Pharmacocinétique 1

Coucou les P1 aujourd'hui on va voir la première partie du cours pharmacocinétique. Essayez de bien tout apprendre (même les exemples on ne sait jamais). Mes explications seront de cette couleur. J'ai mis des questions pendant le cours pour que vous restiez actifs (les réponses sont souvent juste au-dessus)

Abréviations
PA = principe actif
IV = inta veineuse
IM = intra musculaire
Mdc = médicament
PM = poids moléculaire

I- Introduction

1) Apports de la pharmacologie

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

Mais c'est quoi la pharmacologie ?

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.

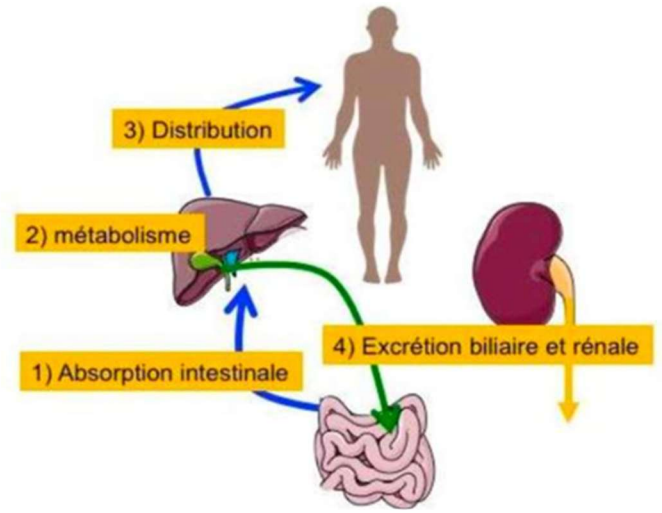
Nous allons voir les différentes étapes du devenir du médicament, les fortes variabilités de ces phases et les moyens par lesquels on peut les évaluer.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Super important *(c'est la base vraiment)* les 4 étapes de la pharmacocinétique :

- **Absorption** de la molécule
- **Distribution** dans l'organisme
- **Métabolisme** incluant les biotransformations
- **Excrétion/Elimination**

Mémo : moi je retenais ADME



3) Définitions PHARMACOCINETIQUE ET PHARMACODYNAMIE *(attention les deux termes sont différents, définitions à connaitre par cœur et vous aurez un cours sur la pharmacodynamie fait par ma cotut)*

Pharmacocinétique : c'est l'impact du corps sur le médicament +++

C'est la 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).

Pharmacodynamie : c'est l'effet du médicament sur le corps +++

Étudie les effets des médicaments sur leur cible *(cf mon autre cours cibles et mécanismes d'action)* en fonction des concentrations obtenues. On précise donc la relation dose-concentration effet thérapeutique ou effet indésirable.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

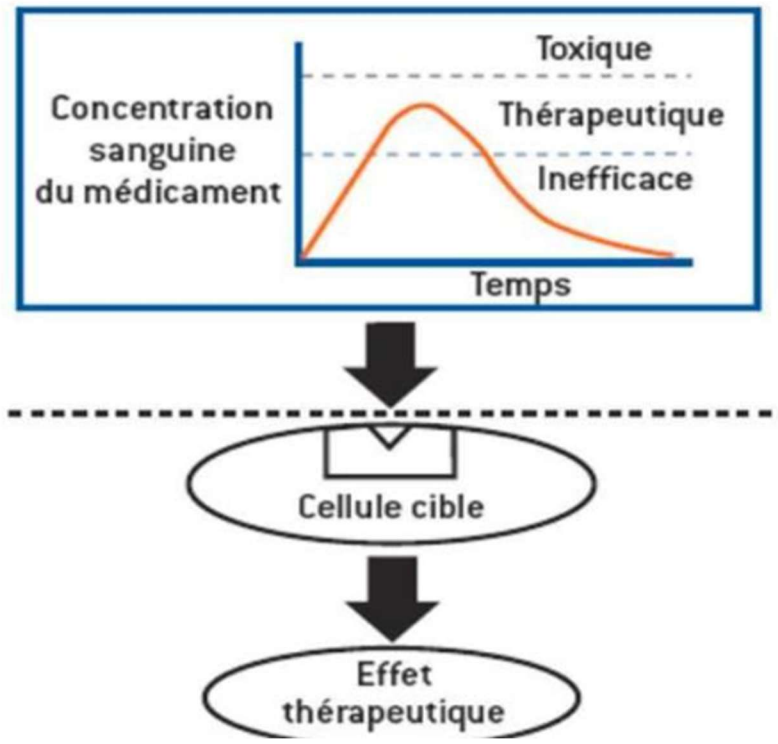


Illustration pas super intéressante pour l'instant

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

Chaque phase peut avoir **une source de variabilité** et peut donc être influencé par certains facteurs :

Pour l'**absorption** : l'**alimentation** (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)

Pour la **distribution** : une modification de la **liaison aux protéines plasmatiques** peut entraîner une modification de la distribution du principe actif.

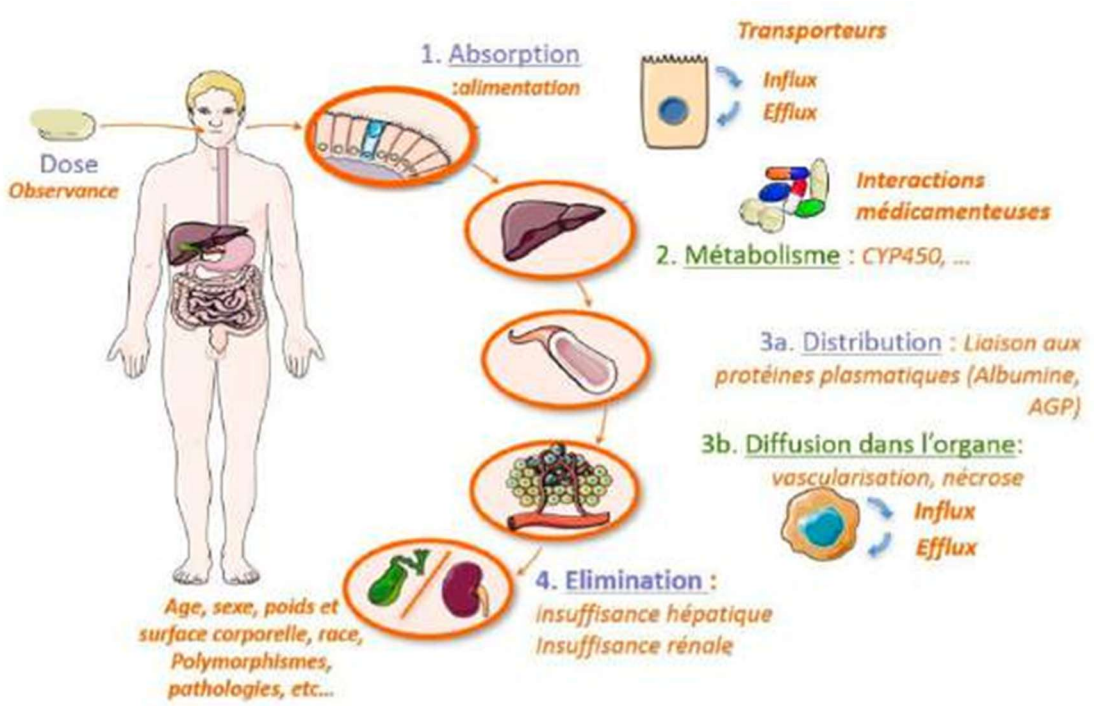
Pour le **métabolisme** : les **interactions médicamenteuses**

Pour l'**élimination** : les **interactions médicamenteuses** et les **pathologies** (ex : l'insuffisance rénale)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Tut'jeux : pour vérifier que tu as retenu relie l'étape à la source de variabilité (pas de triche !)

Absorption	Liaison aux protéines plasmatiques
Distribution	Interactions médicamenteuses
Métabolisme	Alimentation
Elimination	Pathologies



II- Les étapes ADME

Les étapes ADME sont concomitantes entre elles = elles peuvent avoir lieu simultanément ++

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

La distribution ne commence pas uniquement lorsque l'absorption est terminée, on a vraiment une **coexistence de l'ensemble des phases dans le temps**.

Les étapes **A, D et E** nécessitent le franchissement de barrières 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)

Tut'question : quelles étapes nécessitent le franchissement de barrière ?

III- Absorption

a) Aspect qualitatif : 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

Par exemple : 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.

L'étape d'**absorption** existe pour toutes les **voies d'administration extravasculaires** (ex : 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

Par exemple: 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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

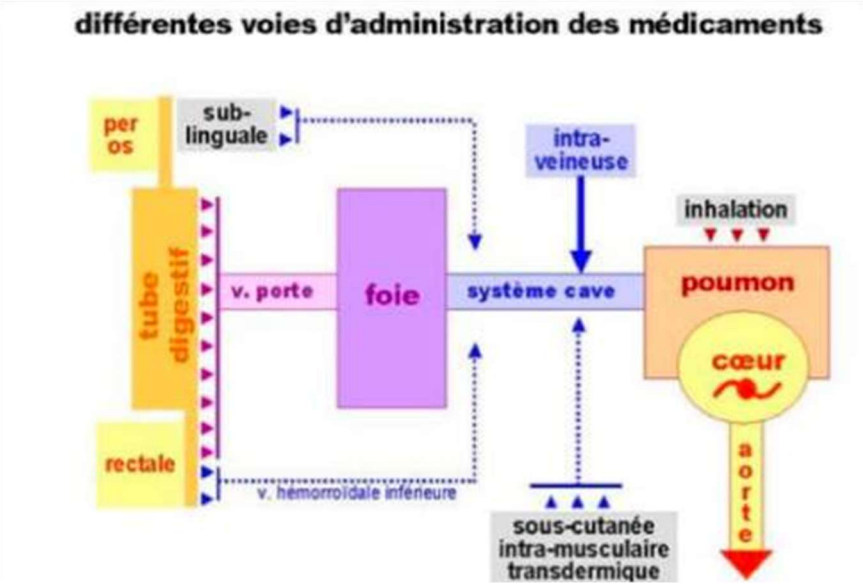
La phase d'absorption peut être **limitante** (car peut être saturée) → l'étude de ce processus est indispensable pour chaque voie d'administration extravasculaire envisagée.

b) Les différentes voies d'administration

Par voie générale ou systémique	Par voie locale ou in situ
Intra-veineuse (IV) et intra-artérielle Sous cutanée et intra-musculaire (IM) Nasale Sub linguale Orale = per os Rectale	Inhalée (asthme) Oculiare et intra oculaire Cutanée et transdermique Intra articulaire et intrathécale (sous l'arachnoïde)

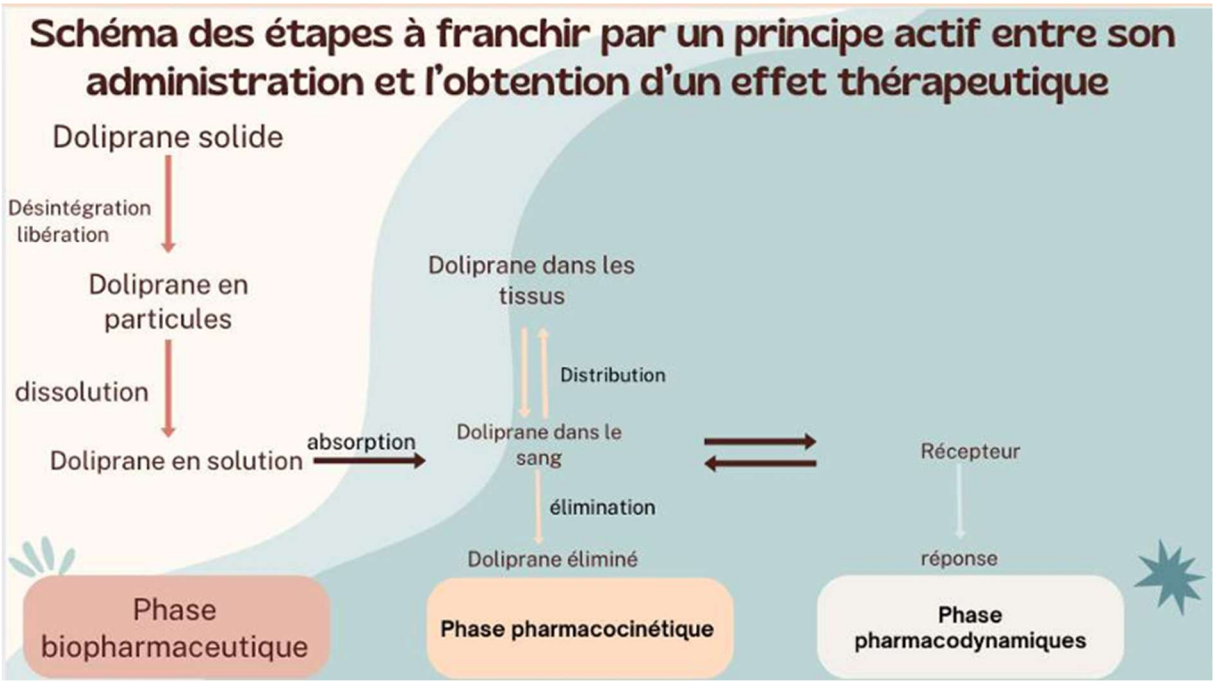
Le choix du mode d'administration dépend de :

- **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)



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

C)Franchissement des barrières biologiques par les médicaments



Normalement à la fin du cours tu dois être capable de comprendre ce schéma. Si tu as des questions direction le forum !

1) Transfert transmembranaire

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.**

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

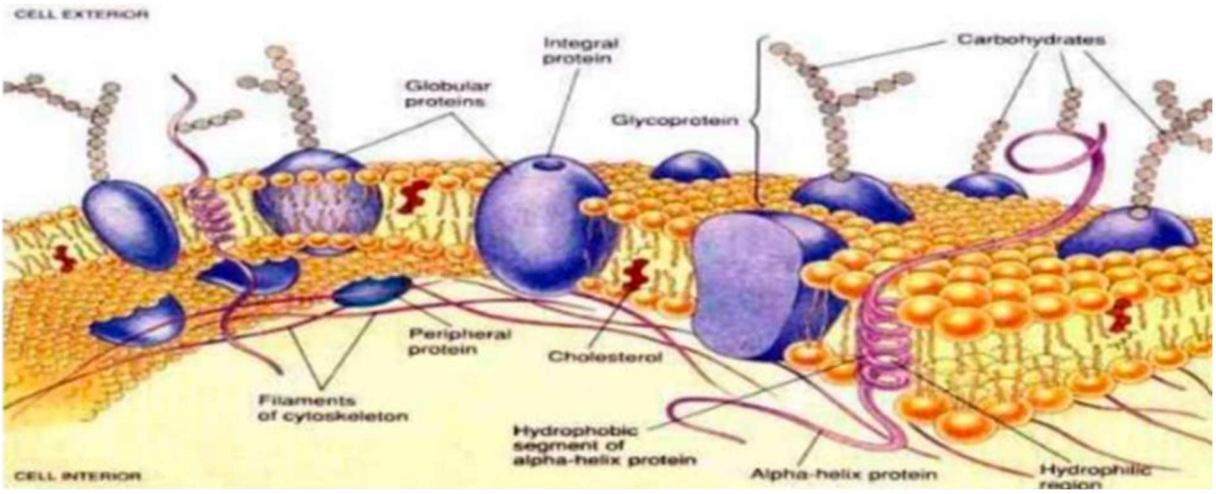


Image pour illustrer la membrane + faire schéma +++

2) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

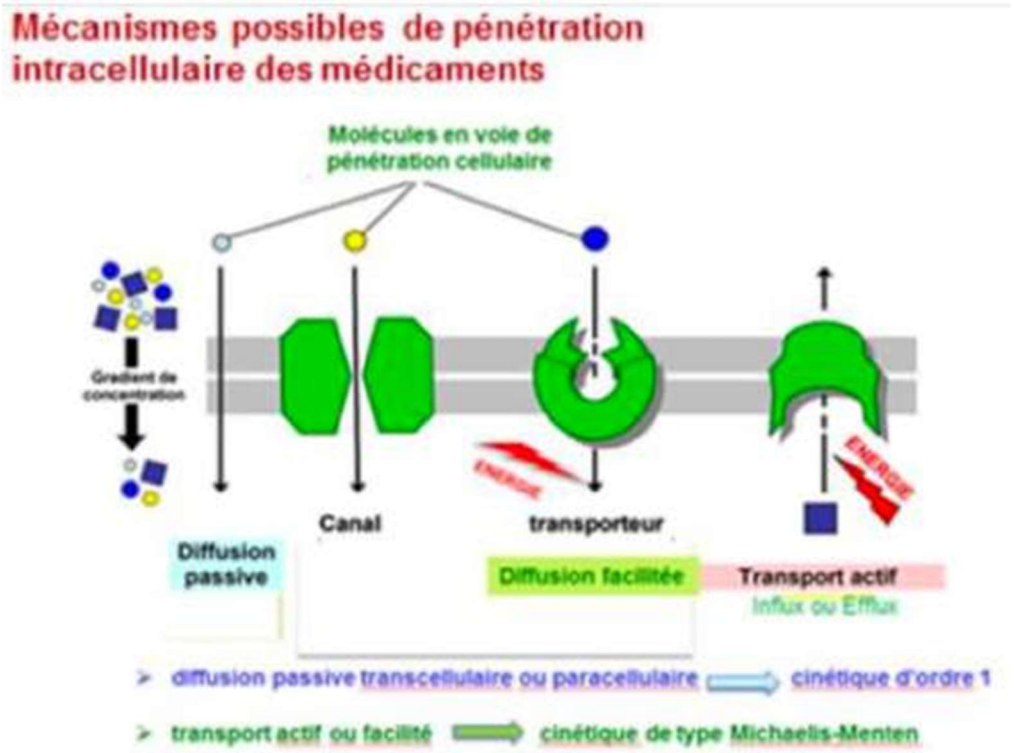
À tout instant, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « **compartiments de l'organisme** ». (cf physio faites des liens entre les cours). Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « **barrière biologique** ».

->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.

Le **franchissement qualitatif et quantitatif** des barrières biologiques 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 concentrationon de la molécule sera importante au niveau du tissu)
- **Des propriétés physico-chimiques du médicament** (PM = poids moléculaire, degré d'ionisation, pKa)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



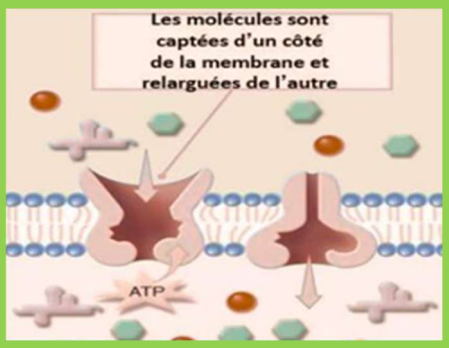
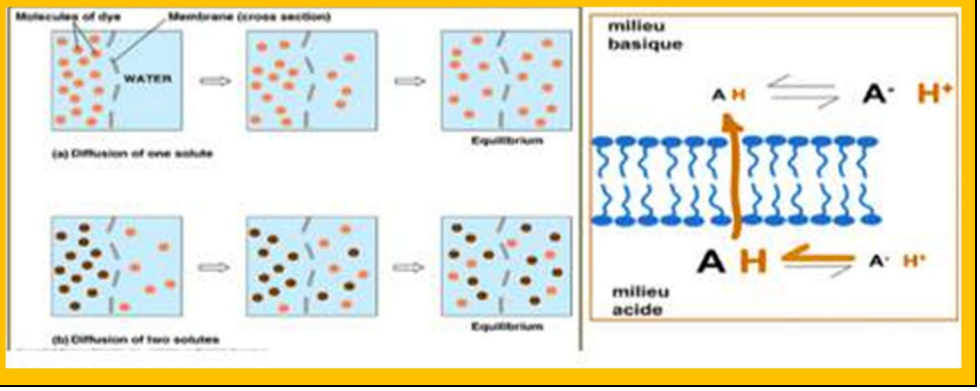
Essayer refaire capture car flou

3) Les différents types de passage

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

Transport actif	Fait appel à un transporteur membranaire Se fait indépendamment du gradient de concentration : ➢ Spécifique ➢ Saturable ➢ Energie 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 Présent au niveau de très nombreux tissus : ➢ Limitent l'entrée ou favorisent l'extrusion des molécules

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

	Ex : au niveau cérébral on a une grande concentration de PGP qui va limiter la pénétration de certaines molécules au niveau du SNC (= système nerveux central vu en anat G)  Tut'explication : c'est normal que certaines molécules aient besoin de transporteurs, on se rappelle que la membrane est en majorité lipophile donc si une molécule est hydrophile elle ne pourra pas traverser la membrane seule car l'eau et les graisses ne s'aiment pas (ex : eau/huile)
Diffusion passive	La + fréquente / la + utilisée 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 (cf physio) ➢ Dépendant du PM ➢ Dans le sens du gradient de concentration ➢ Non spécifique ➢ Non saturable ➢ Sna dépense d'énergie (pas besion d'ATP) ➢ Sans compétition entre molécules 

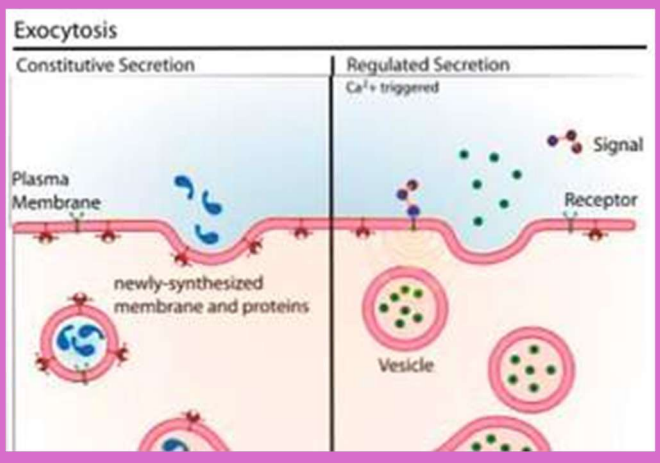
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

	Refaire capture d'écran car flou

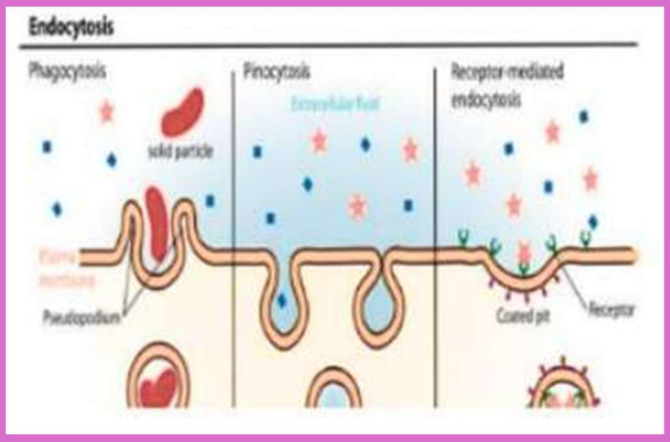
Mémo à prendre ou à laisser si ça vous embrouille oubliez

Transport actif c'est comme prendre sa voiture personnelle : elle est donc spécifique (à nous), saturable il y a un nb maximum de personnes qui peuvent être à l'intérieur en même temps, il faut de l'énergie = ATP (tu dois aller à la pompe à essence)

Diffusion passive c'est comme prendre le bus : non spécifique (le bus ne t'appartient pas) non saturable (on suppose qu'il est impossible ne plus pouvoir ajouter des personnes à l'intérieur) sans dépense d'énergie (c'est pas toi qui va à la pompe)

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 eb passant par des protéines de trans port. ➢ Ne consomme pas d'énergie ➢ 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 pynocytose (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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

	➢ 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)  Tut'info ces deux notions sont approfondies dans les cours de biocell donc pas de panique Pour se rappeler pensez endo = intérieur et exo = extérieur

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Notions de physico chimie forme ionisée et moléculaire des médicaments

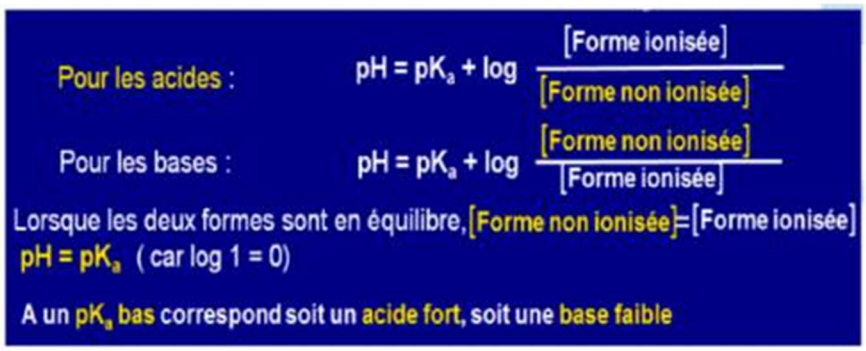
Le pH influence la diffusion non ionique des substances qui peuvent exister sous forme non ionisée (diffusible) ou ionisée (non diffusible), c'est-à-dire les acides et les bases faibles. L'équilibre entre les deux formes est régi par la loi d'HENDERSON-HASSELBACH :

$AH \longleftrightarrow A^- + H^+$ $\quad pH = pK + \log \frac{(sel)}{(acide)}$

$BOH \longleftrightarrow B^+ + OH^-$ $\quad pH = pK + \log \frac{(base)}{(sel)}$

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 (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



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. *Par exemple : 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*

FORME NON IONISEE = moléculaire = lipophile ➔ diffusible +++

FORME IONISÉE = hydrophile à peu ou pas diffusible Si la molécule est sous forme ionisée, elle sera plus hydrophile et ne passera donc pas la barrière +++

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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

➔ La strychnine est une base faible, avec un pKa à 6,5 : elle ne sera pas absorbée au niveau de l'estomac (absorption minime) 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.

Tut'recap

Aspirine = acide faible = absorbée dans l'estomac → action rapide

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 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)
- Doit franchir la barrière entérocytaire Par exemple: 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) Par exemple: 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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



C'est un processus complexe impliquant :

- Le franchissement de membranes
- Une possible dégradation éventuelle par les enzymes extra et intracellulaires
- Une possible activation par les enzymes (prodrogue)
- caractérisée par la biodisponibilité orale

2) La biodisponibilité

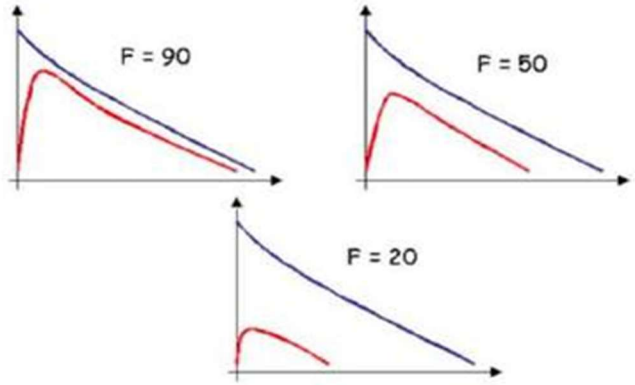
La biodisponibilité correspond à la fraction de la dose administrée du médicament qui va être absorbée et atteindre la circulation sanguine générale pour une voie d'administration donnée et la vitesse à laquelle elle l'atteint ++

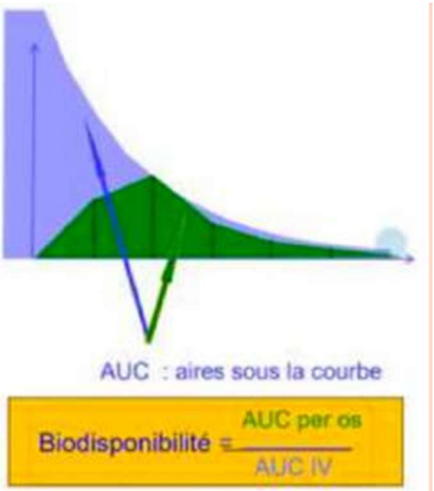
Par exemple: Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée, ...

Elle peut varier (pour un médicament et une voie donnée) :
➔ de 0 (médicament non absorbé)
➔ à 100% (médicament totalement absorbé)

Pour calculer la biodisponibilité (F) : 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)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.





On va donc pouvoir calculer 2 types de biodisponibilité

- La biodisponibilité absolue
- La biodiponibilité relative

💊 **Biodisponibilité Absolue :**

Quelle que soit la voie d'administration, elle sera comparée à la voie IV (référence)

La biodisponibilité absolue permet de comparer deux formes galéniques non intraveineuses

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

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

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

Formules à connaitre +++

Ici AUC signifie aire sous la courbe (c'est en anglais d'où le U de under, la courbe c'est celle qu'on voit sur la page précédente) et D signifie dose

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

Donc ici on a « aire sous la courbe de l'administration per os » x « dose de l'administration intra veineuse » / « aire sous la courbe de l'administration intra veineuse » x « dose de l'administration per os »

💊 **Biodisponibilité Relative** :

Permet de comparer 2 formes galéniques non intraveineuses entre elles. On peut ainsi déterminer la fraction absorbée relative (FR)

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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

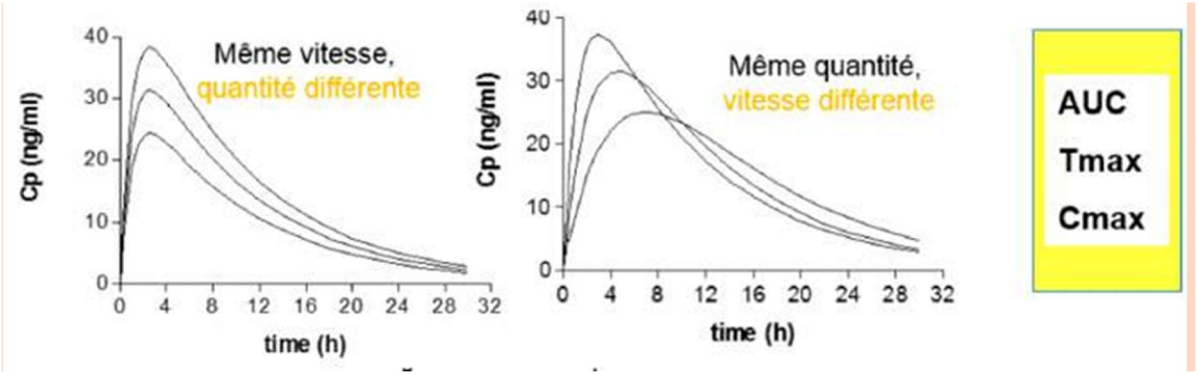
* *forme du médicament princeps*

Encore une fois formule à connaitre +++ ASC = AUC = aire sous la courbe

C) Biodisponibilité/Bioéquivalence (générique)

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.



Tut'question
Quels sont les critères pour parler de bioéquivalence ?

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

D'ordre pathologique	D'ordre pharmacologique
➢ Certaines pathos intestinales (iléus, ischémie intestinale) ➢ Résidus gastriques ➢ Nausées et vomissements ➢ Syndrome de malabsorption ➢ Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%)	➢ Interaction avec certains médicaments : pansement gastrique, modificateurs du pH gastrique… Sur ou sous exposition au médicament ➢ Cations bi ou trivalents (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec quinolones, tétracyclines…

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

4. Effet de premier passage hépatique

Définition : 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**

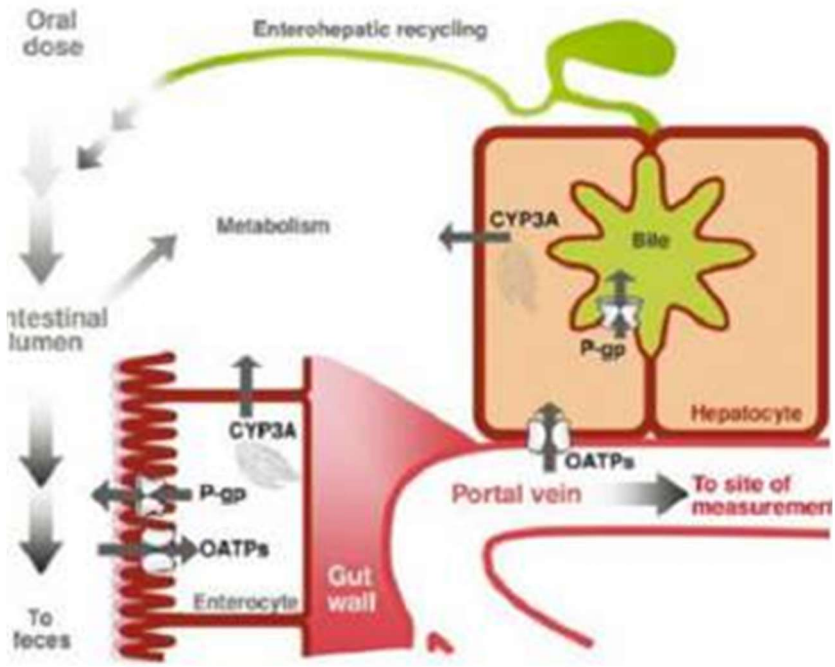
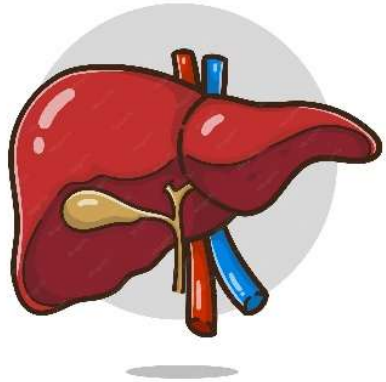


Schéma expliqué par le professeur :

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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Le foie est capable de transformer les :



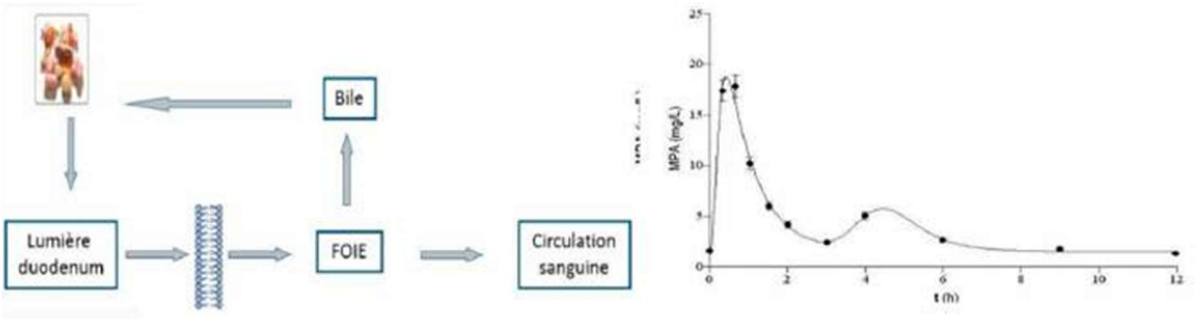
- **Prodrogues** (= substance pharmacologique qui est administrée sous une forme inactive) en médicaments actifs (ex : codéine qui sera métabolisée en morphine beaucoup plus puissante, azathioprine…)

- Médicaments actifs en **métabolites** (inactifs, toxiques…)

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)

5. Cycle entéro-hépatique (absorption digestive)

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



Explications du prof (suivez avec le schéma en même temps) :

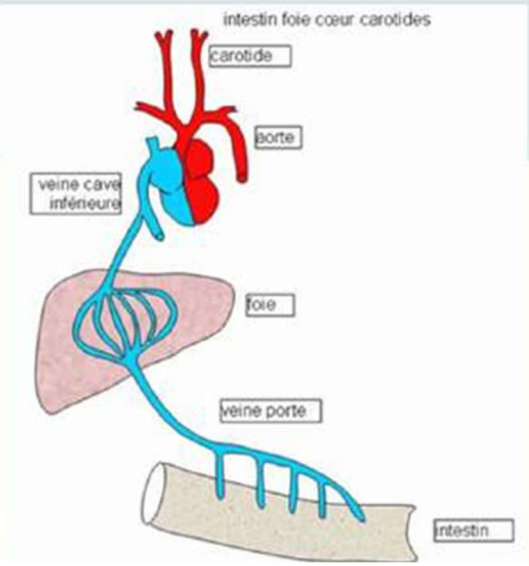
Lorsqu'un médicament est absorbé par l'intestin, il va passer la membrane, il va passer par le foie : une partie va atteindre la circulation sanguine et une autre partie va passer par la bile et être réabsorbé/ éliminé au niveau de l'intestin et donc il va avoir une nouvelle forme circulante qui peut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

Par exemple : 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.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

C'est pour cela qu'on obtient ce rebond sur la courbe alors que le médicament n'a pas été pris depuis 4-6 h.



Donc le médicament arrive dans L'intestin → Veine porte->foie->Bile->réseau veineux->intestin

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

Pourquoi utiliser les voies parentérales ?

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

Avantages	Inconvénients
• Posologie précise • Effets très rapides : dans le cas de la voie IV ils sont immédiats • Evite l'effet du 1er passage hépatique • Administration chez les malades inconscientset non coopérents (comateux) • Administration des médicaments non résorbables par voie orale ou détruits par cette voie (ex : la pénicilline) ou irritant pour la muqueuse digestive	• 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 • Necessite un matériel stérile • L'association de +s produits dans la seringue est à déconseiller (risque d'incompatibilité) • Problème des personnes allitées des petits enfants et des sujets âgés (IV, IM) • Risque septique intolérance locale douleur

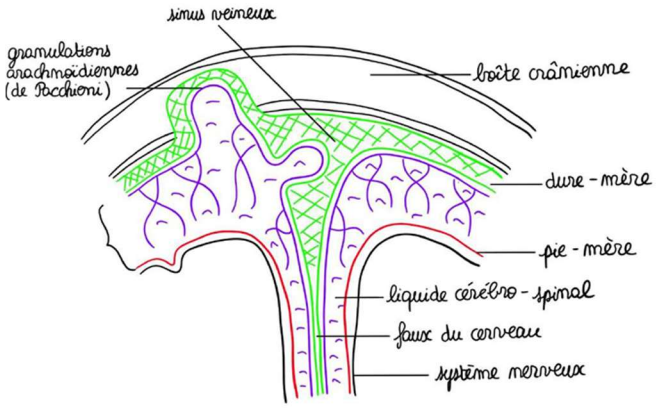
Tut'question : Qu'est-ce qu'une voie parentérale ?

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

a) Les voies parentérales disponibles en injectable

Intra veineuse IV	Directement dans le compartiment central Dose administrée connue **Situation d'urgence**
Voie intramusculaire IM ou sous-cutanée SC (auto-injections)	Injection d'un **petit volume** de solution concentrée : si on injecte 10ml 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 : auto-injections : héparine, insuline Ex : Cabotegravir et Rilpivirine : médicaments long acting utilisés dans le traitement du VIH, avec une administration IM dans des solutions un peu huileuses. On va avoir un délitement lent de ces molécules dans la circulation et donc une concentration qui fluctue. On va pouvoir administrer le médicament de manière beaucoup moins fréquente que si le patient le prennait par voie orale
Voie intra artérielle	Concentration **plus élevée** dans un territoire pendant la durée de la **perfusion** (cancérologie), explorations (artériographie)
Vois sous-arachnoïdienne	Rachianesthésie (utilisée pour les césariennes) Antibiothérapie Anticancéreux pour avoir action locale et éviter effets indésirables systémiques
Voie intra péritonéale	Absorption par une surface de 1-2 m2 de surface épithéliale
Voie péridurale	Anesthésie du petit bassin (accoychement) et des membres inférieurs

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



Tut 'précision : le système nerveux est protégé par des méninges qui sont de 3 types : dure-mère, pie-mère et arachnoïde. Maintenant vous savez à quoi correspond la voie sous arachnoïdienne. Cette info est au programme du S2 en anat G donc pas grave si vous n'avez pas compris !

PS c'est le schéma de ma vielle d'anat G (pas à apprendre pour le S1 !)

b) Les voies parentérales en pratique

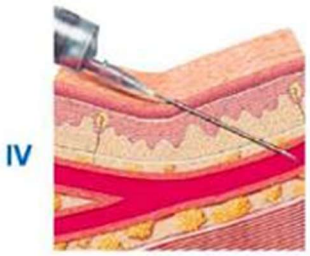


Schéma 1 : intravasculaire ou Intraartériel

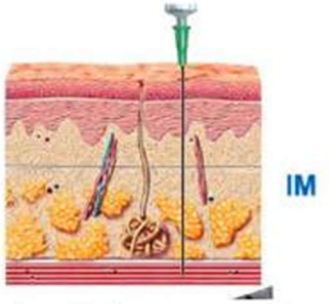
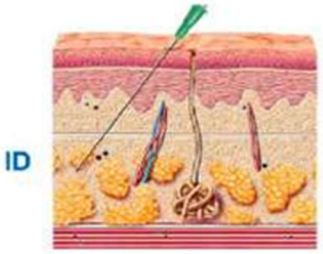


Schéma 2 : intra musculaire, on pique droit



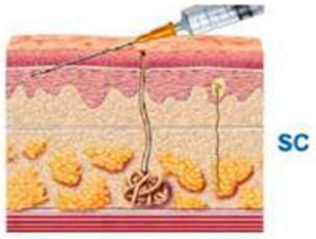
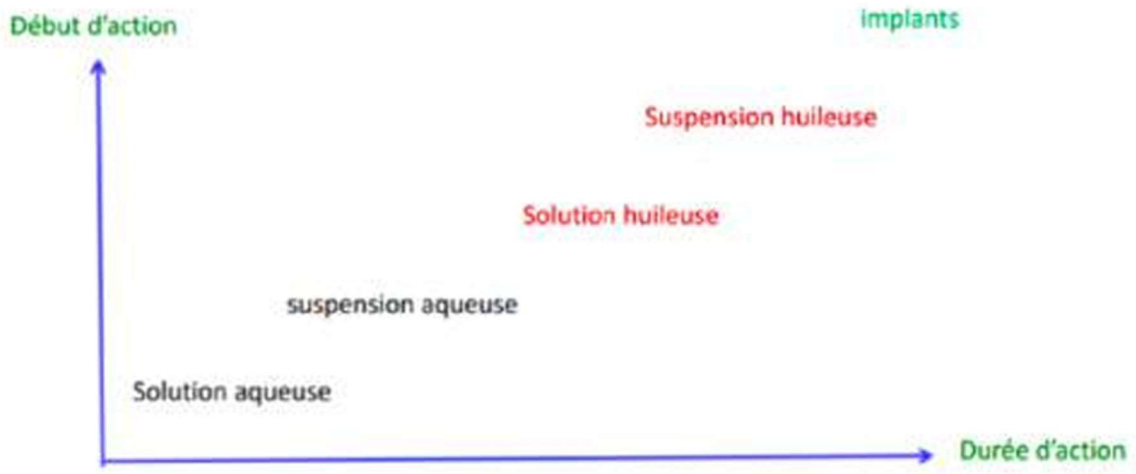


Schéma 4 : voie sous-cutanée, angle + aigu pour libérer juste sous la peau, vitesse d'absorption moins rapide

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

La durée d'action 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)

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.

Exemple d'implant : 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

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

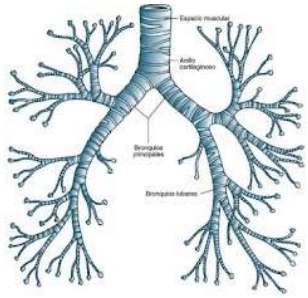
Par exemple : nitroglycérine (patch, provoque vasodilata6on), œstrogènes (crème), nicotine (patch) et autres toxiques : organophosphorés, DDT (plutôt utilisé à des fin criminelles)

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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

D) Administration par inhalation

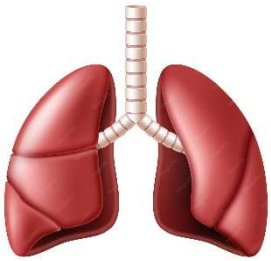


Voie bronchique :

➔ **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 :

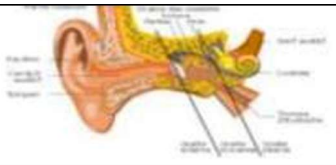
➔ Essentiellement **locale** mais aussi **générale** (insuline) (finesse de la muqueuse)

Ex : dans le rhume pour décongestionner le nez

E) Administration par voie des muqueuses/transmuqueuses

Voie sublinguale / perlinguale	À la différence du per os (= voie orale) évite l'EPPH (= effet de 1er passage hépatique)	

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Voie rectale	• Irritation possible de la muqueuse • Evite 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)	
Voie vaginale / voie utérine	• Ovules (mycose) • Traitement locaux (antifongiques) • Stérilets + hormones	
Voie transdermique = percutanée	Apport percutané du médicament au contact de la peau : • Patch de divers mdc et hormones (œstrogènes à la ménopause) apports continus du médicament libération progressive • Effets majorés chez le nourrisson • Utilisable pour la vaccination	
Voie nasale	(Pas d'info désolée)	
Voie oculaire voie conjonctivale	• Collyres pommades bains oculaires • Effets locaux mais effets systémiques possibles (bétabloquants, sympathomimétique)	
Voie auriculaire	Gouttes antalgiques pour les otites douloureuses	

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Tableau récap de ma vielle

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: douleureuse, 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

Tut'explications

- 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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

IV- Distribution

Avant de recommencer je vous rappelle les 4 étapes ADME (absorption, distribution, métabolisme et élimination/excrétion) qui sont concomitantes

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**.

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 c'est deux « phases » qui correspondent au transport du médicament au niveau sanguin ainsi qu'à sa 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

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 Par exemple : 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

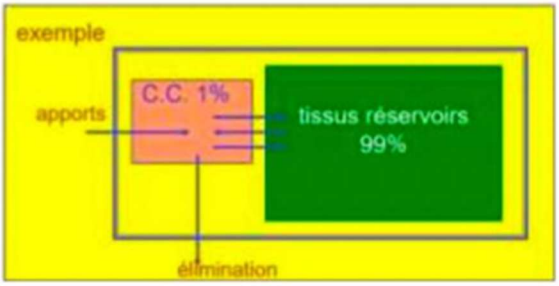
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

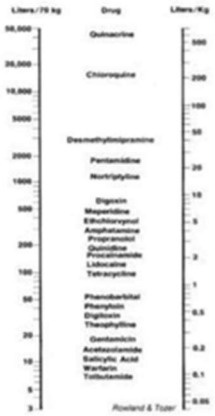
La distribution d'un médicament sera, comme pour l'absorption, impactée par différents facteurs, notamment :

- Les caractéristiques d'un médicament à passer les **barrières transmembranaires** : 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 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





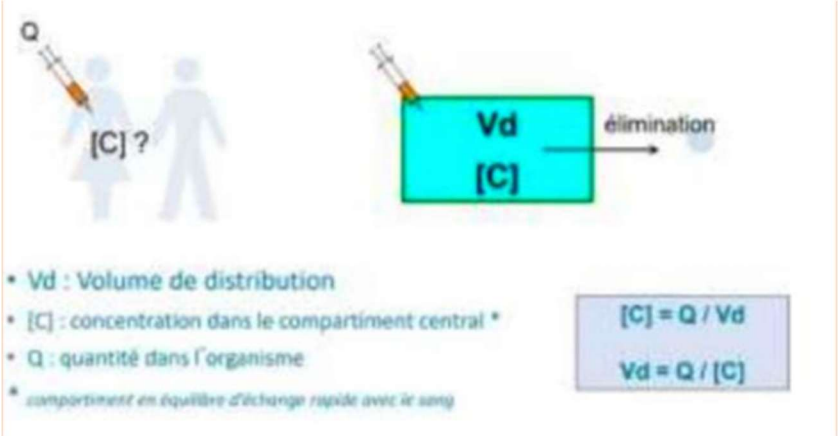
➔ **Le VD, quand il est grand n'est en fait que théorique**

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 du leur VD. On aura des éthanolémies beaucoup plus importantes pour des petits gabarits et des éthanolémies moins importantes pour des gabarits plus importants.

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.



Le volume de distribution peut être obtenu de 2 façons :

1) GRAPHIQUEMENT :

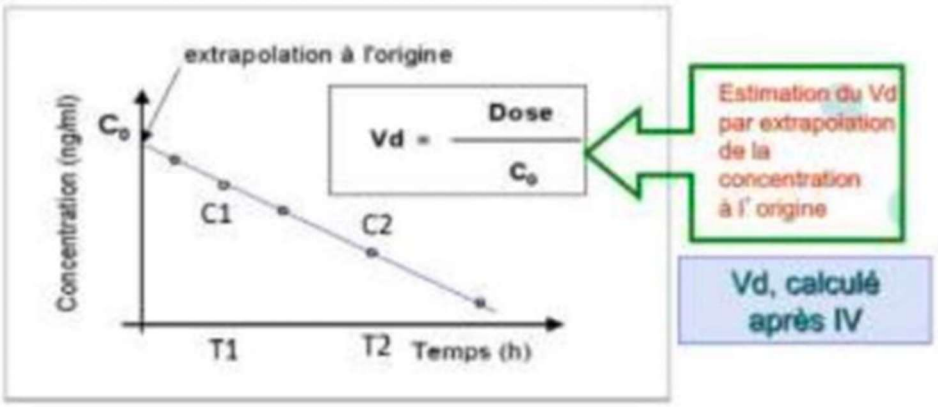
VD=DOSE/C0

- ✓ 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)

2) PAR RÉSOLUTION D'ÉQUATION :

VD=CL/Ke

- ✓ Avec Ke = pente d'élimination = (C1 - C2) / (T2 - T1) et CL = clairance



Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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** :

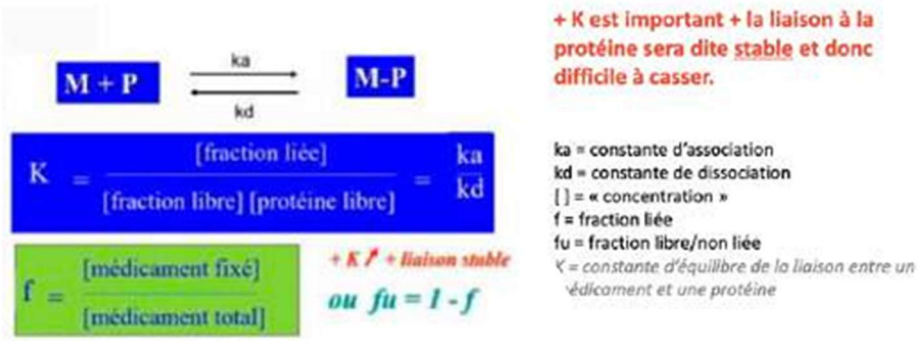
[Médicament libre] + [Protéine] ↔ [Médicament-Protéine]

➔ La forme liée peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus où a été éliminée afin de garder la même concentration de médicament sous forme libre dans le sang.

1. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

➔ + K est important + la liaison à la protéine sera dite stable et donc difficile à casser. (puisque + K est grand, + ka est grande qui est la constante d'association donc + la liaison est stable)

➔ 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.



2. Liaison aux protéines transmembranaires

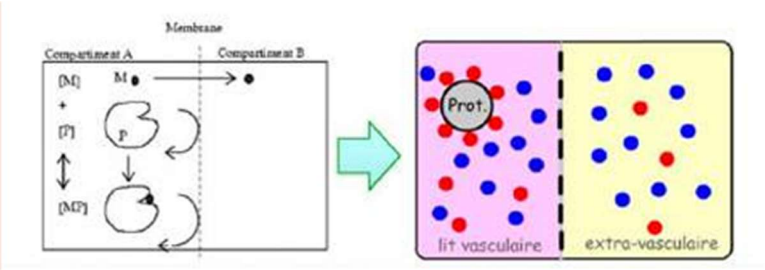
À **l'état libre**, c'est-à-dire non fixés aux protéines plasmatiques :

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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

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)

➔ Soumise à la **compétition**

CE TABLEAU C'EST À CONNAÎTRE +++

[Médicament libre] + [Protéine] ⇔ [Médicament-Protéine]

• Non saturable • Diffusible • Biotransformable • Éliminable ➢ Supporte l'effet pharmacologique	• Saturable • Non diffusible • Libéré progressivement • Non éliminable ➢ Pas d'effet pharmacologique

Explications du professeur :

- 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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Liaisons 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 : fixe des substances basiques
- Transcortine : fixe le 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** (ex : 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 entrainer perte d'efficacité ; cirrhose ; dysgammaglobulinémies...)

➔ **Risque d'interactions médicamenteuses** :

- Impact modéré si c'est le seul processus concerné
- Pertinence clinique si le processus d 'élimination est altéré également (par le 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.

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

Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

➔**Caractéristiques du PA** poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage (si la molécule est hydrophile ou lipophile)
➔**Irrigation** des organes (plus ou moins de vaisseaux sanguins)
➔**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)
- Le système nerveux central est un site protégé de l'organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible
- La pénétration et la sorte 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



⇨ 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



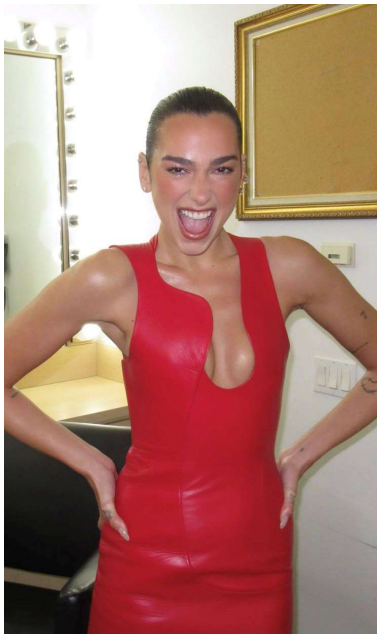
Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.

Place aux dédis !!!

Comme le thème de cette TTR est la musique, dédis spéciales musique

- Dédis à Dua Lipa ma chanteuse préférée de l'univers qui s'est mariée cet été OMG !
- Dédis à Aitana et à tous ses bangers surtout « Superestrella », « Teléfono » et « Conexión psíquica »
- Dédi à ABBA… qui n'aime pas ABBA ?
- Dédi au Make U Move particulièrement au moment où on tape sur les tables (j'adore)
- Dédi à Francis Cabrel (c'est sympa)
- Dédi aux playlists de piano sur Youtube : parfaites pour réviser
- Mais surtout dédi à vous ! C'est le début d'une grande aventure n'ayez pas peur de tester plusieurs méthodes avant de trouver la vôtre, donnez tout (sans oublier de vous reposer quand même) et surtout

CROYEZ EN VOUS !!!









Le tutorat est gratuit. Toute vente ou reproduction est interdite.