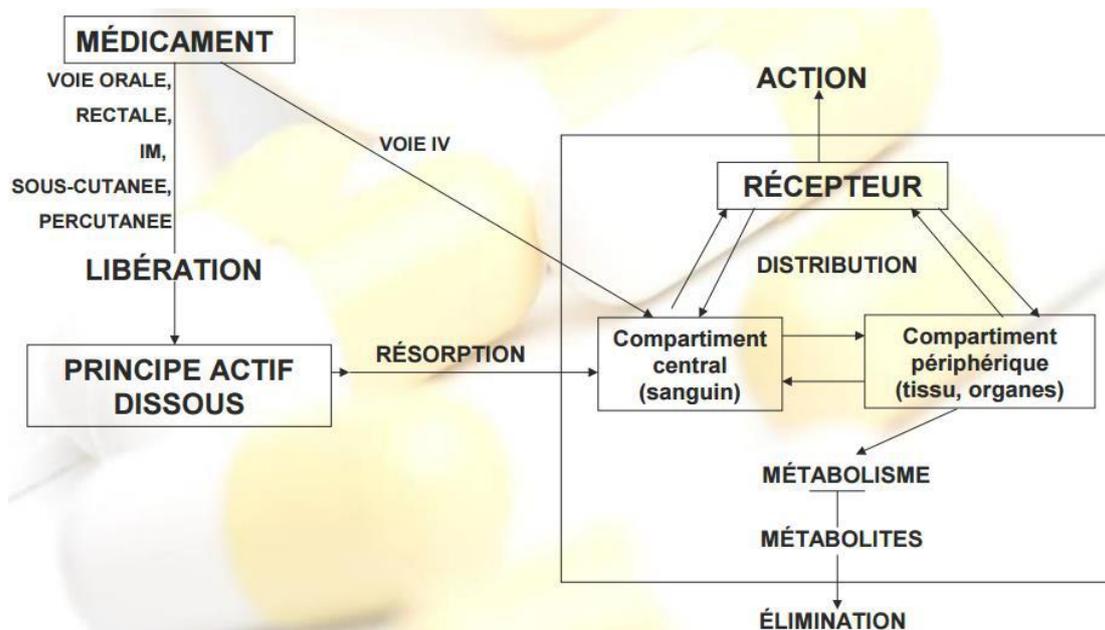


I.3. Pharmacocinétique et pharmacodynamie

I.3.1. Système ADME

C'est l'étude de l'évolution dans le temps des concentrations des médicaments (PA et métabolites) dans les liquides biologiques...

- Entre l'administration d'un médicament et son action sur le récepteur de l'organe cible permettant d'obtenir la réponse pharmacologique recherchée, survient un certain nombre d'évènements regroupés sous le terme de pharmacocinétique.
- Classiquement, la pharmacocinétique d'un médicament est divisée en quatre étapes :
– Résorption – Distribution – Biotransformation (ou métabolisme) – L'élimination.



Représentation schématique du devenir d'un médicament dans l'organisme.

I.3.1.1. La résorption

Est le passage d'un médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

- Le terme d'absorption doit être réservé à la résorption après administration orale. Dans ce cas, l'absorption se situe nécessairement après les phénomènes de désagrégation et de dissolution de la forme galénique au niveau du tube digestif, aboutissant à la libération du principe actif.
- Cette étape suppose que le médicament franchisse certaines « barrières » cellulaires (membranes cellulaires) afin d'accéder à la circulation sanguine.

- L'étape de résorption n'existe pas lorsque le médicament est introduit directement dans la circulation par voie intraveineuse.

Différents types de résorption

a) Résorption par diffusion passive en phase lipidique

- La plupart des médicaments franchissent la membrane cellulaire par diffusion passive à travers la partie lipidique de cette membrane (double couche lipidique dans laquelle sont insérées des protéines).
- Deux caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent fortement son aptitude à traverser les membranes biologiques : La liposolubilité du médicament et le degré d'ionisation (caractère acide ou basique) : une faible ionisation permet une meilleure résorption.
- En pratique, l'intestin est le lieu privilégié de résorption en raison de la grande surface d'échange qu'il présente.
- Il faut signaler la possible dégradation de certains médicaments au niveau digestif en raison de la présence des enzymes digestives et de l'acidité gastrique (insuline par exemple).

b) Résorption par diffusion passive en phase aqueuse

- Possible pour les molécules hydrosolubles ionisées de faible poids moléculaire à travers les pores aqueux des membranes biologiques.

c) Résorption par diffusion facilitée

- Processus passif de résorption, ne nécessitant pas de dépense d'énergie mais la présence d'un « transporteur membranaire ».
- Mécanisme saturable et susceptible de phénomène de compétition

d) Résorption par transport actif

- Mécanisme permettant la résorption de certains médicaments contre un gradient de concentration (c'est-à-dire passage vers le milieu le plus concentré), et nécessitant un transporteur et de l'énergie • Mécanisme saturable • Exemple : lévodopa (antiparkinsonien) dont la résorption est diminuée par compétition avec certains acides aminés de l'alimentation.

Notion de biodisponibilité

- Fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et vitesse à laquelle elle l'atteint.
- Directement liée à l'intensité de la résorption du médicament.
- Ce n'est pas une simple mesure de la résorption digestive dans le cas de la prise d'un médicament par voie orale. Avant qu'il puisse atteindre la circulation générale, à partir de la circulation porte, le médicament doit franchir le foie, susceptible de capter et de transformer une plus ou moins grande quantité du principe actif résorbé : il s'agit de l'effet de premier passage hépatique (« first pass effect »).
- Par définition, la biodisponibilité est de 100% pour un médicament administré par voie intraveineuse (**voie de référence**).
- Il est important de connaître la biodisponibilité, particulièrement pour les formes galéniques destinées à la voie orale : un même PA présenté en gouttes buvable, comprimé, ou en comprimé à libération prolongée ne présentera nécessairement pas la même biodisponibilité.
- Si les quantités biodisponibles peuvent être identiques après administration d'une même posologie, c'est le plus souvent la vitesse avec laquelle le principe actif atteint la circulation générale qui est différente.

I.3.1.2. Distribution

- Étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.

- Le volume de distribution est un volume théorique exprimé en litres qui traduit la répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes, en particulier dans ceux où il peut atteindre ses récepteurs et donc exercer son action pharmacologique.

Fixation protéique

- Le médicament une fois résorbé parvient dans le plasma où il se trouve sous deux formes•
Forme liée aux protéines plasmatiques (albumine) : fraction inactive, non diffusible et constituant une réserve de principe actif qui est progressivement libéré.
- Forme libre : active, diffusible, pouvant exercer son action pharmacologique.
- La fixation protéique des médicaments sur les protéines plasmatiques est un phénomène réversible, variable en intensité en fonction de la nature du PA (jusqu'à 99% de fixation de la dose administrée).
- Dès qu'une fraction de médicament sous forme libre quitte la circulation générale (diffusion tissulaire ou élimination), une fraction équivalente se libère du complexe protéine-médicament. La fixation protéique est un phénomène saturable, c'est-à-dire que la capacité de fixation protéique n'est pas inépuisable
- Toute variation dans les concentrations en protéines plasmatiques, toute modification de leur structure ou encore un déplacement possible des médicaments par des substances endogènes (bilirubine par exemple) s'y fixant également, va entraîner des modifications de l'intensité de fixation des médicaments, avec dans certains cas une augmentation de la fraction libre, active et/ou toxique du médicament
- Il peut exister également des phénomènes de compétition entre deux ou plusieurs médicaments se fixant habituellement sur les mêmes sites protéiques, susceptibles d'entraîner des interactions médicamenteuses

Diffusion tissulaire

- La fraction libre du médicament diffuse vers les tissus et passe ainsi du « compartiment » plasmatique (ou central) vers le « compartiment » tissulaire (ou périphérique) après avoir traversé des membranes tissulaires, par les mêmes mécanismes d'action que ceux décrits pour la phase de résorption
- Cette diffusion dépend de l'importance de la vascularisation du tissu considéré; certains tissus sont richement vascularisés (cœur, cerveau, foie, reins...) alors que d'autres le sont beaucoup moins (os, dents, ...) et seront difficilement atteints par les médicaments

I.3.1.3. Biotransformation (métabolisme)

- Un médicament sera d'autant plus facilement éliminé par l'organisme (par le rein essentiellement) qu'il sera plus hydrosoluble.
- Les biotransformations sont réalisées grâce à des processus enzymatiques.
- Le foie, en raison de sa vascularisation et de sa richesse en enzymes, joue un rôle primordial, bien que d'autres organes ou tissus (tube digestif, poumons, reins...) contribuent aussi, de façon moins importante, au métabolisme des médicaments.
- Les médicaments biotransformés par l'organisme sont appelés métabolites.
- Ces métabolites correspondent à des transformations chimiques (oxydation, réduction, hydrolyse...) des principes actifs ou à des réactions de conjugaison (glucuroconjugaison), aboutissant à des composés plus polaire et plus hydrosolubles.
- Les métabolites ne présentent généralement plus de propriétés pharmacologiques ; on parle de métabolites inactifs.
- Pour certains médicaments appelés bioprécurseurs, le métabolisme aboutit à un métabolite actif dont l'activité est similaire (exemple : oxazépam, métabolite du diazépam) voire supérieur (canrénone, métabolite de la spironolactone) à celle du produit administré.

- Dans certains cas, le métabolisme peut entraîner la formation de métabolites toxiques (acétylisoniazide, métabolite hépatotoxique de l'isoniazide [antituberculeux])

I.3.1.4. Élimination

- L'élimination (ou excrétion) des médicaments et de leur métabolite est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voies étant la voie biliaire et la voie pulmonaire.

Élimination rénale

- L'élimination des médicaments par le rein est le résultat de phénomènes complexes au niveau du néphron, unité fonctionnelle du rein•

Filtration glomérulaire : le glomérule se comporte comme un filtre laissant passer tous les composés d'un poids moléculaire < 60 000 d, ce qui est le cas de tous les médicaments, à l'exception des médicaments liés aux protéines plasmatiques

- Sécrétion tubulaire active : processus de transport actif situé au niveau du tube contourné proximal, consommant de l'énergie et permettant le passage de médicaments, sous forme ionisée (acides et bases organiques faibles), de la corticale vers le tube contourné
- Résorption tubulaire : les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbés dans la circulation générale, par diffusion passive pour la fraction non ionique ou liposoluble au niveau du tube distal, ou par transport actif au niveau du tube proximal.

Élimination biliaire

- Après passage hépatique, la fraction du médicament non métabolisé peut retourner dans la circulation générale ou être excrétée par la bile. Il peut exister dans ce dernier cas un cycle entéro-hépatique : le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut être à nouveau être absorbé, repasser dans le sang et revenir au foie
- La voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire (certains médicaments ont cependant une élimination biliaire prédominante), mais qui peut devenir prépondérante si la voie principale d'élimination (rénale) est défaillante.