



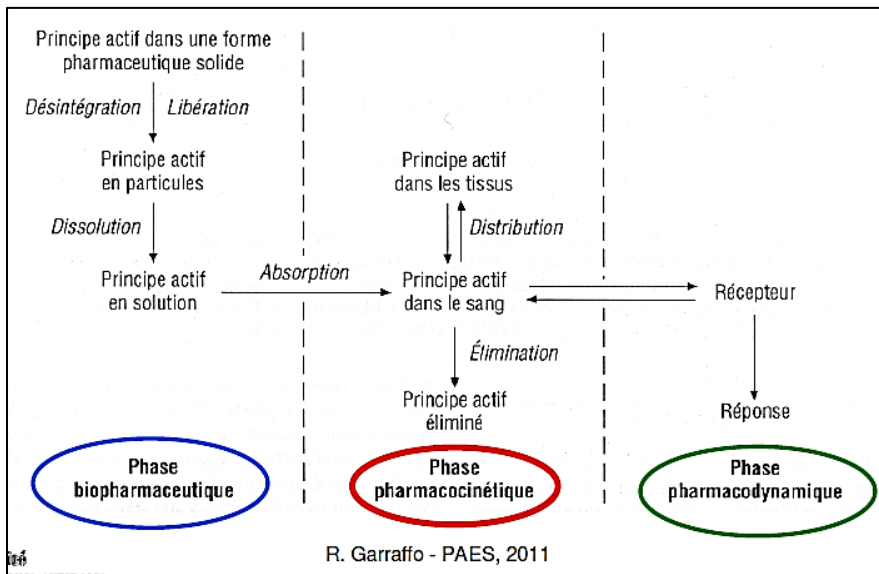
I/ INTRODUCTION

L'administration d'un médicament (et donc d'un ou des PA qu'il contient) en dose unique ou en doses répétées sous une **forme pharmaceutique** adaptée à la situation et aux **propriétés du médicament** a pour but un **effet pharmacothérapeutique** chez le malade.

Médicament	Constitué : <ul style="list-style-type: none"> ▪ D'une substance active (effet pharmacologique) ▪ D'excipients (autres composés donnant la forme, le goût ou des propriétés)
-------------------	--

Entre le moment de l'administration du PA et celui de l'obtention de l'effet, le PA doit franchir plusieurs étapes groupées en **3 phases** :

Représentation schématique des \neq étapes entre l'administration du principe actif (PA) et l'obtention de l'effet pharmacothérapeutique :



Biopharmaceutique	Permet de mettre en forme le mdc et de l'amener jusqu'au malade. Objectif principal : solubilisation du mdc administré pour faciliter son passage dans le sang. Présente pour toutes les voies d'administration sauf la voie IV ♥ (1) LIBERATION = 1 ^{ère} étape de la mise à disposition du PA après l'administration extravasculaire d'une forme pharmaceutique solide Elle peut se faire : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Rapidement : forme pharmaceutique à libération rapide ▪ Lentement : dans le cas d'une forme à libération prolongée (<i>ex : théophylline</i>) (2) DISSOLUTION Permet d'avoir le PA sous forme soluble. Indispensable pour pouvoir traverser les membranes, le PA doit être dispersé à l'état des molécules. La vitesse de dissolution dépend des caractéristiques du PA et du site d'absorption
Pharmacocinétique (PK)	Elle étudie le devenir des mdc dans l'organisme après son administration jusqu'à son élimination et repose sur la détermination de la c° sanguine du mdc au cours du temps. Elle définit la relation Dose-c° Action de l'individu sur le médicament
Pharmacodynamie (PD)	elle étudie les effets des mdc sur leur cible et en fonction des c° obtenues. Elle définit la relation dose-c°-effet Action du médicament sur l'individu

II/ PHARMACOCINETIQUE

A/ DEVENIR DU MDC

◆ Introduction :

- Devenir du mdc dans l'organisme depuis son **administration** jusqu'à son **élimination**
 - Etude de l'évolution des c^o du mdc dans l'organisme au cours du temps : c^o non stables (sauf administration continue)
 - Etude des processus physiologiques impliqués
- Etude des **situations** (physio, patho ou environnementales) pouvant modifier les C^o
 - Organe non fonctionnel : modification PK
 - Variabilité interindividuelle : la même dose administrée à un panel de personnes différentes ne donnera pas les mêmes concentrations.
- Objectif ultime** : **détermination des modalités d'administration** du médicament (**posologie** : dose + rythme d'administration).
Définition de l'**index thérapeutique** : intervalle entre les c^o inefficaces et les c^o toxiques (*plus l'écart est faible, plus il faut surveiller l'évolution des c^o*)

◆ Aspects qualitatifs (notions préalables)

- Le mdc est une substance **exogène** (xénobiotique) : Si elle pénètre dans l'organisme, son devenir ultime est d'être éliminé (étape M et E)

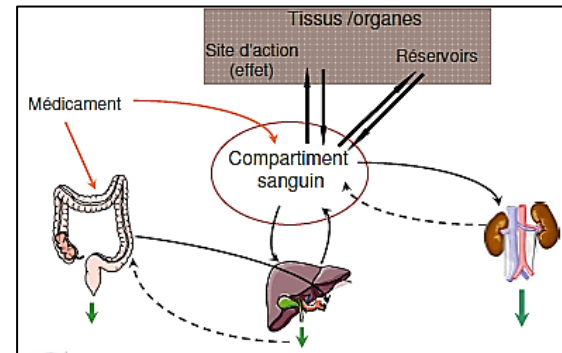
Exception : les mdcs produits par génie génétique sont en tout point similaire à ce que l'organisme pourra produire lui-même (ex :insuline)

- Le devenir du médicament comprend **4 étapes** dites ADME

Absorption (pénétration)	Mesure le passage du PA de son site d'absorption jusqu'à la circulation générale (sauf intraveineuse ♥)
Distribution (diffusion)	Mesure le passage des mdcs dans les tissus (spécifiques ou non) (non obligatoire)
Métabolisme (biotransformations)	Ensemble des mécanismes visant à rendre plus hydrosoluble/ éliminable le médicament (<i>++élimination rénale</i>) → Ses sites principaux sont l'intestin, le foie et le rein (non obligatoire)
Élimination	rénale ou hépatique → <i>voies majeures de l'élimination des mdcs, mais ce ne sont pas les seules</i>

Ces étapes :

- Coexistent** dans le temps, une fois la 1^{ière} étape franchie
- Les étapes A D et E** nécessitent le franchissement de barrières physiologiques :
 - Passage de la molécule d'un site de l'organisme à l'autre
 - Transfert à travers les membranes biologiques (transferts transmembranaires)



Mdc administré par voie orale :
Intestin → système porte → foie
(possibilité de métabolisation) :
 ✓ Facilite son élimination
 ✓ Donne un métabolite actif
 ✓ Renvoie le médicament dans l'intestin ou dans le rein (via circulation)

Distribution soit sur

Sites d'actions : ont une activité pharmacologique

Sites réservoirs : ∅ activité pharmacologique mais accumulation de mdc (risque toxicité)

B/ PROCESSUS DE FRANCHISSEMENT DES BARRIERES PHYSIOLOGIQUES

◆ Le passage transmembranaire :

RAPPEL :

Une membrane (mb) biologique est **Hydrophile** (polaire) à l'extérieure et **Lipophile** (lipidique) à l'intérieure. Les chaînes hydrophobiques constituent la plus grande partie de la mb c'est pourquoi **la mb biologique favorise le passage des molécules liposolubles**.

Un médicament sera normalement peu hydrophile et beaucoup lipophile pour pouvoir passer les barrières biologiques.

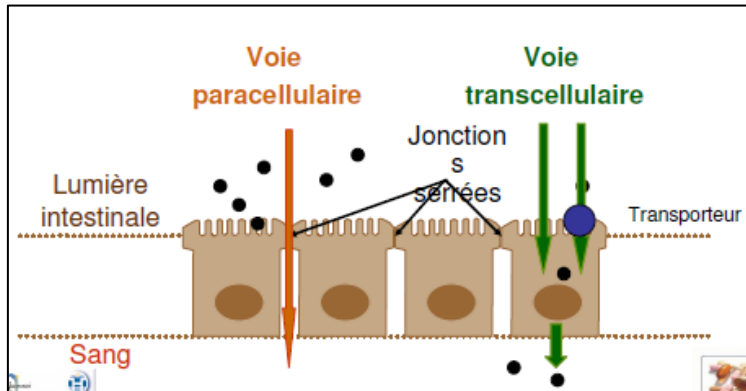
Le franchissement des membranes biologiques dépend :

- des modalités de **transfert transmembranaire** (passif/actif)
- irrigation** des tissus (débit sanguin → afflux du médicament)
- propriétés physico-chimiques** (Poids moléculaire (PM), lipophilie, degré ionisation)

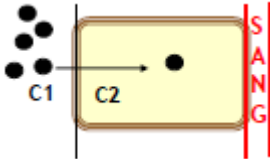
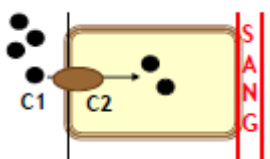
◆ Passage sans besoin d'énergie :

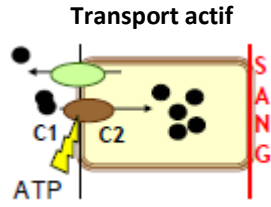
Transfert Passif : échanges libres **bidirectionnelles**, non saturable, non soumis à compétition. Plusieurs modalités possibles :

PASSAGE TRANSCELLULAIRE	obligatoire pr les sites protégés
PASSAGE PARACELLULAIRE	∅ disjointes (« gap junctions »)
UTILISATION DES PORES	présents dans certaines épithéliums (ex : glomérule rénale)



◆ Passage des membranes biologiques

<p>Diffusion passive transcellulaire</p> 	<p>Majoritaire</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cinétique d'ordre 1 <p>Loi de Fick :</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Selon gradient de c° (du $+c^\circ$ vers le $-c^\circ$) ▪ non spécifique ▪ pas de compétition ▪ pas de saturation ▪ sans dépense d'énergie (\emptyset ATP) ▪ molécule libre, liposoluble, non ionisée, petit poids moléculaire (PM)
<p>Diffusion passive facilitée = Transport actif indirect</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ selon gradient ▪ protéine de transport (=transporteur) ▪ saturable ▪ spécifique (p°/mdc) ▪ compétition <p>→ l'énergie nécessaire est apportée par les gradients ioniques</p> <p>→ Ne concerne qu'un faible nombre de substance</p> <p>→ les molécules peuvent traversées la membrane mais avec un faible rendement</p>
<p>Voie paracellulaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ passif ▪ à travers les interstices entre 2 \varnothing ▪ dépend de la taille de la molécule (conditionné par la taille du canal) et par l'hydrosolubilité (canal aqueux)

<p>Transport actif</p> 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ transporteur membranaire ▪ selon ou contre le gradient de c° ▪ saturable ▪ spécifique ▪ compétition ▪ énergie ♥ fournie par hydrolyse de l'ATP <p>→ transporteurs membranaires présents au niveau de très nombreux tissus (limitent l'entrée ou favorise l'extrusion des molécules)</p> <p>→ pour des mdc ne pouvant pas franchir la membrane à cause de \neq paramètres (PM, liposolubilité..)</p> <p>→ cotés basal et apical pour des finalités \neq</p>
<p>Exocytose</p>	<p>Sortie hors de la \varnothing de molécules contenues dans des vésicules qui, après être venues se fondre) la mb plasmique, libèrent leur contenu à l'extérieur. C'est le mode de libération des médiateurs</p>
<p>Endocytose</p>	<p>Absorption par une \varnothing d'une molécule extracellulaire. Après son inclusion dans une vésicule formée par une invagination de la membrane plasmique, la molécule pénètre dans le cytoplasme. C'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter, par exemple, les lipoprotéines et la transferrine.</p>

Cas particulier : **Filtre poreux**

- libre passage des molécules à travers les pores de la membrane
- phénomène passif
- ne dépend que de la taille des molécules ($PM < 60000$ Da)
- concerne en particulier le glomérule rénal (**filtration glomérulaire**)

Le médicament doit être sous forme libre pour diffuser (sans sa protéine de transport) ♥

◆ **Résorption des mdc lors de la diffusion passive**

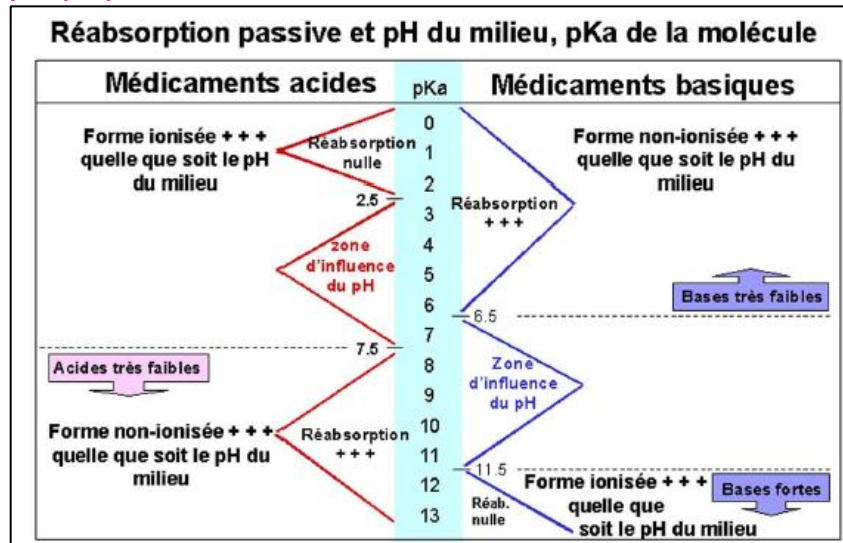
<p>molécules toujours ionisées</p>	<p>Quel que soit le pH : elles ne peuvent pas diffuser de façon passive. → On ne rencontrera jamais ce cas dans les mdc</p>
<p>molécules neutres et non ionisées</p>	<p>Quel que soit le pH : elles diffusent facilement à travers la bicouche lipidique. (Ex : Solvants organiques)</p>
<p>molécules dont l'ionisation dépend du pH</p>	<p>Seule leur forme non ionisée/neutre pourra diffuser. Les acides faibles se dissocient en milieu basique et vice versa. Dépend du pH et du pKa</p>

◆ Théorie de l'influence du pH :

pKa : caractéristique physico-chimique de la molécule (=le pH à laquelle la molécule est ionisée à 50%)

pH : caractéristique du milieu

Le rapport **pH/pKa** détermine le nb de molécules ionisées



	ESTOMAC (acide(≈2))	INTESTIN (basique(6,2-7,5))
Acide faible	Non ionisé	Ionisé
Base faible	Ionisée	Non ionisée

→ les mdc ne peuvent pas être des acides ou bases fortes : ils feraient alors des trous dans le tractus digestif

→ Pour les acides faibles, plus le pH est bas, plus ils seront sous forme non ionisée et résorbés facilement. (Pour les bases faibles, il faut un pH ↑ pour ↑ formes non ionisées)

Exemple :

ASPIRINE (acide faible pKa 4,5)	<p>pKa=pH+log(HA/A-)</p> <p>Se retrouve non ionisée <u>dans estomac</u>, cette forme non ionisée peut être diffusée.</p> <p>Au niveau du sang (pH= 7,4) : ionisation donc ne peut plus revenir ds estomac</p> <p>→ Csqc : passe très vite dans le sang. Action rapide</p>
STRYCHNINE (base faible pKa=9,5)	<p>pKa=pH=log(BH+/B)</p> <p>Forme ionisée majoritaire ds <u>estomac</u>, donc pratiquement pas absorbé au nvx de l'estomac, mais plutôt au nvx du <u>duodenum</u></p> <p>→ Conséquences : action différée</p>

C'est la balance des caractéristiques du mdc et des caractéristiques du milieu qui décidera si le mdc est +/- absorbé

◆ La nature de l'endothélium vasculaire :

Endothélium fenestré		Espace entre les \varnothing endothéliales (passage parajonctionnel). Il est retrouvé dans les sites Ordinaire (90% de l'organisme)
Endothélium avec jonctions \varnothingres étroites		\varnothing très serrées On retrouve cet endothélium dans des sites Spécialisé . Passage : ▪ direct (petite molécule lipophile) ▪ via Pores (petites molécules hydrophiles) ▪ par voie Transcellulaire

Sites spécialisés de l'organisme :

- Tout le SNC (cerveau et moelle épinière ++)

BHE (presque exclusivement ce type d'épithélium à jonction \varnothing re étroite)

→ Seule les molécules de **petites tailles** et/ou très **lipophiles** peuvent traverser la BHE et atteindre le SNC. Cela se traduit par une protection efficace du SNC, mais aussi un déficit de pénétration de nombreux médicaments.

→ Les altérations **pathologiques** de la BHE (méningite, cancer) et **physiologiques** (nouveau-né) diminuent l'intégrité de cette barrière

- Prostate
- Œil
- Testicule

◆ Les transporteurs membranaires :

Lors de l'utilisation de **transporteur** (=protéine de membrane), les échanges transmembranaires ne sont pas libres. La cinétique de transfert est de type **Michelis-Menten** avec possibilité de saturation et de compétition

➔ Leur Localisation

localisation cellulaire	<p><u>En général</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> ↳ position basolatérale : extraction du mdc du sang vers les cellules ↳ position apicale : sortie du mdc de la cellule <p>ex : au niveau des tubules rénaux le mdc entre dans la \varnothing rénale par le pole basal et en sort par le pole apical</p>
--------------------------------	---

localisation anatomique	Assez ubiquitaire :
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intestin (entérocytes): biodisponibilité ▪ Foie (canalicules biliaires): métabolisme, sécrétion biliaire, activité et hépatotoxicité ▪ Reins (tubules rénaux): sécrétions rénales, néphrotoxicité ▪ SNC (BHE): activité et toxicité centrales, surtout transporteurs d'efflux ▪ Lymphocytes : accès aux cibles thérapeutiques ▪ Adipocytes : lipodystrophies ? ▪ Placenta <p>Ils limitent l'absorption digestive des médicaments (utilité des voies parentérales), favorisent leur élimination et celle des toxiques (foie, rein) et protègent certains tissus ou organes (cerveau, placenta)</p>

➔ Leur nature :

Famille des SLC (solute carrier)	Généralement favorise l' <u>influx</u> . En pharmacologie, on s'intéresse spécialement aux Organic Anion Transporters (OAT) et aux Organic Cation Transporters (OCT)
Famille des ABC (ATP Binding Cassettes)	Spécifiquement pompes d' <u>efflux</u> , favorisent l'extrusion des mdc ou toxiques de la cellule. Mécanisme de défense de l'organisme. Les plus importants en pharmacologies sont : <ul style="list-style-type: none"> ▪ la Glycoprotéine P (P-gp) : MDR-1 est le gène codant pr P-Gp ▪ les MRP (multidrug Resistance Related Protein) : MRPs sont des ABC transporteur (6 membres caractérisés) → certains sont impliqués dans la résistance (MDR) à certains traitements (anticancéreux, anti infectieux) <u>Ex1</u> : dans un ttt de la Leucémie : au bout de qlqes semaines de ttt il y a eu formation de transporteurs P-gp qui faisait ressortir ce mdc <u>Ex2</u> : dans le ttt du SIDA, il y a des mdc qui ne peuvent pas exercer leur action car ils sont très sensibles aux pompes d'efflux P-gp. Solution : utilisation d'inhibiteur de ces pompes d'efflux (mdc qui ↑ l'effet des autres mdc) <u>Ex3</u> : on retrouve ces transporteurs chez les bactéries qui font ressortir les antibiotiques

La P-glycoprotéine :

Induction ou inhibition de la formation de P-gp :

P-gp Inhibiteurs	P-gp Inducteurs
Verapamil	Rifampine
Jus de pamplemousse	Millepertuis
Amiodarone	Phénolbarbital...
Quinidine	
Clarithromycine	
Ritonavir	

Relativement ubiquitaire : Située dans l'intestin, les tubules rénaux, le système biliaire, le SNC, les GB, les testicules, placenta, ovaires, certaine tumeur tumorale. (sites protégés ++)

➔ Leurs rôles : (dans l'ADME)

- Barrière à l'absorption des mdc
- Déterminant de la distribution tissulaire
- Modulation du métabolisme
- Rôle élimination des PA

ABSORPTION

= pénétration du mdc dans l'organisme.

- Passage du PA de son site d'administration à la circulation sanguine
- Processus passif, actif... selon caractéristiques de la mb à traverser
- Absorption orale (digestive), cutanée, rectale, pulmonaire,...

- ✎ L'étape d'absorption existe pour toutes les voies d'administration extravasculaire. Elle peut s'accompagner d'une perte de mdc, correspondant à une **fraction non absorbée** et qui n'atteindra pas la circulation générale.
- ✎ La phase d'absorption peut être **limitante** et l'étude de ce processus est indispensable et obligatoire pour chaque voie d'administration envisagée.

◆ Les ≠ voies d'administrations :

Administration par voie intraveineuse (IV) est réservée aux situations où un effet rapide est recherché ou aux médicaments qui ne peuvent être administrés par voie extravasculaire car peu ou mal absorbés. (Situation d'urgence ++)

• orale	• intraveineuse (iv) • intra-artérielle (ia) • intramusculaire (im) • sous-cutanée (sc)	• buccale/perlinguale • rectale • pulmonaire, inhalisée • nasale • cutanée (transdermique) • oculaire • dans un organe ou in-situ : intra-oculaire • ...
----------------	--	--

voie générale	voie orientation locale ou in situ
<ul style="list-style-type: none"> - Intra-veineuse et intra-artérielle - sous cutanée et intra musculaire - nasale, sub-linguale, oral (= per os), rectale → amène le médicament dans le sang	<ul style="list-style-type: none"> - inhalée, oculaire (ex : <i>collyre</i>) et intra oculaire, cutanée ou transdermique - intra-articulaire ou intra-thécale - voie intra artérielle : cas particulier, injection dans artère hépatique pr atteinte cancer hépatique

La voie locale à 2 objectifs :

- **que le mdc ne parte pas dans tout l'organisme**, mdc toxiques comme anticancéreux (limitation de la distribution = ↑ tolérance)
- **↑ efficacité du mdc** (ex : tumeur hépatique où l'on bloque la circulation sanguine pr faire un milieu anticancéreux sans problèmes de toxicité générale)

➔ Voies PARENTÉRALES :

- **obligatoire** pr le mdc non absorbés, inactivés dans le TD (insuline, héparine)
- situations d'administration non fiable (ex : patient qui vomit beaucoup)
- inconvénients : **risque septique**, intolérance locale, douleur
- problème des personnes alitées (**IV, IM**), des **petits enfants** (système veineux et musculaire non assez dvlper) et des **sujets âgés** (mobilité réduite donc mauvaise distribution)

Intraveineuse (IV)	Directement dans le compartiment central Dose administrée connue Situation d'urgence, adaptation de posologie, obligatoire pr haut PM et peptides.
Intramusculaire (IM) ou sous cutanée (sc)	(auto-injections possibles) Injection d'un petit volume de solution concentrée La vitesse d'absorption dépend des propriétés du mdc, du débit sanguin et de la perfusion de l'organe. (muscle > sous-cutanée)

Intra-artérielle	Elle sert pour des cas particuliers Forte concentration locale d'anticancéreux pdt la durée de la perfusion (cancérologie), exploration (artériographie)
Sous-arachnoïdienne	Rachianesthésie, antibiothérapie, anticancéreux → permet d'↑ la pénétration de certains mdc dans Système nerveux
Intra-péritonéale	Absorption par une surface de 1-2m ² de surface épithéliale (grande surface d'échange) Alternative de l'IV pour l'ascite (épanchement dans cavité péritonéale)
Péridurale	Anesthésie du petit bassin (accouchement) et des membres inférieurs

➔ Voies d'administration ENTERALES :

Généralement avec un **processus passif**, alimenté par un gradient de c° transportant les mdc du TD vers la circulation portale.

Différents processus physiologiques peuvent s'opposer à la résorption par cette voie :

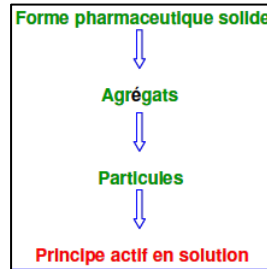
- Métabolisme intestinal et hépatique (via cytochrome P450)
- Efflux par la P-glycoprotéine
- Effet de premier passage hépatique

Voie orale = per os	Absorption variable (EPP) <u>Cas particulier : résorption sublinguale</u> Pour les substances à haut coefficient de perméabilité (ex : nitroglycérine → crise d'angor), action rapide (≈IV, situation urgence, absorption quasi-totale) ♥ Pas de dégradation digestive ni d'EPP ♥
Voie Rectale	Soustrait aux effets des sucs gastriques, passage partiel (30%) dans le système porte par les veines hémorroïdaires inférieures (une partie va dans l'intestin, une autre dans le sang = aléatoire). Utile car absorption rapide (fièvre et convulsions de l'enfant) ♥ EPP partiel, absorption aléatoire et imprévisible ♥

L'absorption digestive = pénétration du mdc dans l'organisme (circulation sanguine) après administration orale. Peut avoir lieu à tous les niveaux du tube digestif (TD)

✓ Phénomènes intraluminaux :

- **dépendance de la forme galénique** : solubilisation du médicament (effervescent,...)
- **dégradation du PA** dans le TD:
 - insuline, pénicilline G (maintenant autres pénicillines utilisables par voie orale)
 - couche galénique gastro résistante, formes retard (libération en continu limitant le nombre de prise du mdc)
- **propriétés physicochimiques (pH, pKa..)** :
 - médicaments non absorbés, action typiquement locale
 - ex : antibio intestinal post opératoire



✓ Absorption orale = per os :

- Avant d'arriver dans la circulation sanguine, le médicament :
 - Peut être dégradé dans la lumière du TD, ou bien **désintégration** puis **dissolution**
 - Doit franchir la **barrière entérocytaire** puis rejoint le système porte
 - Doit traverser le **foie** (hépatocytes et sécrétion biliaire)
 - Rejoint circulation générale par les veines sus-hépatiques
- Processus complexes impliquant :
 - Le franchissement des **membranes**
 - Une dégradation éventuelle par les **enzymes extra et intracellulaires**
 - Une possible **activation** par les enzymes
- Caractérisé par le paramètre de **biodisponibilité orale**

✓ L'absorption digestive est influencée par :

médicament	physicochimique (PM, degré ionisation, pH), hydro/liposolubilité, taille des molécules. (Aminosides totalement ionisés au pH digestifs : non résorbés). Existence d'un cycle entéro-hépatique ou d'un premier passage hépatique.
caractéristiques liées à la mb biologique	surface, perméabilité, vascularisation : grêle > duodénum > estomac
forme galénique	dégradation des polypeptides (insuline), forme gastrorésistante, substrat de transporteurs du tractus digestif...
patient	pH digestif, la vitesse de vidange gastrique, la motilité intestinale, alimentation, prise associée de médicaments (pansements digestifs), les pathologies ave diarrhées, vomissements...

➔ Autres voies d'administrations :

Voie Nasale	Topique pour la muqueuse nasale action locale (vaconstricteurs) Certains tttts « flash » de la migraine (<i>proximité muqueuse nasale/cerveau</i>) Possibilité de diffusion au compartiment systémique (peptides,migraines)
Voie transdermique (= percutanée)	Apport continu du mdc au contact de la peau. (antiinflammatoires, œstrogène à la ménopause). ♥ Ø EPP et Effets majorés chez le nourrisson et chez un brûlé ♥
Voie conjonctivale	effets locaux et systémique
Voies Pulmonaires	anesthésiologie, asthme mucoviscidose
Voie Vaginale	ovules
Voie Utérine	stérilets + hormones