



Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude du devenir ou du sort du médicament (principe actif) dans l'organisme par l'analyse de l'évolution de ses concentrations plasmatiques au cours du temps. Elle permet de déterminer la posologie (dose médicamenteuse, modalités d'administration et durée du traitement).

4 étapes (ADME) = Absorption, Distribution, Métabolisation et Élimination

I. L'absorption

L'absorption (ou la résorption) est le processus par lequel le principe actif passe de son site d'administration à la circulation sanguine générale (sous forme inchangée).

La structure physicochimique et le lieu d'application du médicament influencent l'absorption.

Quelle que soit la voie d'administration, le passage des membranes biologiques, du site d'administration à un compartiment vasculaire s'effectue selon deux mécanismes principaux :

- Diffusion passive : passage à travers la bicouche lipidique membranaire sans consommation d'énergie, du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré
- Transport actif : passage d'un compartiment à un autre via un transporteur spécifique nécessitant une consommation d'énergie

De plus, en fonction du niveau intestinal où s'effectue l'absorption du médicament, celui-ci peut être directement conduit via la veine porte dans le tissu hépatique, où il est dégradé partiellement ou complètement avant même d'avoir été distribué dans l'organisme, c'est ce qu'on appelle l'effet de premier passage hépatique.

Facteurs influençant l'absorption = les interactions physicochimiques, la compétition pour le même site d'absorption, la vidange gastrique, le pH gastrique, le péristaltisme intestinal, la modification du flux sanguin et l'âge

II. La distribution

La distribution correspond à la répartition du principe actif depuis le secteur vasculaire vers les tissus cibles de l'organisme pour avoir son action pharmacologique. Elle dépend donc du médicament et des tissus.

Le principe actif va pouvoir atteindre son site d'action mais aussi d'autres tissus ou organes, pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables.

On distingue deux étapes : la distribution plasmatique et la diffusion tissulaire.

- La distribution plasmatique correspond au transport du principe actif dans le sang. Le transport se fait grâce aux protéines plasmatiques. Le médicament existe sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques et une forme libre. Seule la forme libre peut traverser les membranes cellulaires et quitter le compartiment sanguin pour agir dans l'organe cible. Le transport plasmatique est influencé par l'état pathologique du patient et les interactions médicamenteuses.
- La diffusion tissulaire permet au sang de véhiculer le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles. Le médicament sous forme libre passe dans l'organe cible au niveau des capillaires. On

distingue la distribution dans le système nerveux central par passage de la barrière hématoencéphalique et la distribution foetoplacentaire.

III. La métabolisation

La métabolisation (ou biotransformation) correspond à la modification du principe actif par des réactions enzymatiques conduisant à la formation d'un ou plusieurs dérivés appelés métabolites.

Deux rôles

- Inactiver le médicament, diminuer sa toxicité potentielle
- Rendre le médicament plus hydrosoluble pour qu'il soit excrété dans la bile ou les urines

La plupart des métabolites produits sont inactifs, mais il peut y avoir des métabolites actifs voire toxiques. Classiquement le médicament administré à un patient est doué de propriétés pharmacologiques in situ et la métabolisation a pour but de le rendre inactif.

L'ensemble des transformations peut avoir deux conséquences : l'inactivation qui permet l'élimination de nombreux produits en les rendant solubles dans l'eau et l'activation qui conduit à la fabrication d'un métabolite beaucoup plus actif que celui du départ.

Il existe une variabilité interindividuelle dans la métabolisation de certains médicaments.

Le but de la métabolisation est de transformer le médicament en métabolites hydrophiles qui seront facilement éliminables de l'organisme par voie urinaire et/ou digestive.

Tous les organes participent à la dégradation des médicaments mais le principal organe participant est le foie (richesse enzymatique). L'effet de premier passage hépatique correspond au passage du principe actif dans le foie et à la métabolisation de celui-ci, avant qu'il ne soit distribué dans l'organisme.

Facteurs modifiant le métabolisme = la voie d'administration, les facteurs génétiques, l'âge, la fonction hépatique, l'horloge biologique et la présence d'inducteur ou d'inhibiteur enzymatique

IV. L'élimination

Cette étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites. Elle se fait principalement par le rein et le foie.

L'élimination rénale se fait par voie urinaire et résulte du passage du médicament dans le rein. On distingue trois phénomènes physiologiques : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. L'élimination rénale est conditionnée par la qualité de la fonction rénale (une insuffisance rénale risque de la diminuer ce qui nécessite une adaptation de la posologie pour éviter le surdosage).

L'élimination hépatique ou biliaire permet aux métabolites sécrétés par le foie dans la bile d'être éliminés par voie fécale.

Il existe aussi d'autres voies d'élimination : certains métabolites sont éliminés par voie pulmonaire, sudorale, lacrymale, salivaire, la peau ou le lait maternel.

Facteurs influençant l'élimination = la variation du pH urinaire, une élimination compétitive, certaines pathologies, l'âge, la grossesse et la clairance.

V. Les paramètres pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament déterminent sa posologie et sa fréquence d'administration, mais aussi le choix de la voie d'administration et la forme galénique les plus appropriées.

Le passage du médicament d'un compartiment à un autre dépend de ses caractéristiques physicochimiques.

Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption

- Concentration maximale du principe actif dans le compartiment vasculaire (C max)
- Temps nécessaire au principe actif pour atteindre la concentration C max (T max)

Paramètres pharmacocinétiques de la distribution

- Volume de distribution (permet de quantifier la distribution du médicament dans l'organisme)
- Fixation du principe actif à l'albumine

Paramètres pharmacocinétiques de l'élimination

- Clairance rénale (capacité du rein à extraire le médicament et/ou ses métabolites d'un volume sanguin)
- - Demie vie (temps qui permet de réduire de 50% la concentration plasmatique maximale du principe actif)

La pharmacocinétique est l'étude du devenir ou du sort du médicament (principe actif) dans l'organisme par l'analyse de l'évolution de ses concentrations plasmatiques au cours du temps.

Elle permet de déterminer la posologie (dose médicamenteuse, modalités d'administration et durée du traitement).

4 étapes (ADME)

Absorption, Distribution,
Métabolisation et Élimination

ABSORPTION

= processus par lequel le principe actif passe de son site d'administration à la circulation sanguine générale

La structure physicochimique et le lieu d'application du médicament influencent l'absorption.

2 mécanismes = diffusion passive et transport actif

- **Diffusion passive** : passage à travers la bicouche lipidique membranaire sans consommation d'énergie, du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré
- **Transport actif**: passage d'un compartiment à un autre via un transporteur spécifique nécessitant une consommation d'énergie

DISTRIBUTION

= répartition du principe actif depuis le secteur vasculaire vers les tissus cibles de l'organisme pour avoir son action pharmacologique

Le principe actif va pouvoir atteindre son site d'action mais aussi d'autres tissus ou organes, pouvant entraîner l'apparition d'effets indésirables.

2 étapes : la distribution plasmatique et la diffusion tissulaire.

- La **distribution plasmatique** correspond au transport du principe actif dans le sang
- La **diffusion tissulaire** permet au sang de véhiculer le principe actif sous forme libre et liée jusqu'aux tissus et organes cibles.

METABOLISATION

= modification du principe actif par des réactions enzymatiques conduisant à la formation d'un ou plusieurs dérivés appelés métabolites

Deux rôles

- Inactiver le médicament, diminuer sa toxicité potentielle
- Rendre le médicament plus hydrosoluble pour qu'il soit excrété dans la bile ou les urines

La plupart des métabolites produits sont inactifs, mais il peut y avoir des métabolites actifs voire toxiques. Classiquement le médicament administré à un patient est doué de propriétés pharmacologiques in situ et la métabolisation a pour but de le rendre inactif.

UE 2.11 – Pharmacologie et thérapeutiques

Pharmacocinétique

ELIMINATION

Cette étape correspond à l'élimination de l'organisme du principe actif et/ou de ses métabolites. Elle se fait principalement par le rein et le foie.

L'élimination rénale se fait par voie urinaire et résulte du passage du médicament dans le rein. On distingue trois phénomènes physiologiques : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire. L'élimination rénale est conditionnée par la qualité de la fonction rénale (une insuffisance rénale risque de la diminuer ce qui nécessite une adaptation de la posologie pour éviter le surdosage).

L'élimination hépatique ou biliaire permet aux métabolites sécrétés par le foie dans la bile d'être éliminés par voie fécale.

Il existe aussi d'autres voies d'élimination : certains métabolites sont éliminés par voie pulmonaire, sudorale, lacrymale, salivaire, la peau ou le lait maternel.