



Pharmacologie

Chapitre 2 - Pharmacocinétique

Chapitre 1

Chapitre 2

Chapitre 3

Chapitre 4

Chapitre 5

Chapitre 6

Chapitre 7

Plan du chapitre

Introduction.....	13
Médicaments et membranes.....	13
Absorption.....	17
Distribution.....	18
Métabolisme.....	22
Élimination.....	25
Durée d'action des médicaments.....	27

Introduction

Le but premier d'une thérapie médicamenteuse est d'atteindre un effet bénéfique avec un minimum d'effets secondaires. Lorsqu'un médicament a été sélectionné pour un patient, le médecin doit déterminer la dose la plus propice à atteindre ce but. Une approche rationnelle afin d'atteindre cet objectif combine les principes de la **pharmacocinétique** et de la **pharmacodynamie**.

Le terme pharmacocinétique provient de deux mots grecs : *pharmakon* (qui signifie drogue ou poison) et *kinesis* (qui signifie mouvement). On peut ainsi définir la pharmacocinétique comme étant l'étude du mouvement des médicaments à l'intérieur d'organismes. La pharmacocinétique inclut aussi l'étude du métabolisme des médicaments et de leur élimination.

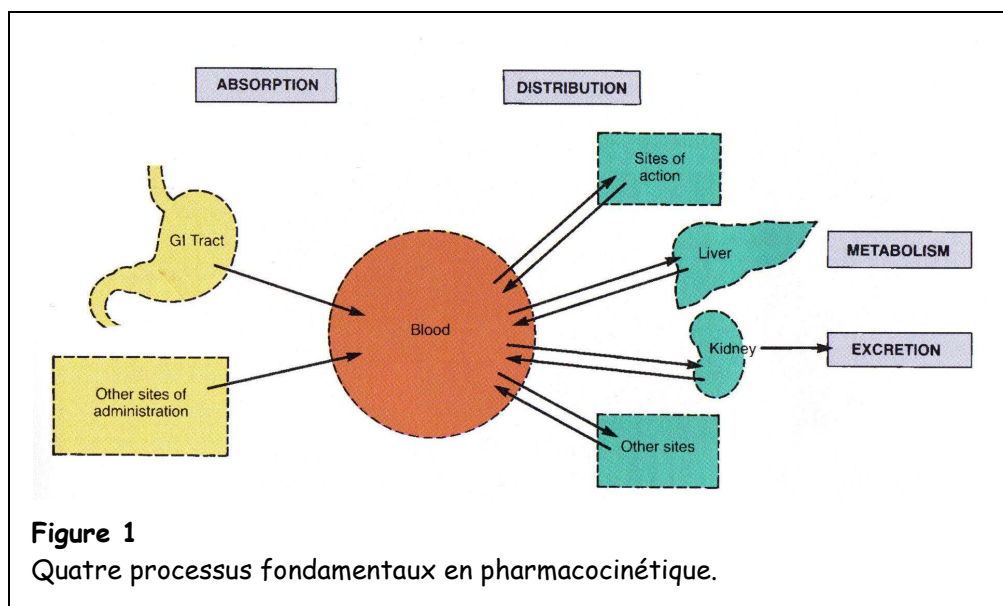
Médicaments et membranes

Il existe quatre processus fondamentaux en pharmacocinétique :

- l'absorption,
- la distribution,
- le métabolisme
- et l'élimination.

Chacun de ces processus ou phases implique le **mouvement** des médicaments. Afin de se déplacer à travers l'organisme, les médicaments doivent traverser différentes membranes. Ainsi, les médicaments doivent traverser des membranes afin de se rendre de

leur site d'administration jusqu'à la circulation sanguine. Une fois dans le sang, les médicaments doivent de nouveau traverser des membranes afin de quitter la circulation sanguine et se rendre à leur site d'action. Finalement, ils doivent traverser d'autres membranes afin d'être métabolisés et éliminés. Conséquemment, les facteurs qui déterminent le passage des médicaments à travers les membranes biologiques influencent grandement tous les aspects de la pharmacocinétique.



Structure de la membrane

Les membranes biologiques sont composées des couches de chaque cellule et les liens les unissant sont si forts que les différents composés doivent majoritairement passer à travers elles s'ils veulent se déplacer dans l'organisme. Conséquemment, l'habilité d'une substance à traverser une barrière biologique est étroitement liée à sa capacité à traverser la membrane cytoplasmique des cellules.

Voies de passage

Les trois principales voies de passage des substances à travers la membrane cytoplasmique sont :

- a. canaux et pores;
- b. système de transport;
- c. pénétration directe.

a. Canaux et pores

Peu de médicaments traversent les membranes biologiques via les canaux et les pores. En effet, la majorité des substances médicamenteuses sont de grosses molécules dont la taille est bien supérieure à celle des canaux et des pores. Les seuls agents ayant cette propriété sont les ions, dont le potassium et le calcium.

b. Système de transport

Les systèmes de transport permettent à de grosses molécules de traverser les membranes cytoplasmiques. Souvent, ces systèmes nécessitent un apport d'énergie afin de réaliser leur action. Une des caractéristiques importantes de ces systèmes est leur **sélectivité**. Ainsi, un système en particulier ne transportera qu'un seul type de molécule et cette spécificité est étroitement liée à la structure de la molécule cible.

Les systèmes de transport sont très importants en pharmacologie puisqu'ils sont responsables de la majorité des transits des médicaments. Par exemple, certains médicaments administrés oralement ne pourraient être absorbés à moins qu'il existe un système de transport leur permettant de passer de la lumière intestinale jusqu'au sang. L'élimination rénale de plusieurs médicaments serait extrêmement lente si ce n'était des systèmes de transport retrouvés dans les reins qui pompent littéralement les substances du sang jusqu'aux tubules rénaux.

c. Pénétration directe

Le mouvement de la majorité des substances à travers l'organisme est dépendant de leur habilité à pénétrer directement les membranes et ce, pour diverses raisons :

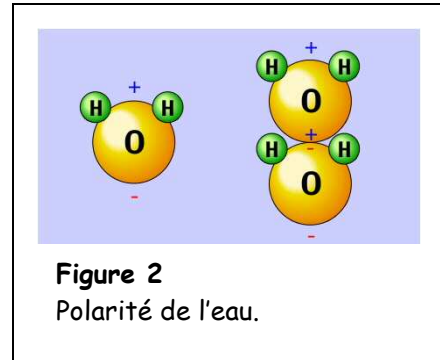
- la plupart des médicaments sont trop gros pour traverser les membranes via les canaux, pores ou systèmes de transport;
- l'absence de systèmes de transport pour un grand nombre de médicaments.

Afin de pénétrer directement les membranes, un médicament doit obligatoirement être liposoluble ou lipophile. Rappelons ici que le constituant principal des membranes est le phospholipide. Conséquemment, si une substance doit pénétrer une membrane, elle doit être capable de se dissoudre dans les lipides composant la membrane. Le cas contraire, elles ne peuvent pénétrer la membrane. Il s'agit alors de molécules polaires ou d'ions.

Molécules polaires

Les molécules polaires sont des molécules dont les charges électriques sont distribuées inégalement. Ainsi, ces molécules acquièrent des charges positives et négatives le long de leur structure, tout en possédant une charge nette nulle.

Les molécules polaires sont solubles dans les solvants polaires, dont l'exemple le plus simple est l'eau. Ainsi, le sucre, une molécule polaire, se dissout très facilement dans de l'eau, mais reste solide dans un solvant non polaire tel que l'huile. On peut alors en déduire que les molécules polaires ne peuvent traverser les membranes biologiques qui sont constituées de lipides.



Ions

Les ions sont des molécules possédant une charge électrique nette, peu importe qu'elle soit positive ou négative. Excepté pour de très petites molécules, les ions sont incapables de traverser les membranes biologiques.

Côtelettes d'agneau à la curare?

Le curare est un poison dérivé de la turbocurarine, un relaxant musculaire, qui est employé par les indiens en Amérique du Sud lors de la chasse. Administré via l'utilisation de flèches, il entraîne la paralysie du diaphragme et de d'autres muscles squelettiques, causant ainsi la mort. Toutefois, l'ingestion de viande empoisonnée par le curare est sans danger puisque étant un composé d'ammonium quaternaire (un ion), il ne peut pas traverser les membranes biologiques et, conséquemment, ne peut pas être absorbé par le tractus gastro-intestinal.

Absorption

L'absorption est définie comme étant le mouvement d'un médicament de son site d'administration jusqu'au sang et est la première étape du devenir d'un médicament dans l'organisme. Puisque la majorité des médicaments sont administrés par voie orale et que l'absorption est en général gastrique ou intestinale, on emploie généralement le terme **absorption digestive**.

Dans la perspective de l'absorption digestive, le lieu privilégié de l'absorption des médicaments est l'intestin grêle. De fait, il possède les caractéristiques suivantes :

- importante surface d'échange;
- un débit intestinal très important;
- débit sanguin important.

Le taux d'absorption détermine le temps requis avant que le médicament commence à agir. La quantité absorbée détermine l'intensité des effets.

Facteurs affectant l'absorption

Le taux auquel un médicament est absorbé est influencé par les caractéristiques physiques et chimiques du médicament et par les facteurs physiologiques et anatomiques du site d'absorption.

a. Taux de dissolution

Avant qu'un médicament ne soit absorbé, il doit auparavant se dissoudre. Conséquemment, le taux de dissolution aide à déterminer le taux d'absorption. Les formules médicamenteuses permettant une dissolution rapide ont un délai d'action plus court que les formulations conçues pour avoir une dissolution lente et continue.

b. Surface

La surface disponible pour l'absorption est un déterminant majeur du taux d'absorption. Plus une surface est importante, plus l'absorption sera rapide. Pour cette raison, les médicaments oraux sont conçus pour être absorbés par l'intestin grêle, qui possède une spécialisation de surface au niveau de sa membrane favorisant l'absorption.

c. Débit sanguin

Les médicaments sont absorbés plus rapidement lorsqu'ils sont administrés à des sites où le débit sanguin est plus rapide. Puisque le sang circule plus rapidement, le gradient entre le sang et le médicament est important, ce qui favorise une absorption plus rapide.

d. Solubilité lipidique

Comme il a été vu précédemment, les médicaments liposolubles traversent les membranes biologiques plus rapidement, ce qui favorise leur absorption à un taux plus élevé que celui des médicaments dont la solubilité dans les lipides est faible.

e. pH

Le pH des différents compartiments corporels influence l'absorption des médicaments puisque les médicaments ont tendance à s'accumuler dans les zones où le pH favorise leur ionisation. Ainsi, un médicament aura un taux d'absorption plus rapide si le plasma possède un pH favorisant plus son ionisation que son site d'administration.

Caractéristiques des voies d'administration usuelles

Les différentes voies d'administration ainsi que leurs caractéristiques seront traitées dans le chapitre 5.

Distribution

On définit la distribution comme étant le mouvement de médicaments à travers l'organisme. Elle est déterminée par trois facteurs : l'irrigation tissulaire, l'habileté d'un médicament à sortir du système circulatoire et l'habileté d'un médicament à pénétrer dans les cellules.

Irrigation tissulaire

Lors de la première phase de distribution, les médicaments sont transportés aux tissus via le sang. Le taux auquel le médicament est délivré à un tissu spécifique est déterminé par son irrigation sanguine. Puisque la plupart des tissus sont bien perfusés,

l'irrigation tissulaire régionale est rarement un facteur limitant dans l'administration d'un médicament.

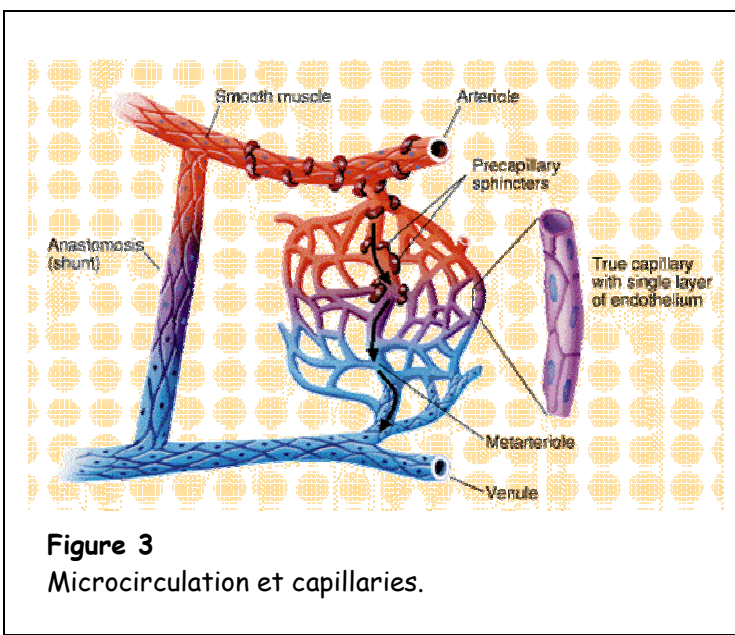
Il existe deux conditions pathologiques - les abcès et les tumeurs - qui influencent l'irrigation tissulaire et, conséquemment, affectent le traitement. Lors d'un abcès, les antibiotiques ne peuvent y pénétrer car ce dernier n'est pas irrigué, empêchant par le fait même la destruction des agents pathogènes. Lorsqu'il y a présence d'une tumeur solide, l'irrigation sanguine est plus importante à la périphérie de cette dernière, ce qui limite la distribution de la substance à l'intérieur de la structure, ce qui explique la raison pour laquelle les tumeurs solides sont résistantes à la chimiothérapie.

Habilité d'un médicament à sortir du système circulatoire

Suite à la distribution d'un médicament à un organe ou un tissu via le sang, la deuxième phase de distribution est la sortie du médicament du système vasculaire. Considérant que la plupart des médicaments ne produisent pas leur effet au niveau du sang, l'habileté à quitter le système vasculaire est un déterminant important de leur action. La sortie du système vasculaire est aussi nécessaire au métabolisme et à l'élimination des médicaments. Ces derniers quittent le système vasculaire au niveau des lits capillaires.

Lits capillaires typiques

La plupart des lits capillaires n'offrent aucune résistance au départ des médicaments en circulation dans le sang. Les médicaments peuvent conséquemment quitter la circulation sanguine en passant à travers les pores des capillaires. Puisque les substances médicamenteuses passent entre les capillaires plutôt qu'à travers eux, le mouvement vers l'espace interstitiel n'est pas affecté.



La barrière hémato-encéphalique

La barrière hémato-encéphalique est caractéristique des capillaires retrouvés au niveau du système nerveux central où les cellules épithéliales formant les capillaires sont reliées par des jonctions serrées qui empêchent même le passage libre des médicaments. Conséquemment, une substance médicamenteuse doit obligatoirement passer à travers les cellules si elles veulent rejoindre leurs sites d'action situés dans le cerveau. Ainsi, un médicament destiné à agir au niveau du SNC doit nécessairement être liposoluble ou posséder un système de transport.

La présence de la barrière hémato-encéphalique est une médaille à deux faces. Si elle protège le cerveau des lésions causées par des substances toxiques, elle présente aussi un obstacle de taille lorsqu'il s'agit de traiter des pathologies affectant le SNC.

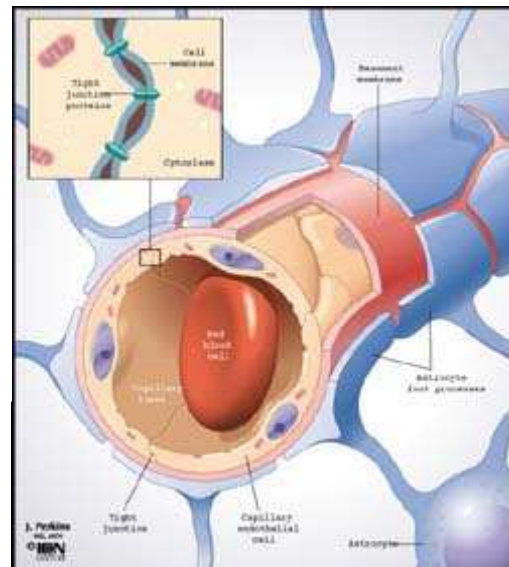


Figure 4
La barrière hémato-encéphalique.

La barrière hémato-encéphalique n'est pas complètement formée à la naissance. Ainsi, les nouveau-nés sont particulièrement sensibles aux substances qui agissent sur le SNC.

Transfert placentaire de médicaments

Les membranes du placenta séparent la circulation maternelle de la circulation fœtale. Les membranes du placenta ne constituent en aucun cas une barrière absolue au passage de substances chimiques. Les facteurs abordés précédemment qui affectent le mouvement des médicaments à travers les membranes s'appliquent aussi au passage de substances à travers le placenta. Par le fait même, toute substance liposoluble ou non ionisée peut aisément passer la barrière placentaire et atteindre le sang du fœtus. Au contraire, les substances ionisées, polaires ou liées à des protéines plasmatiques ne traversent pas la barrière placentaire et sont donc plus sécuritaires pour le fœtus.

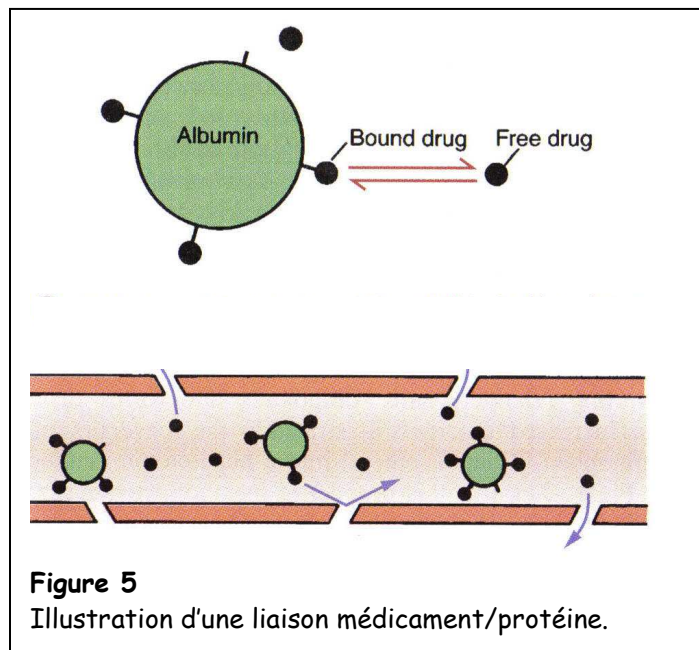
Les substances pouvant traverser le placenta peuvent affecter gravement le fœtus. Les dommages peuvent inclure de faibles poids à la naissance, des retards mentaux, de graves malformations, etc. (ex. : acutane). Si une femme enceinte est une consommatrice usuelle d'opioïdes (héroïne, par exemple), la drogue passera le placenta et l'enfant viendra au monde dépendant de la drogue et devra donc être traité à l'aide d'un substitut de l'héroïne. Aussi, l'utilisation inadéquate d'anesthésiants et d'analgésiques (substances pouvant induire une dépression respiratoire) lors de l'accouchement peut causer une détresse respiratoire chez l'enfant.

Liaison à des protéines plasmatiques

Les médicaments, comme toutes autres substances, peuvent former des liaisons réversibles avec les protéines plasmatiques. De toutes ces protéines, l'albumine plasmatique est la plus importante. Rappelons ici que l'albumine est la protéine plasmatique la plus importante qui, en raison de sa taille, demeure toujours dans le sang.

Les médicaments qui ont la capacité de se lier à l'albumine vont se retrouver dans la circulation sous deux formes : libres et liés à l'albumine. Les molécules transigeront entre les deux formes en fonction de la force d'attraction qu'il existe entre cette dernière et l'albumine. La warfarine, un anticoagulant, possède une forte affinité envers l'albumine, faisant en sorte qu'elle se lie à plus de 99% avec la protéine plasmatique. À l'opposé, la gentamycine possède une faible affinité pour l'albumine et s'y lie dans une proportion de 10%.

La liaison des médicaments avec les protéines plasmatiques a plusieurs conséquences. Ainsi, elle peut diminuer l'effet initial du médicament car sa concentration plasmatique effective est atteinte plus lentement. Aussi, elle ralentit sa diffusion. Finalement, elle participe à la création transitoire d'un **réservoir**. Les substances liées



n'étant pas actives, elles demeurent en circulation plus longtemps et retrouveront leur

forme libre uniquement lorsque la concentration plasmatique le permettra. Une autre conséquence est l'atteinte de la distribution systémique. Puisque les protéines plasmatiques sont de grosses molécules, leur distribution dans les tissus est impossible. Par conséquent, les substances demeureront dans la circulation et ne pourront se rendre à leur site d'action. Une dernière conséquence est la possibilité d'établir une interaction médicamenteuse avec d'autres substances. Ainsi, si l'on administre deux médicaments ayant une forte affinité pour les protéines plasmatiques, il y aura compétition entre ces derniers et les sites de liaison des protéines, causant une distribution anormale d'un des médicaments et pouvant conduire à l'apparition d'effets secondaires importants, voir même toxiques.

Habilité d'un médicament à pénétrer dans les cellules

Certains médicaments doivent pénétrer à l'intérieur même des cellules afin d'atteindre leur site d'action, ou tout simplement afin d'être métabolisés et éliminés. Les facteurs déterminant le passage des molécules à travers les barrières biologiques s'appliquent également à leur entrée dans les cellules.



Pourriez-vous nommer et expliquer les facteurs qui influencent la pénétration des médicaments à travers les barrières biologiques?

Métabolisme

Le métabolisme des médicaments, aussi appelé biotransformation, est défini comme étant l'altération enzymatique de leur structure, laquelle a lieu majoritairement dans le foie, mais aussi dans les reins, poumons et muqueuses intestinales en raison des bactéries qui y sont présentes.

Enzymes hépatiques

Majoritairement, les médicaments sont métabolisés dans le foie au niveau d'un système enzymatique appelé le système enzymatique microsomal hépatique, ou plus

communément le système P450. Le terme P450 réfère au cytochrome P450, un composant majeur de ce système enzymatique.

Le cytochrome P450

Le cytochrome P450 est, à l'image du complément, un ensemble de plusieurs enzymes (12 pour être exact) ayant les mêmes fonctions. De ces douze familles, trois sont très importantes lorsqu'il s'agit de métaboliser les médicaments : CYP1, CYP2 et CYP3. Les autres sont majoritairement responsables du métabolisme des substances endogènes, telles les acides gras, les stéroïdes, etc. Chaque famille de cytochromes est responsable du métabolisme de certaines substances seulement.

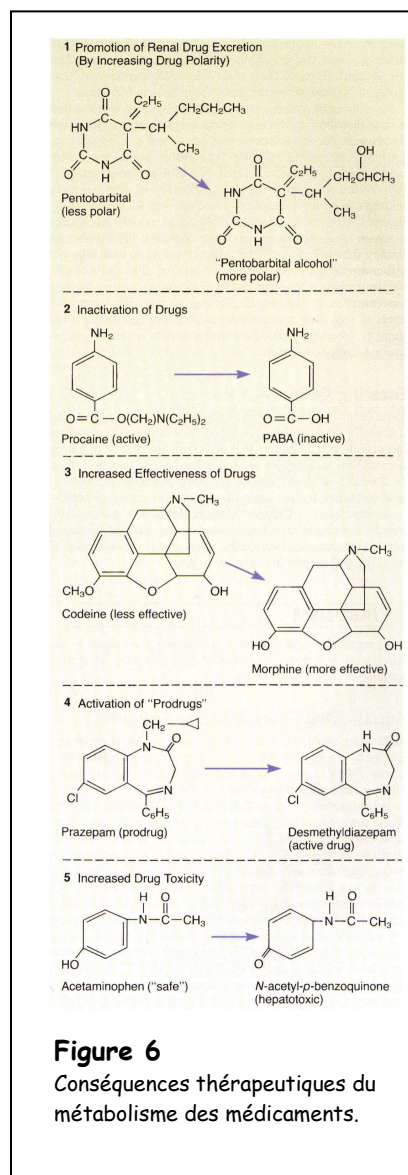
L'action des enzymes hépatiques est très variable selon la nature de la substance en cause. Brièvement, elles peuvent soit altérer leur structure générale, scinder ou fusionner les molécules, etc.

Conséquences thérapeutiques du métabolisme des médicaments

Le métabolisme des médicaments a cinq conséquences thérapeutiques importantes : accélération de l'élimination rénale, inactivation du médicament, augmentation de l'effet thérapeutique, activation des prodrogues et altération de la toxicité.

a. Accélération de l'élimination rénale

La principale conséquence du métabolisme des médicaments est l'accélération de leur élimination par les reins. Les reins, principaux organes dans l'élimination des médicaments, sont incapables d'excréter les substances qui sont liposolubles. En convertissant les molécules liposolubles en molécules polaires, le métabolisme des médicaments favorise leur élimination par les reins. Si ce n'était pas le cas, l'élimination de certaines substances prendrait des années.



b. Inactivation du médicament

Le métabolisme des médicaments peut convertir des substances pharmacologiques actives en substances inactives. Un exemple est la conversion de la procaine (un anesthésiant local) en acide para-aminobenzoïque (PABA), un métabolite inactif.

c. Augmentation de l'effet thérapeutique

Le métabolisme peut augmenter l'efficacité de certains médicaments. Ainsi, le foie altère la codéine et la transforme en morphine, un métabolite beaucoup plus efficace que sa molécule initiale.

d. Activation des prodrogues

Une prodrogue est une substance qui est pharmacologiquement inactive et qui, suite à une transformation enzymatique, devient active.

e. Altération de la toxicité

En convertissant un médicament en sa forme inactive, le métabolisme concourt à diminuer la toxicité de ce dernier. À l'opposé, lorsqu'il transforme une prodrogue en son métabolisme actif, le métabolisme participe à l'augmentation de la toxicité. Parfois, le métabolisme peut également transformer une substance très peu toxique en un dérivé très dangereux. Par exemple, en présence d'alcool, la dégradation de l'acétaminophène (Tyléol) emprunte une voie alterne qui conduit à la formation de N-acétyl-p-benzoquinone, une substance hépatotoxique.

Considérations importantes quant au métabolisme des médicaments

Plusieurs facteurs peuvent influencer le taux auquel les médicaments sont métabolisés. Ces derniers doivent absolument être considérés lors de l'établissement d'une thérapie.

Âge. La capacité d'un enfant à métaboliser un médicament est limitée en raison du développement incomplet de son foie et ce, jusqu'à l'âge d'un an.

Accélération du métabolisme hépatique. Certains médicaments agissent directement sur le foie et entraînent une augmentation de son métabolisme, phénomène appelé induction. La principale conséquence de cette accélération métabolique est l'augmentation du métabolisme des médicaments, d'où la nécessité d'augmenter les doses afin de maintenir l'effet thérapeutique souhaité.

Effet du premier passage. Le terme « effet du premier passage » réfère à la rapide inactivation hépatique de certains médicaments administrés par voie orale. Lorsque ces médicaments sont consommés, leur absorption se fait par l'intestin grêle et ils sont ensuite dirigés vers le foie via la veine porte hépatique. Si le foie possède une capacité élevée à métaboliser le médicament, ce dernier sera rapidement dégradé et il en résultera l'absence d'effet thérapeutique. Lorsqu'un médicament est reconnu pour subir l'effet de premier passage hépatique, il est souvent administré parentéralement.

Un exemple classique de cette situation est l'administration de nitroglycérine. Lorsqu'elle est absorbée oralement, elle est rapidement dégradée par le foie et ses effets sont alors quasi inexistantes. Toutefois, lorsqu'elle est administrée par voie sub-linguale, elle est absorbée par les muqueuses orales et elle rejoint directement la circulation, d'où l'apparition de ses effets thérapeutiques.

Statut nutritionnel. Les enzymes hépatiques nécessitent une diversité de co-facteurs afin de fonctionner adéquatement. Une carence alimentaire peut ainsi affecter le métabolisme des médicaments.

Effet de compétition. Lorsque deux médicaments utilisent les mêmes enzymes pour leur métabolisme, il peut y avoir compétition, ce qui a pour principale conséquence la diminution de la vitesse du métabolisme pouvant même entraîner l'accumulation du médicament à des niveaux dangereux.

Élimination

L'élimination d'un médicament correspond à sa disparition de l'intérieur de l'organisme. Les médicaments et leurs métabolites peuvent être éliminés via l'urine, la bile, la sueur, la salive, le lait maternel et la respiration. L'organe majeur de l'élimination est le rein.

Élimination rénale

Le rein est le principal excréteur des médicaments. Lorsqu'ils sont en santé, ils servent à limiter la durée d'action de plusieurs médicaments. Conséquemment, s'il y a insuffisance rénale, à la fois la durée et l'intensité de la réponse aux médicaments peuvent augmenter.



Vous devez administrer à un patient une substance dont la principale voie d'élimination est l'urine. Or, cette personne vous informe qu'elle souffre d'insuffisance rénale. Quelle sera votre réaction? De quelle façon cette pathologie peut influencer l'action du médicament? Quelle autre insuffisance pourrait avoir les mêmes conséquences et dans quelles circonstances?

Étapes de l'élimination rénale

1. **Filtration glomérulaire.** Les fluides et les petites molécules (incluant les dérivés des médicaments) passent de la circulation sanguine à l'urine tubulaire.
2. **Réabsorption tubulaire passive.** Les vaisseaux conduisant au glomérule et qui en ressortent demeurent à proximité des tubules. Il s'en suit alors l'apparition d'un gradient de concentration entre le sang contenu dans les petits vaisseaux et le contenu des tubules. Puisque la majorité des métabolites des médicaments a été transformée en molécules polaires, elle ne traverse pas les membranes et demeure dans les tubules.
3. **Sécrétion tubulaire active.** Il existe également des systèmes de transport situés dans les tubules des reins qui pompent les médicaments du sang vers l'urine tubulaire. Ces pompes jouent un rôle très important puisqu'elles ont une grande capacité de pompage.

Facteurs influençant l'élimination rénale des médicaments

Ionisation pH dépendante. L'ionisation pH dépendante peut être utilisée afin de favoriser l'élimination rénale de certains médicaments. La réabsorption tubulaire est limitée aux substances liposolubles. Puisque les ions ne sont pas liposolubles, les substances qui sont ionisées au pH de l'urine tubulaire demeureront dans les tubules et seront par la suite évacuées lors de la miction. Conséquemment, en influençant le pH au niveau des tubules

rénaux, il est possible d'altérer l'élimination de certaines substances. Un exemple classique est le traitement de l'intoxication à l'aspirine chez les jeunes enfants. Puisque l'aspirine est un acide, l'élévation du pH tubulaire favorise l'ionisation de la molécule, favorisant par le fait même son élimination.

Compétition pour le transport tubulaire actif. Une compétition pour ces systèmes de transport entraîne une élongation dans le temps nécessaire pour éliminer une substance, provoquant conséquemment une élongation du temps d'action du médicament.

Âge. Tout comme le foie, les reins ne sont pas développés totalement à la naissance. Ainsi, les jeunes bébés ont une capacité réduite d'élimination rénale.

Élimination autre que rénale

Bien que les reins soient les principaux organes de l'élimination de substances chimiques, il existe d'autres voies possibles.

Le lait maternel provenant d'une mère qui consomme des médicaments peut contenir le médicament et être transmis à l'enfant. Cette situation est évidemment avantaagée si le médicament est liposoluble.

La bile peut aussi servir de voie d'excrétion puisqu'elle est sécrétée dans les intestins puis éliminée par les fèces. Les poumons sont responsables de l'élimination des anesthésiants volatiles.

Durée d'action des médicaments

Afin d'atteindre l'objectif thérapeutique, la durée d'action du médicament doit être contrôlée. La régulation doit porter sur le temps nécessaire à l'activation du médicament, le temps nécessaire pour atteindre le pic de l'effet thérapeutique et le temps nécessaire à la disparition de tout effet. Puisque les quatre processus de la pharmacocinétique - absorption, distribution, métabolisme et élimination - déterminent la quantité de médicament qui est au site d'action à tout moment, ce seront eux qui influenceront le plus la durée d'action des médicaments.

Niveaux plasmatiques

Dans la majorité des cas, la durée d'action d'un médicament est directement reliée à sa concentration dans le sang. Avant d'aborder plus en détails la durée d'action, attardons-nous auparavant aux concepts reliés aux niveaux plasmatiques des médicaments.

Signification clinique des taux plasmatiques de médicaments

Afin de réguler et d'étudier la réponse physiologique d'un organisme face à l'administration d'un médicament, il est important de surveiller attentivement les niveaux plasmatiques de la substance injectée. Survenant des concentrations inappropriées, il est alors possible de les ajuster afin d'obtenir les doses désirées et d'obtenir les réponses désirées.

L'importance de mesurer le taux plasmatique d'un médicament réside dans le fait qu'il est souvent impossible de mesurer la concentration d'un médicament directement à son site d'action. Par exemple, il serait très difficile de mesurer directement la concentration d'un antidépresseur, puisque son site d'action se situe au niveau des synapses dans le SNC. Heureusement, il existe une corrélation directe entre la quantité d'un médicament présent dans le plasma et les réponses physiologiques (qu'elles soient thérapeutiques ou toxiques).

Deux concentrations plasmatiques ont une importance particulière en pharmacologie : (1) la concentration minimale effective et (2) la concentration toxique.

La concentration minimale effective est la plus basse concentration plasmatique qui entraîne un effet thérapeutique. Ainsi, si l'on veut qu'un médicament soit efficace, sa concentration plasmatique doit être égale ou supérieure à sa concentration minimale effective ou MEC (pour *minimal effective concentration*).

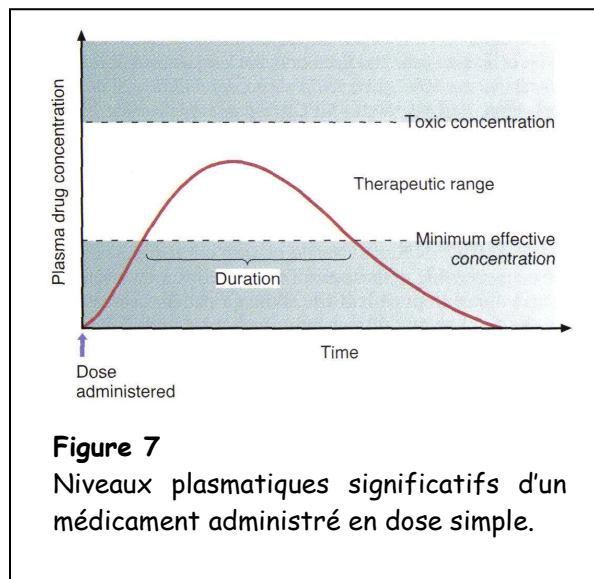


Figure 7
Niveaux plasmatiques significatifs d'un médicament administré en dose simple.

Il y a toxicité lorsque la concentration plasmatique d'un médicament est trop élevée, ou plus exactement lorsqu'elle entraîne des effets toxiques pour l'organisme.

Entre la concentration minimale effective et la concentration toxique existe ce que l'on appelle la **zone thérapeutique**. Lorsque le taux plasmatique d'un médicament est dans cette zone, il y a suffisamment de substance pour induire un effet thérapeutique, mais pas assez pour causer des effets toxiques. L'objectif premier du dosage des médicaments est donc de maintenir une concentration de médicaments dans la zone thérapeutique.

L'écart que présente la zone thérapeutique détermine la facilité à laquelle un médicament peut être utilisé. Par exemple, les médicaments dont la zone thérapeutique ne possède qu'un faible écart de concentration sont difficiles à administrer de façon sécuritaire. L'acétaminophène est un exemple de la situation opposée puisque sa concentration toxique est trente fois supérieure à sa concentration minimale effective. C'est pour cette raison que le dosage n'a pas besoin d'être très précis. Au contraire, le lithium, utilisé dans les troubles bipolaires (autrefois appelés maniaco-dépression), a une concentration toxique de seulement trois fois la MEC.

Médicaments à dose unique

La figure 7 démontre bien la variation de la concentration plasmatique d'un médicament qui est administré à dose unique. L'augmentation de la concentration est attribuable à l'absorption du médicament, alors que sa diminution est due à son métabolisme et à son élimination.

Entre le moment où un médicament est administré et celui où les premiers effets thérapeutiques se font ressentir, il existe ce qui est appelé une période de latence, période pendant laquelle aucun effet thérapeutique ne se fait ressentir. La durée de cette phase est déterminée par le taux d'absorption du médicament.

La durée d'action d'un médicament est directement reliée à la combinaison métabolisme/élimination, puisque ce sont les seuls mécanismes responsables de la diminution des concentrations plasmatiques.



Pouvez-vous penser à des situations pouvant mener à une diminution anormale des concentrations plasmatiques d'un médicament qui ne sont pas en lien avec le métabolisme et l'élimination?

Demi-vie des médicaments

Lorsqu'un patient cesse de consommer un médicament, la combinaison métabolisme/élimination entraînera une diminution naturelle de la concentration plasmatique de ce dernier. La demi-vie d'un médicament est alors un indicateur important de la vitesse de cette diminution.

La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire pour que la quantité d'un médicament dans un organisme diminue de 50%. La demi-vie d'un médicament peut aussi bien être de quelques heures ou de quelques jours.

Il est important de spécifier que la demi-vie fait référence à un pourcentage, et non à une quantité de médicament en particulier. Par exemple, pour un même médicament, le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié sera la même, que la dose administrée soit de 2 mg ou de 20 mg. La seule variable qui change alors est la valeur numérique en mg de ce 50%. L'exemple ci-dessous vous aidera à mieux comprendre.

Application du concept de demi-vie : la morphine

La demi-vie de la morphine est de trois heures, ce qui signifie qu'après ce laps de temps, la concentration plasmatique aura diminué de 50%. Si une dose de 50 mg est administrée, 25 mg (50%) seront éliminés après trois heures. Si seulement 1 mg est administré, alors il en restera seulement 0,5 mg après trois heures, et 0,25 mg après un autre trois heures.

Le calcul de la demi-vie d'un médicament sert à déterminer l'intervalle séparant les doses. Pour les médicaments qui possèdent une demi-vie très courte, les doses seront rapprochées alors que pour un médicament dont la demi-vie est très longue, les doses seront éloignées dans le temps.

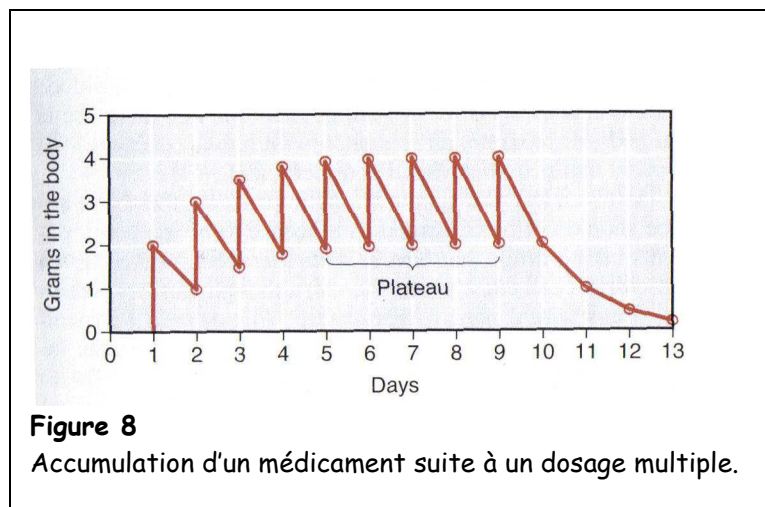
Médicaments à doses multiples

Des dosages multiples amèneront une accumulation de la substance administrée. Lorsqu'un patient consomme un médicament en dose unique, la concentration plasmatique de ce médicament ne fait qu'augmenter avant de diminuer jusqu'à devenir nulle. Or, lors d'une administration de doses multiples, le processus est plus complexe et résulte en l'accumulation du médicament dans l'organisme.

Atteinte du plateau

L'administration d'un médicament en doses multiples causera son accumulation jusqu'à l'apparition d'un phénomène appelé le plateau. Lorsqu'un médicament est administré à plusieurs doses étalées, il y aura équilibre entre la quantité qui est administrée et celle qui est métabolisée et éliminée, résultant en une concentration à peu près stable et qui est prévue pour être dans la zone thérapeutique. Cette forme d'administration est fréquente et pratique lorsqu'une thérapie doit être continue.

Le temps nécessaire pour attendre le plateau est approximativement quatre fois le temps de demi-vie du médicament, peu importe la dose administrée.



Pensez-vous que lors de l'administration d'un antibiotique il y a atteinte d'un plateau? Pourquoi? Qu'arriverait-il sinon?