

L'absorption des médicaments

I. Introduction :

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

1) La phase biopharmaceutique : comporte les étapes de la mise à disposition des principes actifs des médicament dans l'organisme . Pour une formulation destinée à la voie orale, elle se compose de deux phases successives : libération et dissolution.

◆ Libération : elle diffère selon le type de formulation : pour un comprimé, elle se fait généralement par désintégration de la forme solide, suivie d'une désagrégation en particules de petite taille, pour faciliter la dissolution.. Pour une forme gélule, cette étape se résume à l'ouverture de la gélule. Dans le cas d'une forme suspension ou solution, cette étape n'existe pas.

◆ Dissolution : Pour traverser les membranes biologiques ou pour être absorbé, le principe actif doit être dispersé à l'état moléculaire, en milieu aqueux, au site d'absorption.

2) La phase pharmacocinétique : c'est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Elle comprend donc l'étude de l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'élimination des médicaments (concept **ADME**). Elle permet de relier les doses de médicaments administrées aux concentrations sanguines observées et de décrire leur évolution en fonction du temps.

3) La phase pharmacodynamique : c'est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leurs mécanismes d'action.

II. Définition de l'absorption :

L'absorption ou la résorption est un phénomène qui correspond au passage du principe actif dans la circulation générale à partir de son lieu d'administration.

L'étape de résorption n'existe pas lorsque les médicaments sont introduits directement dans la circulation par voie intra veineuse.

III. Les propriétés physico-chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments :

1. L'état d'ionisation :

Les principes actifs des médicaments présentent en général, soit 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 seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du PH du milieu où ils se trouvent , et de leur Pka , selon l'équation d'Henderson-Hasselbalch :

◆ Pour les acides faibles :

$$PH = PKa + \log \frac{[forme ionisée]}{[forme non ionisée]}$$

◆ Pour les bases faibles :

$$PH = PKa + \log \frac{[forme non ionisée]}{[forme ionisée]}$$

2. La liposolubilité :

Le **coefficient de partage Ks** renseigne sur la liposolubilité qui est portée par la fraction non ionisée de la molécule du médicament.

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

Plus le Ks est élevé, plus le médicament est liposoluble.

Plus le Ks est élevé, plus le PA passe une membrane lipidique

Exemple :

Principes actifs	Ks	% d'absorption
Phenobarbital	4.8	20
Pentobarbital	28	30
Secobarbital	51	40

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.

Exemple : l'huile de paraffine (laxatif) totalement insoluble dans l'eau n'est pas absorbé au niveau digestif.

4. Masse molaire :

La vitesse de transfert d'un médicament est inversement proportionnelle à sa masse molaire.

Donc :

Les principes actifs dissous non ionisé et suffisamment liposoluble traversent les membranes biologiques du site d'absorption

IV. Mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments :

Le principe actif doit quitter son site d'administration et atteindre sa cible (organe, tissus) en franchissant des membranes. La présence de deux couches lipidiques dans ces membranes leur confère une structure semi-fluide. La membrane est constituée de molécules lipidiques et de protéines (« transporteurs ») qui s'insèrent dans la membrane. Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes :

a) La Diffusion passive:

- ◆ Elle représente le mécanisme le plus important. Elle concerne les molécules liposolubles non ionisée capables de se dissoudre dans les constituants membranaires.
- ◆ Les propriétés physico-chimiques du médicament conditionnent la diffusion passive.

➤ Processus suivant la **loi de Fick** :

$V = \frac{D \times S \times K_s \times (C_1 - C_2)}{a}$	<p>D: coefficient de diffusion du médicament dans la membrane S: la surface membranaire Ks: coefficient de partage a: l'épaisseur de la membrane</p>
--	--

- Le transfert des molécules se fait dans le sens du gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane (la vitesse est proportionnelle au gradient).
- La vitesse de diffusion dépend du coefficient de partage lipide/eau, de la surface membranaire, de l'épaisseur de la membrane et du coefficient de diffusion du médicament dans la membrane.
- C'est un phénomène qui ne nécessite pas de l'énergie et de transporteurs.
- Non spécifique, non saturable et sans compétition entre molécules.

b) La diffusion facilitée :

- C'est un mécanisme qui met en jeu **un transporteur**, **facilite** la diffusion, mais ne met pas en jeu d'énergie.
- Le transport va toujours se faire dans le sens du gradient de concentration comme la diffusion passive **Mais** vitesse > (non proportionnelle au gradient).
- C'est un phénomène spécifique et saturable .
- Compétition possible entre 2 substrats pour le même transporteur.

c) Le transport actif:

- Contre un gradient de concentration.
- Nécessite de l'énergie (ATP) et des transporteurs.
- Saturable, Spécifique .
- Compétition possible entre 2 substrats pour le même transporteur.

d) La filtration :

- Concerne les molécules hydrosolubles et de petite taille (< 150 D)
- Selon le flux d'eau à travers des pores protéiques dans la membrane.
- Le passage se fait en fonction du gradient de pression hydrostatique ou osmotique.
- Absence de phénomène de saturation, de compétition et de spécificité.


e) La pinocytose : (rare pour les médicaments)


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

V. Étude de l'absorption des médicaments par voie orale :

1) Lieu d'absorption :

Les médicaments avalés vont être absorbés tout au long du tube digestif. Il existe une variabilité d'absorption selon les différents segments.

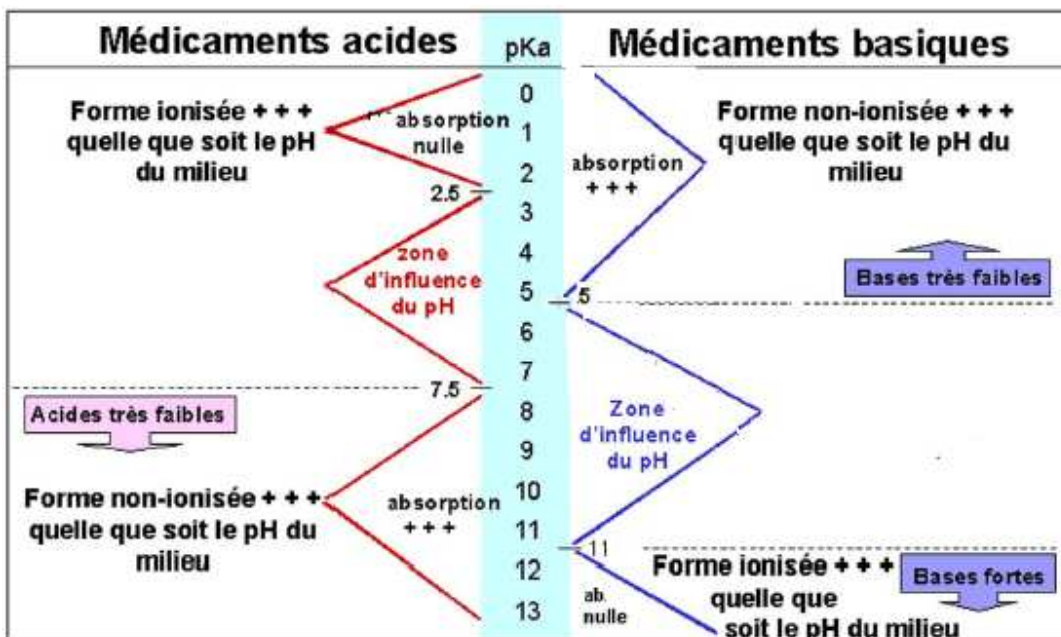
Segment	Caractéristiques physiologique	Conséquences sur l'absorption
Oesophage	<ul style="list-style-type: none"> - Temps de passage trop rapide - Épithélium imperméable 	Absorption Nulle
Estomac	<ul style="list-style-type: none"> - Épithélium épais - Faible surface d'absorption (1m²) - La membrane est dépourvue de pores aqueux - Vascularisation limitée - Débit sanguin faible 0.2l/mn - Temps de contact faible (vidange gastrique rapide) - PH acide (1 - 3) selon l'état de vacuité  	<p>L'absorption gastrique des médicaments est modeste</p> <p>Les acides faibles seront mieux absorbés (fraction non ionisée élevée)</p>

L'intestin grêle	<ul style="list-style-type: none">- Épaisseur épithéliale faible- La surface est très importante par la présence de villosités et microvillosités (200 m²)- Vascularisation importante- Débit sanguin élevé 1 l/mn- La membrane lipidique est pourvue de pores aqueux qui diffusent les molécules hydrophiles- Temps de contact variable : <table><tr><th>Structure</th><th>Duodénum</th><th>Jéjunum</th><th>Iléon</th></tr><tr><th>Temps de contact</th><td>10 à 20 minutes</td><td>2 heures</td><td>3 à 6 heures</td></tr></table> <p>- PH basique (6 - 8) </p>	Structure	Duodénum	Jéjunum	Iléon	Temps de contact	10 à 20 minutes	2 heures	3 à 6 heures	<p>l'absorption intestinale des médicaments est très favorable.</p> <p>Absorption prépondérante au niveau de l'iléon.</p> <p>Les bases faibles seront mieux absorbées (fraction non ionisée élevée).</p>
Structure	Duodénum	Jéjunum	Iléon							
Temps de contact	10 à 20 minutes	2 heures	3 à 6 heures							
Colon	<ul style="list-style-type: none">- Faible surface d'absorption	<p>L'absorption intéresse essentiellement les composés à dissolution lente et les formes galéniques à délitement progressif</p>								

2) Diffusion des médicaments par effet pH :

Seule la fraction non ionisée et liposoluble traverse la barrière digestive, de nature lipido-proteique (par diffusion passive), vers le sang (de pH =7,4).

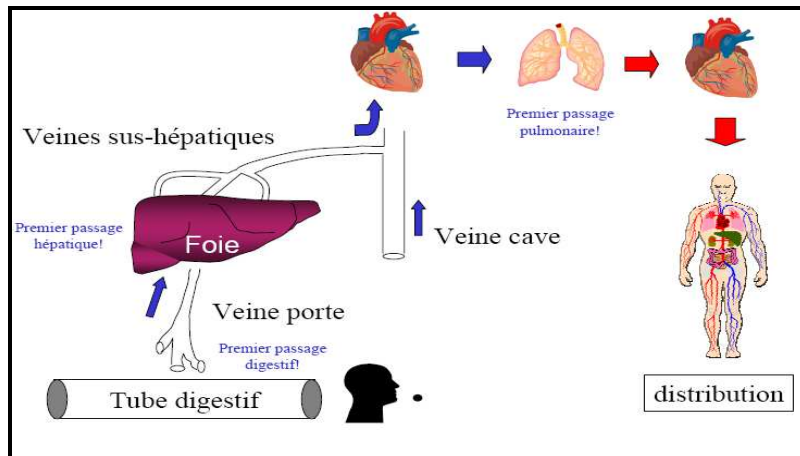
Le pH varie entre 1 et 8 dans le tube digestif, en fonction de cette valeur du pH, le rapport des formes ionisée et non ionisée dépend du pKa du composé.



Remarque :

Avant son absorption une certaine quantité du principe actif peut être métabolisée ou transformé sous l'effet de certaines 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 circulation sanguine via la **veine porte** qui se dirige vers le foie. A ce niveau, une fraction peut être métaboliser. Ce phénomène appelé « **Effet du premier passage hépatique** » peut réduire considérablement la quantité de ces principes actifs avant d'arriver à la circulation sanguine.



2) Les facteurs modifiants l'absorption des médicaments :

2.1 Les propriétés physico-chimiques des médicaments :

- Le PKa et degré d'ionisation des principes actifs.
- Liposolubilité.
- Dissolution (étape limitante) : la vitesse de dissolution influence l'absorption.
- Stabilité en milieu acide.
- Forme galénique (Ex: Formes liquides; la résorption est plus rapide car le principe actif est déjà dissout).

2.2 Facteurs physiologiques :

a. Les constituants physiologiques de la digestion :

Les sécrétions digestives (PH stomacal acide ; la flore intestinale...) peuvent entraîner des modifications physico-chimiques des molécules médicamenteuses.

b. L'alimentation :

Il est difficile de prévoir l'influence de l'alimentation sur la résorption digestive des médicaments. En effet, la prise d'un repas entraîne les modifications physiologiques suivantes : augmentation du débit sanguin, diminution de la vidange gastrique, stimulation de la sécrétion biliaire.

Quelques exemples :

- Un repas riche en graisse favorise l'absorption des substances lipophiles.
- Boissons chaudes ↑ l'absorption car ↑ vitesse de dissolution et vasodilatation (= meilleur drainage du compartiment gastrique vers le compartiment sanguin).
- Laitages: grâce à leur forte teneur en Calcium, peuvent donner des complexes insolubles peu résorbables avec certains médicaments (ex : les tétracyclines. Fer...).

c. 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

d. 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 sanguin local de la substance résorbée.

2.3 Les interactions médicamenteuses en phases pharmacocinétiques :

C'est la conséquence des modifications apportées par l'un des médicaments associés sur les facteurs influençant la résorption digestive des médicaments.

2.4 Les états pathologiques :

États pathologiques	Caractéristiques	Conséquences sur l'absorption
Ulcère gastrique Vomissements	Diminution de la vidange gastrique	Diminution
Achlorhydrie	Augmentation du PH gastrique	Augmentation
Diarrhée	Diminution du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale	Diminution
Constipation	Augmentation du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale	Augmentation
Maladie de Crohn	Dégénérescence des villosités intestinales	
Choc et insuffisance cardiaque	réduction du débit sanguin	Diminution