

Les facteurs liquides par voie orale

III.1.Introduction

Lorsque l'on recherche un effet général, le médicament est administré par voie buccale ou parentérale. Le choix de l'une ou l'autre de ces voies dépend du médicament d'une part, c'est-à-dire de l'existence de préparations appropriées à ces utilisations, de l'état du malade d'autre part. L'urgence ou l'impossibilité de prise par voie buccale font utiliser la voie parentérale. Si l'on veut obtenir un effet local, on utilise des préparations spéciales comme les collyres, mais il faut se rappeler qu'une diffusion systémique est toujours possible après administration locale.

III.2.Voie parentérale

Pour qu'un produit puisse être injecté par voie parentérale, il faut qu'il soit stérile et peu irritant. L'injection nécessite une seringue ou un dispositif d'administration déjà mis en place.

On distingue :

- a. La voie intradermique, surtout utilisée pour les intradermo-réactions. Le terme de mésothérapie désigne une technique qui consiste à administrer un médicament en injections intradermiques multiples.
- b. La voie sous-cutanée

Le volume de liquide injecté est limité et la vitesse de résorption variable, dépendant de facteurs locaux : sclérose, état circulatoire (vasodilatation, vasoconstriction). Parmi les médicaments le plus souvent administrés par voie sous-cutanée, on peut citer l'héparine et l'insuline.

- c. La voie intramusculaire

La vitesse de résorption est rapide et il est possible d'injecter des solutions aqueuses ou huileuses.

Il existe des préparations « retard » qui libèrent progressivement en une ou plusieurs semaines le produit actif, hormones sexuelles ou neuroleptiques par exemple, à partir du point d'injection. L'injection intramusculaire ne doit pas être faite dans un vaisseau,

ni au contact d'un nerf. Elle est contre-indiquée si le malade est sous traitement anticoagulant.

d. La voie intraveineuse

Il y a deux possibilités : injection directe à la seringue ou administration par perfusion.

La biodisponibilité est par définition de 100%; il faut toutefois être attentif à la vitesse d'administration car elle ne doit être :

- ni trop rapide, ce qui peut être le cas lors d'administration directe à la seringue, car on risque de provoquer des réactions parfois graves.
- ni trop lente, ce qui peut s'observer au cours de certaines perfusions, car, si la vitesse d'élimination est grande, on n'atteint pas la concentration thérapeutique efficace.

Les solutions huileuses ne doivent pas être administrées par voie intraveineuse. Il existe un dispositif d'administration intraveineuse, dit chambre à cathéter implantable, qui est mis en place chirurgicalement et utilisé au long cours, notamment en cas de chimiothérapie. Il permet l'accès intraveineux à partir d'une administration de type sous-cutané.

e. La voie intra-artérielle

Elle est peu utilisée, on peut citer toutefois quelques exemples d'administration intra-artérielle : un vaso-dilatateur en cas d'artérite, un thrombolytique pour dissoudre un caillot, une chimiothérapie en traitement localisé d'un cancer.

f. Les voies d'injections locales particulières

Elles sont utilisées pour introduire localement un médicament à visée diagnostique, par exemple des produits de contraste destinés à l'exploration radiologique, ou à visée thérapeutique, antalgique ou antibiotique :

- injection intrarachidienne
- injection intra-articulaire
- injection intrapleurale
- injection intrapéritonéale.

III.3.Voie orale ou per os

Le tube digestif va de la bouche au rectum. Les membranes que le médicament doit franchir sont l'épithélium digestif et l'endothélium vasculaire. La voie orale peut être utilisée pour un traitement local ou général :

- Traitement local : pansements gastro-intestinaux pour obtenir un effet limité au tube digestif lui-même, traitement d'une infection intestinale ou d'une parasitose. Dans ce cas, on souhaite, en général, que le médicament ne soit pas absorbé ou seulement très peu absorbé.
- Traitement général : c'est la voie habituelle d'administration des médicaments et l'absorption digestive est suivie de leur diffusion dans l'organisme.

La voie orale n'est pas utilisable si le médicament destiné à un traitement général est dégradé dans le tube digestif (pH, flore microbienne, enzymes du tube digestif) ou n'est pas absorbé ou encore si le malade refuse de le prendre ou vomit.

L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif.

- a. Bouche : L'absorption du médicament par la muqueuse buccale qui permet une absorption rapide et évite le passage hépatique est généralement appelée voie perlinguale. La trinitrine, sous forme de dragées à croquer, destinée au traitement de la crise d'angine de poitrine, est absorbée à ce niveau.
- b. Estomac : La surface de l'estomac est d'environ 1m². Le pH du liquide gastrique est acide. Le débit de drainage sanguin de l'estomac est faible, environ 0,2 L/min.
 - Sont absorbées au niveau de l'estomac les molécules neutres et les acides non ionisés à pH acide.
 - Sont sécrétées dans le liquide gastrique à partir du sang de nombreuses molécules, notamment les bases qui s'ionisent par protonation en arrivant dans le liquide gastrique acide, selon la réaction :



- c. Intestin : La surface de l'intestin est grande : 200 à 300m². Le pH est alcalin : 6 à 8. L'irrigation sanguine est importante, 1 L/minute. La majorité des médicaments sont absorbés à ce niveau.

- d. Rectum : Bien que l'absorption puisse se faire à ce niveau, l'utilisation de suppositoires pour obtenir un effet général est déconseillée car la biodisponibilité est variable.

Au niveau du tube digestif sont absorbés:

1. par diffusion passive à travers la bicouche lipidique, des molécules neutres, liposolubles mais non totalement insolubles dans l'eau.
2. par transport actif secondaire, des acides aminés et des sucres, certains peptides.
3. par des mécanismes complexes, des éléments sous forme d'ions, cations et anions, tels que le sodium, le potassium, le calcium, le chlorure.

Les molécules ionisées comportant, par exemple, un ammonium quaternaire ne sont pas absorbées ou seulement peu absorbées, et, dans ce cas, d'une manière peu reproductible et variable selon les malades.

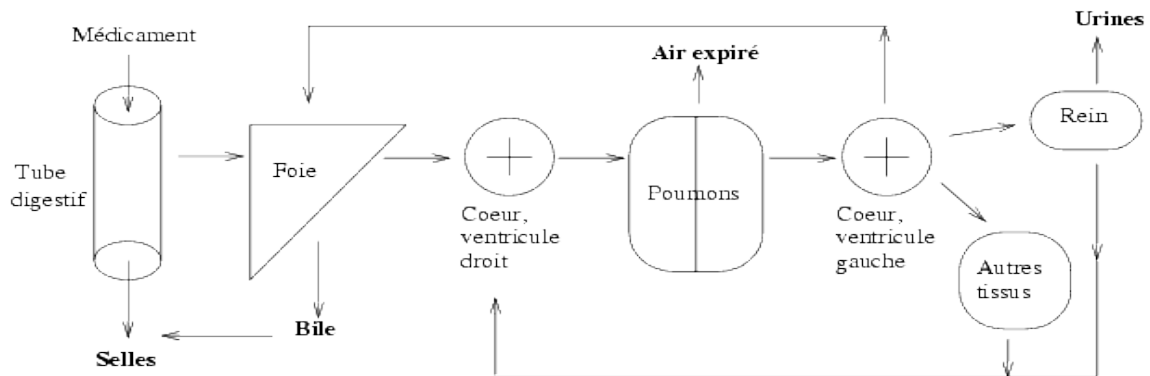
Une particularité de l'absorption digestive est le métabolisme de premier passage: Le médicament, absorbé au niveau du tube digestif, passe par le foie, atteint le coeur et après passage pulmonaire se distribue dans l'ensemble de l'organisme. Au niveau de la muqueuse intestinale et du foie, le médicament rencontre des enzymes susceptibles de le transformer en un ou plusieurs métabolites parfois actifs mais le plus souvent inactifs. C'est le métabolisme de premier passage (First pass metabolism) qui explique la moindre efficacité de certains médicaments, surtout lorsqu'ils sont administrés à doses faibles, car ils sont en grande partie métabolisés avant d'arriver dans le sang.

III.4.Facteurs de variation de la cinétique d'absorption digestive et de la biodisponibilité

Forme ou présentation du médicament

L'absorption digestive de la même molécule, administrée à la même dose, au même malade, mais sous une présentation différente, gouttes ou comprimés par exemple, n'aura pas nécessairement la même cinétique d'absorption, ni la même biodisponibilité. Le médicament apporté sous forme de gouttes est immédiatement disponible à l'absorption alors que le

comprimé doit au préalable se déliter pour libérer la poudre qui s'émulsionne.



Trajet d'un médicament administré par voie buccale

En général, la forme gouttes donne un C_{max} plus précoce et plus élevé que la forme comprimés, la biodisponibilité pouvant être identique ou non. Cette différence entre gouttes et comprimés explique la plus grande gravité des intoxications par la prise de gouttes que par la prise de comprimés qui peuvent stagner longtemps dans le tube digestif avant d'être absorbés.

Enfin il existe des préparations dites à libération prolongée qui libèrent progressivement la molécule active dans le tube digestif, ce qui retarde et étale son absorption. Cet artifice permet de réduire la fréquence d'administration par rapport à celle que l'on pourrait calculer en fonction de la demi-vie d'élimination réelle. La persistance d'une absorption digestive évite la décroissance rapide de la concentration plasmatique.

Les aliments

Quand faut-il prendre un médicament : à jeun, avant, pendant, après le repas? Il n'y a pas de réponse simple à cette question. Il faut, pour y répondre, considérer des arguments liés aux modifications de la concentration du produit actif ou à ses effets.

La biodisponibilité de certains médicaments lorsqu'ils sont pris pendant les repas peut être réduite, inchangée ou augmentée :

- réduite : c'est le cas des tétracyclines, de l'isoniazide, de la penicillamine, du captopril.
- inchangée ou peu modifiée : c'est le cas de l'amoxicilline.
- augmentée : c'est le cas du propranolol; l'augmentation de sa biodisponibilité provient d'une diminution du métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. C'est

aussi le cas de la griséofulvine lorsqu'elle est prise en même temps que des lipides, mais le mécanisme responsable ne semble pas avoir été déterminé.

Pour éviter au médecin et au malade de se poser des questions qui n'ont pas de réponses évidentes, il faudrait indiquer dans la notice accompagnant chaque médicament ainsi que dans les RCP les modalités d'administration : médicament à prendre de préférence ou indifféremment pendant ou en dehors des repas.

L'effet souhaité ou la tolérance d'un médicament peuvent dépendre du moment de son administration par rapport aux repas :

- L'administration d'un hypoglycémiant s'effectue avant le repas pour compenser l'hyperglycémie d'origine alimentaire.
- L'administration d'un pansement gastrique se fait à distance des repas et le soir au coucher pour permettre au pansement de mieux s'appliquer sur la muqueuse gastrique.
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou AINS, sont pris pendant le repas pour réduire l'irritation gastrique qu'ils provoquent.

Transit digestif

Toute modification du transit du bol alimentaire, soit d'origine pathologique (vomissements, diarrhées, etc.), soit d'origine médicamenteuse (accélération ou ralentissement du transit), est susceptible de modifier la cinétique d'absorption et la biodisponibilité. L'atropine ralentit le transit et l'absorption; le métoclopramide et le cisapride l'accélèrent.

III.5.Présentations pharmaceutiques pour voie orale

La connaissance des diverses présentations pharmaceutiques des médicaments est indispensable au médecin. En effet, si l'ordonnance comporte une erreur, par exemple « gélule » au lieu de « comprimé », le pharmacien qui délivre le médicament et le malade qui le prend peuvent s'interroger sur l'erreur : porte-t-elle sur la présentation ou sur le nom même du médicament prescrit?

Les principales présentations pharmaceutiques à base de poudre (produit actif + excipient) sont les suivantes :

1. Les paquets et sachets : feuille de papier ou d'aluminium contenant une certaine quantité de médicament, généralement 10 à 20g
2. Les cachets : deux cupules de pain azyme (amidon cuit) contenant le produit actif qui est libéré brutalement dans l'estomac
3. Les gélules : deux parties cylindriques emboîtables faites d'un mélange de gélatine et de carboxyméthyl-cellulose, souvent colorées, et contenant le produit actif. Elles peuvent être rendues résistantes à l'acidité gastrique.
4. Les comprimés : obtenus par compression de la poudre. Il en existe différentes formes, ainsi que des comprimés effervescents.
5. Les dragées : comprimés revêtus d'une couche de sucre souvent aromatisée et colorée.

Les formes «sèches» (cachets, gélules, comprimés...) doivent être prises avec un verre d'eau et en position assise ou debout, mais pas en position couchée, pour favoriser leur transit sophagien et éviter qu'elles ne se fixent sur la paroi de l'sophage qu'elles pourraient léser jusqu'à donner des ulcérations très graves.

Les présentations pharmaceutiques à base de liquide sont les suivantes :

1. Les ampoules buvables, en verre coloré pour les distinguer des ampoules injectables en verre transparent sauf si le produit actif présent dans l'ampoule doit être protégé de la lumière.
2. Les solutés aqueux ou alcooliques, en flacon avec compte-gouttes ou mesurette graduée.
3. Les sirops : ce sont des solutions contenant 180g de sucre pour 100g d'eau dans lesquelles sont solubilisés les produits actifs. Les sirops s'administrent par cuillerées à soupe, à dessert, à café ou de préférence par une cuiller/dose fournie avec le flacon.

Les potions contiennent moins de sucre, et ont une durée de conservation plus courte (5 jours).

4. Les suspensions : les granulés contenus dans un flacon sont solubilisés par addition d'une quantité déterminée d'eau.
5. Les hydrosols sont de pseudo-solutions. C'est le cas de certaines polyvitamines contenant à la fois des molécules hydrosolubles et liposolubles.

Voie pulmonaire

C'est une voie d'absorption et d'élimination rapide car elle évite le foie : le médicament absorbé au niveau du poumon, passe dans l'oreillette gauche et le ventricule gauche, et ensuite dans la circulation générale. La voie pulmonaire est utilisée :

- a. pour un traitement local : bronchique mais avec possibilité d'absorption partielle et d'effets généraux. Les formes utilisées sont les aérosols véhiculant des médicaments tels que antibiotiques, mucolytiques, β -mimétiques, atropiniques. Pour administrer par voie bronchique des produits qui sont à l'état liquide ou solide on a recours à un certain nombre de dispositifs comme les nébuliseurs, les aérosols-doseurs pressurisés ou sprays, les inhalateurs de poudre sèche et les aérosols-doseurs autodéclenchés.
- b. pour un traitement général : gaz médicaux et anesthésiques généraux par inhalation. L'oxygène, le monoxyde d'azote et le protoxyde d'azote qui sont sous forme gazeuse s'administrent naturellement par voie pulmonaire. Les anesthésiques type fluothane, liquides facilement volatils, s'administrent par inhalation

L'intérêt de la voie pulmonaire est d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique. Son efficacité en fait une voie utilisée pour la prise de certaines drogues (cannabis, cocaïne) et, bien sûr, de la nicotine (tabac). Elle pourrait être utilisée pour certains médicaments comme l'héparine.

Voie nasale

Elle est utilisée :

- a. pour un traitement local mais avec possibilité d'absorption et d'effets généraux. On utilise de cette façon les vasoconstricteurs, les anti-allergiques.

- b. pour un traitement général : la voie nasale peut être utilisée pour l'administration d'hormones polypeptidiques comme la desmopressine.

La voie nasale permet aussi d'éviter le métabolisme de premier passage intestinal et hépatique.

Voies «muqueuses» : oculaire, auriculaire et vaginale

Ces voies sont utilisées pour des traitements à visée locale mais une diffusion dans l'organisme est toujours possible, comme le montre l'apparition d'effets indésirables après prescription de certains collyres, à base de β -bloquants par exemple. Les médicaments administrés par ces voies s'appellent collyres pour les yeux, gouttes pour les oreilles, et ovules pour le vagin.