

# LE MÉTABOLISME DES MÉDICAMENTS

Par **M. MOSTAFA DELLALE**  
Professeur de pharmacologie  
Institut d'optique Raymon Thibaut IORT  
Bruxelles/Belgique  
4 novembre 2006

## Plan :

### I. Introduction.

### II. Les voies métaboliques.

II.1. Les réactions de phase I.

II.2. Les réactions de phase II.

### III. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments.

III.1. L'induction enzymatique.

III.2. L'inhibition enzymatique.

III.3. Variations génétiques du métabolisme.

III.4. L'âge.

### IV. Métabolisme et toxicité.

### V. Conclusion.

### VI. Bibliographie.

## I. Introduction.

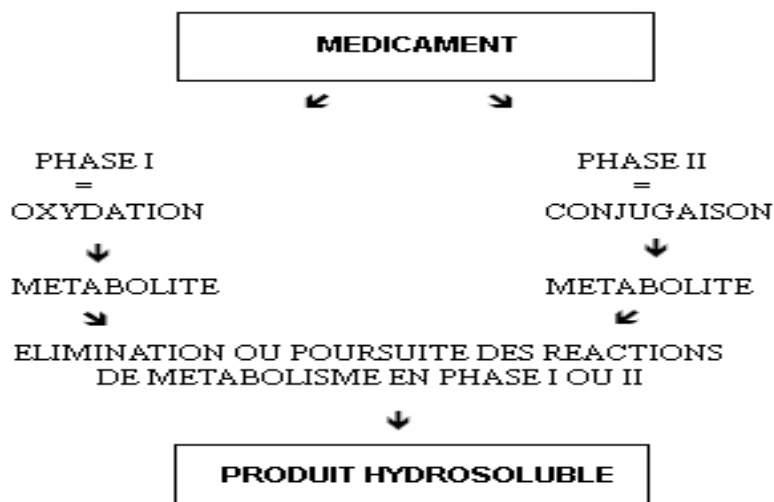
Le métabolisme d'un médicament correspond à la transformation enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être aussi actifs que la molécule originale (diazépam), inactifs jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés en médicament actif dans l'organisme (la levodopa),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

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.



## II. Les voies métaboliques.

### II.1. Les réactions de phase I.

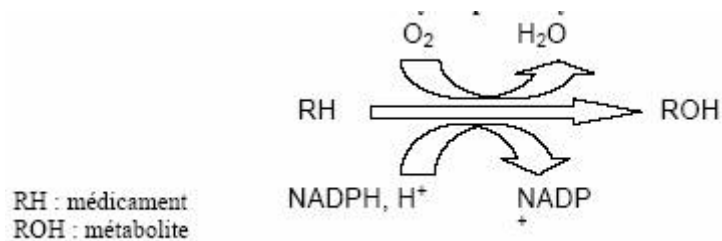
Les réactions de phase I impliquent une biotransformation du médicament en un métabolite polaire qui peut être éliminé directement ou poursuivre les processus de métabolisation par la phase II.

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

Les réactions de phase I sont des réactions :

- D'oxydation : elles ont lieu au niveau des microsomes qui impliquent la présence de nicotinamide-adenine-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.
- De réduction : moins fréquentes
- D'hydrolyse : elles ont lieu au niveau des organes comme le rein, le foie, ... mais aussi au niveau de plasma.

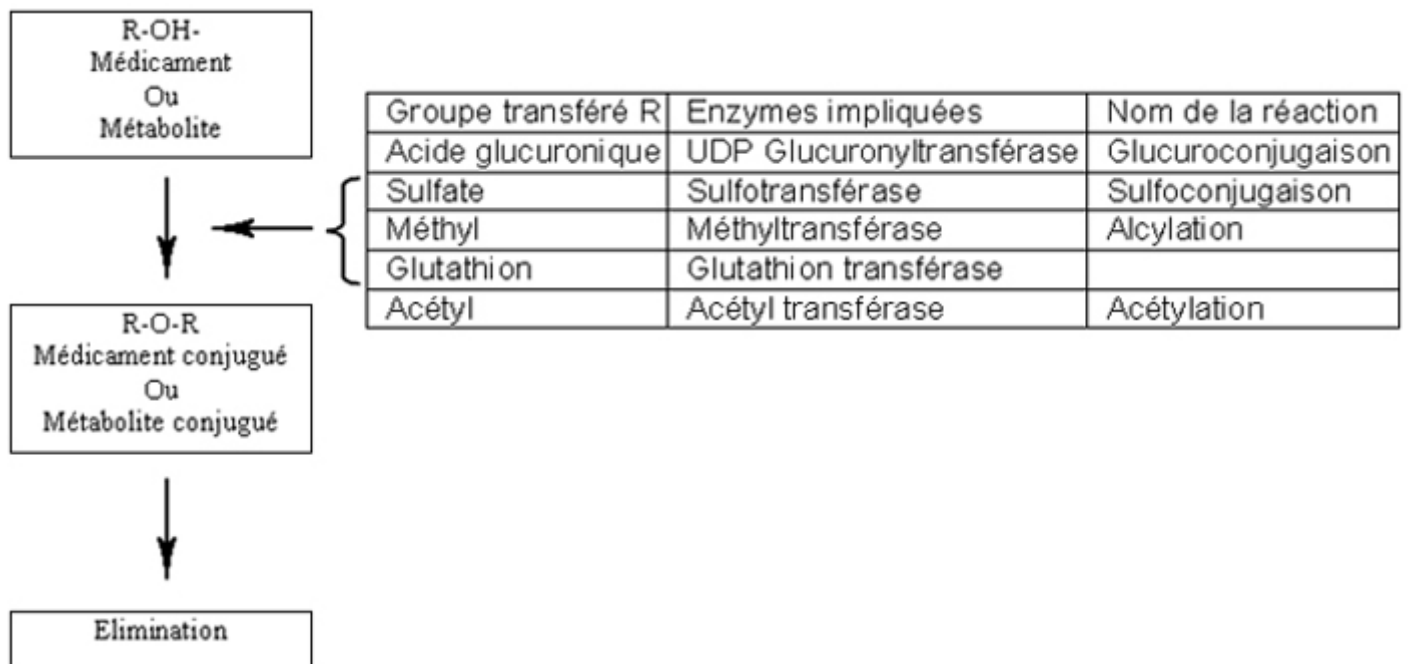
Réaction catalysée par le cytochrome P 450 :



### II.2. Les réactions de phase II.

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, glucuronide, méthyl, ...



### III. Facteurs susceptibles d'affecter le métabolisme des médicaments.

#### III. 1. L'induction enzymatique.

Certains médicaments et polluants augmentent l'activité des enzymes métabolisant les médicaments. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou de plusieurs formes des CYP.

L'effet inducteur maximal est obtenu après plusieurs jours de traitement par l'inducteur : effet maximal en 10-15 jours. A l'arrêt du traitement inducteur, la diminution de l'effet inducteur est progressive : l'effet persiste quelques jours après l'arrêt de l'inducteur.

L'effet inducteur se manifeste sur le propre métabolisme de l'inducteur (=auto-induction) ou sur d'autres médicaments en cas de co-administration.

En général, le phénomène d'induction a pour conséquence une diminution de l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme.

#### III. 2. L'inhibition enzymatique.

L'inhibition enzymatique est plus rapide que l'induction car ce processus intervient dès que la concentration en médicament inhibiteur est suffisamment élevée pour entrer en compétition avec le médicament. Il y a une augmentation de la concentration plasmatique et demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité.

L'effet est immédiat dès l'instauration de l'inhibiteur et il disparaît lorsque celui-ci est éliminé de l'organisme, ce qui dépend de la demi-vie de l'inhibiteur.

Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- ▶ Une augmentation de la concentration du produit actif et une augmentation de la durée de l'effet thérapeutique avec un risque de toxicité si la formation de métabolites actifs est ralentie par l'inhibition enzymatique. C'est le cas le plus fréquent.
- ▶ Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

#### III. 3. Les variations génétiques du métabolisme.

La pharmacogénétique se définit comme la science qui étudie l'influence des facteurs génétiques sur les réactions de l'organisme au médicament, celles-ci varient d'un individu à l'autre.

Exemples :

- ▶ L'acétylation a une vitesse différente chez les acétylateurs lents ou rapides. Une acétylation lente est due à un gène autosomique récessif associé à une diminution de l'activité de la N-acétylase hépatique. Elle est susceptible d'induire une accumulation du médicament et des réactions secondaires.
- ▶ L'hydroxylation de la débrisoquine. Environ 8% de la population manifeste une faible activité d'hydroxylation et montrent une réponse exacerbée et prolongée aux médicaments comme le propranolol et le métoprolol qui sont largement métabolisés par le foie.

#### III. 4. L'âge.

L'activité enzymatique associée aux microsomes du foie de même que la fonction rénale sont diminuées à la naissance. Les deux systèmes se développent rapidement durant les quatre premières semaines de la vie. Chez les personnes âgées le métabolisme hépatique des médicaments peut chuter. Après 65 ans la filtration glomérulaire diminue de 30% et ensuite de 1 à 2% chaque année. Chez ces personnes-là il faut administrer des doses de médicaments plus faibles que chez les jeunes individus, surtout en ce qui concerne les médicaments agissant sur le système nerveux central.

### IV. Métabolisme et toxicité.

Les réactions de phase I et II peuvent conduire à la formation de métabolites dits « réactifs » qui peuvent présenter une toxicité pour divers organes tel que le foie.

Ces métabolites réactifs sont normalement réduits en présence de glutathion dont la quantité est limitée au niveau hépatique.

L'exemple du paracétamol illustre ce cas. Le paracétamol est essentiellement métabolisé par le foie en métabolites non toxiques par glucurono et sulfoconjugaison. En cas d'excès de paracétamol, celui-ci emprunte une deuxième voie de métabolisation qui produit un métabolite réactif la N acétyl-parabenzoinone-imine. Si l'apport en glutathion est réduit on observe alors une accumulation d'un métabolite actif, hépatotoxique et partiellement létal.

## V. Conclusion.

En résumé, le métabolisme des médicaments se déroule donc principalement dans le foie et fait intervenir deux types de réactions : les réactions de phase I (réactions d'oxydation) et les réactions de phase II (réactions de conjugaison).

Cependant certains médicaments peuvent soit accélérer soit ralentir l'activité des médicaments métabolisés (induction ou inhibition enzymatique).

Pour finir, le métabolisme des médicaments peut aussi dépendre de facteurs génétiques ou bien peut également dépendre de l'âge.

## VI. Bibliographie.

- Site de la faculté de Médecine de Strasbourg, module de pharmacologie générale, visité le 30/09/06:

Lien: [http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours\\_en\\_ligne/e\\_cours/pharmaco/index.html](http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/index.html)

- Texte : « Le métabolisme des médicaments » syllabus M. Dellale le 28/09/06.

