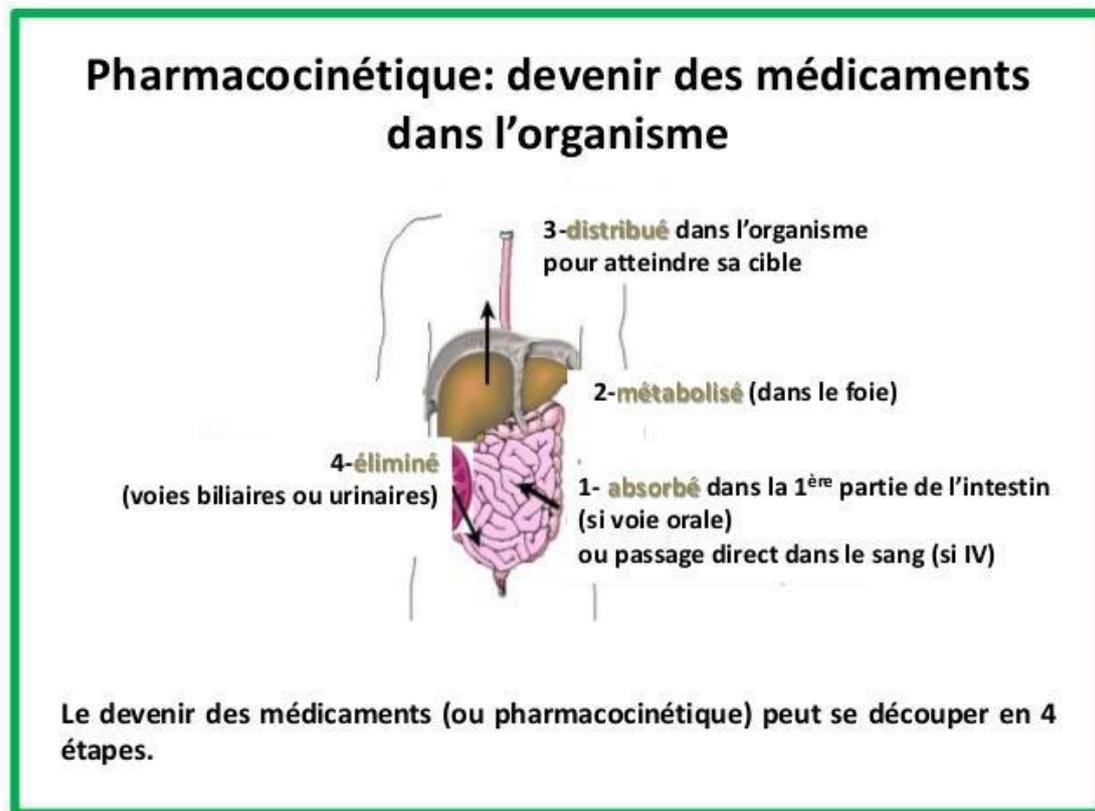


CHAPITRE II : LA PHARMACOCINÉTIQUE



Après son administration, le médicament subit quatre étapes dans l'organisme ce qu'on appelle le système **(ADME)** : L'**Absorption**, la **Distribution**, le **Métabolisme** et l'**Élimination**.

INTRODUCTION

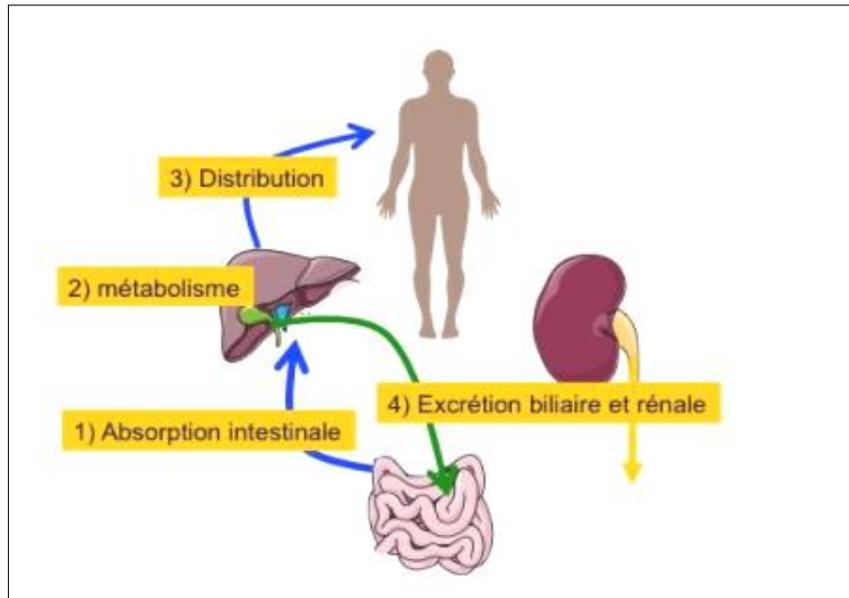
Entre le moment de l'administration du médicament et celui de l'obtention de l'effet ; le médicament passe par plusieurs étapes groupées en trois phases :

a. La phase biopharmaceutique :

Elle comporte les étapes de la mise à disposition de l'organisme du principe actif du médicament. Ces étapes sont regroupées en la libération du principe actif à partir de la forme pharmaceutique et sa dissolution. Exemple pour la forme solide (**comprimés**) : les étapes de mise en solution sont : la désintégration et la désagrégation (**en particules de petites tailles**) de la forme puis la dissolution (**dispersion à l'état moléculaire en milieu aqueux**) du principe actif.

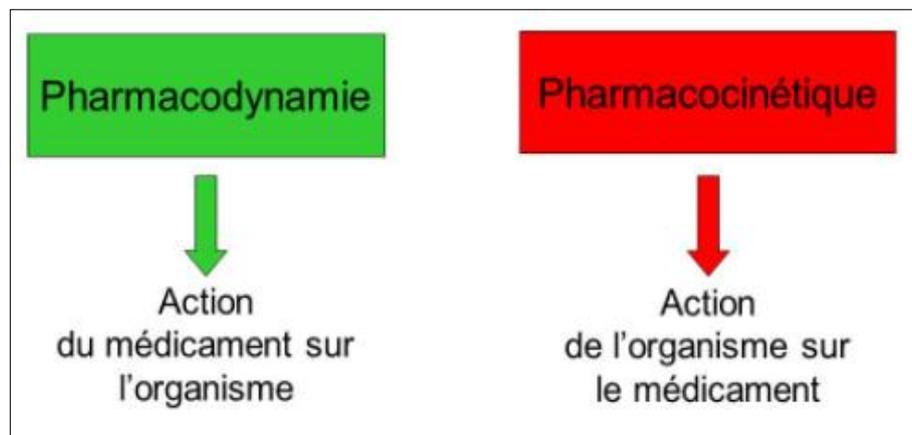
b. La phase pharmacocinétique :

c'est l'étude descriptive et quantitative du devenir du médicament dans l'organisme au cours du temps. Elle comprend donc l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'élimination des médicaments dans l'organisme (**concept ADME**).



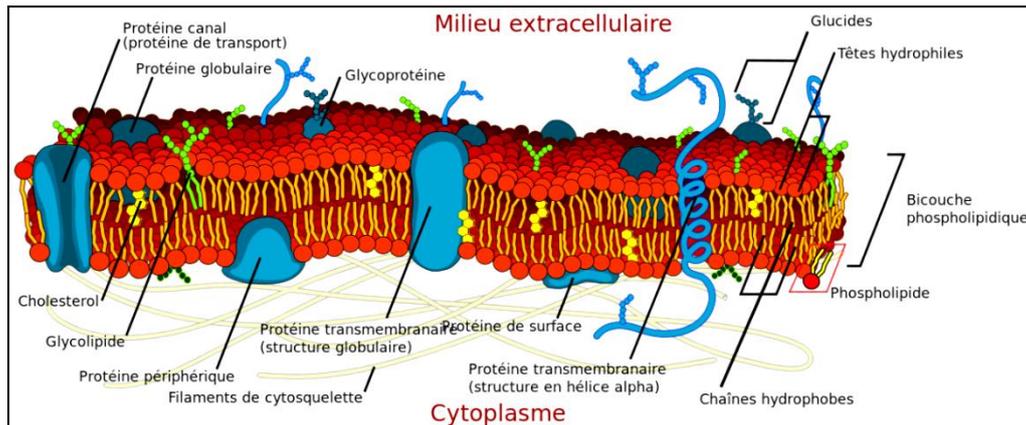
c. La phase pharmacodynamique :

C'est l'étude des effets biochimique et physiologiques des principes actifs et de leurs mécanismes d'action.



I-Absorption ou résorption

L'**absorption** ou la **résorption** est un phénomène qui correspond au transfert du **principe actif** de son site d'administration dans la circulation sanguine systémique. Ce passage implique les membranes biologiques. **A l'exception** de la voie intraveineuse et intra artérielle, toutes les voies d'administration sont concernées par le phénomène d'absorption.



Représentation schématique d'une membrane

I.1. Obstacles à franchir

Pour passer dans la circulation systémique : il s'agit des membranes biologiques, de type lipidique, comme :

- ✓ la paroi du [tube digestif](#) lors de l'administration **de comprimés** ;
- ✓ la [peau](#) lors de l'administration **de pommades** ;
- ✓ la paroi du [rectum](#) lors de l'administration **de suppositoires** ;

I.2. Conditions d'absorption relatives au milieu :

I.2.1. Absorption dans l'estomac (milieu acide) : les principes actifs acides faibles sont absorbés au niveau de l'estomac, car ils ne sont pas ionisés en milieu acide .

I.2.2. Absorption au niveau de l'intestin grêle (milieu plutôt basique) : Les principes actifs bases faibles, sont fortement absorbés au niveau de l'intestin grêle.

I.3. Les propriétés physico-chimique impliquées dans l'absorption des médicaments :

Les caractéristiques physicochimiques du médicaments conditionnent fortement son aptitude à traverser les membranes biologiques.

I.3.1. Le degrés d'ionisation D ou logD:

les médicaments présentent le plus souvent un caractère acide faible ou base faible.

Exemple:

| <u>PA acide</u> | <u>pKa</u> | <u>PA basique</u> | <u>pKa</u> |
|-----------------|------------|-------------------|------------|
| Ampicilline | 2.5 | Strychnine | 8.0 |
| Aspirine | 3.0 | Paracetamol | 9.5 |
| Ibuprofene | 4.4 | Procaine | 9.0 |

Ils sont alors susceptibles de plus ou moins s'ioniser en fonction de leur Pka et du pH du milieu intérieur le rapport entre ces formes est donné par la relation selon l'équation H/H d'Henderson-Hasselbach.

$$\text{Acide faible} \rightarrow \text{pH} = \text{pKa} + \log \left[\frac{\text{forme ionisée}}{\text{forme non ionisée}} \right]$$

Base faible $\rightarrow \text{pH} = \text{Pka} + \log \left[\frac{\text{forme non ionisée}}{\text{forme ionisée}} \right]$

Ainsi, l'aspirine (acide acétylsalicylique) est un médicament acide faible. En milieu acide, dans l'estomac en particulier, l'aspirine sera faiblement ionisée. Cet état de faible ou de la non-ionisation lui permet une bonne résorption au niveau gastrique et dans la partie initiale du duodénum.

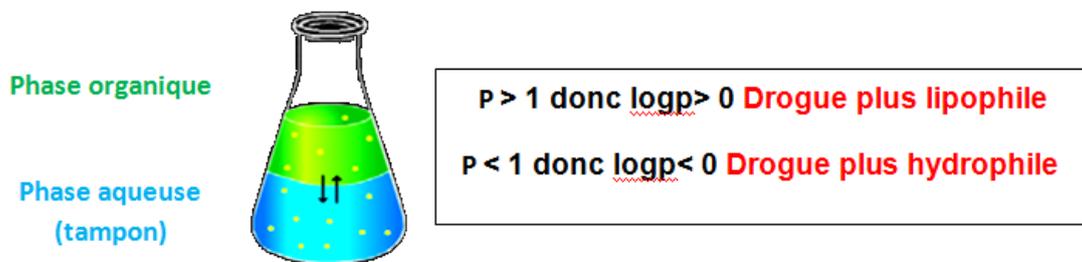
A l'inverse, les médicaments de bases faibles (la morphine par exemple) leurs résorption se situera préférentiellement dans l'intestin.

I.3.2. Liposolubilité :

En raison de la nature lipoprotéique des membranes cellulaires, la diffusion passive n'intervient que pour les molécules liposolubles. Un certain degré d'hydrosolubilité doit cependant être conservé pour assurer la dissolution du médicament dans la phase aqueuse intracellulaire (l'huile de paraffine, par exemple, n'est pas résorbée après prise par voie orale);

a) **Le coefficient de partage P ou LogP** renseigne sur la liposolubilité qui est portée par la fraction non ionisée de la molécule du médicament. Plus sa valeur est élevée plus le médicament est liposoluble.

$$P = \frac{\text{Concentration du médicament dans un solvant non polaire}}{\text{Concentration du médicament dans un solvant polaire}}$$



Définition Chimique:

Le coefficient de partage d'une substance chimique entre deux phases non miscibles est :

le rapport des concentrations à l'équilibre du composé dans la phase organique / la phase aqueuse.

Remarque 1: Le solvant organique couramment utilisés pour mesurer expérimentalement le coefficient de partage des molécules médicamenteuses est l'octanol.

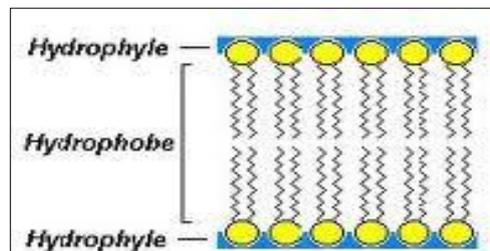
Remarque 2: La phase aqueuse est habituellement tamponnée à pH 7,4.

b) La relation entre un descripteur physico-chimique (P / Log P) et l'activité biologique

- Le partage d'une molécule entre une phase aqueuse et une phase lipidique conditionne en partie les propriétés biologiques telles que la solubilité, le passage à travers les membranes, la biodisponibilité, l'affinité pour un récepteur et la fixation sur une protéine ou encore la toxicité.
- Log P, est l'un des paramètres largement utilisés dans les études (QSAR) dans les sciences pharmaceutiques, biochimiques, toxicologiques ;....

c- Log P est une Balance Hydrophyle/Hydrophobe

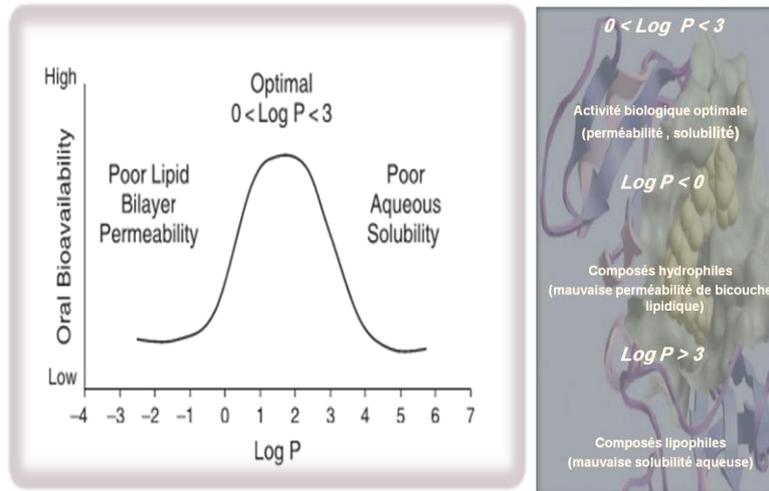
- Un médicament doit être caractérisé par une balance correcte entre ses propriétés hydrophiles et hydrophobes.
- la solubilité dans des milieux à la fois polaires et apolaires joue un rôle important dans la disponibilité et de la distribution des médicaments.
- Pendant leur parcours à travers du corps, les molécules médicamenteuses doivent se dissoudre dans les milieux aqueux de cytoplasme et des liquides extracellulaires ainsi que dans le milieu apolaires de la membrane cellulaire.



d-Quel est l'effet des valeurs de Log P sur la réponse biologique?!

- Une valeur négative pour $\log P$, ($\log P < 0$, $P < 1$) indique que le composé est trop hydrophile. Il a une bonne hydro-solubilité, une meilleure tolérance gastrique et une élimination efficace par voie rénale. Mais une faible perméabilité et une mauvaise fixation sur les protéines plasmatiques.
- Une valeur positive pour $\log P$, ($\log P > 0$, $P > 1$), indique que le composé est trop lipophile. Il a une bonne perméabilité à travers la membrane biologique, une meilleure fixation sur les protéines plasmatiques, une élimination par voie métabolique (foie). Mais une faible solubilité et une mauvaise tolérance gastrique.

e-Valeurs Optimales de Log P pour la voie orale.



✓ Relation entre LogP et LogD

$$\log D = \log P + \log(1 - \alpha)$$

— Le degré d'ionisation est une fonction du **pH** et du **pKa**.

✓ Lorsque le composé n'est pas ionisé ($\alpha = 0$), le coefficient de distribution **D**, est identique au coefficient de partition **P**.

✓ Lorsque le composé est totalement ionisé ($\alpha = 1$) **D** est égal à zéro.

✓ Pour les acides

$$\log D_{(pH)} = \log P - \log[1 + 10^{(pH - pKa)}]$$

✓ Pour les bases

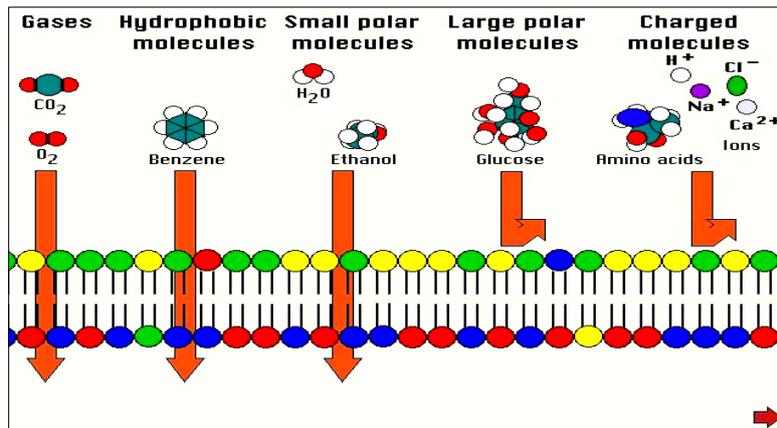
$$\log D_{(pH)} = \log P - \log[1 + 10^{(pKa - pH)}]$$

1.3.3. L'hydrosolubilité :

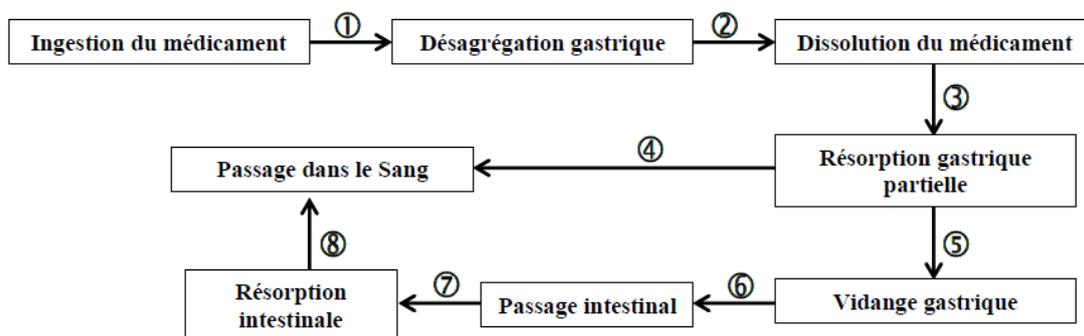
Les substances peu hydrosolubles sont faiblement résorbées au niveau digestif car la quantité se trouvant en solution est très limitée, donc l'hydro solubilité est un facteur limitant de la dissolution des médicaments au milieu digestif.

1.3.4. La masse molaire :

La vitesse de transfert d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire. plus l'agitation moléculaire est importante, plus la probabilité d'un transfert rapide à l'intestin de l'organisme est grande, cette agitation diminue avec l'augmentation de la taille des molécules médicamenteuses.



I.4. Les facteurs limitant de l'absorption digestive des médicaments :



I.5. Les différentes étapes intervenant avant le passage du médicament dans le sang :

a) La dissolution :

Un médicament ne peut être absorbé que s'il se trouve sous forme dissoute, faisant de la dissolution, une étape limitant de la résorption digestive des médicaments. La faible hydro solubilité des formes non ionisées limite la résorption digestive des médicaments

b) La vidange gastrique :

C'est l'évacuation du contenu gastrique vers la lumière intestinale, la vidange gastrique est sous l'influence directe de plusieurs facteurs qui sont :

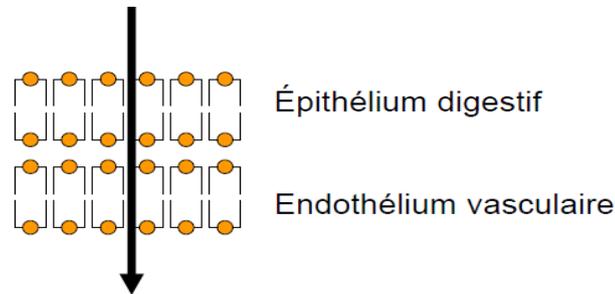
- L'alimentation
- L'exercice physique
- La position corporelle
- Les interactions médicamenteuses

Remarque: l'importance de la vidange gastrique. Si elle est trop rapide, les médicaments absorbés par l'estomac n'auront pas suffisamment de temps pour franchir les parois de l'estomac ; si elle est trop lente, les médicaments absorbés par l'intestin grêle parviendront dans le milieu sanguin avec un certain retard.

c) Le débit sanguin :

Au niveau intestinal, le débit sanguin influence la vitesse d'absorption des médicaments liposolubles car le gradient de concentration dépend de la vitesse d'évacuation par le flux sanguins local de la substance résorbée.

Plusieurs mécanismes entrent en jeu dans l'absorption en permettant le passage des membranes cellulaires .



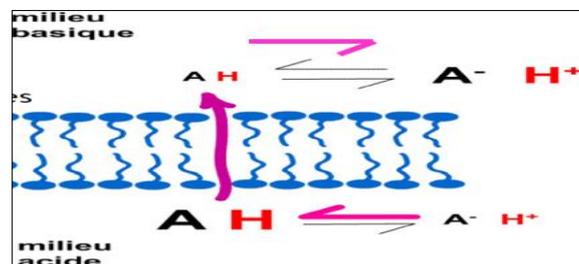
I.6. Les mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

La barrière principale que rencontre le médicament est la membrane cellulaire plasmique, composée d'une bicouche lipidique. Les médicaments peuvent traverser les membranes soit par des processus passifs ou par des mécanismes impliquant la participation des composants de la membrane.

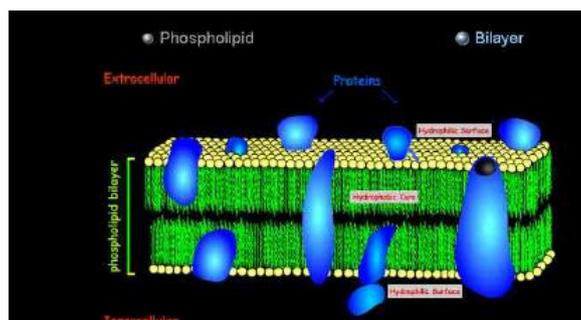
I.6.1. La diffusion passive :

Elle représente le mécanisme le plus important par lequel les molécules de principe actif passent à travers les membranes lorsque ces molécules ne sont pas chargées électriquement, Se fait dans **le sens** du **gradient de concentration**. Ne nécessite pas de l'énergie et de transporteurs. Les propriétés physico-chimiques du médicament conditionnent la diffusion passive.

- a) **Diffusion passive en phase lipidique** Concerne les molécules **liposolubles non ionisée**. la plupart des médicaments franchissent la membrane cellulaire par diffusion passive (du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré) à travers la partie lipidique.



- b) **Diffusion passive en phase aqueuse** : les molécules hydrosolubles ionisées de faible poids moléculaire (électrolytes par exemple) passent à travers les pores aqueux des membranes biologiques.



I.6.1. La diffusion passive facilitée :

Le transfert des molécules se fait dans **le sens du gradient de concentration**. C'est un phénomène qui nécessite un transporteur (une protéine membranaire). C'est un phénomène saturable et spécifique.

I.6.3. Le transport actif :

Se fait dans le sens inverse du gradient de concentration. Nécessite un transporteur (une protéine membranaire) , et de l'énergie Le transport actif est spécifique et saturable.

I.6.4. La filtration :

Passage des molécules à travers les pores de la membranes plasmiques. Intéresse l'eau et les molécules de faibles poids moléculaires (< 150 D) Le passage se fait en fonction du gradient de pression hydrostatique ou osmotique. Absence des phénomènes de saturation et de spécificité.

I.6.5. La pinocytose :

C'est le passage transmembranaire des grosses molécules emprisonnée dans des vésicules formés par invagination de la membrane plasmique.

I.7.L'absorption des médicaments selon les différentes voies d'administration

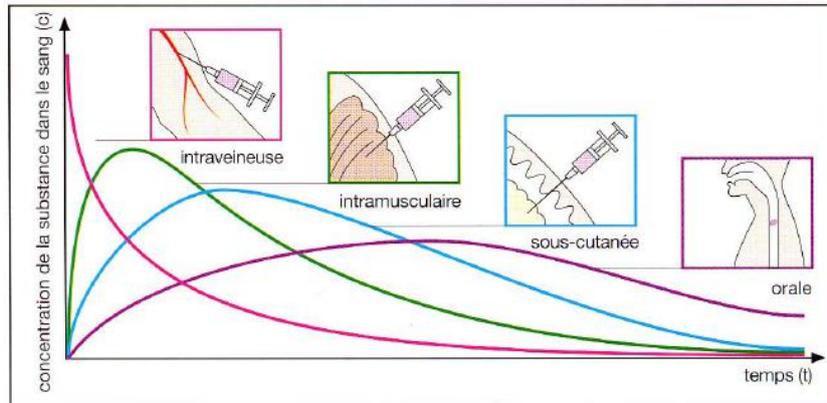
L'absorption des médicaments par voie orale

| Eléments anatomiques | Caractéristiques physiologique | PH | Vascularisation |
|-------------------------|--|------------|---|
| L'estomac | - Constitué d'une membrane épaisse avec une petite surface d'absorption (1 m ²) - Dans des conditions normales, la vidange gastrique est rapide et le rôle de l'estomac dans l'absorption du médicament est modeste | 1-3 | Faible (débit sanguin = 0,2 l/min) |
| Duodénum | - Surface d'échange importante - Présence de la bile favorisant la dissolution des principes actifs | 4-5 | Importante |
| L'intestin grêle | - la membrane est fine avec une très grande surface absorbante (microvillosité) (200 m ²). - L'intestin grêle est donc le site le plus important pour l'absorption du médicament | 5-8 | Très Importante (débit sanguin = 1 l/min) |

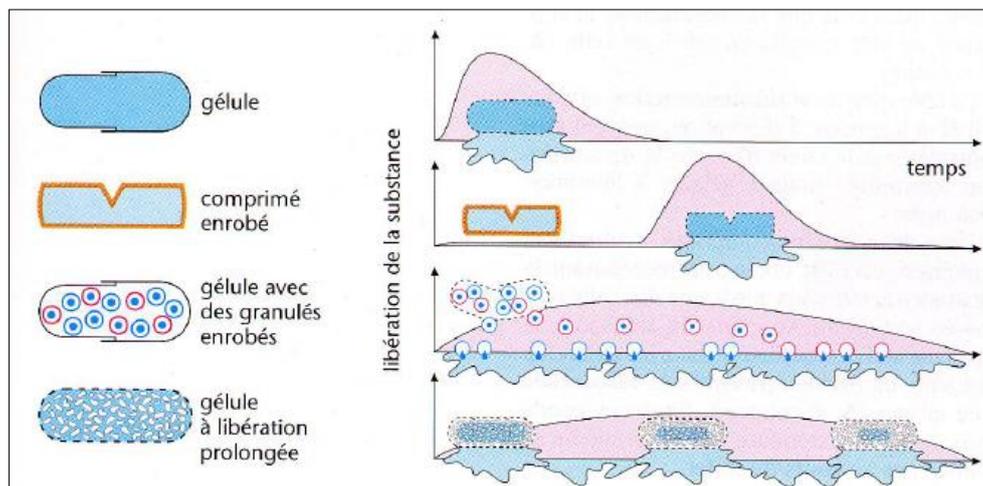
I.8. Facteurs pouvant modifier l'absorption

II.10.1. Facteurs liés au médicament :

-La voie d'administration;



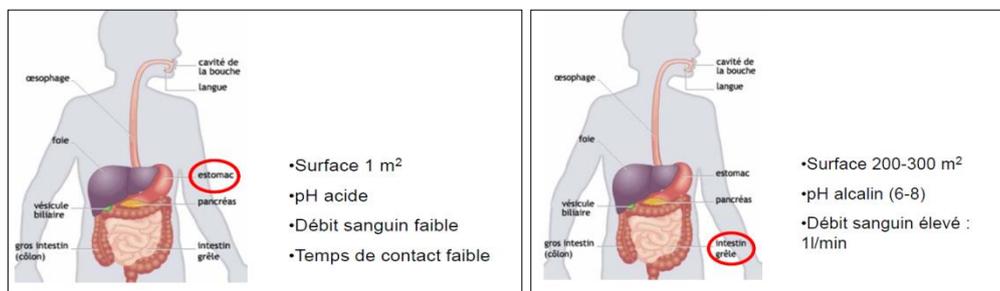
-Forme galénique;



-Stabilité et solubilité du PA et sa masse moléculaire.

II.10.2. Facteurs physiopathologique:

L'anatomie et la surface des organes influent sur l'absorption.



Remarque 1: l'absorption nécessite le franchissement d'une muqueuse.

-Administration Intraveineuse : Absorption = 100%.

-Administration orale (la plus courante) : absorption gastro-intestinale: inférieur à 100%

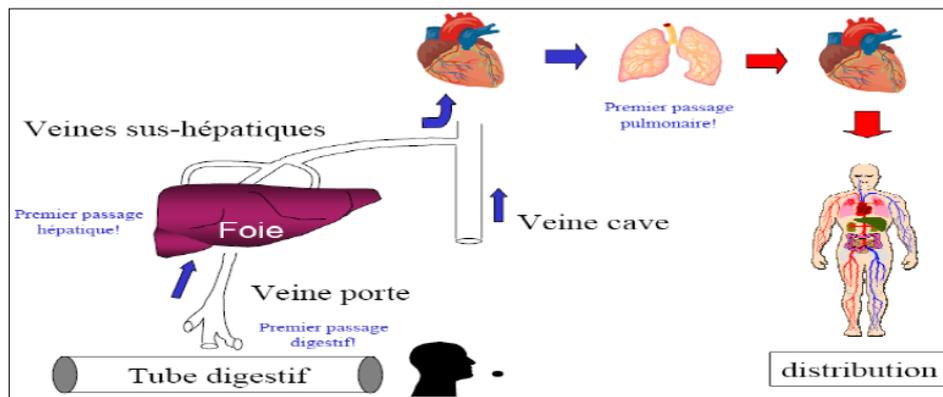
Remarque 2: Deux facteurs dans l'absorption : **Solubilité et perméabilité.**

-**Solubilité:** Dissolution du médicament dans les fluides gastro-intestinaux

-**Perméabilité:** est la vitesse de passage des molécules à travers une membrane biologique.

Remarque 3: avant son absorption une certaine quantité du principe actif peut être métabolisée ou transformé sous l'effet de certaines enzymes de l'intestin (Disaccharidases, Dipeptidases, Entérokinase, Cytochromes) ou des enzymes de la flore intestinale en produits de transformation qu'on appelle métabolites « **C'est l'effet du premier passage intestinal** »

Après l'absorption, les principes actifs atteignent **la veine porte** qui se dirige vers le foie. A ce niveau, une fraction peut être métabolisée (= transformés chimiquement). Ce phénomène appelé « **Effet du premier passage hépatique** » peut réduire considérablement la quantité de ces principes actifs avant d'arriver à la circulation sanguine.



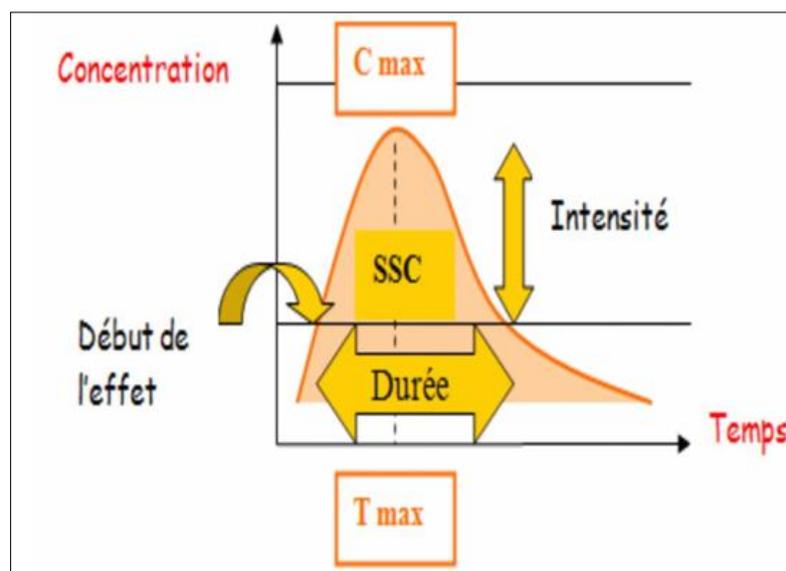
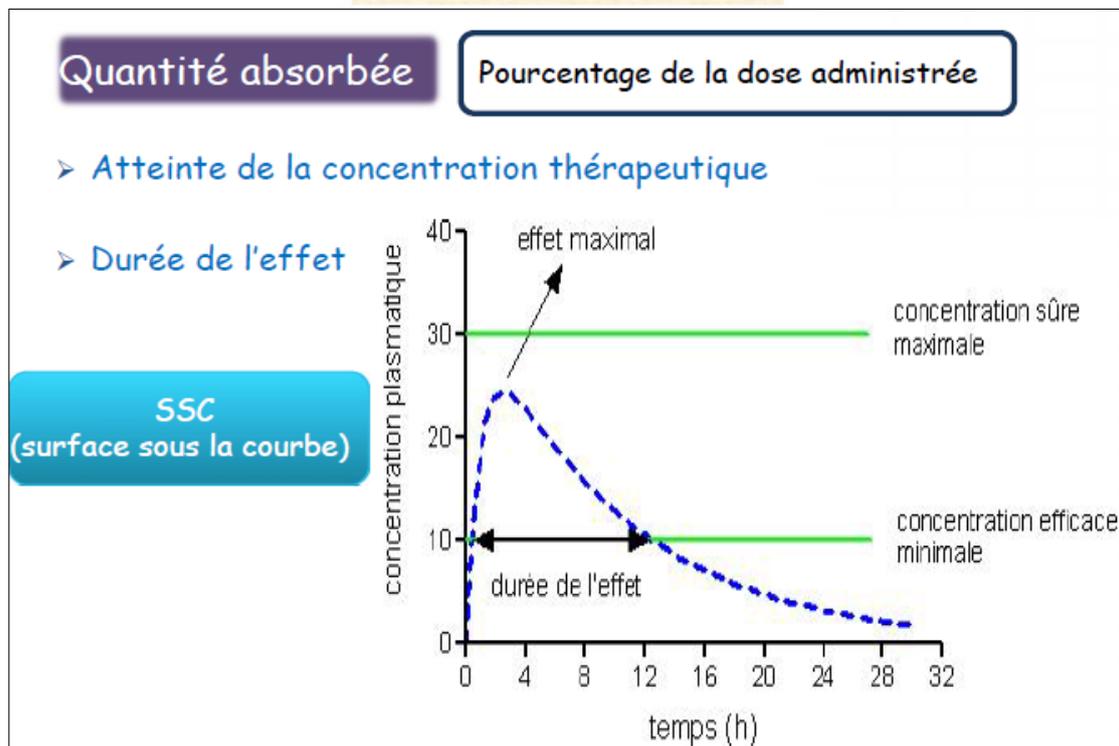
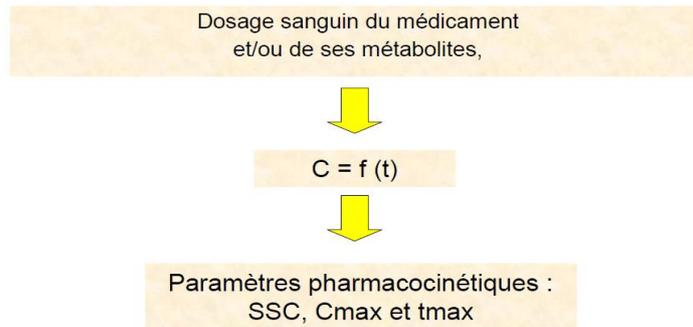
Notion de biodisponibilité-Boéquivalence

Définition de la biodisponibilité (Bd) :

La biodisponibilité, paramètre pharmaceutique, caractéristique d'une forme pharmaceutique, correspond : **quantité et vitesse.**

1) La **biodisponibilité** est la **quantité de principe actif** libéré à partir de la forme pharmaceutique qui est réellement absorbé et qui se trouve dans la circulation générale (SSC), elle peut être quantifiée par la surface sous la courbe (SSC), qui représente l'exposition de l'organisme au médicament. La SSC peut être obtenue : Par résolution d'équation : SSC de 0 à l'infini.

2) Et à la **vitesse à laquelle** se déroulent ces phénomènes (C_{max}- T_{max}).



Remarque

- 1) la biodisponibilité est de 100% après administration par voie intraveineuse.
- 2) Pour les autres voies d'administration, la biodisponibilité est en fonction de la quantité résorbée et de la quantité éliminée par les effets de premier passage, notamment hépatique.

Définition de la bioéquivalence

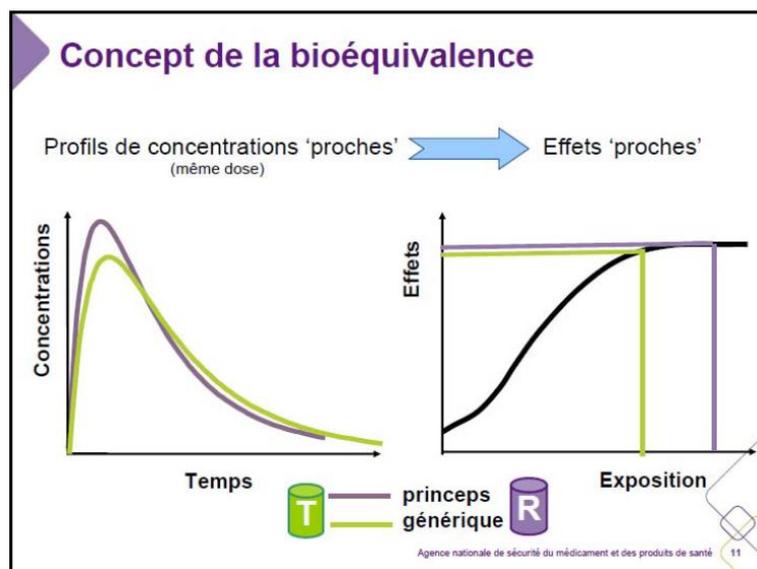
La Bioéquivalence est l'absence d'une différence significative de la biodisponibilité d'un principe actif à partir d'une forme pharmaceutique équivalente, administrée à la même dose dans des conditions similaires au cours d'une étude appropriée.

La bioéquivalence est évaluée habituellement à partir des concentrations du médicament, de ses métabolites, ou des deux, mesurées dans le plasma, le sang ou le sérum.

Dans certains cas, l'excrétion urinaire du médicament, de ses métabolites, ou des deux peut être utilisée. Si impossibilité de réalisation d'une étude de Bd fondée sur une méthodologie adéquate :

- ✓ Recours aux études de pharmacodynamie.
- ✓ Certains cas, l'équivalence thérapeutique établie au moyen d'études cliniques.

Ainsi pour les médicaments génériques, il faut démontrer que la biodisponibilité du médicament générique est équivalente à celle du médicament de référence. On parle alors de bioéquivalence. Si la bioéquivalence par rapport au médicament de référence est démontrée alors l'exposition à la substance active sera identique entre le médicament générique et le médicament de référence. Si l'exposition est équivalente alors l'efficacité du médicament générique (l'effet pharmacodynamique) sera identique à celle du médicament de référence (Figure).



Comment sont réalisés les essais de biodisponibilité / bioéquivalence ?

Les protocoles d'un essai de bioéquivalence et l'interprétation de ses résultats sont décrits dans une ligne directrice de l'Agence européenne des médicaments (EMA). Les essais de bioéquivalence sont réalisés généralement chez des volontaires sains (en général, 12 à 36 sujets), issus d'un groupe homogène (âge, sexe, corpulence, tabagisme, alcool, ...) à qui l'on administre une dose unique de médicament générique et de médicament de référence dans des conditions standardisées (par exemple, le plus souvent à jeun). La plupart du temps, chaque sujet va recevoir successivement le médicament générique et le médicament de référence (dans un ordre défini de manière aléatoire) en respectant un temps de latence entre les deux prises.

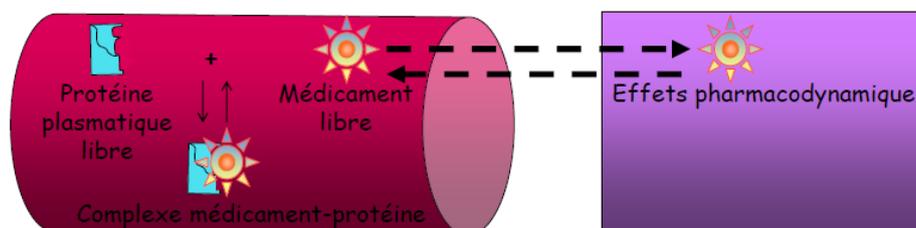
Ainsi chaque patient sera son propre témoin. On parle alors d'essai croisé (*cross-over*). Après l'administration du médicament, plusieurs prélèvements sanguins sont effectués avec une fréquence et une durée définies afin de déterminer la concentration plasmatique en substance active au cours du temps.

Les échantillons plasmatiques sont analysés suivant des méthodes analytiques validées. A partir de ces résultats de dosage plasmatique, des paramètres pharmacocinétiques sont déterminés pour comparer les biodisponibilités du médicament générique et du médicament de référence. Il s'agit de :

- ✓ La concentration maximale dans le plasma en principe actif atteinte (notée **C_{max}**) après administration orale, au temps T_{max}, (temps de la **C_{max}**).
- ✓ La surface sous la courbe des concentrations plasmatiques en principe actif au cours du temps. SSC, qui reflète la dose totale qui a atteint la circulation Générale.

II-La distribution des médicaments dans l'organisme

La distribution c'est l'étape correspondant à la diffusion du médicament dans l'organisme au niveau plasmatique et tissulaire.



La Distribution et La fixation protéique

Dans le plasma, le médicament se trouve sous deux formes :

-forme liée aux protéines plasmatiques (l'albumine) : cette fraction circulante est inactive pharmacologiquement et non diffusible vers les tissus. Elle constitue une réserve de principe actif qui est progressivement libérée (fixation réversible).

-forme libre, active et diffusible, pouvant exercer son action pharmacologique. Dans le sang, ces deux formes sont en équilibre et la liaison est réversible.

La liaison médicament-protéine plasmatique dépend de la nature du médicament.

| | Type 1 | Type 2 |
|--|--------------|----------------------------------|
| Nature du médicament | Acide faible | Base faible/substance non ionisé |
| Protéine fixatrice | Albumine | glycoprotéine acide |
| Affinité | Forte | Faible |
| Nombre de sites de fixation | Petit | Grand |
| Possibilité de saturation et d'interaction | Possible | Improbable |

Nature de liaison

Tous les médicaments se fixent aux protéines plasmatiques, d'une manière réversible, par les liaisons suivantes :

- ✓ Covalente.
- ✓ Ionique.
- ✓ Hydrogène.
- ✓ Hydrophobe.
- ✓ De Van Der Waals.

Classification

Selon le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques, on distingue trois catégories de médicaments :

- ✓ Médicaments fortement fixés [% de liaison >75%]
- ✓ Médicaments moyennement fixés [% de liaison entre 45-75%]
- ✓ Médicaments faiblement fixés [% de liaison < 45%]
- ✓

Notion de volume de distribution

Volume apparent de distribution (V_d): volume apparent (c'est-à-dire théorique, fictif...) dans lequel semble se répartir la totalité de la quantité du médicament, pour que sa concentration soit celle qui est mesurée dans le sang. C'est la quantité des médicaments administré (**D**), divisée par la concentration plasmatique.

$$V_d = \frac{\text{quantité administrée}}{C_0}$$

Cette méthode pourrait être faussée à cause de l'imprécision régnant sur l'estimation de cette concentration à l'origine, du fait des phénomènes de distribution qui rendent hasardeuse toute extrapolations. Il serait préférable d'utiliser la relation qui existe entre la clairance et la constante d'élimination.

$$V = \frac{Cl}{K_e} = \frac{D}{SSC \times K_e}$$

Cl: Clairance du médicament
K_e: Constante d'élimination

Clairance : volume sanguin totalement débarrassé d'une substance par unité de temps (débit en mL/min)

Facteurs influençant : fixation protéique, caractéristiques physico-chimiques du médicament, vascularisation des organes, affinité particulière des tissus, âge, obésité...

La diffusion tissulaire des médicaments

- ✓ La forme libre diffuse vers les différents tissus de l'organisme qui passe du compartiment central vers le compartiment tissulaire après avoir traversé les membranes tissulaires par les mêmes mécanismes décrits pour l'absorption..
- ✓ La **diffusion** dépend de l'importance de la **vascularisation** du tissu considéré. Les médicaments atteindront facilement les tissus richement vascularisés (*cœur, foie, reins,*) alors que d'autres, qui le sont beaucoup moins (*os, dents,....*) seront difficilement atteints par les médicaments.

Remarque : La diffusion dans le SNC (système nerveux centrale) est difficile à cause de la barrière hémato encéphalique et elle est réservée aux médicaments extrêmement lipophiles sous forme de solution injectable principalement.

III- Métabolisme (biotransformation) du médicament dans l'organisme

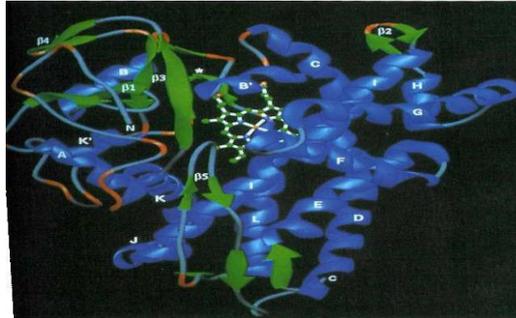
Le **métabolisme** correspond à la transformation enzymatique, essentiellement hépatique du médicament en métabolite (le plus souvent inactif) plus hydrosoluble, donc plus facile à éliminer au niveau rénal ou biliaire (au niveau des Cytochromes P450).

But = rendre hydrosoluble les molécules afin de favoriser leur élimination +++

Les Cytochromes P450 : Famille d'enzymes pouvant agir sur différents substrats ou agissant sur les mêmes mais avec des affinités et des vitesses différentes. Localisées majoritairement au niveau hépatique, mais aussi au niveau intestinal.

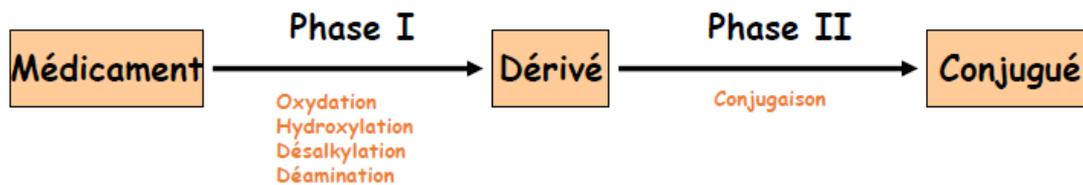
Exemples : Nombreux isoformes : isolés dans les microsomes hépatiques : **CYP1A2, CYP2A6, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4.**

– Ils réalisent 90 % des réactions d'oxydo-réduction hépatique dont 60% par le **CYP 3A4.**



Cytochrome P450

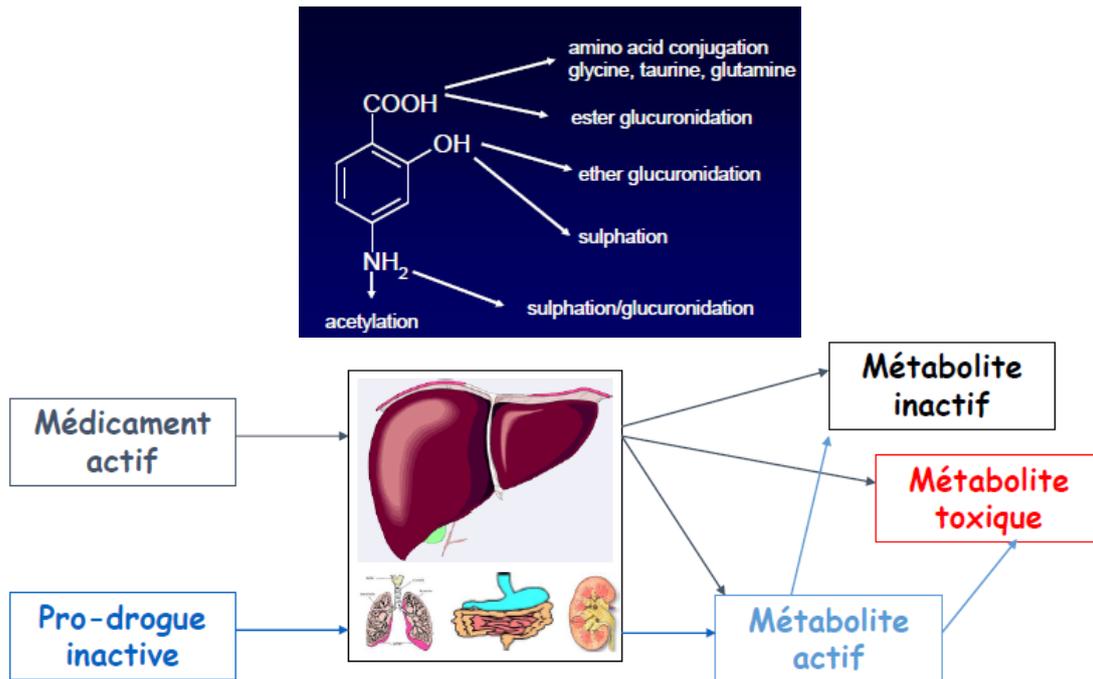
L'altération métabolique des médicaments implique deux types de réactions biochimiques qui se déroulent de manière séquentielle:



- ✓ **Réactions de phase I «conversion métabolique»** : Il s'agit de réactions de dégradation qui modifie la structure primaire du médicament on donnant naissance à des métabolites inactifs, actifs ou toxiques. Ce sont souvent des oxydations, des réductions ou des hydrolyses et leurs produits sont fréquemment plus réactifs et parfois plus toxiques que les médicaments d'origine.

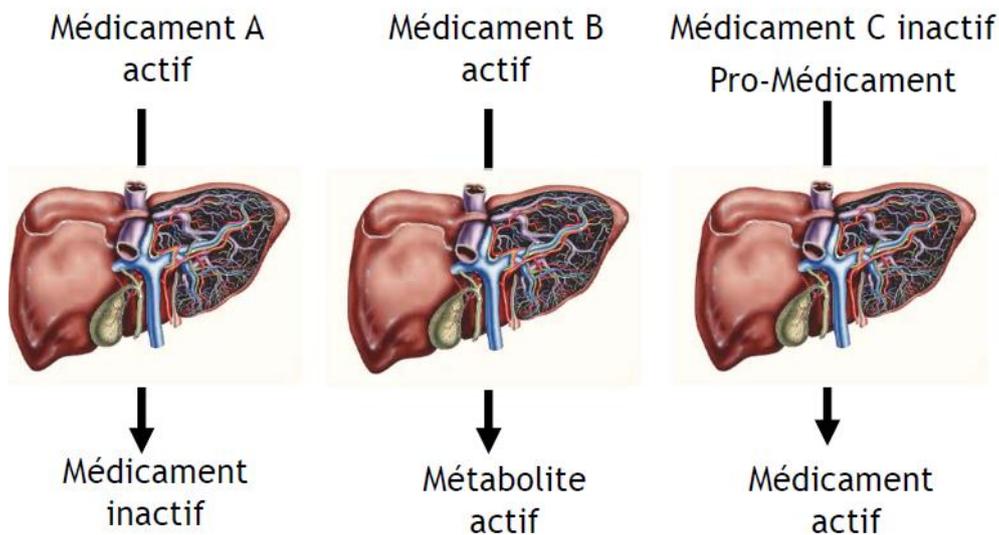


- ✓ **Réactions de phase II «conjugaison»** : Il s'agit de réactions de conjugaison avec des acides organiques qui aboutissent à des métabolites inactifs et hydrosolubles dont l'élimination rénale est facile.



Remarque: Les métabolites, en général, qui ne présentent plus de propriétés pharmacologiques ; on parle de métabolites inactifs. Par contre, pour certains médicaments dits bioprécurseurs (pro-drug), le métabolisme aboutit à un métabolite actif dont l'activité est similaire, voire même supérieure à celle du produit administré.

Les différents métabolismes



Facteurs pouvant modifier le métabolisme :

Facteurs exogènes (ne dépend pas de l'organisme) :

- ✓ Alimentation :

Médicaments associés : Certains médicaments dits <inducteurs enzymatiques> peuvent accélérer le métabolisme hépatique d'autres médicaments associés (le phénobarbital, antiépileptique) (agoniste).

A l'inverse d'autres médicaments dits <inhibiteurs enzymatiques > sont responsables d'une diminution du métabolisme hépatique des médicaments associés (cimétidine, antiulcéreux). (antagoniste).

Facteurs physiopathologiques

Selon la pharmacocinétique du médicament,

✓ **Insuffisance rénale**

Diminuer la dose - Augmenter l'intervalle d'administration de la même dose.

✓ **Insuffisance hépatique**

Difficile à appréhender: perturbations de la synthèse des protéines, de l'excrétion biliaire

✓ **Grossesse**

Elimination

L'élimination (ou excrétion) des médicaments et de leurs métabolites est assurée par diverses voies dont la plus importante est la voie urinaire, les autres voie étant la voie biliaire, voie intestinale et la voie pulmonaire.....

Les principales voies d'élimination des médicaments sont :

✓ **Excrétion urinaire avec mécanismes de filtration glomérulaire, deréabsorption et sécrétions tubulaires.**

- **Filtration glomérulaire :**

Le glomérule se présente comme un filtre, laissant passer les composés de PM < 68 Kd, ce qui est le cas de tous les médicaments à l'exception des médicaments liés aux protéines plasmatiques (forme liés).

Remarque :

Seule la fraction libre des médicaments hydrosolubles diffuse à travers le glomérule.

- **La sécrétion tubulaire active :**

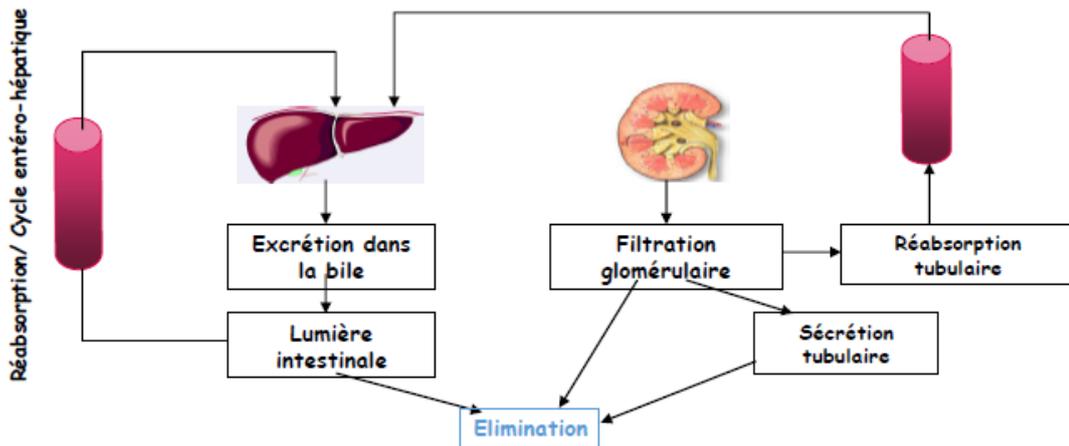
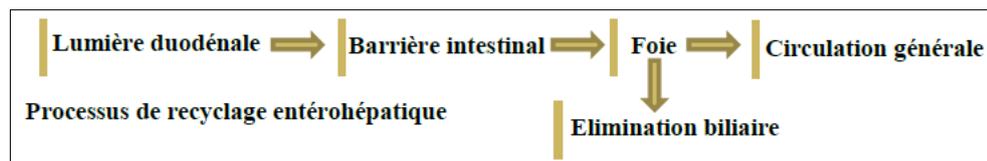
Il s'agit d'un processus situé au niveau du tube contourné proximal, consomme de l'énergie et permettant le passage de médicament sous forme ionisée (acides et bases organiques faibles).

- **La réabsorption tubulaire :**

Les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbés dans la circulation générale par diffusion passive pour la fraction non ionique ou liposoluble au niveau du tube distale, ou par transport actif au niveau du tube proximal.

- ✓ **Excrétion biliaire : Elimination par la bile dans le duodénum où une nouvelle résorption est possible (cycle entérohépatique).** Le médicament excrété dans la bile arrive dans l'intestin et peut à nouveau être absorbé, repasse dans le sang et revient au foie, la voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire (certains médicaments cependant ont une élimination biliaire prédominante).

Cycle entérohépatique : Les médicaments excrétés dans la bile, peuvent y être à nouveau résorbés au niveau intestinal, soit directement, soit après hydrolyse.



- ✓ **Élimination intestinale : Molécules non éliminables par le rein (grosses molécules, molécules non hydrosolubles, etc.) - Élimination intestinale avec possibilité de cycle entéro-hépatique.**

Facteurs pouvant modifier l'élimination

Les facteurs pouvant modifier l'élimination (les mêmes comme pour la biotransformation) :

- Facteurs physiopathologiques : .
- Facteurs exogènes :
- En plus: modification du pH urinaire ; Médicaments associés.

La toxicité des médicaments

La toxicité des médicaments, c'est l'ensemble des manifestations toxiques indésirables consécutives à l'administration d'un médicament. Il existe deux types de toxicité :

- ✓ **La toxicité aiguë** : Elle se manifeste rapidement voire immédiatement après une prise unique ou à court terme après plusieurs prises rapprochées.
- **Exemple** : Surdosage médicamenteux (par erreur de posologie ou tentative de suicide)
-
- ✓ **La toxicité chronique** : elle se manifeste à retardement après administration répétée et prolongée d'un médicament.
- **Exemple** : Irritation ou ulcération digestive après administration répétée d'anti-inflammatoires.

Remarque : La dose qui fait le poison : Tous les médicaments sont des toxines potentiels et c'est la dose qui fait le poison, il est vrai qu'un simple surdosage peut transformer un effet thérapeutique bénéfique en effet toxique.

Conclusion: La pharmacocinétique à quoi ça sert en pratique?

- Déterminer la posologie et le rythme d'administration
- Éviter les interactions potentielles avec les médicaments éventuellement associés
- Choisir le médicament en fonction :
 - Des traitements associés.
 - De la rapidité d'action souhaitée (demi-vie..).
 - Du rythme d'administration souhaité (observance).
 - Du patient (âge, pathologies...).