

Devenir du médicament dans l'organisme

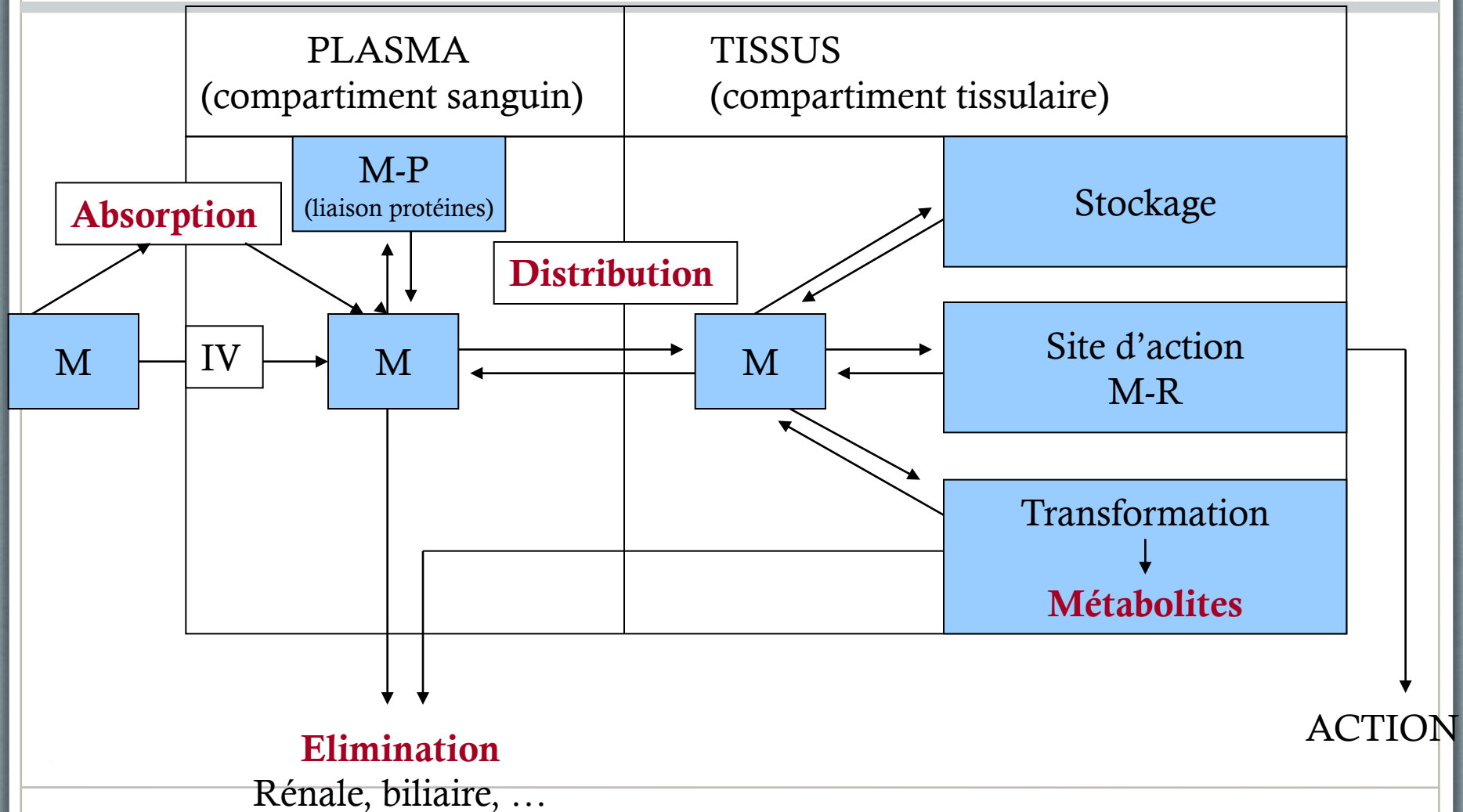
Dr FADILA DEBBAH

PHARMACOCINETIQUE

- Étudie le sort du médicament dans l'organisme, depuis son administration jusqu'à son élimination.
- Rôle: l'application de ces règles à un malade donné de façon à ajuster son traitement en fonction des paramètres qui lui sont personnels (âge, poids, pathologies associées...).

ADME

Absorption, Distribution, Métabolisme, Elimination

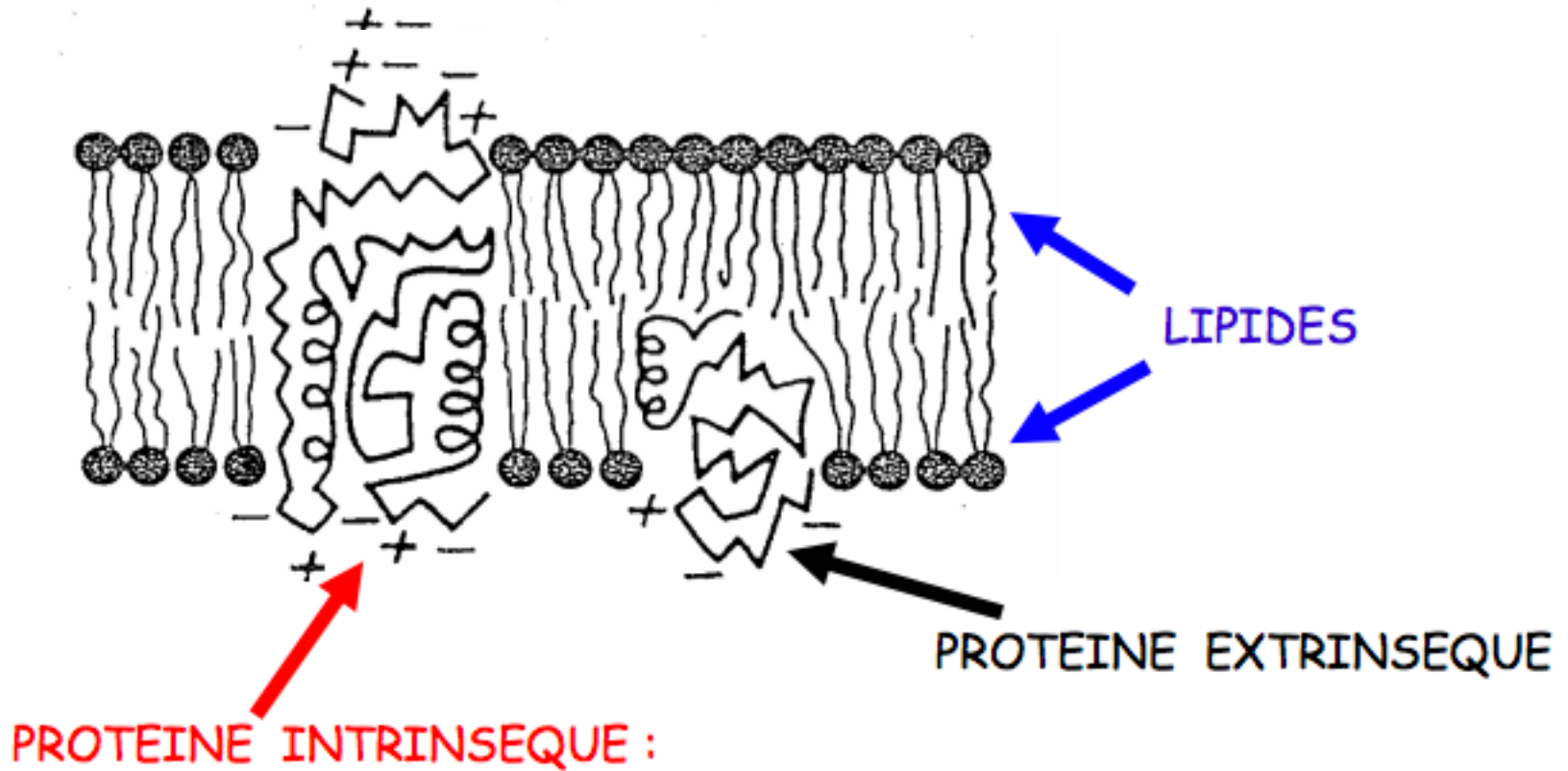


ABSORPTION DES MEDICAMENTS

DÉFINITION

- L'absorption est un phénomène qui correspond au transfert du médicament dans la circulation générale à partir de son site d'administration.
- Le PA dissous traverse les membranes biologiques pour pénétrer dans la circulation sanguine.

Ultra-structure de la barrière physiologique impliquée dans l'absorption



Les propriétés physico-chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments

- Etat d'ionisation: équation d'Henderson-Hasselbach

$$\text{Acide faible} \rightarrow \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]}$$

$$\text{Base faible} \rightarrow \text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{forme non ionisée}]}{[\text{forme ionisée}]}$$

Les propriétés physico-chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments

- **Liposolubilité:**
- $K_s = \text{concentration du médicament dans un solvant non polaire} / \text{concentration du médicament dans un solvant polaire}$
- **Hydrosolubilité:**
- Les substances peu hydrosolubles sont faiblement résorbées au niveau digestif car la quantité se trouvant en solution est très limitée.

Les propriétés physico-chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments

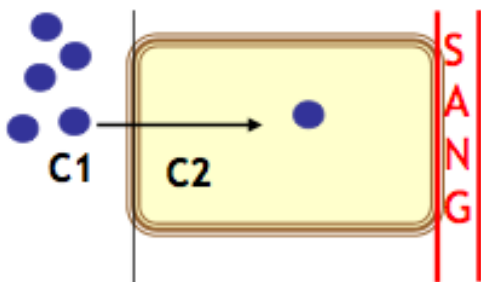
- **Masse molaire:**
- La vitesse de transfert d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire.

Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments

Diffusion passive

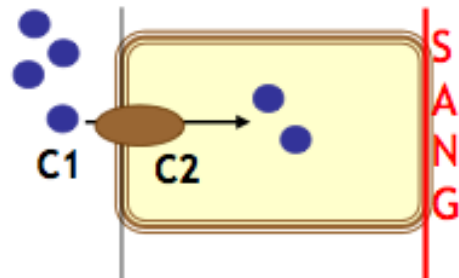
- Selon un gradient
- Non spécifique
- Pas de compétition
- Pas de saturation
- LOI DE FICK

$$\frac{dQ}{dt} = D \cdot K_p \cdot S / E \cdot (C_1 - C_2)$$



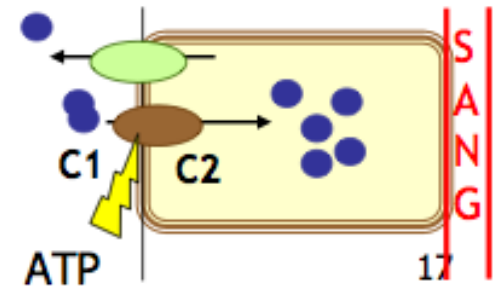
Diffusion passive facilitée

- Selon un gradient
 - Protéine de transport
 - Saturable
 - Spécifique
 - Compétition
- Ex: pénicilline



Transport actif

- contre un gradient
 - Saturable
 - Spécifique
 - Compétition +++
 - Énergie +++
- Ex: transport AA,



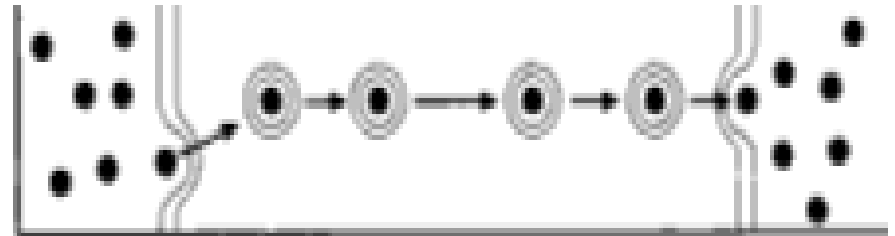
Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments

Filtration

- Passage à travers les pores de la membrane cellulaire
- Concerne l'eau et les molécules de faible poids moléculaire
- Se fait selon le gradient
- Pas de saturation, pas de spécificité et pas de compétition

Pinocytose

- Concerne les grosses molécules



Absorption digestive :

- **Estomac :**

Lieu peu favorable :

- Faible surface (1 m²)
- Faible vascularisation (0.2l/min)
- Temps de latence modéré (vidange gastrique)
- pH acide: 1,5 à 3,5 => dégradation de certains composés

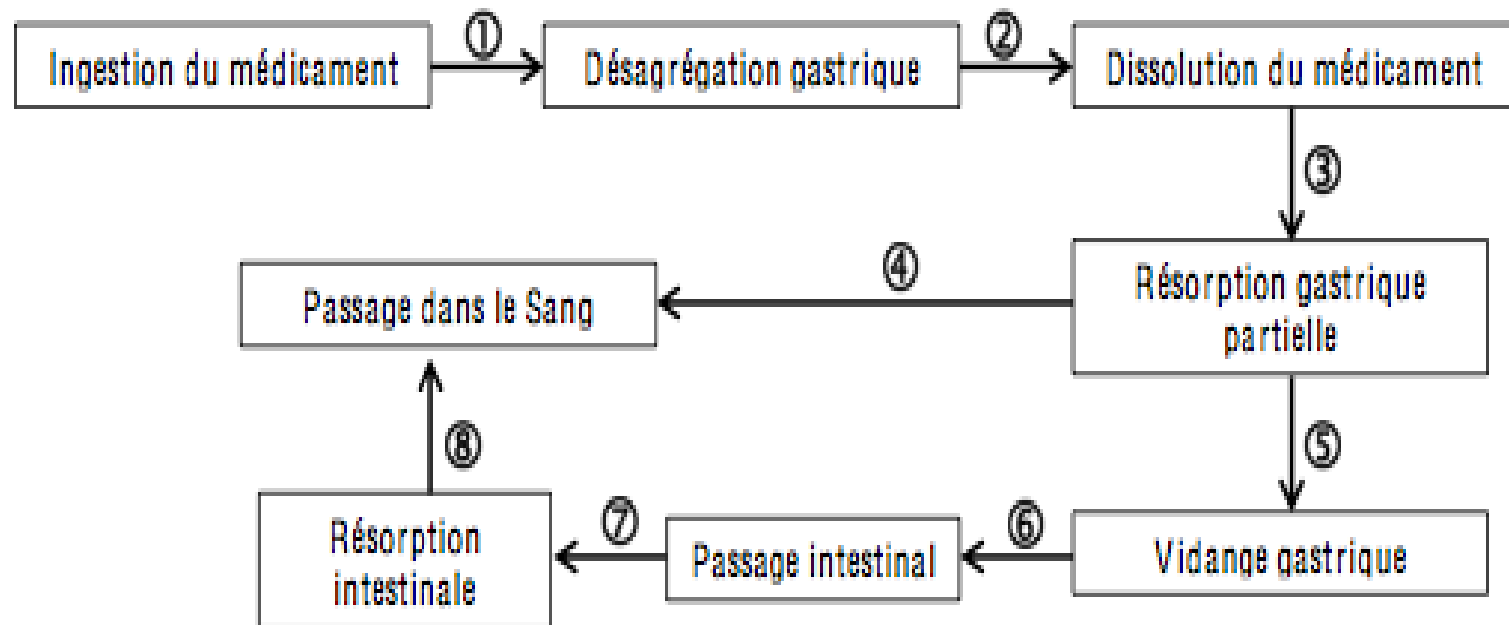
Absorption digestive :

- Mais milieu favorable:
 - Pour les médicaments acides faibles.
 - Pour certains médicaments bases faibles (meilleure dissolution).
 - Pour la transformation de certains principes actifs (chlorazépate en nordiazépam).

Absorption digestive :

- **Intestin grêle :**
- Lieu très favorable :
 - surface, longueur, élevées : 200 m², 4-5 m
 - pH 5 à 8 : favorise la forme non ionisée.
 - Forte vascularisation (1 l/min) , villosités, capillaires lymphatiques
 - Transporteurs actifs
 - Bile, surfactant: accroît la solubilisation des p.a.
 - Concerne la majorité des formes per os

Facteurs limitant la résorption digestive des médicaments



Facteurs limitant la résorption digestive des médicaments

- **Dissolution:**

Un médicament ne peut être absorbé que s'il se trouve sous forme dissoute. Donc la faible hydrosolubilité des formes non ionisées limite la résorption digestive des médicaments.

- **Vidange gastrique:** l'absorption étant plus rapide dans l'intestin que dans l'estomac, la modification de la vidange gastrique modifie la vitesse d'absorption.

- **Débit sanguin:** Au niveau intestinal, le débit sanguin influence directement la vitesse de résorption des médicaments liposolubles.

Facteurs influençant l'absorption digestive des médicaments

- Interaction avec les éléments physique de la digestion.
- Interaction avec les éléments physique de l'alimentation
- Interactions médicamenteuses
- Influences des états pathologiques

Interaction avec les éléments physique de la digestion

- Les sécrétions digestives peuvent entraîner des modifications physico-chimiques des molécules médicamenteuses telles :
 - La dégradation chimique de la pénicilline G par la forte acidité du milieu gastrique.
 - Les transformations métaboliques par les enzymes de la flore intestinale.
 - Formation de complexe non résorbables avec des sels biliaires (néomycine.....) ou avec le mucus.
- Ces modifications sont responsables de la diminution ou de l'annulation de l'absorption digestive des médicaments.

Interaction avec les éléments physique de l'alimentation

- La prise d'un repas entraîne les modifications suivantes :
 - Augmentation du débit sanguin splanchnique.
 - Diminution de la vidange gastrique.
 - Augmentation de la sécrétion biliaire.
 - Le calcium des produits laitiers complexe certains médicaments (tétracyclines)

Interactions médicamenteuses

- Modification des propriétés physico-chimiques (variation de pH, formation de complexe)
- Modification de la vidange gastrique
- Modification du flux sanguin splanchnique

Influences des états pathologiques

Exemples

Conséquences

Absence de sécrétion du facteur intrinsèque

Diminution de l'absorption intestinale de la vitamine B12

Absence de sécrétion biliaire

Diminution de l'absorption de la vitamine K

Dégénérescence des villosités intestinales

Diminution de l'absorption intestinale de tous les médicaments

Absorption pulmonaire

- Diffusion passive
- L'absorption des substances volatiles et les gaz se fait au niveau de la paroi alvéolaire et à un degré moindre au niveau de la trachée.
- La résorption dépend : du coefficient de partage sang / phase gazeuse et aussi du débit sanguin pulmonaire.
- Les composés très solubles dans le sang sont extraits en totalité de l'air alvéolaire à la fin de chaque inspiration.

Absorption rectale

- souvent utilisée chez l'enfant
- Le médicament est introduit dans le rectum qui est vascularisé par les veines hémorroïdaires qui véhiculent le principe actif vers le foie ou vers la veine cave inférieure.
- Aléatoire et imprévisible
- Mêmes mécanismes d'absorption, en particulier la diffusion passive

Absorption après administration par voie parentérale

- **Voies intra-arterielle et intraveineuse:**

Ces deux voies ne sont pas concernées par l'étape d'absorption car le médicament est directement introduit dans la circulation générale.

- **Voie intramusculaire:**

- diffusion passive ou diffusion facilitée.

- Une forte irrigation du tissu musculaire, par dilatation des vaisseaux sanguins (action de la chaleur, etc.), maintient un gradient de concentration élevé et favorise une absorption musculaire rapide.

Absorption après administration par voie parentérale

- **La voie sous cutanée:**
- diffusion passive ou diffusion facilitée.
- Pour accélérer le transfert du médicament du milieu sous cutané vers le milieu circulant, on associe une enzyme (hyaluronidase).

Absorption perlinguale

- Essentiellement par diffusion passive (molécules liposolubles non ionisées sont rapidement absorbées, mais en quantité réduite)
- Evite le premier passage hépatique
- Evite l'action des enzymes digestives et le mélange du médicament avec le bol alimentaire

Absorption percutanée

- Dépend de:
 - Coefficient de partage
 - Site d'application (épaisseur, vascularisation)
 - État de la peau (hydratation, lésions, inflammation..)

Effets de premier passage

- perte de médicament par métabolisme avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation

Effets de premier passage

Voies d'administration	Nature de l'effet de premier passage
Intra-artérielle	Absence
Intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, pulmonaire, percutanée, perlinguale	Effet de premier passage pulmonaire
Orale	Effet de premier passage pulmonaire, hépatique et intestinale
rectale	<ul style="list-style-type: none">- Si absorption par les veines hémorroïdales inférieures et moyennes : effet de premier passage pulmonaire- Si absorption par les veines hémorroïdales supérieures: effet de premier passage hépatique et pulmonaire

Notion de biodisponibilité

- Quantité de médicament atteignant la circulation générale après administration.
- Conjonction de 2 phénomènes:
 - Résorption (f).
 - Effets de 1^o passage (f')

$$F = f \times f'$$

