

Chapitre-II : pharmacocinétique

phase galénique et phase d'absorption

1-phase d'absorption

Lorsqu'on recherche une action locale, le médicament est déposé à la surface de l'organisme et agit *in situ*. Cependant, une fraction du produit peut pénétrer dans l'organisme et ce passage peut causer des effets indésirables.

Dans le cas général, on recherche un effet à distance du point d'administration (action générale). Le médicament pénètre donc dans l'organisme. L'administration est terminée lorsqu'il a gagné le torrent circulatoire(sang). Plusieurs cas sont possibles(figure-1) :

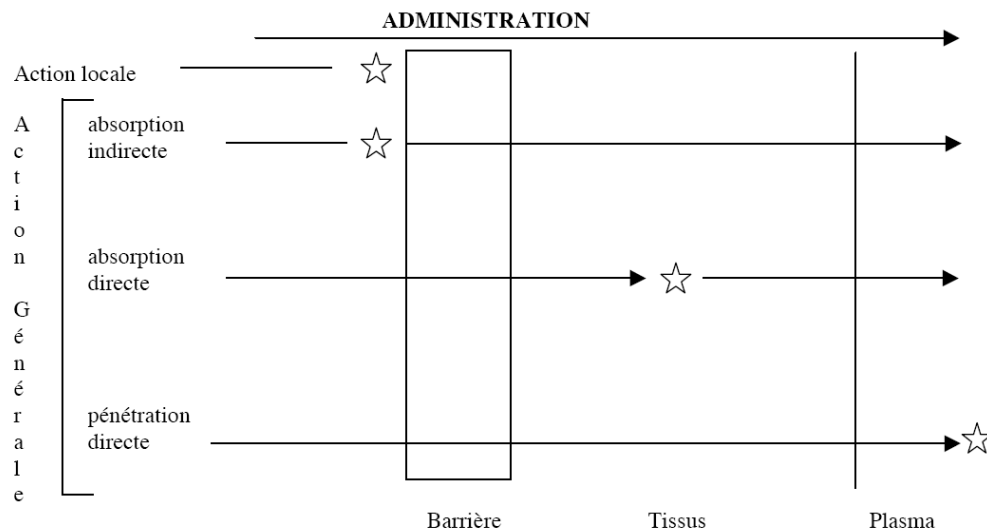


Figure1: types d'administration - ☆ représente le lieu de dépôt du médicament.

1.1. Absorption

Processus par lequel une substance déposée à la surface ou à l'intérieur d'un tissu parvient aux vaisseaux :

- l'absorption est directe ou immédiate lorsque le médicament est introduit dans un milieu qui l'accepte passivement (tissu sous-cutané, muscles),
- l'absorption est indirecte ou médiate lorsque ce passage nécessite le franchissement d'une barrière sélective ; il y a résorption (peau, muqueuse, séreuse).

La vitesse et la durée de l'absorption dépendent de :

- l'état physique du médicament et de la libération du principe actif : cette mise à disposition constitue la « phase galénique ». L'ordre décroissant de vitesse de passage est : solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides

- la concentration : plus elle est forte et plus le passage est rapide
- la circulation : plus le tissu est vascularisé et plus le passage est rapide (muscle). Les tissus peu vascularisés retiennent les médicaments (graisse). La vasodilatation et la vasoconstriction accélèrent ou ralentissent l'absorption ; on peut les provoquer dans ce but.
- la surface : plus la surface d'absorption est grande, plus le passage est rapide et important.

1.2. Pénétration directe

Processus par lequel une substance est déposée à l'intérieur même des vaisseaux (injection intraveineuse).

2. PHASE GALENIQUE

On appelle ainsi la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique. Lorsqu'elle s'accompagne de la destruction de celle-ci, on parle de « délitement ». En général, cette libération prend place au lieu de l'administration, avant l'absorption éventuelle. La vitesse de la libération du principe actif conditionne sa vitesse d'apparition dans le plasma ; de même la durée de cette libération conditionne la durée de présence dans l'organisme.

La phase galénique conditionne la vitesse et la durée d'action du médicament.

La phase galénique peut être inexistante ou courte si le principe actif est libre. C'est le cas des solutions aqueuses, des poudres, etc. Dans tous les autres cas elle est plus ou moins longue.

Lorsqu'on cherche à l'allonger volontairement, on parle de « formes-retard ». Celles-ci peuvent être à *libération retardée*, lorsque le début de la libération du produit est ralenti sans que sa durée soit allongée, ou à *libération prolongée* lorsque celle-ci est allongée. A l'inverse, on peut chercher à améliorer l'absorption et à la rendre plus rapide.

3-Voies d'administration

Lorsque l'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Le choix de l'une ou l'autre de ces voies dépend du médicament d'une part, c'est-à-dire de l'existence de préparations appropriées à ces utilisations, de l'état du malade d'autre part. L'urgence ou l'impossibilité de prise par voie buccale font utiliser la voie parentérale.

Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, mais il faut se rappeler qu'une diffusion systémique est toujours possible après administration locale.

3-1-Voie parentérale

Pour qu'un produit puisse être injecté par voie parentérale, il faut qu'il soit stérile et peu irritant. L'injection nécessite une seringue et une aiguille ou un dispositif d'administration déjà mis en place.

On distingue :

3-1-1-Voie intradermique

C'est un procédé consistant à introduire dans l'intérieur du derme de faibles quantités (1/10ml) de substances au moyen d'un matériel approprié. Il est également utilisé en allergologie pour les tests de sensibilisation et pour les désensibilisations.

Le terme de *mésothérapie* désigne une technique qui consiste à administrer un médicament en injections intradermiques multiples.

3-1-2-La voie sous-cutanée

Le volume de liquide injecté est limité et la vitesse de résorption variable, dépendant de facteurs locaux : sclérose, état circulatoire (vasodilatation, vasoconstriction). Parmi les médicaments le plus souvent administrés par voie sous-cutanée, on peut citer l'héparine et l'insuline.

3-1-3-La voie intramusculaire

La vitesse de résorption est rapide et il est possible d'injecter des solutions aqueuses ou huileuses. Il existe des préparations « retard » qui libèrent progressivement en une ou plusieurs semaines le produit actif, hormones sexuelles ou neuroleptiques par exemple, à partir du point d'injection. L'injection intramusculaire ne doit pas être faite dans un vaisseau, ni au contact d'un nerf. Elle est contre-indiquée si le malade est sous traitement anticoagulant.

3-1-4-La voie intraveineuse

Il y a deux possibilités : injection directe à la seringue ou administration par perfusion.

-La biodisponibilité est par définition de 100%.

-Les solutions huileuses ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse.

3-1-5-La voie intra-artérielle

Elle est peu utilisée, on peut citer toutefois quelques exemples d'administration intra-artérielle :

-un vaso-dilatateur en cas d'artérite,

- un thrombolytique pour dissoudre un caillot,
- une chimiothérapie en traitement localisé d'un cancer.

3-1-6-Les voies d'injections locales particulières

Elles sont utilisées pour introduire localement un médicament à visée diagnostique, par exemple des produits de contraste destinés à l'exploration radiologique, ou à visée thérapeutique, antalgique ou antibiotique :

- injection intrarachidienne
- injection intra-articulaire
- injection intrapleurale
- injection intrapéritonéale

3-2-Voie orale ou per os

Le tube digestif va de la bouche au rectum. Les membranes que le médicament doit franchir sont l'épithélium digestif et l'endothélium vasculaire.

La voie orale peut être utilisée pour un traitement local ou général :

- Traitement local : pansements gastro-intestinaux pour obtenir un effet limité au tube digestif lui-même, traitement d'une infection intestinale ou d'une parasitose. Dans ce cas, on souhaite, en général, que le médicament ne soit pas absorbé ou seulement très peu absorbé.
- Traitement général : c'est la voie habituelle d'administration des médicaments et l'absorption digestive est suivie de leur diffusion dans l'organisme.

La voie orale n'est pas utilisable si le médicament destiné à un traitement général est dégradé dans le tube digestif (pH, flore microbienne, enzymes du tube digestif) ou n'est pas absorbé ou encore si le malade refuse de le prendre ou vomit. L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif.

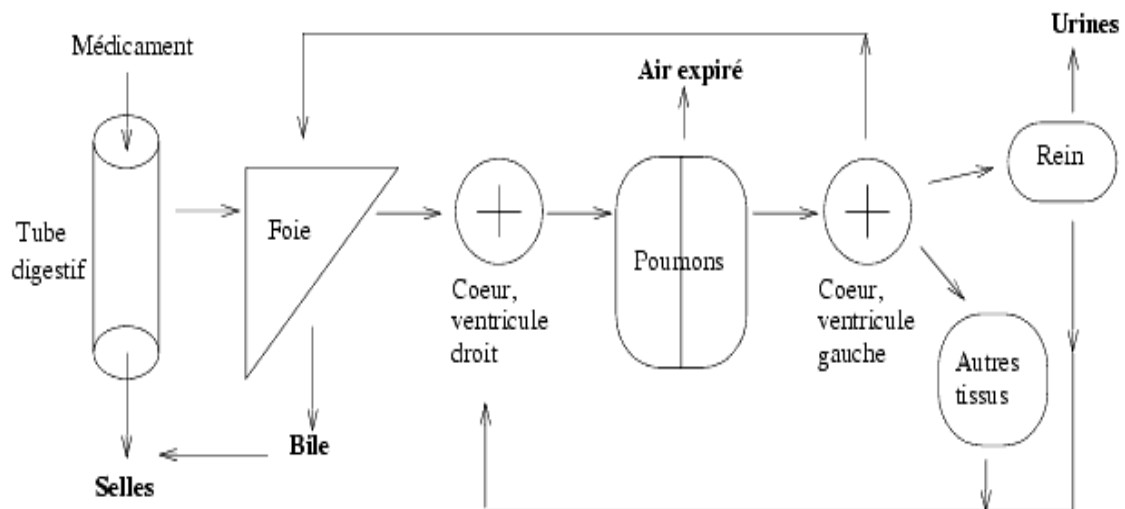
Bouche : L'absorption du médicament par la muqueuse buccale qui permet une absorption rapide et évite le passage hépatique est généralement appelée voie perlinguale.

Estomac : La surface de l'estomac est d'environ 1m^2 . Le pH du liquide gastrique est acide.

Intestin : La surface de l'intestin est grande : 200 à 300m^2 . Le pH est alcalin : 6 à 8. L'irrigation sanguine est importante, 1 L/minute. La majorité des médicaments sont absorbés à ce niveau.

Rectum : Bien que l'absorption puisse se faire à ce niveau, l'utilisation de suppositoires pour obtenir un effet général est déconseillée car la biodisponibilité est variable.

Une particularité de l'absorption digestive est **le métabolisme de premier passage**: Le médicament, absorbé au niveau du tube digestif, passe par le foie, atteint le cœur et après passage pulmonaire se distribue dans l'ensemble de l'organisme. Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, le médicament rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le **métabolisme de premier passage** (*First pass metabolism*) qui explique la moindre efficacité de certains médicaments, surtout lorsqu'ils sont administrés à doses faibles, car ils sont en grande partie métabolisés avant d'arriver dans le sang.



Trajet d'un médicament administré par voie buccale

3-2-1-Facteurs de variation de la cinétique d'absorption digestive et de la biodisponibilité

3-2-1-1-Forme ou présentation du médicament

L'absorption digestive de la même molécule, administrée à la même dose, au même malade, mais sous une présentation (forme) différente, gouttes ou comprimés par exemple, n'aura pas nécessairement la même **cinétique d'absorption**, ni la même **biodisponibilité**. Le médicament apporté sous forme de gouttes est immédiatement disponible à l'absorption alors que le comprimé doit au préalable se déliter pour libérer la poudre qui s'émulsionne.

En général, la forme goutte donne une **concentration plasmatique maximale** (C_{max}) plus **précoce** et plus **élevée** que la forme comprimés, **la biodisponibilité** pouvant être **identique ou non**. Cette différence entre gouttes et

comprimés explique la plus grande gravité des intoxications par la prise de gouttes que par la prise de comprimés qui peuvent stagner longtemps dans le tube digestif avant d'être absorbés.

Enfin il existe des préparations dites à libération prolongée qui libèrent progressivement la molécule active dans le tube digestif, ce qui retarde et étale son absorption. Cet artifice permet de réduire la fréquence d'administration.

5-2-1-2-Les aliments

La biodisponibilité de certains médicaments lorsqu'ils sont pris pendant les repas peut être réduite, inchangée ou augmentée :

- a. réduite : c'est le cas des tétracyclines, de l'isoniazide, de la penicillamine, du captopril.
- b. inchangée ou peu modifiée : c'est le cas de l'amoxicilline.
- c. augmentée : c'est le cas du propranolol; l'augmentation de sa biodisponibilité provient d'une diminution du métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. C'est aussi le cas de la griséofulvine lorsqu'elle est prise en même temps que des lipides, mais le mécanisme responsable ne semble pas avoir été déterminé.

L'effet souhaité ou la tolérance d'un médicament peuvent dépendre du moment de son administration par rapport aux repas :

- L'administration d'un hypoglycémiant s'effectue avant le repas pour compenser l'hyperglycémie d'origine alimentaire.
- L'administration d'un pansement gastrique se fait à distance des repas et le soir au coucher pour permettre au pansement de mieux s'appliquer sur la muqueuse gastrique.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, sont pris pendant le repas pour réduire l'irritation gastrique qu'ils provoquent.

3-2-1-3-Transit digestif

Toute modification du transit du bol alimentaire, soit d'origine pathologique (vomissements, diarrhées, etc.), soit d'origine médicamenteuse (accélération ou ralentissement du transit), est susceptible de modifier la cinétique d'absorption et la biodisponibilité. L'atropine ralentit le transit et l'absorption; le métoclopramide et le cisapride l'accélèrent.

3-2-1-4-Interaction médicamenteuse dans le tube digestif

En plus des modifications du transit provoquées par certains médicaments, on peut citer des interactions chimiques directes entre médicaments :

- La cholestyramine est une résine échangeuse d'anions, susceptible de fixer un certain nombre de médicaments, comme les diurétiques, et de s'opposer à leur absorption.
- Les métaux tels que le fer et l'aluminium peuvent réduire la biodisponibilité de certains antibiotiques, comme les tétracyclines, avec lesquels ils forment des complexes organo-métalliques.

Le charbon activé est connu depuis longtemps pour sa capacité à adsorber un grand nombre de molécules, notamment de médicaments. Il est utilisé, en administration orale ou gastrique, pour réduire la biodisponibilité de produits toxiques ou de médicaments pris en excès par voie buccale. Le charbon activé doit être administré le plus tôt possible après ingestion du toxique présumé

3-3-Voie pulmonaire

C'est une voie d'absorption et d'élimination rapide car elle évite le foie : le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche, et ensuite dans la circulation générale. La voie pulmonaire est utilisée :

- *pour un traitement local* : bronchique mais avec possibilité d'absorption partielle et d'effets généraux. Les formes utilisées sont les aérosols véhiculant des médicaments tels que antibiotiques, mucolytiques,
- *pour un traitement général* : gaz médicaux et anesthésiques généraux par inhalation : L'oxygène

3-4-Voie nasale

Elle est utilisée :

- a. pour un traitement local mais avec possibilité d'absorption et d'effets généraux. On utilise de cette façon les vasoconstricteurs, les antiallergiques.
- b. pour un traitement général : la voie nasale peut être utilisée pour l'administration d'hormones polypeptidiques comme la desmopressine. La voie nasale permet aussi d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique.

3-5-autres

Il existe d'autres voies particulières : cutanée (transdermique), oculaire, auriculaire et vaginale.