

ABSORPTION DES MEDICAMENTS

Définition : L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intra-veineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

Les différentes voies d'administration

Plusieurs voies d'administration sont possibles :

*Par voie générale : intraveineuse et intra-artérielle, sous-cutanée et intra-musculaire orale (ou per os), rectale

*par voie locale ou in situ : inhalée, oculaire et intra-oculaire, cutanée ou transdermique

Voie intra-veineuse

La voie intra-veineuse représente la voie d'administration de référence dans la mesure où le médicament atteint directement la circulation générale. L'absorption est ici complète et rapide, le seul facteur limitant étant la vitesse d'administration du médicament.

Voie orale ou per os

Le tube digestif va de la bouche au rectum.

La voie orale peut être utilisée pour un traitement local ou général :

- Traitement local : pansements gastro-intestinaux pour obtenir un effet limité au tube digestif lui-même, traitement d'une infection intestinale ou d'une parasitose.
- Traitement général : c'est la voie habituelle d'administration des médicaments.

La voie orale n'est pas utilisable si le médicament destiné à un traitement général est dégradé dans le tube digestif (pH, flore microbienne, enzymes du tube digestif) ou n'est pas absorbé ou encore si le malade refuse de le prendre ou vomit.

L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif.

- a. Bouche : L'absorption du médicament par la muqueuse buccale qui permet une absorption rapide et évite le passage hépatique est généralement appelée voie perlinguale. La trinitrine, sous forme de dragées à croquer, destinée au traitement de la crise d'angine de poitrine, est absorbée à ce niveau.
- b. Estomac : La surface de l'estomac est d'environ 1m². Le pH du liquide gastrique est acide. Le débit de drainage sanguin de l'estomac est faible, environ 0,2 L/min.
 - Sont absorbées au niveau de l'estomac les molécules neutres et les acides non ionisés à pH acide.
- c. Intestin : La surface de l'intestin est grande : 200 à 300 m². Le pH est alcalin : 6 à 8. L'irrigation sanguine est importante, 1 L/minute. La majorité des médicaments sont absorbés à ce niveau.
- d. Rectum : Bien que l'absorption puisse se faire à ce niveau, l'utilisation de suppositoires pour obtenir un effet général est déconseillée car la biodisponibilité est variable.

Administrations locales

Ces voies sont surtout utilisées lorsqu'on veut éviter un effet systémique (passage dans la circulation générale) ou que ce dernier n'est pas indispensable. Toutefois un passage systémique du médicament est toujours possible.

Pour toutes les voies d'administration en dehors de la voie intraveineuse, le médicament doit d'abord être mis en solution avant de franchir les membranes.

Modalités de passage :

*Passage transcellulaire : la substance voyage à travers la cellule, les cellules sont trop serrées les unes aux autres (barrière hémato-encéphalique).

*Passage paracellulaire : les substances passent entre les cellules d'un épithélium, elles sont séparées par des jonctions (gap junctions).

*Le filtre poreux du glomérule rénal : l'épithélium du glomérule est percé de pores qui ne laissent passer que les molécules de taille inférieure à celle des pores.

Mécanismes de passage :

1-Diffusion passive

C'est le mécanisme le plus fréquemment en cause.

Ce processus va dans le sens d'un gradient de concentration, il ne consomme donc pas d'énergie. Il n'est pas spécifique d'un médicament, n'est pas saturable et il n'existe pas de phénomène de compétition. Il dépend bien évidemment de la masse molaire de la substance médicamenteuse, les molécules de grande taille étant moins bien absorbées que les petites molécules.

La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$V = k \times S (C1 - C2)$$

V : vitesse de diffusion S : surface de la membrane C1, C2 : concentrations de part et d'autre de la membrane .

K : constante de diffusion .

K exprime la facilité avec laquelle le médicament traverse une membrane .

$$K = \frac{\text{coeff de diffusion} \cdot \text{coeff de partage}}{\text{Epaisseur de la membrane}}$$

Coefficient de diffusion : c'est la quantité qui a pu traverser la membrane biologique , il nous renseigne sur la quantité qui a passé par rapport à la quantité initiale .

coefficient de partage : le caractère liposoluble de la molécule détermine sa partition entre deux solvants aqueux(eau) et organique(hexane), les molécules liposolubles (apolaires) s'accumulent dans le solvant organique et les molécules polaires restent dans l'eau .

Pour diffuser passivement à travers la membrane gastro-intestinale, membrane de nature lipidique, les molécules doivent être liposolubles et non ionisées. Aussi la vitesse de diffusion des substances médicamenteuses dépend essentiellement de la concentration de la forme non ionique du médicament et de sa liposolubilité.

On distingue :

*les molécules toujours ionisées quelque soit le pH : molécules possédant un ammonium quaternaire .

*molécules neutres non ionisées quelque soit le pH : solvants organiques (benzène) .

*molécules dont l'ionisation dépend du pH : ces molécules traversent la bicouche lipidique à l'état neutre mais pas à l'état ionisé .

Equation de HENDERSSON –HASSELBACH :

Les médicaments sont le plus souvent des acides ou des bases faibles. Ces médicaments existent donc sous 2 formes, ionisée et non ionisée, seule cette dernière franchit les membranes. La concentration de la forme non ionique dépend du pKa du médicament et du pH du milieu dans lequel il se trouve. Un acide faible se trouvera essentiellement sous forme non ionisée en milieu acide et son absorption sera favorisée dans l'estomac. A l'inverse une base faible, très fortement ionisée en milieu acide, ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac mais sera absorbée au niveau intestinal où le pH est plus élevé..

$$\text{pH} = \text{pKa} + \text{Log} \frac{[\text{I}]}{[\text{NI}]} \quad (\text{acides}) \quad \longrightarrow \quad \frac{[\text{I}]}{[\text{NI}]} = 10^{\text{pH}-\text{pKa}}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \text{Log} \frac{[\text{NI}]}{[\text{I}]} \quad (\text{bases}) \quad \longrightarrow \quad \frac{[\text{NI}]}{[\text{I}]} = 10^{\text{pKa}-\text{pH}}$$

Le pKa est une caractéristique de la molécule , chaque molécule a une constante de dissociation bien déterminée (c'est le pH auquel la molécule est à 50% ionisée et 50% non ionisée).

2-Transport actif :

Ce phénomène correspond au passage du médicament à travers la membrane gastro-intestinale contre un gradient de concentration après formation d'un complexe du médicament avec un transporteur membranaire. Ce mécanisme est spécifique, saturable et peut subir des phénomènes de compétition.

Il concerne les molécules polaires et lipophobes.

On distingue :

*le transport actif direct ou primaire : assuré par les pompes, exp. La pompe Na⁺/K⁺ ATPase .son activité aboutit à une distribution inégale des concentrations des ions Na⁺ et K⁺ à travers la membrane , créant ainsi un gradient électrochimique .pour chaque molécule d'ATP hydrolysée l'ATPase rejette 3 Na⁺ et fait entrer 2 K⁺ .

exp.la P-glycoprotéine (P- 170) est une protéine agissant comme une pompe permettant à la cellule de chasser ou expulser des molécules hors de son cytoplasme , ce phénotype appelé MDR (MultiDrug Resistance) est parmi les principaux facteurs de l'échec du traitement anticancéreux chez l'homme .la P-gp appartient à la superfamille des transporteurs ABC(ATP Binding Cassette) et est exprimée par des cellules tumorales mais aussi par des cellules saines où elle assure un rôle de détoxification et de protection des cellules (barrière hématoencéphalique, placenta , utérus, côlon, intestin grêle) .

*Transport actif indirect ou secondaire : Il concerne un faible nombre de substances : le glucose, les acides aminés, certains médiateurs et les médicaments qui ont une structure chimique proche des médiateurs, l'énergie nécessaire à leur transport peut être apportée par le gradient sodium. D'autres substances utilisent le gradient H⁺ (cas de petits peptides formés de deux à trois acides aminés qui peuvent être réabsorbés au niveau du néphron).

3-Exocytose : Mécanisme par lequel la cellule libère des molécules à travers sa membrane, les vésicules de transport fusionnent avec la membrane plasmique de la cellule et leur contenu sort à l'extérieur .exp. mode de libération des médiateurs.

4-Endocytose : Mécanisme de transport de molécules vers l'intérieur de la cellule.

L'absorption est influencée par :

- Les caractéristiques du médicament :
 - Physico-chimiques : pKa (la forme non ionisée d'un médicament est absorbée plus facilement)
 - Hydro/lipo solubilité
 - Taille et morphologie de la molécule
 - La forme galénique (sirop, comprimé, gélule...) qui détermine la vitesse de dissolution du médicament...
- Les caractéristiques liés à l'individu :
 - Le pH digestif
 - La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale
 - L'alimentation : repas riche en graisses...
 - La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de vidange gastrique)
 - L'âge
 - Les pathologies associées : digestives, cardiaques .
 - Le débit sanguin : il assure l'absorption continue du médicament, le gradient de concentration sera maintenu en permanence

La biodisponibilité : On distingue la biodisponibilité absolue et la biodisponibilité relative .

*La biodisponibilité absolue , c'est la fraction du principe actif atteignant la circulation sanguine et la vitesse avec laquelle elle l'atteint .

*La biodisponibilité relative , elle permet de comparer entre elles plusieurs présentations galéniques d'un même médicament .

Facteurs de variation de la biodisponibilité :

*présentation galénique : elle est très importante dans la biodisponibilité ,exp. Le PA sous forme de sirop est plus rapidement absorbé que la forme comprimé.

Il existe des formes galéniques particulières :

*Forme à libération contrôlée : libère une quantité constante de médicament par unité de temps pour réduire la fréquence d'administration et pour que C max ne sorte pas de la marge thérapeutique .

*Forme à libération différée ou retardée : signifie que le PA est libéré de sa forme galénique à un lieu différent par rapport à une forme conventionnelle par exp. Dans l'intestin au lieu de l'estomac .

*Forme à libération prolongée : signifie que le PA est libéré de sa forme galénique sur une période de temps plus ou moins étendue à fin de réduire la fréquence d'administration .

*Forme à libération accélérée : comprimés orodispersibles destinés être placés sur la langue , indiqués en cas de troubles de déglutition , ils sont absorbés par la muqueuse gastro-intestinale .

*pH , pka, PM, taille .

*la vidange gastrique :c'est l'évacuation du contenu de l'estomac, habituellement , le temps pour qu'un estomac se vide est d'environ 2à3 heures .Elle est ralentie dans le diabète, l'ulcère gastrique , dyspepsie et accélérée en cas d'ulcère duodénal , gastrectomie..

*le bol alimentaire :la consommation d'aliments simultanément à l'ingestion de médicaments peut influencer le processus de résorption , en effet, la prise d'un repas entraîne des modifications physiologiques à savoir l'augmentation du débit splanchnique , diminution de la vidange gastrique , stimulation de la sécrétion biliaire .Il est difficile d'établir des règles générales permettant de prévoir l'influence de la nourriture sur l'absorption d'un médicament.

De façon générale, la prise d'un médicament sur un estomac vide favorise son absorption mais il y a des cas où d'aliments favorise l'absorption exp. La griséofulvine(antifongique,antibiotique) est mieux absorbée au moment de l'alimentation .

*l'effet de premier passage hépatique :consiste en une perte de médicament par métabolisme sous l'action des enzymes hépatiques .exp :

B bloquant	Résorption	EPPH	biodisponibilité
propranolol	>90%	+++	faible
aténolol	50%	0	élevée

Si le pourcentage du médicament métabolisé lors du premier passage hépatique est très élevée ,sa biodisponibilité sera trop réduite ,donc, il est préférable de ne pas l'utiliser par la voie digestive .

Exp. La trinitrine n'a pas d'effet thérapeutique si elle est administrée par voie orale car elle est très liposoluble ,et va subir un EPPH élevé donc on l'utilise par voie sublinguale ou sous cutanée

*Inactivation au niveau du tube digestif :exp. la pénicilline G perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique . Les tétracyclines forment un complexe insoluble avec des ions tel que le Ca++ ou le Fer.

*Le métabolisme au niveau du tube digestif : Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale ainsi que celles de la flore bactérienne du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments .Les prodrogues sont des substances inactives in vitro, mais une fois , in vivo, elles seront métabolisées et deviennent actives .

Exp. La bacampicilline est un ester bactériologiquement inactif de l'ampicilline (F=50%) hydrolysée par les cellules pariétales intestinales , elle libère l'ampicilline avec un facteur de biodisponibilité F =90% .

Mesure de la biodisponibilité :On compare l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration par voie intraveineuse et par une autre voie d'administration (orale par exp.).A partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps , on calcule les aires sous la courbe pour les deux formes d'administration (ASC).

La courbe après administration IV décrit la disparition du médicament du compartiment plasmatique , après administration Per os , la courbe est biphasique , elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à l'absorption du médicament , puis la diminution de ces concentrations .Le point où la concentration est maximale correspond à équilibre entre la quantité de médicament et celle qui disparaît du plasma .

Le facteur de biodisponibilité est calculé de la façon suivante :

$$F = \frac{\text{SSC(orale)}}{\text{SSC(IV)}}$$

La biodisponibilité relative est déterminée par le rapport des SSC des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée et de la forme habituellement utilisée :

$$F = \frac{\text{SSC(autre)}}{\text{SSC(référence)}}$$

La bioéquivalence :

La notion de biodisponibilité est née à la suite d'une constatation d'une inéquivalence thérapeutique entre spécialités jusque là considérées comme interchangeables en raison d'un PA commun , de doses unitaires identiques et d'une présentation pharmaceutique voisine .Divers incidents ou accidents (inefficacité ou toxicité) ont été à l'origine de ce constat d'inéquivalence , ce qui a rendu les études de biodisponibilité ou de bioéquivalence le passage obligé de tout dossier d'AMM(autorisation de mise sur le marché).

Une étude de bioéquivalence est un essai clinique qui cherche à comparer un médicament produit par deux compagnies différentes.

Deux médicaments sont dits bioéquivalents doivent avoir un facteur de biodisponibilité unique mais également des Tmax et Cmax très proches ou égaux .Ils vont déterminer les mêmes concentrations dans le sang.

Exp. En 1968, on montre que l'utilisation du lactose à la place de sulfate de calcium dans la préparation de phénytoïne augmente la résorption de cette dernière avec des signes de surdosage En 1972, des accidents toxicologiques à la digoxine aux doses thérapeutiques sont apparus en Angleterre , aux USA et en Finlande , on s'aperçoit que les taux plasmatiques de ce médicament sont très différentes selon l'origine des comprimés .

Toutes les modifications de la nature des excipients , de la forme galénique , du mode de fabrication , du mode de conservation doivent nécessairement conduire à une étude de biodisponibilité.