

Pharmacocinétique (absorption)

La pharmacocinétique est l'analyse, en fonction du temps, des différentes étapes du devenir d'un médicament et qui se caractérise par 4 étapes :

- Absorption.
- Distribution.
- Métabolisme ou biotransformation.
- Élimination.

1-Absorption des médicaments :

C'est la première phase du devenir d'un médicament et qui correspond à son passage de son lieu d'administration vers la circulation générale. Cette étape dépend de la nature des barrières à franchir. De plus, les formes galéniques adaptées à chaque voie possèdent des vitesses de libération et de dissolution différentes.

2-Modalités de passage :

➤ Passage transcellulaire:

- Cellules très liées *Exp:* endothélium des capillaires cérébraux.
- Passage à travers la membrane.

➤ Passage paracellulaire:

- Cellules séparées par des jonctions.
- Passage à travers les jonctions
- Dépend de la flexibilité de la molécule et de son PM.

➤ Passage à travers les pores:

- Tissu possédant des pores (glomérule rénale)
- Passage à travers les pores (PM inférieur à 68000)
- Dépend de la charge et de la flexibilité de la molécule

3-Mécanismes de passage :

3-a-Diffusion passive :

- Se fait selon le gradient de concentration.
- Ne nécessite ni de l'énergie ni des transporteurs.

La vitesse de diffusion dépend essentiellement de/du :

- Gradient de concentration.
- Propriétés physico-chimiques du médicament (poids moléculaire, caractère lipophile et ionisation...)
- Débit sanguin.
- Surface d'échange et natures des tissus traversés.

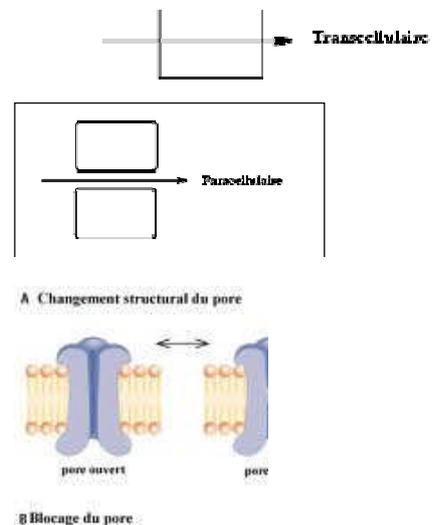
3-b-Transport actif :

Responsable du transport de certains principes actifs présentant des similitudes avec des substances endogènes contre le gradient de concentration.

- Nécessite de l'énergie et des transporteurs.
- Mécanisme saturable.
- Notion d'inhibition et de compétition.

La vitesse du transport dépend de :

- Affinité du médicament vis-à-vis du transporteur.
- Présence ou absence d'agents compétitifs.



- Nombre de sites de fixation libres des transporteurs (protéiques).

Il existe d'autres mécanismes d'absorption tels que l'endocytose et l'exocytose

NB :

-La résorption des molécules à travers les membranes est le plus souvent régie par les phénomènes de diffusion passive.

-Seule la fraction non ionisée peut être résorbée (dépend du pH du milieu et du PKa du PA).

4-Absorption et voies parentérales extravasculaires:

4-a-Voie intramusculaire:

Le muscle constitue un réservoir à partir duquel le PA va diffuser.

4-b-Voie sous cutanée:

-Résorption plus lente (présence d'une substance fondamentale qui assure une grande viscosité au tissu sous cutané)

-Pour les substances cristallisables Exemple: moduler la durée de résorption en variant la taille des cristaux.

NB :

Pour accélérer la résorption par vous SC :

-Diminuer la viscosité du tissu fondamental essentiellement constitué par l'acide hyaluronique par adjonction à la préparation injectable d'une enzyme : la hyaluronidase.

- Modification du débit sanguin par association de vasoconstricteur ou vasodilatateur pour diminuer ou augmenter la vitesse de résorption.

5-Absorption et voies digestives :

5-a-Voie orale :

Pour les médicaments ingérés sous forme solide un premier stade intervient: la libération à partir de l'enrobage.

Estomac :

- pH acide :
 - Dégradation de certains composés instables (**Exemple :** pénicillines G).
 - Favorable pour certains médicaments acides (**Exemple :** acide acétyl salicylique).
- Temps de latence modéré (vidange gastrique).
- Faible vascularisation et faible surface.
- Milieu peu favorable.

Duodénum / jéjunum:

- Surface plus importante et un pH moins acide.
- Présence de bile favorisant la solubilité de la majorité des principes actifs.
- Lieu plus favorable.

Intestin grêle (Iléon):

- Lieu de prédilection de la résorption des aliments et des médicaments.
- Temps de contact plus long.
- Surface très importante.
- Meilleure vascularisation.
- Présence de transporteurs essentiellement localisés à ce niveau.
- Bile surfactant : accroît la solubilisation des PA.
- Bon débit sanguin.
- L'absorption est également favorisée par de nombreuses autres sécrétions (pancréatiques et intestinales).

Remarque: *La résorption au niveau du colon intéresse essentiellement les composés à dissolution lente et les formes à délitement progressif.*

⚡ Facteurs influençant la résorption gastro-intestinale:

• Liés au malade :

- Le jeun accroît la résorption.
- Alimentation.
- Vidange gastrique.
- Débit sanguin.
- Altération de la paroi intestinale.
- Traitements associés.

• Liés au médicament :

- Propriétés physico-chimiques.
- Formes galéniques.

6-Effet du premier passage hépatique :

L'effet du premier passage hépatique entraîne une métabolisation pré-systémique du médicament, soit au niveau hépatique, ou au niveau digestif (enzymes digestifs). Ce phénomène a pour conséquence une diminution de la biodisponibilité de certaines molécules actives. Dans certaines situations, une molécule inactive appelée dans ce cas une pro-drogue devient active après métabolisation pré-systémique (Exemple : esters d'ampicilline).

Un effet de premier passage est également décrit au niveau intestinal et pulmonaire (moins important qu'au niveau hépatique).

⚡ Intestinal:

-Dû aux enzymes intestinales (disaccharidases, dipeptidases, ..): activité plus faible qu'au niveau hépatique **Exemple:** pénicilline, morphine, aspirine...

⚡ Pulmonaire :

-Cet effet concerne des réactions d'oxydation, de réduction, de désalkylation, d'hydrolyse ou de sulfoconjuguaison impliquant des substances physiologiques **Exp:** prostaglandines et certains médicaments **Exemple:** lidocaine....etc

NB :

Les voies perlinguale et rectale permettent d'éviter l'effet du premier passage hépatique.

7-Cycle-entérohépatique :

Les principes actifs excrétés par les voies biliaires (éliminés par la bile) peuvent être à nouveau absorbés au niveau de l'intestin pour retourner dans la circulation générale.

8-notion de biodisponibilité :

La biodisponibilité (F%) correspond à la fraction ou au pourcentage de la dose d'un médicament qui rejoint la circulation systémique. Elle est généralement mesurée en comparant l'ASC (Aire sous la Courbe) des concentrations plasmatiques en fonction du temps.

⚡ Facteurs de variation :

La biodisponibilité varie en fonction de plusieurs paramètres:

- Caractéristiques physico-chimiques du principe actif et de sa forme de présentation (phase biopharmaceutique).
- Caractéristiques métaboliques du malade qui reçoit le médicament.
- Facteurs physiologiques (âge, alimentation...)
- Facteurs pathologiques (insuffisance hépatique ou rénale...)

Remarque: la biodisponibilité est un élément très important pour la détermination de la posologie.

9-Notion de bioéquivalence:

La bioéquivalence correspond à une cinétique plasmatique identique et à une même aire sous la courbe et de même Cmax et Tmax.