

# Pharmacocinétique (résorption)

La pharmacocinétique est l'analyse en fonction du temps des différentes étapes du devenir d'un médicament. On distingue 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament :

- adsorption
- distribution
- métabolisme
- élimination

## 1-Résorption des médicaments :

C'est le passage du médicament de son lieu d'administration vers la circulation générale. Elle dépend de la voie d'administration et de la nature des barrières à franchir. De plus, les formes galéniques adaptées à chaque voie possèdent des vitesses de libération et de dissolution différentes.

### 1-1-Mécanismes de passage :

#### ➤ Diffusion passive :

- se fait selon le gradient de concentration.
  - Ne nécessite ni de l'énergie ni des transporteurs.
- La vitesse de diffusion dépend essentiellement de/du :

- Gradient de concentration.
- Propriétés physico-chimiques du médicament (PM, caractères lipophile et ionisation)
- Débit sanguin
- Surface d'échange et natures des tissus traversés.

#### ➤ Transport actif :

Responsable du transport de certains principes actifs présentant des similitudes avec des substances endogènes contre le gradient de concentration.

- Nécessite de l'énergie et des transporteurs.
- mécanisme saturable
- notion d'inhibition et de compétition.

La vitesse du transport dépend de :

- Affinité du médicament vis-à-vis du transporteur
- Présence ou absence d'agents compétitifs
- Nombre de sites de fixation libres des transporteurs (protéiques).

### NB :

-La résorption des molécules à travers les membranes est le plus souvent régie par les phénomènes de diffusion passive

-Seule la fraction non ionisée peut être résorbée ( dépend du PH du milieu et du PKa du PA).

-Le degré d'ionisation d'une molécule est exprimé par l'équation de Henderson-Hasselbach.

↓ Pour les acides :

$$pH = pKa + \log [A^-] [AH]$$

↓ Pour les bases :

$$pH = pKa - \log [B] [BH^+]$$

### 1-2-Résorption gastro-intestinale :

Pour les médicaments ingérés sous forme solide un premier stade intervient : la libération à partir de l'enrobage. La résorption est différente selon le site :

#### ✓ Estomac :

- Milieu peu favorable.
- Faible vascularisation et faible surface.
- Temps de latence modéré (vidange gastrique)
- PH acide :
  - Dégradation de certains composés instables (Exp : pénicillines G)
  - Favorable pour certains médicaments (acides, Exp : acide acétyle salicylique)

#### ✓ Duodénum / jéjunum :

- Lieu plus favorable.
- Surface importante.
- PH moins acide
- Présence de bile favorisant la solubilité de la majorité des principes actifs.

#### ✓ Intestin grêle (Iléum) :

- Lieu de prédilection de l'absorption des aliments et des médicaments.
- Temps de contact plus lent
- Surface très importante
- Meilleures vascularisation
- Présence de transporteurs essentiellement localisé à ce niveau
- Bile surfactant : accroît la solubilisation des PA
- Bon débit sanguin
- L'absorption est également favorisée par de nombreuses autres sécrétions (pancréatiques et intestinales)

### Remarque :

La résorption au niveau du colon intéresse essentiellement :

- les composés à dissolution lente
- les formes à délitement progressif.

### 1-3- Facteurs influençant la résorption gastro-intestinale:

#### 1-3-1-Liés au malade :

- le jeun accroît la résorption.
- Alimentation
- vidange gastrique
- débit sanguin
- altération de la paroi intestinale
- traitements associés.

#### 1-3-2-Liés au médicament :

- propriétés physico-chimiques.
- formes galéniques.

#### 1-4-Effet de premier passage hépatique :

Certains médicaments peuvent être métabolisés ou pratiquement inactivés avant d'atteindre le compartiment sanguin sous l'effet des enzymes digestives ou par métabolisation hépatique. Ce phénomène a pour conséquence une diminution de la biodisponibilité.

Dans d'autres cas la molécule administrée est inactive (pro-drogue) et nécessite une métabolisation pré-systémique pour devenir active (Exp : esters d'ampicilline).

#### 1-5-Cycle-entérohépatique :

Les principes actifs excrétés par les voies biliaires (éliminés par la bile) peuvent être à nouveau absorbés au niveau de l'intestin pour retourner dans la circulation générale.

### **1-6-notion de biodisponibilité :**

La biodisponibilité (F%) correspond à la fraction ou au pourcentage de la dose d'un médicament qui rejoint la circulation systémique. Elle est généralement mesurée en comparant l'ASC (Aire sous la Courbe) des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

#### **➤ Facteurs de variation :**

La biodisponibilité varie en fonction de plusieurs paramètres:

- caractéristiques physico-chimiques du principe actif et de sa forme de présentation (phase biopharmaceutique)
- caractéristiques métaboliques (intestin, foi, enzymes salivaires) du malade qui reçoit le médicament.
- Facteurs physiologiques (âge, alimentation...)
- Facteurs pathologiques (insuffisance hépatique ou rénale.....)

#### **Remarque:**

*La biodisponibilité est un élément très important pour la détermination de la posologie.*

#### **➤ Notion de bioéquivalence:**

La bioéquivalence correspond à une cinétique plasmatique identique et à une même aire sous la courbe et de mêmes Cmax et Tmax.