

Pharmacocinétique (1/2)



Coucouu les gars, gros cours de pharmaco aujourd'hui c'est pour ça qu'il est coupé en 2. J'essaye de vous sortir la partie 2 au plus vite comme ça vous aurez le temps de la bosser, en tout cas c'est vraiment pas un cours très compliqué juste prenez le temps de vous poser pour le comprendre et tout ira bien !!!
Je vous met le plan pour cette fiche car il y a pas mal de sous parties !!!
Bon courage les boss <33

I - Introduction

- 1) Apports de la pharmacologie
- 2) Généralités sur le devenir d'un médicament dans un organisme vivant
- 3) Définitions
- 4) Facteurs pouvant influencer les différentes phases

II - Les étapes ADME

1) L'absorption

- A) Aspects qualitatifs : notions préalables
- B) Les différentes voies d'administration
- C) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments
 1. Notions préalables sur les transferts transmembranaires
 2. Franchissement des barrières biologiques par les médicaments
 3. Les différents types de passages
- D) Absorption entérale
 1. Administration orale = per os
 2. La biodisponibilité
 - a) Définition
 - b) Biodisponibilité relative / absolue
 - c) Biodisponibilité / bioéquivalence (génériques)
 3. Contre-indications (absolues ou relatives) de la voie orale
 4. Effet de premier passage hépatique (EPPH)
 5. Cycle entéro-hépatique
- E) Voies parentérales
 1. Intérêts et limites des voies parentérales
 2. Voies d'administration parentérales
 - a) Voies parentérales disponibles en injectable
 - b) Voies parentérales en pratique
 - c) Administration par voie cutanée
 - d) Administration par voie des muqueuses/transmuqueuses
 - e) Administration par inhalation

2) La distribution

- A) Définition
- B) Volume de distribution
- C) Distribution sanguine
 1. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques
 2. Liaison aux protéines et passage transmembranaires
- D) Distribution tissulaire

I - Introduction

1) Apports de la pharmacologie

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

- La **finalité** de la pharmacologie est de **découvrir, développer, bien utiliser** des médicaments chez l'Homme avec l'objectif de **traiter** des situations pathologiques, en tenant compte des sources de **variabilité individuelle** de la réponse.
- L'**objectif final** est d'obtenir un **rapport bénéfice / risque favorable** au malade. En pratique, d'administrer le médicament approprié, à la bonne dose (=posologie) pendant la bonne durée de traitement avec un **maximum** d'effets thérapeutiques et pas ou un **minimum** d'effets indésirables.

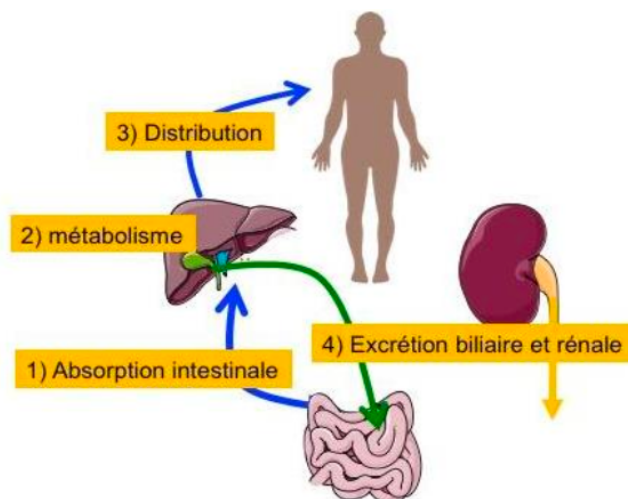
2) Généralités sur le devenir d'un médicament dans un organisme vivant

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.

Durant les différentes parties de ce cours, nous allons voir les différentes étapes du devenir du médicament, mais également les fortes variabilités de ces phases et enfin les moyens dont nous disposons pour les apprécier.

En termes **pharmacocinétiques**, ces étapes regroupent :

- ♥ L'**Absorption** de la molécule
- ♥ Sa **Distribution** dans l'organisme
- ♥ Son **Métabolisme** incluant les biotransformations
- ♥ Son **Excrétion**



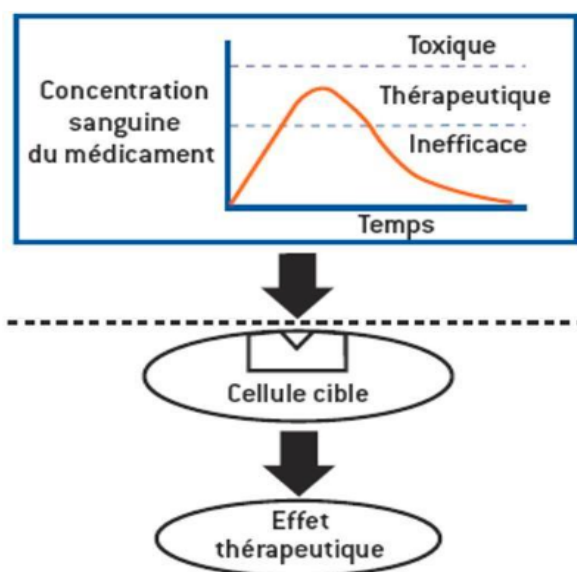
3) Définitions

■ Pharmacocinétique :

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). **C'est l'impact du corps sur le médicament ++++++**

■ Pharmacodynamie :

Étudie les **effets** des médicaments sur leur **cible** en fonction des concentrations obtenues (il y a un cours complet sur les cibles, n'hésitez pas à aller le voir, il est super important). Précise donc la **relation dose-concentration-effet** thérapeutique ou effet indésirable. **C'est l'effet du médicament sur le corps ++++++**



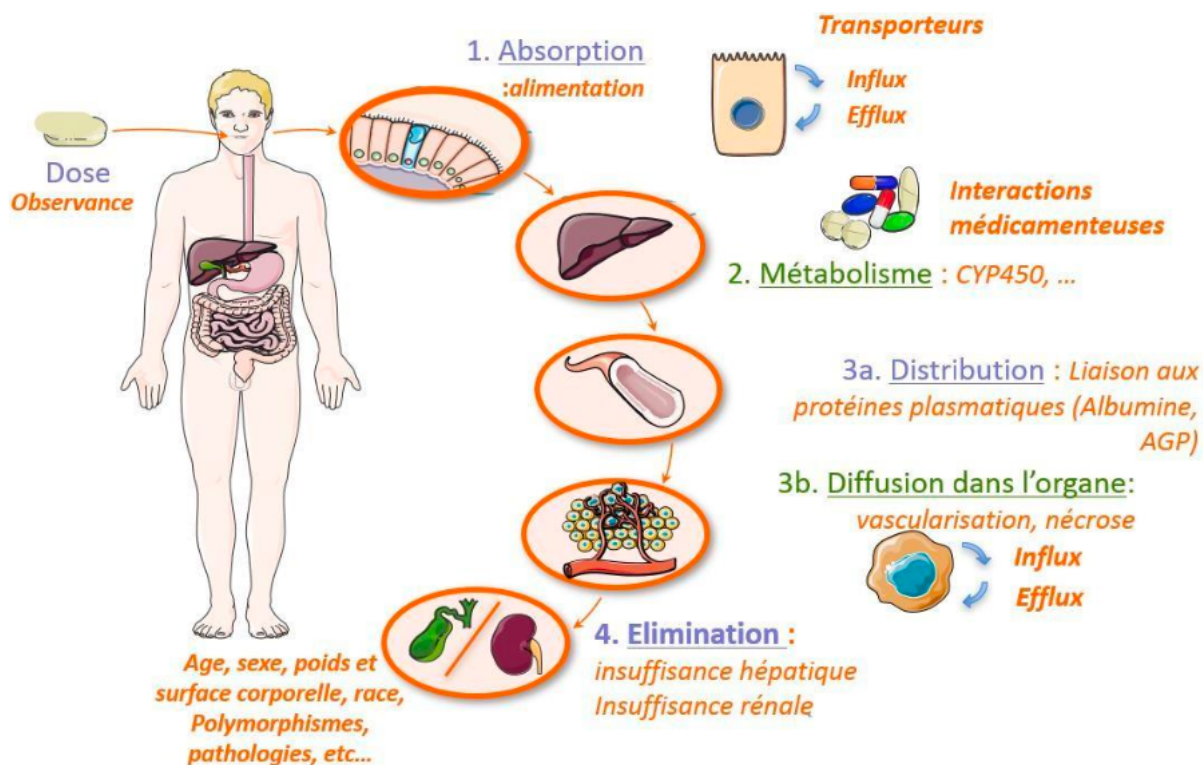
ATTENTION : PHARMACOCINÉTIQUE ≠ PHARMACODYNAMIE
BIEN DIFFÉRENCIER LES DEUX NOTIONS +++

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

Puis 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)



Petit schéma récap en fonction des étapes ça régle

II. LES ÉTAPES ADME

Trucs giga méga important avant de commencer :

- **LES ÉTAPES D'ADME COEXISTENT DANS LE TEMPS = CONCOMMITANTES** entre elles
= elles peuvent avoir lieu **SIMULTANÉMENT** ++

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).

1) L'absorption

A) Aspects qualitatifs : 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**
- Ex : la vancomycine est un antibiotique qui n'est pas absorbé lorsqu'il est administré par voie orale, on l'utilisera donc par voie IV lorsque l'on veut agir sur un endroit bien particulier lors d'une infection systémique.

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**

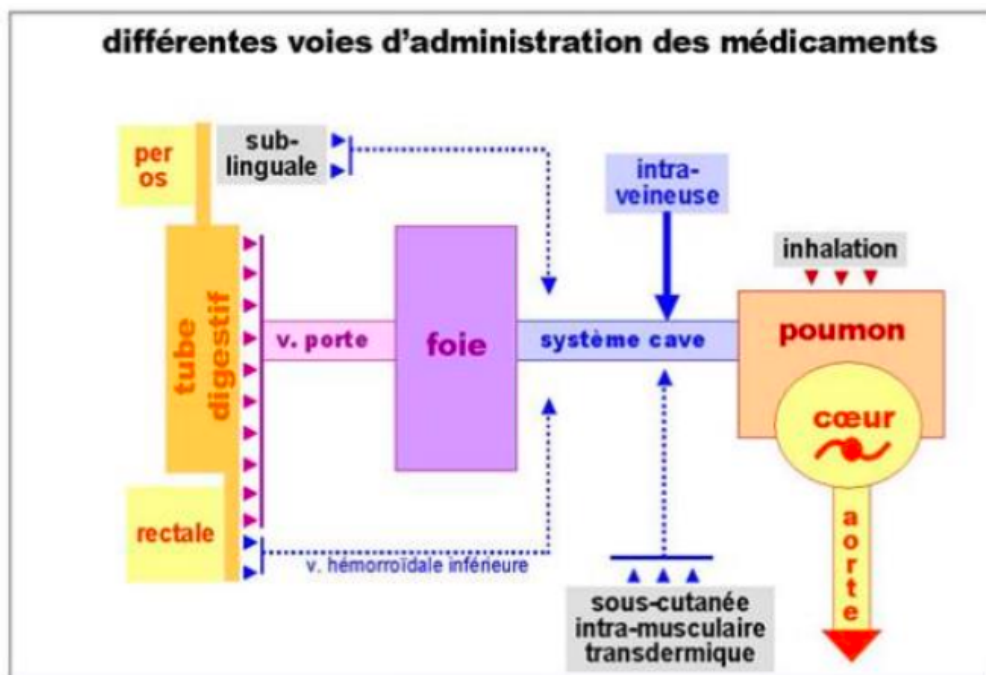
- La phase d'**absorption** peut être **limitante** (car peut être saturée) → l'étude de ce processus est indispensable pour chaque voie d'administration **extravasculaire** envisagée.

B) Les différentes voies d'administration

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

Le **choix** du mode d'administration **dépend** de :

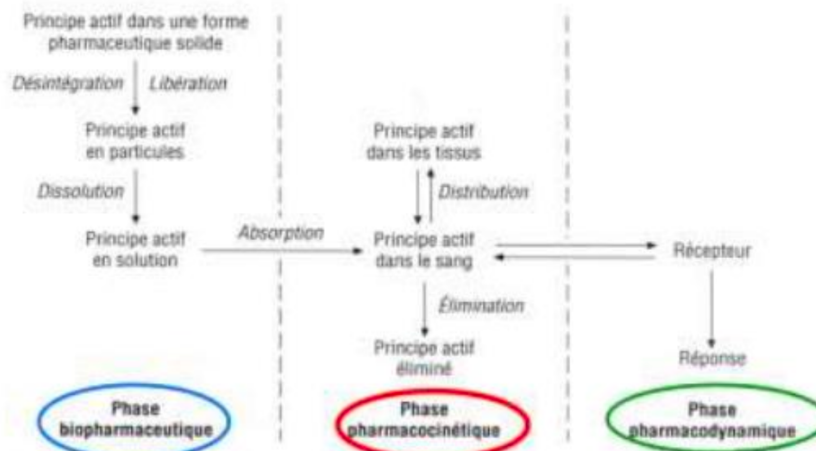
- **L'objectif thérapeutique** (rapidité d'action, limitation des effets systémiques),
- **Possibilités du malade**
- **Propriétés physico-chimiques et taille des molécules** (résistance à l'acidité gastrique/enzymes digestives, franchissement des barrières capillaires ou intestinales...)
- **Processus d'élimination de ces médicaments** (sites des biotransformations).



petit aparté concernant le choix du mode d'administration : si vous allez à la page 18 de la fiche vous pouvez voir des exemples de contre-indications de la voie orale et donc comprendre pourquoi on ne peut pas prendre certains médicaments par cette voie là (=per os).

C) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

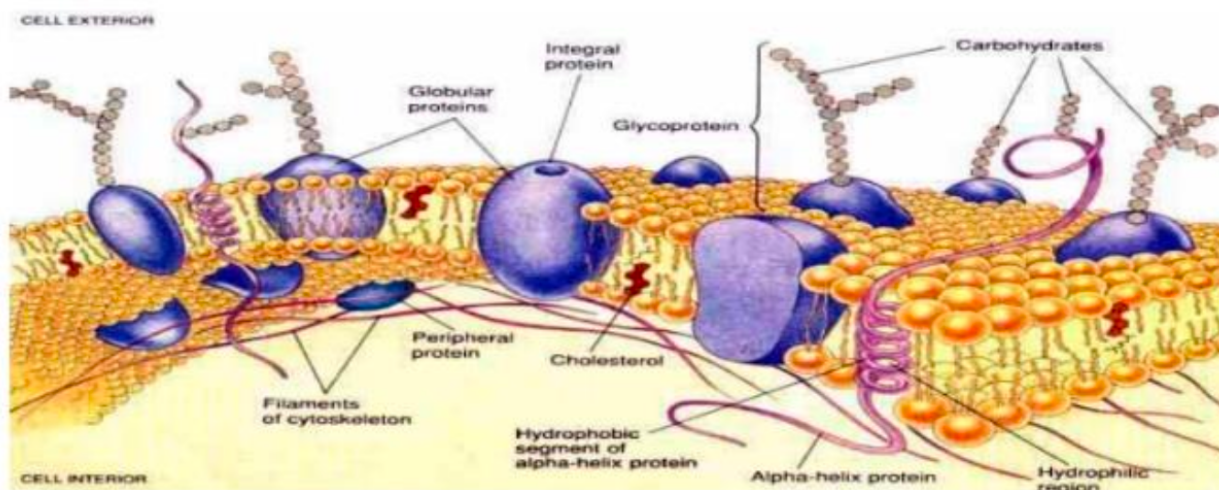
Schéma des étapes à franchir par un principe actif entre son administration et l'obtention d'un effet thérapeutique



1) Notions préalables sur les transferts transmembranaires

Un médicament va devoir traverser des **membranes cellulaires** pour son **ABSORPTION** (sauf IV) et pour sa distribution dans l'organisme, afin d'atteindre sa **cible moléculaire**.

Certaines molécules franchissent ces membranes facilement, d'autres molécules peuvent nécessiter des **transporteurs spécifiques** pour passer. La principale caractéristique d'une membrane biologique est sa grande **lipophilie** malgré des couches **hydrophiles** aux extrémités : cette propriété favorise le passage des molécules **liposolubles**.



instant déf au cas où même si vous avez vu en biochimie normalement :

- lipophile = substance ou molécule qui a une affinité avec les graisses
- hydrophile = substance ou molécule qui a une affinité avec l'eau

2) Franchissement des barrières biologiques par les médicaments

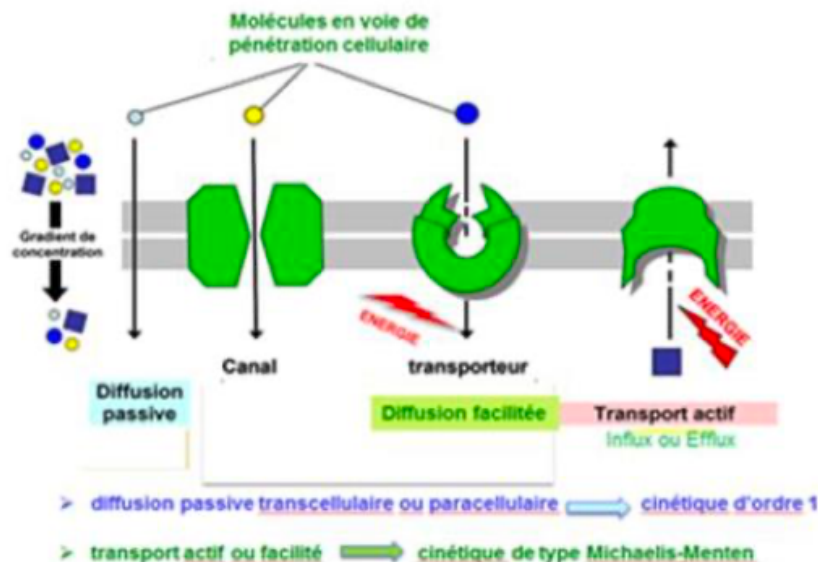
À tout instant, le médicament occupe un ou plusieurs espaces de diffusion encore appelés « **compartiments de l'organisme** » (cc la physio). Le passage d'un espace à l'autre se fait à travers une « **barrière biologique** ».

→ 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 concentration de la molécule sera importante au niveau du tissu)
- ♥ **Des propriétés physico-chimiques du médicament** (PM, degré d'ionisation, pKa)

Mécanismes possibles de pénétration intracellulaire des médicaments



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 **INDEPENDAMMENT DU GRADIENT DE CONCENTRATION** :

→ **Spécifique**

→ **Saturable**

→ **ÉNERGIE** fournie par hydrolyse de l'ATP

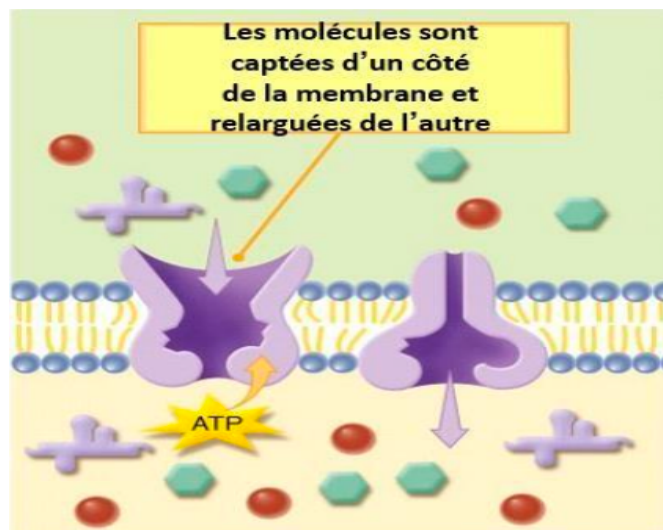
→ **Compétition** entre molécules : rend le passage parfois difficile, certaines molécules vont pouvoir inhiber ou induire ce type de transport

→ **Inhibable**

Présents au niveau de très nombreux tissus :

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

Ex : au niveau cérébral, on a une grande concentration de PGP qui va limiter la pénétration de certaines molécules au niveau du SNC



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 + utilisée)

♥ LA + FRÉQUENTE

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** (=poids moléculaire)

Ce processus suit **LA LOI DE FICK** :

→ Dépendant **du poids moléculaire**

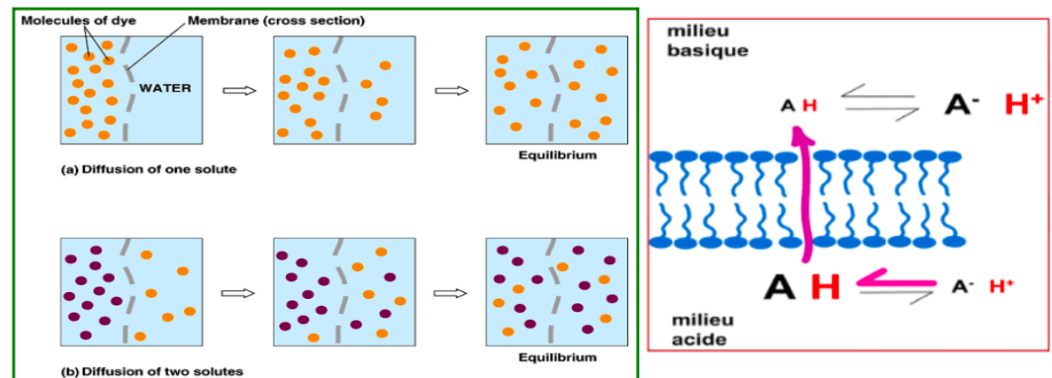
→ Dans le **sens du gradient de concentration**

→ **Non spécifique**

→ **Non saturable**

→ **SANS DÉPENSE D'ÉNERGIE** (pas besoin d'ATP)

→ **Sans compétition entre molécules**



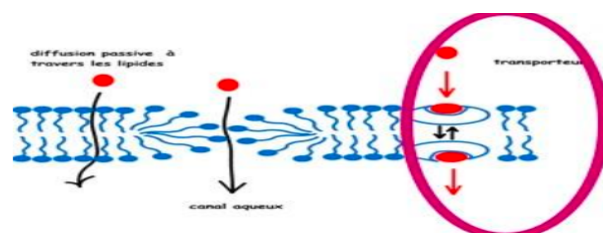
DIFFUSION/ TRANSPORT FACILITÉ(E)

♥ 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 en passant par des **protéines de transport**.

→ **NE CONSOMME PAS D'ÉNERGIE**

→ Ne relève donc pas du transport actif.



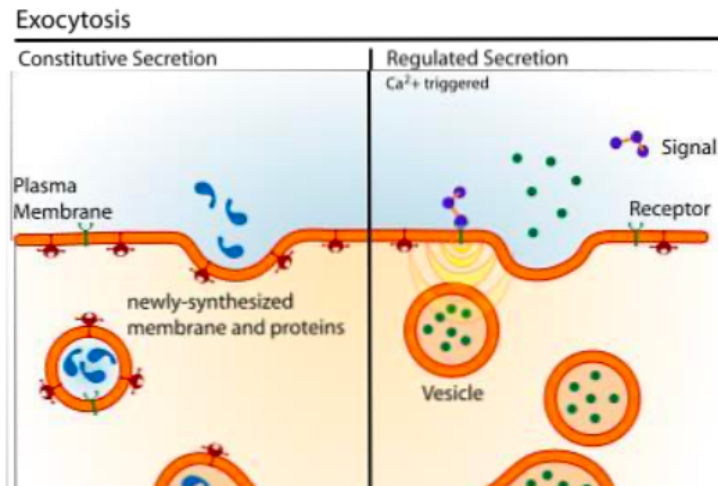
**AUTRES
MÉCANISMES
POSSIBLES
(excessivement
rares)**

♥ **Endocytose :**

→ se réfère à la prise de matière à la cellule de l'environnement externe

→ survient à la fois par la phagocytose et la pinocytose

Ex : c'est le processus utilisé par l'hépatocyte pour capter la transferrine

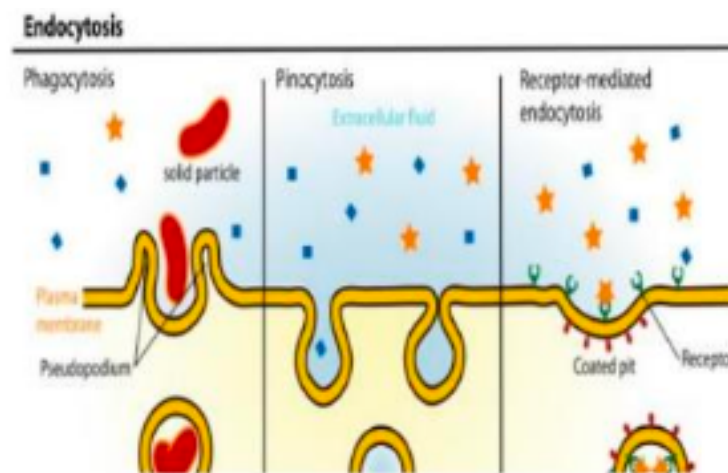


♥ **Exocytose :**

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

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

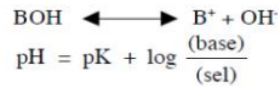
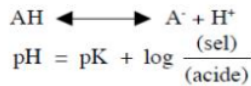
Ex : libération des médiateurs (lymphocytes, neutrophiles)



(cc la biocell)

♥ Notions de physico-chimie (pH, pKa, ...), 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 :



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

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

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

Lorsque les deux formes sont en équilibre, $[\text{Forme non ionisée}] = [\text{Forme ionisée}]$
 $\text{pH} = \text{pK}_a$ (car $\log 1 = 0$)

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

Ce rapport va permettre de calculer les concentrations de forme soit **acide**, soit **basique** ce qui va nous permettre de déterminer à **partir de quel lieu l'absorption sera maximale dans le corps pour une molécule**.

Ex : nous pouvons savoir si une molécule pourra passer dans le lait et sera déconseillée pendant l'allaitement ou encore à quel niveau de l'intestin une molécule sera absorbée

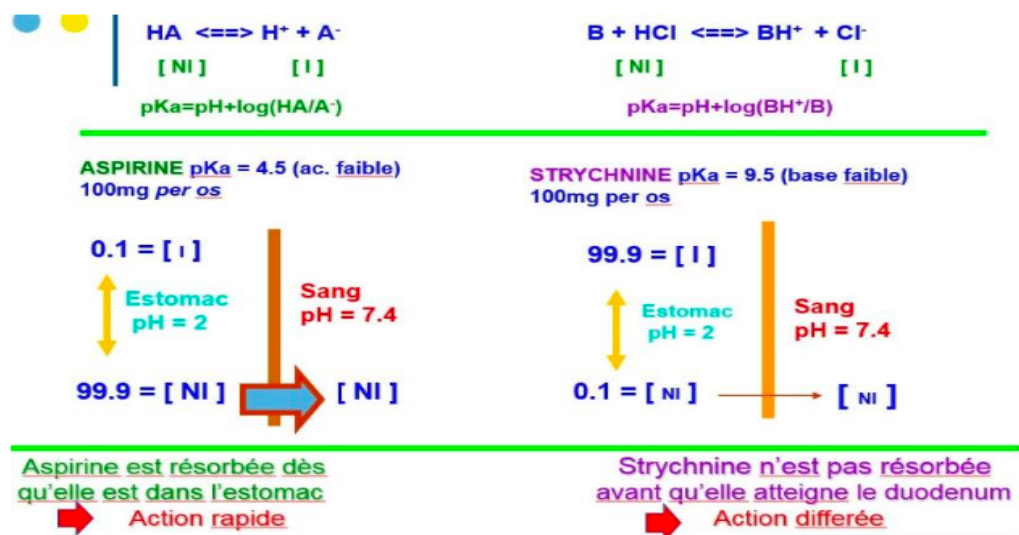
À RETENIR :

- ♥ FORME **NON IONISÉE** = moléculaire = lipophile → **diffusible**
- ♥ FORME **IONISÉE** = hydrophile → **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.

→ 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**.



À RETENIR :

- ♥ **Aspirine** = acide faible = **absorbée** dans l'**estomac** → action rapide
- ♥ **Strychnine** = base faible = **non absorbée** dans l'estomac = absorbée dans l'**intestin** → action différée

Tut' résumé :

- 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)

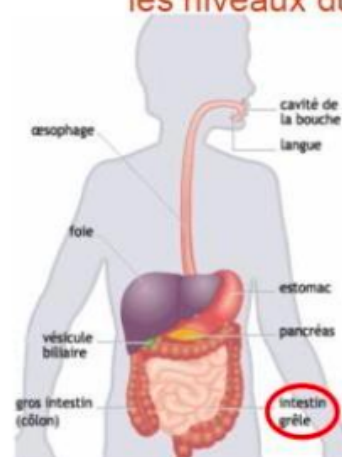
→ Doit **franchir la barrière entérocytaire**

Ex : la vancomycine ne passe pas cette barrière et donc ne sera jamais absorbée lorsqu'elle est prise par voie orale

→ Doit **traverser le foie** (hépatocytes et sécrétion biliaire)

Ex : 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.

L'absorption digestive peut se faire à tous les niveaux du tube digestif



• Surface 200-300 m²

• pH alcalin (6-8)

• Débit sanguin élevé : 1l/min

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

A) Définition

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

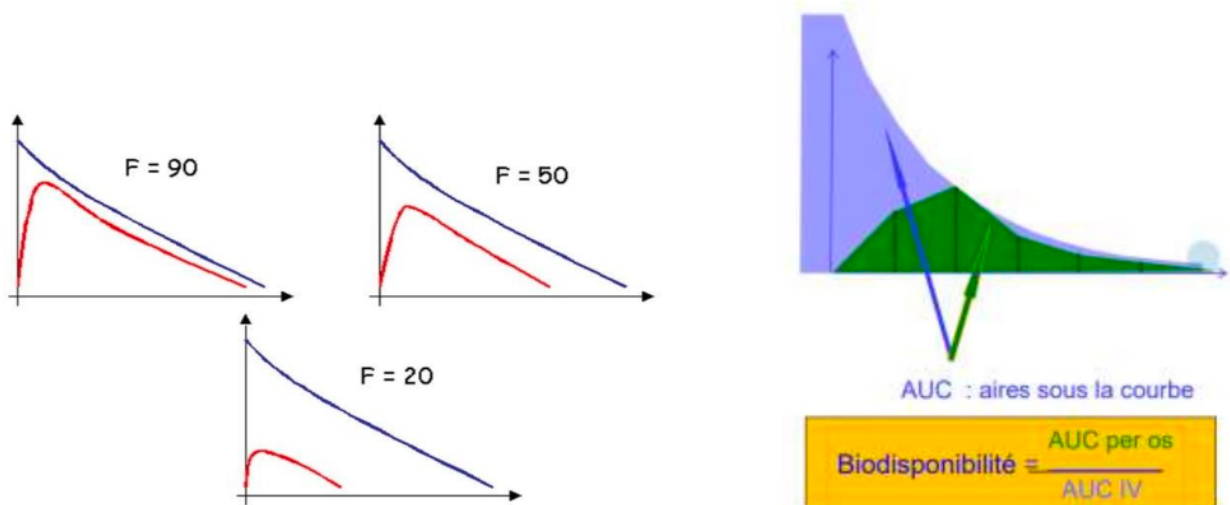
Ex : Biodisponibilité orale, rectale, transcutanée, ...

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).



On va donc pouvoir calculer deux types de biodisponibilité :

- La biodisponibilité absolue
- La biodisponibilité relative

B) Biodisponibilité absolue & 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** ...

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

- **Biodisponibilité Relative :**

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

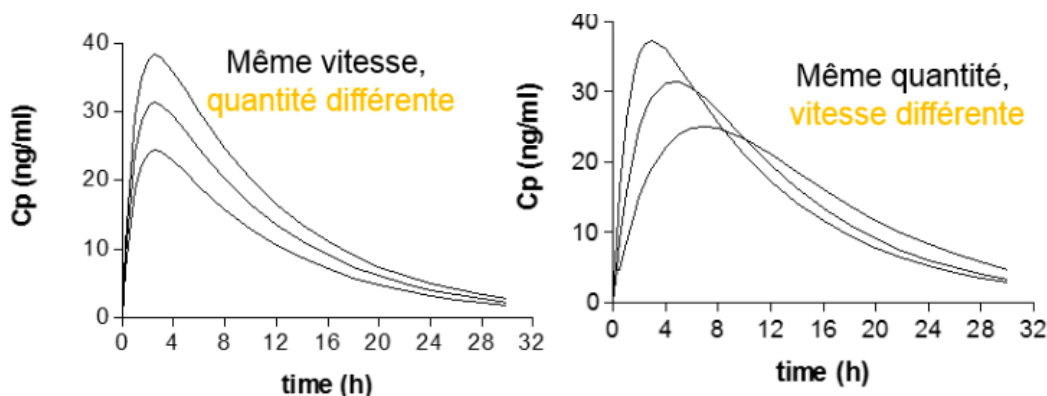
$$F = \frac{\text{Dose forme de référence}^* \times \text{ASC forme étudiée}}{\text{Dose forme étudiée} \times \text{ASC forme de référence}^*} \times 100$$

* forme du médicament princeps

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**.



AUC
Tmax
Cmax

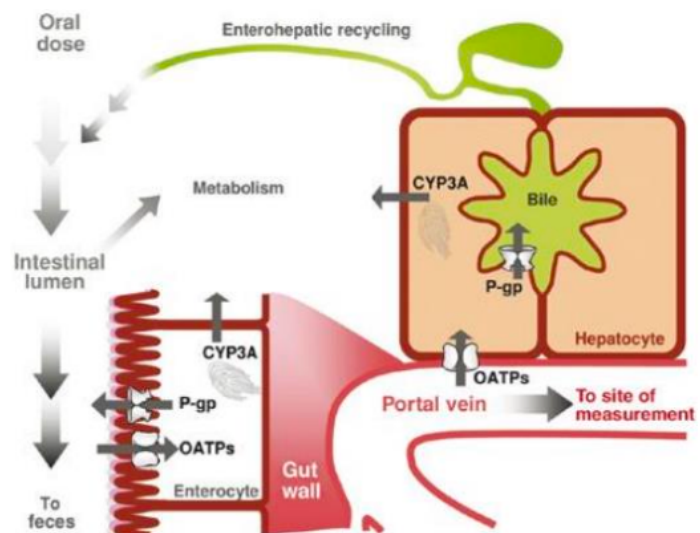
3. Contre-indications (absolues ou relatives) de la voie orale ...

... d'ordre PATHOLOGIQUE	... d'ordre PHARMACOLOGIQUE
<ul style="list-style-type: none"> → Certaines pathologies intestinales (iléus, ischémie intestinale...) → Résidus gastriques → Nausées et vomissements → Syndrome de malabsorption → Nutrition entérale (réduction de la résorption jusqu'à 80%). 	<ul style="list-style-type: none"> → Interactions avec certains médicaments : pansements gastriques, modificateurs du pH gastrique... sur ou sous exposition au médicament → Cations bi ou trivalents (sucralfate) magnésium ou calcium, interfèrent avec quinolones, tétracyclines...

4. Effet de premier passage hépatique

- **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



Explications du prof pour mieux comprendre :

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.

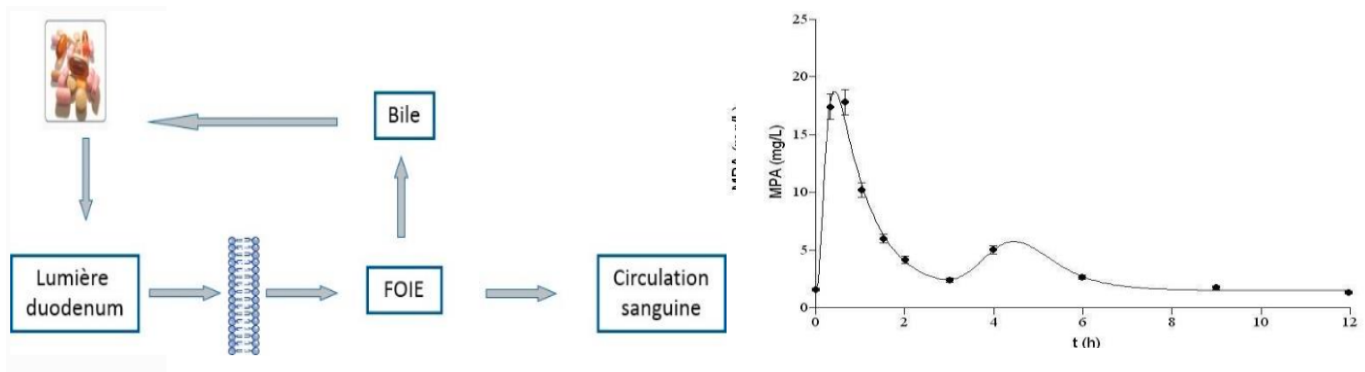
Le **foie** est capable de **transformer** les :

- Prodrogues (= substance pharmacologique qui est administré sous une forme inactive) en médicaments actifs (ex : *codéine qui sera métabolisée en morphine bcp + puissante, azathioprine...*)
- Médicaments actifs en métabolites (inactifs, toxiques...)

tut' explication : 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)

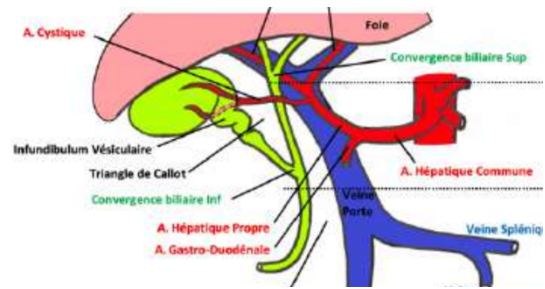
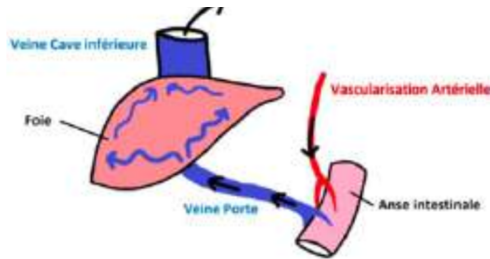
- **Boucle de réabsorption** du médicament après captation hépatique et sécrétion par la bile.



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

Ex : Cellcept (médicament immunosuppresseur) : on va avoir une première absorption qui va se faire au niveau du pic, après on voit les phases de distribution, d'élimination du médicament et on voit un rebond entre 4-6 h : → En fait, une fois que le médicament sera dans la circulation sanguine, à chaque fois qu'il va passer niveau du foie, le médicament sera capté, passera dans la bile, passera de la forme glucurono-conjuguée à la forme libre au niveau de la lumière du duodénum et sera réabsorbé dans la circulation sanguine, repassera par le foie et ainsi de suite. C'est pour cela qu'on obtient ce rebond alors que le médicament n'a pas été pris depuis 4-6 h.

tut'explication (parenthèse anat g, pas de panique c'est pas dans le cours c'est juste moi pour vous aider) :



voilà quelques schémas d'anat que vous verrez au s2 pour que vous visualisez bien et que vous différenciez bien les deux phénomènes : du coup pour l'effet du premier passage hépatique on regarde le schéma de gauche on voit l'anse intestinale est bien relié au foie par la veine portale donc le mdc va passer de l'intestin vers le foie pour être métabolisé (c'est pourquoi il y a une perte de médicament), puis sur le schéma de droite pour le cycle entéro-hépatique on voit bien que le foie est également relié à la bile donc il va y avoir une boucle ou une partie du principe actif va être capté puis va rediffuser dans la circulation sanguine et ainsi de suite c'est pourquoi on appelle ça un cycle.

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

1. Intérêts 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

AVANTAGES	INCONVENIENTS
<ul style="list-style-type: none"> → 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. 	<ul style="list-style-type: none"> → 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

A) Voies parentérales disponibles en injectable

VOIE INTRAVEINEUSE IV	<ul style="list-style-type: none"> • Directement dans le compartiment central • Dose administrée connue • SITUATION D'URGENCE
VOIE INTRAMUSCULAIRE IM ou VOIE SOUS-CUTANEE SC (auto-injections)	<ul style="list-style-type: none"> • 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 <p><i>Ex : Cabotegravir et Rilpivirine : médicaments long-acting 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.</i></p>
VOIE INTRA-ARTERIELLE	<ul style="list-style-type: none"> • Concentration plus élevée dans un territoire pendant la durée de la perfusion (cancérologie), explorations (artériographie)
VOIE SOUS-ARACHNOÏDIENNE	<ul style="list-style-type: none"> • Rachianesthésie (utilisé pour les césariennes) • Antibiothérapie • Anticancéreux pour avoir action locale et éviter effets indésirables systémiques
VOIE INTRAPÉRITONEALE	<ul style="list-style-type: none"> • Absorption par une surface de 1-2 m² de surface épithéliale
VOIE PÉRIDURALE	<ul style="list-style-type: none"> • Anesthésie du petit bassin (accouchement) et des membres inférieurs

B) Voies parentérales en pratique

IV

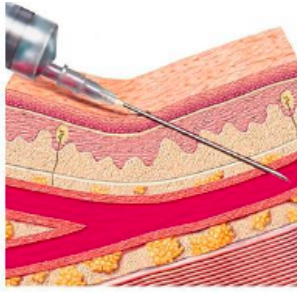


Schéma 1 : intravasculaire ou Intraartériel

IM

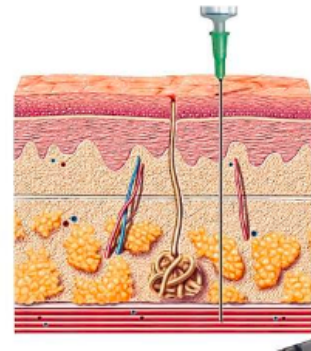
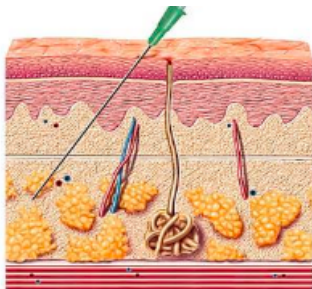


Schéma 2 : intra musculaire, on pique droit

ID



SC

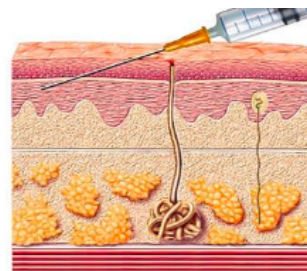
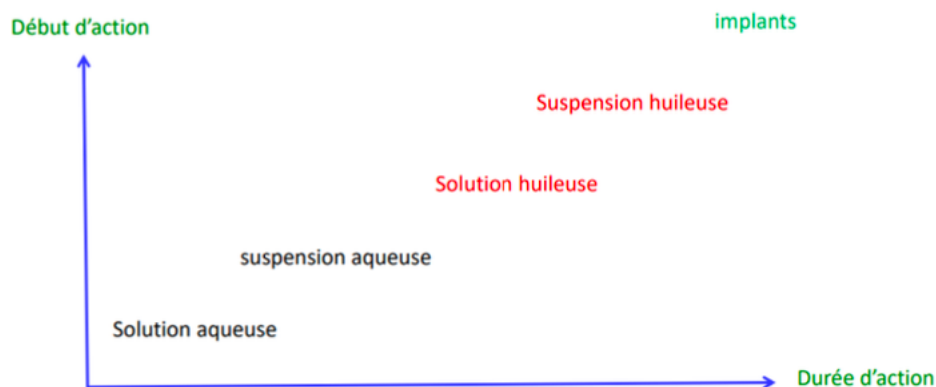


Schéma 4 : voie sous-cutanée, angle + aigu pour libérer juste sous la peau, vitesse d'absorption moins rapide

- 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.

Implants ? Ex : implant oestroprogestatif dans le biceps comme moyen de contraception chez les femmes, qui va libérer de manière constante des hormones durant plusieurs années.

C) Administration par voie cutanée (crèmes)

- Administration :

→ **Topique** : traitements dermatologiques

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

Ex : *nitroglycérine (patch, provoque vasodilatation), œstrogènes (crème), nicotine (patch) et autres toxiques : organophosphorés, DDT (plutôt utilisé à des fins criminelles)*

- Absorption très **dépendante** de l'état **normal** ou **pathologique** de la peau : la peau lésée ou malade peut augmenter fortement la **résorption** de certains PA et favoriser **l'apparition d'effets indésirables** !

Ex : *attention aux effets systémiques des corticostéroïdes topiques*

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	<ul style="list-style-type: none"> À la différence du per os (= voie orale), évite l'EPPH (=effet de premier passage hépatique) 	/
VOIE RECTALE	<ul style="list-style-type: none"> Irritation possible de la muqueuse Elle aussi évite l'EPPH Permet de shunter partiellement (environ 30 %) le tube digestif et les effets des sucs gastriques, passage rapide mais erratique dans le système porte par les veines hémorroïdaires inférieures Utile pour les médicaments sensibles aux sucs digestifs Emploi fréquent en pédiatrie (convulsions, fièvre élevée) 	
VOIE VAGINALE VOIE UTERINE	<ul style="list-style-type: none"> Ovules (mycose) Traitements locaux (antifongiques...) Stérilets + hormones 	
VOIE TRANSDERMIQUE = PERCUTANÉE	<p>Apport percutané du médicament au contact de la peau :</p> <ul style="list-style-type: none"> Patch de divers médicaments et hormones (œstrogènes à la ménopause), apports continus du médicament, libération progressive Effets majorés chez le nourrisson Utilisable pour la vaccination 	
VOIE NASALE	/	/


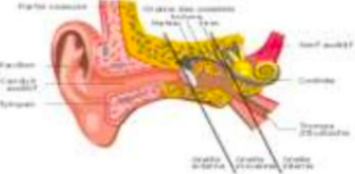
VOIE OCULAIRE VOIE CONJONCTIVALE	<ul style="list-style-type: none"> • Collyres, pommades, bains oculaires • Effets locaux mais effets systémiques possibles (bétabloquants, sympathomimétiques...) 	
VOIE AURICULAIRE	<ul style="list-style-type: none"> • Gouttes antalgiques pour les otites douloureuses 	

TABLEAU RÉCAP :

Voie d'administration	Biodisponibilité	Caractéristiques
Intraveineuse	Référence, 100 %	<p>T max quasi-immédiat et donc survenue de l'effet le plus rapide</p> <p>Biodisponibilité = 100% par définition. C'est la voie de l'urgence</p> <p>Limites: volume injectable, pas de soluté huileux</p>
Orale	variable < 100% et parfois très faible	<p>Voie la plus courante et la moins chère</p> <p>Limites: Adhésion du patient, effet variable entre autre fonction de la résorption digestive et de l'effet de premier passage hépatique</p>
Intra Musculaire	variable selon nature de la prép ≤ 100%	<p>Voie de l'urgence,, peu utilisée sauf pour les formes retard.</p> <p>Limites: douloureuse, contre-indiquée chez personnes âgées, allités, anticoagulants, faible volumes.</p>
Sous-cutanée	rapide (aqueuse), lente (huileuse) ≤ 100%	<p>Utile pour suspensions. Facilité d'utilisation, intérêt également en pédiatrie. Libération prolongée</p> <p>Limites: petits volumes, intolérance locale</p>
Rectale	< 100%	<p>Voie de l'urgence en pédiatrie ou voie alternative</p> <p>Limites: résorption erratique</p>
Transdermique	≤ 100%	<p>Longue durée d'action, absence d'effet de premier passage hépatique</p>

Explications du prof pour mieux comprendre :

- 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

2) LA DISTRIBUTION

on a enfin finit avec l'absorption prenez une petite pause si vous avez besoin les boss, sinon c'est parti pour la deuxième étape : la distribution !!!!

A) Définition

- ♥ La **distribution** est le processus de **transfert réversible** du principe actif, à partir de la **circulation sanguine** vers l'ensemble **des tissus et organes**.

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)

Tut'explication : distribution = 2 « phases » = transport du médicament au niveau sanguin + 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 ?

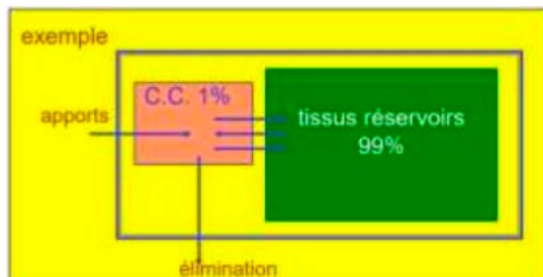
- ✓ Permet de comprendre les **différences dans la rapidité d'action**
- ✓ Explique la **rémanence** (et la toxicité) de certains médicaments
Ex : le THC (molécule active du cannabis), liposoluble : quand on va ingérer du THC elle va se distribuer et se stocker au niveau graisse et en cas lipolyse elle 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** d'un médicament sera, comme pour l'absorption, est 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



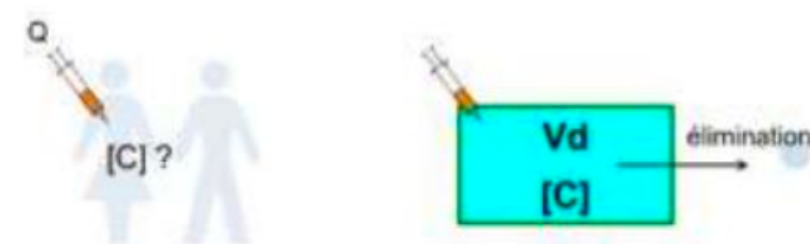
Liters / 70 kg	Drug	Liters / Kg
50,000	Quinacrine	500
20,000	Chloroquine	200
10,000		100
5,000	Desmethylinapramine	50
2,000	Pentamidine	20
1,000	Nortriptyline	10
500	Digoxin	5
200	Meprobamate	2
100	Propylthiouracil	1
50	Quinidine	0.5
20	Phenobarbital	0.2
10	Phenytoin	0.1
5	Digoxin	0.05
3	Theophylline	
	Gentamicin	
	Acetaminophen	
	Salicylic Acid	
	Warfarin	
	Tolbutamide	

Rowland & Tozer

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



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

$$[C] = Q / Vd$$

$$Vd = Q / [C]$$

Le volume de distribution peut être obtenu de 2 façons :

1) **GRAPHIQUEMENT :**

$$Vd = \text{Dose} / C_0$$

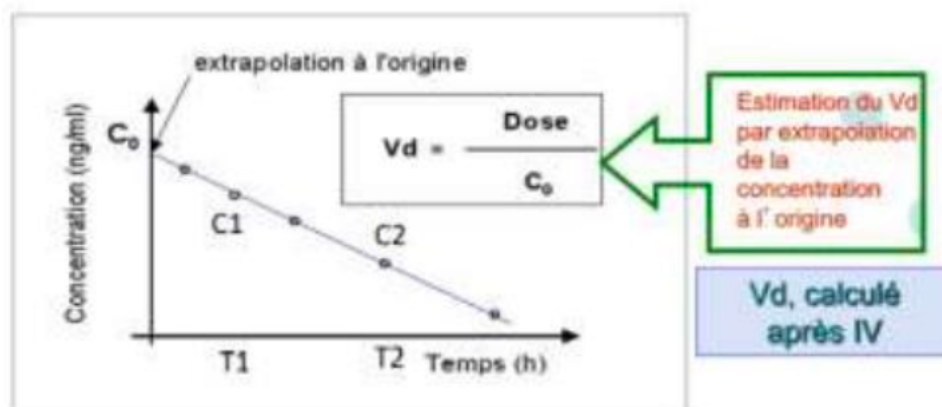
-pour un système **monocompartimental** = le médicament se distribue dans un seul compartiment

- 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 RÉOLUTION D'ÉQUATION :**

$$Vd = CL / k_e$$

-avec **ke = pente d'élimination** = $(C_1 - C_2) / (T_2 - T_1)$ et **CL = clairance**



C) Distribution sanguine

• Dans la **circulation sanguine**, le médicament peut exister sous **2 formes** :

→ **Liée** aux éléments figurés du sang ou aux protéines plasmatiques

→ **Non liée = libre**, correspondant à la forme hydrosoluble du médicament

• La liaison aux protéines plasmatiques **ne concerne pas tous les médicaments**

• Lorsqu'elle existe, elle est (sauf exceptions) **réversible** (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 :



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

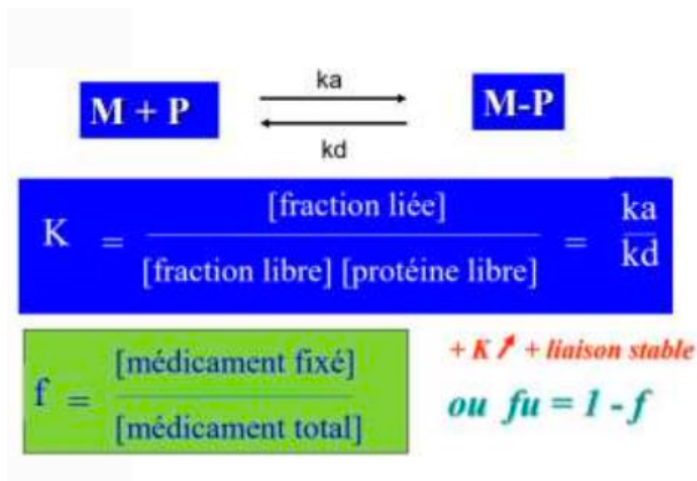
Tut' explication : Cela veut dire que lorsque la forme libre est éliminée ou atteint les tissus, la forme liée libère le médicament pour avoir toujours la même concentration de médicament sous forme libre dans le sang.

1. Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

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

Tut' explication : 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 f_u = fraction libre = $1 - f$ et grâce à f_u on pourra déterminer la fraction de médicament potentiellement actif.



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

k_a = constante d'association
 k_d = constante de dissociation
[] = « concentration »
 f = fraction liée

f_u = fraction libre/non liée

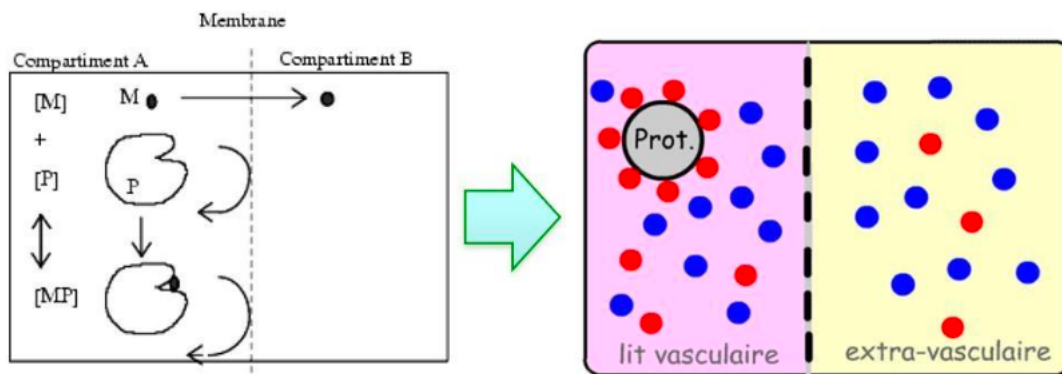
K = constante d'équilibre de la liaison entre un médicament et une protéine

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.

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 +++



<ul style="list-style-type: none"> • Non saturable • Diffusible • Biotransformable • Éliminable ➤ Supporte l'effet pharmacologique 	<ul style="list-style-type: none"> • Saturable • Non diffusible • Libéré progressivement • Non éliminable ➤ Pas d'effet pharmacologique
---	--

Explications du prof :

- 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

- **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 :

- 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

- **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 entraîner 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 interfèrent 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 respectueuse** tissus - protéines plasmatiques
- **Affinité particulière** : accumulation tissulaire
- **Caractéristiques du PA** : poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage (si la molécule est hydrophile ou lipophile)
- **Irrigation des organes**
- **Structure de la barrière tissulaire** (présence ou non)

• Certains tissus sont mieux “protégés” que d’autres :

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

- Le **SNC** (barrière hémato encéphalique ; le site d’action est derrière cette barrière)
 - Le système nerveux central est un site protégé de l’organisme, la pénétration de nombreux médicaments est réduite voire impossible
 - La pénétration et la sortie d’une drogue dans le système nerveux central est liée à sa lipophilie et à son affinité pour certains transporteurs
 - *ex : les différences dans le début et la durée de l’action de la morphine (plutôt 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



DÉDIIIIIIIIS pour que vous puissiez vous reposer après ce cours trop trop bien (mais interminable) :

Dédi au tutorat niçois la meilleure team du monnnnde et surtout aux CTs les boss

Dédi à la pharmaco vu qu'elle met ko toutes les autres matières

Dédi à mes co-tuts les stars de la pharmaco finalement

Dédi aux bests veilles : marie, pauline et jade <33

Spéciale dédi à maxime mon futur binome de tp en pharma je sais pas ce que je ferais sans toi mv (et surtout comment je vais te supporter pendant 3 ans)

Dédi à mes deux incroyables familles de parrainages j'ai les meilleures fillotes, je crois en vous vous allez tout casser !!!

Du coup dédi aux meilleurs co parrain/marraine : lison et yan

Dédi à ma jumelle victoria lpb #votretutricedemaieutique

Dédi à enzo onose (le meilleur pour la fin) ce crakito mexico (oui encore, il veut une dédi dans chaque fiche)

voilaaa fin des dédis si vous avez des questions n'hésitez pas à les poser sur le forum et si vous avez des retours à me faire venez sur messenger : victoria martinez 😊