

**Objectifs**

- Savoir définir et expliquer les différentes phases du devenir du médicament dans l'organisme.
- Savoir définir les principaux mécanismes de passages transmembranaires des médicaments.
- Etre capable de citer et expliquer les facteurs influençant le passage transmembranaire des médicaments
- Etre capable à partir des caractéristiques physicochimiques d'un principe actif d'expliquer sa capacité à franchir les membranes plasmiques.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte) :

- coefficient de partage, log du coefficient de partage(= log P)
- compartiments
- diffusion facilitée
- diffusion passive
- état d'ionisation
- filtration glomérulaire
- lipophilie
- loi de Fick
- pharmacocinétique
- pKa
- transport actif

**Plan**

---

**1. Devenir du médicament dans l'organisme**

**2. Mécanismes de passage transmembranaire des médicaments**

2.1. Diffusion passive

2.2. Diffusion facilitée

2.3. Filtration

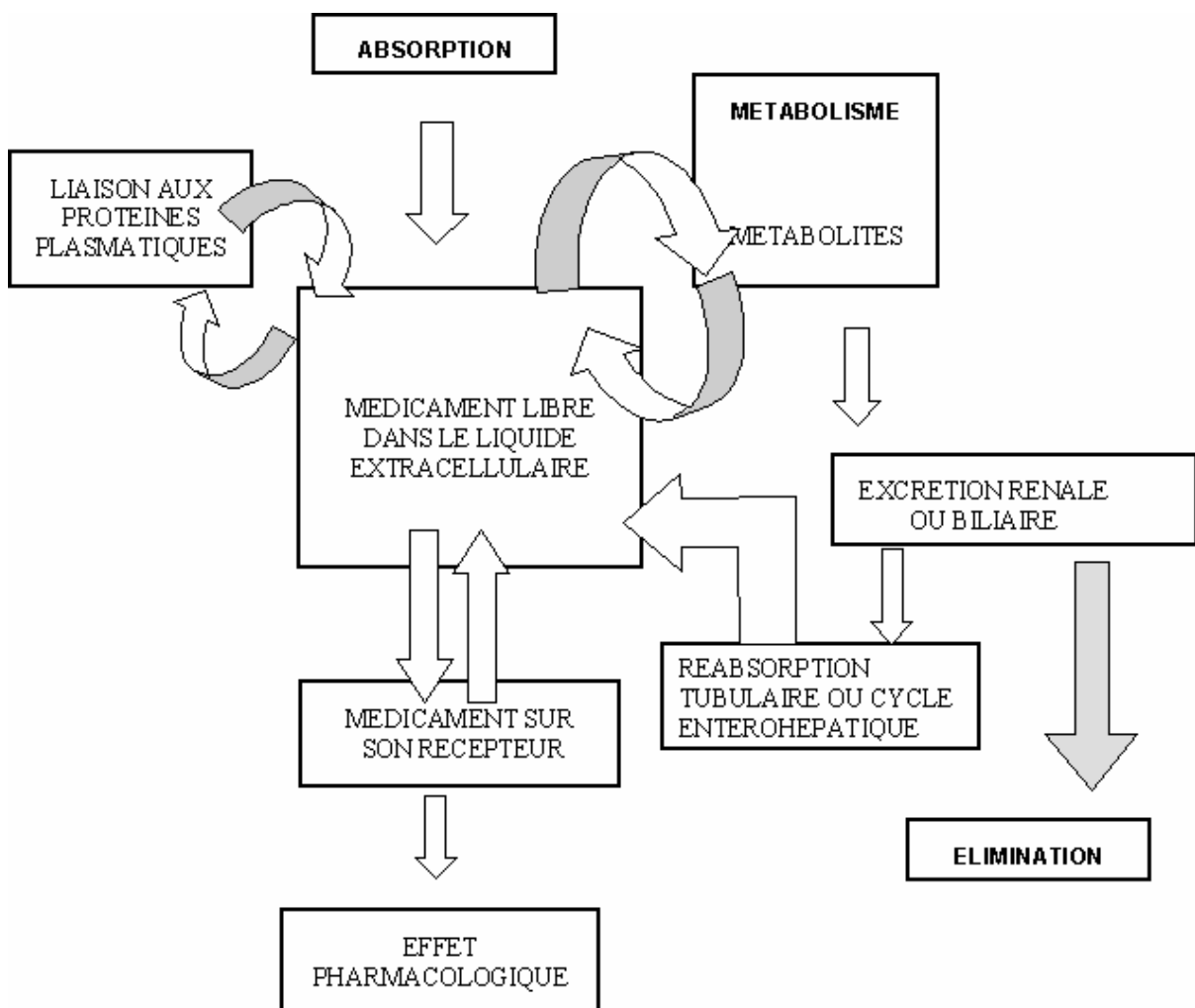
2.4. Transport actif

---

# 1. Devenir du médicament dans l'organisme

*La pharmacocinétique* : a pour but d'étudier le devenir du médicament dans l'organisme. On peut schématiser la pharmacocinétique d'un médicament en 4 grandes étapes :

- **La résorption ou absorption** : Le médicament après absorption se trouve dans les liquides extracellulaires dont le compartiment plasmatique qui est facilement accessible, permettant ainsi la mesure de la concentration plasmatique du médicament (Chapitre 3)
- **La distribution dans l'organisme** : une fois le compartiment plasmatique atteint, le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour se fixer de manière non spécifique ou être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse (Chapitre 4).
- **Le métabolisme** : le métabolisme est la transformation par une réaction enzymatique d'un médicament en un ou plusieurs métabolites actifs ou inactifs. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (rein, poumon, foie..). Le foie est le principal organe impliqué dans le métabolisme des médicaments. Le métabolisme est souvent la première étape de l'élimination d'un médicament de l'organisme.
- **L'élimination de l'organisme** : un médicament et/ou ses métabolites peuvent être éliminés par la sueur, la salive, la bile ou l'urine. Les principales voies d'élimination sont l'élimination rénale (urine) et l'élimination biliaire. (Chapitre 5).



Pour simplifier la description du devenir d'un médicament dans l'organisme, il est possible d'assimiler l'organisme à plusieurs compartiments aqueux séparés entre eux par des membranes cellulaires lipidiques.

Le passage du médicament d'un compartiment à l'autre dépend de ses caractéristiques physicochimiques (liposolubilité,  $pK_A$ ...). Ainsi, le médicament doit être hydrosoluble pour séjourner en phase aqueuse alors que pour diffuser d'un compartiment à l'autre, il doit être liposoluble.

PRINCIPAUX COMPARTIMENTS DE L'ORGANISME  
exemple pour un poids corporel de 70 kg = environ 42 litres d'eau totale = 60% du corps

PLASMA	LIQUIDE INTERSTITIEL	LIQUIDE INTRA CELLULAIRE
~ 3 litres	~ 11 litres	~ 28 litres

## 2. Mécanismes de passage transmembranaire des médicaments

---

Les membranes cellulaires jouent un rôle important dans la distribution des médicaments. La présence de deux couches lipidiques dans ces membranes leur confère une structure semi-fluide. La membrane est constituée de molécules lipidiques : cholestérol, phospholipides dont certains ont un rôle de second messenger, sphingolipides (moins nombreux) et de protéines (glycoprotéines, protéines réceptrices, protéines « transporteur » ...) qui s'insèrent dans la membrane.

Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes :

- La diffusion passive
- La filtration
- Le transport actif

### 2.1. Diffusion passive

---

C'est le mécanisme le plus fréquemment en cause.

La diffusion passive est gouvernée par la loi de Fick :

$$M/t = Pk \times A (C1 - C2)$$

$M/t$  = flux de médicament qui diffuse (unité de masse/temps)

$Pk$  = coefficient de perméabilité (temps /  $cm^2$ )

$A$  = section de la surface de diffusion ( $cm^2$ )

$C1$  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.

Les facteurs qui influencent la diffusion passive sont :

- le gradient de concentration ;
- la taille de la molécule : une molécule de grande taille ou fixée aux protéines plasmatiques diffusera plus difficilement qu'une molécule de petite taille comme l'illustre les exemples ci-dessous :

Substances	PM	Rayon (Å)	Coef. Diffusion $\text{cm}^3/\text{sec}/100 \text{ g}$
Urée	60	1,6	1,83
Glucose	180	3,6	0,64
Hémoglobine	68000	31,0	0,001

- la *lipophilie* : 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.

$$\text{Coefficient de partage } P = \frac{[\text{octanol}]}{[\text{eau}]}$$

Exemple : la noradrénaline a un coefficient de partage de 0,01, c'est-à-dire qu'elle est 100 fois plus soluble dans l'eau que dans un solvant organique.

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.

La noradrénaline a un  $\log P = -2$  ; elle est très hydrophile et passera mal la membrane cellulaire. Par contre, la chlorpromazine, (un psychotrope qui doit passer la barrière hémato-encéphalique riche en graisses) a un  $\log P = 5$  : ceci veut dire que la chlorpromazine est très liposoluble.

- *L'état d'ionisation*

L'eau est un solvant polaire, et les molécules dissoutes dans l'eau sont ionisées. Seule la forme non ionisée d'un médicament (si elle est suffisamment liposoluble) est capable de passer la membrane cellulaire.

L'état d'ionisation dépend du  $pK_A$  de la molécule et du pH du milieu. *Le  $pK_A$  est défini comme le pH pour lequel un acide se présente à 50% sous forme non ionisée et 50% sous forme ionisée.* Le rapport forme ionisée/non ionisée est défini par les équations d'Henderson-Hasselbach.

$$\text{Base faible : } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{B}]}{[\text{BH}^+]}$$

$$\text{Acide faible : } \text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{A}^-]}{[\text{AH}]}$$

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.

Pour un acide faible :

- à pH alcalin : l'ionisation est importante, d'où une fraction ionisée plus grande, ce qui limitera le passage transmembranaire de cette substance,
- à pH acide : l'ionisation est faible, la fraction non ionisée plus importante, le médicament passera mieux les membranes cellulaires.

Pour une base faible on observera l'inverse :

- à pH alcalin : l'ionisation est faible, le médicament passera bien les membranes cellulaires,
- à pH acide : l'ionisation sera plus importante, d'où une fraction ionisée plus grande, le médicament passera mal les membranes cellulaires.

En pratique :

- les acides faibles mais pas les bases faibles sont absorbés dans l'estomac,
- l'acidification des urines entraîne une accélération de l'excrétion des bases faibles
- l'alcalinisation des urines entraîne une accélération de l'élimination urinaire des acides faibles.

Exemple de l'aspirine:

L'aspirine est un acide faible de  $pK_A = 3,5$ . Le tableau ci-dessous confirme que l'équilibre entre les fractions ionisée et non-ionisée est différent selon le pH du milieu.

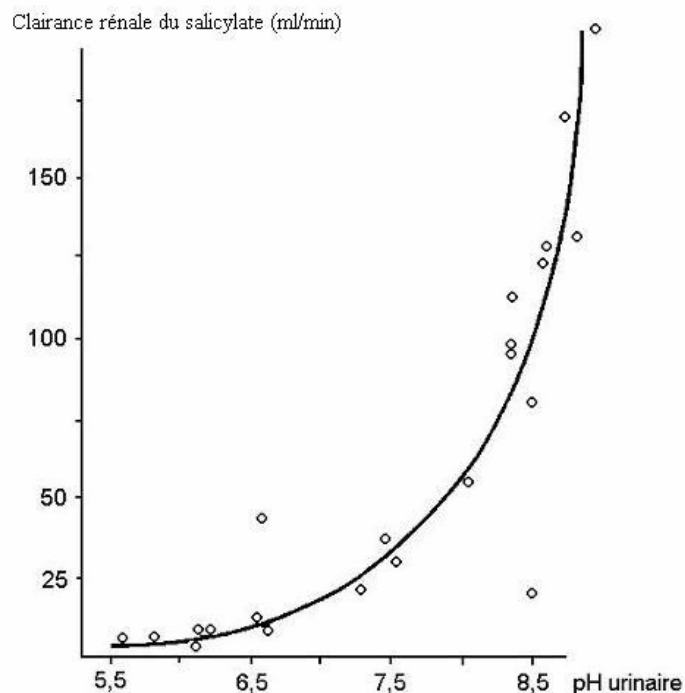
Suc gastrique pH = 3,0	Plasma pH = 7,4	Urines pH = 8,0
$R-COO^- + H^+$ (0.3)* ↓↑ $R-COOH$ (1)**	$R-COO^- + H^+$ (10 000)* ↓↑ $R-COOH$ (1)**	$R-COO^- + H^+$ (30 000)* ↓↑ $R-COOH$ (1)**

\* = fraction ionisée, \*\* = fraction non ionisée

Si l'on accepte que seule la forme non-ionisée passe les membranes, un équilibre s'instaurera entre les concentrations de cette forme dans les différents compartiments. Néanmoins dans chaque compartiment la fraction représentée par cette forme non-ionisée diffère. Par conséquent, les concentrations totales varient dans chaque compartiment. Dans cet exemple il est facile de comprendre :

- que l'aspirine est facilement et bien résorbée au niveau de l'estomac ;
- que l'alcalinisation des urines favorise l'élimination de l'aspirine. La figure ci-dessous illustre bien la relation qui existe entre le débit d'élimination urinaire (ou clairance rénale) et le pH urinaire pour l'aspirine. Dans le cas d'un surdosage, il est possible d'augmenter l'élimination urinaire de l'aspirine en alcalinisant les urines.

Relation entre la clairance rénale du salicylate et le pH urinaire



## 2.2. Diffusion facilitée

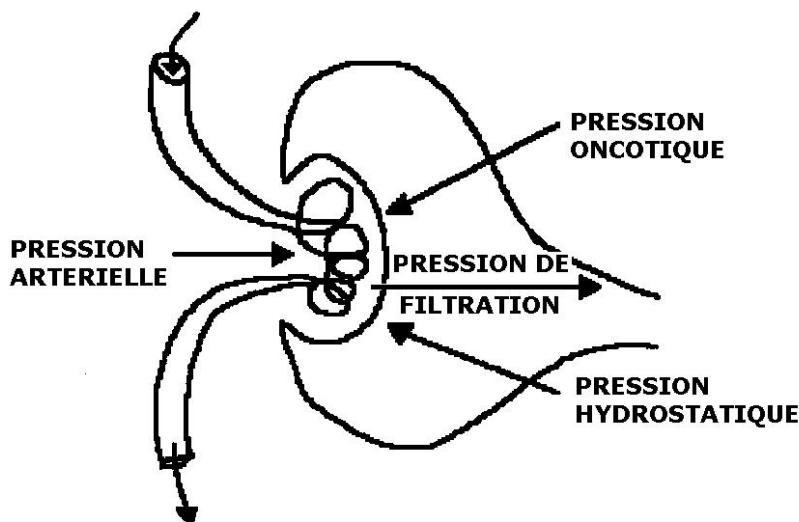
---

La diffusion facilitée se distingue de la diffusion passive par une vitesse supérieure, non proportionnelle au gradient de concentration. Les mouvements du médicament à travers la membrane par diffusion facilitée se font dans le sens du gradient et sont facilités par un transporteur soumis au phénomène de saturation, compétition (interactions médicamenteuses possibles).

## 2.3. La filtration

---

Exemple : la filtration glomérulaire



Le passage au niveau du filtre glomérulaire est déterminé par deux facteurs importants :

- la pression de filtration glomérulaire ;
- le poids moléculaire du médicament.

La pression de filtration résulte des pressions qui s'exercent de part et d'autre de la membrane filtrante : d'un côté la pression artérielle (environ 55 mm Hg), de l'autre la pression oncotique due aux protéines (30 mm Hg) et la pression hydrostatique de l'urine (12,5 mm Hg). Il en découle une pression de filtration égale à  $55 - (30 + 12,5) = 12,5$  mm Hg.

Le poids moléculaire (PM) constitue le deuxième facteur important limitant la filtration glomérulaire. La membrane basale qui sépare le capillaire sanguin et l'espace urinaire limite la vitesse de passage des molécules dont le PM est supérieur à environ 20 000 daltons. Ainsi, l'albumine ayant un PM d'environ 68 000 daltons ne sera normalement pas ou très peu filtrée. De même, un médicament de petit poids moléculaire mais lié aux protéines plasmatiques ne sera pas filtré.

La filtration glomérulaire est une des voies d'élimination rénale des médicaments, ce point sera abordé en détails dans le chapitre 6.

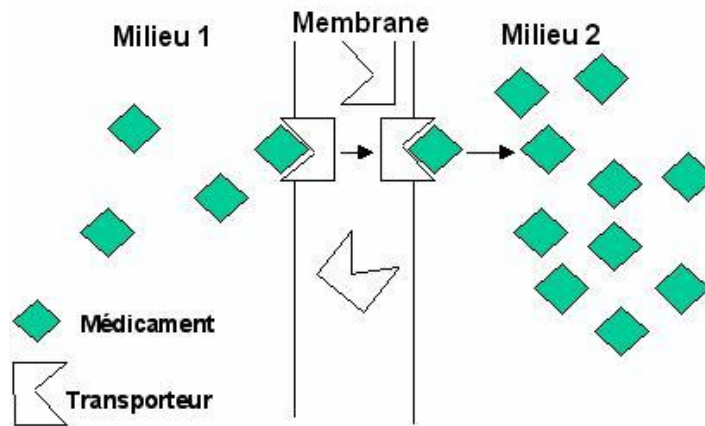
## 2.4. Le transport actif

---

On appelle transport actif le passage d'une substance à travers une membrane contre un gradient de concentration.

Ce système de transport est capable de former un complexe avec la molécule à transporter, la formation de ce complexe se fait sur l'une des faces de la membrane et sa dissociation sur l'autre, libérant ainsi la molécule transportée.

## Transport actif



**Concentration de médicament dans milieu 2 > concentration de médicament dans milieu 1**

Les principales caractéristiques de ce mécanisme sont :

- Il nécessite de l'énergie (par ex. de l'ATP).
- Il est spécifique d'une substance ou d'un type de substance, (par ex. le transport des acides aminés).
- Il permet l'entrée ou la sortie d'une molécule dans une cellule. Il est souvent bidirectionnel.
- C'est un mécanisme saturable.
- Il peut être inhibé et soumis à une compétition entre les molécules transportées (médicaments et substances endogènes, médicaments entre eux) ce qui entraînent une possibilité d'interactions médicamenteuses.

Exemples :

La pénicilline est un acide faible qui peut être transporté vers la lumière du tubule rénal par le transport actif des acides organiques situé dans les cellules du tube proximal rénal, la pénicilline se retrouve alors dans l'urine primitive. Ce transport est inhibé par le probénécide. Ceci a pour conséquence d'augmenter la durée de vie de la pénicilline dans le plasma en diminuant sa vitesse d'élimination rénale.

La P-glycoprotéine (P-gp) qui est un transporteur ATP-dépendant et que l'on trouve dans les tissus comme le foie, le rein et l'intestin ou la barrière hémato-encéphalique où elle contribue aussi bien à limiter la résorption que la diffusion de certains médicaments ou à augmenter leur élimination.

**Résumé :** les caractéristiques physicochimiques d'une molécule influençant son passage transmembranaire sont :

- son poids moléculaire, et sa taille
- sa lipophilie / hydrosolubilité
- son état d'ionisation

**Pour en savoir plus :**

- Pharmacocinétique, Principes fondamentaux. JP Labaune. 2<sup>e</sup> édition Masson, Paris 1988