

LE SORT DES MEDICAMENTS DANS L'ORGANISME

1. Phase galénique
2. Phase pharmacocinétique
3. Phase pharmacodynamique

I. PHASE GALENIQUE:

- ✓ Correspond à la libération du principe actif (X) à partir de la forme sous laquelle il est administré.
- ✓ La fraction de X libérée de son excipient, définit la biodisponibilité galénique.

II. PHASE PHARMACOCINETIQUE:

- ✓ Elle a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme.
- ✓ Schématiquement il existe 4 étapes (ADME)

1. Absorption.
2. Distribution.
3. Métabolisme.
4. Elimination.

1. Absorption:

- ✓ Constituée par le passage des molécules du principe actif, depuis la voie d'administration jusqu'au liquide circulant à travers une barrière physiologique (l'épithélium digestif lors d'une administration orale par ex).
- ✓ Elle se fait à une vitesse variable en fonction :
 - Des propriétés physico-chimiques du médicament
 - De l'état physiopathologique du malade (âge, vitesse du transit, PH digestif, prise associée de médicament « pansement gastrique » et troubles éventuelles de l'absorption).

Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité

Définition:

C'est la fraction de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale, et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.

La biodisponibilité relative: l'utilisation d'une même voie avec deux formes galéniques différentes ou d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des génériques).

La biodisponibilité absolue: une forme extravasculaire est comparée à la forme de référence (voie intraveineuse).

$$F \text{ biodisponibilité absolue} = \frac{SSC_{po}}{SSC_{iv}} \quad F \text{ est compris entre } (0 \text{ et } 1)$$

Comprendre l'intérêt de l'étude de la biodisponibilité

- ❖ La biodisponibilité absolue: est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament.
- ❖ La biodisponibilité relative:
 - ✓ Est utilisée pour comparer des formes galéniques;
 - ✓ Elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient) et avant commercialisation d'un médicament générique ex : intoxications digitaliques liées à une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine) qui a entraîné un doublement de sa biodisponibilité (survenues en 1972 en Angleterre).
 - ✓ Ne pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité: la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au premier passage.

Ex: Propranolol a une biodisponibilité de 30% métabolisé en 4-OH Propranolol dont l'activité bêtabloquante est comparable à celle du Propranolol.

- ✓ Par définition **les pro-drogues** (précurseur de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible; ils sont rapidement transformés en métabolites responsables de l'activité.

Ex: Mycophénolate mofétil (cellcept): métabolisé en acide mycophénolique (MPA)

- ✓ Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante si elle était constante pour un même individu et entre les individus.
- ✓ Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible plus ses variations auraient d'effet sur son profil pharmacocinétique.

Ex: la biodisponibilité d'un médicament varie au maximum de 5% entre les individus.

- Si sa biodisponibilité est faible (10% en moyenne)
 - Elle peut passer de 10% 15%: 50% d'augmentation
- Si sa biodisponibilité est forte (90% en moyenne) ; une variation de 5% aura beaucoup (-) d'effet.

✚ Effet du premier passage hépatique

Définition:

Il s'agit d'une perte d'une quantité de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son contact avec un organe pourvu d'enzymes.

- Il s'agit en majeure partie du foie (mais on peut parler d'effet pulmonaire ou digestif).
- Concerne la majorité des médicaments administrés per os.

Conséquences:

- ✓ Diminution de la concentration circulante en médicament; ↓ de l'efficacité thérapeutique
- ✓ Mais si formation de métabolites actifs:
 - ↑ de l'effet thérapeutique
 - cas particulier des pro-drogues
- ✓ On peut limiter l'effet du premier passage par le choix de la voie d'administration.

2. Distribution:

✚ Au niveau du transport:

- ✓ le médicament peut se lier aux protéines plasmatiques (surtout à l'albumine).
- ✓ Il s'agit le plus souvent d'une liaison réversible et en équilibre.
médicament libre + protéines plasmatiques ↔ médicament-protéines
- ✓ Seule la forme libre du médicament est active car elle diffuse vers l'organe ou le tissu cible.
- ✓ La forme liée = forme de stockage ou de transport.

✚ La fixation aux protéines plasmatiques caractérisée par:

- ✓ L'affinité entre le médicament fixé et la protéine.
- ✓ Le nombre de sites de fixation (situés à la surface de la protéine)
- ✓ La nature des protéines fixatrices.

✚ Nature des protéines fixatrices

Albumine	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Représente 50 à 68 % des protéines du plasma ✓ Fixe préférentiellement les médicaments à caractère acide faible Ex: acide valproïque (Dépakine)
Alpha 1 glycoprotéines acide (AAG)	<ul style="list-style-type: none"> ✓ fixent préférentiellement les médicaments à caractère basique faible Ex: Propanolol, rifampicine
Gammaglobulines	
lipoprotéines	
D'autres structures cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Cellules sanguines (érythrocytes, lymphocytes...)

Facteurs influençant la fixation protéique

- ❖ Etats physiologiques :
 - ✓ Age : diminution de la concentration en albumine.
 - ✓ Grossesse : diminution de la concentration en albumine.
- ❖ Etats pathologiques :
 - ✓ Syndrome néphrotique → diminution de la fixation à l'albumine.
 - ✓ Dénutrition, cirrhose.

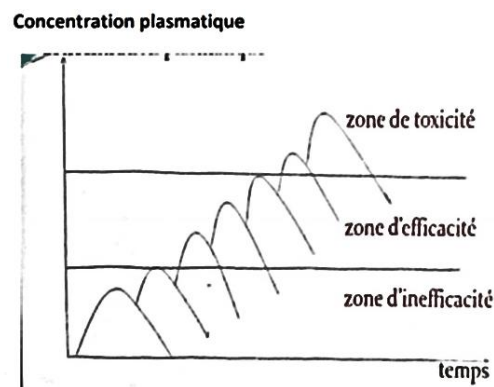
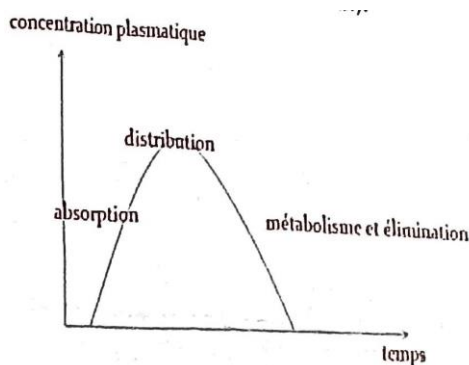
Interactions médicamenteuses:

- ❖ Si 2 médicaments ayant une affinité pour les mêmes protéines sont administrés en même temps, les concentrations libres d'un des deux seront augmentées

Ex: AINS + sulfamides hypoglycémiantes: hypoglycémie brutale

Diffusion tissulaire

- ✓ Dès que les molécules du principe actif parviennent dans le sang, elles subissent un transport passif vers toutes les régions de l'organisme et sont capables de franchir d'autres barrières anatomiques.
- ✓ La répartition qualitative et quantitative du principe actif dans les organes et tissus en fonction de ses propriétés physico-chimiques qui déterminent ses affinités, et en fonction du flux sanguin irriguant les différentes zones tissulaires constitue **la distribution**.
- ✓ La distribution d'un principe actif est un phénomène dynamique toujours constitué d'une phase de croissance et d'une phase de décroissance (sauf s'il y a entretien par administration chronique du médicament)



- ✓ La notion pharmacocinétique de STEADY STATE est définie par l'équilibre de la vitesse d'entrée et la vitesse de sortie de médicament.
- ✓ L'accumulation toxique de médicament est l'expression de la différence de sortie faible par rapport à la vitesse d'entrée.

Cas particuliers: le placenta

- Barrière naturelle relativement peu sélective.
- Laisse passer la plupart des substances par simple diffusion

→ Considérer que tout médicament administré à la mère est susceptible d'atteindre le fœtus.

3. Métabolisme:

+ Définition:

- ✓ C'est la modification de la structure chimique d'un médicament, effectuée par des systèmes enzymatiques de l'organisme.

+ Conséquence du métabolisme:

- ✓ Le métabolisme peut influencer l'activité pharmacologique du médicament soit par inactivation, activation ou potentialisation.
 - L'effet d'inactivation: Le métabolite formé ne possède pas d'activité pharmacologique [c'est le médicament qui est responsable de l'effet thérapeutique].
 - L'effet d'activation: C'est le métabolite formé qui est responsable de l'effet, si le médicament ne possède pas d'activité. [Médicament pro-drogues].
 - L'effet de potentialisation: Médicament et son métabolite possèdent la même activité pharmacologique.
Ex: Propanolol et le 4-OH Propanolol

+ Enzymes catalysant les biotransformations:

L'organisme dispose de très nombreux systèmes enzymatiques capables de transformer les médicaments, on les trouve essentiellement:

- ✓ Dans le tube digestif (ex : lipase, protéase, décarboxylases).
- ✓ Dans le sérum sanguin (estérases).
- ✓ Dans les bactéries intestinales (réductases).
- ✓ Au niveau des reins et des poumons.
- ✓ Dans le foie → enzymes microsomales : Cytochrome P₄₅₀, (CYP) :
 - Pas une seule enzyme, mais 12 isoformes identifiées chez l'homme impliqué dans les réactions métaboliques.
 - Responsables de plus 90% des réactions chimiques [oxydation, réduction, hydrolyse]

+ Principaux types de réaction:

❖ Au cours de la phase 01:

Les médicaments sont transformés en métabolites inactifs ou parfois actifs, ils peuvent subir :

- **Une oxydation:** c'est la réaction la plus généralement utilisée par l'organisme (catalysée par les enzymes des microsomes hépatiques).
Ex: Phénobarbital → Parahydroxyphénobarbital « métabolite actif »
Codéine → Morphine.
- **Réduction:** elles sont beaucoup moins fréquentes et moins explorées.
Ex: Prontosil → Sulfaguanidine « métabolite actif ».
- **Hydrolyse:** intervient dans le foie, dans différents tissus et même dans le plasma.
Ex: Acide acétylsalicylique → acide acétique + acide salicylique.
- **Décarboxylation:**
Ex : LDOPA (Anti parkinsonien) → Dopamine.

❖ Au cours de la phase 02:

- ✓ Les réactions aboutissent systématiquement à des composés biologiquement inactifs, plus hydrosolubles et donc facilement éliminés par le rein.
- ✓ Acétylation, conjugaison, alcoylation...

4. Elimination:

Les principales voies d'élimination:

A. Elimination rénale:

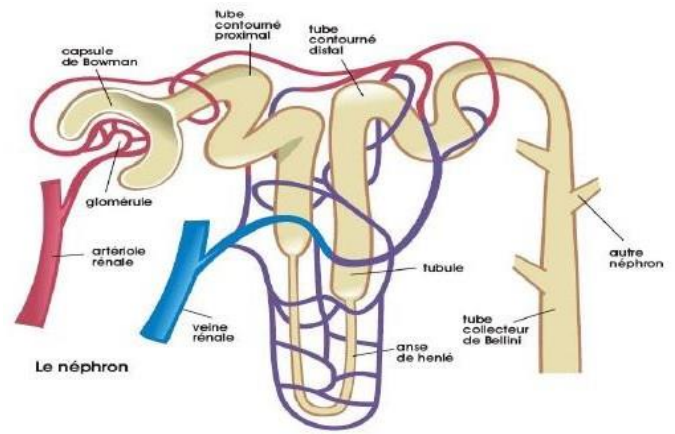
C'est la voie la plus importante, elle comprend :

- **La filtration glomérulaire:** fait passer les substances du plasma sanguin dans le liquidetubulaire par diffusion passive.

- **La réabsorption:** s'effectue dans le tube contourné proximale pour les substancesliposolubles.

Les molécules très liposolubles sont donc excrétées plus lentement, de plus le pH du liquide tubulaire influence aussi la dissociation et donc la réabsorption.

L'alcanisation de l'urine dissocie les acides faibles [Salicylantes, Sulfamides) et favorise leur excrétion.



B. Elimination digestive:

- ✓ On retrouve dans les matières fécales, les médicaments non absorbés dans le tube digestif et la fraction des médicaments excrétée par la salive, l'estomac, bile et l'intestin.
- ✓ Les médicaments excrétés dans la bile arrivent dans l'intestin grêle et peuvent y être à nouveau réabsorbés, repassés dans le sang et revenir au foie : c'est ce qui définit [le cycle entéro hépatique].
- ✓ Ce cycle continuera jusqu'à ce que le médicament soit totalement transformé ou éliminé par le rein.

C. Elimination par d'autres voies:

A. Elimination pulmonaire par l'air expiré : [substances volatiles et gazeuses).

B. Elimination par les larmes (négligeable] Ex : iodures.

C. Elimination par la sueur.

D. Elimination par voie lactée : Ex: digoxine, lithium certains antibiotiques (Spiramycine).

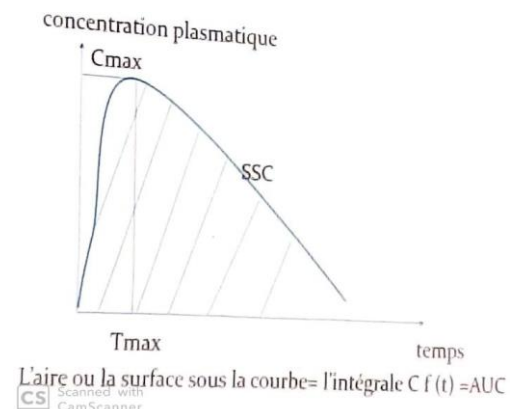
Paramètres fondamentaux de la pharmacocinétique :

- Ensemble de paramètres de quantité et de vitesse qui décrivent l'évolution du médicament dans l'organisme notamment en terme d'absorption de distribution de métabolisme et d'élimination d'un médicament.
- Leur quantification apporte des informations permettant de choisir les voies d'administration, formes galéniques et adapter la posologie.

→ Amélioration de l'efficacité thérapeutique et de la réduction des effets toxiques.

Les principaux paramètres :

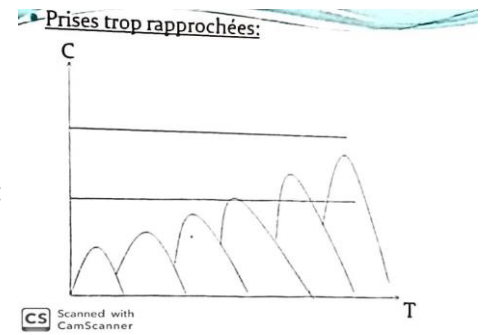
- ✓ **C_{max}:** concentration plasmatique maximale.
- ✓ **T_{max}:** temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale.
- ✓ **ASC:** l'aire sous la courbe représente la quantité du médicament disponible dans le sang en fonction du temps .
- ✓ **La biodisponibilité:** le pourcentage de médicament administré qui passe dans le sang et la vitesse avec laquelle il l'atteint



- ✓ **La demi-vie plasmatique [$T_{1/2}$]:** le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié Ex : de 100 à 50 mg/l.

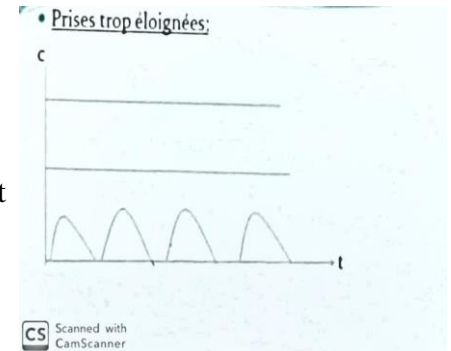
✚ Notions de demi-vie et intérêt pratique:

- La demi-vie renseigne sur le rythme d'administration d'un médicament :
 - Demi-vie inférieure à 4H: 4 à 6 administrations par jour.
 - Demi-vie 6 à 8H: 3 administrations par jour.
 - Demi-vie 12H : 2 administrations par jour.
 - Demi-vie 24H : 1 administration par jour.



- Elle permet le temps mis pour atteindre le plateau d'équilibre [**5 $T_{1/2}$**]

Ex: le lithium à une demi-vie moyenne de 24H → l'état d'équilibre est atteint au bout de?
digoxine: 36H.



✓ Dose de charge: Bolus

- 5 demi-vies pour obtenir le plateau (cet équilibre) peut être long → nécessité d'une dose de charge
- Permet d'atteindre plus rapidement la concentration cible
- La quantité de médicament administré est plus importante

✓ Dose d'entretien: perfusion

- Permet un maintien de l'état d'équilibre ou de la concentration cible choisie
- Etat d'équilibre = équilibre entre la vitesse de perfusion et la vitesse d'élimination
- Administration continue pendant un temps défini

✓ Clairance:

- La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule, elle est définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps, exprimée en ml/mn.

$$cl = \frac{\text{dose}}{\text{aire sous la courbe}}$$

- ✓ **Vd : volume apparent de distribution:** c'est le volume fictif dans lequel se serait distribué le médicament, exprimé en L/kg de poids corporel.

$$Vd = \frac{\text{dose}}{C_0}$$

Volume apparent de distribution est:

- petit si $< 1 \text{ L/kg}$,
 - moyen si $= 1 \text{ L/kg}$
 - grand si $> 1 \text{ L/kg}$
- Ex: la digoxine Vd = 10 l/kg

✚ Exercice d'application :

On veut examiner la concentration plasmatique d'un médicament X à 1mg/l pour un patient de 70Kg.
Le volume de distribution est 20 L/Kg

- Quelle dose de médicament doit-on administrer au patient ?

Correction : $Vd = \frac{D}{C}$

$$D = Vd \times C = 20 \times 70 = 1400 \text{ litres et } C = 1 \text{ mg/LD} = 1400 \text{ mg.}$$

III. Phase pharmacodynamique :

L'activité pharmacologique recherchée du médicament dans l'organisme.