

La pharmacocinétique

Extrait de : CLOUTIER, Bibiane et Nicole MÉNARD, Pharma-Fiches, 4^e édition, Montréal, Gaëtan Morin, 2005, p. 26-27.

1.5 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique est l'étude du devenir des médicaments dans l'organisme ; elle comprend quatre phases, soit l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments.

Absorption

L'absorption est le passage du principe actif du médicament dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration. Elle est influencée par plusieurs facteurs dont les principaux sont la voie d'administration, la forme pharmaceutique, la nature du médicament, ses propriétés de dissolution et l'état du site d'absorption.

Les facteurs qui influencent l'absorption influencent également et directement la **biodisponibilité** du médicament. Ce terme désigne la fraction de la dose du médicament qui atteint le site d'action ou un liquide biologique à partir duquel le médicament a accès à son site d'action et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Elle dépend directement de la voie d'administration et de la forme du médicament. C'est lorsque le médicament est administré par la voie orale que la biodisponibilité varie le plus. En plus des différences résultant de la forme sous laquelle il est présenté – qui varie de liquide à comprimé à libération lente –, le principe actif doit subir l'effet de « premier passage » hépatique avant d'atteindre la circulation centrale. De plus, pour certains médicaments administrés par la bouche, la présence ou l'absence de nourriture peut faire varier la biodisponibilité de façon importante.

Distribution

La distribution est la répartition du principe actif du médicament depuis son entrée dans la circulation générale jusqu'à son arrivée au site d'activité. Le principe actif se présente sous deux formes dans le plasma : **une forme libre** active, qui permet au

principe actif de diffuser librement et de rejoindre l'organe cible où il exercera son action ; une **forme liée** aux protéines plasmatiques, sous laquelle le principe actif est incapable de se diffuser, donc d'atteindre son site d'action. Les médicaments acides se lient principalement à l'albumine, et les médicaments basiques, à l'acide alphaglycoprotéique.

La vitesse de distribution varie à la fois suivant le taux de fixation protéique et la facilité de diffusion tissulaire.

Le taux de **fixation protéique** dépend de la concentration du médicament, de son affinité pour les sites de liaisons sur les protéines plasmatiques et du nombre total de sites de liaison. Sa liaison avec les protéines plasmatiques constitue une réserve qui est progressivement utilisée au fur et à mesure que des fractions libres du médicament quittent la circulation générale pour être éliminées.

La **diffusion tissulaire** désigne la progression du médicament du sang vers les tissus, c'est-à-dire vers son point d'activité ; elle se fait plus aisément, donc plus rapidement, dans les tissus bien vascularisés comme le cœur ou le foie.

Métabolisme

Le métabolisme comprend les biotransformations – ou modifications chimiques – que subit une substance médicamenteuse dans l'organisme. Le résultat de ces biotransformations est généralement la réduction de la substance en une forme inerte, appelée **métabolite inactif**, plus facilement éliminable. Les substances médicamenteuses ne sont cependant pas toutes inactivées par le métabolisme ; certains médicaments dits **précurseurs** ne deviennent actifs qu'après leur biotransformation, d'autres sont biotransformés en un ou plusieurs **métabolites actifs**.

La plupart des réactions métaboliques sont enzymatiques et se produisent dans le foie, organe très vascularisé et riche en enzymes. D'autres organes comme les poumons, le tube digestif et les reins y contribuent également, mais de façon beaucoup moins importante.

Élimination

L'élimination consiste en l'excrétion de la substance médicamenteuse hors de

l'organisme. Elle est assurée par divers organes : le rein – le plus important –, le foie et les poumons. Une portion de certains médicaments peut se retrouver dans la salive, la sueur ou le lait maternel.

L'élimination rénale est le résultat de phénomènes complexes se produisant dans le néphron, unité fonctionnelle du rein. La vitesse de l'excrétion est déterminée par la vitesse de la filtration glomérulaire, et celles de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires. Les médicaments liposolubles, comme les vitamines A, D, E et K, s'éliminent généralement plus lentement que les hydrosolubles. Certains médicaments sont excrétés en presque totalité sous forme inchangée ; la fonction rénale doit alors être intacte pour les éliminer sans risque d'effets toxiques.

La **demi-vie** ($T_{1/2}$) d'élimination représente le temps que met une substance médicamenteuse à diminuer de moitié sa concentration plasmatique, qu'elle soit initiale ou restante. Pour bien saisir ce concept, prenons l'exemple de l'acétaminophène, dont la demi-vie est de 3 heures. Si la concentration initiale d'acétaminophène est de 300 mg, la demi-vie sera de 150 mg après 3 heures (1^{re} demivie), de 75 mg après 6 heures (2^e demi-vie), de 37,5 mg après 9 heures (3^e demi-vie), de 18,8 mg après 12 heures (4^e demi-vie), etc.

La demi-vie est un paramètre pharmacocinétique important pour déterminer la fréquence d'administration d'un médicament. Elle n'est cependant pas une valeur absolue ; comme elle est directement liée aux processus de biotransformation et d'élimination des médicaments, tout facteur qui influence ces processus (ex. : âge et état de santé) fait également varier la demi-vie.

Afin de maintenir un plateau d'équilibre, il faut administrer régulièrement au patient des doses fixes. Après une dose initiale d'attaque, on répète chaque dose au moment où la dose précédente atteint sa demi-vie, de façon à maintenir une concentration thérapeutique presque constante du médicament.

Le patient et l'infirmière doivent respecter les doses prescrites et les intervalles posologiques. En connaissant les intervalles d'action médicamenteuse qui suivent, on peut prévoir les effets du médicament.

1. Début d'action : période qui s'écoule entre l'administration du médicament et l'apparition de l'effet thérapeutique.

2. Pic d'action : temps que prend le médicament pour atteindre sa concentration sérique maximale (le pic est habituellement atteint avant l'absorption des dernières fractions)

3. Durée d'action : intervalle de temps pendant lequel le médicament est présent en concentration suffisante pour produire un effet thérapeutique.

4. Plateau d'équilibre: concentration sérique d'un médicament atteinte et maintenue après l'administration de doses fixes successives.

1.6 Action des médicaments

La plupart des médicaments peuvent être regroupés sous une ou plusieurs des catégories suivantes, selon l'activité qu'ils exercent dans l'organisme.

Agents de remplacement

Ces médicaments sont des **substituts** d'éléments indispensables à la croissance normale ou au bon fonctionnement de l'organisme, et dont l'apport exogène ou la production endogène sont insuffisants. Ils sont utilisés afin de prévenir ou de corriger une maladie dite carencielle (ex. : l'insuline, les extraits thyroïdiens et les vitamines).

Agents mécaniques ou locaux

Ces médicaments ne sont pas – ou sont très peu – absorbés et ils agissent par leur seul contact (ex. : l'huile minérale en prise orale ou en administration rectale favorise l'élimination par ramollissement des selles ; l'acide 5-aminosalicylique réduit l'inflammation dans la colite ulcéreuse, par contact avec la muqueuse ; les stéroïdes en application cutanée, nasale, ophtalmique ou en inhalation agissent localement).

Modificateurs du fonctionnement cellulaire

La composition chimique de ces médicaments est similaire ou apparentée à celle d'éléments naturellement présents et sur lesquels reposent des fonctionnements cellulaires spécifiques dans l'organisme. Ils peuvent être classés selon deux grands ordres.

- Les médicaments qui stimulent ou renforcent la fonction cellulaire : les médicaments dits « mimétiques » (mimer) ou « agonistes » (semblables). Les agonistes adrénergiques sont sympathomimétiques (ex. : éphédrine et

salbutamol). Les agonistes cholinergiques sont parasymphomimétiques (ex. : béthanéchol et édrophonium). On les désigne souvent en faisant référence au type de récepteur qu'ils activent (ex. : alpha-agoniste).

- Les médicaments qui ralentissent ou inhibent la fonction cellulaire: les médicaments dits « antagonistes ». Leur désignation se termine généralement par le suffixe « lytique » (ex. : anxiolytique et spasmolytique). Les anti-adrénergiques, ou antagonistes adrénergiques, sont dits « sympatholytiques » (ex. : propranolol et timolol) et les anticholinergiques, ou antagonistes cholinergiques, sont dits « parasympholytiques » (ex. : atropine et dicyclomine). On les désigne souvent en faisant référence au type de récepteur qu'ils antagonisent (ex. : bêta-bloquant).

Agents de défense de l'organisme

On doit avoir recours à la médication lorsque les divers systèmes de défense naturelle de l'organisme sont mis en échec et s'avèrent impuissants à résister à son envahissement par certains agents exogènes ou endogènes. Les agents exogènes sont des micro-organismes ou des parasites, alors que les agents endogènes sont les cellules cancéreuses dont la prolifération anarchique et massive constitue une menace à la survie de l'individu, menace plus insidieuse et plus grave que celle des microorganismes. Les anti-infectieux et les antinéoplasiques sont spécifiquement conçus pour attaquer directement la cellule à combattre.

En ce qui concerne les **micro-organismes**, l'ennemi est mieux ciblé. Le médicament, même s'il peut détruire d'autres micro-organismes non impliqués dans l'infection, ne s'attaque pas aux cellules de l'organisme. La lutte contre les **formations cancéreuses** est plus complexe, car le spectre d'action des substances – hautement toxiques – utilisées peut difficilement être limité aux seules cellules visées. L'efficacité de ces médicaments tient au fait qu'ils attaquent les cellules en voie de reproduction. Les cellules à prolifération rapide, dont les cellules cancéreuses et de nombreuses autres cellules saines comme celles des muqueuses et certains éléments figurés du sang, peuvent être très touchées. Heureusement, la perte des cellules saines est réversible.