

La Pharmacocinétique

Houda Filali, Farid Hakkou

La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament apporte les informations qui permettent de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies pour son utilisation future.

On peut distinguer schématiquement 4 étapes dans la pharmacocinétique d'un médicament ADME :

- son absorption : A
- sa diffusion dans l'organisme : D
- son métabolisme : M
- son élimination de l'organisme : E

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme est importante pour définir les modalités d'administration du médicament en développement, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration, l'influence potentielle des caractéristiques du sujet (âge, ...) ou d'autres molécules.

I - Absorption d'un médicament

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale (site de mesure). La voie d'administration du médicament influence cette première phase : la voie intra-veineuse est la voie de référence puisque par définition, à la différence des autres voies (orale par exemple) toute la dose administrée atteint la circulation générale.

Cette étape du devenir du médicament chez l'homme est essentielle à étudier car elle peut être à l'origine d'une variabilité importante de la réponse aux médicaments notamment par le biais d'interaction médicamenteuse significative.

1-1 Différentes voies d'administration d'un médicament

- voie **orale** ou **per os**
- voie **intra-veineuse** : sur une veine périphérique ou centrale
- voie **sub-linguale** : vers les veines linguales et maxillaires internes puis la veine jugulaire externe et la veine cave supérieure
- voie **rectale** : vers les veines hémorroïdaires inférieures et moyennes puis en partie le tronc porte
- voie **sous-cutanée** : généralement sur l'abdomen
- voie **cutanée** ou **trans-dermique**
- voie **intra-musculaire** : quadrant supéro-externe du fessier ou deltoïde...
- dans un **organe** ou **in situ** : intra-oculaire, intra-thécale, intra-tumoral...
- voie **nasale** (sprays) ou **oculaire** (collyres)
- voie **inhalée**

1-2- Principes généraux de l'absorption

Pour toutes les voies d'administration en dehors de la voie intraveineuse, le médicament doit d'abord être mis en solution avant de franchir les membranes. Pour cette raison, on distingue classiquement, dans les mécanismes d'absorption, les deux étapes suivantes :

- une étape de libération ou dissolution
- une étape de résorption.

Ces deux étapes sont tout aussi importantes l'une que l'autre dans la mesure où elles vont pouvoir être un facteur limitant de la vitesse et de la quantité de médicament qui atteindra la circulation systémique après administration.

La libération correspond à la désintégration de la forme solide de la molécule (dragée, gélule, comprimé, cristaux) à une forme résorbable par l'organisme. On peut alors contrôler, par le choix d'une mode de fabrication approprié, la durée de la libération du principe actif, le lieu et la vitesse de l'absorption. La modification de la formulation galénique d'un médicament peut ralentir l'absorption avec une mise en solution lente, et ainsi permettre de prolonger l'effet du médicament dans le temps (formes « retard » des neuroleptiques ou corticoïdes ...) et/ou de réduire le nombre de prises quotidiennes et/ou d'éviter les effets de pic de concentration. On parle alors de bio-galénique. Par exemple, on peut fabriquer des formes à libération prolongée : la substance active est alors enfermée dans une trame qui permet une diffusion progressive et donc une résorption tout au long de l'absorption digestive. Il existe également des formes à libération retardée : pour protéger les substances détruites en milieu acide, on peut élaborer des comprimés entourés de cire, résistants ainsi à la désintégration par le suc gastrique. La libération n'est pas rallongée mais seulement déplacée, et la résorption se fera essentiellement au niveau intestinal.

La résorption, quant à elle, n'intervient qu'une fois la libération et la mise en solution obtenue.

1- 3 Mécanismes de résorption par voie orale

Tous les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments sont mis en jeu au cours d'une administration par voie orale. Aussi, cette voie d'administration sera principalement détaillée dans ce chapitre.

Une fois le médicament administré, il doit pouvoir se dissoudre dans le milieu gastro-intestinal et ne pas être détruit par l'acidité des sécrétions gastriques ou par les enzymes contenues dans la lumière intestinale. La dissolution du médicament se fait plus ou moins rapidement selon l'hydrosolubilité des médicaments et la formulation galénique. Une fois cette dissolution obtenue, le médicament passe la barrière digestive principalement par diffusion passive ou par phénomène de transport actif.

→ Diffusion passive

Pour diffuser passivement à travers la membrane gastro-intestinale, membrane de nature lipidique, les molécules doivent être liposolubles et non ionisées. Aussi la vitesse de diffusion des substances médicamenteuses dépend essentiellement de la concentration de la forme non ionique du médicament et de sa liposolubilité.

Les médicaments sont le plus souvent des acides ou des bases faibles. Ces médicaments existent donc sous 2 formes, ionisée et non ionisée, seule la forme non ionisée franchit les membranes. La concentration de la forme non ionique dépend du pKa du médicament et du pH du milieu dans lequel il se trouve. Un acide faible se trouvera essentiellement sous forme non ionisée en milieu acide et son absorption sera favorisée dans l'estomac. A l'inverse une

base faible, très fortement ionisée en milieu acide, ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac mais sera absorbée au niveau intestinal où le pH est plus élevé. Ce processus va dans le sens d'un gradient de concentration, il ne consomme donc pas d'énergie. Il n'est pas spécifique d'un médicament, n'est pas saturable et il n'existe pas de phénomène de compétition. Il dépend bien évidemment de la masse molaire de la substance médicamenteuse, les molécules de grande taille étant moins bien absorbées que les petites molécules.

➔ Transport actif

Ce phénomène correspond au passage du médicament à travers la membrane gastro-intestinale contre un gradient de concentration après formation d'un complexe du médicament avec un transporteur membranaire. Ce mécanisme est spécifique, saturable et peut subir des phénomènes de compétition. Ce processus peut être inhibé ou induit par d'autres substances médicamenteuses. Ces phénomènes d'interactions médicamenteuses peuvent donc être à l'origine d'une variation plus ou moins importante de la quantité de médicament absorbée.

1- 4 « Phénomène du premier passage », ou Bio-transformation intestinale et hépatique

Les entérocytes et les hépatocytes sont pourvus de nombreuses enzymes de phase I (cytochrome P450) et de phase II (conjugaison). Ces réactions enzymatiques peuvent parfois être suffisamment importantes pour limiter l'absorption du médicament lors de son passage au travers des entérocytes avec un effet de premier passage (EPP) intestinal. Une fois que le médicament a atteint le système veineux porte, il peut subir une biotransformation par les systèmes enzymatiques des hépatocytes. Là encore la fraction de médicament biotransformée lors de ce premier passage au niveau du foie peut être suffisamment importante pour réduire encore la fraction absorbée : on parle d'effet de premier passage (EPP) hépatique (Schéma 1). Cet EPP n'est pas toujours négatif notamment dans le cadre de « prodrogue », médicament inactif qui devient actif au cours des biotransformations qu'il subit lors de l'EPP.

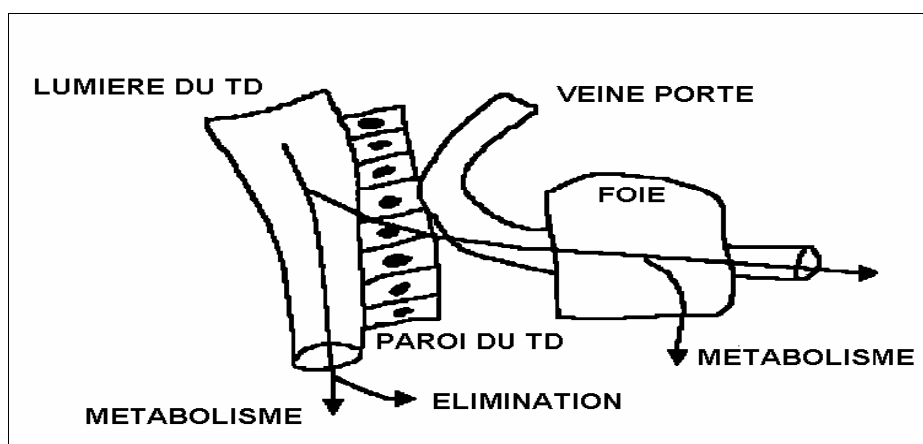


Schéma 1 : Effet de premier passage (EPP) hépatique

1- 5 Facteurs de variabilité de l'absorption par voie orale

Au total la quantité de médicament absorbée va dépendre :

- des propriétés physico-chimiques du médicament lui-même comme sa liposolubilité (coefficient de partage) et de sa répartition en forme ionisée/non ionisés (et donc de son pKa),
- de la présentation galénique du médicament permettant une dissolution plus ou moins rapide du médicament dans le milieu intestinal. En effet pour tout médicament administré per os, on peut contrôler, par le choix d'un mode de fabrication approprié, la durée de libération du principe actif et donc le lieu et la vitesse de résorption ;
- de l'activité enzymatique des entérocytes et des hépatocytes (polymorphisme génétique et interactions médicamenteuse éventuelles) et des systèmes transporteurs entérocytaires (polymorphisme génétique et interactions médicamenteuse éventuelles) ;
- du patient lui-même avec tous les facteurs affectant le pH gastrique, la vidange gastrique et la motilité intestinale, que ces facteurs soient physiologiques (âge, alimentation...), pathologiques (digestives ou hémodynamiques) ou médicamenteux.

NB : Les autres voies d'administrations répondent aux mêmes mécanismes d'absorption que la voie orale en dehors de l'effet de premier passage hépatique et intestinal. A noter que pour toutes les voies d'administration, il peut exister un EPP pulmonaire, a priori moins important.

1- 6 Paramètres pharmacocinétiques de quantification de l'absorption

→ Notion de biodisponibilité

La biodisponibilité d'un médicament est la fraction de la dose administrée ou du principe actif libérée par la forme pharmaceutique qui parvient sous forme inchangée dans la circulation sanguine systémique. Lorsque l'administration se fait par voie intraveineuse, aucun doute sur la quantité de médicament ayant atteint la circulation sanguine : on dit que la biodisponibilité est de 100%.

Pour toutes les autres voies d'administration, la biodisponibilité peut être incomplète en raison des phénomènes suivants :

- Les caractéristiques physico-chimiques des médicaments : liposolubilité (coefficient de partage) et degré de ionisation (pKa)
- Un effet de premier passage intestinal, hépatique ou pulmonaire ...
- De la physiopathologie : condition circulatoire sanguine au site d'administration, vitesse de transit intestinal, composition du milieu intestinal (enzymes, pH...) ...

La biodisponibilité d'un médicament (F) peut se calculer simplement par comparaison de l'aire sous la courbe (ASC) des concentrations plasmatiques en fonction du temps, obtenue par la voie d'administration considérée par rapport à l'ASC obtenue avec une administration IV. Par exemple pour une administration per os :

$$F = [\text{dose IV} \cdot \text{ASC orale}] / [\text{dose orale} \cdot \text{ASC IV}]$$

Le facteur quantitatif (F) de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

- La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.
- La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie

que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des **génériques**).

Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans la circulation générale.

Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose biodisponible

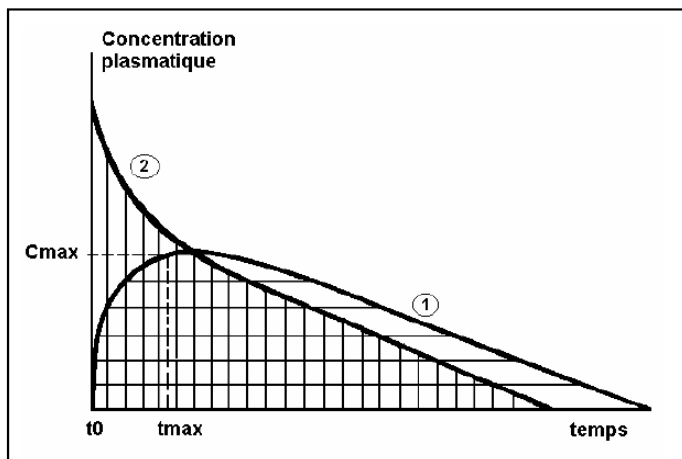
F est donc par définition compris entre 0 et 1

En pratique, la fraction de médicament qui, après administration, atteint la circulation générale est déterminée de la manière suivante : on compare l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration par voie intraveineuse et par une autre voie d'administration (orale en général).

A partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule les aires sous la courbe (Area under the curve = AUC) pour les deux formes d'administration.

Deux points sont importants à calculer :

- Cmax : concentration maximale
- Tmax : temps nécessaire pour l'atteinte de la Cmax



Courbe ① : Concentration plasmatique après prise orale. La pente du tracé de l'augmentation des concentrations de t0 à tmax traduit la vitesse de résorption.

Courbe ② : Concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose.

Le rapport de l'aire sous la courbe ① per os sur l'aire sous la courbe ② i.v. permet de calculer la biodisponibilité absolue

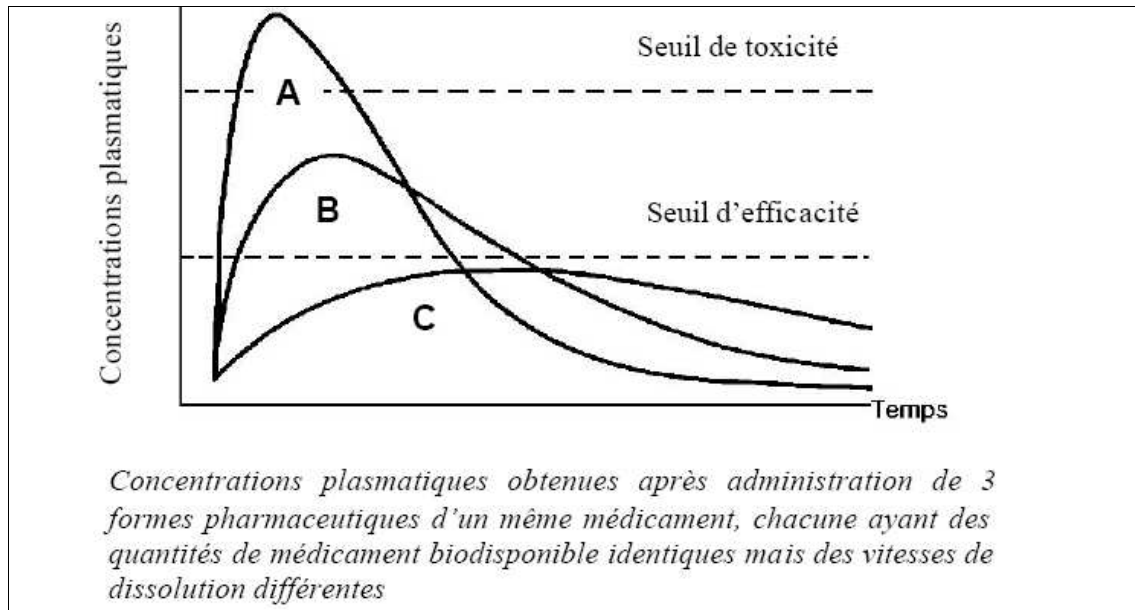
$$\left(\frac{\text{AUC}_{\text{per os}}}{\text{AUC}_{\text{i.v.}}} \right)$$

Dans cet exemple, la biodisponibilité absolue de la forme orale est déterminée par le rapport : (AUC orale) / (AUC i.v.). De même, la biodisponibilité absolue d'une forme administrée par une autre voie sera déterminée par le rapport AUC « autre voie » / AUCi.v.

➔ Notion de vitesse d'absorption

La vitesse à laquelle le médicament est résorbé est également un paramètre important de l'absorption pour toutes les voies d'administration autres que la voie intra-veineuse. En effet de cette vitesse dépendra le délai d'apparition des effets des médicaments qu'il s'agisse des effets thérapeutiques ou indésirables.

A noter que la notion de biodisponibilité n'est pas équivalente à celle d'efficacité thérapeutique : en effet comme l'illustrent les courbes ci-dessous, trois formes galéniques d'un même médicament peuvent avoir la même biodisponibilité mais pas la même efficacité thérapeutique.



Plusieurs notions complémentaires et importantes doivent être envisagées : celle de vitesse de résorption et celles de *seuil d'efficacité* et de *seuil de toxicité*.

Dans l'exemple ci-dessus, la forme A a une résorption rapide et importante associée à des concentrations plasmatiques trop élevées qui sont susceptibles d'entraîner des effets toxiques alors que la forme C qui a une vitesse de résorption très lente n'atteindra jamais des concentrations plasmatiques efficaces.

L'intervalle entre les concentrations qui constituent le seuil efficace et les concentrations toxiques est défini comme *l'intervalle thérapeutique* (ou *fourchette thérapeutique*). Lorsque cet intervalle est quantifié par le rapport des concentrations toxiques/concentrations efficaces (par exemple dose toxique 50/DE50), on parle d'*index thérapeutique* (l'index thérapeutique est dit étroit si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques).

II- Distribution du médicament

Depuis le site d'entrée, et après résorption, le médicament est distribué dans la circulation générale : les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. On résume sous le terme « distribution » le devenir du médicament au niveau sanguin puis sa diffusion dans les tissus. La distribution comprend donc le transport sanguin (phase plasmatique) et la diffusion tissulaire (phase tissulaire).

2-1. Transport sanguin

Le sang joue le rôle d'un véhicule de transport par les hématies et les protéines circulantes susceptibles de fixer la substance médicamenteuse. On parle alors de fixation aux protéines plasmatiques. Cette fixation est réversible.

La substance médicamenteuse injectée en intra-veineux ou résorbée se retrouve en contact avec les protéines aptes à fixer des substances exogènes comme le médicament. La substance médicamenteuse se retrouve alors sous forme libre ou liée aux protéines. Notons ici que **seul** le médicament libre est pharmacologiquement actif.

➔ **Les principales protéines circulantes**

Il existe un nombre important de protéines plasmatiques. Les principales protéines impliquées dans la fixation protéique sont l'albumine, l'alpha1-glycoprotéine, les lipoprotéines et les globulines.

- L'albumine est la plus abondante et présente de nombreux sites pouvant interagir avec des substances médicamenteuses
- L'alpha1-glycoprotéine est la plus petite en taille et est très riche en glucides.
- A l'inverse, les lipoprotéines sont de grande taille et contiennent des quantités variables de lipides expliquant leur classification ; on distingue alors les HDL (high density lipoprotein), les LDL (low density lipoprotein) et les VLDL (very low density lipoprotein).
- Enfin, les globulines sont un groupe important de protéines susceptibles de fixer les médicaments et on distingue les alpha-, bêta- et gamma-globulines en fonction de leur masse molaire.

➔ La liaison aux protéines plasmatiques

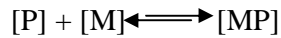
La liaison médicament – protéine dépend de plusieurs facteurs : l'affinité du médicament pour les sites de liaison, le nombre de sites de liaison « disponibles », et la concentration du médicament.

- L'affinité, comme son nom l'indique, définit l'importance, la solidité de la fixation du médicament à la protéine. La fixation aux protéines peut être très forte même si l'affinité est faible : il suffit que la concentration en médicament soit élevée, ou que le nombre de sites disponibles soit important. La fixation aux protéines peut être faible avec une très forte affinité.
- La quantité de protéines disponibles pour la fixation peut varier en fonction de l'état physiologique et pathologique, mais aussi du fait de phénomènes de compétition entre le médicament et une autre molécule. Deux médicaments peuvent entrer en compétition pour les mêmes sites de fixation, et la fixation de l'un peut déplacer celle du second. Cela dépendra de l'affinité de chacun. Aussi, outre connaître l'existence d'une fixation, il est très important de définir la nature de la protéine concernée afin d'anticiper ces phénomènes de compétition. Enfin, on peut également observer des phénomènes de compétition avec un produit endogène.
- Le pourcentage fixé : la concentration du médicament est très importante car elle peut saturer les sites de fixation et tout nouvel apport de médicament se fait comme si la fixation était nulle. Dans ce cas la fraction libre est plus importante et donc la fraction potentiellement active est augmentée.

Au total, si un médicament présente une forte affinité pour de nombreux sites de fixation, il y aura une forte fixation aux protéines plasmatiques, et un déplacement sera peu probable en cas d'administration d'un médicament se fixant aux mêmes protéines. En cas de faible affinité, et même en cas de nombreux sites de fixation, le phénomène de déplacement sera plus important.

La fixation est définie par le pourcentage de liaison pouvant aller de 0 à 100%. Par exemple, la fixation aux protéines plasmatiques de certains anti-inflammatoires est de 95%. La fixation du paracétamol est par contre nulle. On considère qu'une substance est fortement liée si son pourcentage de fixation dépasse 75%.

Cette liaison ou interaction médicament libre (non fixé) – protéine plasmatique libre fournit un complexe [PM]. Soit [P] la concentration molaire de la protéine, [M] la concentration molaire du médicament, et [MP] la concentration de la liaison protéine-médicament ; on écrit la liaison de la façon suivante, afin d'exprimer la réversibilité :



Il y a équilibre entre la forme libre [M] et la forme liée [PM]. Si [M] augmente, [MP] augmente aussi. Si on diminue [M], alors [MP] va diminuer et un rééquilibre va être atteint entre la forme libre et la forme liée.

Cette liaison est fondamentale, car seul le médicament sous sa forme libre est actif [M]. Aussi, la forme libre est diffusible à travers les membranes, et peut être éliminée et/ou métabolisée (Tableau 1). La forme liée agit comme une réserve qui ne traverse pas les membranes. Elle engendre une diminution de l'intensité de l'action, ralentit la dégradation et l'élimination. C'est un phénomène à prendre en compte dans la détermination de la dose.

Forme libre [M]	Forme Liée [MP]
Non saturable	Saturable
Diffusible	Non diffusible
Active	Non active
Métabolisable et éliminable	
En équilibre permanent avec la concentration liée	En équilibre permanent avec la concentration libre

Tableau 1 : caractéristiques de la forme libre d'un médicament par rapport à sa forme liée

La fixation aux protéines plasmatiques n'est à considérer que si elle est élevée et si le médicament présente un index thérapeutique étroit, c'est à dire que la concentration efficace est proche de la concentration toxique. C'est le cas par exemple des anticoagulants oraux (antagonistes de la vitamine K). Prenons un exemple simple : soit un médicament présentant une fixation aux protéines plasmatiques de 98%. Imaginons un phénomène de compétition avec une molécule, entraînant une réduction de la fixation de 2%, soit à 96%. Ce phénomène entraîne une augmentation de 100 % de la forme libre du médicament (2% à 4%), c'est à dire de sa forme active. Si l'index thérapeutique est étroit, on peut avoir une multiplication très importante de l'effet et donc du risque de toxicité. Si au contraire, on imagine un médicament avec fixation aux protéines plasmatiques de 60%, un phénomène de compétition entraînant une réduction de 2% de la fixation fait passer la forme libre de 40 à 42%, soit une augmentation de seulement 5%.

➔ Fixation protéique et classification des médicaments

De façon conventionnelle, on distingue deux types de fixation dépendants des caractéristiques acido-basiques des médicaments : la fixation des médicaments acide faible ionisés et la fixation des médicaments base faible ionisés et substances non ionisables. La distinction est schématisée Tableau 2.

	Fixation des médicaments « acide faible »	Fixation des médicaments « base faible »

Protéine (s) fixatrice (s)	<u>Presque exclusive</u> : albumine + + +	<u>Nombreuses</u> : albumine lipoprotéines alpha1-glycoprotéine acide (AAG) gamma-globulines
Affinité	Elevée	faible
Nombre de sites de fixation	Faible	élevé
Phénomène de saturation	Possible	rare
Phénomène d'interaction médicamenteuse	Possible	Improbable
Exemples de molécules concernées	anticoagulants oraux (AVK) AINS sulfamides hypoglycémiant diurétiques thiazidiques digitaliques, méthotrèxate	bêta-bloquants (la plupart) antidépresseurs (la plupart)

Tableau 2. Les deux grands types de fixation protéique

La fixation des médicaments « acides faibles » est quasi exclusive avec l'albumine, l'affinité est généralement élevée pour un nombre de sites faible d'où un phénomène de saturation possible, et des interactions médicamenteuses peuvent intervenir.

Les protéines concernées par la fixation des médicaments « base faible » sont nombreuses, l'affinité est généralement faible pour un nombre important de sites, d'où des phénomènes de saturation peu probables et des interactions rares.

Notons enfin que la fixation protéique est influencée par l'état physiologique et pathologique du sujet.

➔ Fixation au niveau des éléments figurés

La fixation aux éléments figurés apparaît moins grande que celle relative aux protéines plasmatiques. Il est important de souligner ici l'interaction entre les médicaments et les hématies. Cette fixation est importante par exemple avec le propranolol ou le phénobarbital. Les phénomènes de déplacement semblent différents à ceux observés avec les protéines. Ce type de fixation est à considérer dès lors que le volume de distribution est faible et que la concentration érythrocytaire est forte comparée à la concentration au niveau plasmatique, car on prend en compte les concentrations au niveau plasmatique, pas au niveau sanguin. Pourtant, la distribution se fait à partir de la concentration sanguine et non de la concentration plasmatique... Il est donc important de prouver, en phase précoce de développement d'une molécule, que la fixation érythrocytaire est négligeable, afin que les paramètres

pharmacocinétiques exprimés en données plasmatiques correspondent à ceux que l'on aurait évalué en données sanguines.

Pour résumer, lorsque le médicament atteint le plasma, il peut soit être fixé aux protéines plasmatiques, soit être fixé aux éléments figurés, soit se retrouver sous forme libre, c'est à dire sous forme active, diffusible dans les tissus.

1- 2. Diffusion tissulaire

La diffusion ou distribution tissulaire est le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. La diffusion tissulaire présente les mêmes mécanismes que la diffusion au niveau sanguin. Les facteurs limitant de la diffusion tissulaire sont :

- la fixation aux protéines tissulaires qui déterminera la forme libre
- les caractéristiques physico-chimiques de la molécule, à savoir sa masse molaire, la lipophilie (coefficient de partage), le pKa de la molécule (ou sa ionisation ou non ionisation) et donc de sa capacité à franchir les membranes vasculaires et cellulaires
- de l'irrigation des organes et du débit sanguin.

→ Fixation protéique et distribution tissulaire

La diffusion tissulaire d'un médicament sera d'autant plus importante que la concentration plasmatique du médicament sous forme libre sera élevée, la forme libre étant la seule fraction du médicament « autoriser » à circuler. Elle est inversement proportionnelle à la fraction fixée aux protéines, qu'il s'agisse des protéines plasmatiques mais aussi des protéines tissulaires. L'intensité de la liaison constitue un des facteurs modulant la distribution tissulaire, mais la distribution dépend également de l'affinité du médicament pour les protéines tissulaires. On peut également envisager un phénomène de compétition pour la fixation aux protéines tissulaires.

On retrouve donc les mêmes mécanismes que précédemment, savoir que le nombre de sites de fixation est important et l'affinité à ces sites également. Notons que plus la fixation aux protéines tissulaires est importante, plus la distribution est importante.

Enfin, pour un même médicament, la quantité fixée peut être différente d'un tissu à l'autre, en fonction de l'affinité. Prenons l'exemple du tissu cérébral : il est riche en lipides, et a une grande affinité pour les molécules liposolubles. La distribution au niveau de cet organe sera donc importante pour les molécules plutôt liposolubles.

→ Caractéristiques physico-chimiques du médicament et distribution tissulaire

La résorption des médicaments dépend étroitement des propriétés physico-chimiques du médicament tels que la pKa et le coefficient de partage. Aussi, la plupart des propriétés énoncées ci-dessous ont été présentées dans le chapitre « Absorption ». Ces mêmes facteurs jouent un rôle déterminant pour la distribution au niveau des organes.

- La diffusion tissulaire à partir du plasma nécessite le passage de membranes lipidiques que sont les membranes cellulaires. Rappelons que le franchissement de telles membranes se fait par diffusion pour les molécules liposolubles, mais est infranchissable aux molécules hydrophiles du fait de la double couche phospholipidique de la membrane. Le franchissement de la barrière sang-tissu sera possible pour les molécules hydrophiles par l'intermédiaire de transporteurs spécifiques si l'affinité aux transporteurs est élevée. On distingue le transport actif, qui nécessite de l'énergie car va dans le sens contraire du gradient de concentration (il remonte le courant), ou le transport passif, qui va dans le sens du gradient (dans le sens du

courant). Aussi, la diffusion à travers une membrane lipidique pour passer la barrière sang-tissu constitue un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments.

- Par ailleurs, l'état de ionisation des molécules, dépendant du pKa de la molécule et du pH du milieu, exerce aussi une influence. Par exemple, seule la fraction non-ionisée des molécules [NI] pénètre au niveau cérébral.

- Enfin, de la masse molaire. Rappelons que l'obstacle membranaire n'existe pas pour les substances de faible masse molaire

→ Irrigation des organes et distribution tissulaire

L'obstacle membranaire n'existe pas pour les substances de faible masse molaire et les composés liposolubles. Et pour autant, la distribution dans les différents organes est variable, du fait des différents débits sanguins des tissus concernés.

Il faut distinguer les organes bien irrigués, comme le foie, les reins, le cœur, les poumons et le cerveau, et les organes ou tissus peu perfusés comme l'os, la peau et les graisses. Il existe une corrélation entre la vitesse de perfusion tissulaire et la vitesse de distribution vers ce même tissu. L'irrigation des tissus constitue également un facteur limitant la distribution tissulaire des médicaments.

Pour résumer, une substance médicamenteuse est d'autant mieux distribuée qu'elle présente une faible fixation aux protéines plasmatiques, une forte affinité pour les protéines tissulaires et/ou une liposolubilité importante. La distribution est d'autant plus rapide qu'elle concerne des organes ou tissus bien perfusés.

2- 3. Paramètre déterminant la distribution : le volume de distribution

Le volume de distribution est la quantité de médicament dans l'organisme divisé par la concentration plasmatique du médicament. Ce volume est un volume théorique qui serait atteint en cas de répartition homogène de la molécule dans le volume, c'est à dire que la concentration du médicament serait partout identique à celle du plasma. Devant une forte fixation tissulaire, la concentration plasmatique est faible et le volume de distribution (inversement proportionnel) sera important. Devant une faible fixation tissulaire, la concentration plasmatique est élevée et le volume de distribution sera faible. Pour comprendre ce phénomène de volume de distribution théorique, fictif, prenons le cas d'un être humain standard : il a 40 litres d'eau corporel, dont environ 30 litres de plasma, et pourtant le volume de distribution des antidépresseurs imipraminiques par exemple est estimé à plus de 1000 litres. Ceci explique pourquoi une estimation d'un volume de distribution d'un médicament au dessus de 40 litres laisse supposer la présence d'un compartiment autre que le compartiment sanguin, car il sous-entend une forte distribution dans un des tissus de l'organisme : c'est le compartiment périphérique. Prenons un autre exemple : Soit un médicament administré par voie intra-veineuse à la dose de 100 mg. La concentration après injection est mesurée à 5 mg/l, soit un volume apparent de distribution de 20 l, soit une faible distribution tissulaire. Prenons un autre médicament administré à la même dose, si la concentration mesurée est de 1 mg / l, le volume apparent de distribution est de 100 l, soit une importante distribution tissulaire.

La fixation protéique (F_u) est également un paramètre de la distribution.

Ainsi, à l'état d'équilibre, on considère que le sang est le reflet de ce qui se passe dans l'organisme, même si les concentrations dans les différents tissus sont généralement différentes. En toute rigueur, dans l'équilibre plasma-tissus, il ne faudrait tenir compte que de la fraction libre du médicament, c'est à dire la fraction diffusible. Mais le rapport forme liée / forme libre est souvent constant et la mesure de la concentration totale est suffisante pour la surveillance thérapeutique, c'est à dire pour déterminer la marge entre efficacité et toxicité ou marge thérapeutique ou index thérapeutique.

2-3 Facteurs modifiant la distribution

Volumes liquidiens de l'organisme

- Age (nourrisson...)
- Déshydratation

Rapport masse maigre/tissu adipeux

- Obésité
- Age

Hémodynamique

- Etat de choc
- Insuffisance cardiaque chronique

Modifications des protéines plasmatiques :

- Diminution de la concentration d'albumine

- Grossesse
- Syndrome néphrotique
- Dénutrition
- Grands brûlés
- Cirrhose

- Diminution AAG

- Grossesse
- Contraceptifs oraux
- Age : nouveau-né
- Cirrhose

- Augmentation de la concentration AAG

- Etats inflammatoires
- Affections rhumatologiques
- Etats infectieux sévères

III – Biotransformation

Le terme biotransformation désigne les diverses modifications chimiques que subissent les médicaments dans l'organisme pour donner naissance à des métabolites. Les biotransformations sont principalement effectuées par réaction enzymatique, mais aussi par d'autres phénomènes comme l'hydrolyse. Un médicament peut subir plusieurs biotransformations aboutissant à la formation de plusieurs métabolites.

La principale fonction des biotransformations est de rendre hydrosolubles des molécules lipophiles afin d'en favoriser l'élimination de l'organisme : en effet, les molécules lipophiles passent les membranes pendant les phases d'absorption et de distribution, mais à l'inverse leur liposolubilité ne permet pas leur élimination par voie rénale sous forme inchangée. Elles seront alors soit excrétées directement par voie biliaire, soit biotransformées avant excrétion

rénale ou biliaire. Tous les médicaments ne subissent pas de biotransformations : on dit qu'ils sont éliminés de l'organisme sous forme inchangée.

D'une manière générale, les biotransformations sont des réactions de défense de l'organisme qui conduisent à des molécules moins toxiques et moins actives que la molécule initiale (appelée aussi molécule mère). Néanmoins, les métabolites peuvent aussi être plus actifs que le médicament administré, plus toxiques également, et avoir des propriétés différentes, en étant par exemple un antagoniste du médicament lui-même. Lorsque le médicament est inactif et que son métabolite est actif, il s'agit d'une « prodrogue ».

Les biotransformations des médicaments sont surtout hépatiques et intestinales même s'il existe aussi, mais de façon assez rare, des métabolismes pulmonaires et rénaux. On distingue deux types de biotransformations, classés en Phase I et phase II.

3-1. Métabolisme de phase I : réactions de fonctionnalisation

Les métabolismes hépatiques par réaction de phase I sont dus à des réactions de fonctionnalisation, consistant à modifier ou adjoindre des groupes fonctionnels, avec des réactions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse. Ils permettent de transformer un médicament lipophile en un métabolite hydrophile, via le cytochrome P450.

Les réactions d'oxydation sont principalement dues aux enzymes microsomales. Ces enzymes sont présentes dans de nombreux tissus mais sont majoritaires localisés au niveau hépatique et intestinal.

Un très grand nombre de réactions d'oxydation sont catalysées par le cytochrome P450 (plus de 90%). Le cytochrome P450 ne constitue par une enzyme uniquement mais une famille d'iso-enzymes à fer. Il existe un grand nombre d'iso-enzymes du cytochrome P450 ou CYP, classées en famille 1, 2, ou 3, chaque famille pouvant se subdiviser en sous-famille A, B... puis en gène, ce qui nous donne par exemple CYP 2C9. Chaque famille métabolise préférentiellement des substrats déterminés, certains étant des inducteurs de l'iso-enzyme, d'autres étant des inhibiteurs. Parmi les médicaments métabolisés par le cytochrome P450, on retrouve par ordre décroissant CYP 3A4 (plus de 50% des médicaments sont métabolisés par cette famille), 2D6, 2C, 1A2 et 2E1. Bien sûr, un même médicament peut être métabolisé par deux ou plusieurs iso-enzymes. L'activité enzymatique peut être modifiée par la prise de certains médicaments, qui provoquent soit une induction, soit une inhibition des cytochromes P450.

3 - 2. Métabolisme de phase II : réactions de conjugaison

L'intérêt d'une biotransformation par réaction de conjugaison est aussi de rendre les molécules hydrosolubles et donc éliminable par le rein.

Les réactions de conjugaison sont principalement dues aux enzymes cytosoliques, principalement présentées dans le foie, mais aussi dans les poumons et le rein. Les réactions de conjugaison résultent en un transfert des groupements polaires sur la molécule soit par l'acide glucuronique (glucuroconjugaison), la glycine (glycoconjugaison), soit par le sulfate (sulfoconjugaison) ou d'autres radicaux (méthyl, acétyl...). La glucuroconjugaison constitue le mécanisme principal : elle est catalysée par des UDP-glucuronyl-transférases qui favorisent la fixation de l'acide glucuronique sur un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre d'une molécule. Par exemple, le paracétamol est un médicament glucuroconjugué.

3- 3. Facteurs de variabilité

Le métabolisme des médicaments peut être variable d'un individu à l'autre et chez un même individu au cours du temps. Différents facteurs peuvent être à l'origine de cette variabilité

→ *Facteurs physio-pathologiques*

Comme pour tous processus impliqué dans le devenir du médicament chez l'homme, certaines caractéristiques physiologiques (âge...) peuvent modifier les capacités de biotransformation des médicaments. Des états pathologiques peuvent également modifier les capacités de biotransformation des médicaments avec en premier lieu l'insuffisance hépatique. Ces modifications physiopathologiques doivent être prise en compte lors de l'administration d'un médicament éliminé de l'organisme après biotransformation.

→ *Interactions médicamenteuses*

Comme expliqué plus haut, les capacités de biotransformation des médicaments par l'organisme peuvent être modifiées par la co-administration d'autres médicaments notamment par effet inducteur ou inhibiteur enzymatique. Ces phénomènes sont parfois si importants qu'il peut en résulter des effets cliniques suffisamment préoccupants pour contre-indiquer formellement une co-prescription des médicaments en cause. Pour reprendre l'exemple des AVK, le miconazole et la phénylbutazone augmentent de façon considérable l'effet anticoagulant des AVK par inhibition du métabolisme des AVK par le CYP450. Le risque hémorragique résultant de cette interaction est tel qu'il est formellement contre-indiqué d'associer un de ces 2 médicaments avec les AVK.

→ *Polymorphisme*

Un polymorphisme des capacités de biotransformation des médicaments est décrit pour de nombreux systèmes enzymatiques impliqués dans des réactions de phase I ou de phase II. Cette variabilité d'origine génétique est parfois suffisamment importante pour qu'elle soit recherchée en pratique thérapeutique. L'exemple le plus connu est celui de l'acétylation de l'isoniazide, antituberculeux, pour laquelle on distingue :

- des acétylateurs rapides, avec une demi-vie de 1 heure environ.
- des acétylateurs lents, avec une demi-vie de 3 heures environ. Du fait de cette demi-vie ralentie, des surdosages peuvent apparaître.

3- 5. Paramètres de la biotransformation des médicaments

Les caractéristiques de la biotransformation des médicaments peuvent être décrites de façon simpliste à l'aide de 2 paramètres pharmacocinétiques, la clairance et la demi-vie d'élimination.

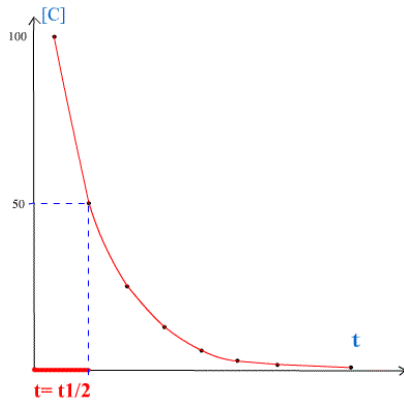
→ *La clairance*

Par définition, la clairance correspond au volume de sang totalement épuré du médicament par unité de temps. Elle est donc généralement exprimée en **L/h**. **Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament par l'organisme sont importantes**. Cette notion de clairance prend donc en compte tous les processus d'élimination du médicament qu'ils s'agissent d'élimination sous forme inchangée (rénale...) et des différentes biotransformations (intestinale, hépatique...). On peut donc parler de notion de clairance (Cl) totale et de clairances hépatique, intestinale ou rénale, la première étant la résultante de toutes les autres :

$$Cl \text{ totale} = Cl \text{ rénale} + Cl \text{ hépatique} + \dots$$

→ La demi-vie

La vitesse d'élimination par biotransformation peut être estimée par la demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$) défini comme le temps qu'il faut à l'organisme pour éliminer **la moitié** du médicament. Elle est calculée à partir de l'inverse de la pente de décroissance des concentrations plasmatiques en médicament au cours du temps.



La clairance et la demi-vie sont reliées par la notion de volume de distribution (V_d), paramètre pharmacocinétique de distribution :

$$CL = V_d / T_{1/2}$$

Enfin, un métabolite doit être considéré comme une molécule à part entière, avec aussi ses propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

IV – Elimination

L'étape finale du devenir du médicament est son élimination de l'organisme ou excrétion. Le processus d'excrétion intervient après le métabolisme hépatique et peut concerner :

- le médicament sous forme inchangée
- un métabolite inactif
- un métabolite actif
- un métabolite toxique
- un métabolite conjugué
- le médicament conjugué.

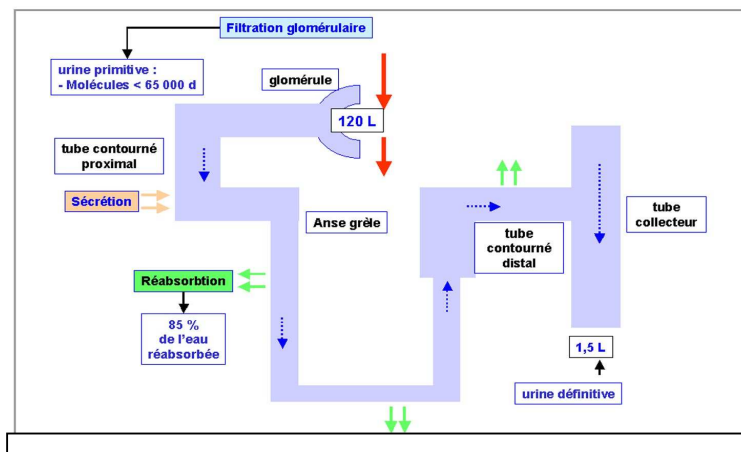
Ce phénomène d'élimination est très important car toute insuffisance de l'organe responsable de l'élimination se traduit par un ralentissement de l'élimination et un risque d'accumulation du produit pouvant entraîner des effets toxiques.

L'élimination des médicaments et de ses métabolites est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire.

4 - 1. L'élimination rénale

L'élimination rénale est la principale voie d'excrétion des médicaments. Le rein élimine les médicaments comme d'autres substances de l'organisme. Le néphron, unité élémentaire du rein, agit par filtration glomérulaire ou sécrétion tubulaire. Ces processus sont souvent régulés par réabsorption tubulaire (Fig. 2).

Figure 2.



→ *Élimination par filtration glomérulaire*

La filtration glomérulaire est un processus de filtration du plasma induisant la formation de l'urine primitive. Ce phénomène est purement passif et ne dépend que des différences de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire.

L'excrétion par filtration glomérulaire dépend tout d'abord de la taille des molécules : le glomérule agit comme un filtre laissant passer toutes les substances dont le poids moléculaire est < 65000 d. Seules les très grosses molécules comme les protéines ne peuvent être éliminées par filtration glomérulaire car elles ne passent pas la membrane basale séparant l'endothélium capillaire à l'épithélium. Par exemple, l'albumine, ne passe qu'en quantité infime car il s'agit d'une grosse molécule. De ce fait, **seule la fraction libre du médicament peut être filtrée.**

Aussi la fixation aux protéines plasmatiques est un facteur limitant de l'élimination urinaire par filtration glomérulaire. Si le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est nul, on retrouve la même concentration de médicament dans le filtrat que dans le plasma. En fait, le facteur limitant à la filtration glomérulaire des médicaments n'est pas tant leur **poids moléculaire** mais essentiellement leur **degré de fixation aux protéines plasmatiques** : plus ils sont liés, moins ils sont filtrés. En effet, au niveau du glomérule, comme il s'agit d'un processus passif, lorsque les concentrations des formes libres de part et d'autre de la membrane se sont égalisées, la filtration s'arrête. Comme la filtration glomérulaire est proportionnelle à la concentration plasmatique des substances non liées aux protéines, on dit qu'elle va dans **le sens du gradient de concentration des formes libres**. Ce phénomène signifie aussi qu'il n'existe pas de risque de saturation ou de compétition.

Enfin, pour permettre la filtration, il faut que **la pression sanguine** soit suffisante pour permettre l'écoulement du filtrat et contrebalancer la pression osmotique exercée par les protéines plasmatiques comme l'albumine. Le volume filtré par minute est d'environ 140 ml (environ le 1/10ème du débit sanguin rénal).

→ **Élimination par sécrétion tubulaire**

En plus de la filtration glomérulaire, certaines molécules plasmatiques peuvent également aboutir dans l'urine par une sécrétion.

Le sang déjà filtré au niveau du glomérule, dépourvu des substances de faible poids moléculaire, constitue le liquide péritubulaire. La sécrétion tubulaire consiste à transporter les substances du liquide péritubulaire vers la lumière tubulaire, au niveau du tube contourné proximal. C'est le processus permettant l'apparition de constituants non filtrés dans l'urine définitive. Ce phénomène est dit actif car il **utilise un transporteur**, avec les possibilités de saturation et de compétition qui y sont associées. Les molécules dont l'affinité pour le transporteur est grande sont éliminées du liquide péritubulaire en un seul passage. Par contre, si deux médicaments sont éliminés par le même processus, ils entrent en compétition pour la sécrétion tubulaire.

L'élimination par sécrétion tubulaire de la molécule va dépendre de l'importance de la fraction ionisée de la molécule, et donc de ses propriétés physicochimiques (pKa) et de la valeur du pH du milieu (ici le plasma). Ce phénomène concerne les fractions ionisées hydrosolubles des médicaments.

Enfin, ce mécanisme favorise l'élimination de la fraction liée du médicament aux protéines plasmatiques. En effet, au fur et à mesure que la forme libre du liquide péritubulaire est sécrétée, il y a dissociation du complexe médicament – protéine et élimination du médicament.

→ **Réabsorption tubulaire**

Au cours du passage à travers les tubules, le volume de l'urine est réduit de façon très importante puisque 85% de l'eau est réabsorbée, aboutissant à concentrer de façon équivalente la molécule filtrée entre l'urine et le sang.

La réabsorption tubulaire définit le passage d'une molécule depuis la lumière du néphron vers le sang. C'est le processus par lequel des constituants filtrés disparaissent de l'urine définitive.

La réabsorption peut intervenir par **mécanisme actif ou par diffusion passive**.

La réabsorption active concerne surtout les substances endogènes telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés et les médicaments proches comme l'alpha-méthyl-dopa.

La réabsorption passive va dépendre de l'importance de la fraction non-ionisée de la molécule, et donc de ses propriétés physicochimiques (pKa) et de la valeur du pH du milieu (ici l'urine). Ce phénomène concerne les fractions **non-ionisées liposolubles des médicaments**. Alors que le pH plasmatique ne varie presque pas (7,3 à 7,5), le pH urinaire prend des valeurs beaucoup plus variables (de 4,5 à 7,5). Aussi les fractions ionisées et non-ionisées d'une substance médicamenteuse peuvent varier en fonction du moment de la journée, des repas... Si le pH de l'urine est de 7, la réabsorption sera faible pour les molécules basiques ayant un pKa de 7,5 et sera élevée pour les molécules ayant un pKa égal à 6,5.

Ces propriétés physiques expliquent l'importance des modifications du pH de l'urine pour l'élimination de certains médicaments. En effet, il est parfois souhaitable de modifier le pH de l'urine lors d'une intoxication de façon à accélérer l'élimination du médicament et /ou ses métabolites.

- Pour accélérer l'élimination urinaire des acides, il faut alcaliniser l'urine car ce phénomène bloque la réabsorption des molécules non-ionisées. L'alcalinisation de l'urine, par

administration de bicarbonate par exemple, peut augmenter l'élimination du phénobarbital, acide de pKa d'environ 7,2. Cette attitude thérapeutique est préconisée par exemple en cas d'intoxication dès lors que l'on connaît le toxique responsable et ses caractéristiques physico-chimiques.

- Pour accélérer l'élimination urinaire des bases, il faut acidifier l'urine. Ainsi, l'élimination urinaire de l'amphétamine, base de pKa d'environ 5, est augmentée par chlorure d'ammonium qui acidifie les urines.

On peut schématiquement synthétiser l'excrétion rénale ainsi :

- *Concernant les substances hydrophiles :*
 - pas de modification par le foie
 - liaison faible aux protéines plasmatiques
 - majeure partie disponible pour une filtration glomérulaire
 - fraction filtrée non réabsorbée au niveau tubulaire entraîne une élimination rénale très rapide
- *Concernant les substances lipophiles :*
 - avec ou sans transformation métabolique en fonction de leur polarité
 - majeure partie disponible pour une filtration glomérulaire
 - fraction filtrée réabsorbée au niveau tubulaire

NB : Quelle que soit le médicament invoqué, mais principalement en cas d'index thérapeutique étroit, il est important de s'assurer de l'absence d'une insuffisance rénale sévère voire modérée lorsque l'élimination de la substance est principalement rénale. On préférera des médicaments équivalents à élimination biliaire chez les insuffisants rénaux, ou des médicaments à élimination rénale chez les insuffisants hépatiques, afin de contrôler au mieux des potentiels phénomènes d'accumulation.

4-2 L'élimination biliaire ou intestinale

La seconde voie d'élimination importante est la sécrétion biliaire. Cette sécrétion permet d'éliminer les molécules non excrétées par le rein, soit **les grosses molécules** et **les molécules non hydrosolubles**. Ce phénomène d'élimination intestinale peut être contrebalancé par un **cycle entéro-hépatique**. La bile contenant la molécule, souvent sous forme d'un dérivé conjugué, est déversée au niveau duodénal. Les substances conjuguées peuvent subir une hydrolyse et redonnées naissance à la molécule initiale. Elle est alors à nouveau résorbée et rejoint en partie la circulation générale. On constate alors un effet rebond au niveau des concentrations plasmatiques. Par conséquent, les médicaments qui subissent un cycle entéro-hépatique seront éliminés lentement. C'est le cas de certains AINS.

4-3 Les autres voies d'élimination

Les autres voies d'excrétion restent des voies accessoires. On peut observer une élimination **pulmonaire**, principalement pour les produits volatils, et une élimination par sécrétion

salivaire, qui peut atteindre 2 litres par jour. D'autres voies d'excrétion sont négligeables : lacrymale, nasale, génitale, cutanée,...

4- 4. Les paramètres de l'élimination

→ La clairance

La clairance correspond à la capacité de l'organisme à épurer la molécule après avoir atteint la circulation générale. Elle correspond au volume de plasma épuré par unité de temps, en général par heure. La clairance totale cumule la clairance rénale, hépatique et la clairance par d'autres organes de métabolisme. (Idem paragraphe biotransformation)

→ La demi-vie

La demi-vie d'élimination correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié. La demi-vie dépend du volume de distribution et de la clairance (Idem paragraphe biotransformation)