

**Université De Tlemcen**  
**Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie**  
**Département De Biologie**  
**Master Nutrition Et Pathologies**  
**Module De Pharmacologie**

**Métabolisme et élimination des médicaments**

**Dr. BERRADIA A.**



# Métabolisme

# Plan du cours

1. Définition
2. Lieu de la biotransformation
3. Les voies métaboliques des médicaments
4. Conséquences de la biotransformations
5. L'effet de premier passage hépatique
5. Facteurs influençant la biotransformation hépatique

# 1. Définition

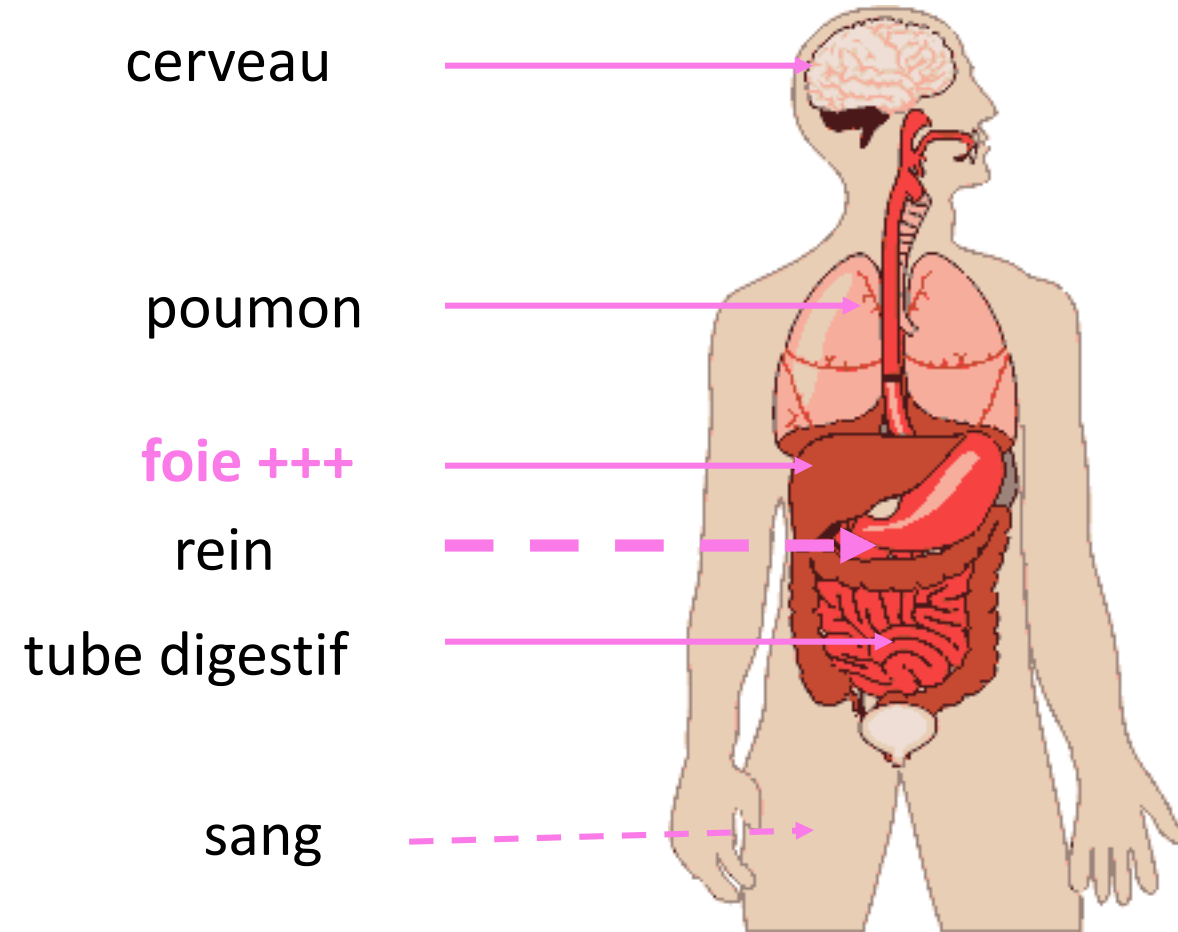
- Le métabolisme est la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés (métabolites) actifs ou inactifs sur le plan pharmacologique.
- Cette biotransformation diminue la liposolubilité et augmente la polarité (l'hydrosolubilité) des substances métabolisées, dans le but de faciliter leur excrétion hors de l'organisme (urines, bile...)

## 2. Lieu de la biotransformation :

### 2.1. Au niveau tissulaire

De nombreux tissus peuvent réaliser la biotransformation: foie; peau, poumon, reins, Intestin...

le site principal de métabolisme est **le foie**, parce que le flux sanguin est très important: il reçoit 1,5L de sang /min en plus de ça les hépatocytes sont riches en enzymes impliqués dans la biotransformation (cytochrome P450).



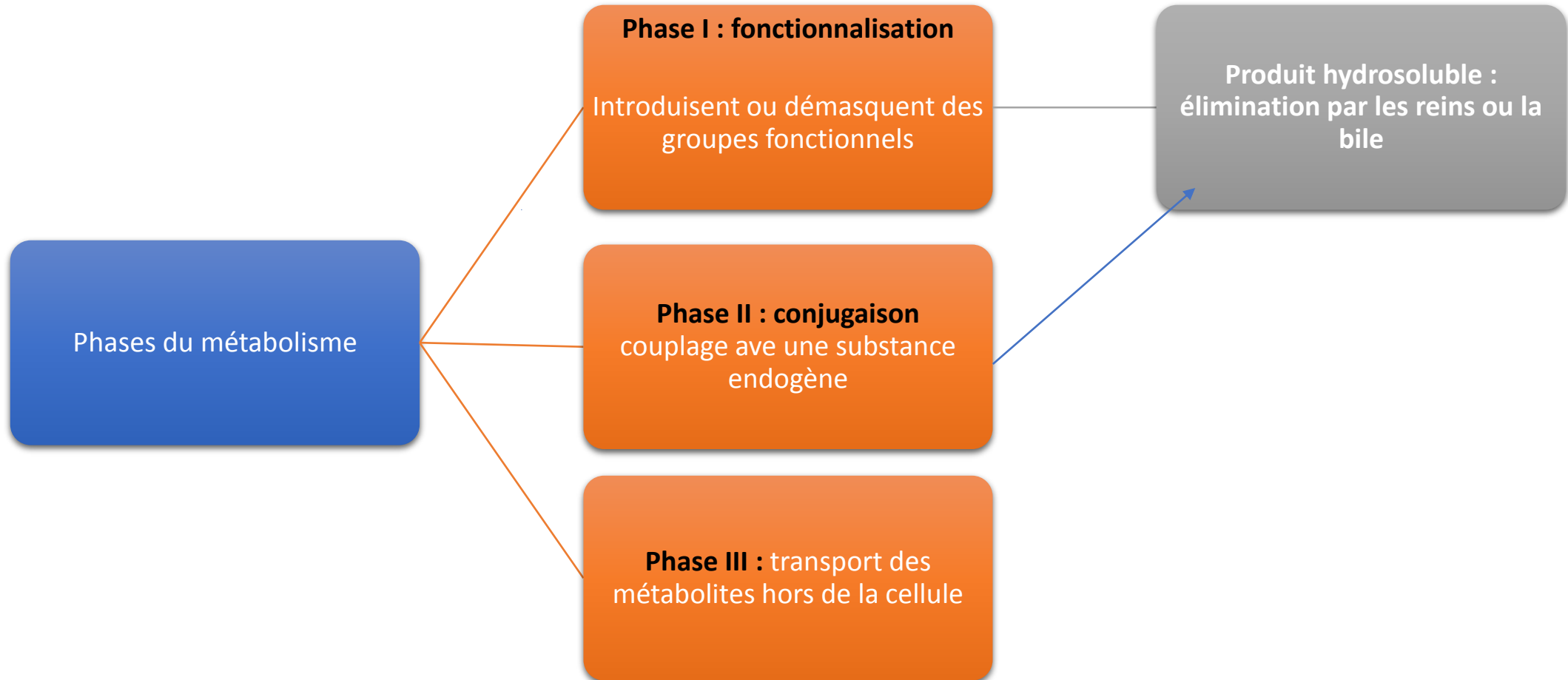
## 2.2. Au niveau cellulaire

Sur le plan cellulaire, les enzymes de biotransformation sont surtout concentrées au niveau du:

1. Réticulum endoplasmique (enzymes microsomales: CYP 450, glucuronyltransférases)
2. Cytosol (enzymes cytologiques: hydrolases et le reste des transférases)

Dans certains cas, les systèmes enzymatiques des lysosomes, des mitochondries et du noyau peuvent catalyser la biotransformation de certains médicaments.

### 3. Voies métaboliques :



### 3.1. Réactions de phases I :

modification ou adjonction de groupes fonctionnels grâce à des réactions :

- **D'oxydation** : sont effectuées au niveau des microsomes grâce à des enzymes appelées cytochromes P450
- **Réduction** : moins fréquente que l'oxydation, elle se produit aussi au niveau des microsomes grâce à des enzymes appelées réductases.
- **Hydrolyse** : est effectuée par des enzymes appelées hydrolases situées au niveau du cytoplasme des cellules.
- Le médicament métabolisé par les réactions de phase I peut donner naissance à des métabolites actifs, inactifs ou toxiques.



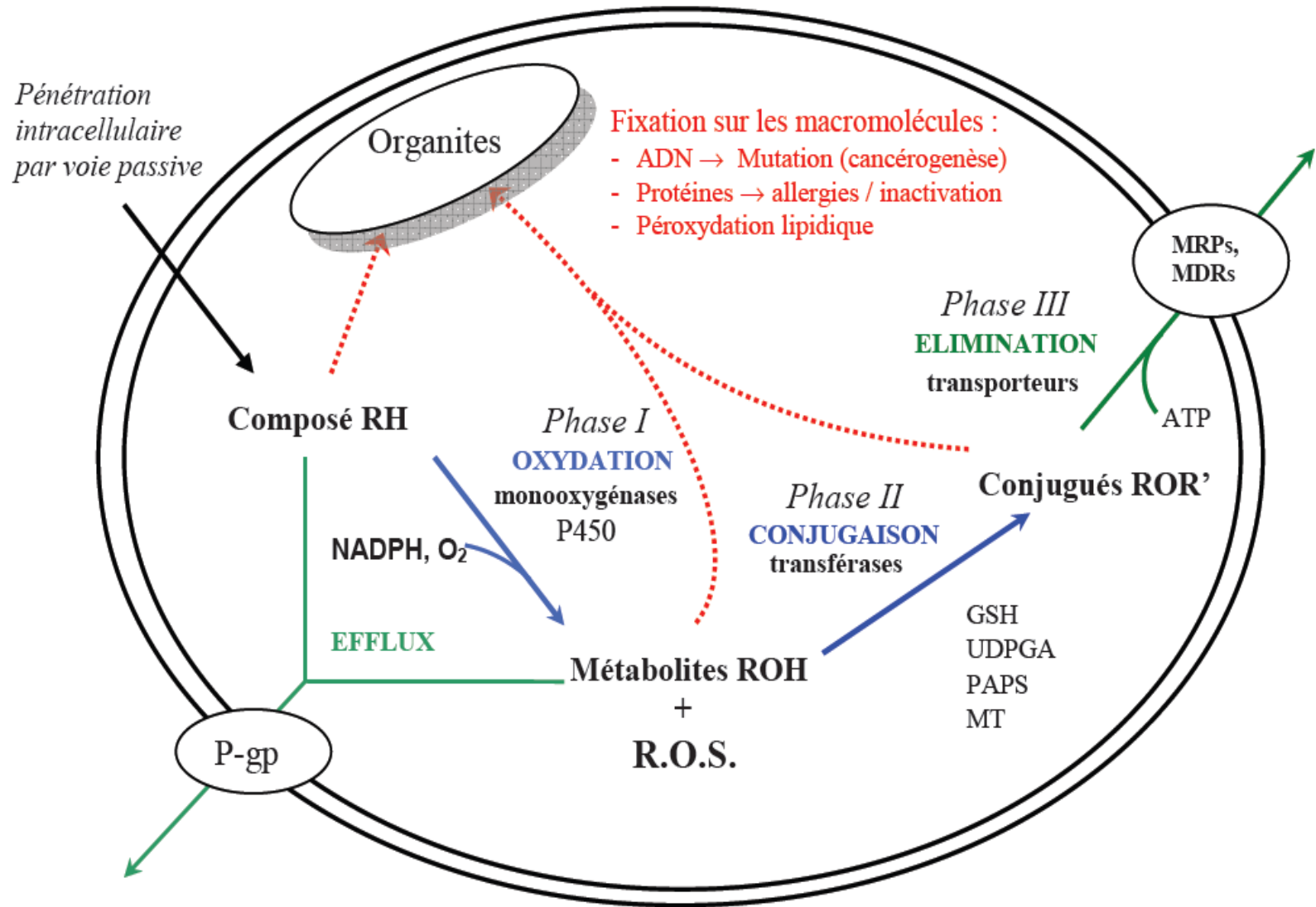
## 3.2. Réactions de phase II :

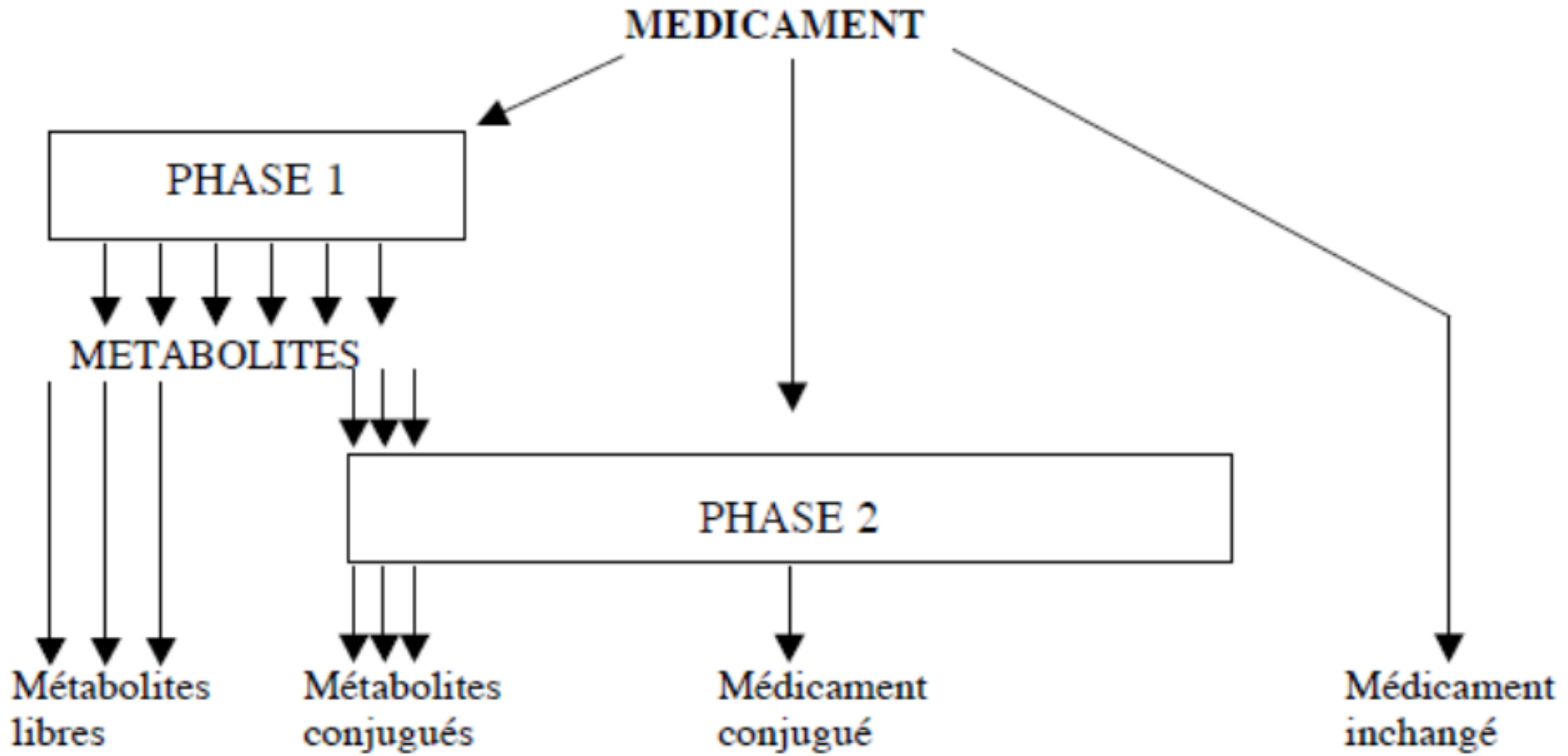
- il s'agit de réactions de conjugaison c'est-à-dire de l'union du médicament ou du métabolite (issu de la phase I) avec un agent conjuguant endogène.
- Le produit formé appelé conjugué est inactif et facilement éliminé. Le lieu de conjugaison est essentiellement hépatique, ces réactions sont catalysées par des enzymes appelées transférases.
- Il existe 6 types de conjugaisons : **la glycurono-conjugaison ; la sulfo-conjugaison ; l'acétylation ; la méthylation ; la conjugaison au glutathion et la conjugaison à la glycine( c'est un acide aminé).**
- L'acétylation et la méthylation ne conduisent pas à des composés polaires mais servent à diminuer ou éliminer l'activité biologique
- La glucuronidation, la sulfatation, et la conjugaison à des AA: donnent des produits très hydrophiles excrétés par les urines et la bile.

### 3.3. Phase III :

Utilisant des transporteurs (glycoprotéine P et MDR) transportent à travers la membrane les substances et surtout les dérivés conjugués.

<b>Oxygénases et Oxydases</b>	<b>Hydrolases</b>
Cytochromes P450	Estérases
Flavo-mono-oxygénases	Amidases
Peroxydases	Epoxides hydrolases
Monoamines oxydases	$\gamma$ -Glutamyl transpeptidases
Alcool déhydrogénases	Dipeptidases
Aldéhyde déhydrogénases	Cystéine conjuguée $\beta$ -lyase
Aldo-kéto réductases	
Xanthine déhydrogénases	
Aldéhyde oxydases	<b>Enzymes de Conjugaison</b>
Quinone réductases	Glutathion S-transférases
	Sulfotransférases
<b>Enzymes piègeurs des radicaux libres</b>	Acétyltransférases
Superoxyde dismutases	UDP-glucuronyltransférases
Catalases	Méthyltransférases
Glutathion peroxydases	Conjugaison de la glycine





**Figure 1 : schéma général du métabolisme**

# 4. Conséquences de la biotransformation

## INACTIVATION +++

Médicament actif → Métabolite inactif

## DÉTOXIFICATION

Substance toxique → métabolite non toxique

## ACTIVATION

Médicament inactif (**PRODROGUES**) → Métabolite actif

Médicament actif → métabolite actif

## GÉNÉRATION DE MÉTABOLITES TOXIQUES

Médicament actif non toxique → métabolite toxique (réactif)

# 5. l'effet de premier passage hépatique

- L'effet de premier passage se définit comme une perte de médicament par métabolisme avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec un organe ou un tissu pourvu de l'équipement enzymatique nécessaire.
- L'effet de premier passage est plus important au niveau **hépatique** qu'au niveau pulmonaire ou intestinal.

**Tab 1 : voies d'administration et effet du 1<sup>er</sup> passage.**

Voie d'administration	Nature de l'effet de premier passage
Orale	1 <sup>er</sup> passage intestinal-hépatique-pulmonaire.
Rectale	Résorption par les veines hémorroïdales moyenne et supérieures : ⇒1 <sup>er</sup> passage hépatique-pulmonaire. Résorption par les veines hémorroïdales inférieures : ⇒1 <sup>er</sup> passage pulmonaire.
I.V.- I.M-S/C	1 <sup>er</sup> passage pulmonaire.
Locale - I.A	Absence.

# 6. Facteurs influençant le métabolisme

Plusieurs facteurs influencent le métabolisme

- **Facteurs pharmacodynamiques (la voie d'administration et posologie)**

- **Facteurs physiologiques :**

- ❖ **Age : à la naissance** (immaturité des fonctions métaboliques) / **Chez le sujet âgé** : (diminution de l'activité métabolique et la clairance hépatique).
- ❖ **Sexe** : le métabolisme est plus faible chez la femme par rapport à l'homme.
- ❖ **Grossesse** : l'activité métabolique est augmentée et parfois changée sous l'effet des œstrogènes.

- **Facteurs génétiques (variabilité inter-individuelle ou Polymorphisme pharmacogénétique)** : Il concerne le métabolisme oxydatif (CYP450). Selon la génétique on distingue 3 phénotypes : les métaboliseurs lents (prédisposés aux effets toxiques), les métaboliseurs intermédiaires ou rapides et les métaboliseurs ultra rapides (prédisposés à une inefficacité du traitement).

- **Facteurs pathologiques** : Pathologies cardiaques : (ralentissement du métabolisme dû à une diminution du débit sanguin hépatique), Pathologie hépatobiliaires : (diminution du métabolisme hépatique dû à un dysfonctionnement hépatique) , malnutrition

- **Facteurs biochimiques** : interactions médicamenteuses (inhibition ou induction enzymatique: CYP450-→ augmentation ou diminution de la durée et de l'intensité de l'effet de ces substances.)



## **Principaux molécules inductrices enzymatiques**

---

**Anticonvulsivant : phénobarbital**

**Anti inflammatoire :  
phénylbutazone**

**Antibiotiques : rifampicine**

**Hormones : progestérone**

**Anti acide : Oméprazole ;  
antiviraux anti HIV( ritonavir)**

**Tabac et alcool**

---

## **Principaux molécules inhibitrices enzymatiques**

---

**Antibiotiques macrolides : érythromycine**

**Anti acide : cimétidine.**

**Jus de pamplemousse.**

**Antifongiques azolés : kétoconazole**

---

# Elimination

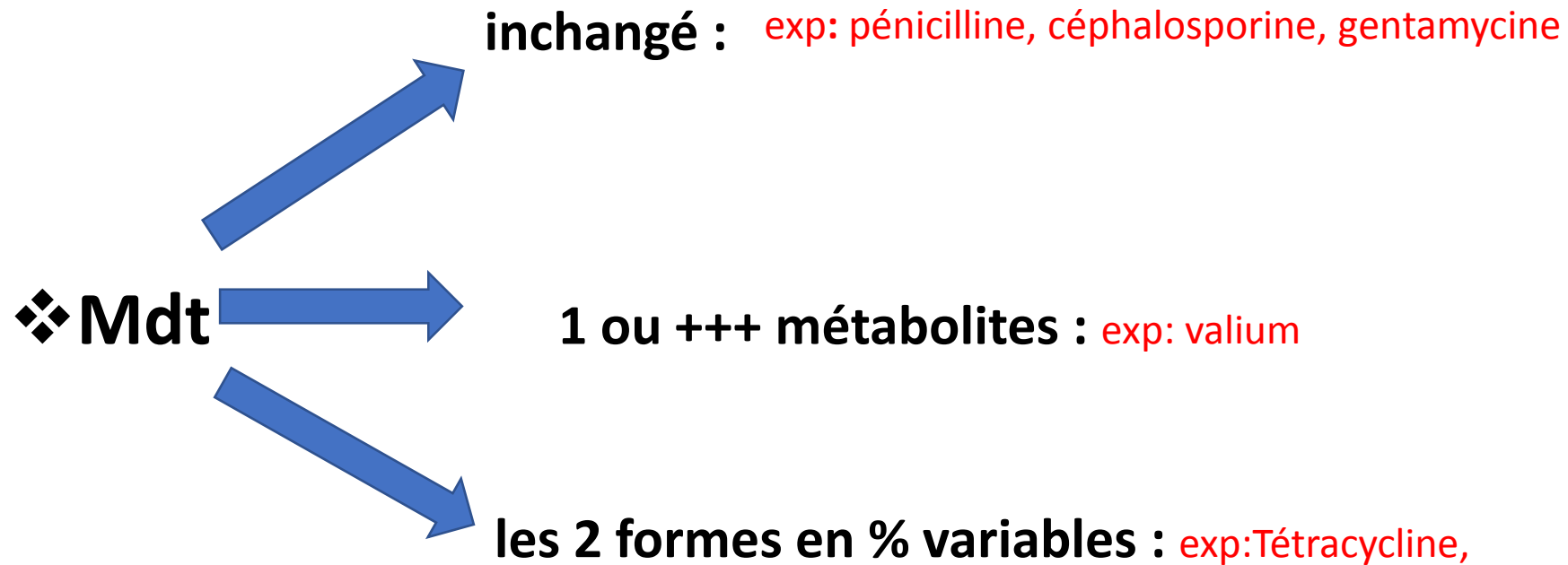
# Plan du cours

1. Définition
2. Les voies d'élimination des médicaments.
  - 2.1. Excrétion rénale
  - 2.2. Excrétion biliaire
  - 2.3. Excrétion pulmonaire
  - 2.4. Excrétion lactée
  - 2.5. Autres voies d'excrétion

# 1. Définition

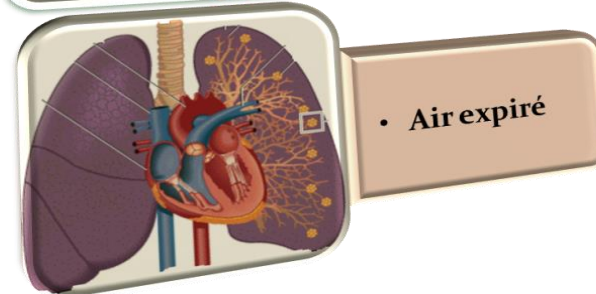
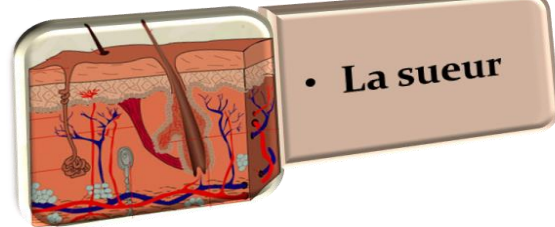
- L'élimination est définie comme étant l'ensemble des processus qui contribuent à la disparition du principe actif ou de ses métabolites de la circulation générale. Elle se fait selon deux modalités :
  - **Élimination directe** : par l'intermédiaire des organes d'excrétion.
  - **Élimination indirecte** : après biotransformation en substances plus hydrosolubles et plus facilement éliminées (métabolites).
- l'excrétion des médicaments ou de leurs métabolites est assurée par divers voies dont la plus importante est la voie urinaire.

Le PA est éliminé sous forme :



## 2. Voies d'élimination

L'excrétion du principe actif peut se faire par:



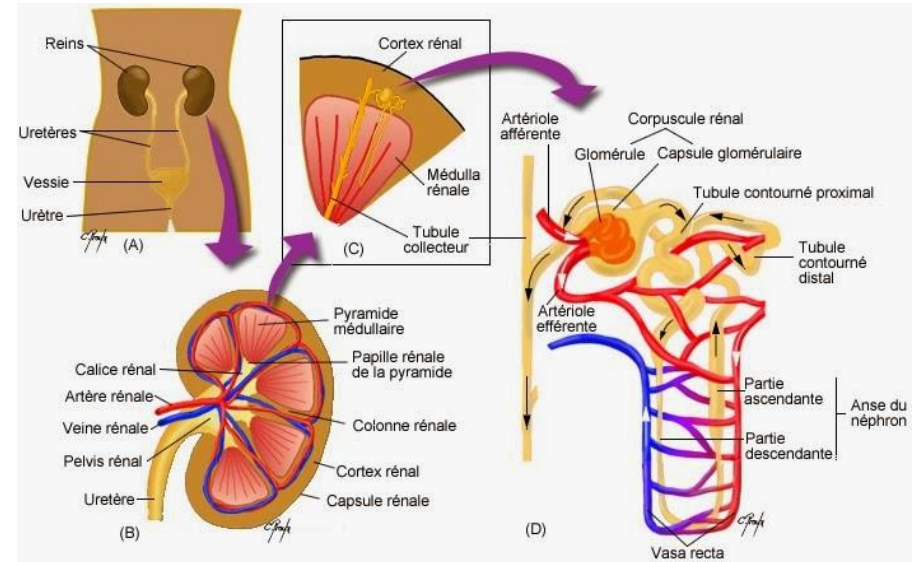
## 2.1. élimination rénale:

- L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments.
- L'unité fonctionnelle rénale est le néphron .A travers ses différents segments, il permettra l'élimination des médicaments, il agit par trois mécanismes différents:

Filtration glomérulaire;

Sécrétion tubulaire;

Et la réabsorption tubulaire.



- **La filtration glomérulaire:** c'est un processus de filtration du plasma à travers une membrane semi-perméable non sélective induisant la formation d'une urine primitive. Elle se fait selon un processus passif.
- **La sécrétion tubulaire:** C'est le transport des substances du liquide péri-tubulaire vers le liquide tubulaire.. Elle ne concerne que les fractions ionisées hydrosolubles. Elle se fait selon un mécanisme actif. Il existe deux mécanismes transporteurs différents pour les médicaments:
  - Un pour les acides faibles (EX salicylés, pénicilline, diurétique thiazidique)
  - Et un autre pour les bases faibles (EX thiamine, dopamine, quinine)
- **La réabsorption tubulaire:** C'est le passage d'une molécule de la lumière tubulaire du néphron vers le sang. Elle peut se faire selon deux mécanismes l'un passif et l'autre actif (pour quelques médicaments de structure proche de composés endogènes).

Le processus de diffusion passive dépend du gradient de concentration, du coefficient de partage de la molécule et du pourcentage de fraction non ionisée présente dans l'urine (PH/PKA). Une molécule doit être suffisamment liposoluble et sous sa forme non ionisée pour être réabsorbée.



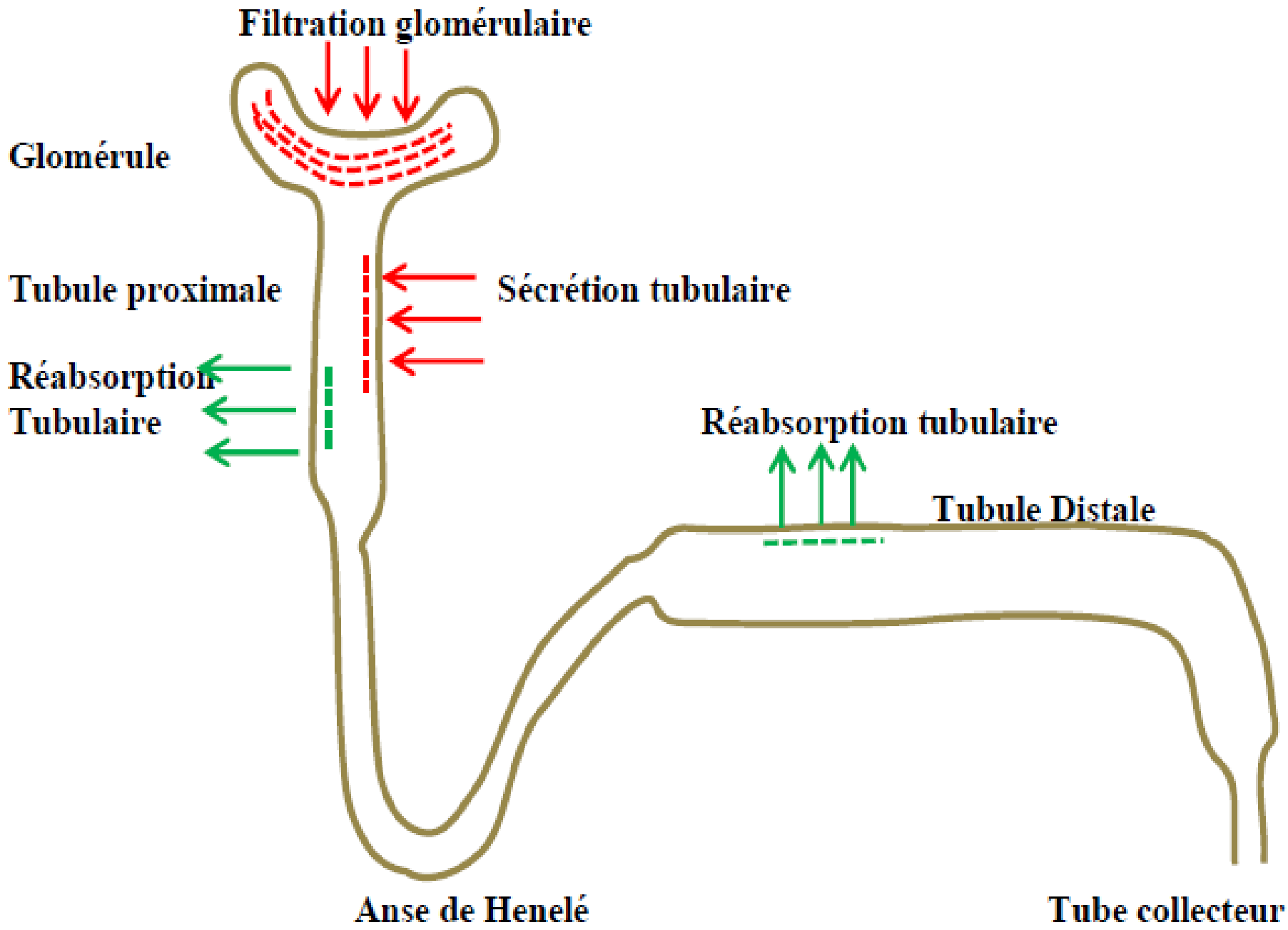
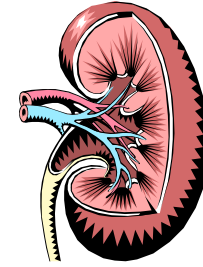


Figure 1 : Anatomie d'un néphron et ses fonctions principales.



- **Facteurs modifiant l'excrétion rénale:**

- **a/ Interactions médicamenteuses:**

- **-Interaction avec les substances endogènes:**

- Des faibles doses d'aspirine bloquent la sécrétion tubulaire de l'acide urique une crise de goutte.
- Alors que des doses élevées empêchent la réabsorption tubulaire de l'acide urique augmentation de l'uricosurie.

- **-Interaction avec d'autres médicaments:**

- Déplacement de la forme libre circulante, augmentant l'élimination par filtration glomérulaire (**sulfamide/AVK**).
- Compétition au niveau du mécanisme de sécrétion active, diminuant l'élimination urinaire (**probenicide/péniG**).
- Compétition au niveau de la réabsorption tubulaire active concourant à excréter plus vite le médicament.
- Modification du PH urinaire (**bicarbonate /phénobarbital**).

## b/ Facteurs physio-pathologiques:

Facteurs modifiants la Cl rénale	Explication de la variation	Sens de la variation
<p><b>Age:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <b>NN</b></li> <li><input type="checkbox"/> <b>Sujet âgé</b></li> </ul>	<p>Fonction rénale non mature</p> <p>(Filtration+Sécrétion+Réabsorption)</p> <p>Débit sanguin rénal</p>	<p>CL rénale diminuée</p> <p>Risque de toxicité</p> <p>Élimination rénale</p> <p>Risque de toxicité</p> <p>Possibilité d'adaptation posologique</p>
<p><b>Etats pathologiques:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <b>Insuffisance rénale Aigue ou Chronique</b></li> <li><input type="checkbox"/> <b>Insuffisance cardiaque</b></li> <li><input type="checkbox"/> <b>Atteinte hépatique</b></li> </ul>	<p>Atteinte de toutes les fonctions rénales</p> <p>Débit sg rénal</p> <p>Métabolisme</p>	<p>CL rénale fortement diminuée</p> <p>Nécessité absolue d'adapter la posologie pour éviter les accidents de surdosage</p> <p>Risque de toxicité</p>

Tableau 1: Facteurs modifiant l'excrétion rénale des médicaments

## 2.2. élimination biliaire (hépatique):

Le foie fixe les médicaments avec plus ou moins d'affinité et après d'éventuelle biotransformation, il peut les excréter dans la bile:

- Les médicaments dont le taux biliaire est voisin ou inférieur au taux plasmatique diffusent passivement dans la bile. EX : streptomycine, gentamycine.
- Les mdts dont la concentration est bcp plus élevée dans la bile que dans le plasma ( choléphiles) sont sécrétés par un processus actif avec une possibilité de compétition entre substances transportées. Il s'agit des médicaments polaires et dont le poids moléculaire  $\geq 300$  D.  
EX: -ATB: érythromycine, spiramycine,  
-d'autres substances telles que: chlorothiazide, les dérivés de l'ergot de seigle.

## Cycle entéro hépatique:

Après biotransformation les médicaments ayant un poids moléculaire inférieur à 300D sont excrétés dans l'urine, mais ceux de poids moléculaire supérieur à 300D sont excrétés dans la bile et passe à l'intestin, ils peuvent alors être déconjugués par les bactéries du côlon et la molécule libre peut être à nouveau réabsorbée, il se constitue alors un **cycle entéro hépatique** dans lequel les molécules semblent retenues prisonnières, et la partie qui ne sera pas absorbée sera excrétée dans les selles. (augmente la durée d'action du médicament). Parmi les médicaments qui suivent au moins en partie ce cycle, il faut citer: chloramphénicol, rifampicine, tétracycline. [6]

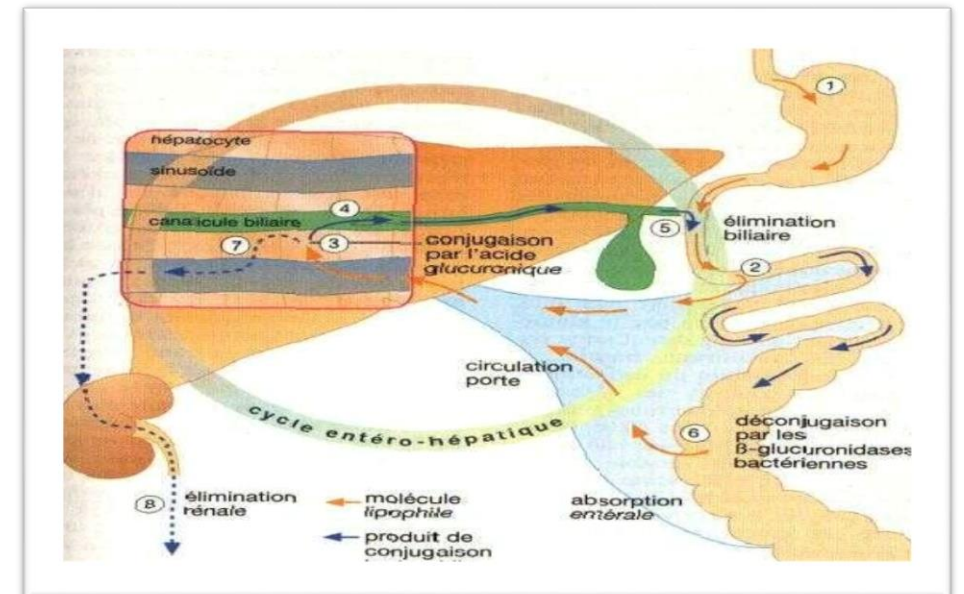


Figure 03 : cycle entérohépatique

## 2.3. élimination pulmonaire:

- L'élimination respiratoire des médicaments concerne les substances volatiles qui sont rejetées dans l'air expiré. Il peut s'agir du médicament lui-même ou d'un de ses métabolites ; il n'est pas forcé qu'il ait été administré par voie pulmonaire ni sous forme gazeuse.
- L'élimination se fait par diffusion passive à travers la paroi alvéolaire en fonction des différences de pressions entre le plasma et le gaz alvéolaire. L'expiration rejetant la vapeur médicamenteuse à l'extérieur

## 2.4. élimination lactée :



- Voie accessoire d'élimination chez la femme et peut constituer un danger pour le nouveau-né.
- En général : moins de 1% de la dose ingérée passe dans le lait dans 24h, sauf pour quelques produits exp :  $I^{131} \rightarrow 5\%$
- mécanismes de passage complexes : actif et passif, subissant l'influence des variations de la composition du lait : teneur en lipide, différence de pH.
- Le passage sera d'autant plus grand que le médicament est lipophile, peu lié aux protéines plasmatiques, de petit poids moléculaire et que le gradient de concentration (sang- lait maternel) est important.
- Le PH du lait varie de 6.6 à 7.2 donc les acides faibles diffusent moins dans le lait que les bases faibles. Exp: AVK, antiépileptiques, psychotropes et AINS...

## 2.5. Autres voies d'élimination:

Les glandes salivaires

Les glandes sudoripares, lacrymales, bronchiques, génitales

Les phanères, la peau, les phanères, les dents, les cheveux.



**Merci pour votre attention**