



RONEO N°5 : PHARMACOCINETIQUE (1/2)



Date et heure : 02/10
Professeur : DR DESTERE
Nombre de pages : 21
Ronéiste : Claire BARA

Corporation des Carabins Niçois

UFR Médecine
 28, av. de Valombrose
 06107 Nice Cedex 2

<http://carabinsnicois.fr/>
roneo.c2n@gmail.com

SOMMAIRE

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



La médicale
 assure les professionnels de santé



BNP PARIBAS

On se retrouve aujourd'hui avec le cours de Pharmacocinétique, qui peut faire peur au début par sa longueur mais qui n'est pas très compliqué !

I/ Introduction

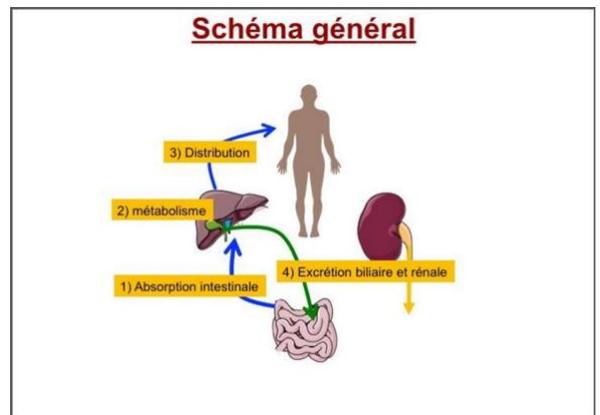
1) APPORTS DE LA PHARMACOLOGIE

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) GENERALITES SUR LE DEVENIR D'UN MEDICAMENT 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.

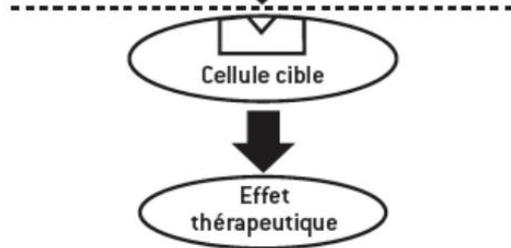
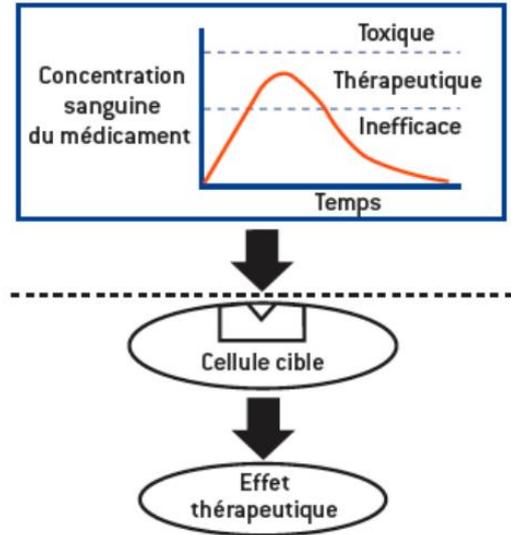
3) DEFINITIONS

→ PHARMACOCINETIQUE

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).

On pourrait la définir l'**impact du corps sur le médicament.**

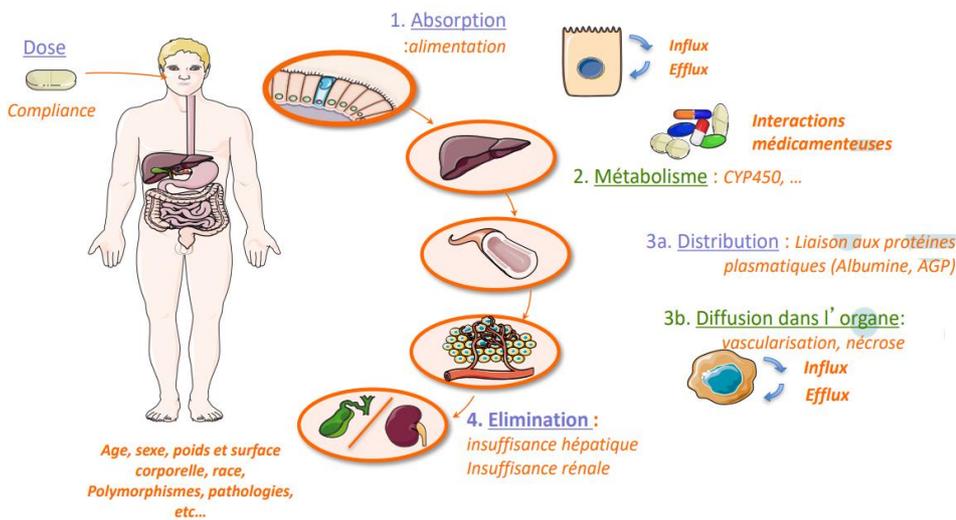


→ PHARMACODYNAMIE

Etudie les **effets des médicaments** sur leur cible (étude du médicament sur le corps) et en fonction des concentrations obtenues.

Précise donc la **relation dose-concentration- effet thérapeutique ou effet indésirable.**

FACTEURS POUVANT INFLUENCER LES DIFFERENTES PHASES



- Premièrement **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)

- Il y a également les **interactions médicamenteuses** qui pourront avoir un impact sur le **métabolisme** du médicament mais également sur son **élimination**

- On peut également voir une modification de **la distribution** du principe actif en cas de **modification de la liaison aux protéines plasmatiques**

- Enfin en cas de **pathologie**, comme une **insuffisance rénale**, celle-ci pourra avoir un impact sur **l'élimination** du médicament

II/ Les étapes ADME

1) L'ABSORPTION

A) Aspects qualitatifs : notions préalables

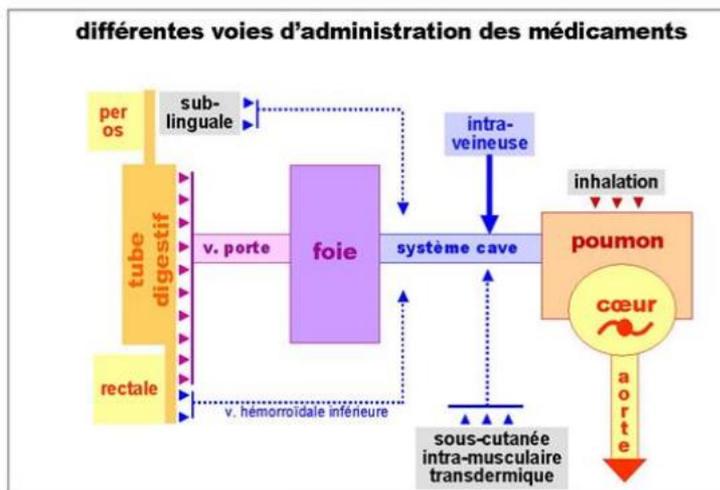
- L'administration d'un médicament par voie IV est réservée aux situations particulières où :
 - ➔ Un **effet rapide** est recherché
 - ➔ Pour les médicaments **qui ne peuvent pas être administrés par voie extravasculaire** (orale) car peu ou mal absorbés, quand les propriétés du médicament ne permettent 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 : 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 extravasculaire** (orale, cutanée, intramusculaire, 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) et l'étude de ce processus est indispensable pour chaque voie d'administration extravasculaire envisagée.

B) Les différentes voies d'administration

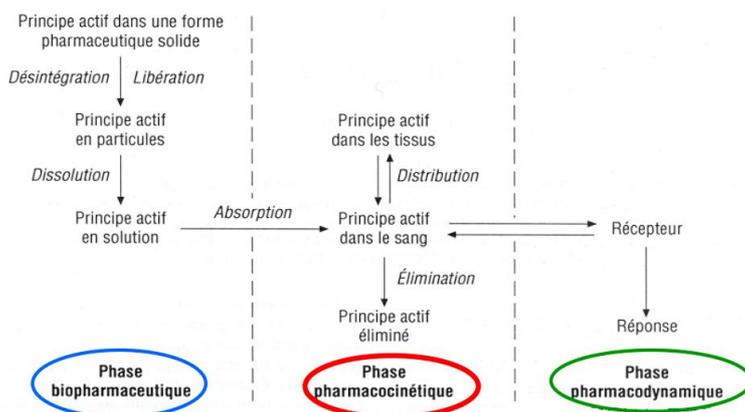
PAR VOIE GENERALE OU SYSTEMIQUE	PAR VOIE LOCALE OU IN SITU
<ul style="list-style-type: none"> → Intra-veineuse et intra-artérielle → Sous-cutanée (per os) et intra-musculaire → Nasale → Sub-linguale → Orale (per os) → Rectale 	<ul style="list-style-type: none"> → Inhalée (asthme) → Oculaire et intra-oculaire → Cutanée ou 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).



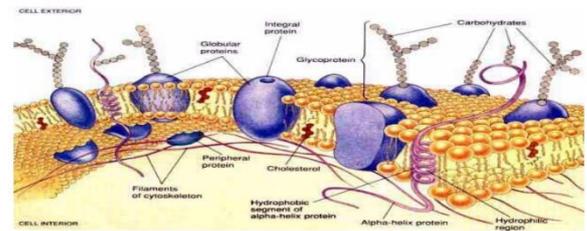
SCHEMA DES ETAPES A FRANCHIR PAR UN PRINCIPE ACTIF ENTRE SON ADMINISTRATION ET L'OBTENTION D'UN EFFET THERAPEUTIQUE



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**.

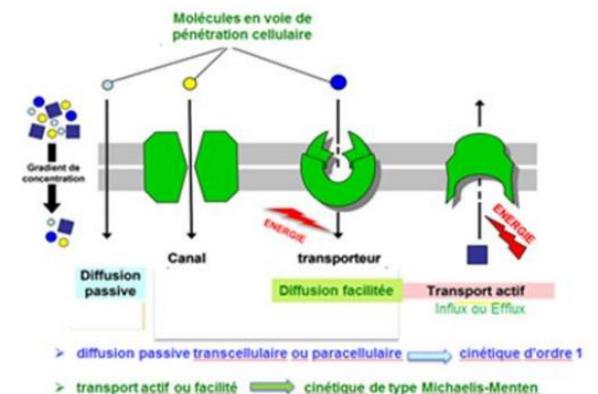
2. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

- 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.

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

Mécanismes possibles de pénétration intracellulaire des 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).

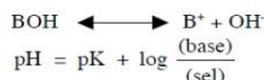
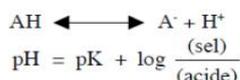
3. Les différents types de passages

<p>DIFFUSION PASSIVE</p>	<p>= LA + FREQUENTE</p> <p>- 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</p> <p>- Ce processus suit la loi de Fick :</p> <ul style="list-style-type: none"> → 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 	
<p>TRANSPORT ACTIF</p>	<p><i>En raison de leurs taille et / ou de leur coefficient de partage certaines molécules sont incaptes à traverser les membranes, elles nécessitent l'aide de transporteurs</i></p> <p>- Fait appel à un transporteur membranaire</p> <p>- INDEPENDAMMENT DU GRADIENT DE CONCENTRATION :</p> <ul style="list-style-type: none"> → 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 → Inhibible <p>- Présents au niveau de très nombreux tissus :</p> <ul style="list-style-type: none"> → Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules <p><i>Ex : au niveau cérébral, on a une grande concentration de PGP qui va limiter la pénétration de certaines molécules au niveau du SNC</i></p>	
<p>DIFFUSION/ TRANSPORT FACILITE(E)</p>	<p>- Ce mécanisme de diffusion est facilité par des transporteurs membranaires.</p> <p>- Il correspond au passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport</p> <p>- Ce processus NE CONSOMME PAS D'ENERGIE et ne relève donc pas du transport actif.</p> <p>Z</p>	

AUTRES MECANISMES POSSIBLES, EXCESSIVE MENT RARES	<p>1) L'endocytose survient à la fois par la phagocytose et la pinocytose. C'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter la transferrine.</p> <p>2) 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))</p> <p>L'endocytose se réfère à la prise de matière à la cellule de l'environnement externe tandis que l'exocytose désigne l'exportation de matériel hors du complexe de Golgi via des vésicules de sécrétion dans l'environnement externe.</p>	
--	--	--

NOTIONS DE PHYSICO-CHIMIE (PH, PKA...), FORMES IONISEE ET MOLECULAIRE DES MEDICAMENTS

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 :



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 (figure 1.1.-3).

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

- **FORME NON IONISEE = moléculaire = lipophile (diffusible)**
- **FORME IONISEE = hydrophile (peu ou pas diffusible) : si la molécule est sous forme ionisée, elle sera plus hydrophile et ne passera donc pas la barrière**

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

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

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

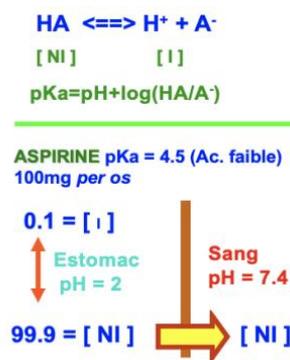
A un pK_a bas correspond soit un **acide fort**, soit une **base faible**

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*

LIPOSOLUBILITE DES ACIDES ET BASES FAIBLES : EXEMPLES D'APPLICATIONS EN THERAPEUTIQUE

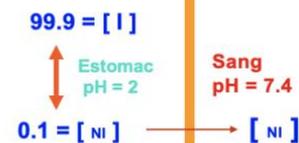
1) L'aspirine est un acide faible, avec un pKa à 4,5 : lorsqu'elle se situe dans l'estomac, le pH du milieu sera inférieur à son pKa, elle sera majoritairement sous forme non ionisée. Elle pourra donc être absorbée (absorption intense), passer les barrières membranaires et pénétrer au sein de la circulation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



Aspirine est résorbée dès qu'elle est dans l'estomac
→ Action rapide



STRYCHNINE pKa = 9.5 (base faible)
100mg per os



Strychnine n'est pas résorbée avant qu'elle atteigne le duodénum
→ Action différée

2) 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.

D) Absorption entérale

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)

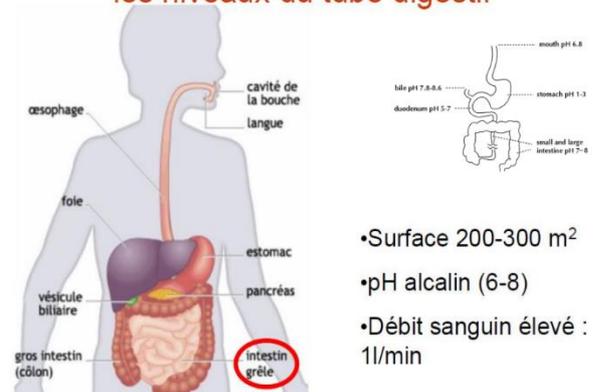
➔ **Doit franchir la barrière entérocytaire**

- 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 1^{er} 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

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

➤ 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

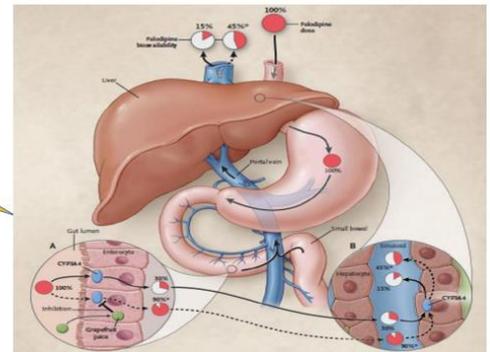
• La biodisponibilité correspond à la **fraction de la dose administrée** du médicament qui va être **absorbée** et **atteindre la circulation sanguine générale** pour une **voie d'administration donnée** et la vitesse à laquelle elle l'atteint.

→ Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée,...

• Elle peut **varier** (pour un médicament et une voie donnés) :

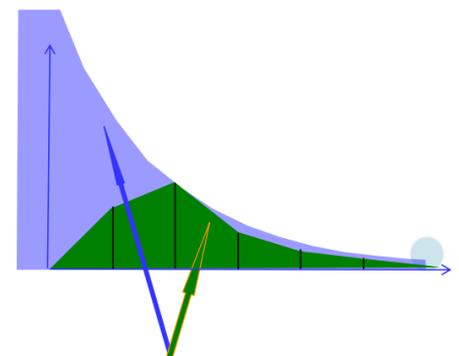
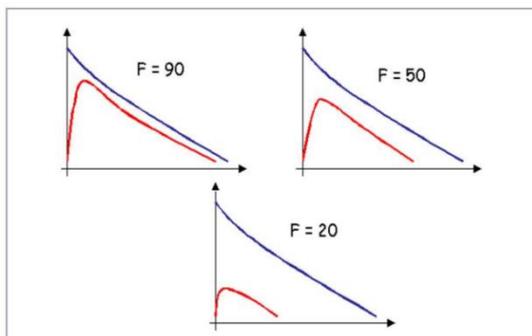
- de **0** (médicament non absorbé)
- à **100%** (médicament totalement absorbé)

Ex: Biodisponibilité de la voie orale



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) 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.



AUC : aires sous la courbe

$$\text{Biodisponibilité} = \frac{\text{AUC per os}}{\text{AUC IV}}$$

b) Biodisponibilité absolue/relative

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

$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}}$$

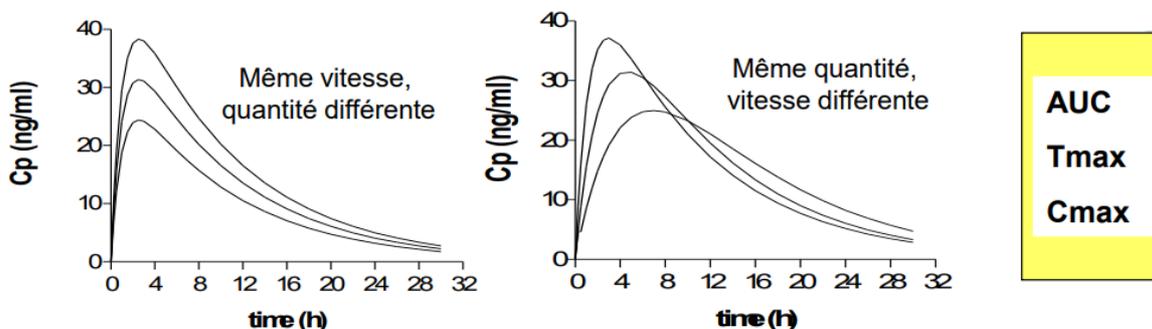
→ **Biodisponibilité Relative** = permet de **comparer 2 formes galéniques non intraveineuses entre elles**

On peut ainsi déterminer la fraction absorbée relative (FR), avec :

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

c) Biodisponibilité/bioéquivalence (génériques)

Dans ce contexte, la **biodisponibilité** qualifie **la quantité du 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 ou la concentration est max) et **Cmax** du leurs PA sont très similaires.

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

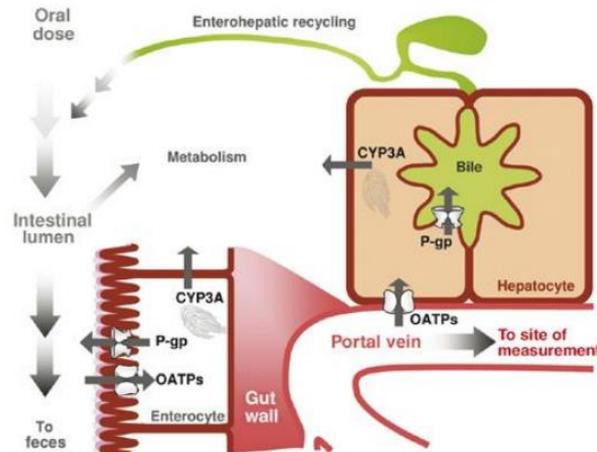
D'ORDRE PATHOLOGIQUE	D'ORDRE PHARMACOLOGIQUE
<ul style="list-style-type: none"> ➔ Certaines pathologies intestinales (ileus, ischémie intestinale...) ➔ Résidus gastriques ➔ Nausées et vomissements ➔ Syndrome de malabsorption ➔ Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%). 	<ul style="list-style-type: 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 (absorption digestive)

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

Petites explications bonus du prof :

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

❑ Prodrogues en médicaments actifs (codéine qui sera métabolisée en morphine bcp + puissante, azathioprine...)

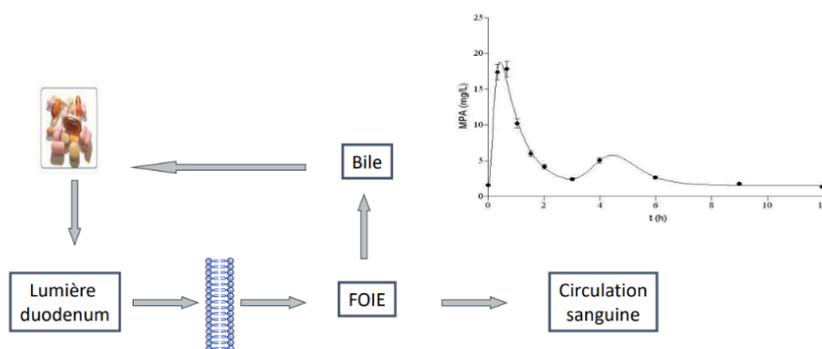
❑ Médicaments actifs en métabolites (inactifs, toxiques...)

5. Cycle entéro-hépatique (absorption digestive)

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

Petites explications bonus du prof :

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

1. Intérêt et limites des voies parentérales

Petites explications bonus du prof :

- *La vancomycine n'est pas absorbable par voie orale alors que la pénicilline est juste détruite par l'acidité de l'estomac*
- *« Personnel qualifié » = infirmier, sage-femme, médecin (et il faut que ce personnel soit disponible)*
- *Très déconseillé de mélanger plusieurs médicaments au sein d'une même seringue car risques d'incompatibilité, risques de complexification et de sédimentation*
 - *1 médicament/seringue au lieu de mélanger tout en même temps, et donc cela veut dire plusieurs administrations chez le patient*

➤ AVANTAGES:

- 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 1er passage hépatique.
- Administration chez les malades inconscients et non coopérants (comateux).
- Administration des médicaments non résorbables par voie orale ou détruits par cette voie (ex: la pénicilline) ou irritants pour la muqueuse digestive.

➤ Inconvénients:

- Parfois douloureuses.
- Personnel qualifié.
- Le malade ne peut que rarement pratiquer lui-même les injections.
- Disposer un matériel stérile.
- L'association de plusieurs produits dans la seringue est à déconseiller (risqué d'incompatibilités)

2. Voies d'administration parentérales

- **Obligatoire pour les médicaments non absorbés et/ou inactivés dans le TD** (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

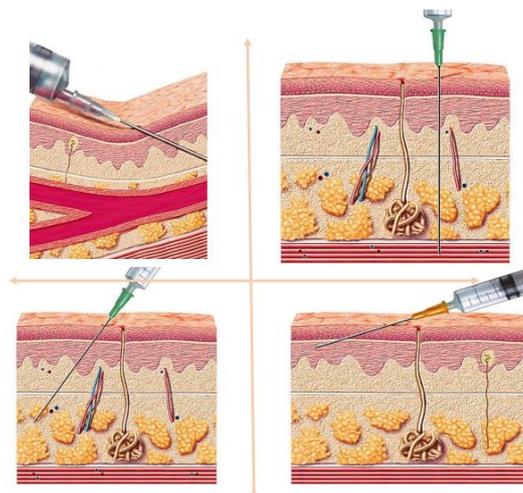
- **Voie intraveineuse IV** = directement dans le compartiment central, dose administrée connue, SITUATION D'URGENCE
- **Voie intramusculaire IM** ou **voie sous-cutanée SC** (auto-injections) : héparine, insuline
 - ➔ Injection d'un **petit volume** de solution concentrée : *si on injecte 10 ml en sous-cutané, 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)
 - *Ex : Cabotegravir et Rilpivirine : médicaments long-acting utilisés dans le traitement du VIH, avec une administration intra musculaire 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 bcp 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 (oncologie), 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 intra-artériel

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

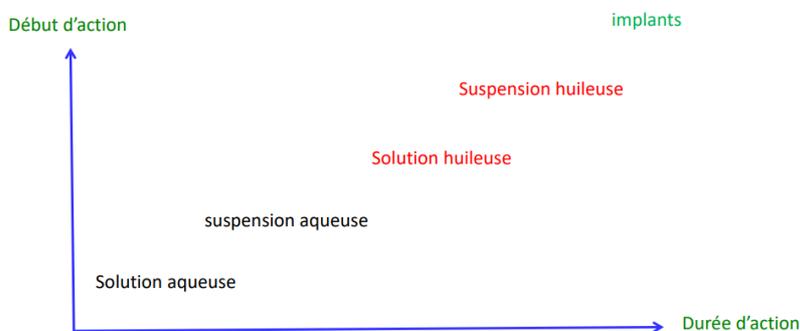


➤ Durée d'action de la voie parentérale fonction de la forme galénique

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 :

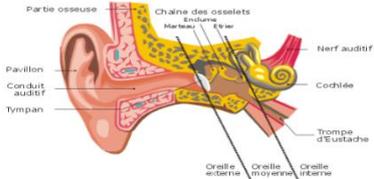
➔ **Topique** : traitements dermatologiques

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

- 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, 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 UTERINE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Ovules (mycose) - Stérilets + hormones - Traitements locaux (antifongiques...) 	
<p>VOIE TRANSDERMIQUE OU PERCUTANEE</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 médicaments, 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)
- Ex : dans le rhume pour décongestionner le nez



Résumé :

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
Intra 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

Petites explications bonus du prof :

- 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 (Diazepam) pour avoir action rapide du sans EPPH important donc on a effet important directement

3) LA DISTRIBUTION

A) Définition

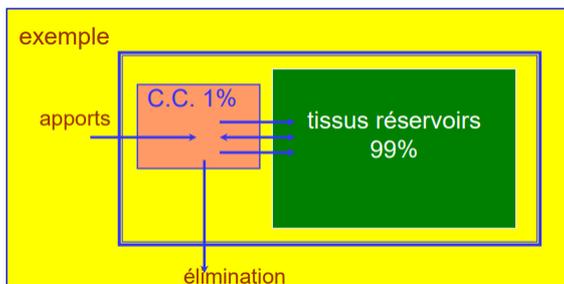
- **La distribution est le processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes.**
 - Répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes
 - A partir du **compartiment vasculaire** (=compartiment central)
 - Donc, phénomène à **deux niveaux**:
 - **Distribution sanguine** ou plasmatique (vasculaire)
 - Diffusion dans les tissus (**tissulaire**)
- 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 déterminée essentiellement par la **dissolution dans les graisses** et la **liaison aux protéines plasmatiques**
- Intérêt 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, impacté par différents facteurs, notamment :
 - Les caractéristiques d'un médicament à **passer les barrières transmembranaires** :
 - soit par **diffusion simple** si suffisamment **lipophile**
 - 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 de distribution apparent 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 de d'environ 70L

→ Le VD, quand il est grand n'est en fait que théorique

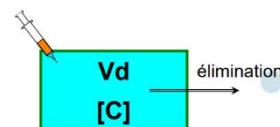


Liters / 70 kg	Drug	Liters / Kg
50,000	Quinacrine	500
20,000	Chloroquine	200
10,000		100
5000	Desmethylinpipramine	50
2000	Pentamidine	20
1000	Nortriptyline	10
500	Digoxin	5
200	Meperidine	2
100	Ethchlorvynol	1
50	Amphetamine	0.5
20	Propranolol	0.2
10	Quinidine	0.1
5	Procainamide	0.05
3	Lidocaine	
	Tetracycline	
	Phenobarbital	
	Phenytoin	
	Digitoxin	
	Theophylline	
	Gentamicin	
	Acetazolamide	
	Salicylic Acid	
	Warfarin	
	Tolbutamide	

Rowland & Tozer

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

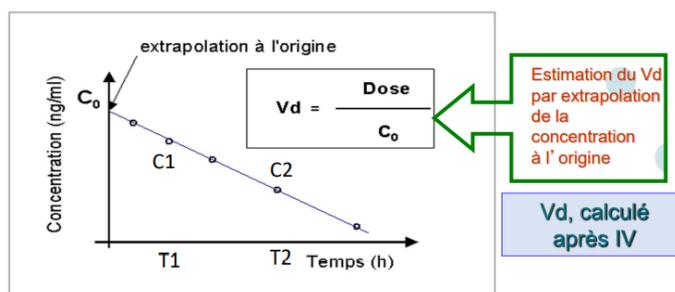
$$[C] = Q / Vd$$

$$Vd = Q / [C]$$

Formules a retenir pour le jour du concours ++

Le volume de distribution peut être obtenu :

- Graphiquement avec $Vd = \text{Dose} / C_0$ (pour un système monocompartimental = 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 C0 est équivalent à la concentration maximale.

- Par résolution d'équation, selon la formule suivante : $Vd = CL / ke$ avec ke = pente d'élimination = $(C1 - C2) / (T2 - T1)$ et CL = clairance

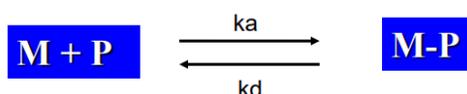
C) Distribution sanguine

- 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 :
 - ➔ Équilibre dynamique
 - ➔ Loi d'action de masse



➔ *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



*ka = cste association
kd = cste dissociation
[] = « concentration »
f = fraction liée*

$$K = \frac{[\text{fraction liée}]}{[\text{fraction libre}] [\text{protéine libre}]} = \frac{ka}{kd}$$

➔ + K est important + la liaison à la protéine sera dite stable et donc difficile à casser

$$f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]} \quad + K \uparrow + \text{liaison stable} \quad \text{ou } fu = 1 - f$$

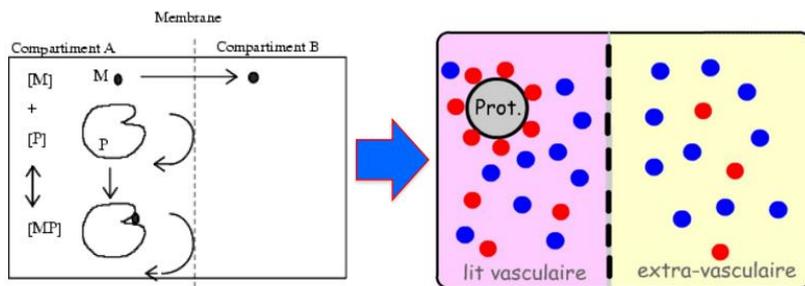
➔ On pourra déterminer assez facilement le pourcentage de forme libre d'un médicament avec $fu = \text{fraction libre} = 1 - f$ et grâce à fu on pourra déterminer la fraction de médicament potentiellement actif

2. Liaison aux protéines et passage transmembranaire

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

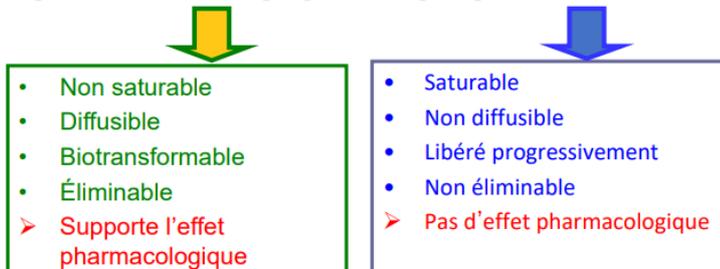
- ➔ Les médicaments liposolubles, s'il existe un gradient de concentration favorable, traversent les membranes biologiques
- ➔ Alors que les médicaments liés aux protéines plasmatiques comme l'albumine (ou aux protéines tissulaires) ne les traversent pas

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**



Petites explications bonus du prof :

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

• Liaison aux protéines plasmatiques :

- **Dépendent du pH sanguin :**
 - 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 :**
 - La fraction libre peut varier entre 0.1 % et 100 %
- Exemples de protéines plasmatiques qui lient les médicaments:
 - **Albumine** : fixe de très nombreuses substances
 - **α-1 glycoprotéine acide** : substances **basiques**
 - **Transcortine** : cortisol
 - γ globulines, lipoprotéines

• Conséquences de la fixation:

- **Diffusion tissulaire retardée, plus lente, moins importante**
 - Sauf si affinité tissulaire supérieure
- **Prolongation du temps de présence dans l'organisme**

• Intérêts en pratique :

- Variations physiologiques ou pathologiques des protéines plasmatiques (*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 :
 - **Impact modéré si c'est le seul processus concerné**
 - **Pertinence clinique si processus d'élimination altéré également** (par le médicament interférent lui-même ou altération physiopathologique)
 - **Si 2 médicaments avec fort % LP et forte affinité sur le même site de fixation** : *l'une va se fixer préférentiellement sur les protéines plasmatiques car elle aura une affinité + importante et va donc laisser l'autre sous forme libre qui aura un effet pharmacologique bcp + 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 respective 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 ou le site d'action est derrière cette barrière)
 - Le système nerveux central est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible
 - 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 : filtre/évite le passage in utero de certaines molécules et donc leurs impacts sur le fœtus)

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

