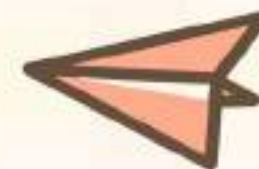


TTR - 2025/2026

PHARMACOCINÉTIQUE

suite



Clarythmie



E. LES VOIES PARENTÉRALES

Définition = administration d'un médicament par une voie **différente du tube digestif**





INTERÊTS ET LIMITES DES VOIES PARENTÉRALES

- **Obligatoire** pour les médicaments non absorbés et/ou inactivés dans le tube digestif
(ex : vancomycine, pénicilline, insuline, héparine)
- Situations où l'administration orale n'est pas possible ou pas fiable





INTERÊTS ET LIMITES DES VOIES PARENTÉRALES

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** : sécrétion d'éosinophiles puis d'histamine menant à une **réaction allergique** au niveau de l'administration
- 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)
- Problème des **personnes alitées**, des **petits enfants** et des **sujets âgés (IV,IM)**
- Risque septique, intolérance locale, douleur





VOIES PARENTÉRALES **INJECTABLES**

Voie intraveineuse (IV).

- Directement dans le **compartiment central**
- Dose administrée **connue**
- **SITUATION D'URGENCE**
 - **Biodisponibilité de 100%**





VOIES PARENTÉRALES INJECTABLES

VOIE INTRAMUSCULAIRE (IM) ou VOIE SOUS-CUTANÉE (SC) (auto-injections)

- 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 d'auto-injections : héparine, insuline

- **soluté huileux : possible augmentation de viscosité du sang donc création de caillots, embolies**
- **pas aux personnes âgées car moins de masse musculaire et pas aux personnes alitées car possibles traumatismes musculaires**
- **Pas sous anti coagulants parce que risque hémorragique**





VOIES PARENTÉRALES **INJECTABLES**

VOIE INTRAMUSCULAIRE (IM).

ou

VOIE SOUS- CUTANEE (SC).

(auto-injections).

ex : **Cabotegravir et Rilpivirine** : médicaments **long-acting** qui sont 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**.





VOIES PARENTÉRALES **INJECTABLES**

Voie intra artérielle

- **Concentration plus élevée dans un territoire** pendant la durée de la perfusion (*cancérologie*), explorations (*artériographie*)





VOIES PARENTÉRALES INJECTABLES

Voie sous arachnoïdienne

- Rachianesthésie (*utilisé pour les césariennes*)
- Antibiothérapie
- Anticancéreux pour avoir action locale et éviter effets indésirables systémiques





VOIES PARENTÉRALES **INJECTABLES**

Voie péridurale

- Anesthésie du **petit bassin (accouchement)** et des membres inférieurs





VOIES PARENTÉRALES **INJECTABLES**

Voie intra péritonéale

- Absorption par une **surface de 1-2 m²** de surface épithéliale



SCHÉMA DES VOIES PARENTÉRALES EN PRATIQUE



Schéma 1 : intravasculaire ou
Intraartériel

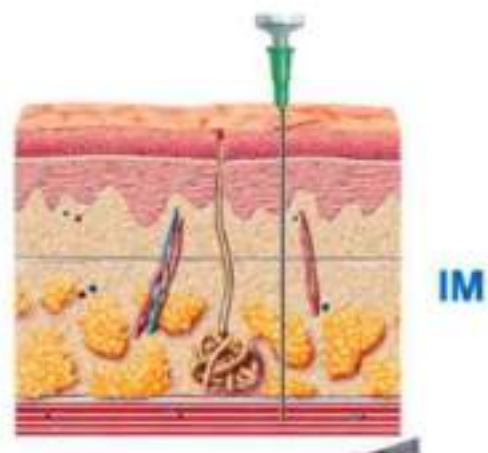


Schéma 2 : intra musculaire, on
pique droit

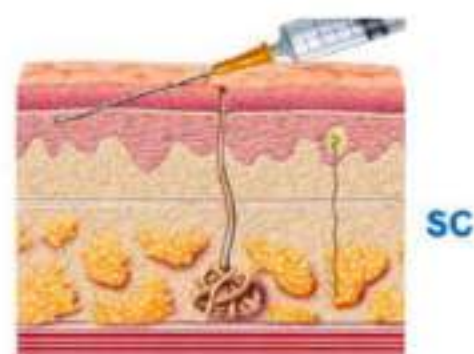
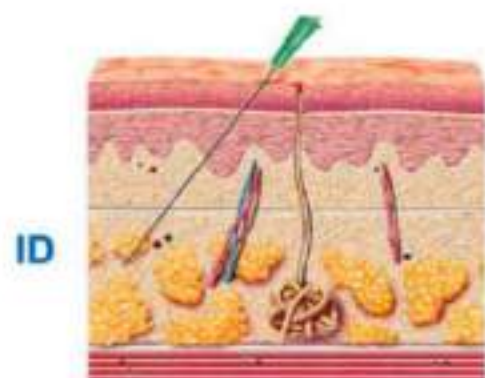
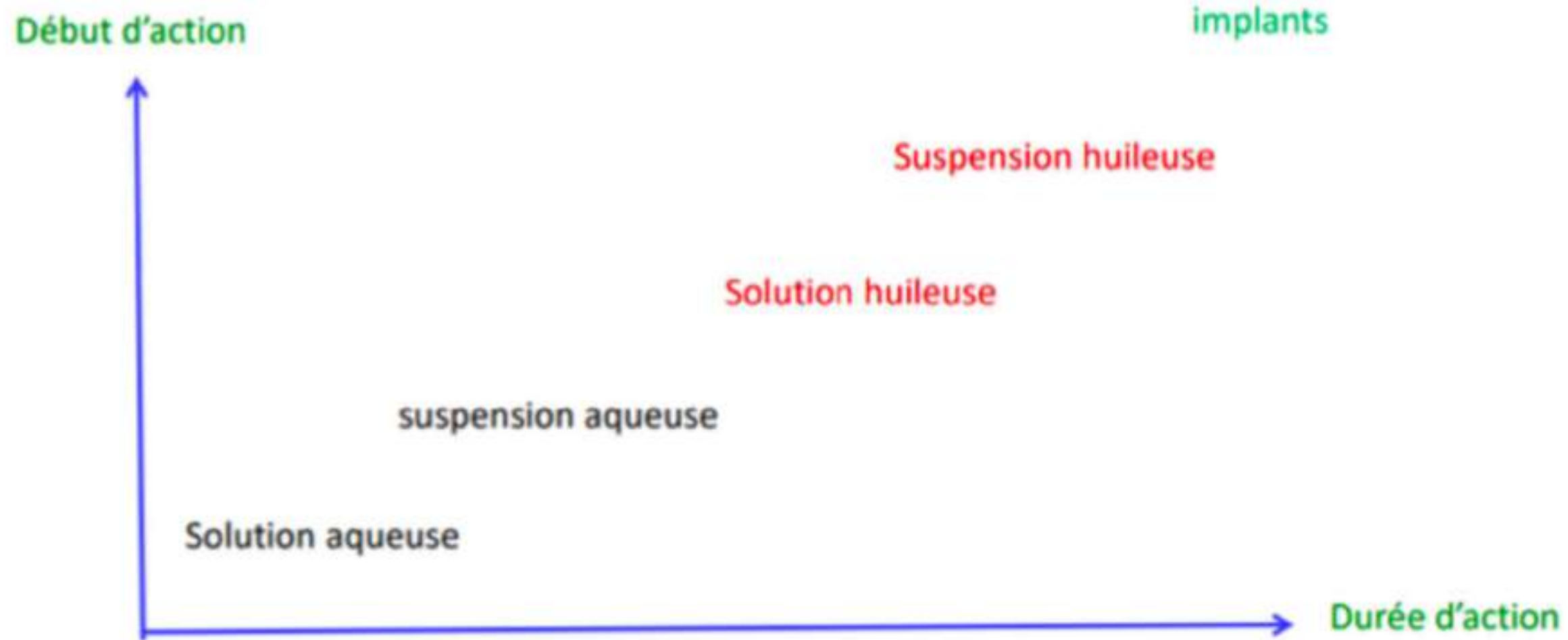


Schéma 4 : voie sous-cutanée,
angle + aigu pour libérer juste sous la peau,
vitesse d'absorption moins rapide



La durée de la voie parentérale dépend de la forme galénique



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





ADMINISTRATION PAR VOIE CUTANÉE (CRÈMES)

- Administration :

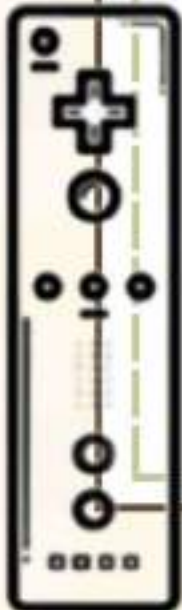
- **Topique** : traitements dermatologiques

- Ou **systemique** : 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 !

Ex : attention aux effets systémiques des corticostéroïdes topiques





ADMINISTRATION PAR INHALATION

- **Voie bronchique** :
 - **Aérosols** ou microparticules qui se déposent sur les muqueuses bronchiques
 - **Topique** pour bronchodilatateurs (asthme) et broncho/vasoconstricteurs
 - **Systemique** : 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





ADMINISTRATION PAR VOIE MUQUEUSE ET TRANSMUQUEUSE

Voie linguale et per linguale

→ À la différence du *per os* (= voie orale), **évite l'EPPH** (=effet de premier passage hépatique)



ADMINISTRATION PAR VOIE MUQUEUSE ET TRANSMUQUEUSE

Voie rectale

- **Irritation** possible de la muqueuse
- Elle aussi **évite l'EPPH**
- **Shunt 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*)
→ Pour les convulsions des enfants on injecte du valium (Diazepam) et on évite l'EPPH



ADMINISTRATION PAR VOIE MUQUEUSE ET TRANSMUQUEUSE

Voie vaginale et voie utérine

- Ovules (mycose)
- Traitements locaux (antifongiques...)
- Stérilets + hormones



ADMINISTRATION PAR VOIE MUQUEUSE ET TRANSMUQUEUSE

Voie transdermique = transmuqueuse

Apport percutané du médicament au contact de la peau :

- **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



ADMINISTRATION PAR VOIE MUQUEUSE ET TRANSMUQUEUSE

Voie oculaire / Voie conjonctivale

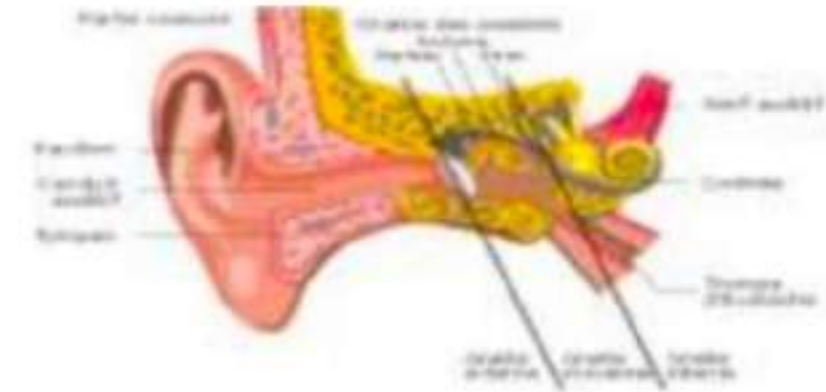
- Collyres, pommades, bains oculaires
- Effets **locaux** mais effets **systemiques** aussi possibles
(*bêtabloquants, sympathomimétiques*)



ADMINISTRATION PAR VOIE MUQUEUSE ET TRANSMUQUEUSE

Voie auriculaire

- Gouttes antalgiques pour les otites douloureuses





LA DISTRIBUTION

Définition : processus de transfert réversible du principe actif, à partir de la circulation sanguine vers l'ensemble des tissus et organes.

C'est la **répartition** du médicament dans l'ensemble des tissus et organes à partir du **compartiment vasculaire** (=compartiment central). C'est donc un phénomène à deux niveaux :

- Distribution **sanguine ou plasmatique** (vasculaire)
- Diffusion dans les **tissus** (tissulaire)





LA DISTRIBUTION

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





LA DISTRIBUTION

Quels sont les 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
- ✓ Oriente 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

La distribution d'un médicament sera comme pour l'absorption impactée par différents facteurs :

- 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





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

Le volume de distribution n'est que THÉORIQUE





VOLUME APPARENT DE DISTRIBUTION

Lorsque deux individus prennent une **même quantité Q d'un médicament**, on observe des **concentrations** dans le compartiment central (= dans les tissus) qui **peuvent différer** entre ces deux individus.

→ ce phénomène s'explique en partie par le volume de distribution.

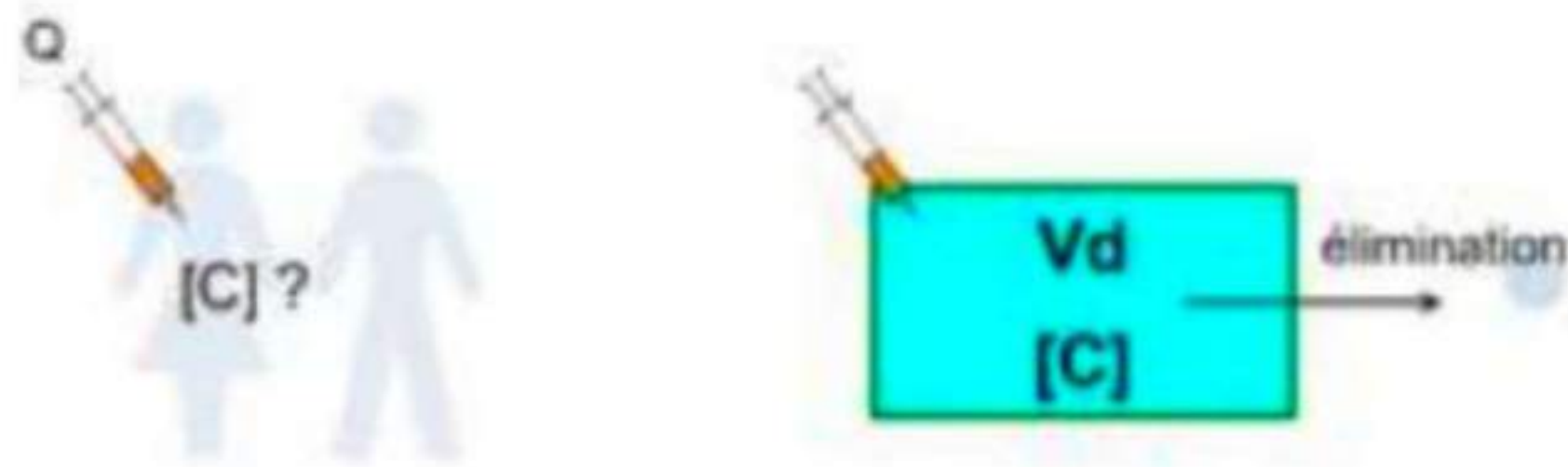
ex : on fait boire la même quantité d'alcool à deux personnes qui boivent peu et qui n'ont pas le même gabari (un grand et un petit)

→ l'éthanolémie ne sera pas la même à cause du volume de distribution

La grande personne a un volume corporel plus grand que le petit donc l'alcool se "dilue" plus que chez la petite personne



VOLUME APPARENT DE DISTRIBUTION



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

$$[C] = Q / V_d$$

$$V_d = Q / [C]$$





VOLUME DE DISTRIBUTION

Volume de distribution \neq Volume apparent de distribution

- **Volume APPARENT de distribution = théorique**
- Volume de distribution = pratique (volume réel dans lequel le médicament va se distribuer dans le corps)





VOLUME DE DISTRIBUTION

On peut obtenir le volume de distribution de **2 façons** :

1 : **Graphiquement**

$$Vd = Dose / C0$$

- pour un système monocompartimental = le médicament se distribue dans un seul compartiment
- avec C0 = 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)

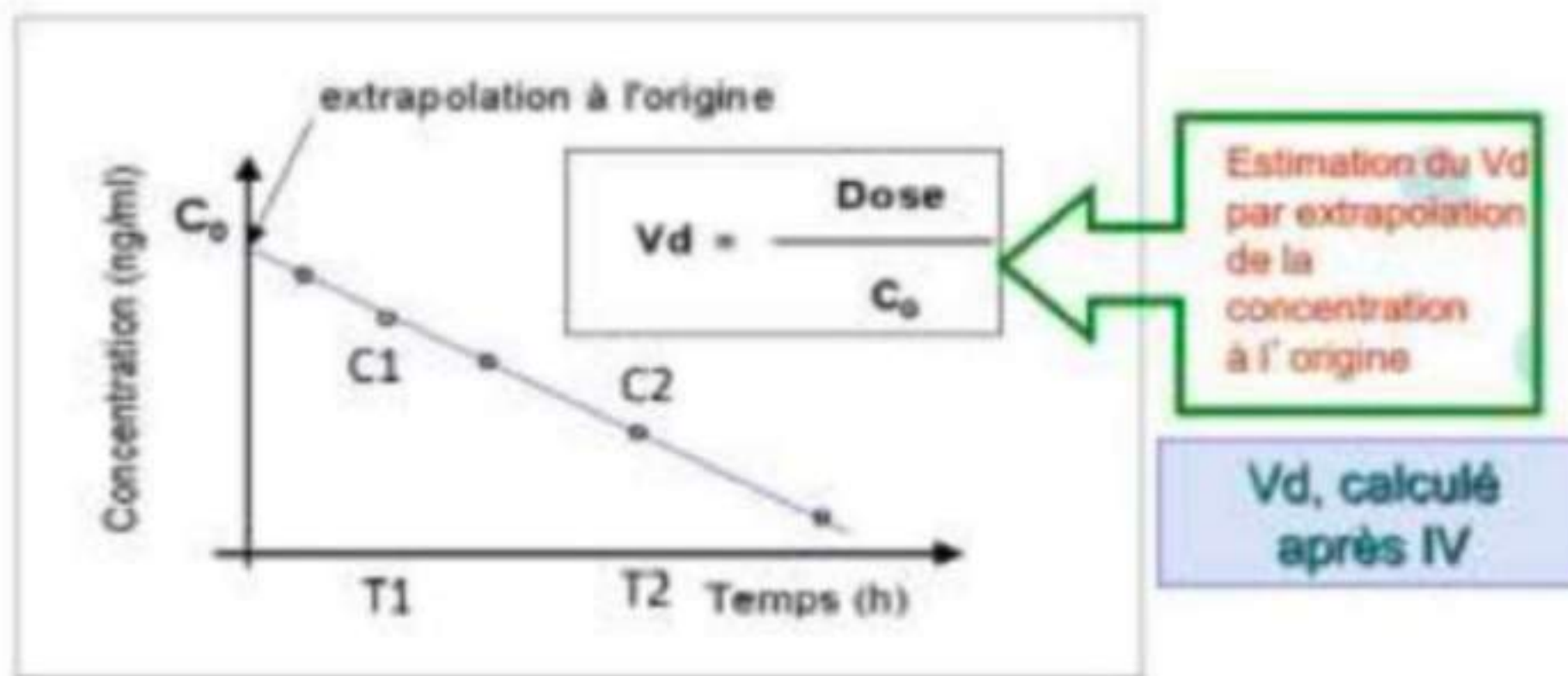


VOLUME DE DISTRIBUTION

2 : Par résolution d'équation

$$Vd = CL / ke$$

- **CL = la clairance** (le volume de fluide biologique complètement épuré d'une substance par unité de temps)
- **ke** = la pente d'élimination du médicament



$$ke = (C1 - C2) / (T2 - T1)$$



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** = 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)





DISTRIBUTION SANGUINE

→ Équilibre dynamique régit par la loi d'action de masse :



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





LIAISON DES MÉDICAMENTS AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

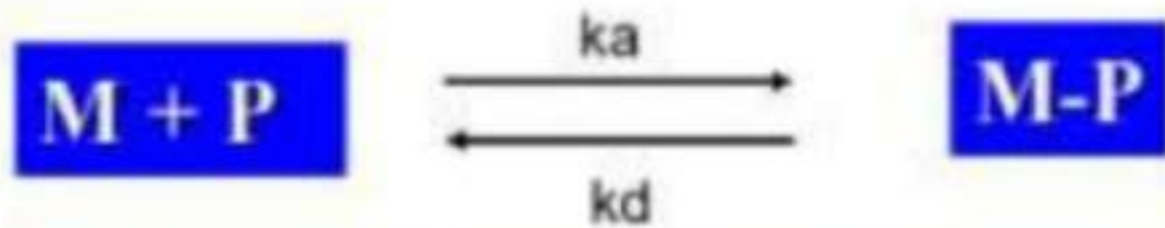
$K +$ = constante d'équilibre d'association entre une protéine du sang et un médicament

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



LIAISON DES MÉDICAMENTS AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

$K +$ = constante d'équilibre d'association entre une protéine du sang et un médicament



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

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

+ K ↑ + liaison stable
ou $f_u = 1 - f$

k_a = constante d'association

k_d = constante de dissociation

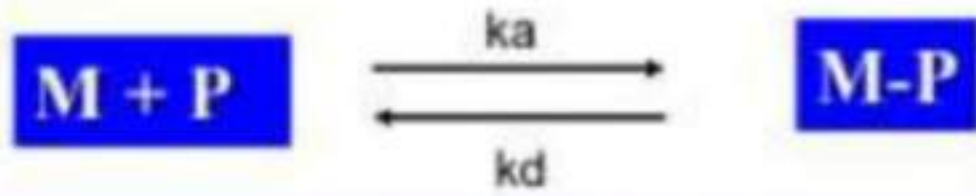
[] = « concentration »

f = fraction liée

f_u = fraction libre/non liée



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

ka = constante d'association
kd = constante de dissociation
[] = « concentration »
f = fraction liée
fu = fraction libre/non liée

On pourra déterminer assez facilement le **pourcentage de forme libre** d'un médicament avec **fu = fraction libre = 1-f** et grâce à fu on pourra déterminer la **fraction de médicament potentiellement actif**.





LIAISON AUX PROTÉINES TRANSMEMBRANAIRES

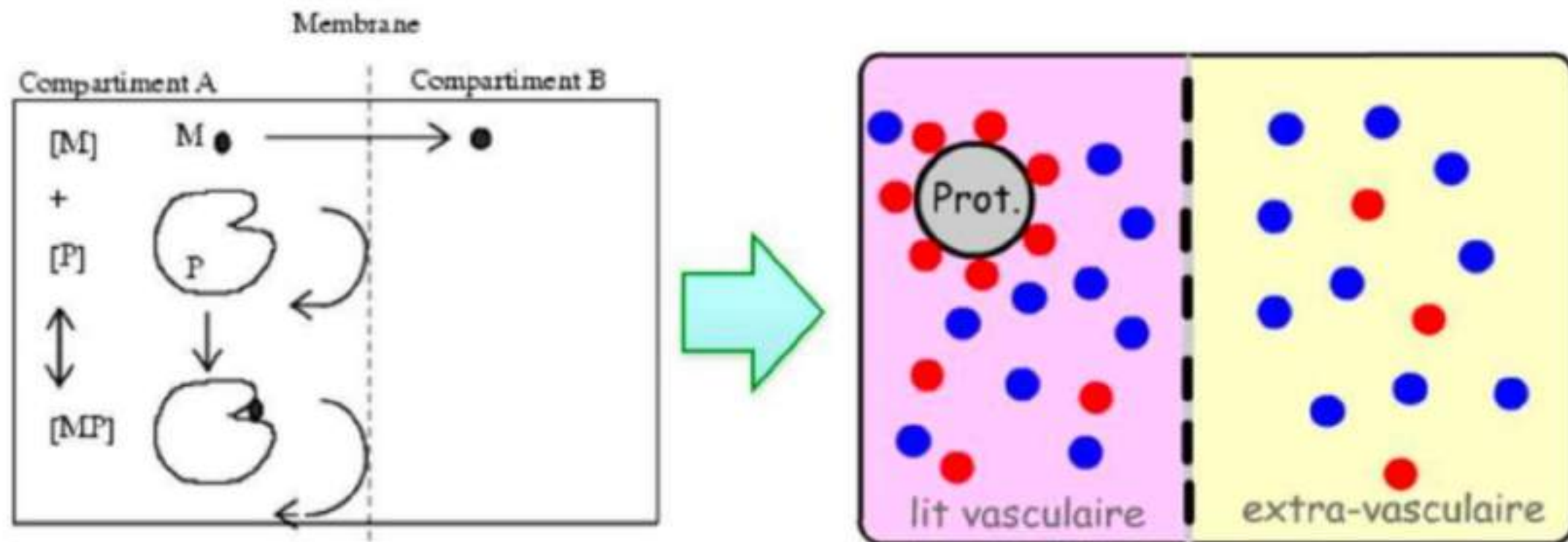
À **l'état libre**, c'est-à-dire non fixés aux protéines plasmatiques :
→ Les médicaments **liposolubles** s'il existe un gradient de concentration favorable traversent les membranes biologiques.

Alors que les **médicaments liés** aux protéines plasmatiques comme l'albumine (ou aux protéines tissulaires) **ne les traversent pas**.



LIAISON AUX PROTÉINES TRANSMEMBRANAIRES

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 (tissus)





LIAISON AUX PROTÉINES TRANSMEMBRANAIRES

Caractéristiques d'une liaison entre une protéine et un médicament

- **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)
- **Soumise à la compétition**



LIAISON AUX PROTÉINES TRANSMEMBRANAIRES

Caractéristiques d'une liaison entre une protéine et un médicament



- Non saturable
- Diffusible
- Biotransformable
- Éliminable
- Supporte l'effet pharmacologique

- Saturable
- Non diffusible
- Libéré progressivement
- Non éliminable
- Pas d'effet pharmacologique



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 :*

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





LIAISON AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

- 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



ex : syndrome néphrotique





LIAISON AUX PROTÉINES PLASMATIQUES

! Risques d'interactions médicamenteuses !

- Impact modéré si seul la liaison aux protéines est impactée
 - **Pertinence clinique si le processus d'élimination est altéré également** (médicament interférent lui-même ou altération physiopathologique)
 - 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.
- 
- 



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)





DISTRIBUTION TISSULAIRE



Certains tissus sont plus “protégés” que d’autres :

→ **Protection EFFICACE** des organes et tissus :

- Le **SNC (barrière hémato encéphalique)** : le site d’action est derrière cette barrière

→ 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 hydrosoluble / hydrophile) 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





DISTRIBUTION TISSULAIRE



Certains tissus sont plus “protégés” que d’autres :

→ **Protection relative :**

→ **Le placenta :** un filtre/évite le passage in utero de certaines molécules et donc leurs impacts sur le foetus

Relative = filtre uniquement certaines molécules alors que d’autres vont pouvoir passer librement in utero





INSTANT QCM

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

- A. La voie intraveineuse ne permet pas d'éviter l'effet du premier passage hépatique
- B. La distribution ne se fait qu'au niveau tissulaire
- C. Le volume apparent de distribution est purement théorique
- D. Un médicament fixé à sa protéine peut diffuser dans les tissus
- E. Les propositions A,B,C et D sont fausses



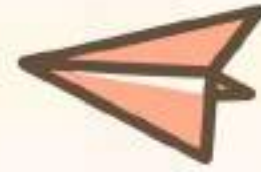


CORRECTION

QCM : C

- A. **Faux** : La voie intraveineuse **permet** d'éviter l'effet du premier passage hépatique +++
- B. **Faux** : La distribution se fait à deux niveaux : vasculaire puis tissulaire
- C. **Vrai**
- D. **Faux** : seuls les médicaments libres dans le sang peuvent diffuser
- E. Les propositions A,B,C et D sont fausses





IT'S A MII!



FIN

