

L'absorption des médicaments

I. Introduction :

Entre le moment de l'administration du médicament et celui de l'obtention de l'effet ; le médicament passe par plusieurs étapes groupées en trois phases :

- ❖ **La phase biopharmaceutique** : comporte les étapes de la mise à disposition de l'organisme du principe actif du médicament. Ces étapes sont regroupées en la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique et sa dissolution.
Exemple pour la forme solide (comprimés) : les étapes de mise en solution sont : la désintégration et la désagrégation (en particules de petites tailles) de la forme puis la dissolution (dispersion à l'état moléculaire en milieu aqueux) du principe actif.
- ❖ **La phase pharmacocinétique** : c'est l'étude descriptive et quantitative du devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle comprend donc l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'élimination des médicaments dans l'organisme (concept ADME).
- ❖ **La phase pharmacodynamique** : c'est l'étude des effets biochimique et physiologiques des principes actifs et de leurs mécanismes d'action

I. Définition de l'absorption :

L'absorption ou la résorption est un phénomène qui correspond au transfert du principe actif de son site d'administration dans la circulation sanguine systémique. Ce passage implique les membranes biologiques.

A l'exception de la voie intraveineuse et intra artérielle, toutes les voies d'administration sont concernées par le phénomène d'absorption.

II. Les propriétés physico-chimique impliquées dans l'absorption des médicaments :

1. L'état d'ionisation :

Les principes actifs des médicaments présentent en générale, soit un caractère acide faible ou base faible, Exemple :

<u>PA acide</u>	<u>pKa</u>	<u>PA basique</u>	<u>pKa</u>
Ampicilline	2.5	Strychnine	8.0
Aspirine	3.0	Paracetamol	9.5
Ibuprofene	4.4	Procaine	9.0

Ils seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du **PH du milieu** où il se trouvent , et de leur **PKa**, selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

◆ Pour les acides faibles :

$$PH = PKa + \log \frac{[forme ionisée]}{[forme non ionisée]}$$

◆ Pour les bases faibles :

$$PH = PKa + \log \frac{[forme non ionisée]}{[forme ionisée]}$$

2. Liposolubilité :

Le coefficient de partage K_s renseigne sur la liposolubilité qui est portée par la fraction non ionisée de la molécule du médicament.

$$K_s = \frac{\text{Concentration du médicament dans un solvant non polaire}}{\text{Concentration du médicament dans un solvant polaire}}$$

Plus le K_s est élevé, plus le médicament est liposoluble.
Plus le K_s est élevé, plus le PA passe une membrane lipidique

3. L'hydrosolubilité :

Les substances peu hydrosolubles sont faiblement résorbées au niveau digestif car la quantité se trouvant en solution est très limitée, donc l'hydrosolubilité est un facteur limitant de la dissolution des médicaments au milieu digestif.

4. Masse molaire :

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

Les principes actifs dissous non ionisé et suffisamment liposoluble traversent les membranes biologiques du site d'absorption

III. Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

La barrière principale que rencontre le médicament est la membrane cellulaire plasmique, composée d'une bicouche lipidique.

Les médicaments peuvent traverser les membranes soit par des processus passifs ou par des mécanismes impliquant la participation des composants de la membrane.

a) La diffusion passive :

Elle représente le mécanisme le plus important par lequel les molécules de principe actif passent à travers les membranes lorsque ces molécules ne sont pas chargées électriquement.

- ◆ Concerne les molécules liposolubles non ionisées.
- ◆ Se fait dans le sens du gradient de concentration.
- ◆ Ne nécessite pas de l'énergie et de transporteurs.
- ◆ Les propriétés physico-chimiques du médicament conditionnent la diffusion passive.

b) La diffusion passive facilitée :

- ✿ Le transfert des molécules se fait dans le sens du gradient de concentration.
- ✿ C'est un phénomène qui nécessite un transporteur (une protéine membranaire).
- ✿ C'est un phénomène saturable et spécifique.

c) Le transport actif :

- ✿ Se fait dans le sens inverse du gradient de concentration.
- ✿ Nécessite un transporteur (une protéine membranaire), et de l'énergie
- ✿ Le transport actif est spécifique et saturable.

d) La filtration :

- ✿ Passage des molécules à travers les pores de la membranes plasmiques.
- ✿ Intéresse l'eau et les molécules de faibles poids moléculaires (< 150 D)
- ✿ Le passage se fait en fonction du gradient de pression hydrostatique ou osmotique.
- ✿ Absence des phénomènes de saturation et de spécificité.

e) La pinocytose :

C'est le passage transmembranaire des grosses molécules emprisonnée dans des vésicules formés par invagination de la membrane plasmique.

IV. L'absorption des médicaments selon les différentes voies d'administration :

A. L'absorption des médicaments par voie orale :

1. Éléments anatomiques impliqués dans la résorption digestive des médicaments :

Eléments anatomiques	Caractéristiques physiologique	PH	Vascularisation
L'estomac	- Constitué d'une membrane épaisse avec une petite surface d'absorption (1 m ²) - Dans des conditions normales, la vidange gastrique est rapide et le rôle de l'estomac dans l'absorption du médicament est modeste	1-3	Faible (débit sanguin = 0,2 l/min)
Duodénum	- Surface d'échange importante - Présence de la bile favorisant la dissolution des principes actifs	4-5	Importante
L'intestin grêle	- la membrane est fine avec une très grande surface absorbante (microvillosité) (200 m ²). - L'intestin grêle est donc le site le plus important pour l'absorption du médicament	5-8	Très Importante (débit sanguin = 1 l/min)

Le passage des principes actifs à travers la muqueuse gastro-intestinal fait intervenir tous les mécanismes de transport transmembranaire : diffusion passive ; transport actif ; diffusion facilité ; filtration et pinocytose.

2. Diffusion des médicaments par effet pH :

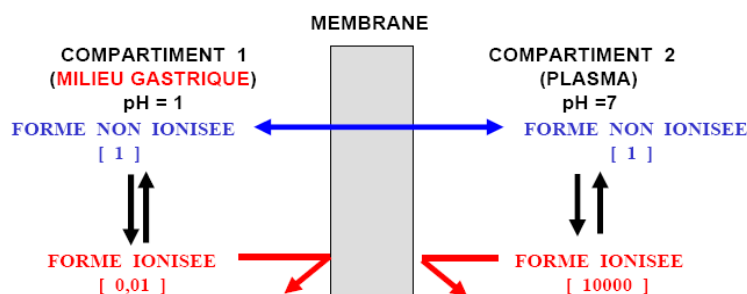
Seule la fraction non ionisée et liposoluble traverse la barrière digestive vers le sang (de pH =7,4), de nature lipido-proteique (par diffusion passive).

Le pH varie entre 1 et 8 dans le tube digestif, en fonction de cette valeur du pH, le rapport des formes ionisée et non ionisée dépend du pKa du composé.

Pour un acide faible

- **En milieu acide:** l'ionisation est faible, la fraction non ionisée plus importante, le médicament passera mieux les membranes cellulaires.
- **En milieu basique:** l'ionisation est importante, d'où une fraction ionisée plus grande, ce qui limitera le passage transmembranaire de cette substance,

EXEMPLE 1 : Médicament à pKa = 3

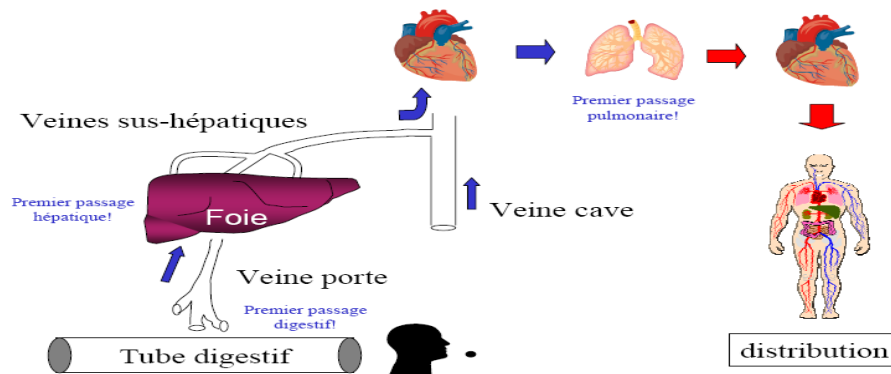


Pour une base faible :

- **En milieu acide:** l'ionisation sera plus importante, d'où une fraction ionisée plus grande, le médicament passera mal les membranes cellulaires.
- **En milieu basique:** l'ionisation est faible, le médicament passera bien les membranes cellulaires.

N.B : avant son absorption une certaine quantité du principe actif peut être métabolisée ou transformé sous l'effet de certaines enzymes de l'intestin (Disaccharidases , Dipeptidases, Entérokinase, Cytochromes) ou des enzymes de la flore intestinale en produits de transformation qu'on appelle métabolites « **C'est l'effet du premier passage intestinal** »

Après l'absorption, les principes actifs atteignent la **veine porte** qui se dirige vers le foie. A ce niveau, une fraction peut être métaboliser (= transformés chimiquement). Ce phénomène appelé « **Effet du premier passage hépatique** » peut réduire considérablement la quantité de ces principes actifs avant d'arriver à la circulation sanguine.

**3. Les facteurs modifiants l'absorption des médicaments :****3.1 Les propriétés physico-chimiques des médicaments :**

- Le PKa et degré d'ionisation des principe actif.
- Liposolubilité.
- Dissolution (étape limitante).
- Forme galénique: (Ex: Formes liquides; la résorption est plus rapide).

3.2 Facteurs physiologiques :**a. Les constituants physiologiques de la digestion :**

Les sécrétions digestives (PH stomacal acide ; la flore intestinale...) peuvent entrainer des modifications physico-chimiques des molécules médicamenteuses.

b. L'alimentation :

Il es difficile de prévoir l'influence de l'alimentation sur la résorption digestive des médicaments.

La prise d'un repas entraine les modifications suivantes :

- ◆ Augmentation du débit sanguin splanchnique
- ◆ Diminution de la vidange gastrique (repas riche en graisse)
- ◆ Augmentation de la sécrétion biliaire.

c. La vidange gastrique :

Les facteurs influençant la vidange gastrique sont :

- ❖ L'alimentation
- ❖ L'exercice physique
- ❖ La position corporelle
- ❖ Les interactions médicamenteuses

d. Le débit sanguin splanchnique :

Il Influence directement la résorption des médicaments liposolubles

3.3. Les interactions médicamenteuses en phases pharmacocinétiques :

C'est la conséquence des modifications apportées par l'un des médicaments associés sur les facteurs limitants la résorption digestives des médicaments, à savoir : la dissolution ; la vidange gastrique ; et le flux sanguin intestinal.

3.4. Les états pathologiques :

L'absorption des médicaments peut être modifiée par les perturbations du transit intestinal, des sécrétions et de l'état de la muqueuse intestinal.

Le niveau de perturbation	Exemples	Conséquence
Sécrétion digestives	Absence de la sécrétion du facteur intrinsèque	Diminution de l'absorption de la vitamine B12
	Absence de sécrétion biliaire	Diminution de l'absorption de la vitamine K
Muqueuses intestinales	Dégénérescence des villosité intestinales (maladie de Crohn)	Diminution de l'absorption de tous les médicaments
Transit intestinal	Diminution du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinal (diarrées).	Diminution de l'absorption de tous les médicaments

B. L'absorption par voie sublinguale :

Le médicament est placé sous la langue, région délimitée par une membrane muqueuse semblable à celle du tube digestif, conditions favorables à l'absorption médicamenteuse à ce niveau :

- Epithélium mince.
- PH faiblement acide.
- Riche en vascularisations permettant le passage à travers la muqueuse orale vers le milieu sanguin

Tout médicament absorbé par cette voie, évitera :

- L'action des différents PH gastriques.
- Enzymes digestifs.
- Flore bactérienne.
- Métabolisme hépatique (premier passage hépatique)

C. L'absorption par voie rectale :

- Elle se fait par diffusion passive.
- Les veines hémorroïdales inférieures et moyennes aboutissent aux veines iliaques internes qui se jettent dans la veine cave inférieure évitant ainsi le premier passage hépatique.
- Les veines hémorroïdales supérieures sont reliées à la veine mésentérique inférieure qui amène le sang à la veine porte puis au foie.

Remarque : il est difficile de prévoir avec certitude la proportion de médicament administrée par voie rectale qui évitera le premier passage hépatique.

D. L'absorption par voie pulmonaire :

Les poumons constituent un excellent organe d'absorption par leur :

- ✓ Grande surface d'échange (le nombre d'alvéoles varie entre 300 à 400 millions).
- ✓ Très forte perméabilité

✓ Vascularisation très importante

L'absorption par cette voie d'administration se fait par diffusion passive au niveau de la membrane alvéolaire

E. L'absorption par voie parentérale :

L'absorption des médicaments est généralement rapide par injection du médicaments directement dans le corps (à l'exception de la voie intraveineuse et intra artérielle). Et ce tout en évitant l'élimination par le tractus gastro-intestinal. Néanmoins, les médicaments administrés directement dans la circulation systémique peuvent subir une élimination de premier passage par les poumons avant d'être distribués au reste du corps. On distingue:

1. L'absorption des médicaments par voie intramusculaire :

La résorption se fait par diffusion passive ou facilitée.

Les principes actifs sont absorbés assez rapidement en fonction : de leur liposolubilité et la vascularisation et le débit sanguin du site d'injection.

2. L'absorption par voie sous cutanée :

La résorption se fait par diffusion passive ou facilitée, la vitesse de résorption est inférieure à celle par voie intramusculaire à cause de la viscosité de la substance fondamentale du tissu conjonctif (l'addition d'une enzyme: hyaluronidase qui diminue cette viscosité)