**CHAPITRE II : PHARMACOCINETIQUE ET METABOLISME DES MEDICAMENTS**

1. **Introduction**

La pharmacocinétique a pour but d’étudier le devenir d’un médicament dans l’organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d’un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d’administration et d’adapter les posologies pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d’un médicament :

— son absorption

— sa diffusion dans l’organisme

— son métabolisme

— son élimination de l’organisme



1. **Absorption d’un médicament**

L’absorption est le processus par lequel le médicament passe de son site d’administration à la circulation générale. 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 toute la dose administrée atteint la circulation générale.

* elle est **directe** quand le médicament pénètre directement dans l’organisme (voies intraveineuse, intramusculaire, sous-cutanée, etc.) ;
* elle est **indirecte** quand le médicament doit traverser une barrière avant de passer dans la circulation générale (voie orale, application sur la peau).
  1. **Différentes voies d’administration d’un médicament**
* **voie** **orale** :C’est la voie la plus utilisée. Après administration orale, le médicament traverse la barrière intestinale puis le foie avant d’atteindre la circulation générale et de là les organes pour son action thérapeutique.
* **voie** **intra-veineuse** : sur une veine périphérique ou centrale, elle permet d’obtenir rapidement des concentrations plasmatiques élevées. Mais elle comporte le risque d’atteindre localement des concentrations toxiques en particulier si l’index thérapeutique est réduit.
* **voie** **intra-musculaire** : L’injection intramusculaire permet d’injecter des préparations douloureuses par voie sous-cutanée, en particulier les suspensions huileuses. La vitesse de résorption des médicaments administrés en intramusculaire et en sous-cutané est très voisine.
* **voie** **sous-cutanée** : Par cette voie, on administre surtout des médicaments en solution aqueuse en administration sous la peau au niveau de l'abdomen, de l'épaule ou de la cuisse. Cette voie est utilisée pour obtenir une action lente du médicament.
* **voie** **sub-linguale**: C’est une voie d’administration facile, pratique et rapide permettant une pénétration directe du médicament dans la circulation générale, sans passer par le foie, ce qui évite l’effet de premier passage hépatique.
* **voie** **rectale**:Permet soit effet local, soit passage dans la circulation et effet général.
* **voie** **cutanée** ou **trans-dermique**: Il s’agit de l’application directe d’un médicament sur la peau par différents moyens. L’action est locale si les composants ne peuvent pas pénétrer à travers la peau. Elle est générale si les composants peuvent traverser la barrière cutanée.
* dans un **organe** ou **in situ** : intra-oculaire, intra-tumoral…
* **voie** **nasale** ou **oculaire.**
  1. **Modalités d’absorption**

Le médicament doit passer une barrière qui le sépare de la circulation générale. Parmi les différents mécanismes, 2 sont importants :

• **Diffusion passive :** La diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration et jamais contre un gradient de concentration. C’est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré (pas de consommation d’énergie/non spécifique/ pas de compétition/ pas de saturation).

• **Transport actif :** Le passage d’une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration. Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l’une des faces de la membrane et sa dissociation sur l’autre, libérant ainsi la molécule transportée.

(contre un gradient/ saturable/ spécifique d’un type de substance/ compétition/ nécessite de l’énergie)



***Concentration de médicament dans milieu 2 > concentration de médicament dans milieu 1***

• Il y’a aussi la **Diffusion facilitée :** La diffusion facilitée se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure. Les mouvements du médicament à travers la membranepar diffusion facilitée se font dans le sens du gradient et sont facilités par un transporteur soumis auphénomène de saturation, compétition.

* 1. **Evaluation de l’absorption : la biodisponibilité**

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale est fonction de la quantité absorbée par l’épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d’autres processus d’élimination pré-systémique :

— **dégradation dans la lumière intestinale**,

— **métabolisme au niveau des entérocytes** (un des principaux types de cellules de l'épithélium intestinal),

— **captage hépatique important au premier passage :** Lorsque le médicament a une forte affinité pour l’hépatocyte et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c’est à dire avant même d’atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C’est l’effet de premier passage hépatique.



**N.B :** D’autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important.

— **Cycle entéro-hépatique :** Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans l’intestinet rejoindre la circulation générale. Ce phénomène intervient pour desprincipes actifs ayant une excrétion biliaire. Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrationsplasmatiques

* **Le facteur quantitatif (F)** **de la biodisponibilité**

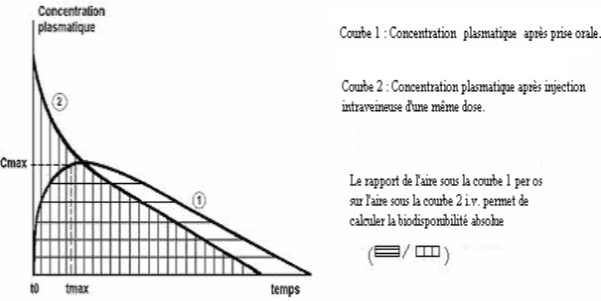
On distingue :

— La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

A partir des courbes représentant l’évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule les aires sous la courbe (*Area Under the Curve* = AUC) pour les deux formes d’administration.

La courbe après administration intraveineuse (i.v) décrit la disparition du médicament du compartiment plasmatique. Celle-ci est due à la distribution du médicament dans d’autres compartiments et à son élimination.

Après administration orale, la courbe est biphasique : elle décrit tout d’abord l’augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa distribution et à son élimination. Le point où la concentration est maximale correspond à un équilibre entre la quantité de médicament qui est résorbée et celle qui disparaît du plasma.



Dans cet exemple*,* la biodisponibilité absolue (F) de la forme orale est déterminée par le rapport : *(AUC orale) / (AUC i.v.).*

De même*,* la biodisponibilité absolue d’une forme administrée par une autre voie sera déterminée par le rapport : *AUC « autre voie » / AUC i.v.*

**Biodisponibilité absolue voie orale** **: F** = AUC orale*/* AUC i.v. pour une même dose administrée pour les deux voies

— La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s’agit soit d’une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..).

* ***S*avoir interpréter la biodisponibilité absolue :**

On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1.

Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans la circulation générale.

F est donc par définition compris entre 0 et 1.

1. **Distribution**

Une fois la circulation sanguine atteinte, les médicaments vont se distribuer dans l’organisme. Les caractéristiques physico-chimiques du médicament conditionnent son affinité pour les différents tissus mais d’autres facteurs vont influencer la distribution.

* 1. **Fixation aux protéines plasmatiques**

Dans la circulation générale, le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques, présentes en grande quantité, pour former des complexes. Il s’agit le plus souvent d’une liaison réversible:

Médicament libre + Protéine libre ⇔ Complexe médicament-protéine

Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d’action. Cette inactivité n’est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

L’albumine et l’alpha1 glycoprotéine acide sont les deux principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments.

* 1. **Diffusion tissulaire**

Généralement, la distribution se fait dans l’espace extracellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie…), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l’opposé dans d’autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique…) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables.

Les mécanismes du passage trans-membranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l’absorption.

La diffusion tissulaire est donc dépendante de :

• Caractéristiques physico-chimiques du médicament ;

• Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires ;

• La fixation protéique (sanguine et tissulaire) ;

• Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l’os et la peau…).

* 1. **Volume apparent de distribution**

Il est difficile de quantifier la distribution d’un médicament compte-tenu de l’impossibilité de mesurer les concentrations tissulaires, seul le secteur plasmatique étant facilement accessible.

La relation entre la quantité totale de médicament présente dans l’organisme et la concentration observée au niveau plasmatique s’exprime par le **Volume de distribution**. Connaissant la dose administrée (*D*) et la concentration plasmatique extrapolée à l’origine *Co* après injection intraveineuse, il est en effet simple de calculer ce Volume de distribution



Il est de loin préférable d’utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d’élimination *k*.



1. **Métabolisme et élimination des médicaments**

L’élimination des médicaments de l’organisme résulte de l’addition de plusieurs processus. Elle comprend la capacité métabolique de différents organes, en premier lieu le foie et l’excrétion sous toutes ses formes, en particulier rénale (urine) mais aussi hépatique (bile).

* 1. **Biotransformations**

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d’un médicament en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs ou parfois toxiques.

Le métabolisme est une des phases de l’élimination d’un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux que sont les urines, la bile, la salive ou la sueur.

De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...). Néanmoins le principal site de biotransformation est situé au niveau hépatique. Ceci est expliqué par le flux sanguin très important du foie, organe épurateur, par rapport aux autres organes : il reçoit environ 1,5 litres de sang par minute. Les hépatocytes contiennent un grand nombre d’enzymes impliquées dans la transformation des médicaments, en particulier les réactions d’oxydoréduction, les hydroxylations.

* 1. **Elimination**
     1. **Elimination hépatique**

Outre ses capacités métaboliques, le foie participe à l’excrétion des médicaments hors de l’organisme par le biais du système biliaire.

* + 1. **Elimination rénale**

La plupart des molécules sont éliminées dans les urines, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation.

* + 1. **Autres voies d’excrétion**

Les autres voies (salivaires, pulmonaire…) sont usuellement négligeables par rapport aux voies rénale et hépatique.

Néanmoins on soulignera l’importance de la voie lactée pouvant donner des risques d’intoxications du nourrisson lors de l’allaitement.

* 1. **Quantification du métabolisme et de l’élimination**
     1. **Notion de clairance**

La capacité globale de l’organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d’intervenir dans l’élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

* + 1. **Clairance hépatique**

La clairance hépatique se décompose en deux :

— clairance métabolique

— clairance biliaire

* **Clairance métabolique**

Elle dépend de la clairance intrinsèque qui est la capacité du ou des systèmes enzymatiques hépatiques à métaboliser le médicament.

* **Clairance biliaire**

C’est la capacité du système biliaire à éliminer le médicament. Ce système élimine principalement les molécules de forte masse moléculaire.

* + 1. **Calcul de la clairance**

La clairance sanguine totale est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse selon la formule :

dose

*Cl*= -------------------------

aire sous la courbe

Si l’on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l’on exprime par :

*F* × dose orale

*Cl* = ----------------------------------------------

aire sous la courbe après voie orale

où *F* est la biodisponibilité

La clairance rénale est facilement calculable puisque l’on peut doser dans les urines la quantité de médicament éliminé.

Par contre, la clairance hépatique est difficile à quantifier (la clairance biliaire nécessiterait de réaliser des prélèvements biliaires …).

On peut alors la déduire en considérant :

Clairance totale = Clairance rénale + Clairance non rénale (= hépatique notamment)

* 1. **Demi-vie d’un médicament**

Un paramètre synthétique est largement utilisé pour exprimer l’élimination d’un médicament de l’organisme : la **demi-vie**. La *t*1/2 correspond au temps nécessaire pour passer d’une concentration plasmatique à sa moitié.

0,693 *Log* (*C*1 ⁄ *C*2)

*t*1 ⁄2= ---------- et *Ke* = ---------------------

*Ke t*2 – *t*1

*C*1 est la concentration au temps 1 et *C*2 la concentration au temps 2.

La *t*1/2 n’est ainsi qu’un résumé de deux paramètres physiologiques caractéristiques de chaque molécule, la clairance et le volume de distribution.

0,693 × *Vd*

*t*1 ⁄2 = ------------------

*Cl*

1 *t*1/2 = 50 % dose éliminée

2 *t*1/2 = 75 % dose éliminée

3 *t*1/2 = 87.5 % dose éliminée

3.3 *t*1/2 = 90 % dose éliminée

5 *t*1/2 = 97 % dose éliminée

7 *t*1/2 = 99 % dose éliminée