

CHAPITRE III : LA PHARMACOCINÉTIQUE

La pharmacocinétique

C'est l'étude du devenir d'un principe actif (PA) contenu dans un médicament dans l'organisme. La détermination des paramètres pharmacocinétiques d'un médicament ; la biodisponibilité (F), Volume de distribution (Vd), Clairance (Cl) métabolique, rénale ou totale et la Demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$) apporte les informations qui permettent de choisir la meilleure stratégie d'administration et d'adapter les posologies pour son administration en future.

On peut distinguer schématiquement 4 phases :

- Absorption ;
- Distribution ;
- Métabolisme ;
- Elimination.

1. L'absorption

Avant de gagner les organes ou les tissus, sièges de l'action pharmacologique, le médicament doit, dans un premier temps être absorbé, c'est-à-dire pénétrer dans le liquide circulant.

L'absorption est un phénomène qui correspond au transfert du médicament inchangé dans la circulation générale à partir de son site d'administration.

La voie intraveineuse qui conduit à l'introduction directe du médicament dans le sang supprime la phase d'absorption et la biodisponibilité est 100%.

1.1. Facteurs influençant l'absorption d'un médicament

1.1.1. Les propriétés physico chimiques et les caractéristiques des médicaments

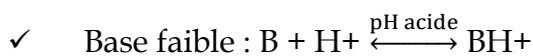
- **Masse molaire ou le poids moléculaire** : La diffusion d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire (une molécule de petite taille diffusera plus facilement qu'une molécule de grande taille).

- **Hydro/Liposolubilité** : Un médicament doit avoir une certaine hydrosolubilité car le contenu digestif est essentiellement aqueux et une certaine liposolubilité pour pouvoir traverser les membranes lipidiques, donc un état d'équilibre doit exister entre l'hydrosolubilité et la liposolubilité.

Cette caractéristique peut être déterminée *in vitro* en calculant le *coefficient de partage* d'une molécule dans un mélange solvant aqueux + solvant organique (octanol), c'est-à-dire le rapport des concentrations respectives dans la phase organique et dans la phase aqueuse.

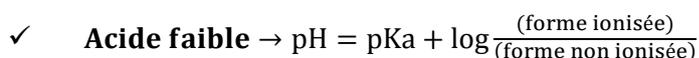
Coefficient de partage $P = \frac{[\text{Octanol}]}{[\text{Eau}]}$. En pratique, on utilise le *logarithme du coefficient de partage* $= \log P$. Le $\log P$ caractérise la lipophilie de la molécule. Plus le $\log P$ est élevé, plus la molécule est lipophile.

- **Etat d'ionisation** : La plus part des médicaments sont des acides ou des bases faibles. Ces médicaments existent donc sous 2 formes, ionisées et non ionisée, seule cette dernière 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 :



- Forme non ionisée liposolubles : diffuse à travers les membranes cellulaires,
- Forme ionisée hydrosolubles est non diffusibles.

L'équation de **HENDERSSON -HASSELBACH** permet de déterminer la fraction non ionisée du composé en fonction de son pKa ou pKb et du pH du milieu :



$$\text{pKa} - \text{pH} = \log \frac{(\text{forme ionisée})}{(\text{forme non ionisée})}$$

$$\frac{(\text{forme ionisée})}{(\text{forme non ionisée})} = 10^{(\text{pH}-\text{pKa})}$$

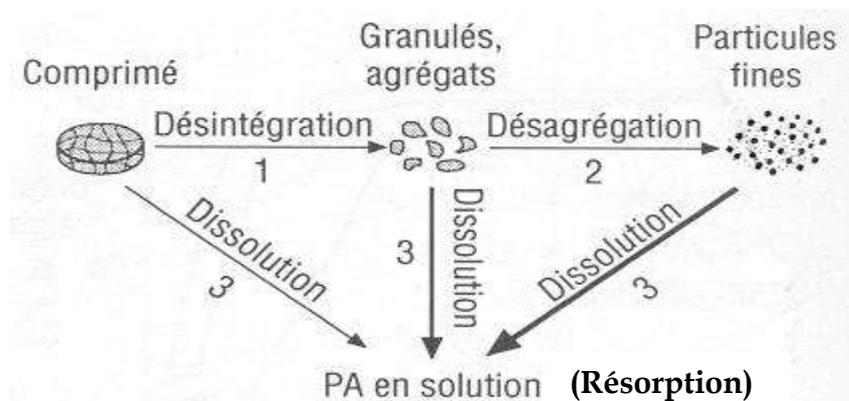
✓ **Base faible** $\rightarrow \text{pH} = \text{pKb} + \log \frac{(\text{forme non ionisée})}{(\text{forme ionisée})}$

$$\frac{(\text{forme non ionisée})}{(\text{forme ionisée})} = 10^{(\text{pKa}-\text{pH})}$$

Par conséquent, selon le pH du milieu où se trouve le médicament, (plasma : pH 7,4 ; estomac : pH 2,0 ; jéjunum : pH 8,0) son rapport fraction ionisée / fraction non ionisée varie.

▪ La forme galénique du médicament

La galénique joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption (le médicament doit d'abord être mis en solution avant de franchir les membranes).



Il existe des formes galéniques particulières qui déterminent la vitesse de dissolution :

- 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.
- 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 est seulement déplacée, et la résorption se fera essentiellement au niveau intestinal.

1.1.2. Les caractéristiques physiopathologiques liées à l'individu

- Le pH digestif ;
- La vitesse de vidange gastrique et la mobilité intestinale ;
- La prise associée de médicament (pansements digestifs, modificateurs de pH) ;
- L'âge ;
- Médicaments associés \Rightarrow des interactions médicamenteuses ;
- Les pathologies associées : digestives, cardiaques ;
- La vascularisation et le débit sanguin au site d'absorption : il assure l'absorption continue du médicament, le gradient de concentration sera maintenu en permanence.

1.2. Mécanismes de diffusion cellulaire

Le passage à travers les membranes biologiques s'effectue de plusieurs façons selon les propriétés physicochimiques de la substance en question. Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes : La diffusion passive, diffusion facilitée, la filtration et le transport actif (voir figure 4).

1.2.1. Filtration

Filtration sous un gradient de pression à travers des pores membranaires. Nécessite un mouvement d'eau qui résulte d'une différence de pression osmotique ou hydrostatique de part et d'autre de la membrane (cas des capillaires, ou de la filtration glomérulaire), Concerne les très petites molécules hydrosolubles. Par exemple : passage de l'eau, l'urée et les sels de lithium, vitamine C.

1.2.2. Diffusion passive

C'est le mécanisme le plus fréquemment en cause. La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$M/t = Pk \times A (C_1 - C_2).$$

M/t : Flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps) ;

Pk : Coefficient de perméabilité (temps / cm²) ;

A : Section de la surface de diffusion (cm²) ;

C₁ et C₂ : Concentrations de médicament de part et d'autre de la membrane (unité de masse / par unité de volume).

Cette loi indique simplement que la diffusion passive se fait en suivant le gradient de concentration et jamais contre un gradient de concentration. C'est à dire que le médicament va du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré.

Ce mécanisme n'est pas saturable et est non spécifique : il n'y a pas de compétition entre les molécules.

1.2.3. Diffusion facilitée

Dans ce cas la substance se combine avec une molécule transporteuse de la membrane, le complexe médicament-transporteur traverse la barrière et se dissocie au niveau de la seconde face. Le médicament est libéré dans le second espace et le transporteur peut être réutilisé. La diffusion facilitée se fait selon le gradient de concentration, sans dépense d'énergie, le transporteur est saturable, plusieurs substances utilisant le même transporteur peuvent entrer en compétition. Par exemple ; La vitamine B₁₂ est absorbé de l'intestin grêle par un mécanisme de diffusion passive facilitée.

1.2.4. Transport actif

C'est un mécanisme actif avec dépense d'énergie, fournie habituellement par l'ATP. Le passage du médicament à travers la membrane contre un gradient de concentration après formation d'un complexe médicament -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, qui peuvent être à l'origine d'une variation plus ou moins importante de la quantité de médicament absorbée.

Par exemple certains antibiotiques comme les β lactames, certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (captopril).

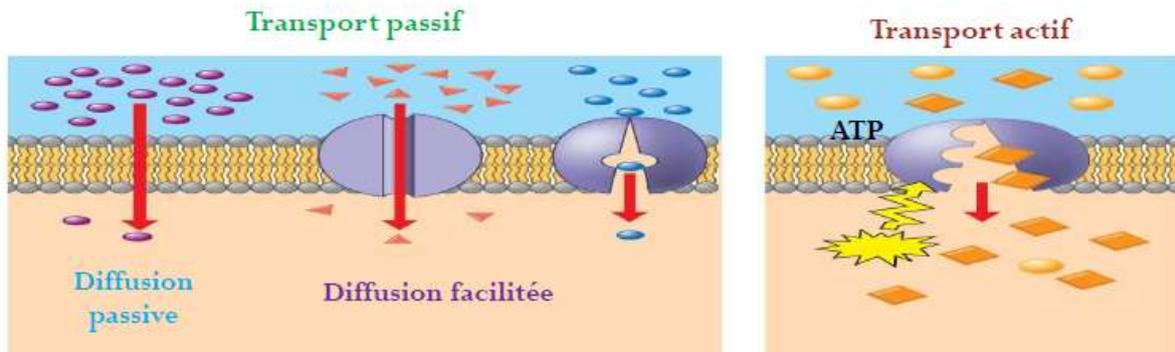


Figure 4. Mécanismes de diffusion cellulaire.

1.3. Evaluation de l'absorption « la biodisponibilité »

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament (inchangé) administré qui atteint la circulation générale **et** la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium digestif (et donc de la dose administrée) mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique.

1.3.1. Facteurs de variation de la biodisponibilité

❖ Métabolisme au niveau du tube digestif

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale (estérase) ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments. C'est par exemple le cas des peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

❖ Inactivation au niveau du tube digestif

Exemples :

- Les tétracyclines forment un complexe insoluble avec des ions tels le calcium.
- L'isoprotérénol perd son activité par sulfo-conjugaison au niveau des cellules digestives.
- La pénicilline G perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique.

❖ Effet de premier passage hépatique

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastrointestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé avant l'arrivée dans la circulation générale (voir figure 5). Ce processus est appelé effet de premier passage hépatique « perte de médicament par métabolisme avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation »

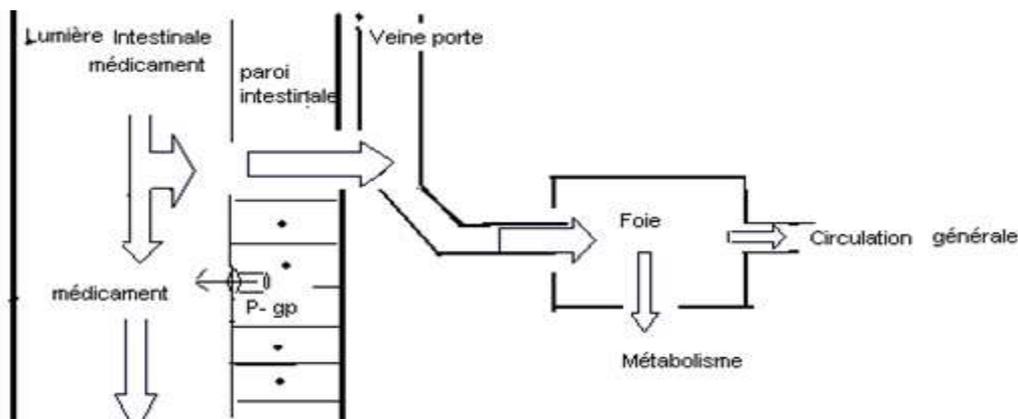


Figure 5. Effet de premier passage hépatique.

D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important.

L'effet de premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. L'effet de premier passage hépatique est surtout marqué pour les médicaments liposolubles. Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes. Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

Les conséquences de l'effet de premier passage hépatique ne sont pas toujours défavorables : le métabolisme de la substance administrée peut aboutir à la formation de métabolites actifs (on parle d'un pro-médicament ou prodrogue), faisant ainsi de l'étape de premier passage hépatique un élément favorable à l'activité thérapeutique.

❖ Cycle entéro-hépatique

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans le duodénum et rejoindre la circulation générale. Ce phénomène intervient pour des principes actifs ayant une excrétion biliaire. La molécule est métabolisée au niveau hépatique et après transformation en dérivé conjugué est éliminée par voie biliaire. Au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés et redonner la molécule initiale qui est alors réabsorbée et rejoint la circulation générale. Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques.

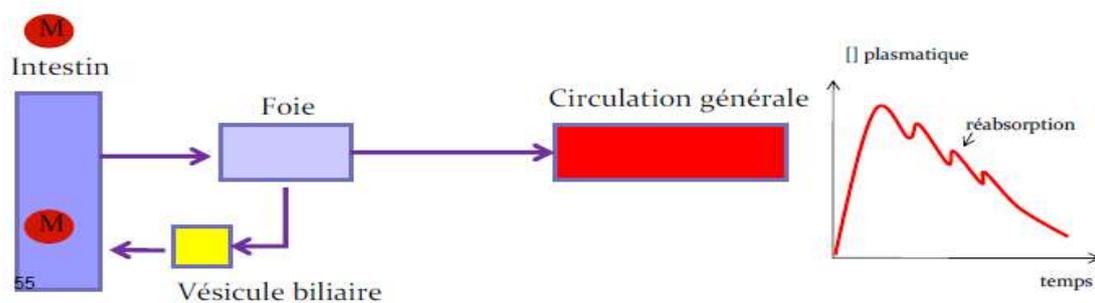


Figure 6. Cycle entéro-hépatique.

1.3. 2. Mesure de la biodisponibilité

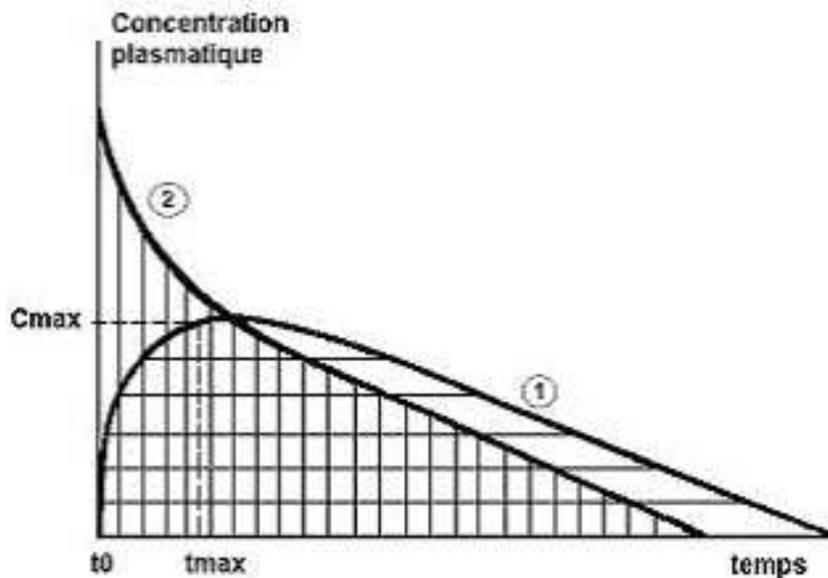
La fraction de médicament qui atteint la circulation générale est déterminée en pratique de la manière suivante : on compare l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration d'une même dose par voie intraveineuse (I.V) et par une autre voie d'administration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

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

La courbe après administration (I.V) décrit la disparition du médicament du compartiment plasmatique. Celle-ci est due à la distribution du médicament dans d'autres compartiments et à son élimination.

Après administration *per os* (orale), la courbe est biphasique : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa distribution et à son élimination. Le

point où la concentration est maximale correspond à un équilibre entre la quantité de médicament qui est résorbée et celle qui disparaît du plasma.



Courbe 1 : concentration plasmatique après prise orale. la pente de tracé de l'augmentation des concentrations de t_0 à t_{max} 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 (IV) permet de calculer la biodisponibilité absolue $(\frac{\text{AUC}_{\text{per os}}}{\text{AUC}_{\text{IV}}})$

Trois paramètres principaux reflétant la **vitesse** d'absorption :

- ✓ La concentration maximale C_{max} ;
- ✓ T_{max} : temps pour atteindre C_{max} ;
- ✓ La surface sous la courbe SSC ($AUC = \text{Aera Under the Curve}$).

❖ **Biodisponibilité absolue (F) voie orale :**

$$F = \frac{AUC_{\text{orale}}}{AUC_{\text{I.V}}} \text{ pour une même dose administrée pour les deux voies.}$$

Si l'identité des doses pour les deux voies n'a pas été possible :

$$F = \frac{AUC_{\text{orale}} \times \text{dose I.V}}{AUC_{\text{I.V}} \times \text{dose orale}}$$

La biodisponibilité absolue est comprise entre 0 et 1 (ou 0 et 100 %). Une biodisponibilité absolue après administration orale de 0,5 signifie que 50 % de la quantité administrée par voie orale sera retrouvée dans la circulation générale (Il ne faut pas associer faible biodisponibilité et faible efficacité).

❖ **La biodisponibilité relative** : Elle est déterminée par le rapport des aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la V.I) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence).

$$F \text{ relative} = \frac{\text{AUC de la forme à tester}}{\text{AUC de la forme de référence}}$$

Elle permet de comparer, entre elles, plusieurs présentations galéniques d'un même médicament.

❖ **Bioéquivalence**

On considère que deux formes galéniques différentes du même principe actif sont bioéquivalentes si leurs biodisponibilités sont équivalentes, c'est-à-dire l'AUC, Tmax et Cmax du principe actif sont très similaires pour les deux formes pharmaceutiques.

Pour le développement d'un générique, il faut s'assurer que le générique est bioéquivalent à la spécialité de référence.

1.3. 3. Intérêt 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
- ❖ Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité. En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1^{er} passage mais au final aboutir à un métabolite pharmacologiquement actif (exemple des prodrogues).

2. Distribution

Quelque soit la voie par laquelle les médicaments sont absorbés, une fois atteignant la circulation sanguine, ils vont se distribuer dans différents liquides de l'organisme puis vers des tissus et des organes cibles.

Par définition la distribution est un processus de répartition du médicament à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes ».

La distribution comprend donc :

- Le transport **sanguin** du médicament ou transport plasmatique (**phase plasmatique**).
- La diffusion tissulaire c.à.d. le passage du médicament du sang vers les tissus et organes (**phase tissulaire**).

2.1. La phase sanguine

Dans le sang ; le médicament circule sous forme liée et sous forme libre. Certaines protéines plasmatiques possèdent la propriété de fixer des substances endogènes mais également les produits exogènes comme les médicaments. Il en résulte la formation d'un complexe (protéine - médicament) menant à la distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.

Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), d'autres fractions vont se détacher des protéines pour maintenir le taux de médicament libre.

Différentes protéines plasmatiques et structures cellulaires sont impliquées dans la fixation des médicaments :

- ✓ l'albumine ;
- ✓ l' α glycoprotéine acide (AAG) ;
- ✓ les lipoprotéines ;
- ✓ la γ globuline ;
- ✓ cellules sanguines (érythrocytes, plaquettes, polynucléaires et lymphocytes).

L'albumine et l' α_1 glycoprotéine acide sont les deux principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments.

La fixation aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments.

Le complexe M-P est caractérisé par :

- La constante d'affinité ;
- Le nombre de sites de fixation (situés sur la surface de la protéine) ;
- La nature des protéines fixatrices.

| Nature du médicament | Acide faible | Base faible |
|-----------------------------|--------------|------------------|
| Protéine fixatrice | Albumine | AAG/ Albumine |
| Affinité | Forte | Faible |
| Nombre de sites de fixation | Peu de site | Beaucoup de site |
| Possibilité de saturation | Oui | Non |
| Possibilité d'interaction | Possible | Improbable |

Expression de la fixation protéique par le pourcentage de fixation $f = \frac{M \text{ fixé}}{M \text{ total}} \times 100$
Fraction libre $f_u = 100 - f$

Classification :

- ✓ Médicaments fortement fixés $f > 90\%$ (Phénylbutazone 99%)
- ✓ Médicaments moyennement fixés f de 30% à 90% (Phénobarbital 50%, Pénicilline G 50%)
- ✓ Médicaments faiblement fixés $f < 30\%$ (Paracétamol).

2.1.2. Les facteurs influençant la fixation protéique

- Modification des concentrations en protéines plasmatiques (quantité, structure).
- Interactions avec les substances endogènes.
- Etats physiologiques : âge (nouveaux nés : moindre liaison, personnes âgées : augmentation de la fraction libre, diminution du débit sanguin hépatique...), grossesse...
- Etats pathologiques : Insuffisance hépatique et cirrhose (hypoalbuminémie), Insuffisance rénale (baisse capacité de fixation, hypoalbuminémie), dénutrition, grands brûlés, ...

- Les 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.

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (> 90 %) et si le médicament a une marge (ou un index) thérapeutique étroite (concentration toxique proche de concentration efficace).

2.2. Diffusion tissulaire

Généralement, la distribution se fait dans l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) et peut aussi comprendre le volume cellulaire. Pour diffuser les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Dans certains tissus (foie...), la paroi vasculaire est composée de capillaires discontinus permettant une diffusion facile du médicament. A l'opposé dans d'autres organes (cerveau et barrière hémato-encéphalique...) la paroi vasculaire est composée de capillaires continus difficilement franchissables.

La diffusion tissulaire est donc dépendante de :

- Caractéristiques physico-chimiques du médicament (lipophilie)
- Capacité du médicament à franchir les parois vasculaires et cellulaires
- La fixation protéique (sanguine et tissulaire)
- Le débit sanguin tissulaire (très élevé pour le foie et le rein, faible pour l'os et la peau...)

2.2.1. La notion de " barrière "

Certains organes disposent de structures propres qui limitent la diffusion des médicaments. On utilise le terme de " **barrière** " tissulaire pour décrire ces structures (par exemple la barrière hémocéphalique, la barrière foetoplacentaire).

❖ La barrière héméo-encéphalique

Au niveau de la barrière héméo-encéphalique, les capillaires sont constitués de cellules endothéliales très serrées. De plus, les astrocytes (constituant la névroglie) sont particulièrement riches en lipides et entourent les neurones et les vaisseaux sans laisser de place au liquide interstitiel. Cet ensemble joue un rôle de barrière limitant la diffusion des médicaments. En pratique, la diffusion est d'autant plus intense que la substance est de faible poids moléculaire, liposoluble et sous forme non ionisée.

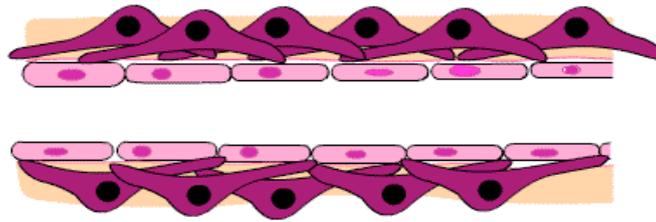


Figure 7. La barrière héméo-encéphalique

❖ La barrière foeto-placentaire

Le placenta barrière naturelle relativement peu sélective (tout médicament administré à la mère est susceptible d'atteindre le fœtus), la diffusion trans-placentaire fait intervenir la **diffusion passive** pour les molécules médicamenteuses **lipophiles** et à **faible poids moléculaire**. Le transport actif pour les acides aminés et les électrolytes.

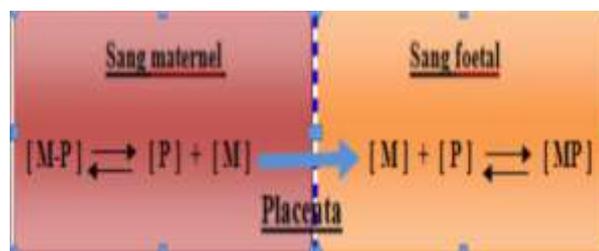


Figure 8. La diffusion trans-placentaire d'un médicament

2.3. Volume de distribution

Le volume de distribution (Vd) se définit comme le volume fictif (ou " apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique, c'est à dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

$$Vd = \frac{Dose}{c}$$

Il permet de quantifier la répartition du médicament dans l'organisme. Quand le Vd est élevé le médicament est fortement fixé au niveau tissulaire et la concentration plasmatique est faible et inversement.

Vd est :

- Petit si $< 1L/kg$.
- Moyen si $= 1L/kg$.
- Grand si $> 1L/kg$.

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
- ✓ Une liposolubilité importante
- ✓ La distribution est d'autant plus rapide qu'elle concerne des organes ou tissus bien perfusés.
- ✓ Toute variation de la fixation protéique plasmatique, entraîne une modification des paramètres pharmacocinétiques : Le volume de distribution (Vd) et Le temps de demi-vie d'élimination ($T^{1/2}$).

3. Métabolisme ou la Biotransformation

Le métabolisme d'un médicament correspond à sa transformation par une réaction enzymatique en un ou plusieurs composés, dits métabolites qui peuvent être actifs pharmacologiquement, inactifs pharmacologiquement ou parfois toxiques.

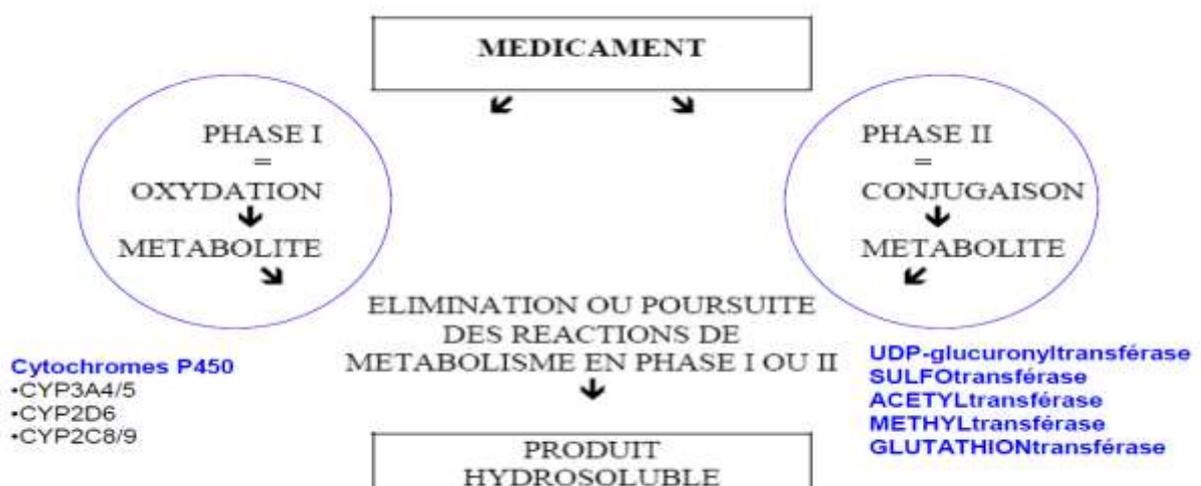
Le métabolisme est une des phases de l'élimination d'un médicament : les différentes étapes du métabolisme conduisent à la formation de substances hydrosolubles plus facilement éliminées par les milieux aqueux qui sont les urines, la bile, la salive ou la sueur.

Il est important de noter que le métabolisme des médicaments n'aboutit pas forcément à son inactivation. Ainsi les prodrogues (ou promédicaments) inactifs pharmacologiquement sont rapidement métabolisés en métabolites actifs pharmacologiquement.

De nombreux tissus peuvent réaliser le métabolisme des médicaments : foie, rein, poumon, intestin...le principal site de métabolisme des médicaments est le foie (les hépatocytes sont riches en enzymes impliquées dans le métabolisme).

On distingue 2 grandes phases dans le métabolisme des médicaments :

- ✓ Les réactions de phases I.
- ✓ Les réactions de phases II.



La signification de ces phases est variable :

- ✓ le métabolite formé peut être pharmacologiquement actif (pro-drugs).
- ✓ le métabolite formé peut être dangereux pour l'organisme qui le fabrique. On parle de « métabolite réactif ». Il s'agit surtout de radicaux libres.
- ✓ les métabolites formés peuvent être inactifs (inactivation) ou moins actifs (désactivation) que la molécule initiale. C'est le cas le plus fréquent.

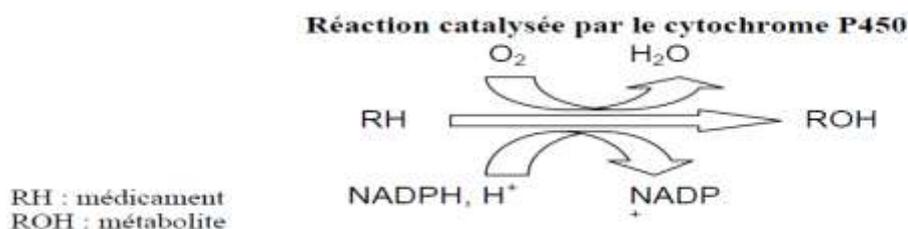
| Spécialité pharmaceutique | Métabolite correspondant |
|---|--------------------------|
| Active | Inactif |
| Active | Actif |
| Inactive ou (<i>promédicament</i> = prodrogue) | Actif |
| Active | Toxique |

3.1. Les réactions de phases I

Les réactions de phase I sont essentiellement des réactions : d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse (création ou modification d'un groupement fonctionnel) qui conduisent à la formation de métabolites, qui peuvent soit être éliminés directement s'ils ont atteint un degré d'hydrosolubilité suffisant, soit poursuivre les processus de métabolisation par la phase II. La phase I n'est pas obligatoire : certains médicaments peuvent subir immédiatement la phase II.

3.1.1. Oxydations

L'oxydation constitue le mode le plus fréquent de catabolisme. La fixation d'oxygène ou de radicaux hydroxyles polaires, augmente l'hydrosolubilité du dérivé. Les réactions d'oxydation sont majoritairement localisées dans les microsomes hépatiques. Elles consomment du NADPH (création nicotinamide phosphate réduit), de l'oxygène moléculaire et passent par les **cytochromes P450**.

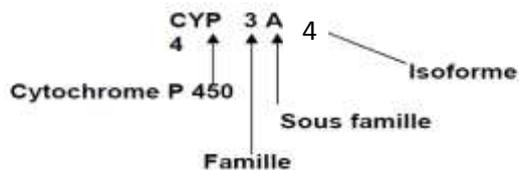


❖ Le cytochrome P450 = CYP

C'est une superfamille de mono-oxygénase, ce sont des protéines à noyau hème (hémoprotéine) qui catalysent des réactions d'oxydation nécessitant de l'oxygène et du NADPH. Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 (57 isoenzymes identifiées en 2004 chez l'Homme). Les cytochromes P450 sont présents dans le foie dans les microsomes hépatiques mais aussi dans l'intestin, le rein, le poumon.

Un CYP n'est pas spécifique d'un substrat : un CYP métabolise plusieurs substrats différents et un substrat peut être métabolisé par plusieurs CYP.

Nomenclature du cytochrome P450 :

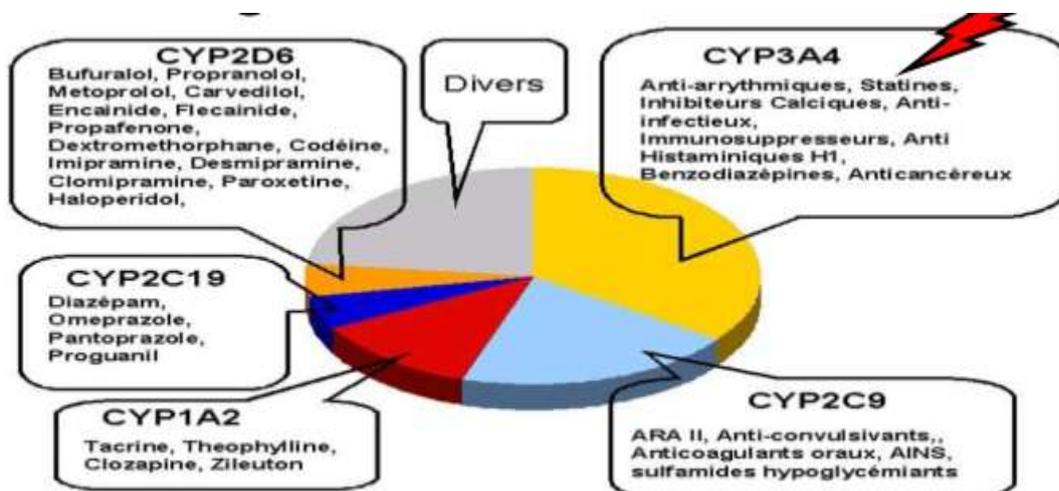


Il existe un grand nombre d'isoenzymes du cytochrome P450 ou CYP classées en familles désignées par les chiffres : 1,2,3...chaque famille pouvant se subdiviser en sous-groupes désignées par les lettres A, B, C...chaque famille métabolise préférentiellement des substrats déterminés. Certains médicaments ou substances peuvent avoir un effet particulier sur ces enzymes.

- Soit ils sont « **inducteurs enzymatiques** »

- Soit ils sont « **inhibiteurs enzymatiques** »

Les isoenzymes les plus impliquées dans le métabolisme des médicaments chez l'Homme sont les CYP 3A4, CYP 2D6, CYP 2C9, CYP1A2, CYP 2C19.



3.1.2. Réductions

Les réductions des médicaments sont moins fréquentes que les oxydations. Elles se produisent dans les microsomes hépatiques et accessoirement dans d'autres tissus (reins, poumons, cœur, cerveau).

A. Réduction des dérivés nitrés

Les dérivés nitrés, portés par un cycle aromatique, peuvent être réduits en amines, grâce à une nitroréductase. $R - NO_2 \rightarrow R - NH_2$

B. Réduction des azoïques

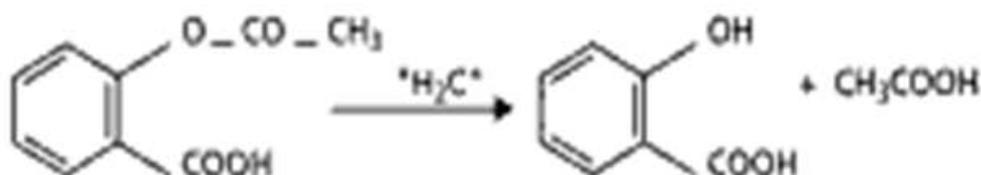
Les azoïques (double liaison unissant deux atomes d'azote) sont réduits avec formation de deux amines primaires. Cette réaction se produit dans les microsomes du foie grâce à une azoréductase ; elle est aussi possible dans d'autres tissus et dans l'intestin sous l'action des colibacilles. $R - N = N - R' \rightarrow R - NH_2 + R' - NH_2$

C. Réduction des cétones et des aldéhydes

Certaines cétones (et exceptionnellement des aldéhydes) peuvent être réduites en alcool secondaire. Aldéhyde $R - COR' \rightarrow CH_2OH$, Cétone $R - COR' \rightarrow CH_2OH$

3.1.3. Hydrolyses

Les hydrolyses intéressent les esters et les amides. Un très grand nombre de médicaments comportent ces fonctions chimiques. Les enzymes des hydrolyses sont largement répandues dans l'organisme.



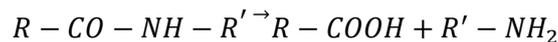
Hydrolyse de l'aspirine en acide Salicylique

A. Hydrolyses des esters

Par hydrolyse, les esters régénèrent l'acide et l'alcool qui les composent. Les hydrolyses sont dues à des estérases que l'on trouve dans pratiquement tous les tissus et en particulier dans le foie (cytosol), le plasma (pseudocholinestérases), le tissu nerveux (cholinestérases). $R - CO - O - R' \rightarrow R - COOH + R' - OH$.

B. Hydrolyse des amides

Par hydrolyse, les amides donnent l'acide et l'amine qui les composent. Cette réaction est effectuée par des amidases, surtout dans le foie. Chez l'homme, ces enzymes sont relativement peu actives et les amides sont beaucoup plus difficilement hydrolysés que les esters. Pour avoir un dérivé d'action prolongée, on a souvent intérêt à préférer l'amide à l'ester correspondant.

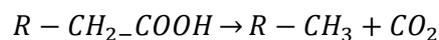


C. Hydrolyse des protéines et des peptides

Est le fait de protéases et de peptidases présentes dans le sang et de nombreux tissus.

3.1.4. Décarboxylation

La décarboxylation supprime une fonction acide par départ d'une molécule de gaz carbonique. Elle est due à des décarboxylases plasmatiques ou tissulaires.

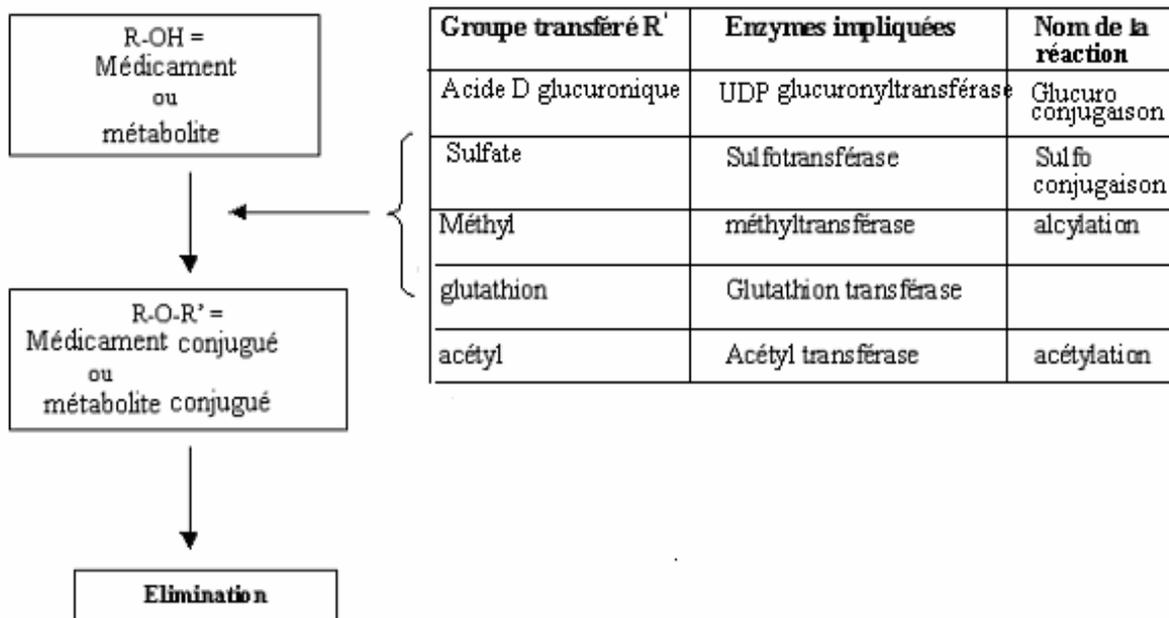


Les métabolites formés par les réactions de phase I ont des groupes fonctionnels hydroxyles (OH), amines (NH₂) ou carboxyles (COOH) qui peuvent ensuite être conjugués par les réactions de phases II.

3.2. Les réactions de phases II

La phase II est une phase de conjugaison qui aboutit à la formation de substances conjuguées, hydrosolubles et facilement éliminées par les urines ou la bile.

Les métabolites ou les médicaments, subissent différentes réactions de conjugaison : glycu- (ou glucuro ou glucuruno) conjugaison ; sulfo-conjugaison ; acétylation ; alcoylation (transfert d'un groupement méthyl) pour donner un produit conjugué qui sera éliminé. La conjugaison est le transfert sur un groupe fonctionnel (OH, NH₂, COOH) d'un composé de type sulfate, glucuronide, méthyl...

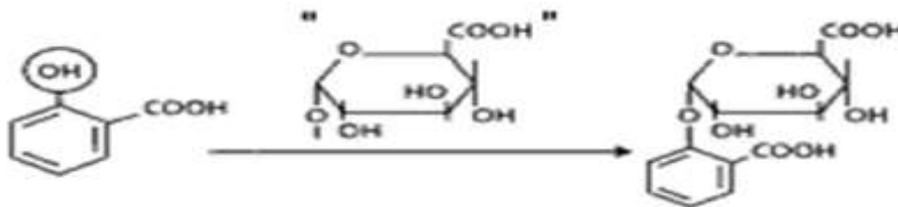


3.2.1. Glycurono-conjugaison

La glycurono-conjugaison est la conjugaison la plus fréquente chez l'homme. L'agent conjuguant est l'acide glycuronique (ou glucuronique), métabolite lui-même du glucose. Les substances intéressées sont surtout des alcools, des phénols, des acides organiques, mais aussi des amines, des amides, des thiols, soit de très nombreux médicaments et substances physiologiques.

La glycurono-conjugaison prend place surtout dans le réticulum endoplasmique du foie, mais existe au niveau des reins et de l'intestin. Elle est catalysée par une glycuronyl-transférase. Les conjugués formés (glucuronides) sont des acides forts (par la fonction acide de l'acide glycuronique), polaires et hydrosolubles. Ils sont éliminés par les urines ou la bile. Dans ce dernier cas, il est fréquent d'observer un cycle entéro-hépatique par hydrolyse du conjugué dans l'intestin.

La glycurono-conjugaison peut être bloquée par un antibiotique, la novobiocine. Elle peut être augmentée par diverses substances inductrices.

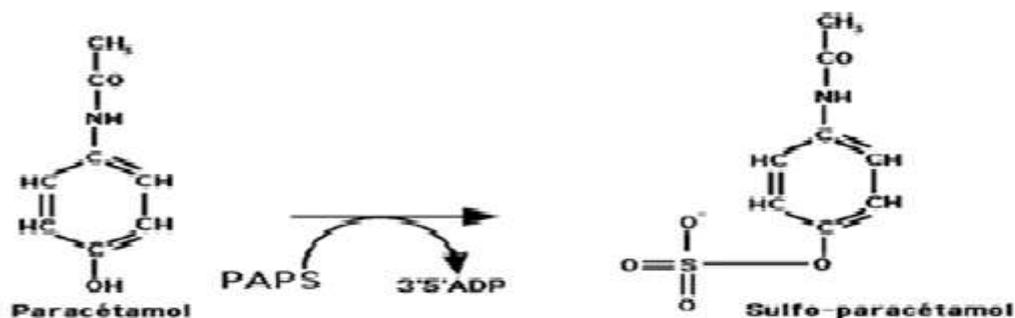


Glucuroconjugaison de l'acide salicylique

3.2.2. Sulfo-conjugaison

Dans la sulfo-conjugaison, l'agent conjuguant est l'acide sulfurique (sous forme d'ions sulfate). Elle intéresse les phénols surtout, les alcools parfois, donnant naissance à un ester sulfurique ; rarement des amines aromatiques sont converties ainsi en sulfamates. La réaction est catalysée par une sulfokinase.

Les phénols peuvent être donc glycurono ou sulfoconjugués et il existe un certain balancement entre les deux processus selon l'espèce ; chez l'homme, sauf cas particulier (morphiniques), le premier est le plus important.



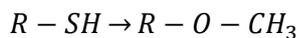
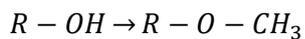
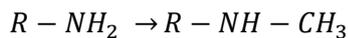
La Sulfo-conjugaison du paracétamol.

3.2.3. Acétylation

L'acétylation est la conjugaison avec une molécule d'acide acétique (sous forme d'acétate). Elle intéresse les amines secondaires. C'est un processus important car de nombreux médicaments sont porteurs de cette fonction. A la différence de la règle générale, le conjugué est souvent moins hydrosoluble que le corps initial. Elle fait intervenir des acétylases.

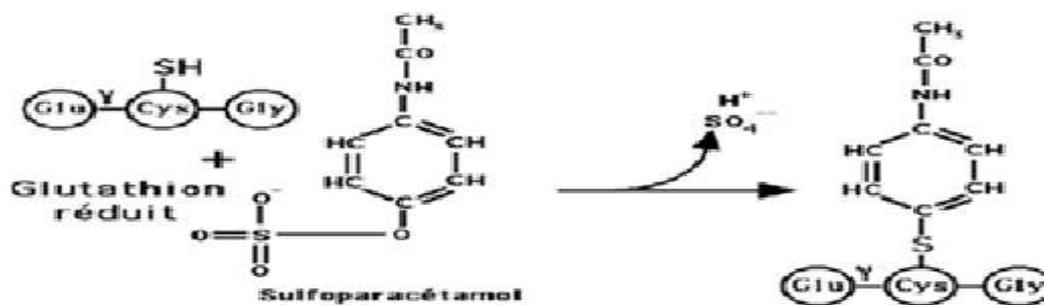
3.2.4. Méthylation

La méthylation est la fixation d'un radical méthyle (celui-ci provient d'un donneur, la méthionine) ; la réaction est catalysée par les méthyltransférases. La fixation du méthyle peut se faire sur un azote (N-méthylation des amines), un oxygène (O-méthylation des phénols), un soufre (S-méthylation des sulfhydryles).



3.2.5. Glutathion-conjugaison

Dans la glutathion-conjugaison, l'agent conjuguant est le glutathion et la réaction est catalysée par la glutathion S-transférase. La conjugaison se fait par la fonction sulfhydryle tandis que la fonction acide reste libre. Le conjugué est donc un acide fort, hydrosoluble, dénommé acide mercapturique.



Conjugaison au glutathion

3.3. Facteurs de variation du métabolisme

❖ Facteurs physiologiques

Âge : immaturité enzymatique chez le nouveau-né et diminution d'activité métabolique chez le sujet âgé

Sexe : activité CYP3 A4 plus importante chez la femme

❖ Facteurs pathologiques : atteinte hépatique (hépatites, cirrhose et IHC)

❖ Facteurs environnementaux

Alcool, tabac, alimentation.

❖ Facteurs génétiques

L'activité de certaines voies métaboliques est contrôlée génétiquement. Dans ce cas l'efficacité du métabolisme varie selon les individus : Métaboliseur lent (accumulation du médicament), Métaboliseur rapide (inefficacité thérapeutique ou augmentation de la toxicité d'un métabolite).

❖ Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques : modification de l'activité des enzymes de biotransformation

a) L'induction enzymatique

Certains substrats, inducteurs enzymatiques sont capables d'augmenter la synthèse des cytochromes P450 et par conséquent leur activité enzymatique. On parle d'induction enzymatique.

L'effet inducteur est peu spécifique. Un inducteur peut augmenter la synthèse et l'activité enzymatique d'une ou plusieurs isoformes des CYP, par exemple le phénobarbital induit la synthèse des CYP3A et CYP2B6, la rifampicine est un inducteur des CYP3A et 2C9.

Les conséquences cliniques de l'induction du métabolisme d'un médicament peuvent être variables :

- Si la formation de métabolites inactifs est accélérée, la durée de l'effet thérapeutique sera raccourcie ;
- Si l'induction conduit à une augmentation de métabolites actifs, l'effet thérapeutique sera accru ;

- Si la formation de métabolites toxiques est augmentée, des effets indésirables graves peuvent survenir.

Le phénomène d'induction a généralement pour conséquence de diminuer l'activité du médicament en réduisant sa durée de vie dans l'organisme.

b) L'inhibition enzymatique

L'inhibition des cytochromes P450 par certains médicaments ou aliments dits inhibiteurs enzymatiques est un autre facteur de variation du métabolisme. L'inhibition est le plus souvent compétitive et se manifeste rapidement avec le plus souvent une augmentation de la concentration plasmatique et demi-vie du médicament dont le métabolisme a été inhibé avec un risque de toxicité.

L'inhibition enzymatique est fréquemment à l'origine **d'interactions médicamenteuses**.

Les conséquences cliniques de l'inhibition du métabolisme des médicaments sont :

- Une augmentation de la concentration de produit actif et une augmentation la durée de l'effet thérapeutique avec un risque de toxicité si la formation de métabolites inactifs est ralentie par l'inhibition enzymatique. C'est le cas le plus fréquent

- ou Une diminution de l'effet thérapeutique si l'inhibition conduit à une diminution de la formation de métabolites actifs.

NB. Les médicaments qui ont une forte affinité pour les enzymes hépatiques ont après administration orale une faible biodisponibilité due à l'effet de premier passage hépatique.

4. ELIMINATION

« **Elimination d'un médicament par sortie de l'organisme par voies d'élimination** ».

La plupart des molécules sont éliminées, soit sous forme inchangée, soit sous forme de produits de dégradation. Cette élimination fait appel aux mêmes processus que la réabsorption et la diffusion et globalement la durée de l'élimination dépend de plusieurs facteurs :

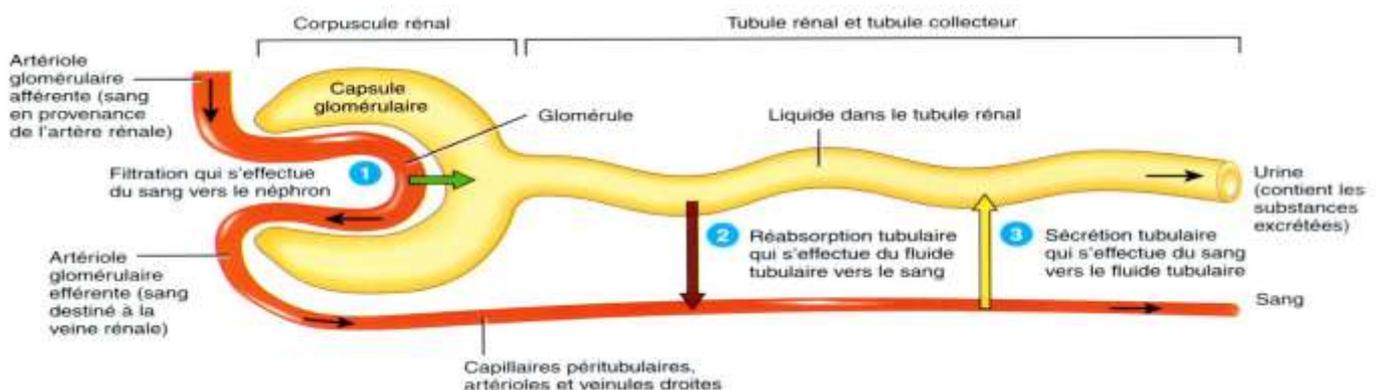
- ✓ Du médicament lui-même.
- ✓ Des conditions de son absorption.
- ✓ De sa fixation.
- ✓ Des transformations biochimiques que le médicament subit.
- ✓ De sa voie d'élimination.

4.1. Elimination rénale

Les reins sont les principaux organes d'élimination. La condition essentielle de passage dans les urines, est l'hydrosolubilité. La plupart des transformations que subissent les médicaments (oxydations et conjugaisons en particulier) augmentent celle-ci et accroissent leur aptitude à être rejetés par voie urinaire. Les mécanismes d'élimination urinaire des médicaments sont similaires à ceux des substances physiologiques.

Du point de vue physiologique, le néphron, unité élémentaire du rein, agit par trois mécanismes différents :

- ✓ La filtration glomérulaire.
- ✓ Sécrétion tubulaire.
- ✓ Réabsorption tubulaire.



4.1.1. Filtration glomérulaire

Processus simple unidirectionnel, passif par filtration et non sélectif sous l'effet de la pression glomérulaire. Les molécules d'un poids moléculaire inférieur à 64 000 daltons passent dans le filtrat. Seul le principe actif non-lié aux protéines plasmatiques est filtré quels que soient sa liposoluble et son degré d'ionisation. C'est le cas de la fraction libre des médicaments dans le plasma (plus la molécule est liée, plus la filtration est lente. donc La fixation aux protéines plasmatiques est un facteur limitant de l'élimination urinaire par filtration glomérulaire). C'est la Formation de l'urine primitive (volume filtré/minute \approx 140 mL)

4.1.2. Sécrétion tubulaire

C'est un processus situé au niveau du tubule proximal, qui s'effectue du sang vers le fluide tubulaire, permettant l'apparition de constituants non filtrés dans l'urine définitive.

La sécrétion est le résultat d'un transport actif qui a comme propriétés d'être saturable, d'utiliser de l'énergie pour son fonctionnement et de pouvoir être inhibé (inhibition compétitive). Exemple : le transport d'acide urique qui peut être inhibé par le probénécide.

Concerne les formes ionisées hydrosolubles des médicaments elle Dépend donc des propriétés physicochimiques du médicament et du pH du milieu (ici le plasma).

Favorise l'élimination de la fraction liée du médicament aux protéines plasmatiques (Au fur et à mesure que la forme libre est sécrétée, il y a dissociation du complexe médicament - protéine et élimination du médicament).

4.1.3. Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang. Elle peut se faire selon 2 mécanismes :

– Réabsorption tubulaire active : nécessitant de l'énergie, a lieu au niveau du tubule proximal essentiellement. Elle concerne les substances endogènes (Na, K, acide urique, acides aminés, glucose) et les médicaments ayant des structures proches de ces substances endogènes (exemple alpha-méthyl-DOPA)

– Réabsorption tubulaire passive : tout au long du néphron, par diffusion passive.

En conclusion, la présence du PA dans les urines s'explique par la contribution de la filtration glomérulaire et parfois de la sécrétion tubulaire, deux mécanismes qui permettent le passage de PA du sang vers la lumière des tubules rénaux. Une partie plus ou moins importante du PA filtré/sécrété peut retourner au sang par la réabsorption tubulaire.

4.2. Influence de la lipophilie, du pH et du pKa sur la réabsorption tubulaire passive

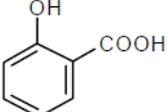
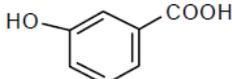
Le processus de réabsorption tubulaire passive dépend :

- ✓ Du gradient de concentration : il faut que la concentration de la molécule réabsorbée soit plus importante dans l'urine que dans le plasma.
- ✓ Du coefficient de partage de la molécule ($\log P$).
- ✓ Du pourcentage de fraction non ionisée présente dans l'urine qui dépend du pH urinaire et du pKa de la molécule.
- ✓ Une molécule doit être suffisamment liposoluble et sous sa forme non ionisée pour être réabsorbée.

Le pH urinaire influence le pourcentage de forme non ionisée pour les acides faibles de pKa compris entre 3 et 7,5 et pour les bases faibles de pKa entre 6 et 12.

Si le plasma présente un pH quasi-constant, le pH urinaire est susceptible de fortes variations (4.8-8.1). Or, il conditionne le pourcentage d'ionisation des acides et bases faibles ; plus celui-ci sera élevé et moins le médicament sera susceptible d'être réabsorbé. Par exemple : un acide faible en milieu alcalin est fortement ionisé ; la fraction ionisée ne peut pas franchir la paroi tubulaire, reste dans l'urine et est éliminée : donc, l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles et inversement.

- Comparaison de l'acide salicylique et de l'acide métahydroxybenzoïque

| |  Acide salicylique |  Acide métahydroxybenzoïque |
|-----------------------------|--|--|
| pKa | 3 | 4 |
| logP | 2,9 | 0,01 |
| % de réabsorption tubulaire | 0,80 (urines pH 6,4) 0,20 (urines pH 8,1) | 0,35 (urines pH 6,2) 0,30 (urines pH 7,6) |

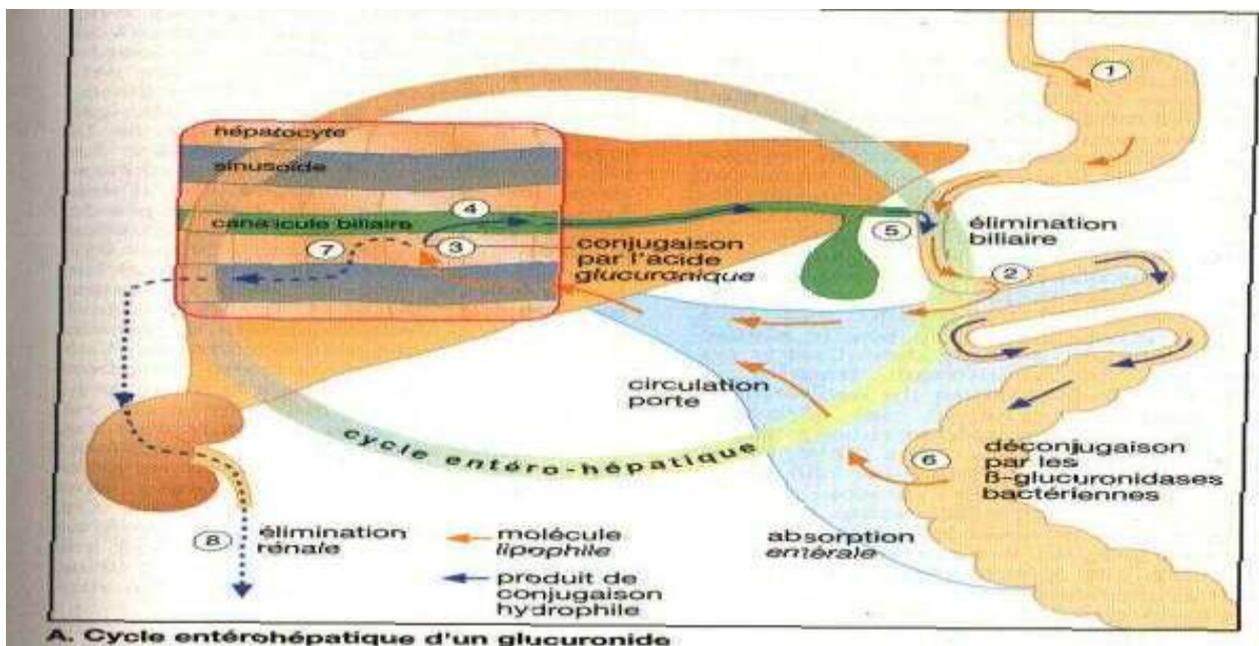
Selon le pH urinaire, une réabsorption tubulaire peut se produire : la réabsorption de l'acide salicylique est augmentée lorsque les urines sont acides (à pH acide, la fraction non ionisée est plus importante). Par contre, bien que l'acide métahydroxybenzoïque ait un pKa comparable à celui de l'acide salicylique, sa réabsorption n'est pas influencée par le pH : la liposolubilité de la forme non ionisée est faible et diffusera difficilement à travers les membranes. La différence entre ces deux substances est une liposolubilité plus importante de l'acide salicylique qui favorise un mécanisme de diffusion des urines vers la circulation sanguine.

Cette propriété est utilisée au cours du traitement des intoxications dès lors que l'on connaît le toxique responsable et ses caractéristiques physico-chimiques : Ainsi, l'élimination urinaire du phénobarbital, acide de pKa = 7,2, est favorisée par l'alcalinisation de l'urine, par administration de bicarbonate par exemple. L'alcalinisation du liquide tubulaire augmente le pourcentage de molécules ionisées non réabsorbables. Au contraire, l'élimination urinaire de l'amphétamine, base de pKa = 5, est augmentée par l'acidification des urines, par administration de chlorure d'ammonium par exemple, ce qui augmente son pourcentage d'ionisation.

4.2. Elimination biliaire

Le médicament est éliminé par le foie dans la bile sous forme intacte ou bien souvent après avoir été métabolisé ou conjugué. Ou les métabolites formés et non éliminés par voie rénale, sont secrétés activement dans la bile et parviennent à l'intestin ou ils seront éliminés dans les selles. La sécrétion biliaire est soit passive, soit due à un transporteur spécifique. Comme tous les transporteurs, il consomme de l'énergie ; il est saturable et il est à l'origine de phénomènes de compétition entre les

métabolites selon leur affinité pour le transporteur (attention aux interactions médicamenteuses possibles). Celui qui a la plus forte affinité pour le transporteur est éliminé en priorité. Dans l'intestin, les métabolites peuvent subir des dégradations par des enzymes intestinales et suivre le cycle entéro-hépatique ce qui prolongera leur présence dans l'organisme (voir le cycle entéro-hépatique).



IV.3. Autres voies d'élimination

Les autres voies d'élimination sont minoritaires.

- ✓ L'élimination salivaire.
- ✓ Élimination respiratoire.
- ✓ Élimination par les glandes mammaires.

4.4. Quantification du métabolisme et de l'élimination

4.4.1. Notion de clairance

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est la clairance, définie comme le volume de plasma totalement épuré par unité de temps ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un débit en ml/min.

La clairance totale est égale à la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc.

- * Clairance Par voie I.V $Cl = \text{dose}/SSC$
- * Clairance Par voie orale $Cl = F \times \text{dose}/SSC$. où F est la biodisponibilité (Tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation)

- Plus la clairance est élevée, plus les capacités d'élimination du médicament par l'organisme sont importantes

La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :

- ✓ La biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.),
- ✓ l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).

On peut aussi définir **la clairance d'un organe** qui traduit la capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale.

Pour chaque organe : $CL = Q \times E$.

CL : clairance ; Q : débit sanguin ; E : coefficient d'extraction de l'organe.

$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$.

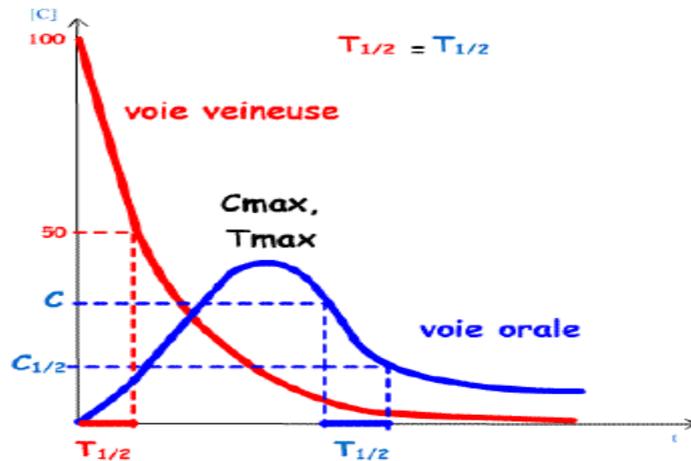
Ca : concentration sanguine artérielle (avant l'entrée dans l'organe).

Cv : concentration sanguine veineuse (après la sortie de l'organe).

La capacité d'un organe à éliminer un médicament est ainsi exprimée par la fraction du flux sanguin le traversant qui est complètement épurée du médicament par unité de temps. Cette fraction est définie comme le coefficient d'extraction E.

4.4.2. La demi-vie

$t_{1/2}$: temps nécessaire pour que la concentration sanguine du médicament diminue de moitié, quelle que soit la dose administrée, après avoir atteint le pseudo-equilibre de distribution.



La **demi-vie** dépend de la clairance et du volume de distribution. Ex : molécules à petit V_d, Concentrations plasmatiques élevées, clairance élevée et Demi-vie courte. Les laboratoires l'utilisent pour calculer la dose de chaque médicament ainsi que le délai entre 2 prises

La demi-vie est :

- _ Courte < 4h
- _ Moyenne entre 4 et 12h
- _ Longue > 12h.