





# INTRO

Quand un patient est malade = le médicament est la **solution**  
finalité de pharmacologie = découvrir, développer, bien utiliser =  
objectif est de traiter en tenant compte des **variabilités**  
Objectif final = rapport bénéfice / risque favorable

Différentes étapes pour le médicament: ADME

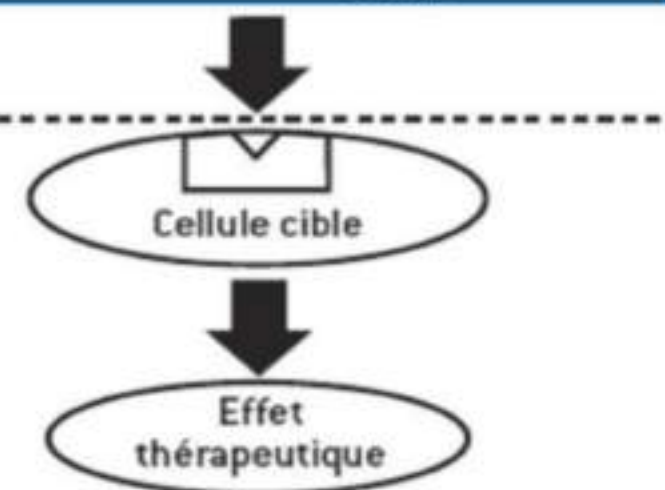
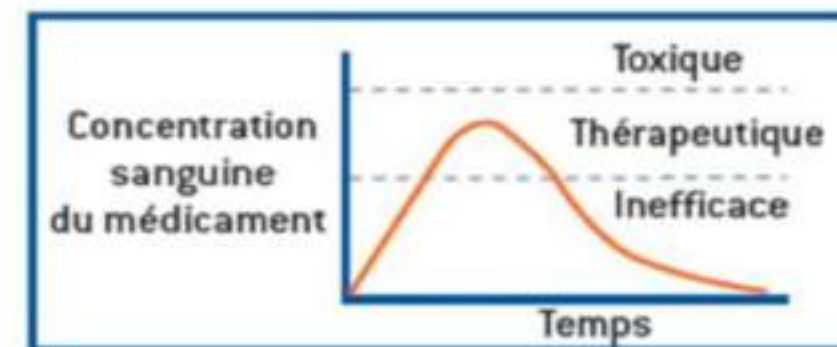
L'Absorption de la molécule

Sa Distribution dans l'organisme

Son Métabolisme incluant les biotransformations Excrétion

Pharmacocinétique = étudie le **devenir des médicaments**, se repose sur la détermination/quantification de la **concentration sanguine** du médicament, définit la relation **dose-concentration** et impacts de certains facteurs = **Impact du corps sur le médicament**

Pharmacodynamie = Effets du médicament sur le corps

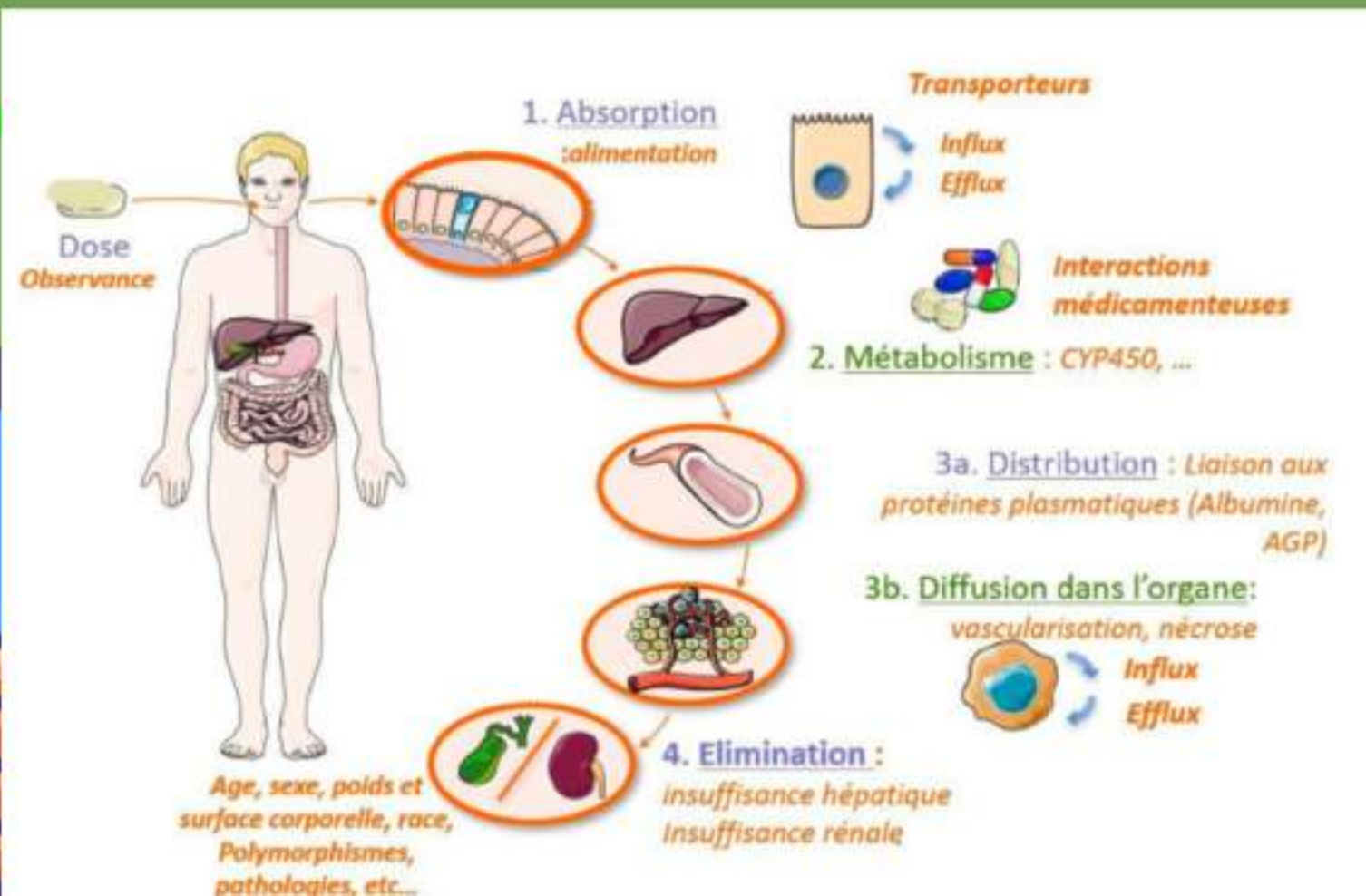


Facteurs qui peuvent influencer :

l'observance = si le patient prends son médicaments ou pas , correctement , ect ...

Chaque phase a une source de variabilité=

- **Absorption** = alimentation
- **Distribution** = modification de la liaison aux protéines plasmatiques
- **Métabolisme** = les interactions médicamenteuses
- **Elimination** = les interactions médicamenteuses et les pathologies





QCMs : À propos de la pharmacocinétique , indiquez la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A) La pharmacocinétique est l'impact du médicament sur le corps
- B) La pharmacodynamie est l'impact du corps sur le médicament
- C) Les phases ne varient jamais
- D) L'alimentation peut faire varier les phases ADME
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses





# LES ÉTAPES ADME

Les étapes sont **Concomittantes = coexistent = Simultanées**  
LES ÉTAPES A, D ET E NÉCESSITENT LE FRANCHISSEMENT DE BARRIÈRES  
PHYSIOLOGIQUES= passage d'un site à l'autre , transfert à travers les  
membranes biologiques

## ABSORPTION

Intra-veineuse = situations spéciales = effets rapides recherchés ,  
administration uniquement possible en IV



Absorption = pour **toutes les voies extravasculaires** peut être accompagné d'une **perte en médicament** = fraction **non absorbée** , dépend du **mode d'administration**

- Peut être **limitante** car peut être saturée

Beaucoup de modes d'administrations :

| PAR VOIE GENERALE OU SYSTEMIQUE   | PAR VOIE LOCALE OU IN SITU   |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>→ Intra-veineuse et intra-artérielle</li><li>→ Sous-cutanée (per os) et intra-musculaire</li><li>→ Nasale</li><li>→ Sub-linguale</li><li>→ Orale (per os)</li><li>→ Rectale</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>→ Inhalée (asthme)</li><li>→ Oculaire et intra-oculaire</li><li>→ Cutanée ou transdermique</li><li>→ Intra-articulaire et intrathécale (sous l'arachnoïde)</li></ul> |

Choix dépends :

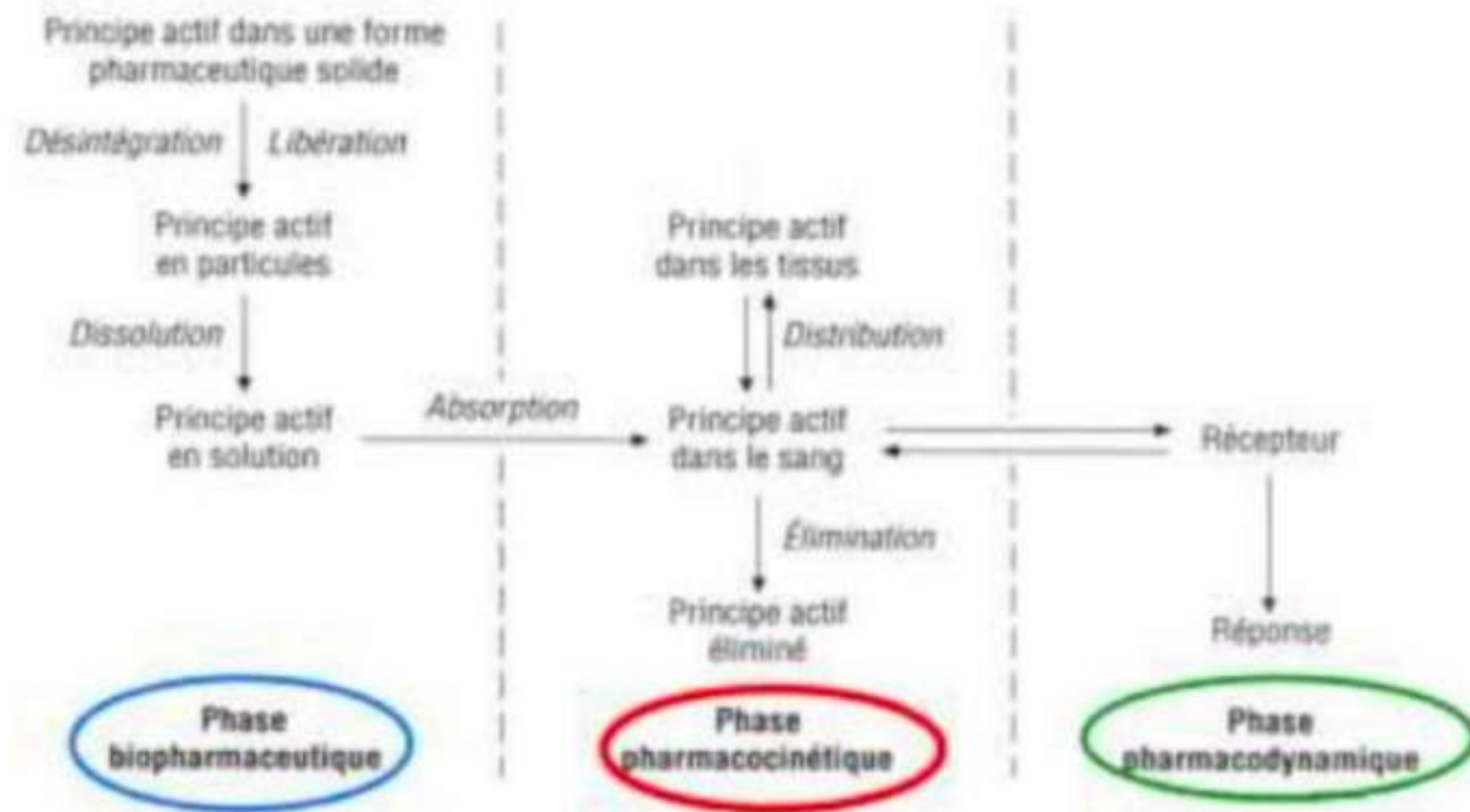
L'objectif thérapeutique,

- Possibilités du malade
- Propriétés physico-chimiques et tailles des molécules.
- Processus d'élimination de ces médicaments.



## Franchissement des barrières Biologiques :

### Préalable :



Pour son absorption = le médicament DOIT franchir des **membranes cellulaires** pour atteindre sa **cible**

Les membranes cellulaires sont très **lipophile** = favorise le passage des mol. **Liposolubles**

Certaines molécules = passent **facilement**, d'autres = besoin de **transporteurs**



## Franchissement des barrières Biologiques :

Le médicaments occupe à tous instant un ou des **compartiments de l'organisme**  
Le passage = à travers des "**barrières biologiques**"

Médicaments est utilisable **QUE si il franchit les barrières** = On doit les connaître pendant le dev du médicament = permet de connaître : potentiels **effets indésirables**

Franchissement qualitatif et quantitatif des barrières dépend :

**Des modalités de transfert transmembranaire (actif / passif)**

**De l'irrigation des tissus concernés**

**Des propriétés physico-chimiques du médicament**



## Franchissement des barrières Biologiques :

En raison de la taille et/ ou coefficient de partage = certaines molécules ont besoin de transporteurs

Transport ACTIF: **besoin de transporteurs**

- Indépendants du Gradient de Concentration
- Spécifique
- → Saturable
- → ÉNERGIE fournie par hydrolyse de l'ATP
- → Compétition entre molécules
- → Inhibable

Présents au niveau de très nombreux tissus :

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



Diffusion passive : La + **fréquente**

- Selon le **gradient de concentration**
- à les molécules diffusent d'autant mieux qu'elles ne sont pas **ionisées, ni liées aux protéines et de faible PM** (=poids moléculaire)

Ce processus suit LA LOI DE FICK :

- → **Dépendant du poids moléculaire**
- → **Dans le sens du gradient de concentra0on**
- → **Non spécifique**
- → **Non saturable**
- → **SANS DÉPENSE D'ÉNERGIE**
- → **Sans compétition entre molécules**



Diffusion / transport facilité : facilité par des transports membranaires passage spontané de molécules ou d'ions à travers une membrane biologique en passant par des protéines de transport.

→ NE CONSOMME PAS D'ENERGIE  
à Ne relève donc pas du transport actif .

Autres mécanismes possibles :

Endocytose : prise de matière à la cellule de l'environnement externe

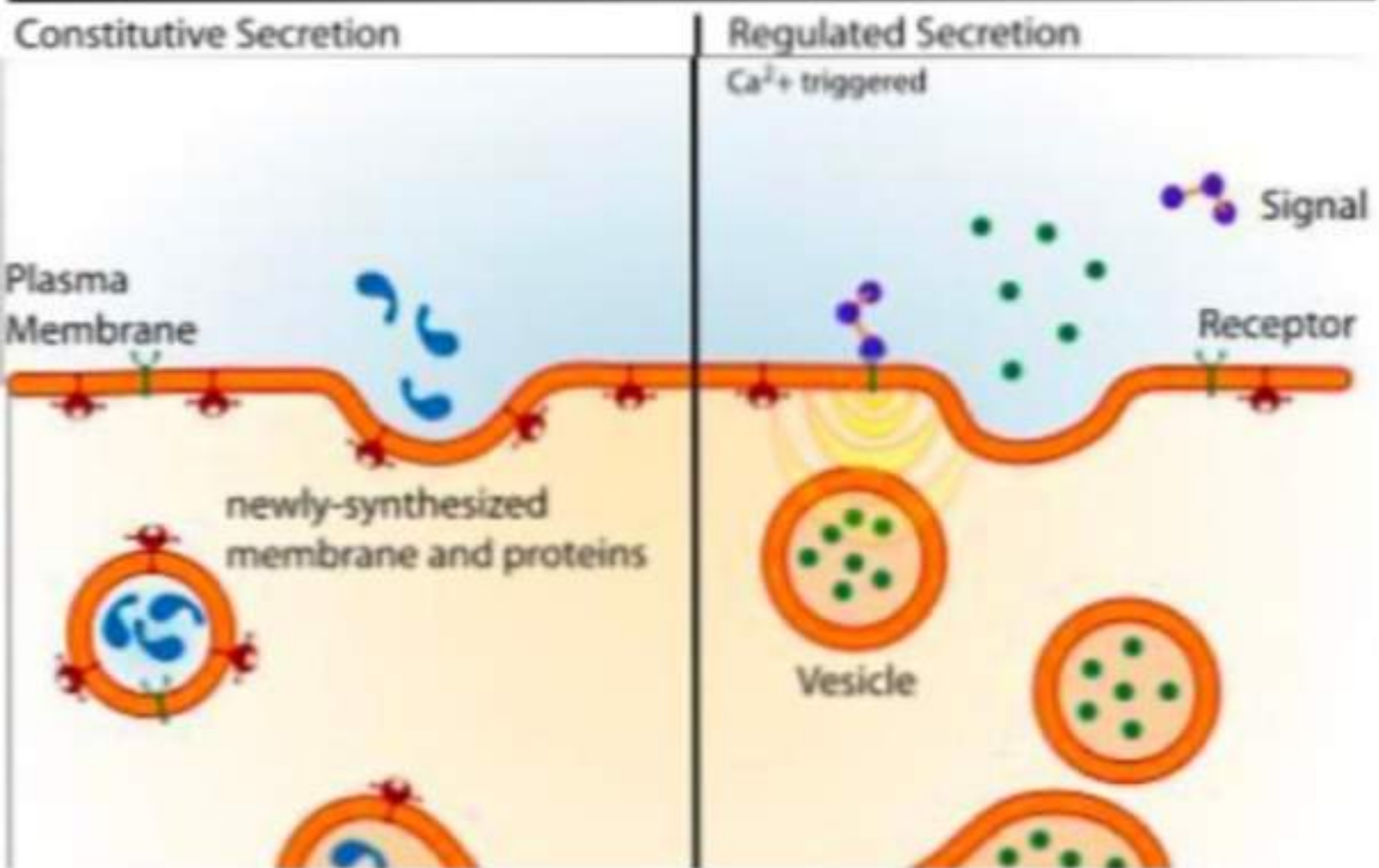
→ survient à la fois par la phagocytose et la pinocytose

Exocytose:

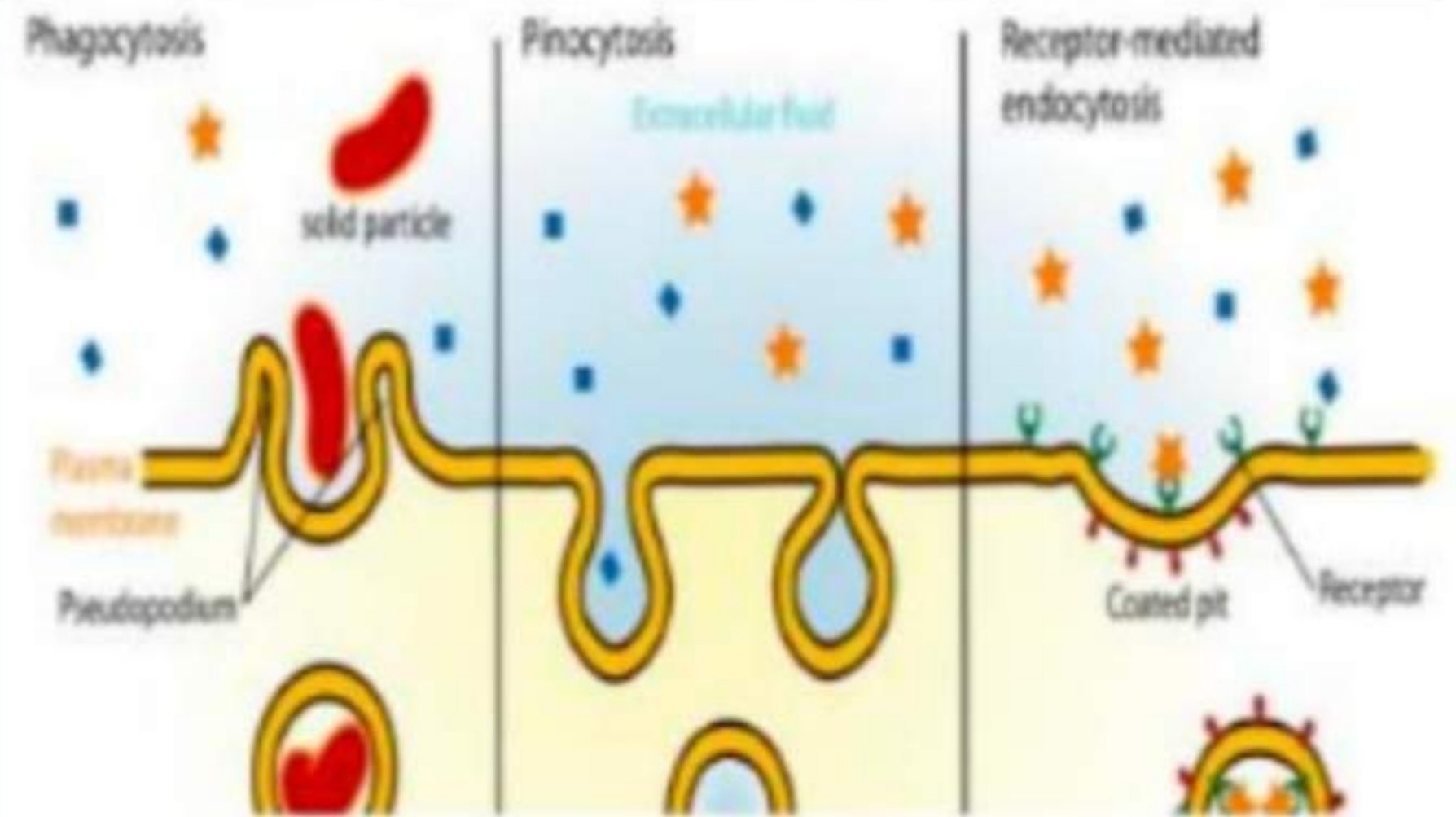
l'exportation de matériel hors du complexe de Golgi via des vésicules de sécrétion dans l'environnement externe.

→ Au cours de l'exocytose, la vésicule contenant les déchets est fusionnée avec la membrane plasmique afin d'éliminer son contenu

## Exocytosis



## Endocytosis





QCMs : À propos de la pharmacocinétique , indiquez la(les) réponse(s) exacte(s) :

- A) Les étapes ADME sont successives
- B) L'IV est une voie d'administration courante
- C) Le transport actif est saturable
- D) Le transport actif est le plus fréquent
- E) Les propositions A,B,C et D sont fausses



**PH influence la diffusion des substances ,  
il existe des acides et des bases faibles**

**On utilise la loi Henderson - Hasselbach =permet 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**

**FORME NON IONISÉE = moléculaire = lipophile → diffusible**

**FORME IONISÉE = hydrophile peu ou pas diffusible**

**forme ionisée =plus hydrophile = ne passera pas la barrière**

*Aspirine* = acide faible,  $pK_a = 4,5$  = quand dans l'estomac =  $pH < pK_a$  = majoritairement sous forme **non ionisée** = **absorbable** = action **rapide** car absorbée dans l'estomac

*Strychnine* = base faible = non absorbée dans l'estomac = absorbée dans l'intestin → **action différée**

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

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



Avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament : Peut être dégradé dans la lumière du tube digestif ;

-Doit franchir la barrière entérocytaire

Ex : la vancomycine

-Doit traverser le foie

processus complexe impliquant :

- Le franchissement de membranes
- Une possible dégradation éventuelle par les enzymes extra et intracellulaires
- Une possible activation par les enzymes (prodrogue)
- CARACTERISÉE PAR LA BIODISPONIBILITE ORALE



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

Peut varier = de 0 à 100%

Biodisponibilité (F) :

AUC : aires sous la courbe

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



Biodisponibilité absolue : Peut importe la voie d'administration = comparer à l'IV

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

Biodisponibilité relative : Pour comparer 2 formes galéniques non intraveineuse entre elles , on détermine la Fraction absorbée relative (FR)

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

\* forme du médicament princeps



Biodisponibilité/ Bioéquivalence (générique) :

Ici la biodisponibilité = 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.

But = générique soit de même biodisponibilité que la molécule princeps

Lorsque deux formes pharmaceutiques ont une biodisponibilité équivalente (= bioéquivalence), cela veut dire que AUC, T<sub>max</sub> (temps où la concentration est maximale) et C<sub>max</sub> de leurs PA sont très similaires.



**QCM 4 : On administre à un patient X une dose de 50 mg d'un médicament par voie intraveineuse (IV). Le calcul de la surface la courbe (AUC) donne une valeur de 10 mg.h.L-1. On administre à un patient Y une dose de 200 mg de ce même médicament par voie orale. Le calcul de la surface sous la courbe (AUC) donne une valeur de 20 mg.h.L-1. Ces données permettent :**

- A) De déterminer la biodisponibilité relative
- B) De déterminer la biodisponibilité absolue
- C) D'estimer la biodisponibilité à 50%
- D) D'estimer la biodisponibilité à 12,5%
- E) Les propositions A, B, C et D sont fausses



#### QCM 4 : BC

A) Faux : On compare ici la voie orale à la voie intraveineuse (IV) = voie de référence. On détermine donc la biodisponibilité **absolue** et non relative.

B) Vrai

C) Vrai : On utilise la formule suivante, en remplaçant par les valeurs données dans l'énoncé.

$$F = \frac{AUC_{po} \times D_{iv}}{AUC_{iv} \times D_{po}} = \frac{20 \times 50}{10 \times 200} = \frac{1000}{2000} = \frac{1}{2} = 0,50, \text{ soit } 50\%$$

Attention aux unités : ici, la dose est en **mg**, l'AUC est en **mg.h.L<sup>-1</sup>**, donc c'est bon.

Pour ceux qui souhaitent, voici l'explication (non donnée dans le cours) de l'unité de l'AUC de l'énoncé : on rappelle que l'AUC représente la surface (= l'aire) sous la courbe de la concentration en fonction du temps --> donc l'AUC est en unités de concentration multipliées par unités de temps :

$$\frac{mg}{L} \times h = mg.h.L^{-1} \left( = mg.\frac{h}{L} \right) \text{ (avec } h \text{ le temps en heures)}$$

Entraînez-vous bien sur les calculs, ça tombe souvent à l'examen !

D) Faux

E) Faux





## ... d'ordre PATHOLOGIQUE

- Certaines pathologies intestinales (iléus, ischémie intestinale...)
- Résidus gastriques
- Nausées et vomissements
- Syndrome de malabsorption
- Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%).

## ... d'ordre PHARMACOLOGIQUE

- 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...



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

Caractéristiques :

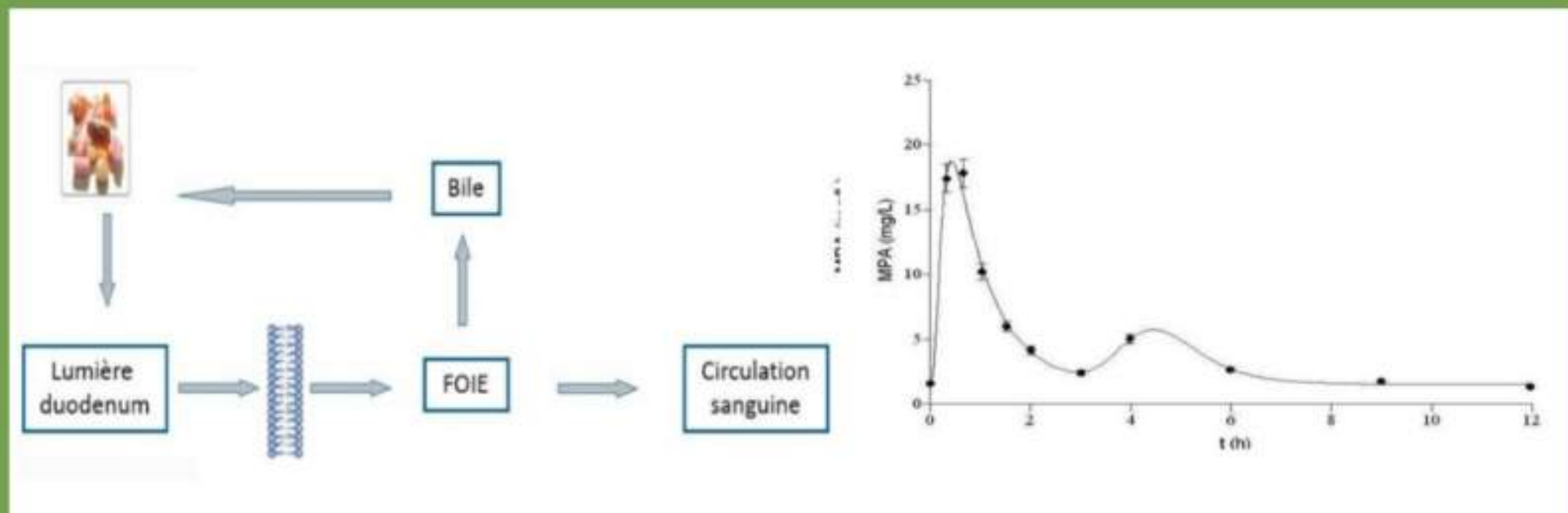
- Système enzymatique
- Variable
- Déterminé génétiquement
- Sensibles aux facteurs environnementaux

Le foie est capable de transformer les :

- Prodrogues (= substance pharmacologique qui est administré sous une forme inactive) en médicaments actifs
- Médicaments actifs en métabolites



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





MERCI

