

4/ Pharmacocinétique

I. Définitions

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme par l'analyse de l'évolution de ses concentrations plasmatiques au cours du temps. L'étude du comportement pharmacocinétique permet de comprendre les effets d'un médicament au cours du temps et ainsi améliorer son utilisation.

En pratique clinique l'étude du devenir d'un médicament dans l'organisme est importante pour définir les modalités optimales d'administration d'un médicament c'est-à-dire assurer la meilleure efficacité avec le minimum d'effets indésirables.

Le comportement pharmacocinétique d'un principe actif et le schéma posologique sont les facteurs principaux qui déterminent l'activité thérapeutique/toxique du médicament.

II. Les différentes étapes du devenir d'un médicament dans l'organisme

Absorption

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

La voie d'administration influence cette étape:

- **Voie intraveineuse:** absorption immédiate et complète car la totalité de la dose administrée se retrouve dans la circulation générale (voie de référence, celle de l'urgence)
- **Voie orale:** absorption plus tardive +/- complète car le médicament doit d'abord franchir (après dissolution) la barrière digestive, puis le foie

Distribution

Correspond à la répartition du principe actif dans l'organisme

Elle se fait en 2 étapes:

- fixation +/- importante du principe actif aux protéines et cellules sanguines
- diffusion de la fraction libre (non fixée) au niveau des tissus et des sites d'action

Métabolisme

Modifications du principe actif par des réactions enzymatiques conduisant à la formation d'un ou plusieurs dérivés (métabolites)

Le ou les métabolites formés sont plus hydrosolubles que le produit parent et donc plus facilement éliminés de l'organisme

- ces métabolites peuvent être actifs ou non
- ces biotransformations se font essentiellement au niveau du foie

Ne concerne pas tous les médicaments: d'une manière générale les principes actifs hydrosolubles ne sont pas métabolisés car ils sont éliminés directement sous forme inchangée dans les urines

Elimination

Se fait principalement par voie rénale et par voie biliaire

Elle comprend:

- l'excrétion rénale ou biliaire du principe actif inchangé
- l'excrétion rénale ou biliaire des métabolites formés

Modalités de l'absorption digestive

L'absorption continue la 1^e étape du devenir du médicament dans l'organisme (sauf pour la voie de l'IV où le médicament se retrouve directement dans l'organisme)

Après administration orale et solubilisation dans le tube digestif le principe actif doit:

- franchir la muqueuse gastro-intestinale (double couche de lipides)
- transport de la veine porte au foie (où il peut être dégradé)
- atteindre la circulation sanguine générale

Pour être bien absorbé par voie orale un médicament doit avoir une certaine hydrosolubilité pour se dissoudre dans le tube digestif (contenu essentiellement aqueux) et une certaine liposolubilité pour pouvoir traverser les membranes lipidiques

L'absorption digestive dépend:

- de la voie d'administration et de la forme pharmaceutique
- des caractéristiques physico-chimiques du principe actif
- des caractéristiques liées au patient

III. Les principaux paramètres pharmacocinétiques

Les passages transmembranaires

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

La principale caractéristique d'une membrane biologique est sa lipophilie; constituée d'une bi-couche lipidique (favorise le passage des molécules liposolubles). Pour diffuser le médicament doit être sous forme liposoluble (non ionisée).

Le médicament passe la barrière digestive principalement par diffusion passive, facilitée ou par un phénomène de transport actif

Absorption

L'absorption dépend de la voie d'administration et de la forme galénique

L'absorption dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif

L'absorption dépend des caractéristiques physico-pathologiques du patient

- influence de l'alimentation
- effet de 1^{er} passage hépatique (on évite cet effet lorsqu'il y a administration du médicament par voies: IV, sub-linguale, transdermique, inhalée et nasale)

La biodisponibilité est la fraction de la dose administrée qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint

- la biodisponibilité après administration IV est maximale: 100% puisque la totalité du médicament atteint la circulation sanguine
- la biodisponibilité après administration par voie orale peut être faible

Distribution

Une fois absorbée, le principe actif doit se répartir dans l'organisme pour atteindre son site d'action

Le principe actif est transporté par le sang vers les différents tissus de l'organisme et vers son site d'action

Dans le sang, un principe actif peut être sous deux formes:

- forme libre: c'est à dire non liée aux protéines plasmatiques
- forme liée: c'est à dire fixée aux protéines plasmatiques

La distribution concerne donc:

- le devenir du médicament au niveau sanguin: liaison aux protéines plasmatiques
- sa diffusion tissulaire: liaison aux protéines tissulaires

Cas particuliers:

- le cerveau: les médicaments rejoignent le système nerveux central à travers les capillaires cérébraux et le liquide céphalo-rachidien. Bien que le cerveau soit très bien irrigué la diffusion des médicaments dans le tissu cérébral est restreinte car celui-ci est protégé par la barrière hémato-encéphalique.
- la barrière placentaire: elle est franchie par la grande majorité des médicaments, la proportion et la vitesse de passage augmentent au cours de la grossesse car jusqu'au terme il y a une augmentation de la surface d'échange, du flux sanguin placentaire et une diminution de l'épaisseur du placenta
- le lait maternel: passage de très nombreux médicaments dans le lait maternel, un certain nombre sont contre-indiqués en raison d'un risque potentiel chez l'enfant

Métabolisme

Le métabolisme désigne les transformations chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites. La métabolisation favorise l'élimination des médicaments.

Les biotransformations sont principalement effectuées par réaction enzymatique

L'activité de certaines enzymes impliquées dans les biotransformations peut être différente: selon les patients, chez les mêmes patients selon qu'ils prennent ou non certains médicaments

Différences liées au patient

- d'origine génétique
- d'origine physiologique
- d'origine pathologique (une insuffisance hépatique sévère peut ralentir l'élimination de certains médicaments en raison d'une diminution de l'activité de certaines enzymes qui les métabolisent: accumulation du médicament et toxicité)

Différences liées aux médicaments

- interactions médicamenteuses: inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

Élimination

Si élimination déficiente: accumulation du médicament et toxicité

Les différentes voies d'élimination des médicaments

- élimination hépatique (métabolisation): le foie participe à l'excrétion des médicaments, 2 possibilités: élimination fécale ou réabsorption et cycle entéro-hépatique
- élimination rénale: principale voie d'excrétion des médicaments
- élimination biliaire
- pulmonaire
- salivaire
- lactée
- larmes

IV. Le suivi thérapeutique pharmacologique

C'est la mesure de la concentration plasmatique d'un médicament pour adapter individuellement la posologie

Approche rationnelle de la thérapeutique chez un patient donné:

- choix de la voie d'administration
- de la dose
- de l'intervalle entre les prises

Dans certains cas, l'activité pharmacologique d'un médicament peut être évaluée directement: mesure du taux de prothrombine, de la glycémie, de la pression artérielle... Les doses peuvent alors être adaptées directement en fonction de la réponse clinique.

Les indications premières du dosage des médicaments sont les risques toxiques associés à un surdosage et les cas d'inefficacité thérapeutique

Le suivi thérapeutique pharmacologique n'est pas un bon marqueur de l'observance (ensemble des moyens permettant de savoir si le patient prend bien ses médicaments en respectant la dose et la posologie), sauf si l'on trouve une concentration anormalement basse ou nulle