

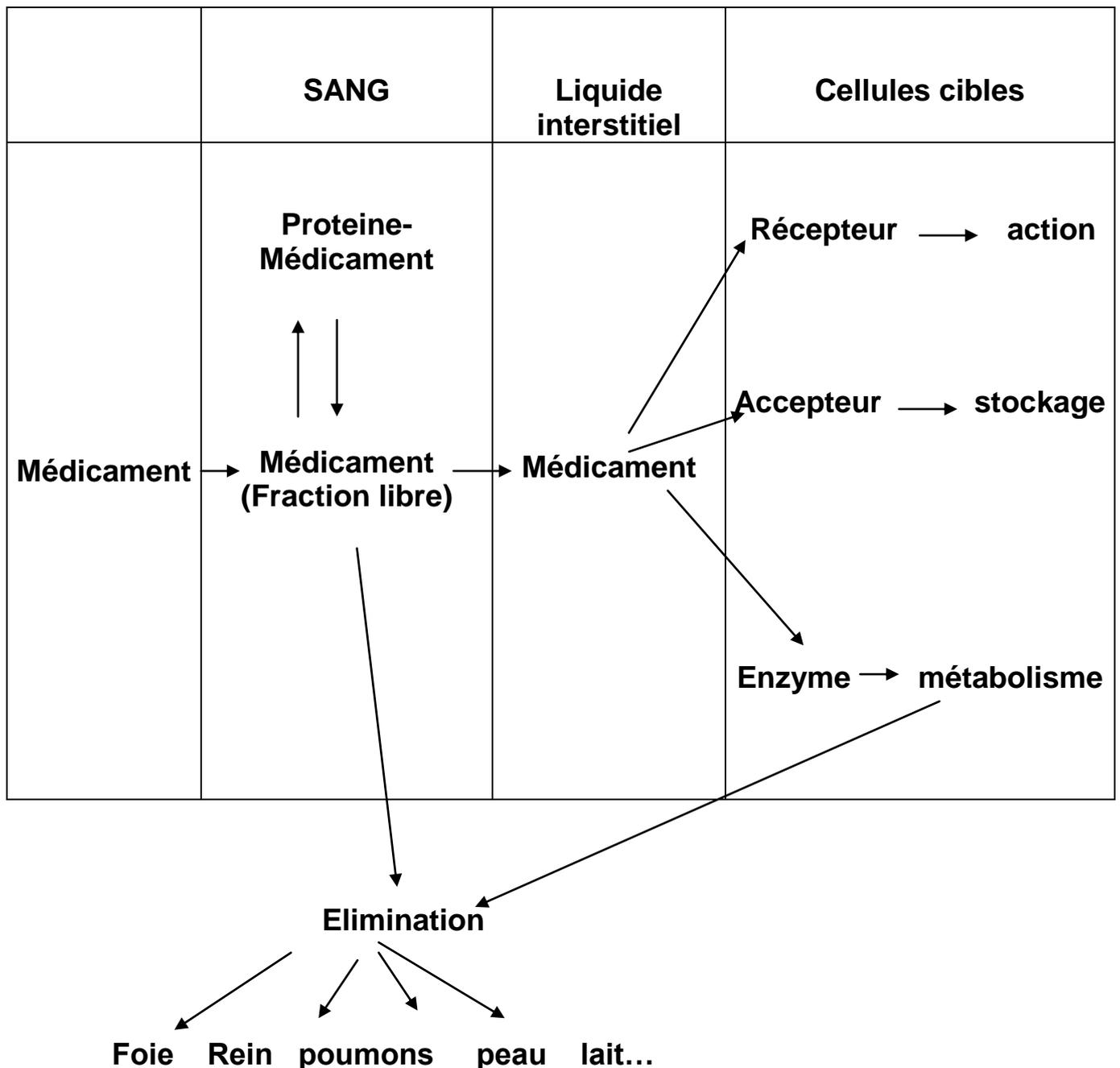
# Chapitre-II :la pharmacocinétique

## Le devenir du médicament dans l'organisme : la pharmacocinétique

*Ce que l'organisme fait au médicament*

### 1-Devenir du médicament dans l'organisme

Le devenir des médicaments dans l'organisme peut être prédit par les étapes résumées sur le diagramme suivant :



## 2-Phases

Il existe deux grands types d'utilisation des médicaments :

### 2-1-Usage externe : action locale

Le médicament est déposé à la surface de l'organisme ; il y agit, puis est rejeté à l'extérieur sans y entrer. On appelle ces médicaments des « topiques » : GAVISCON, BETAMETHASONE,...

Les cavités naturelles sont considérées comme extérieures à l'organisme, y compris l'intérieur du tube digestif. Toutefois, une fraction de la quantité déposée peut éventuellement pénétrer dans l'organisme et y provoquer des effets sans que ceux-ci soient recherchés.

### 2-2-Usage interne : action générale

Le médicament pénètre à l'intérieur de l'organisme. Il agit à distance, parfois d'une manière diffuse. Son cheminement peut être schématisé en « phases » qui se succèdent, mais aussi qui s'intriquent.

#### 2-2-1- Phase galénique ou pharmaceutique

Libération des principes actifs à partir de la forme pharmaceutique. Sa durée peut être négligeable comme très longue, parfois volontairement (formes retard : Progestérone<sup>®</sup> Retard Pharlon 500mg, forme à libération prolongée : Logroton<sup>®</sup> retard).

#### 2-2-2- Phase d'absorption

Période s'étendant du dépôt du médicament jusqu'à son arrivée dans la circulation générale. Le trajet emprunté constitue la voie d'administration.

#### 2-2-3-Phase vasculaire

Le sang (et la lymphe) véhiculent le médicament ; ils le distribuent aux différents tissus. Ce passage est habituellement réversible, le médicament (ou ses produits de dégradation) pouvant regagner la circulation. Il peut alors se produire une redistribution entre les différents tissus.

#### 2-2-4-Phase tissulaire

Dans les tissus, le médicament peut agir (lieux d'action), être chimiquement modifié (lieux de transformation) ou être stocké (lieux de perte).

#### 2-2-5-Phase d'élimination

Rejet hors de l'organisme, du médicament (et de ses produits de dégradation) par différents émonctoires (les voies d'élimination).

## 3-compartiments et barrières

A tout moment, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière ».

Ces barrières ont une existence. Leur franchissement, et son importance, dépendent des propriétés physicochimiques du médicament et de la nature de la barrière. (voir planches: barrière externes de l'organisme et barrière entre le sang et les tissus)

## 4-franchissement des barrières :

### 4-1-Modalités du passage

Pour pénétrer dans la cellule, le médicament doit franchir la membrane cytoplasmique. Pour passer d'un compartiment dans l'autre, le médicament doit franchir une ou plusieurs membranes. Les membranes sont formées de cellules liées les unes aux autres d'une manière plus ou moins serrée (épithélium et endothélium) . Ces cellules reposent sur une membrane basale, elle-même plus ou moins perméable aux molécules. On distingue :

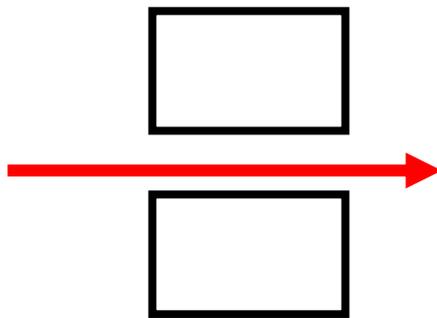
#### 4-1-1-le passage transcellulaire

Lorsque les cellules sont serrées les unes contre les autres, comme c'est le cas au niveau de l'endothélium des capillaires cérébraux (figures pages 25), le médicament doit traverser les cellules elles-mêmes, c'est-à-dire la membrane cytoplasmique, pour passer d'un compartiment à l'autre.



#### 4-1-2-le passage paracellulaire :

Lorsque les cellules épithéliales membranaires sont séparées les unes des autres par des jonctions plus lâches, les molécules peuvent passer par ces jonctions appelées «gap junctions». Le transfert paracellulaire d'une molécule dépend essentiellement de son poids moléculaire et de sa flexibilité.



#### 4-1-3-le filtre poreux :

Certains épithéliums, comme celui du glomérule rénal, sont percés de pores, orifices qui peuvent laisser passer les molécules de taille inférieure à celui du pore. Au niveau du glomérule rénal, les molécules dont le poids moléculaire est inférieur à 68 000 peuvent théoriquement passer, mais, plus le poids moléculaire d'une molécule approche de 68 000, plus son passage devient difficile. D'autres paramètres que le poids moléculaire (directement lié à la taille), tels que les charges ou la flexibilité influencent le passage.

### 4-2-traversée des membranes

Le passage à travers les membrane biologiques se fait selon plusieurs processus : la diffusion passive, le transport facilité, le transport active (primaire et secondaire), exocytose, endocytose, pinocytose.

### 4-2-1-Composition et structure de la membrane

La membrane plasmique qui entoure chaque cellule est composée d'environ 60% de phospholipides et de 40% de protéines.

#### 4-2-1-1-Lipides

Les lipides qui entrent dans la composition des membranes sont dits amphipathiques parce qu'ils sont formés de molécules comportant une extrémité polaire et une extrémité non polaire ou hydrophobe. Il s'agit essentiellement :

- de glycérophospholipides (glycérol substitué).
- de sphingolipides (c'est-à-dire dérivés de la sphingosine qui est un alcool substitué par des acides gras et un groupe polaire). Les sphingolipides se divisent en trois classes : sphingomyélines, cérebrosides et gangliosides.
- de cholestérol composé d'un noyau stérane substitué par un groupement polaire (OH) et une chaîne flexible non polaire. Le cholestérol, s'intercalant entre les autres lipides, renforce la structure de la membrane.

Ces lipides amphipathiques (glycérophospholipides et sphingolipides) s'orientent naturellement sous forme d'une bicouche : les extrémités polaires des molécules situées de part et d'autre des extrémités non polaires qui se trouvent au centre.

La fluidité de la bicouche dépend évidemment de la température, mais aussi de sa composition. Les acides gras insaturés qui forment des chaînes moins linéaires que les acides gras saturés augmentent la fluidité membranaire.

#### 4-2-1-2-Protéines

Les protéines s'insèrent dans la bicouche lipidique, soit à l'intérieur, soit à l'extérieur, soit de part et d'autre, et dans ce cas elles sont transmembranaires.

Ces protéines constituent :

- les récepteurs membranaires (glycoprotéines, le plus souvent, qui assurent les communications intercellulaires),
- les structures qui assurent les échanges d'ions et de certaines molécules entre la cellule et son environnement : pompes de type  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, canaux, «échangeurs».

Un médicament n'est utilisable que s'il peut, in vivo, atteindre l'organe cible sur lequel il agit.
---

### 4-2-2-Passage à travers la bicouche lipidique : Diffusion passive

Le passage à travers la bicouche lipidique se fait de façon passive, c'est-à-dire sans nécessiter d'apport d'énergie de la part de la cellule. La bicouche lipidique membranaire constitue une barrière :

- imperméable aux ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  etc, aux molécules polaires même non chargées, c'est-à-dire non ioniques, comme le glucose, et aux protéines.
- perméable aux molécules non polaires (liposolubles ou hydrophobes) de poids moléculaire faible ou moyen, ainsi qu'aux molécules présentes à l'état gazeux et aux petites molécules de faible polarité.

La vitesse de passage dépend de la surface **S** et **E**(épaisseur) de la membrane, des concentrations  $C_1$  et  $C_2$  de part et d'autre de la membrane et d'une constante de diffusion **K**(coefficient de partage) essentiellement liée à sa liposolubilité et à la taille de la molécule (plus elle est petite, plus le passage est aisé). **D** étant le coefficient de diffusion du médicament.

$$V = D.K.S. (C_2 - C_1)/E$$

**Le caractère liposoluble d'une molécule** est déterminé par la mesure de son **coefficient de partage(K)** entre un solvant aqueux et un solvant organique comme le n-octanol. Les molécules liposolubles ou apolaires s'accumulent dans le solvant organique et les molécules polaires dans l'eau.

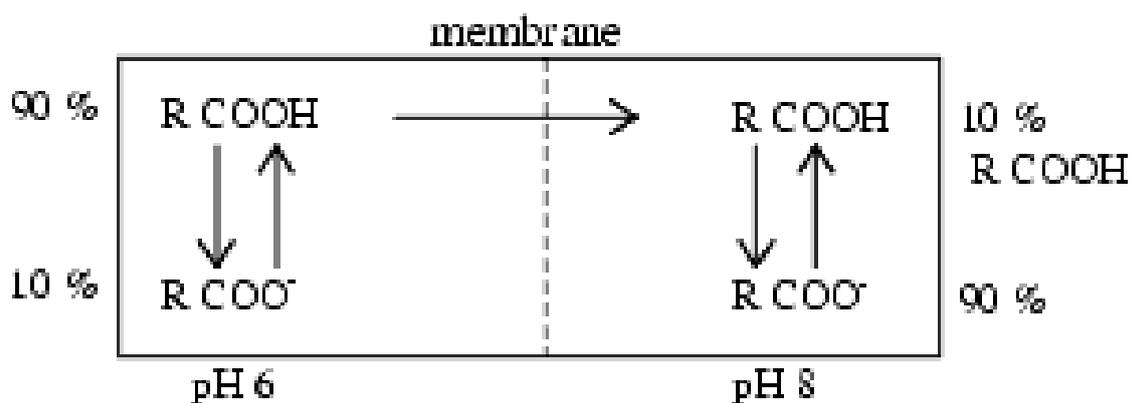
**L'ionisation** de la molécule du médicament : on distingue trois catégories

-Des molécules toujours ionisées, quelque soit le pH, par exemple celles qui comportent un ammonium quaternaire (édrophonium=TENSILON®) et les composés sulfoniques. Ces molécules, en principe, ne traversent pas la bicouche lipidique par diffusion passive.

-Des molécules neutres, non ionisées, quelque soit le pH. C'est le cas des solvants organiques (hexane) qui traversent facilement la bicouche lipidique.

-Des molécules dont l'ionisation dépend du pH : à l'état neutre, elles traversent la bicouche lipidique, mais pas à l'état ionisé. Les médicaments acides se dissocient en milieu basique et les bases, en milieu acide, pour se transformer en molécules ionisées. Le pKa d'un acide est le pH auquel il est dissocié à 50%. Si l'on prend l'exemple d'un médicament acide R-COOH partiellement dissocié en R-COO<sup>-</sup> + H<sup>+</sup>, la forme neutre R-COOH traverse la membrane mais pas la forme ionisée R-COO<sup>-</sup>.

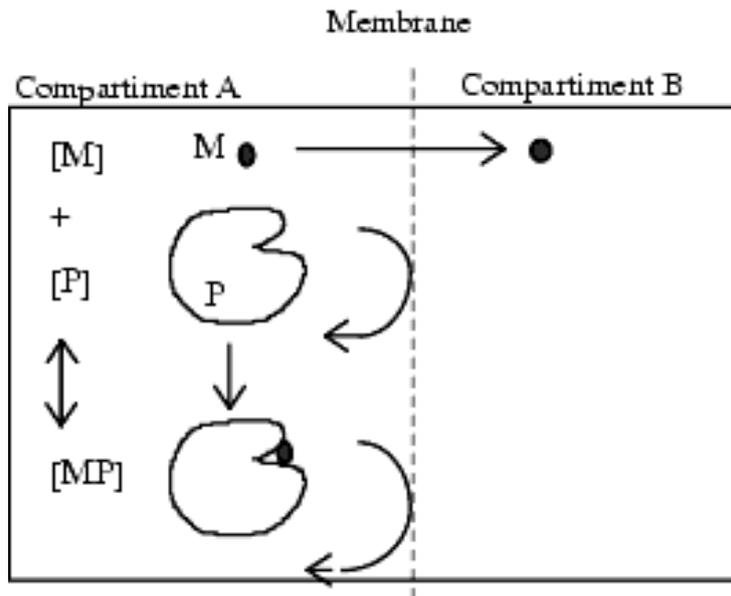
Dès lors, si deux compartiments séparés par une membrane sont à des pH différents, l'équilibre des concentrations d'un médicament R-COOH de part et d'autre de la membrane va être déplacé et le médicament R-COOH va s'accumuler dans le compartiment le plus basique où il se dissocie.



R-COOH = médicament dont le pka = 7

*Passage transmembranaire d'un médicament de type acide en fonction du pH*

**La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques**, notamment l'albumine, qui peut aller de 0% à 99% modifie leur passage à travers les membranes. A l'état libre, c'est-à-dire non fixés aux protéines plasmatiques, les médicaments liposolubles, s'il existe un gradient de concentration favorable, traversent les membranes lipidiques, alors que les médicaments liés aux protéines plasmatiques comme l'albumine (ou aux protéines tissulaires) ne les traversent pas.



**Passage transmembranaire d'un médicament en fonction de sa liaison aux protéines**

Parmi les protéines plasmatiques et qui peuvent être impliquées dans la fixation des médicaments figure :

L'albumine,

L'AAG ou  $\alpha$ -acide glycoprotéine, est présent à raison de 1 g/L, son PM = 40 000 Da

Les lipoprotéines, VLDL, LDL, HDL

Les  $\gamma$ -globulines

La pénétration (ou la fixation) de certains médicaments dans les éléments figurés du sang (globules rouges, blanches et plaquettes), principalement les globules rouges, peut jouer un rôle comparable à celui de l'albumine.

**4-2-3-Passage à travers les structures protéiques membranaires**

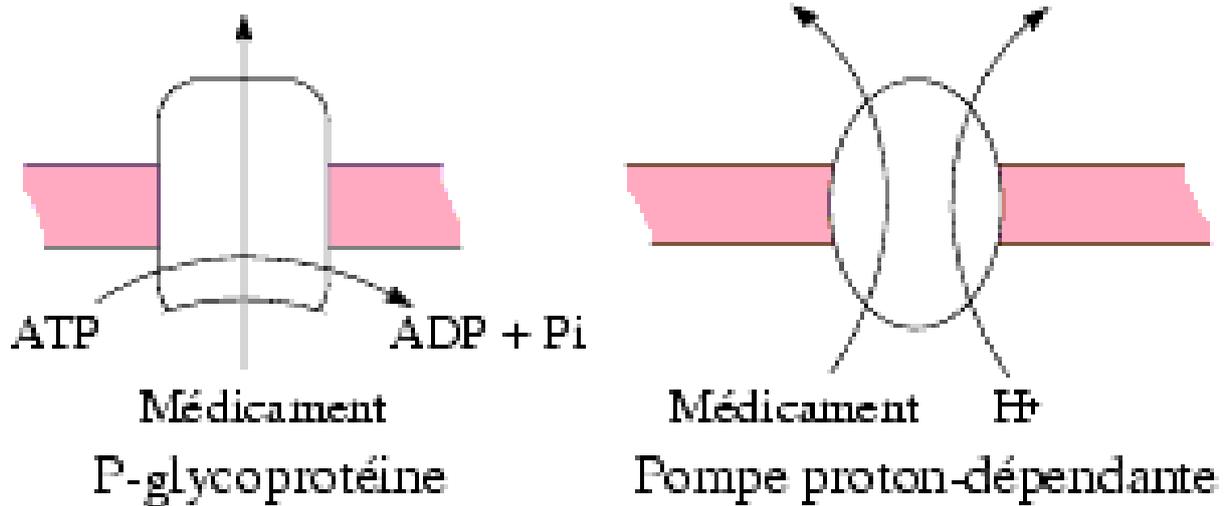
Le passage à travers les structures protéiques membranaires s'effectue par transport passif ou actif, c'est-à-dire utilisant l'énergie fournie par le métabolisme cellulaire.

**4-2-3-1-Transport actif direct assuré par les pompes**

Le transport actif nécessite un apport d'énergie, généralement fourni par l'ATP. La pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase,  $\text{Mg}^{2+}$ -dépendante, utilise l'énergie de l'ATP pour repolariser la cellule en faisant sortir trois ions  $\text{Na}^+$  et entrer deux ions  $\text{K}^+$ , ce qui crée une différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et le milieu extracellulaire. Il existe d'autres pompes: une pompe  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPase localisée au niveau de la membrane cytoplasmique et au niveau du reticulum endoplasmique et une pompe  $\text{H}^+/\text{K}^+$ -ATPase.

Une protéine membranaire particulière, la P-glycoprotéine, ou P170 parce que son poids moléculaire est de 170 Kd, utilise, à la manière de la pompe  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase, l'énergie apportée par l'hydrolyse de l'ATP pour chasser certains médicaments hors de la cellule. Cette glycoprotéine, appelée aussi «Multi drug transporter», protège la cellule contre les xénobiotiques mais, comme elle est exprimée dans la plupart des cellules cancéreuses,

elle peut expulser les médicaments antinéoplasiques hors des cellules cancéreuses, expliquant ainsi leur résistance à la chimiothérapie qui est appelée MDR « Multi drug resistance ».



### *Expulsion d'un médicament hors d'une cellule*

#### 4-2-3-2-Transport actif indirect

L'énergie nécessaire au transport actif secondaire, est apportée par les gradients ioniques de part et d'autre de la membrane. Elle ne s'effectue pas à travers la bicouche lipidique mais à travers les structures protéiques.

Elle ne concerne qu'un faible nombre de substances :

- des molécules impliquées dans le métabolisme, comme le glucose, les acides aminés, certains médiateurs et les médicaments de structure chimique proche. L'énergie nécessaire à leur transport peut être apportée par le gradient sodium.

La cinétique de passage est de type Michaelis Menten avec une vitesse maximum et possibilité de compétition entre molécules voisines. Lorsque le sodium et le substrat traversent la membrane dans le même sens, le transport est dit de type «symport» et de type «antiport» lorsqu'ils la traversent en sens opposé.

- des peptides formés de 2 ou 3 acides aminés sont partiellement absorbés au niveau du tube digestif et réabsorbés au niveau du néphron grâce à des transporteurs spécifiques utilisant comme source d'énergie, le gradient H<sup>+</sup>. Ces transporteurs interviennent dans l'absorption digestive de médicaments ayant une structure chimique de type peptidique comme les β-lactamines. Un polypeptide comme l'insuline peut franchir la barrière hémato-encéphalique mais on n'en connaît pas les mécanismes responsables.
- des ions comme Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, Cl<sup>-</sup>, dont les transports membranaires se font grâce à des canaux et des échangeurs : canaux dont l'ouverture et la fermeture dépendent soit de la différence de potentiel intra/extracellulaire (s'ouvrant lors de la dépolarisation), soit de la présence de récepteurs qui peuvent être activés ou inhibés par divers médiateurs échangeurs, Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> par exemple.

#### **4-2-3-3-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, 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.

#### **4-2-3-4-Transport par exocytose et endocytose**

L'exocytose consiste en la sortie hors de la cellule de molécules contenues dans des vésicules qui, après être venues se fondre à la membrane plasmique, libèrent leur contenu à l'extérieur. C'est le mode de libération des médiateurs.

L'endocytose consiste en l'absorption par une cellule d'une molécule extracellulaire. Après son inclusion dans une vésicule formée par une invagination de la membrane plasmique, la molécule pénètre dans le cytoplasme. C'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter, par exemple, les lipoprotéines et la transferrine.