

Pharmacocinétique

Partie 1/2

Coucou ! <3 Cette 1ère partie/2 de la pharmacocinétique est 100% complète. J'ai mis les exemples, les noms de médicaments et les explications en italique et en gris. Les noms de médicaments ne feront pas l'objet de QCMs à l'EB 1. Je préfère que vous compreniez d'abord bien le cours, au lieu d'apprendre tous les détails. Je vous conseille de vous concentrer dans un premier temps sur l'essentiel, allez-y progressivement. Par exemple, pour les différentes voies d'administration parentérales, vous pouvez commencer par d'abord les connaître en globalité, savoir les citer, avant d'apprendre leur description détaillée.

C'est un cours avec beaucoup, beaucoup de parties et sous-parties.
Voici le plan, pour que ce soit plus clair pour vous :

I - Introduction

- 1) Apports de la pharmacologie
- 2) Généralités sur le devenir d'un médicament dans un organisme vivant
- 3) Définitions
- 4) Facteurs pouvant influencer les différentes phases

II - Les étapes ADME

1) L'absorption

- A) Aspects qualitatifs : notions préalables
- B) Les différentes voies d'administration
- C) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments
 1. Notions préalables sur les transferts transmembranaires
 2. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments
 3. Les différents types de passages
- D) Absorption entérale
 1. Administration orale = per os
 2. La biodisponibilité
 - a) Définition
 - b) Biodisponibilité relative / absolue
 - c) Biodisponibilité / bioéquivalence (génériques)
 3. Contre-indications (absolues ou relatives) de la voie orale
 4. Effet de premier passage hépatique (EPPH)
 5. Cycle entéro-hépatique
- E) Voies parentérales
 1. Intérêts et limites des voies parentérales
 2. Voies d'administration parentérales
 - a) Voies parentérales disponibles en injectable
 - b) Voies parentérales en pratique
 - c) Administration par voie cutanée
 - d) Administration par voie des muqueuses/transmuqueuses
 - e) Administration par inhalation

2) La distribution

- A) Définition
- B) Volume de distribution
- C) Distribution sanguine
 1. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques
 2. Liaison aux protéines et passage transmembranaires
- D) Distribution tissulaire

I - Introduction

1) Apports de la pharmacologie

Lorsqu'un patient est malade, la prise de médicaments est souvent la solution pour le guérir.

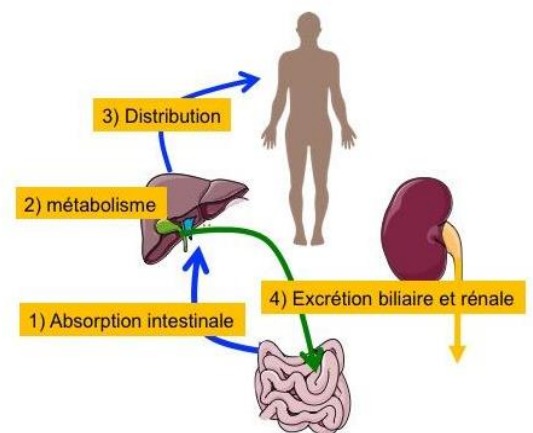
- La finalité de la pharmacologie est de découvrir, développer, bien utiliser des médicaments chez l'Homme avec l'objectif de traiter des situations pathologiques, en tenant compte des sources de variabilité individuelle de la réponse.
- L'objectif final est d'obtenir un rapport bénéfice / risque favorable au malade. En pratique, d'administrer le médicament approprié, à la bonne dose / posologie pendant la bonne durée de traitement avec un maximum d'effets thérapeutiques et pas ou un minimum d'effets indésirables.

2) Généralités sur le devenir d'un médicament dans un organisme vivant

On pourrait assimiler les étapes du devenir du médicament au « parcours de santé » d'un principe actif devant atteindre une cible puis, disparaître. Ce parcours sera semé d'embûches dont le franchissement de certaines barrières et la pénétration dans certains liquides.

En termes pharmacocinétiques, ces étapes regroupent l'**Absorption** de la molécule, sa **Distribution** dans l'organisme, son **Elimination** incluant les biotransformations ou **Métabolisme** et l'**Excrétion** (ADME).

Durant les différentes parties de ce cours, nous allons voir les différentes étapes du devenir du médicament, mais également les fortes variabilités de ces phases et enfin les moyens dont nous disposons pour les apprécier.



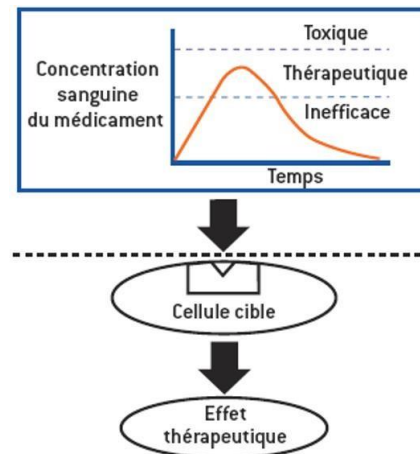
3) Définitions +++

Pharmacocinétique

Science qui étudie le devenir des médicaments dans l'organisme et repose sur la détermination/quantification de la concentration sanguine du médicament au cours du temps chez un individu. Elle contribue à définir la relation **dose-concentration** et l'impact de facteurs comme l'âge ou les maladies sur les différentes phases du médicament (dans des études cliniques où précliniques). C'est l'**impact du corps sur le médicament**.

Pharmacodynamie

Etudie les effets des médicaments sur leur cible (étude des **effets du médicament sur le corps**) et en fonction des concentrations obtenues. Précise donc la relation **dose-concentration-effet** thérapeutique ou effet indésirable.

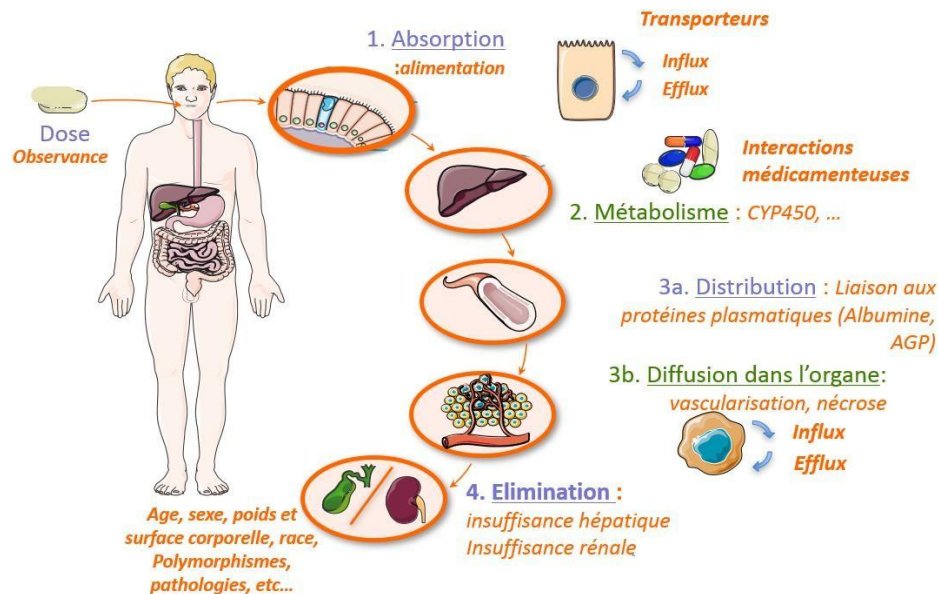


Bien comprendre et différencier ces 2 notions ++

4) Facteurs pouvant influencer les différentes phases

- L'**observance** : si le patient ne prend pas son médicament, difficile de vérifier l'impact du corps sur le médicament et des effets du médicament sur le corps
- Puis chaque phase peut avoir une source de variabilité : par exemple, l'**alimentation** sur l'**absorption** du médicament
 - Ex : le tacrolimus (immunosuppresseur), lorsqu'il est pris avec un repas on a une diminution d'environ 30% de l'exposition globale chez un patient
- Les **interactions médicamenteuses** peuvent avoir un impact sur le **métabolisme** du médicament mais également sur son **élimination**
- Une **modification de la liaison aux protéines plasmatiques** peut entraîner une modification de la **distribution** du principe actif

- Les **pathologies** : par ex, l'insuffisance rénale peut avoir un impact sur l'élimination du médicament



II – Les étapes ADME

1) L'absorption

A) Aspects qualitatifs : notions préalables

- L'administration d'un médicament par voie IV (= intraveineuse) est réservée aux situations particulières où :

- un effet rapide est recherché
- pour les médicaments qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire (par ex : orale) car peu ou mal absorbés, quand les propriétés du médicament ne permettent pas son utilisation par voie orale
 - *Ex : la vancomycine est un antibiotique qui n'est pas absorbé lorsqu'il est administré par voie orale, on l'utilisera donc par voie IV lorsque l'on veut agir sur un endroit bien particulier lors d'une infection systémique*

- LES ETAPES D'ADME **COEXISTENT DANS LE TEMPS** = **CONCOMMITANTES** entre elles = elles peuvent avoir lieu **simultanément** ++ : la distribution ne commence pas uniquement lorsque l'absorption est terminée, on a vraiment une coexistence de l'ensemble des phases dans le temps

- L'étape d'**absorption** existe pour **toutes** les voies d'administration **extravasculaires** (orale = per os, cutanée, intra-musculaire, pulmonaire, ...).

Elle peut s'accompagner d'une perte en médicament, correspondant à une fraction non absorbée et qui n'atteindra pas la circulation générale : cela dépend du mode d'administration du médicament

- Lorsqu'on injecte par voie IV, l'absorption est totale, en revanche lorsqu'on utilise une administration extravasculaire (*ex : per os*), en fonction du médicament on pourra observer une fraction absorbée et une fraction non absorbée

• LES ETAPES **A, D ET E NECESSITENT LE FRANCHISSEMENT DE BARRIERES PHYSIOLOGIQUES**

+++ (diffusion ou transport)

- Passage de la molécule d'un site de l'organisme à un autre
- Transfert à travers les membranes biologiques (transferts transmembranaires)

- La phase d'**absorption peut être limitante** (car peut être saturée) → l'étude de ce processus est indispensable pour chaque voie d'administration extravasculaire envisagée.

B) Les différentes voies d'administration

Par voie générale = systémique	Par voie locale = in situ
<ul style="list-style-type: none"> → Intra-veineuse et intra-artérielle → Sous-cutanée et intra-musculaire → Nasale → Sublinguale → Orale (per os) → Rectale 	<ul style="list-style-type: none"> → Inhalée (<i>ex : pour l'asthme</i>) → Oculaire et intra-oculaire → Cutanée = transdermique → Intra-articulaire et intrathécale (sous l'arachnoïde)

Le choix dépend de :

- L'**objectif thérapeutique** (rapidité d'action, limitation des effets systémiques)
- **Possibilités du malade**
- **Propriétés physico-chimiques et taille des molécules** (résistance à l'acidité gastrique/enzymes digestives, franchissement des barrières capillaires ou intestinales...)
- **Processus d'élimination** de ces médicaments (sites des biotransformations)

différentes voies d'administration des médicaments

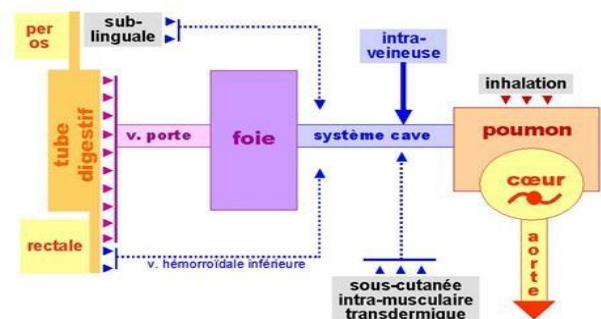
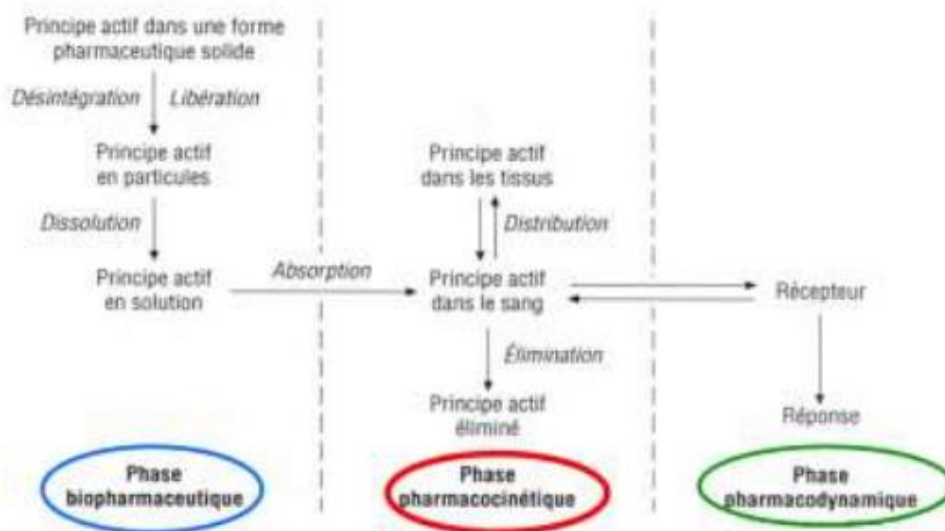


Schéma des étapes à franchir par un principe actif entre son administration et l'obtention d'un effet thérapeutique



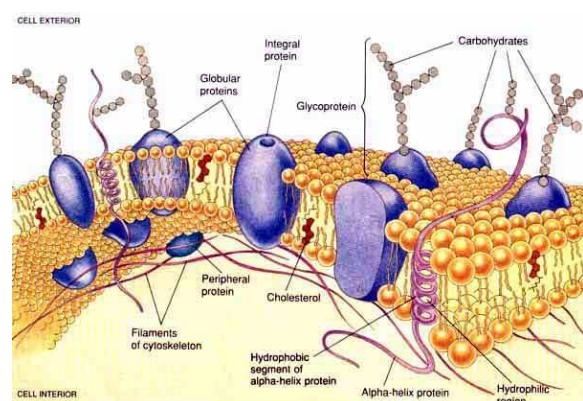
C) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

1. Notions préalables sur les transferts transmembranaires

Un médicament va devoir traverser des membranes cellulaires pour son absorption (sauf IV) et pour sa distribution dans l'organisme, afin d'atteindre sa cible moléculaire.

Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres molécules peuvent nécessiter des transporteurs spécifiques pour passer.

La principale caractéristique d'une membrane biologique est sa **grande lipophilie** malgré des couches hydrophiles aux extrémités : cette propriété favorise le **passage des molécules liposolubles**.

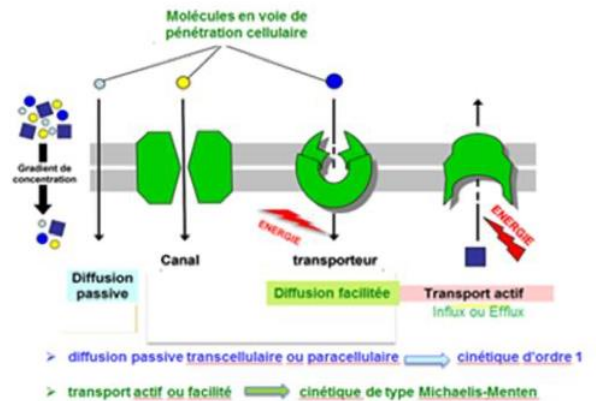


2. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

A tout instant, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « compartiments de l'organisme ». Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « barrière biologique ».

→ Un médicament n'est utilisable que s'il peut, in vivo, **atteindre l'organe cible** sur lequel il agit. Il est donc capital de connaître les barrières qu'il sera amené à rencontrer dans l'organisme et de savoir s'il pourra les franchir. Cela va permettre de connaître les potentiels effets indésirables ou encore les potentielles doses à administrer.

Mécanismes possibles de pénétration intracellulaire des médicaments



Les membranes cellulaires à l'origine de ces barrières pourront être éventuellement franchies grâce à différents mécanismes potentiellement utilisables par les médicaments.

Le franchissement qualitatif et quantitatif dépend :

- des **modalités de transfert** transmembranaire (actif / passif)
- de **l'irrigation des tissus concernés** (débit sanguin = afflux, plus un tissu sera vascularisé, sera irrigué en sang, plus la concentration de la molécule sera importante au niveau du tissu)
- des **propriétés physico-chimiques** du médicament (PM, degré d'ionisation, pKa)

3. Les différents types de passage

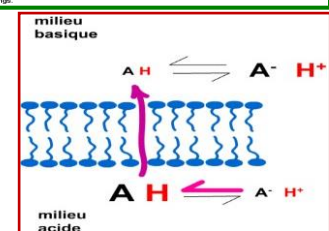
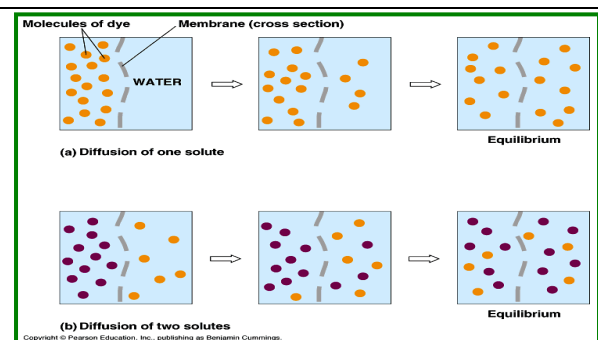
Diffusion Passive = la + utilisée

= **LA + FREQUENTE**

Se fait **SELON UN GRADIENT DE CONCENTRATION**
 → les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles ne sont pas ionisées, ni liées aux protéines et de faible PM

Ce processus suit la **loi de Fick** :

- Dépendant du poids moléculaire
- Dans le sens du gradient de concentration
- Non spécifique
- Non saturable
- **SANS DEPENSE D'ENERGIE** (pas besoin d'ATP)
- **Sans compétition entre molécules**



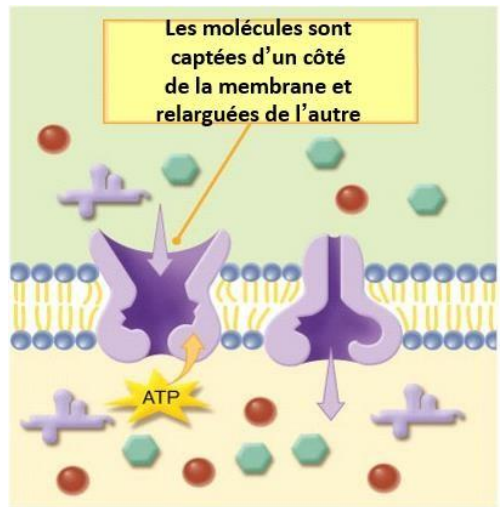
Transport actif

En raison de leur taille et/ou de leur coefficient de partage certaines molécules sont incapables de traverser les membranes, elles nécessitent l'aide de transporteurs.

Fait appel à un **transporteur membranaire**

Se fait **INDEPENDAMMENT DU GRADIENT DE CONCENTRATION** :

- Spécifique
- Saturable
- **ÉNERGIE** fournie par hydrolyse de l'ATP
- Compétition entre molécules : rend le passage parfois difficile, certaines molécules vont pouvoir inhiber ou induire ce type de transport
- Inhibable



Présents au niveau de très nombreux tissus :

- Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules

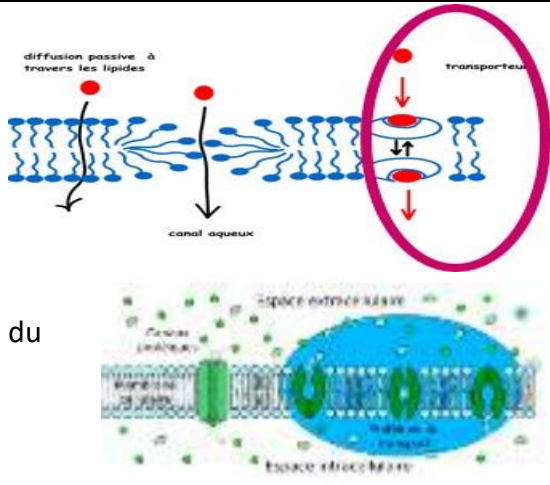
Ex : au niveau cérébral, on a une grande concentration de PGP qui va limiter la pénétration de certaines molécules au niveau du SNC

Diffusion/transport facilité(e)

Ce mécanisme de diffusion est facilité par des **transporteurs membranaires**

Il correspond au passage **spontané** de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport

- **NE CONSOMME PAS D'ÉNERGIE** et ne relève donc pas du transport actif.

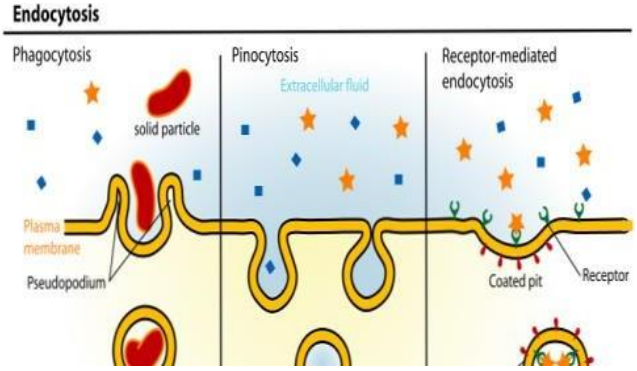


Autres mécanismes possibles, excessivement rares

Endocytose

- se réfère à la prise de matière à la cellule de l'environnement externe
- survient à la fois par la phagocytose et la pinocytose

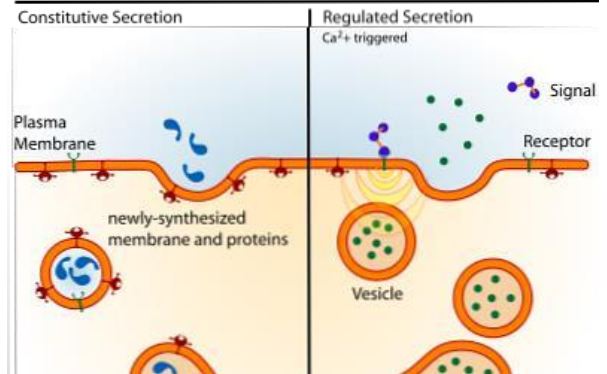
Ex : c'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter la transferrine



Exocytose

- désigne l'exportation de matériel hors du complexe de Golgi via des vésicules de sécrétion dans l'environnement externe.
 - Au cours de l'exocytose, la vésicule contenant les déchets est fusionnée avec la membrane plasmique afin d'éliminer son contenu
- Ex : libération des médiateurs (lymphocytes, neutrophiles)*

Exocytosis

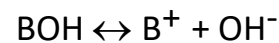


Notions de physico-chimie (pH, pKa, ...), forme ionisée et moléculaire des médicaments

Le pH influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire les **acides et les bases faibles**. L'équilibre entre les deux formes est régi par la loi d'**HENDERSON-HASSELBACH** :



$$pH = pK + \log \frac{(\text{sel})}{(\text{acide})}$$



$$pH = pK + \log \frac{(\text{base})}{(\text{sel})}$$

En cas de différence de pH entre les deux côtés de la barrière lipidique, le passage du médicament est favorisé dans le sens du milieu acide vers le milieu alcalin pour un acide faible et en sens inverse pour une base faible.

A retenir :

- ♥ FORME **NON IONISÉE** = moléculaire = lipophile → **diffusible**
- ♥ **diffusible** : si la molécule est sous forme ionisée, elle sera plus hydrophile et ne passera donc pas la barrière

Ce rapport va permettre de calculer les concentrations de forme soit acide, soit basique ce qui va nous permettre de déterminer à partir de quel lieu l'absorption sera maximale dans le corps pour une molécule. *Ex : nous pouvons savoir si une molécule pourra passer dans le lait et sera déconseillée pendant l'allaitement ou encore à quel niveau de l'intestin une molécule sera absorbée*

Les pH dans l'organisme	
Plasma	7,35
Urines	5 à 8
Lait	6,5 à 7,3
Bouche	6,2 à 7,2
Estomac	1 à 3
Duodénum	4,8 à 8,2
Grêle	7,5 à 8
Côlon	7 à 7,5

Le tableau n'est pas à savoir par cœur

Pour les acides : $pH = pK_a + \log \frac{[\text{Forme ionisée}]}{[\text{Forme non ionisée}]}$

Pour les bases : $pH = pK_a + \log \frac{[\text{Forme non ionisée}]}{[\text{Forme ionisée}]}$

Lorsque les deux formes sont en équilibre, $[\text{Forme non ionisée}] = [\text{Forme ionisée}]$
 $pH = pK_a$ (car $\log 1 = 0$)

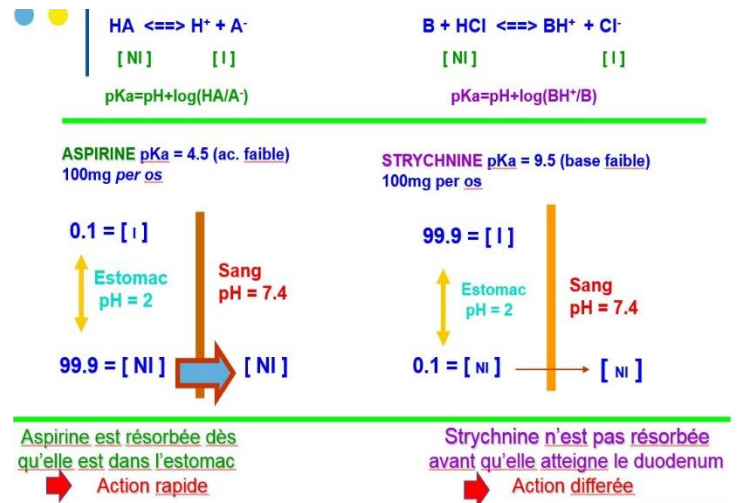
A un pK_a bas correspond soit un **acide fort**, soit une **base faible**

Liposolubilité des acides et bases faibles : exemples d'applications en thérapeutique

→ L'**aspirine** est un **acide faible**, avec un pKa à 4,5 : lorsqu'elle se situe dans l'estomac, le pH du milieu sera inférieur à son pKa, elle sera majoritairement sous forme non ionisée. Elle pourra donc être absorbée (absorption intense), passer les barrières membranaires et pénétrer au sein de la circulation sanguine.

→ La **strychnine** est une **base faible**, avec un pKa à 6,5 : elle ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac (absorption minimale) car le pH de l'estomac est proche de 2 (sécrétion d'acides importante). Elle se retrouve majoritairement sous forme ionisée (99,99%) : seulement 0,1% sera sous forme non ionisée et pourra passer à travers la membrane.

En revanche, le pH va s'alcaliniser au niveau de l'intestin et plus on va descendre dans l'intestin plus le pH sera basique et plus l'absorption de la strychnine sera maximale.



A retenir :

- ♥ **Aspirine** = acide faible = absorbée dans l'estomac → action rapide
- ♥ **Strychnine** = base faible = non absorbée dans l'estomac = absorbée dans l'intestin → action différée

Tut' résumé :

- ♥ Un médicament acide faible (ex : **aspirine**) en milieu acide (ex : estomac) sera non ionisé, donc diffusible, et en milieu basique sera ionisé donc non diffusible
- ♥ Un médicament base faible (ex : **strychnine**) en milieu acide sera ionisé donc non diffusible, et en milieu basique (ex : intestin) sera non ionisé donc diffusible

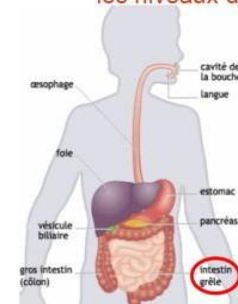
D) Absorption entérale (= qui passe par le tube digestif)

1. Administration orale = per os

Avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament :

- Peut être dégradé dans la lumière du tube digestif (si sensible à l'acidité, niveau estomac)

L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif



- Surface 200-300 m²
- pH alcalin (6-8)
- Débit sanguin élevé : 1l/min

- Doit franchir la barrière entérocytaire
 - Ex : la vancomycine ne passe pas cette barrière et donc ne sera jamais absorbée lorsqu'elle est prise par voie orale
- Doit traverser le foie (hépatocytes et sécrétion biliaire)
 - Effet de 1er passage hépatique : les molécules, une fois administrées et absorbées au niveau intestinal, vont entrer dans la circulation sanguine, mais seront rapidement dégradées par le foie avant même d'atteindre le site d'action

- Processus complexe impliquant :
 - Le franchissement de membranes
 - Une possible dégradation éventuelle par les enzymes extra et intracellulaires
 - Une possible activation par les enzymes (prodrogue)
 - CARACTERISEE PAR LA **BIODISPONIBILITE ORALE**

2. La biodisponibilité

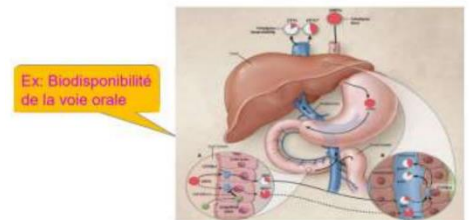
a) Définition

La **biodisponibilité** correspond à la **fraction de la dose administrée** du médicament qui va être **absorbée** et **atteindre la circulation sanguine générale** pour une voie d'administration donnée et la **vitesse** à laquelle elle l'atteint.

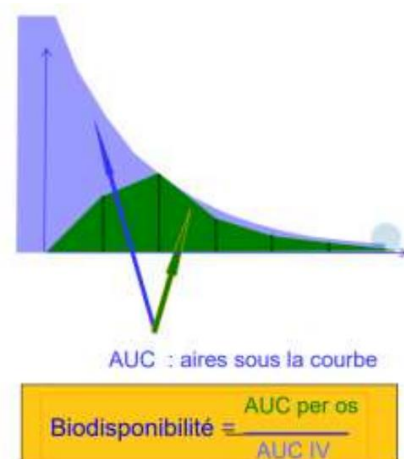
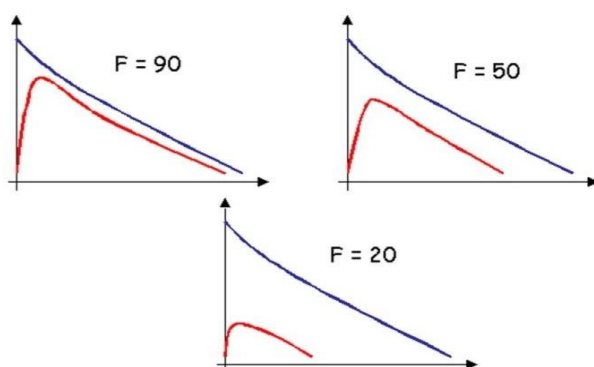
- Ex : Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée, ...

Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnée) :

- de **0** (médicament non absorbé)
- à **100%** (médicament totalement absorbé)



Pour calculer la biodisponibilité : On prend le même médicament, avec une forme IV de référence et la forme galénique qu'on veut tester, à la même dose. On compare les **surfaces sous la courbe** (= **AUC = ASC**) de la voie qu'on teste et de la référence qui est l'IV car la biodisponibilité est de 100, et la comparaison des 2 va nous donner la biodisponibilité (F).



b) Biodisponibilité absolue & relative

→ Biodisponibilité **Absolute** = quelle que soit la voie d'administration, elle sera comparée à la voie **IV** (référence)

$$F = \frac{\text{AUC test}}{\text{AUC référence}^*}$$

Dans la formule du dessus, on compare à l'IV en utilisant administrant **mêmes doses** ...

... sinon on doit apporter un facteur correctif, en multipliant par les doses respectives, comme dans la formule suivante →

$$F = \frac{\text{AUC}_{po} \times D_{iv}}{\text{AUC}_{iv} \times D_{po}}$$

→ Biodisponibilité **Relative** = permet de comparer 2 formes galéniques **non intraveineuses** entre elles
On peut ainsi déterminer la **fraction absorbée relative** (FR), avec :

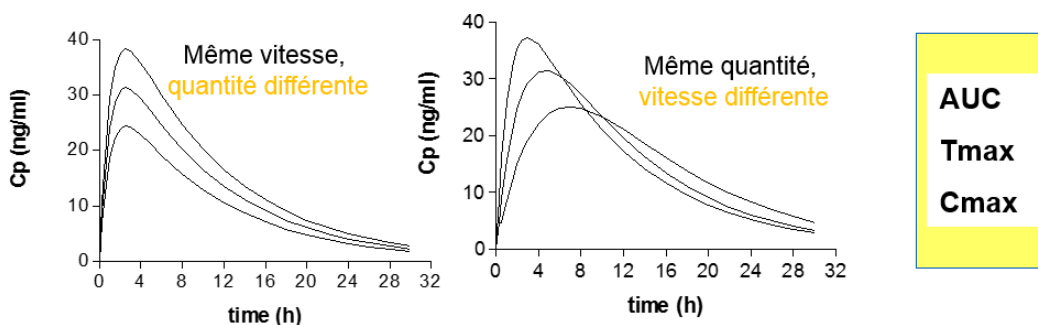
$$\frac{\text{Dose forme de référence}^* \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}^*} \times 100$$

(On compare généralement au princeps)

* forme du médicament princeps

c) Biodisponibilité/bioéquivalence (génériques)

Dans ce contexte, la biodisponibilité qualifie la **quantité du principe actif (PA)** qui est **absorbée** à partir de la forme pharmaceutique, et la **vitesse** avec laquelle le principe actif est absorbé dans la circulation générale. Le but est que le **générique** soit de **même biodisponibilité** que la molécule **princeps**.



Lorsque deux formes pharmaceutiques ont une **biodisponibilité équivalente** (= **bioéquivalence**), cela veut dire que **AUC**, **Tmax** (temps où la concentration est maximale) et **Cmax** de leurs PA sont très similaires.

3. Contre-indications (absolues ou relatives) de la voie orale ...

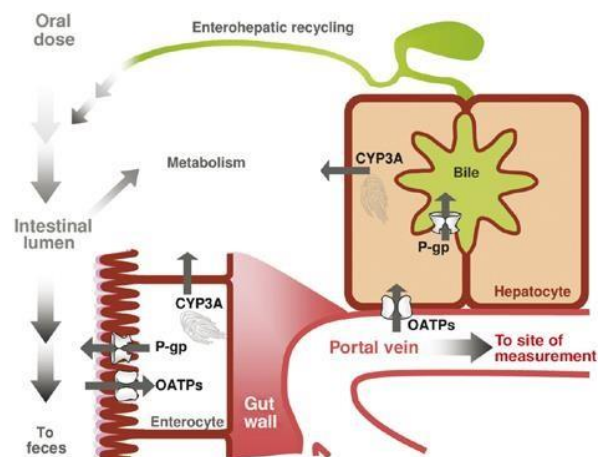
... d'ordre pathologique	... d'ordre pharmacologique
<ul style="list-style-type: none"> → Certaines pathologies intestinales (iléus, ischémie intestinale...) → Résidus gastriques → Nausées et vomissements → Syndrome de malabsorption → Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%). 	<ul style="list-style-type: none"> → Interactions avec certains médicaments : pansements gastriques, modificateurs du pH gastrique... sur ou sous exposition au médicament → Cations bi ou trivalents (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec quinolones, tétracyclines...

4. Effet de premier passage hépatique

= Perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable (*foie*) de la biotransformation ou des processus de sécrétion (entérocytes, bile).

Explications du prof pour mieux comprendre :

Le médicament, lorsqu'il sera pris par voie orale, va arriver au niveau de l'intestin et sera absorbé au niveau des entérocytes avec passage de la membrane, via transporteur facilité ou actif. Il sera déjà métabolisé au niveau des entérocytes (présence de CYP3A par exemple) mais une partie va également passer jusqu'à la circulation sanguine. Lorsque l'on prend par voie orale un médicament, il va arriver directement au niveau de la veine portale. A ce niveau, il y aura absorption et passage au niveau des hépatocytes : il va y avoir un grand nombre de métabolismes qui vont se mettre en place -> perte du médicament avant même son arrivée au niveau du site d'action de ce médicament



• Caractéristiques :

- Système enzymatique
- Variable
- Déterminé génétiquement
- Sensibles aux facteurs environnementaux

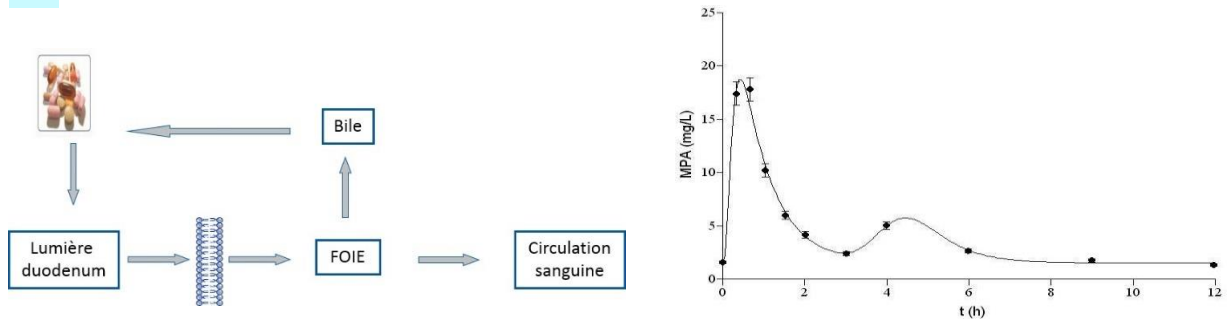
Tut' explication : le foie est capable de capter et métaboliser le principe actif avant qu'il arrive dans la circulation générale, via un système enzymatique déterminé génétiquement et par des facteurs environnementaux (variables d'un individu à l'autre).

Le foie est capable de transformer les :

- Prodrogues en médicaments actifs (codéine qui sera métabolisée en morphine bcp + puissante, azathioprine...)
- Médicaments actifs en métabolites (inactifs, toxiques...)

5. Cycle entéro-hépatique (absorption digestive)

= Boucle de réabsorption du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile.



Explications du prof pour mieux comprendre : Lorsqu'un médicament est absorbé par l'intestin, il va passer la membrane, il va passer par le foie : une partie va atteindre la circulation sanguine et une autre partie va passer par la bile et être réabsorbé/éliminé au niveau de l'intestin et donc il va avoir une nouvelle forme circulante qui peut être réabsorbé c'est ce que l'on observe sur cette courbe.

Ex : Cellcept (médicament immunosuppresseur) : on va avoir une première absorption qui va se faire au niveau du pic, après on voit les phases de distribution, d'élimination du médicament et on voit un rebond entre 4-6 h : → En fait, une fois que le médicament sera dans la circulation sanguine, à chaque fois qu'il va passer niveau du foie, le médicament sera capté, passera dans la bile, passera de la forme glycurono-conjuguée à la forme libre au niveau de la lumière du duodénum et sera réabsorbé dans la circulation sanguine, repassera par le foie et ainsi de suite. C'est pour cela qu'on obtient ce rebond alors que le médicament n'a pas été pris depuis 4-6 h.

E) Voies parentérales (= administration d'un médicament par une voie différente du tube digestif)

1. Intérêts et limites des voies parentérales

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> → Elles permettent une posologie précise → Effets très rapides : dans le cas de la voie IV, ils sont immédiats → Elles permettent d'éviter l'effet du 1^{er} passage hépatique. → Administration chez les malades inconscients et non coopérants (comateux) → Administration des médicaments non résorbables par voie orale ou détruits par cette voie (<i>ex : la pénicilline</i>) ou irritants pour la muqueuse digestive. 	<ul style="list-style-type: none"> → Parfois douloureuses → Nécessitent du personnel qualifié → Le malade ne peut que rarement pratiquer lui-même les injections → Nécessite un matériel stérile → L'association de plusieurs produits dans la seringue est à déconseiller (risque d'incompatibilité)

2. Voies d'administration parentérales

- **Obligatoire pour les médicaments non absorbés et/ou inactivés dans le tube digestif** (*vancomycine, pénicilline, insuline, héparine*)
- Situations où l'administration orale n'est pas possible ou pas fiable
- **Inconvénients** : risque septique, intolérance locale, douleur
 - Création d'un point douloureux : sécrétion d'éosinophiles puis d'histamine -> réaction allergique au niveau de l'administration
- Problème des personnes alitées, des petits enfants et des sujets âgés (IV, IM)

a) Voies parentérales disponibles en injectable

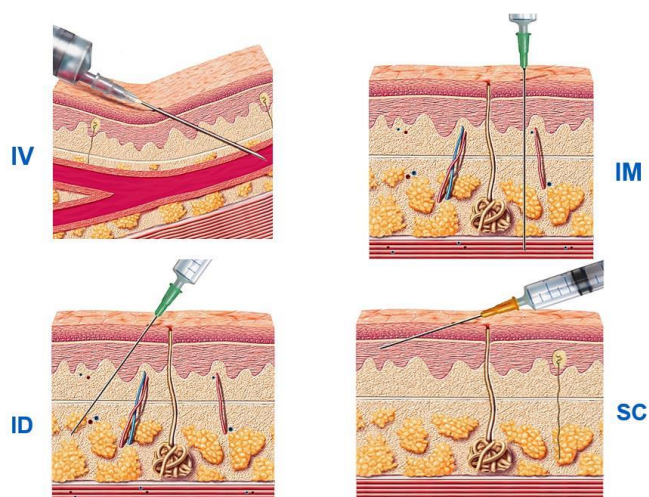
- **Voie intraveineuse IV** = directement dans le compartiment central, dose administrée connue, **SITUATION D'URGENCE**
- **Voie intramusculaire IM** ou **voie sous-cutanée SC** (auto-injections) : *héparine, insuline*
 - Injection d'un **petit volume** de solution concentrée : si on injecte 10 ml en sous-cutané, ça fera une grosse poche de solution qui fera extrêmement mal
 - La **vitesse d'absorption** dépend de la **solubilité** et du **débit sanguin** dans le tissu concerné (muscle > tissus sous-cutanés)
 - o Ex : *Cabotegravir et Rilpivirine* : médicaments long-acting utilisés dans le traitement du VIH, avec une administration intramusculaire dans des solutions un peu huileuses. On va avoir un délitement lent de ces molécules dans la circulation sanguine et donc une concentration qui fluctue. On va pouvoir administrer le médicament de manière beaucoup moins fréquente que si le patient le prenait par voie orale.
- **Voie intra-artérielle** : concentration plus élevée dans un territoire pendant la durée de la perfusion (cancérologie), explorations (artériographie)
- **Voie sous-arachnoïdienne** : rachianesthésie (utilisé pour les césariennes), antibiothérapie, anticancéreux pour avoir action locale et éviter effets indésirables systémiques
- **Voie intrapéritonéale** : absorption par une surface de 1-2 m² de surface épithéliale
- **Voie péridurale** : anesthésie du petit bassin (accouchement) et des membres inférieurs

b) Voies parentérales en pratique

Schéma 1 (en haut à gauche) : intravasculaire ou intraartériel

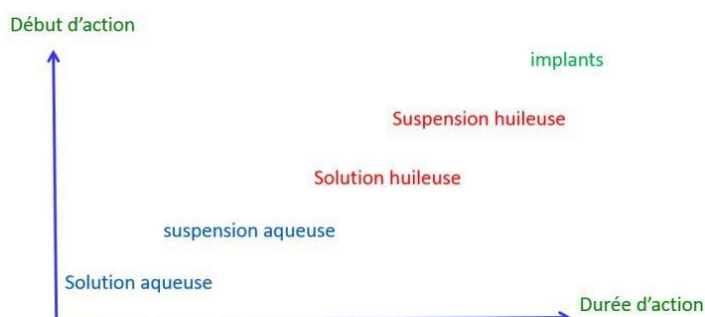
Schéma 2 (en haut à droite) : intra musculaire, on pique droit

Schéma 4 (en bas à droite) : voie sous-cutanée, angle + aigu pour libérer juste sous la peau, vitesse d'absorption moins rapide



➤ La durée d'action de la voie parentérale dépend de la forme galénique

Une solution aqueuse sera beaucoup + vite absorbée et donc aura une durée d'action beaucoup + faible car une fois absorbée elle va aller agir assez rapidement mais sera aussi éliminée rapidement.



Solution aqueuse < suspension aqueuse < solution huileuse < suspension huileuse < implants
(du + ou – vite absorbé, de la durée d'action la + à la – faible, du + au – vite éliminé)

Implants ? Ex : implant oestroprogestatif dans le biceps comme moyen de contraception chez les femmes, qui va libérer de manière constante des hormones durant plusieurs années.

c) Administration par voie cutanée (crèmes)

• Administration :

→ **Topique** : traitements dermatologiques

→ Ou **systémique** : quelques substances à haut coefficient de pénétration (petit poids moléculaire, liposolubles)

o Ex : nitroglycérine (patch, provoque vasodilatation), œstrogènes (crème), nicotine (patch) et autres toxiques : organophosphorés, DDT (plutôt utilisé à des fins criminelles)

• Absorption très dépendante de l'état normal ou pathologique de la peau ! La **peau lésée** ou **malade** peut **augmenter** fortement la **résorption** de certains PA et favoriser l'apparition d'**effets indésirables** ! (Attention par exemple aux effets systémiques des corticostéroïdes topiques)

d) Administration par voie des muqueuses/transmuqueuses

<p>Voie sublinguale / perlinguale</p>	<p>A la différence du per os (= voie orale), évite l'EPPH.</p>	
<p>Voie rectale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Irritation possible de la muqueuse - Elle aussi évite l'EPPH - Permet de shunter partiellement (environ 30 %) le tube digestif et les effets des sucs gastriques, passage rapide mais erratique dans le système porte par les veines hémorroïdaires inférieures - Utile pour les médicaments sensibles aux sucs digestifs - Emploi fréquent en pédiatrie (convulsions, fièvre élevée) 	
<p>Voie vaginale Voie utérine</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ovules (mycose) - Traitements locaux (antifongiques...) - Stérilets + hormones 	
<p>Voie transdermique = percutanée</p>	<p>Apport percutané du médicament au contact de la peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patch de divers médicaments et hormones (œstrogènes à la ménopause), apports continus du médicament, libération progressive - Effets majorés chez le nourrisson - Utilisable pour la vaccination 	
<p>Voie oculaire Voie conjonctivale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Collyres, pommades, bains oculaires - Effets locaux mais effets systémiques possibles (bétabloquants, sympathomimétiques...) 	
<p>Voie auriculaire</p>	<p>Gouttes antalgiques pour les otites douloureuses</p>	
<p>Voie nasale</p>		

e) Administration par inhalation

- **Voie bronchique** :

- Aérosols ou microparticules qui se déposent sur les muqueuses bronchiques
- Topique pour bronchodilatateurs (asthme) et broncho/vasoconstricteurs
- Systémique : nicotine !

- **Voie pulmonaire** (alvéolaire) :

- Utilisation "locale" possible (antibiotiques et mucoviscidose)
- Très grande surface et perfusion sanguine très importante => absorption potentiellement très rapide des gaz ou substances volatiles (utilisation clinique : surtout gaz anesthésiques, mais aussi important pour toxiques gazeux !)

- **Voie nasale** :

- Essentiellement locale mais aussi générale (insuline)... (finesse de la muqueuse)

o Ex : dans le rhume pour décongestionner le nez



Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence Limites: volume injectable, pas de soluté huileux
Orale	variable < 100% et parfois très faible	Voie la plus courante et la moins chère Limites: Adhésion du patient, effet variable entre autre fonction de la résorption digestive et de l'effet de premier passage hépatique
Intra Musculaire	variable selon nature de la prép ≤ 100%	Voie de l'urgence,, peu utilisée sauf pour les formes retard. Limites: douloureuse, contre-indiquée chez personnes âgées, allités, anticoagulants, faible volumes.
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100%	Utile pour suspensions. Facilité d'utilisation, intérêt également en pédiatrie. Libération prolongée Limites: petits volumes, intolérance locale
Rectale	< 100%	Voie de l'urgence en pédiatrie ou voie alternative Limites: résorption erratique
Transdermique	≤ 100%	Longue durée d'action, absence d'effet de premier passage hépatique
Transmuqueuse (intranasale, gingivale...)	≤ 100%	Absorption rapide et intense possible sans EPPH

La dernière ligne n'est pas sur la diapo du prof mais je l'ai quand même laissée

Explications du prof pour mieux comprendre :

- Soluté huileux = possible augmentation viscosité sang et donc création embolies, caillots
- En IM, on évite personnes âgées car ont beaucoup moins de muscles, patients alités car on veut éviter provoquer traumatisme musculaire, anticoagulants pour éviter hémorragie niveau musculaire lors administration
- Intolérance locale = réactions allergiques
- Intra rectale : si enfant fait crise convulsive on va administrer valium (Diazépam) pour avoir action rapide du sans EPPH important donc on a effet important directement

2) La distribution

A) Définition

La distribution est le processus de **transfert réversible** du principe actif, à partir de la **circulation sanguine** vers l'ensemble des **tissus et organes**.

- Répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes
- A partir du compartiment vasculaire (=compartiment central)
- Donc, phénomène à deux niveaux :
 - o **Distribution sanguine** ou plasmatique (vasculaire)
 - o **Diffusion** dans les **tissus** (tissulaire)

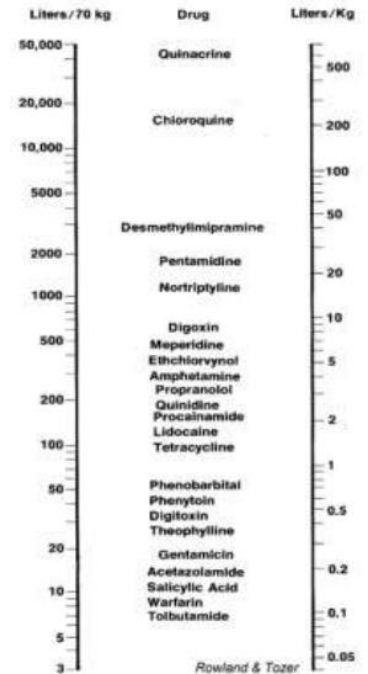
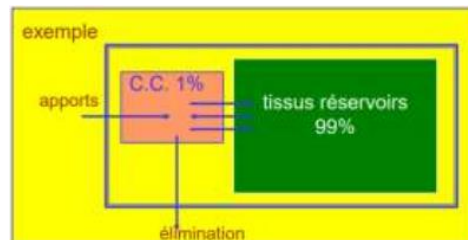
Tut' explication : distribution = 2 « phases » = transport du médicament au niveau sanguin + diffusion dans les tissus

- Le paramètre pharmacocinétique qui décrit le processus de distribution d'un principe actif dans l'organisme est le **volume apparent de distribution VD/F**.
 - Décrit la vitesse et l'importance de la distribution tissulaire d'un médicament
 - Est déterminé essentiellement par la **dissolution dans les graisses** (= liposolubilité) et la **liaison aux protéines plasmatiques**
- Intérêts de la détermination du VD/F ?
 - ✓ Permet de comprendre les **différences dans la rapidité d'action**
 - ✓ Explique la **rémanence** (et la **toxicité**) de certains médicaments
 - Ex : le THC (molécule active du cannabis), liposoluble : quand on va ingérer du THC elle va se distribuer et se stocker au niveau graisse et en cas lipolyse elle va pouvoir être relarguée de manière opportune
 - ✓ **Orienté le choix d'une molécule** en fonction de sa distribution et de la localisation de sa cible pharmacologique (récepteurs)
 - ✓ **Influence la demi-vie d'élimination** d'un médicament
- La distribution d'un médicament sera, comme pour l'absorption, impactée par différents facteurs, notamment :
 - Les caractéristiques d'un médicament à **passer les barrières transmembranaires** :
 - o soit par diffusion simple si suffisamment lipophile
 - o soit par transport facilité ou actif

- **Perfusion tissulaire** : si un tissu est peu vascularisé, peu de chances que la molécule diffuse dans ce tissu
- **Fixation réversible** du PA aux macromolécules sanguines et tissulaires

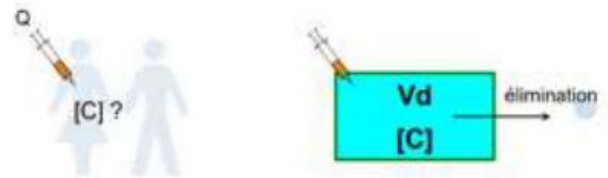
B) Volume (apparent) de distribution

Le volume apparent de distribution **peut être considérablement plus grand** que les volumes physiques à cause de la distribution de la substance en dehors du compartiment central (dans les tissus). Certaines molécules ont des VD de plusieurs centaines voire plusieurs milliers de litres : *par exemple le VD de la chloroquine est de 20 000 L alors que le corps humain n'a un volume extra vasculaire que d'environ 70L* → Le VD, quand il est grand n'est en fait que **théorique**



Lorsque deux individus prennent une quantité Q d'un médicament, on observe des **concentrations dans le compartiment central** qui peuvent **différer** entre ces deux individus. Cela peut s'expliquer en partie par le **volume de distribution**.

→ Ex : alcool : si on prend deux individus qui ne boivent pas fréquemment et qu'on leur fait boire une bière, l'éthanolémie entre ces deux individus sera différente en partie à cause de leur VD. On aura des éthanolémies beaucoup plus importantes pour des petits gabarits et des éthanolémies moins importantes pour des gabarits plus importants.



- Vd : Volume de distribution
- [C] : concentration dans le compartiment central *
- Q : quantité dans l'organisme
- * compartiment en équilibre d'échange rapide avec le sang

$$[C] = Q / Vd$$

$$Vd = Q / [C]$$

Formules à retenir pour le jour du concours ++

Le volume de distribution peut être obtenu de 2 façons : +++

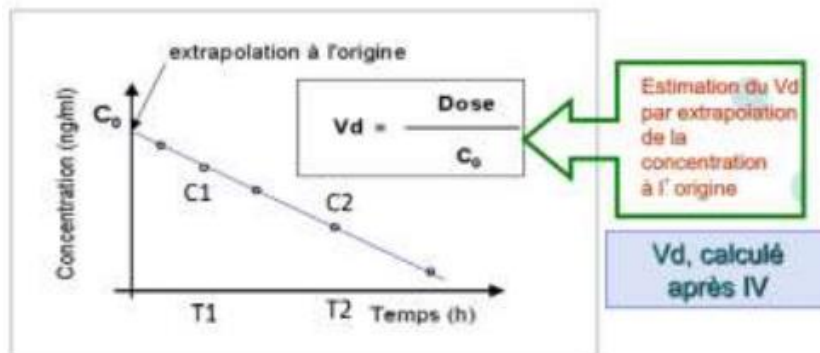
1) **Graphiquement** avec $Vd = \text{Dose} / C_0$ (pour un système monocompartmental = le médicament se distribue dans un seul compartiment)

→ avec C_0 = concentration à l'origine déterminée graphiquement en extrapolant la droite

Pour une injection IV, on considère que la C_0 est équivalent à la concentration maximale.

2) Par **résolution d'équation**, selon la formule suivante : $Vd = CL / k_e$

→ avec k_e = pente d'élimination = $(C_1 - C_2) / (T_2 - T_1)$ et CL = clairance



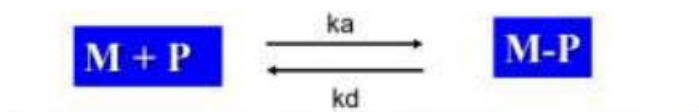
C) Distribution sanguine

- Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous 2 formes :
 - **Liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques
 - **Non liée = libre**, correspondant à la forme **hydrosoluble** du médicament
- La liaison aux protéines plasmatiques ne concerne **pas tous** les médicaments
- Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exceptions) **réversible** (c'est-à-dire que le passage de la forme liée à la forme libre et inversement, est réversible) :
 - **Équilibre dynamique** régit par la **loi d'action de masse** :
$$[\text{Médicament libre}] + [\text{Protéine}] \rightleftharpoons [\text{Médicament-Protéine}]$$

Tut' explication : Cela veut dire que lorsque la forme libre est éliminée ou atteint les tissus, la forme liée libère le médicament pour avoir toujours la **même concentration** de médicament sous forme libre dans le sang.

→ La forme **liée** peut **se dissocier** dès que la forme **libre a gagné les tissus ou a été éliminée**

1. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques



$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{k_a}{k_d}$$

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]}$$

*+ K ↑ + liaison stable
ou fu = 1 - f*

k_a = constante d'association
 k_d = constante de dissociation
 $[]$ = « concentration »
 f = fraction liée
 f_u = fraction libre/non liée

non précisé dans la ronéo : K = constante d'équilibre de la liaison entre un médicament et une protéine

→ **+ K est important + la liaison** à la protéine sera dite **stable** et donc difficile à casser.

Tut' explication : c'est logique, puisque + K est grand, + k_a est grande, qui est la constante d'association

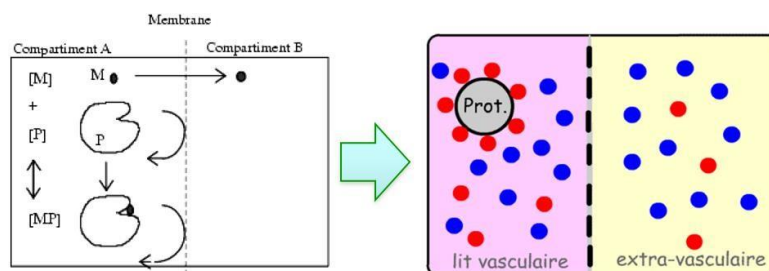
→ On pourra déterminer assez facilement le pourcentage de forme libre d'un médicament avec **$f_u = \text{fraction libre} = 1 - f$** et grâce à **$f_u$** on pourra déterminer la fraction de médicament potentiellement **actif**.

2. Liaison aux protéines transmembranaires

A l'état **libre**, c'est-à-dire non fixés aux protéines plasmatiques :

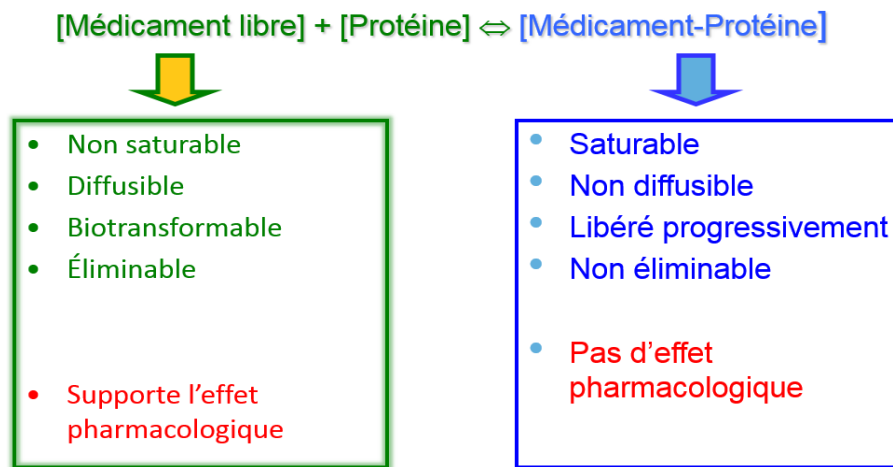
→ Les médicaments **liposolubles**, s'il existe un gradient de concentration favorable, **traversent** les membranes biologiques

Alors que les médicaments **liés** aux protéines plasmatiques comme l'**albumine** (ou aux protéines tissulaires) ne les **traversent pas**. Les molécules en rouge sont fixées au niveau de la protéine et du fait de la taille de la protéine, il est difficile de passer à travers la barrière et donc se retrouver au niveau du compartiment extra vasculaire.



- Caractéristiques de la liaison :
 - **Rapide** (quelques secondes)
 - **Réversible** (très grande majorité des médicaments)
 - **Plus ou moins spécifique** (certaines molécules vont préférentiellement se fixer sur l'albumine d'autres sur l' α -1 glycoprotéine acide par exemple)
 - Parfois **saturable** (au bout d'un certain moment on aura atteint le stock de fixation aux protéines et donc on va avoir une concentration libre qui sera stable) et soumise à **compétition**

Schéma à connaître ++++



Explications du prof pour mieux comprendre :

- Biotransformable et éliminable = métabolisé et éliminé au niveau rénal ou par la bile
- « Libéré progressivement » -> sous forme libre selon loi action masse
- Non métabolisable et non éliminable car lié aux protéines

- Liaisons aux protéines plasmatiques :
 - Dépendent du **pH sanguin** :
 - o Attention aux modifications de fraction libre en cas d'acidose ou d'alcalose : déséquilibre de la forme libre vers la forme liée ou inversement
 - **Taux de liaison** aux protéines plasmatiques **très variables** :
 - o La fraction libre peut varier entre **0.1 % et 100 %**
 - Exemples de protéines plasmatiques qui lient les médicaments :
 - o **Albumine** : fixe de très nombreuses substances
 - o **α -1 glycoprotéine acide** : fixe des substances basiques
 - o **Transcortine** : fixe le cortisol
 - o γ globulines, lipoprotéines

- Conséquences de la fixation :
 - **Diffusion tissulaire retardée, plus lente, moins importante**
 - o Sauf si affinité tissulaire supérieure
 - **Prolongation du temps de présence dans l'organisme**
- Intérêts en pratique :
 - **Variations** physiologiques ou pathologiques des **protéines plasmatiques**
 - o (*syndrome néphrotique = fuite des protéines plasmatiques au niveau des urines, les molécules fixées seront éliminées et on aura donc une exposition moindre au médicament pouvant entraîner perte d'efficacité; cirrhose ; dysgammaglobulinémies ...*)
 - **Risque d'interactions médicamenteuses** :
 - o **Impact modéré si c'est le seul processus concerné**
 - o **Pertinence clinique si processus d'élimination altéré également** (par le médicament interfèrent lui-même ou altération physiopathologique)
 - o **Si 2 médicaments avec fort % LP** (= pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques) **et forte affinité sur le même site de fixation** : l'une va se fixer préférentiellement sur les protéines plasmatiques car elle aura une affinité plus importante et va donc laisser l'autre sous forme libre qui aura un effet pharmacologique beaucoup plus important que celui voulu de base

D) Distribution tissulaire

- Le médicament doit atteindre son site d'action pour produire l'effet pharmacologique
- Il atteindra tous les tissus dans lequel il est capable de diffuser (stockage ou effets latéraux voire toxicité)
- La forme **libre** peut **diffuser** dans les tissus selon :
 - **Affinité respectives tissus - protéines plasmatiques**
 - Affinité particulière : accumulation tissulaire
 - **Caractéristiques du PA** : poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage (si la molécule est hydrophile ou lipophile), ...
 - **Irrigation** des organes
 - **Structure de la barrière tissulaire** (présence ou non)
- Certains **tissus** sont mieux "**protégés**" que d'autres :
- **Protection efficace** des organes et tissus :
 - Le **SNC** (barrière hémato encéphalique ; le site d'action est derrière cette barrière)
 - o Le système nerveux central est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible
 - o La pénétration et la sortie d'une drogue dans le système nerveux central est liée à sa **lipophilie** et à son **affinité** pour certains **transporteurs**

▪ Ex : Les différences dans le début et la durée de l'action de la morphine (plutôt hydrophile/hydrosoluble) et du fentanyl peuvent s'expliquer par le fait que le fentanyl est 100 x plus liposoluble que la morphine

→ Testicules ...

→ Administration in situ parfois nécessaire



➤ Protection **relative** :

→ Le **placenta** :

o filtre/évite le passage in utero de certaines molécules et donc leurs impacts sur le fœtus)

o Relatif car filtre uniquement certaines molécules alors que d'autres vont pouvoir passer librement in utero



FIN de cette première partie. 😊

Ne vous inquiétez pas, le plus gros de la pharmacocinétique est fait ! 😊

C'est un cours qu'on n'aime pas forcément au début (je suis passée par là aussi haha), et qui peut faire peur, mais que vous allez (normalement) finir par aimer. <3 C'est avant tout beaucoup de compréhension.