

République algérienne démocratique et populaire.  
Faculté de médecine d'Alger.

# La pharmacocinétique absorption- distribution

Année universitaire: 2017/2018.

# Plan

- Introduction
- Bases cellulaires de la pharmacocinétique.
- Absorption
- Distribution

# Introduction:

- L'efficacité et les effets indésirables d'un médicament sont généralement dose-dépendants.
- Après le choix du médicament approprié, le succès d'un traitement dépend de la capacité à atteindre des concentrations sanguine et/ou tissulaires appropriées.
- Modulation de la dose et du protocole d'administration.

# Introduction:

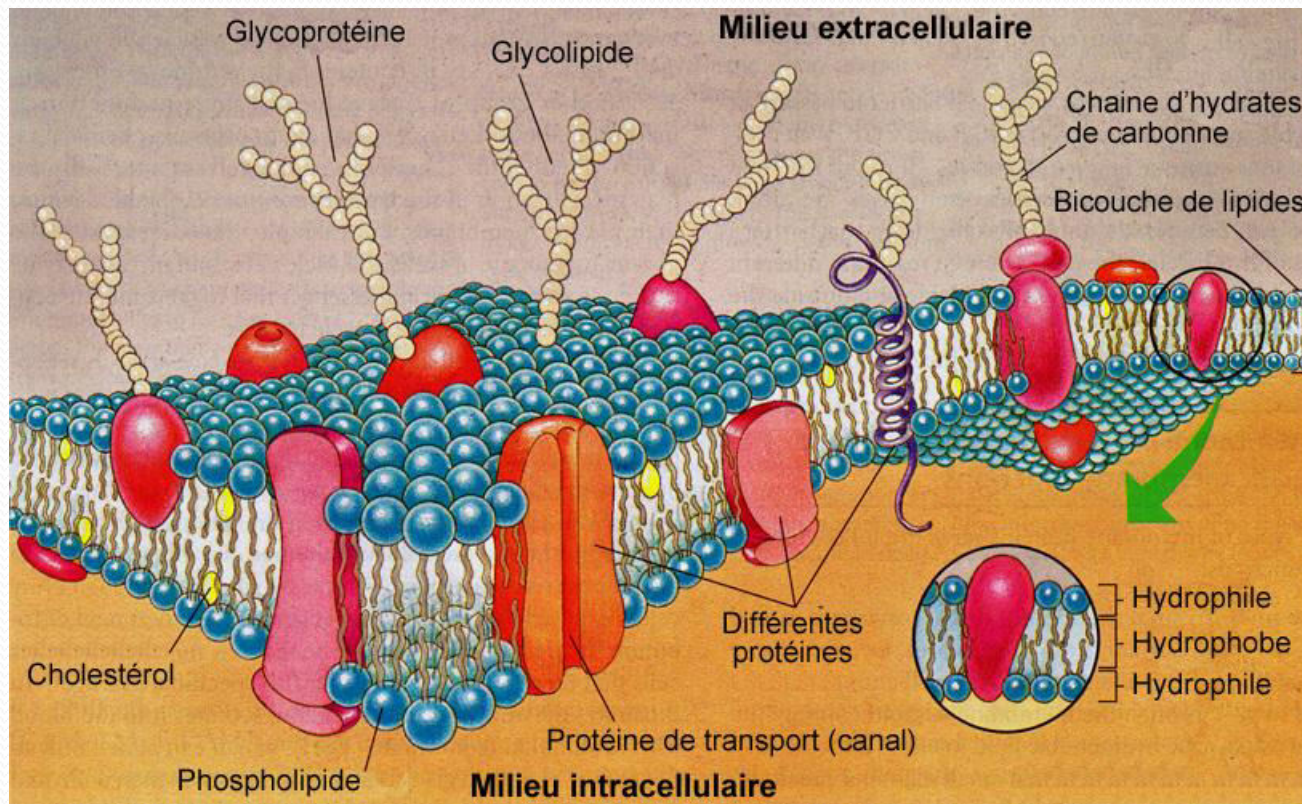
- La pharmacocinétique est l'étude de l'effet de l'organisme sur le médicament.
- Elle répond aux questions suivantes: Quelle dose ?  
Quelle fréquence ? Quelle voie d'administration ?

# ADME



# Base cellulaire de la pharmacocinétique :

## La membrane cytoplasmique



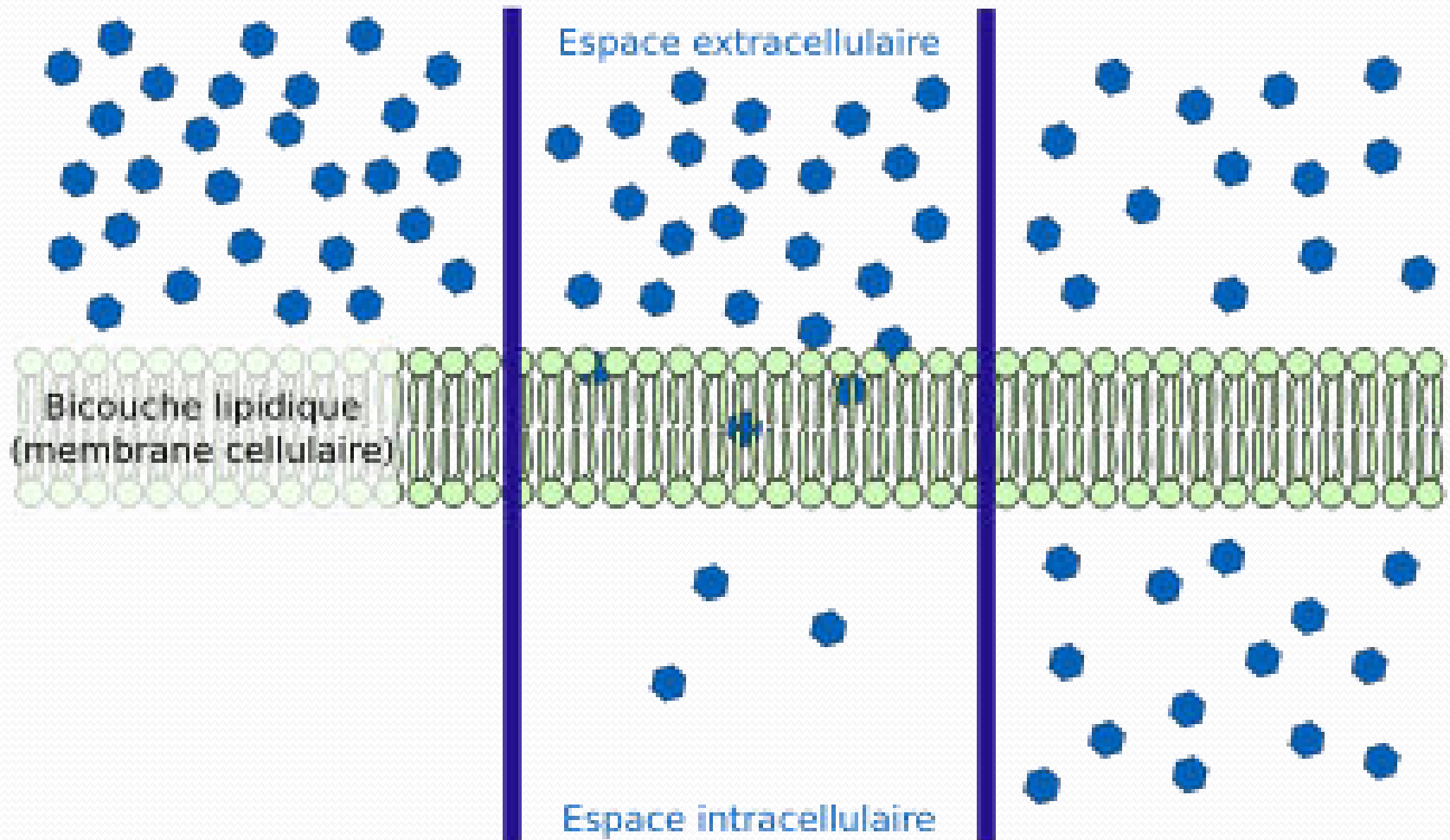
# Base cellulaire de la pharmacocinétique:

## Mécanisme de passage

- **Transfert passif:** diffusion passive, diffusion facilitée, filtration.
- **Transport actif.**

Transport passif	Transport actif
<ul style="list-style-type: none"><li>-Sans énergie.</li><li>-Non saturable.</li><li>-Dans le sens du gradient de concentration.</li><li>-Pas de compétition diffusion passive.</li><li>-Compétition: Diffusion facilité</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Avec énergie.</li><li>-Saturable.</li><li>-Contre le gradient de concentration.</li><li>-Compétition</li></ul>

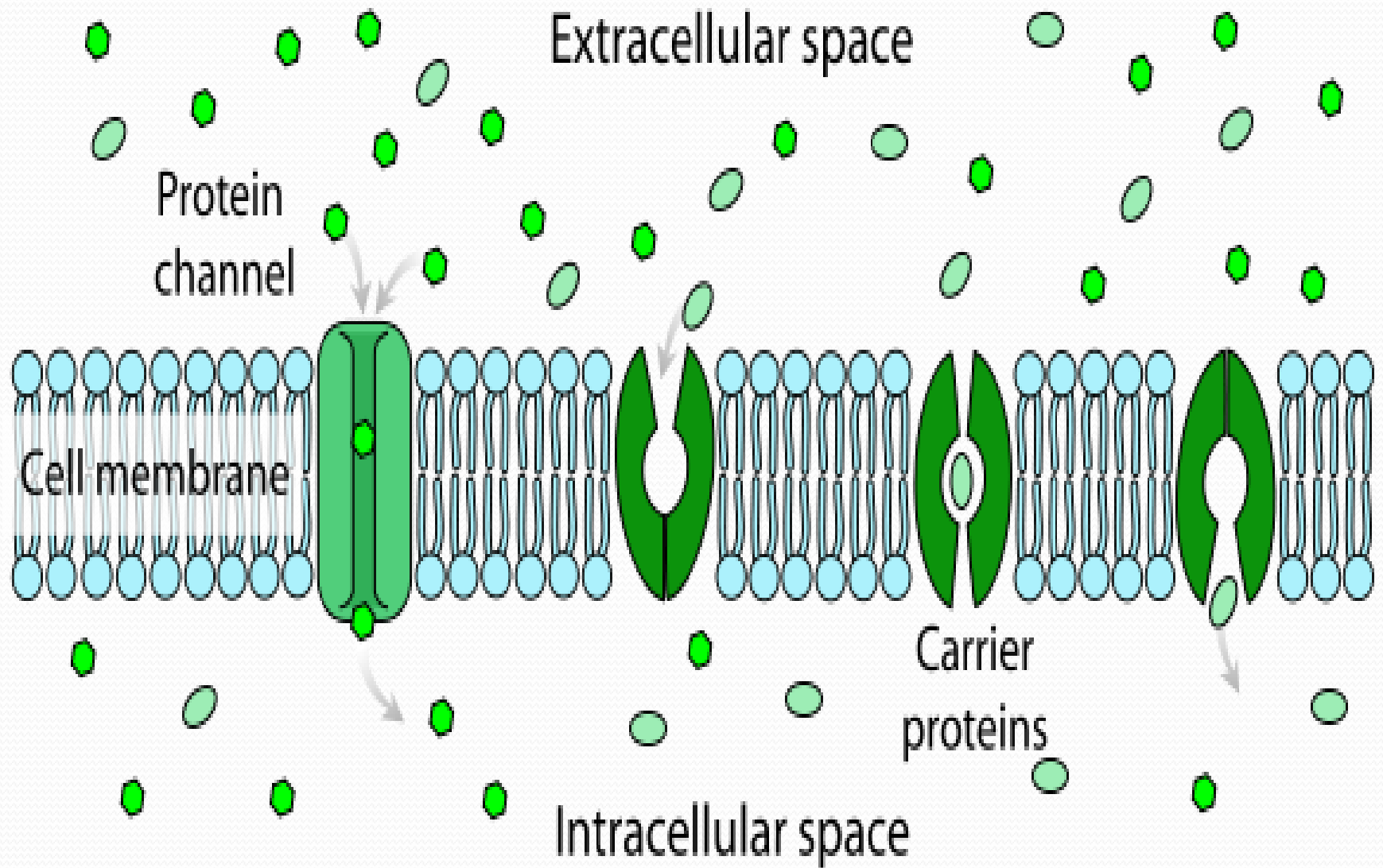




**TEMPS**

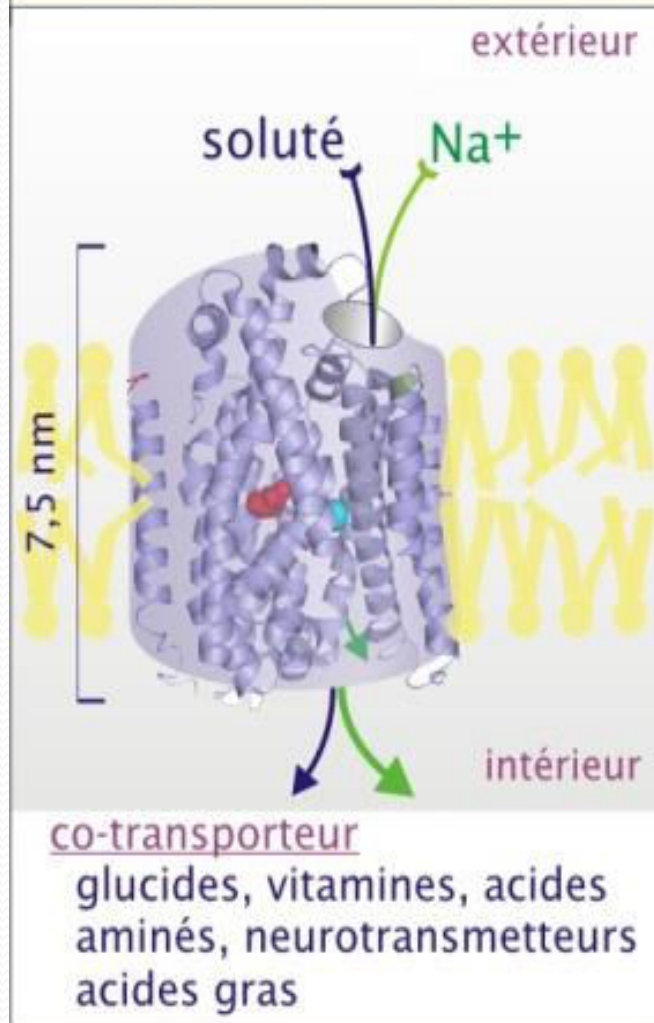
Diffusion simple: liposolubilité, ionisation, surface d'échange, PM.



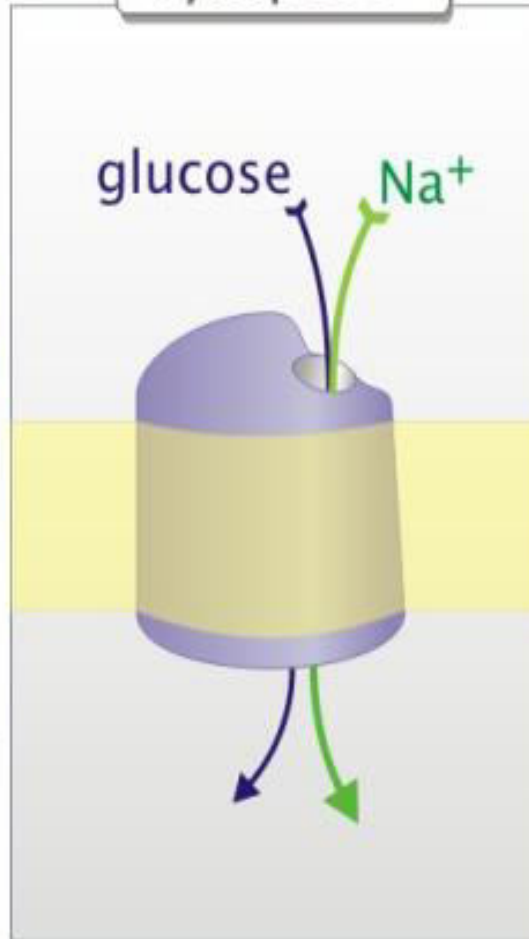


**Diffusion facilitée**

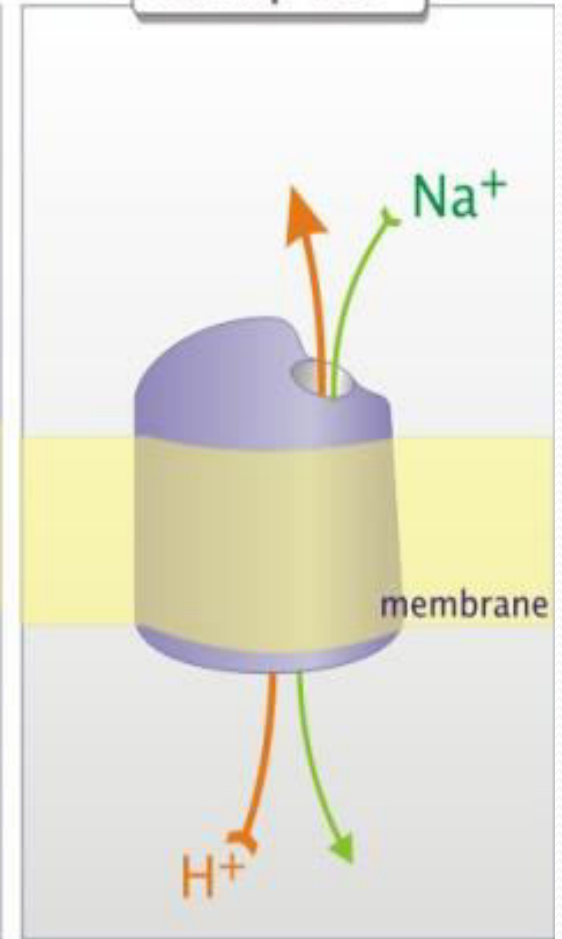
## co-transport; symport ou antiport



### symport

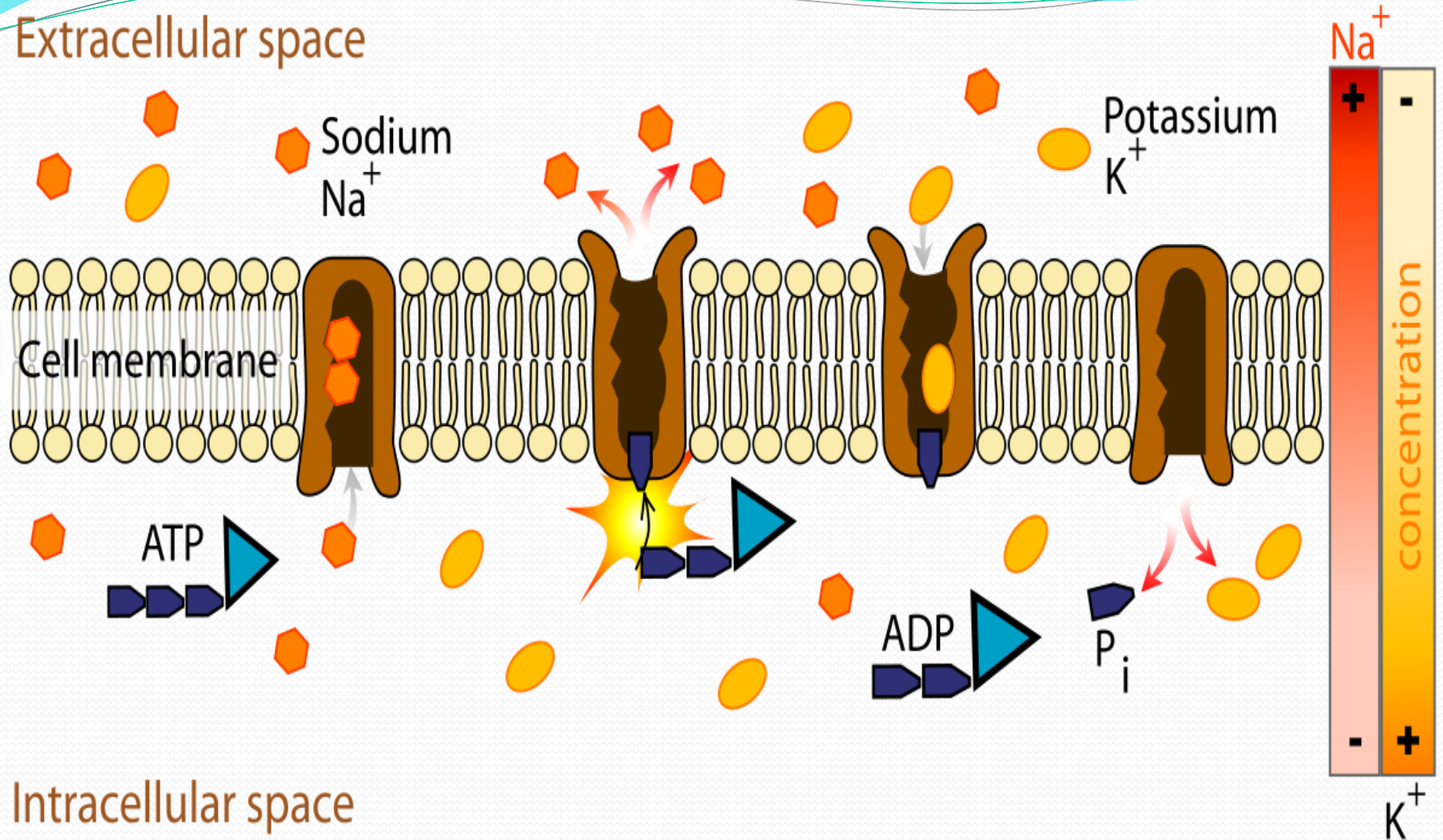


### antiport



Transport actif: co- transport

Extracellular space



Intracellular space

**Transport actif: Pompes**

# Base cellulaire de la pharmacocinétique:

## Mécanisme de passage

- La majorité des médicaments sont :

Soit des “acides faibles”, soit des “bases faibles”



Donc ionisables en fonction du pH!

- **Seule la forme non ionisée** du médicament peut traverser la membrane.
- L'état d'ionisation est commandé par le pH et le pKa de la molécule.

# Base cellulaire de la pharmacocinétique:

## Mécanisme de passage

- Evaluation des proportions en forme ionisée et non ionisée par les équations de Henderson-Hasselbalch:

- Pour les médicaments "acides" faibles:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{FORME IONISEE}]}{[\text{FORME NON IONISEE}]}$$

- Pour les médicaments "bases" faibles:

$$\text{pH} = \text{pK}_a + \log \frac{[\text{FORME NON IONISEE}]}{[\text{FORME IONISEE}]}$$

# Base cellulaire de la pharmacocinétique:

## Mécanisme de passage

ASPIRINE,  $pK_a = 3$ .

👉 si  $pH = 3$

$$\Rightarrow 3 = 3 + \log \frac{[FORME \text{ IONISEE}]}{[FORME \text{ NON IONISEE}]} \quad \swarrow A$$

$$\Rightarrow \log A = 0 \Rightarrow A = 1 \Rightarrow \begin{matrix} 50 \% \text{ FORME IONISEE} \\ 50 \% \text{ FORME NON IONISEE} \end{matrix}$$

👉 si  $pH = 2$

↓  
passe la membrane

$$\Rightarrow 2 = 3 + \log A \Rightarrow \log A = -1 \Rightarrow A = 0,1$$

**RAPPORT DE 1 A 10 EN FAVEUR DE LA FORME NON IONISEE**

$$\Rightarrow \begin{matrix} 9 \% \text{ FORME IONISEE} \\ 91 \% \text{ FORME NON IONISEE} \end{matrix}$$

↓  
passe la membrane

# Base cellulaire de la pharmacocinétique:

## Mécanisme de passage

- Intoxication par les barbituriques (acides): Pour empêcher leur réabsorption des urines. Une alcalinisation des urines est réalisée.
- Cas inverse pour les amphétamines.
- Lait maternel plus acide que le plasma. Les substances basiques passant le lait maternel seront ionisées et donc séquestrées à ce niveau. Cas de l'érythromycine.



# Base cellulaire de la pharmacocinétique:

## Mécanisme de passage

- Pour traverser la membrane cytoplasmique, un médicament doit se dissoudre. Il doit être hydrophile.
- Pour traverser la membrane cytoplasmique, un médicament doit être liposoluble.
- Un médicament idéal doit avoir un équilibre entre hydrophilie et lipophilie.
- Le coefficient de partage renseigne sur la liposolubilité/Hydrophilie d'un médicament.

# Absorption

- En général le site d'action du médicament est distant du site d'administration.
- Pour atteindre son site d'action le médicament doit rejoindre la circulation générale.
- La phase d'absorption correspond au passage du médicament du site d'administration à la circulation générale

# Absorption:

- On distingue une phase de libération: Désintégration de la forme solide de la molécule à une forme résorbable par l'organisme.
- Une phase de résorption, une fois le principe actif mis en solution.
- La libération peut être modulée: Libération prolongée (progressive dans le temps) Libération retardée (le site de libération est déplacé).

# Absorption:

## Facteurs influençant

- Propriété physico-chimique du principe actif. (Ionisation , solubilité, vitesse de dissolution)
- Surface d'absorption.
- La perméabilité de la surface d'absorption.
- La vascularisation du site d'administration.
- La concentration de la substance au point d'administration.

# Absorption:

## Les voies d'administration

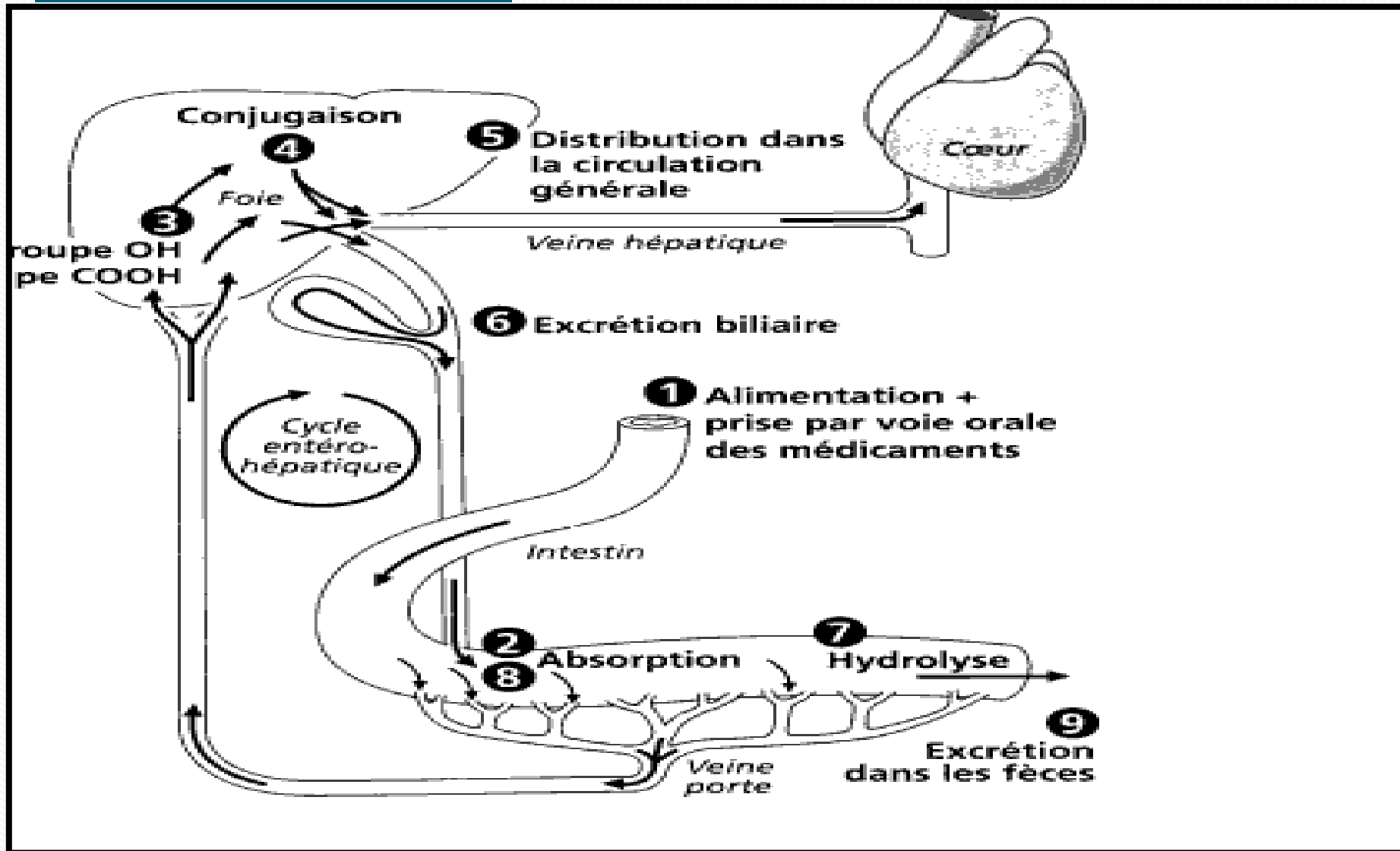
Entérale	Parentérale	Autre
Orale Sublinguale Rectale	Intra-veineuse Intra-artérielle Intra-musculaire Intra-dermique	Sous-cutanée Cutanée Inhalée Vaginale Oculaire

# Absorption:

## La voie orale

- Se fait essentiellement dans l'intestin.
- Elle peut avoir lieu dans l'estomac pour les molécules acides (aas, barbituriques). **Son importance est limitée.**
- Toute les molécules absorbées par voie digestive passe par la veine porte et le foie.
- Au niveau du foie, elles peuvent subir une métabolisation: C'est l'effet de premier passage hépatique.
- Il existe un effet de premier passage pulmonaire pour la voie inhalé.

# Absorption: La voie orale





# Absorption:

## Voie orale facteurs influençant

- Age: Baisse du pH, de la vidange gastrique et de la motricité intestinale chez la personne âgé.  
Immaturité des systèmes de transport chez le nourrisson.
- Prise alimentaire.
- Pathologie gastro-intestinale: Crohn, sd de malabsorption.

# Absorption: cinétique

- La vitesse d'absorption de la plupart des médicaments est proportionnelle à la dose administrée. On dit qu'ils suivent **une cinétique d'ordre 1**.
- Certains médicaments ont une vitesse d'absorption constante quelque soit la dose administrée. On dit qu'il suivent **une cinétique d'ordre 0**.

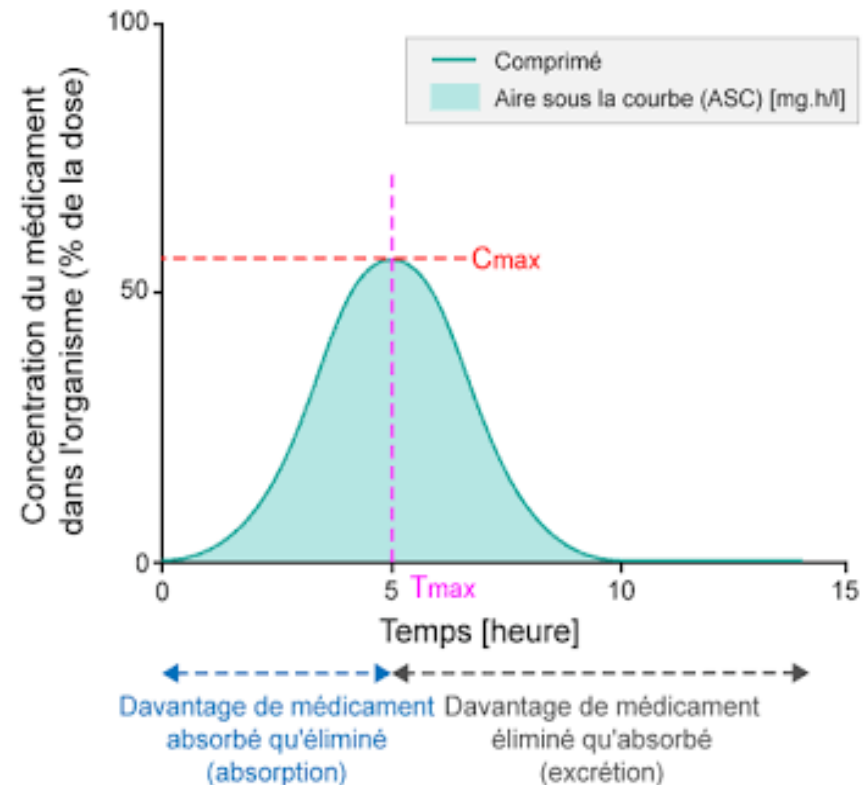
# Absorption: Cinétique

- Dans une cinétique d'ordre 1: une proportion constante de médicament est absorbée.
- Dans une cinétique d'ordre 0: Une quantité constante de médicament est absorbé.

# Absorption:

## La biodisponibilité

- C'est la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint.
- Après administration IV la biodisponibilité est de 100%.



# Absorption:

## Biodisponibilité absolue

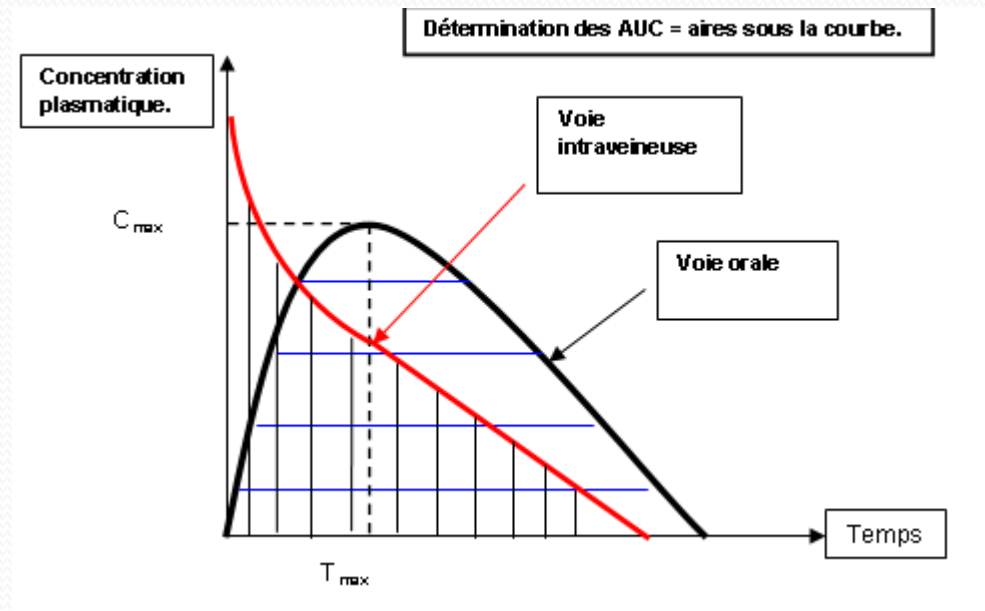
- Biodisponibilité absolue:

C'est la **comparaison entre** une dose administrée par voie IV prise comme référence et une autre dose administrée par voie orale par exemple. On mesure les aires sous la courbe (**ASC**) des graphes des concentrations plasmatiques dans l'unité de temps.

$$F = \frac{\text{AUC orale}}{\text{AUC IV}} \times \frac{\text{Dose IV}}{\text{Dose orale}}$$

# Absorption:

## Biodisponibilité absolue



# Absorption:

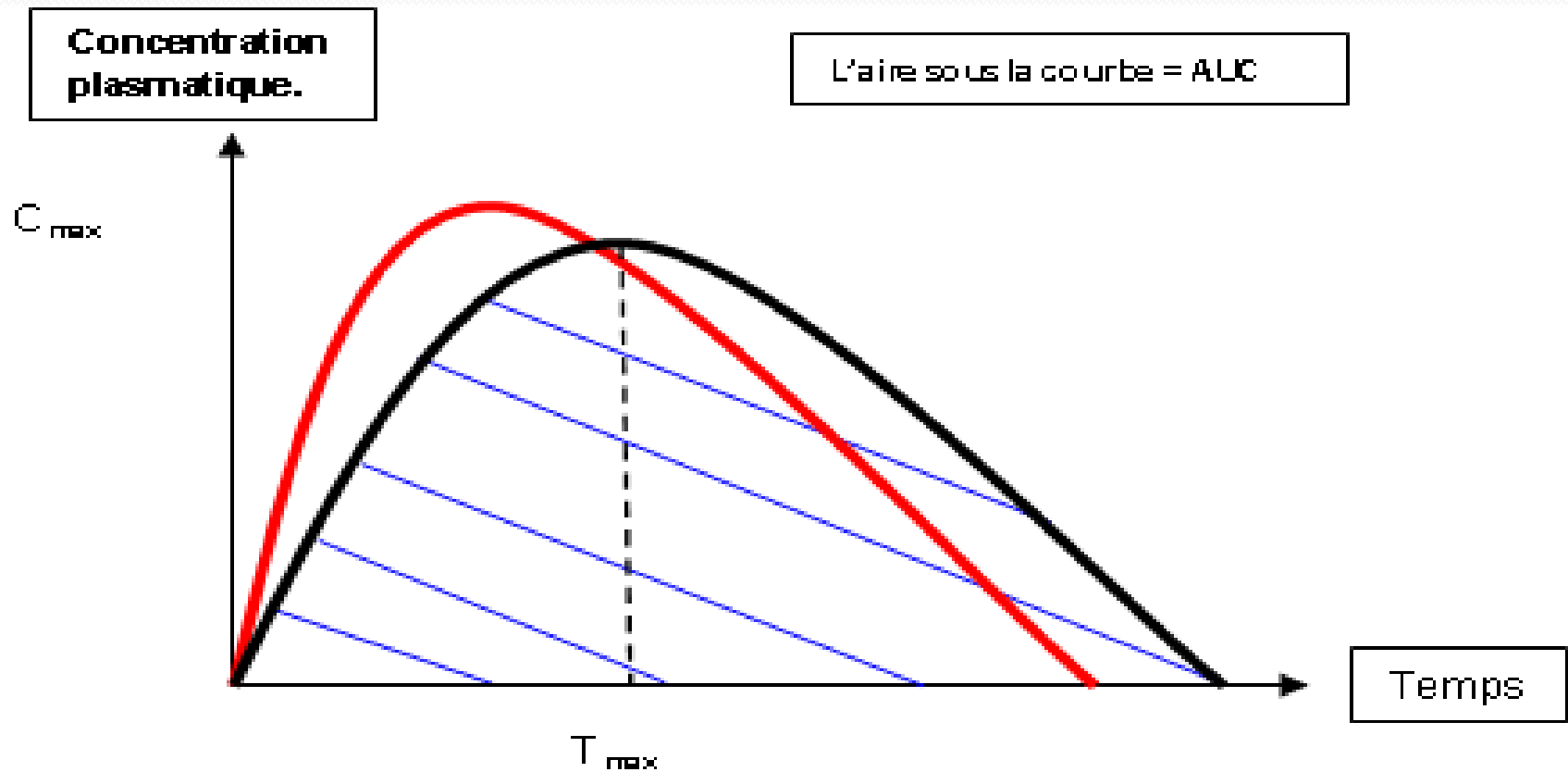
## Biodisponibilité relative

- comparaison entre 2 principes actifs pris **par voie orale**, l'un est pris comme référence et l'autre est celui que l'on teste pour mesurer sa biodisponibilité par apport à la référence.



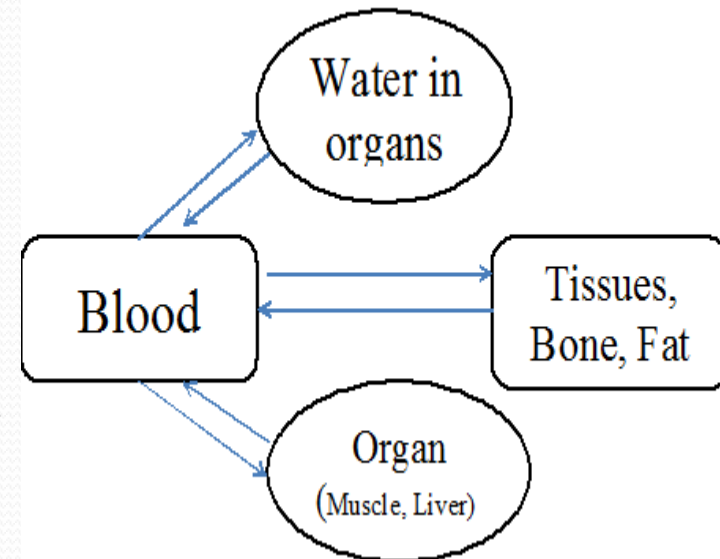
# Absorption:

## Biodisponibilité relative



# La distribution

- C'est le processus de passage du médicament de la circulation générale à son site d'action.
- Ne sont distribués aux tissus que les molécules libres et non ionisées.
- Principaux facteurs influençant:
  - **Liaison aux protéines plasmatiques**
  - **La vascularisation des tissus.**



# La Distribution

- Il y a équilibre entre la concentration plasmatique du médicament et sa concentration tissulaire.
- Cet équilibre dépend de l'avidité des tissus pour le médicament et la vascularisation du tissu.
- **La redistribution:** molécules très liposolubles, rejoignent les tissus très irrigués en premier avant de se rediriger vers les tissus ayant la plus grande avidité pour la molécule, arrêt rapide de l'effet avec accumulation périphérique.  
Exemple: Le phénobarbital.

# La distribution:

## Proteines plasmatiques

- Albumine: > 50% des protéines plasmatiques. Se lie de préférence avec les molécules lipophiles et acides.
- Alpha-1- glycoprotéine et alpha globuline ont une forte affinité pour les molécules basiques.
- Si liaison aux protéines plasmatiques >90% molécule fortement lié. Si <20% faiblement lié.

# Distribution:

## Protéines plasmatiques

- La liaison aux protéines plasmatiques dépend de plusieurs facteurs.
  - Affinité du médicament pour le site de liaison.
  - Nombre de sites de liaison disponibles.
  - Concentration du médicament.
- Equilibre entre la forme libre et la forme liée.
- Les médicaments liés aux protéines plasmatiques sont inactifs, ils ralentissent l'élimination et la dégradation, Ils constituent une réserve.

# Distribution:

## Les réservoirs cellulaires

- **Tissus lipidiques:** Ils retiennent les molécules fortement liposolubles. Le flux sanguin est faible, l'élimination sera lente. Il y a accumulation. Ce phénomène peut aboutir à une toxicité.
- **Cellules hépatiques** peuvent concentrer certaines substances. Exemple: La Chloroquine.

# Distribution:

## Aspect quantitatif

- La distribution est mesurée par le volume de distribution. C'est un volume virtuel.
- C'est le volume virtuel dans lequel le médicament serait distribué après équilibre s'il se trouvait partout dans ce volume à la même concentration que dans le plasma.
- Il dépend des propriétés physico-chimiques du principe actif, de la liaison aux protéines plasmatiques et de l'avidité des tissus pour le principe actif



# Distribution:

## Aspect quantitatif

$$V_d = \frac{\text{Dose administrée}}{\text{Concentration plasmique}}$$

- $V_d$  faible: médicament peu distribué.
- $V_d$  Elevé: Médicament fortement distribué et/ou fortement métabolisé



# QUIZZ

# Les effets indésirables médicamenteux

- a. Sont voulus.
- b. Sont tous évitables.
- c. Sont pour la plupart dose- dépendants.
- d. Sont tous déclarés à la pharmacovigilance
- e. Toutes ces réponses sont fausses.

Mme k. B est allergique à l'acide acétyl salicilique , elle se présente aux urgences pour une sciatalgie, se fait administrer un AINS, fait un bronchospasme

- a. Il s'agit probablement d'une réaction immunoallergique.
- b. C'est un EI dose dépendant.
- c. C' est un EI sévère.
- d. On pourrait lui prescrire du diclofénac.
- e. Devrait avoir une carte où il est mentionné qu'elle ne tolère pas l'aas uniquement.