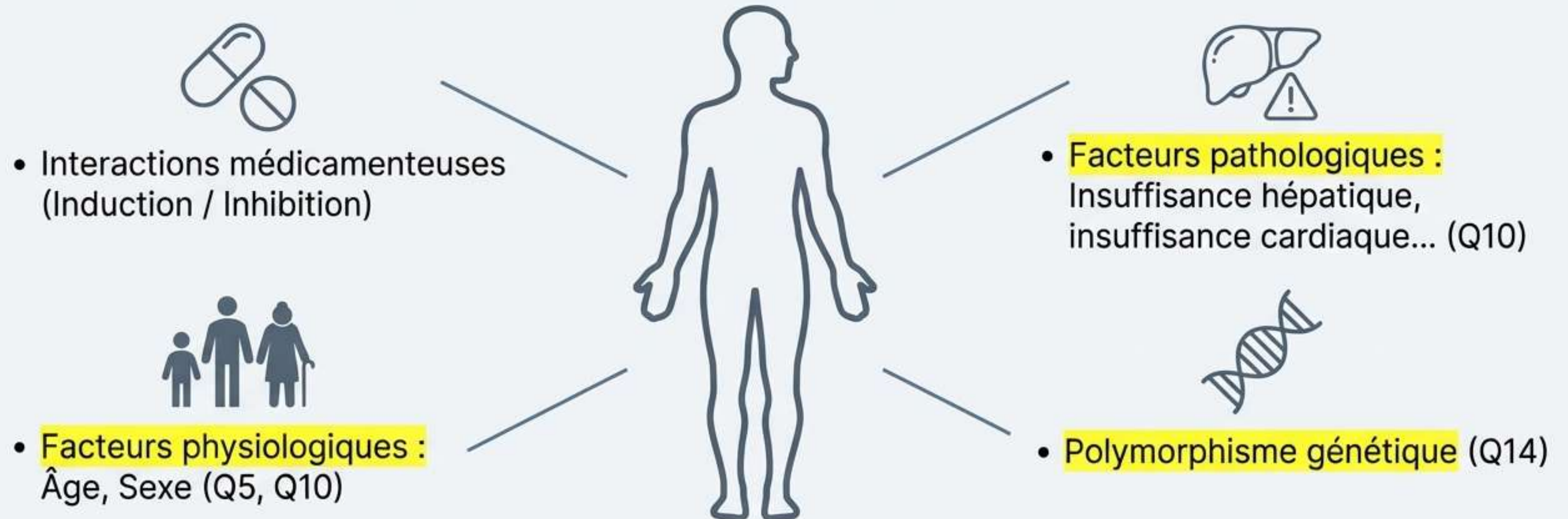
Types de Premier Passage : Intestinal, Hépatique, Pulmonaire.

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

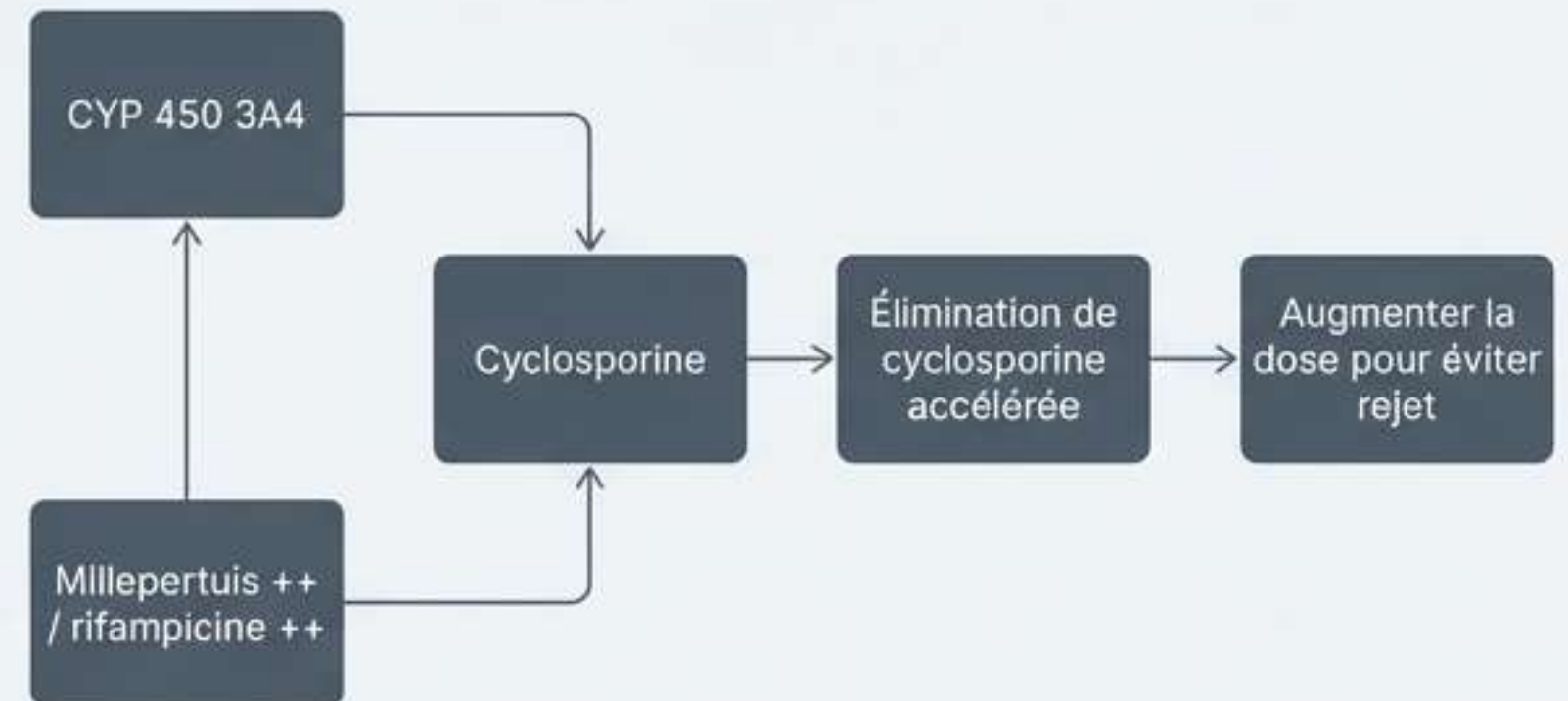
Accélération du métabolisme des médicaments suite à la stimulation des systèmes enzymatiques.

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 cyclosporine, ce qui nécessite d'augmenter la dose pour éviter le rejet de greffe.



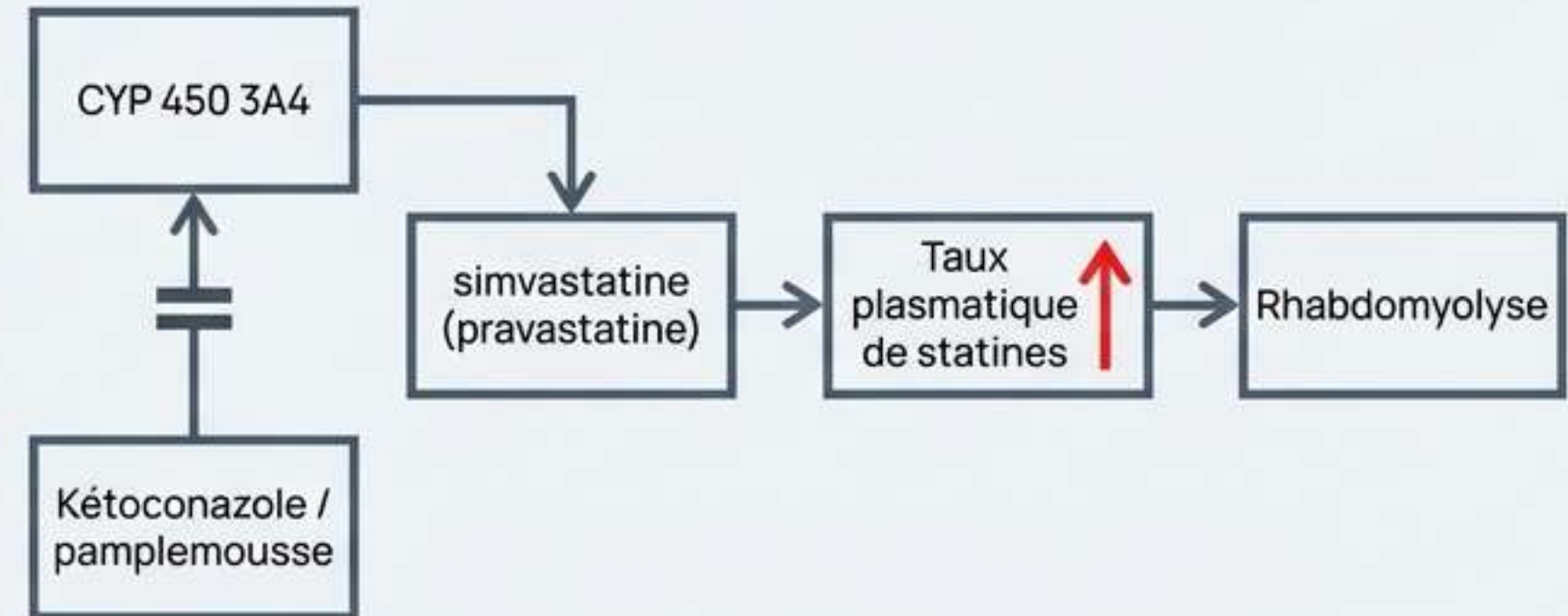
Focus : L'Inhibition Enzymatique

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 kétoconazole (inhibiteurs) augmentent le taux plasmatique des statines (simvastatine), créant un risque de rhabdomyolyse.



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.

