

Université des Sciences et de Technologie d'Ati (USTA)

Faculté des Sciences de la Vie et de la Terre et Aménagement du Territoire

Département des Sciences de la Vie et de la Terre

SÉQUENCE PÉDAGOGIQUE

Pharmacocinétique — Chapitre II du cours PHAR631 Pharmacologie générale

Licence 3, Sciences Biologiques

Semestre 2

Enseignant : M. MBAILASSEM Bégoto

CHAPITRE II : PHARMACOCINETIQUE

INTRODUCTION

La pharmacocinétique est l'une des branches de la pharmacologie qui étudie le devenir d'un médicament dans l'organisme. Elle va chercher à comprendre quelle est l'action du corps vis-à-vis du médicament. Schématiquement on distingue 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament : l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'élimination. Les objectifs de ce cours seront de :

- Savoir définir et expliquer les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme ;
- Connaître les principaux paramètres pharmacocinétique quantitative ;
- Connaître les sources de variabilité de la réponse aux médicaments ;
- Savoir définir les principaux mécanismes de passages transmembranaires des médicaments ;
- Être capable de citer et expliquer les facteurs influençant le passage transmembranaire des médicaments ;
- Être capable à partir des caractéristiques physicochimiques d'un principe actif d'expliquer sa capacité à franchir les membranes plasmiques.

I. L'ABSORPTION

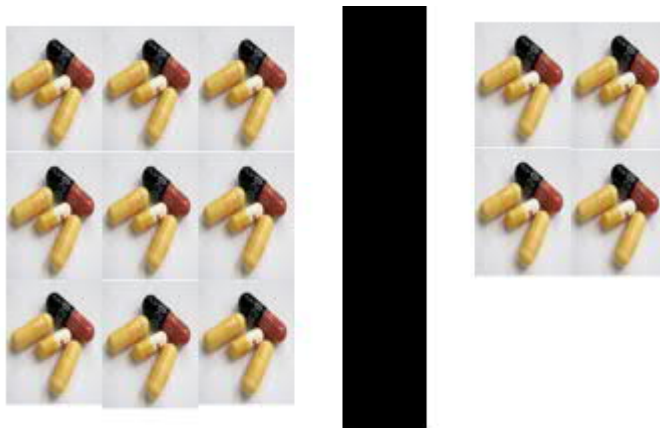
L'absorption correspond à l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif médicamenteux depuis son site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interactions médicamenteuses significatives. Le médicament doit traverser plusieurs membranes cellulaires semi-perméables avant d'atteindre la circulation systémique. Les membranes cellulaires sont des barrières biologiques qui interdisent sélectivement le passage des médicaments.

Les membranes sont essentiellement composées d'une matrice lipidique biomoléculaire qui conditionne les caractéristiques de perméabilité membranaire. Les médicaments peuvent traverser les membranes cellulaires par : diffusion passive, diffusion facilitée, transport actif et la pinocytose.

1. Différents types d'absorption

a. Absorption par diffusion passive

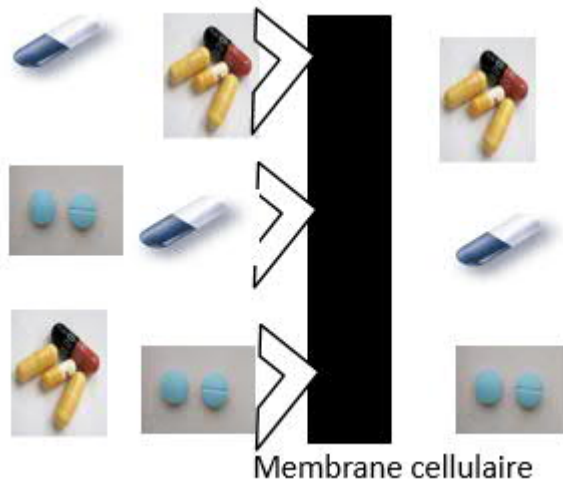
Elle concerne le passage d'une substance pharmaceutique à travers une membrane cellulaire d'une zone de concentration élevée en médicament, comme le tractus gastro-intestinal, à une zone de concentration faible en médicament, comme dans le sang. Le franchissement s'effectue grâce à des solutions de continuité, les « pores », déhiscences intercellulaires surtout, ou chenaux dans l'épaisseur de la paroi cellulaire. Ils sont traversés par les liquides aqueux biologiques et par les substances qui y sont dissoutes (dont les médicaments hydrosolubles) à condition qu'elles ne soient pas trop volumineuses (poids moléculaire inférieur à 64 000 dans le premier cas, à 100 dans le second).



Membrane cellulaire

b. Absorption par diffusion facilitée

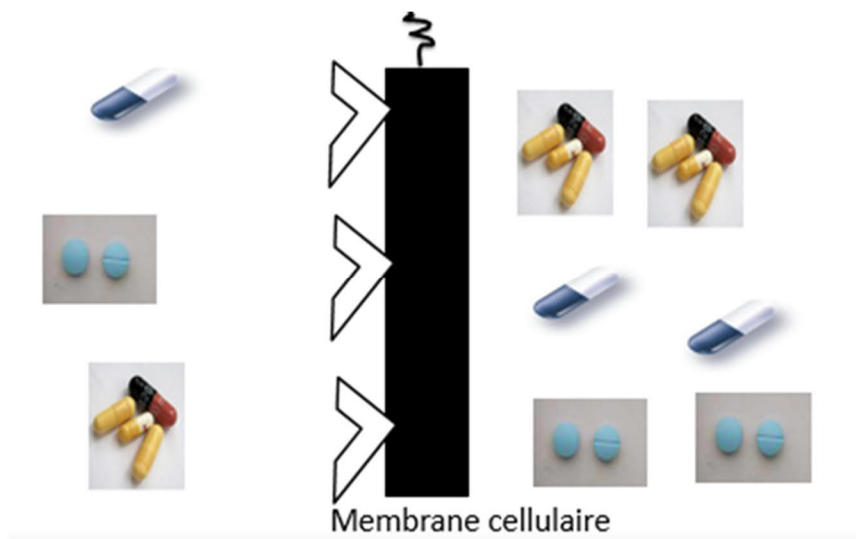
Le médicament se lie spécifiquement sur la première face de la barrière, avec une molécule appelée « transporteur ». Le complexe médicament - transporteur traverse la barrière et se dissocie au niveau de la seconde face. Le médicament est libéré dans le second espace et le transporteur peut être réutilisé. C'est un mécanisme passif, n'utilisant pas d'énergie et fonctionnant dans le sens d'un gradient de concentrations jusqu'à égalisation de celles-ci. Le transporteur est saturable. Plusieurs substances utilisant le même transporteur peuvent entrer en compétition.



c. Absorption par transport actif

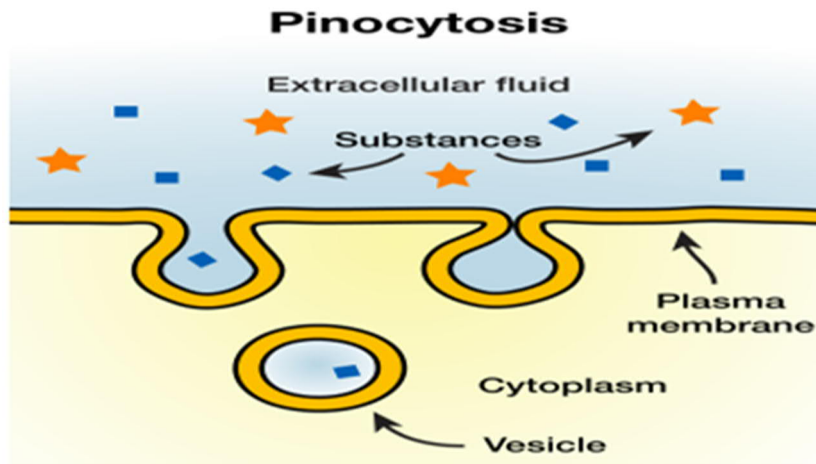
Le médicament franchit la barrière grâce à un système spécifique comportant un ou plusieurs transporteurs. C'est un mécanisme actif (il y a une dépense d'énergie, fournie habituellement par l'ATP), saturable, sensible aux inhibiteurs métaboliques. Il peut fonctionner contre un gradient de concentration.

Exemple : Certains acides aminés de l'alimentation entre en compétition avec LEVODOPA "antiparkinsonien" et entraîne la diminution de résorption de ce dernier.



d. Absorption par pinocytose

Phénomène cellulaire analogue à la phagocytose, la pinocytose concerne des flaques liquidiennes qui sont englobées par une invagination de la membrane, puis forment une vacuole, finalement digérée en libérant son contenu dans le cytoplasme. L'importance de ce mécanisme est faible pour les médicaments. Il concerne des molécules de poids moléculaire élevé.



2. Les facteurs influençant l'absorption

- Les propriétés physico-chimiques : liposolubilité (coefficient de partage, Log P), son degré d'ionisation (constante d'ionisation, pKa), taille (masse moléculaire) ;
- la forme galénique du médicament : la vitesse de libération du principe actif et le lieu de la résorption dépendent de la forme galénique (comprimés à libération prolongée, gastrorésistants...) ;
- l'activité enzymatique des entérocytes et des hépatocytes et des systèmes transporteurs entérocytaires (interactions médicamenteuses éventuelles) ;
- le patient lui-même avec tous les facteurs affectant le pH gastrique, la vidange gastrique et la motilité intestinale, que ces facteurs soient physiologiques (âge, alimentation...), pathologiques (digestives ou hémodynamiques) ou médicamenteux.

3. Evaluation de la résorption

➤ La biodisponibilité

La **biodisponibilité** se définit comme la fraction de la dose administrée ou du principe actif libéré par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique et la vitesse à laquelle se réalise ce processus. Lorsque l'administration se fait par voie intraveineuse, aucun doute sur la quantité de médicament n'ayant atteint la circulation sanguine : on dit que la biodisponibilité est de 100%.

La biodisponibilité d'un médicament (F) peut se calculer simplement par comparaison de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps obtenue par la voie d'administration considérée par rapport à l'ASC obtenue avec une administration IV. Elle se détermine en comparant la quantité de médicament atteignant le plasma par deux voies différentes. L'une, la voie concernée et l'autre la voie intraveineuse.

$$F = \frac{DOSE\ IV}{DOSE\ ORALE} \times \frac{ASC\ Orale}{ASC\ IV}$$

➤ Le facteur vitesse d'absorption

La vitesse à laquelle le médicament est résorbé est également un paramètre important de l'absorption pour toutes les voies d'administration autres que la voie intra-veineuse. En effet, de cette vitesse dépendra le délai d'apparition des effets des médicaments qu'il s'agisse des effets thérapeutiques ou indésirables. Le paramètre permettant d'évaluer la vitesse de l'absorption est le T_{max}, c'est à dire le temps nécessaire pour atteindre la concentration sanguine maximale (C_{max}).

II. LA DISTRIBUTION

Depuis le site d'entrée et après résorption, le médicament est distribué dans la circulation générale : les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. On résume sous le terme « distribution » le transport du médicament au niveau sanguin (phase plasmatique) puis sa diffusion dans les tissus (phase tissulaire). C'est la deuxième étape de la pharmacocinétique.

1. Transport sanguin

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par le plasma, les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques. Cette fixation est réversible.

La substance médicamenteuse injectée en intra-veineux ou résorbée se retrouve en contact avec les protéines aptes à fixer des substances exogènes comme le médicament. La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines. Notons ici que seul le médicament libre est pharmacologiquement actif : on perçoit alors toute l'importance de cette étape de distribution dans le devenir du médicament dans l'organisme.

2. Fixation protéique

La fixation protéique des médicaments sur les protéines plasmatiques est un phénomène réversible, variable en intensité en fonction de la nature du principe actif. Lorsqu'une fraction de médicament sous forme libre quitte la circulation générale, une fraction équivalente se libère du complexe protéine-médicament. La fixation est un phénomène saturable.

Médicament libre + Protéine libre $\rightleftharpoons$ Complexe médicament-protéine

a. La forme liée aux protéines plasmatiques

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Ces protéines plasmatiques sont : Albumine, Alpha1 glycoprotéine acide (AAG), Lipoprotéines, Gammaglobulines. La fraction liée aux protéines plasmatiques est **inactive, non diffusible** et constitue une "réserve" de principes actifs.

b. La forme libre

Elle est active et diffusible.

3. Diffusion tissulaire

La diffusion ou distribution tissulaire est le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. La diffusion tissulaire présente les mêmes mécanismes que la diffusion au niveau sanguin. Les facteurs limitant de la diffusion tissulaire sont :

- la fixation aux protéines tissulaires qui déterminera la forme libre
- les caractéristiques physico-chimiques de la molécule, à savoir sa masse molaire, la lipophilie (coefficient de partage), le pKa de la molécule (qui conditionne son état d'ionisation ou non ionisation) et donc de sa capacité à franchir les membranes vasculaires et cellulaires.
- l'irrigation des organes et le débit sanguin.
- la participation de transporteurs membranaires faisant entrer (transporteurs d'influx) ou sortir (transporteurs d'efflux) les médicaments des cellules

4. Paramètres résumant la distribution

La distribution dans l'organisme est résumée par le volume de distribution.

Le volume de distribution (Vd) se calcule à partir de la quantité de médicament dans l'organisme divisé par la concentration plasmatique du médicament.

$$Vd = \text{Quantité} / \text{concentration}$$

Ce volume est un volume théorique qui serait atteint s'il y avait une répartition homogène de la molécule dans le volume, c'est à dire que la concentration du médicament serait partout identique à celle du plasma.

Devant une forte fixation tissulaire, la concentration plasmatique est faible et le volume de distribution sera important (inversement proportionnel). Devant une faible fixation tissulaire, la concentration plasmatique est élevée et le volume de distribution sera faible.

Exemple 1 : Pour comprendre ce phénomène de volume de distribution théorique, fictif, prenons le cas d'un être humain standard : il a 40 litres d'eau corporelle, dont environ 3-4 litres de plasma et pourtant le volume de distribution des antidépresseurs imipraminiques par exemple est estimé à plus de 1000 litres. Ceci explique pourquoi une estimation d'un volume de distribution d'un médicament au-dessus de 3-4 litres laisse supposer la présence d'un compartiment autre que le compartiment sanguin, car il sous-entend une forte distribution dans un des tissus de l'organisme : c'est le compartiment périphérique.

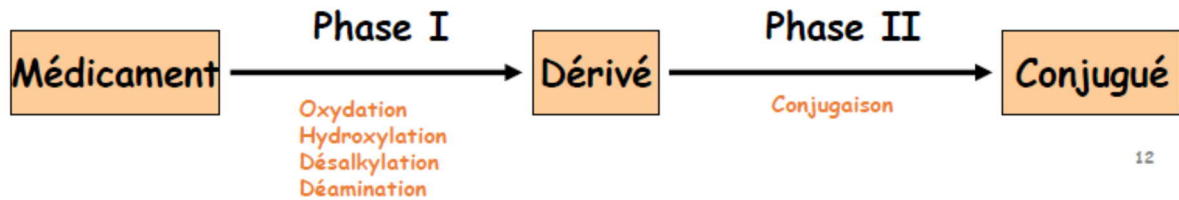
Exemple 2: soit un médicament administré par voie intra-veineuse à la dose de 100 mg. La concentration après injection est mesurée à 5 mg/L, soit un volume apparent de distribution de 20 L. Il s'agit là d'une faible distribution tissulaire. Prenons un autre médicament administré à la même dose, si la concentration mesurée est de 1 mg/L, le volume apparent de distribution est de 100 L, soit une importante distribution tissulaire.

III. BIOTRANSFORMATION

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon,

rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique, dans les enzymes des microsomes.

Le But de la métabolisation est de rendre hydrosoluble les molécules afin de favoriser leur élimination. L'altération métabolique des médicaments implique deux types de réactions biochimiques qui se déroulent de manière séquentielle : la réaction de phase I et la réaction de phase II.



12

Facteurs pouvant modifier la biotransformation

Certains facteurs physiopathologiques ou exogènes peuvent modifier la biotransformation des médicaments.

❖ Facteurs physiopathologiques

L'insuffisance hépatocellulaire entraîne une diminution du métabolisme des médicaments (cirrhose, hépatite chronique et virale) peut être nécessaire dans ce cas de réduire la posologie de certains médicaments.

❖ Facteurs exogènes

- Alimentation

La capacité métabolique du foie peut être augmentée. On parle d'induction enzymatique sous l'influence de certains aliments (viande cuite avec le fagot). L'alcool est considéré comme un inducteur enzymatique. Chez les buveurs occasionnels, l'absorption aigue d'alcool provoque un ralentissement du métabolisme de certains médicaments.

-Médicaments associés

Le métabolisme hépatique d'un médicament peut être modifié par d'autres médicaments pris simultanément. Il s'agit d'interaction médicamenteuse pouvant entraîner une augmentation ou une diminution d'activité de l'un des médicaments associés.

IV. ELIMINATION DE MEDICAMENTS

L'élimination ou excrétion de médicaments représente la dernière étape de la phase cinétique d'un médicament après son absorption. Les médicaments sont éliminés par l'organisme suivant divers émonctoires qui forment les « voies d'élimination » des médicaments. La substance initiale et chacun de ses métabolites sont éliminés séparément. Ce phénomène d'excrétion est très important pour un bon fonctionnement de l'organisme car toute insuffisance de l'organe responsable de l'élimination se traduit par un ralentissement de l'élimination et donc un risque potentiel d'accumulation du produit pouvant entraîner des effets toxiques.

1. Elimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination. La condition essentielle de passage dans les urines, milieu aqueux dépourvu de protéines, est l'hydrosolubilité. La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent celle-ci et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire. Les mécanismes d'élimination urinaire des médicaments sont similaires à ceux des substances physiologiques.

➤ Filtration glomérulaire

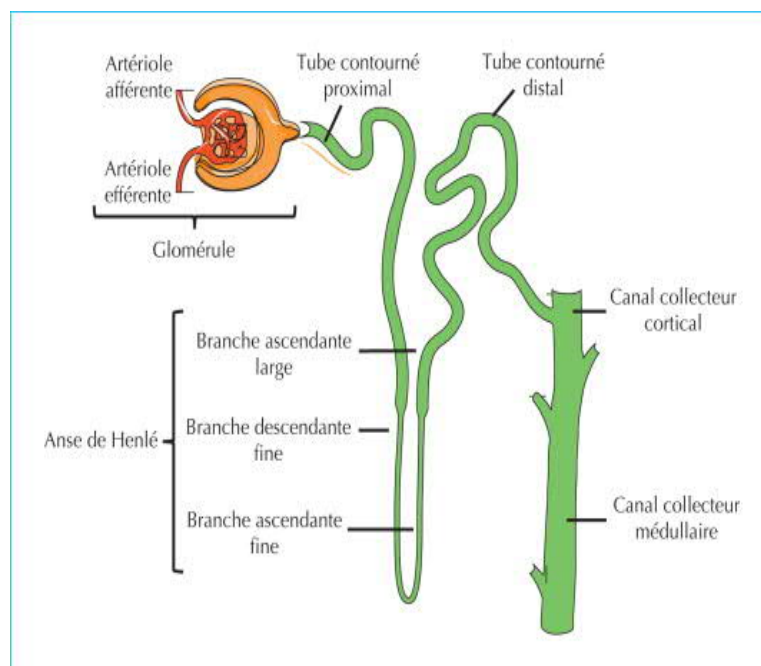
C'est une simple diffusion passive par filtration. Les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000 passent dans le filtrat. C'est le cas de la fraction libre des médicaments dans le plasma (la fraction liée aux protéines n'est pas filtrée, donc plus la molécule est liée, plus la filtration est lente).

➤ Sécrétion tubulaire

Il s'agit d'un processus de transport actif consommant de l'énergie et permettant le passage des médicaments sous forme ionisée du cortisol vers le tube contourné.

➤ Réabsorption tubulaire

Les médicaments présents dans les tubules peuvent être réabsorbés dans la circulation générale par diffusion simple (fraction non ionique ou liposoluble) au niveau du tube distal ou par transport actif au niveau du tube proximal.



2. Elimination biliaire ou intestinale

La seconde voie d'élimination importante est la sécrétion biliaire. Cette sécrétion permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes. Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contrebalancé par un cycle entéro-hépatique (voir figure). La bile contenant la molécule, souvent sous forme d'un dérivé conjugué, est déversée au niveau duodénal. Les

substances conjuguées peuvent subir une hydrolyse (déconjugaison) et redonner naissance à la molécule initiale. Elle est alors à nouveau résorbée et rejoint en partie la circulation générale. On constate alors un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques (un second pic plasmatique).

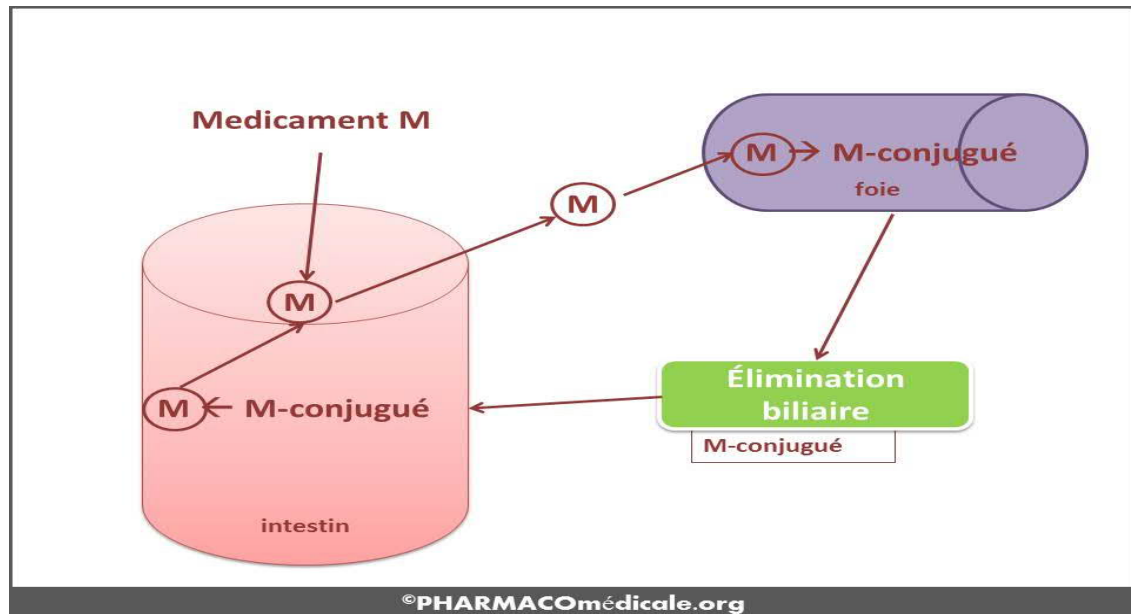


Figure : cycle entéro-hépatique

3. Les paramètres de l'élimination

a. La clairance

La clairance correspond à la capacité de l'organisme à épurer la molécule après avoir atteint la circulation générale. Elle correspond au volume de plasma épuré par unité de temps, en général par heure. La clairance totale cumule la clairance rénale, hépatique et la clairance par d'autres organes de métabolisme.

$$Cl_t = \frac{dose}{AUC} = Cl_R + Cl_M \text{ avec } AUC = \frac{C_0}{k_e}$$

Cl_t = clairance totale, Cl_R = clairance rénale, Cl_M = clairance métabolique, AUC = aire sur la courbe, k_e = constance d'élimination.

Lorsque l'élimination se produit dans un bicompartiment, on a : $Cl_t = \frac{dose}{AUC}$

Par contre, si l'élimination se produit à partir d'un compartiment central, on a :

$$CL = k_e * V_d$$

b. Demi-vie d'élimination

La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments. Elle est variable d'un patient à un autre en fonction de l'état physiologique.

La demi-vie est un paramètre très important car elle conditionne le nombre de prise en 24H. Plus la demi-vie d'un médicament est courte, plus le nombre de prise sera importante et la fréquence d'administration rapprochée.

La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments. Généralement la demi-vie est calculée à partir de l'équation issue du tracé de l'évolution de la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

$$C(t) = C_0 e^{-ke \cdot t}$$

Après un temps égal à $t_{1/2}$, $C = \frac{1}{2}C_0$ et on écrit $\frac{1}{2}C_0 = C_0 e^{-ke \cdot t_{1/2}}$ on a : $\frac{1}{2} = e^{-ke \cdot t_{1/2}}$ soit en logarithmes népériens $\ln \frac{1}{2} = \ln e^{-ke \cdot t}$ alors on a : $\ln 2 = -ke \cdot t_{1/2}$

$$\text{D'où} \quad t_{1/2} = \frac{\ln 2}{ke}$$

La demi-vie d'élimination dépend du volume de distribution et de la clairance.

Partant de la formule de la clairance $CL = ke \times Vd$ on retrouve l'expression de $ke = CL / Vd$ puis on remplace l'expression de ke dans celle de demi-vie d'élimination et on obtient :

$$t_{1/2} = \frac{(\ln 2 \times Vd)}{CL}$$

CONCLUSION

Ce chapitre a permis de décrire le devenir du médicament dans l'organisme selon les quatre grandes étapes du processus pharmacocinétique (absorption, distribution, biotransformation (métabolisme) et élimination) communément regroupées sous l'acronyme ADME. L'absorption, dont l'importance varie selon la voie d'administration et les facteurs physicochimiques du principe actif, conditionne la quantité de médicament qui atteint effectivement la circulation générale. Une fois absorbé, le médicament est distribué dans l'organisme par le transport sanguin, la fixation aux protéines plasmatiques et la diffusion tissulaire, cette distribution pouvant être quantifiée par des paramètres tels que le volume de distribution (Vd).

Le médicament est ensuite biotransformé, principalement au niveau hépatique, avant d'être éliminé de l'organisme par voie rénale, biliaire ou intestinale. Cette élimination est caractérisée par des paramètres pharmacocinétiques clés : la clairance (CL), qui traduit le volume de plasma épuré de la substance par unité de temps, et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$), temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié ; reliées entre elles par la relation $t_{1/2} = (\ln 2 \times Vd) / CL$.

La maîtrise de ces paramètres pharmacocinétiques est essentielle pour adapter la posologie, la fréquence d'administration et la surveillance thérapeutique d'un médicament chez un patient donné. Elle complète l'étude de la pharmacodynamie, abordée au chapitre suivant, qui s'intéresse quant à elle aux effets du médicament sur l'organisme et à ses mécanismes d'action.