



# PHARMACOLOGIE GENERALE



## CHAPITRE 4: PHARMACOCINETIQUE

*[La pharmacocinétique est l'étude des phénomènes qui concernent le devenir de la substance médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la concentration de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration dans le temps]*

**Réalisation et Présentation:**

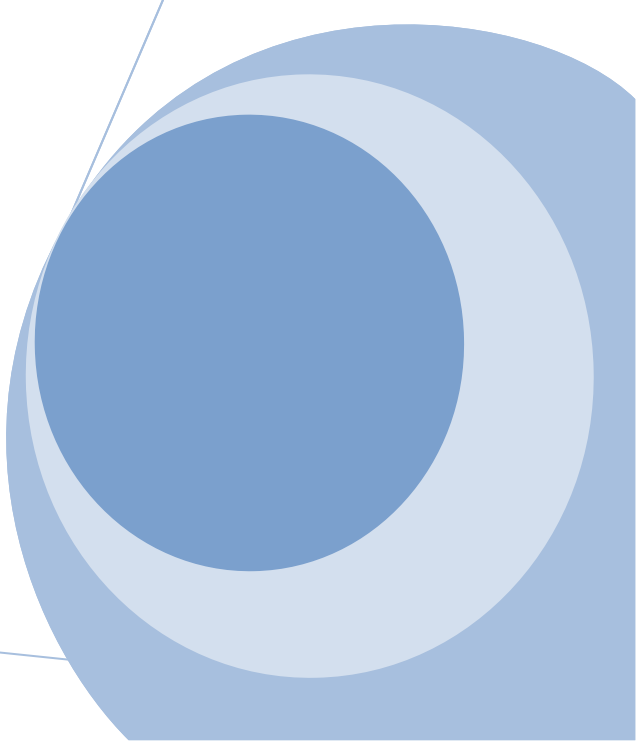
**BEROUAL K.** : [beroualk@yahoo.fr](mailto:beroualk@yahoo.fr)

**Révision et Participation :**

**TORCHE S.** : [s.torche17@gmail.com](mailto:s.torche17@gmail.com)

**Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub  
Université des Frères Mentouri Constantine1**

**2020-2021**



## Sous chapitre IV.II : Etapes de la pharmacocinétique

### Absorption (PK1)

<b>SOMMAIRE</b>	<b>1b</b>
<b>OBJECTIFS</b>	<b>2b</b>
<b>IV.II. Etapes de la pharmacocinétique</b>	<b>3b</b>
<b>1. Absorption- Résorption</b>	<b>3b</b>
<b>1.1. Absorption par voie locale (topique)</b>	<b>4b</b>
<b>1.1.1. Percutanée</b>	<b>4b</b>
<b>1.1.2. Muqueuse</b>	<b>4b</b>
<b>1.2. Absorption par voie respiratoire</b>	<b>4b</b>
<b>1.3. Absorption par voie digestive</b>	<b>5b</b>
<b>1.3.1. Facteurs déterminant la résorption</b>	<b>5b</b>
<b>1.3.1.1. Forme galénique et vitesse de dissolution</b>	<b>5b</b>
<b>1.3.1.2. Taille de la molécule</b>	<b>6b</b>
<b>1.3.1.3. Solubilité de la molécule</b>	<b>6b</b>
<b>1.3.1.4. pH du tube digestif</b>	<b>7b</b>
<b>1.3.1.5. Vidange gastrique</b>	<b>7b</b>
<b>1.3.1.6. Métabolisme au niveau digestif</b>	<b>7b</b>
<b>1.3.1.7. Etendue de la surface absorbante</b>	<b>8b</b>
<b>1.3.1.8. Effet de premier passage hépatique</b>	<b>8b</b>
<b>1.4. Absorption par voie parentérale</b>	<b>9b</b>
<b>1.4.1. Voie intraveineuse</b>	<b>9b</b>
<b>1.4.2. Voie sous cutanée (SC) et voie intramusculaire (IM)</b>	<b>9b</b>
<b>1.4.3. Voie intra péritonéale</b>	<b>10b</b>

*« Pour l'intérêt général, vous pouvez contribuer à l'optimisation des données de chaque chapitre, et à signaler les éventuelles erreurs survenues ; vos suggestions identifiées seront traitées, pour améliorer et enrichir les informations de cet enseignement, on reste à l'écoute »*

## OBJECTIFS :

- Connaître l'absorption et la distribution et expliquer les facteurs l'influençant
- Définir et mesurer un volume de distribution et sa signification
- Distinguer les facteurs permettant d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses faisant intervenir la liaison aux protéines plasmatiques
- Comprendre les différentes voies métaboliques
- Assimiler les conséquences du métabolisme des médicaments
- Considérer l'intérêt que peut avoir un pro médicament
- Interpréter l'information sur le métabolisme des médicaments
- Décrire les phénomènes d'induction et d'inhibition enzymatique et leurs conséquences pharmacocinétiques et cliniques pour éviter les interactions médicamenteuses faisant intervenir ces phénomènes

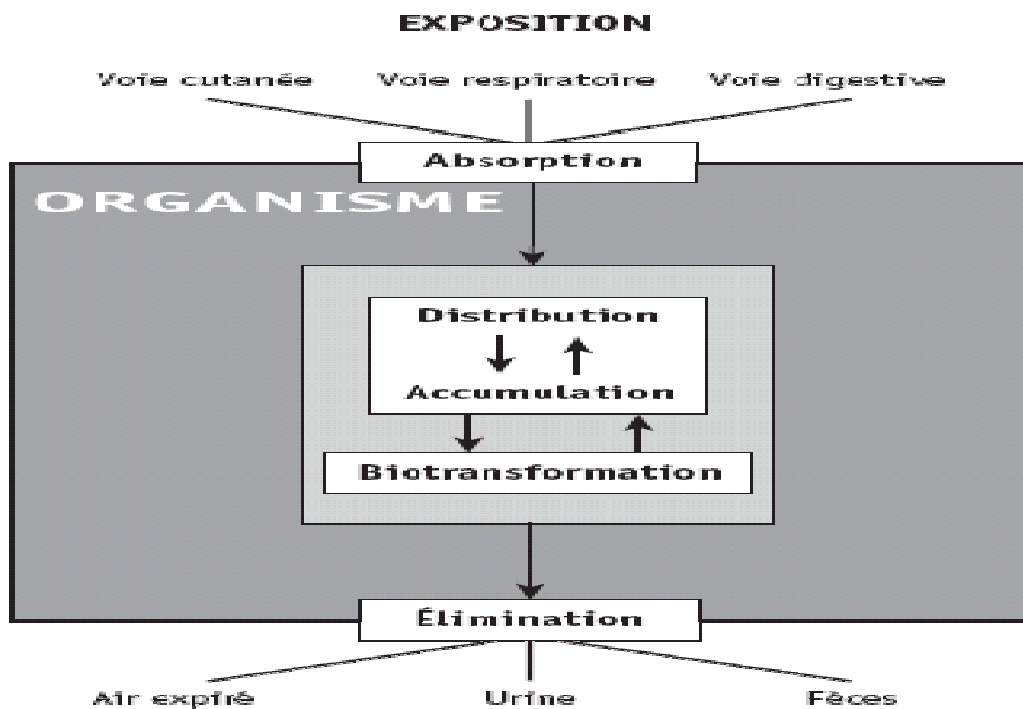


Figure 1: Principales étapes de la pharmacocinétique

## IV.II. Etapes de la pharmacocinétique

### 1. Absorption- Résorption

Elle concerne le premier passage de la molécule du principe actif (PA) depuis son point d'administration jusqu'à la circulation générale.

L'absorption détermine la biodisponibilité du PA, c'est à dire. la fraction de la dose administrée qui sera disponible pour agir au niveau d'un site actif.

En fonction de mode d'administration on distingue:

- **L'absorption médiate:** le médicament est administré à l'extérieur de l'organisme ou dans une lumière, il doit traverser une ou plusieurs membranes (ex: application cutané ou muqueuse, administration orale)
- **L'absorption immédiate:** le médicament est introduit par effraction, directement dans l'espace extravasculaire au sein d'un tissu (ex: administration par injection parentérale: SC, IM, IP)

**\*\*\*\*** Lors d'administration **IV** qui conduit à l'introduction directe du médicament dans le sang, **la phase d'absorption est supprimée**

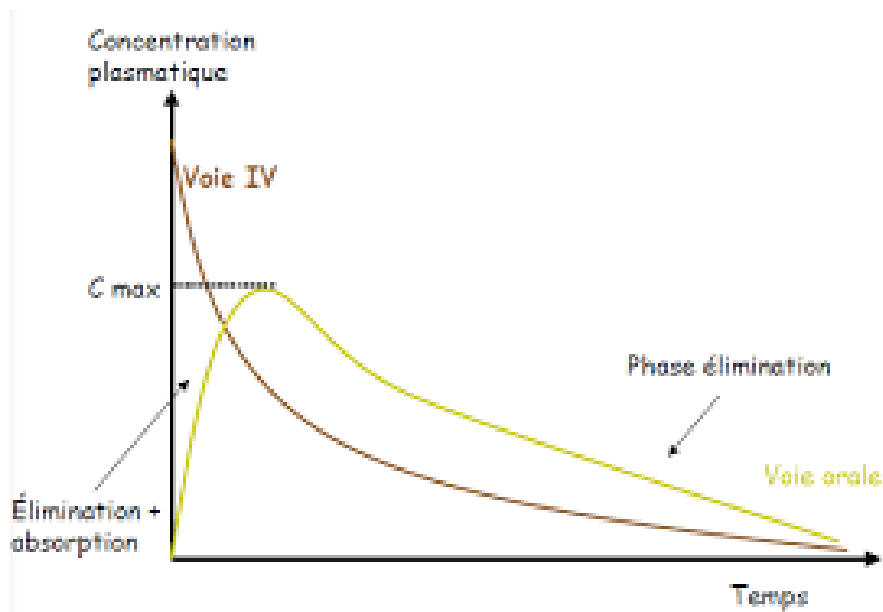


Figure 2: Profil cinétique d'un médicament administré en intraveineuse et par voie orale

## **1.1. Absorption par voie locale (topique)**

### **1.1.1. Percutanée**

Les médicaments peuvent être résorbés à travers la peau après une application locale; cependant, la couche cornée présente une barrière efficace à la mobilité de la plupart des médicaments.

Dans la plupart des cas, la peau intacte permet le passage des petites substances lipophiles, mais retarde efficacement la diffusion des molécules solubles dans l'eau. Généralement, les médicaments insolubles dans les lipides pénètrent lentement dans la peau par comparaison avec leur vitesse d'absorption à travers d'autres membranes de corps.

Une peau lésée, enflammée ou hyperthermique permet la pénétration de nombreux médicaments à travers la barrière cutanée.

### **1.1.2. Muqueuse**

Elle est plus facile que par la peau, du fait de l'absence de la couche cornée et de la dense vascularisation. Elle est provoquée soit au niveau de la muqueuse oculaire, rhinopharyngée, soit vaginale. La diffusion extra mammaire est très réduite.

**NB:** Certains médicaments sont administrés en vue d'une distribution locale, par exemple : oculaire (cul de sac conjonctival), nasale (muqueuse nasale), auriculaire. Il faut savoir qu'il est souvent difficile de limiter le passage de ces médicaments dans la circulation générale. Des effets indésirables peuvent alors survenir. Exemple: les vasoconstricteurs nasaux sont susceptibles de provoquer une vasoconstriction périphérique avec une hypertension

## **1.2. Absorption par voie respiratoire**

En principe, elle est plus facile que par la peau en raison de l'irrigation dense, de la grande surface de contact (100 m<sup>2</sup> chez l'homme) et sa très faible épaisseur, l'épithélium respiratoire permet une absorption intense des substances chimiques liposolubles.

L'absorption des médicaments par voie pulmonaire et surtout mise à profit en anesthésie avec des anesthésiques gazeux ou volatiles.

### 1.3. Absorption par voie digestive

C'est un processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis le tube digestif.

Le médicament est administré soit par voie orale, l'absorption pouvant s'effectuer par la muqueuse buccale, gastrique ou intestinale, soit par voie rectale.

#### 1.3.1. Facteurs déterminant

Il existe plusieurs facteurs qui modifient l'absorption digestive. Ceux liés au médicament (caractéristiques physicochimiques), et ceux dépendant du patient (entité biologique). (Figure ci-dessous)

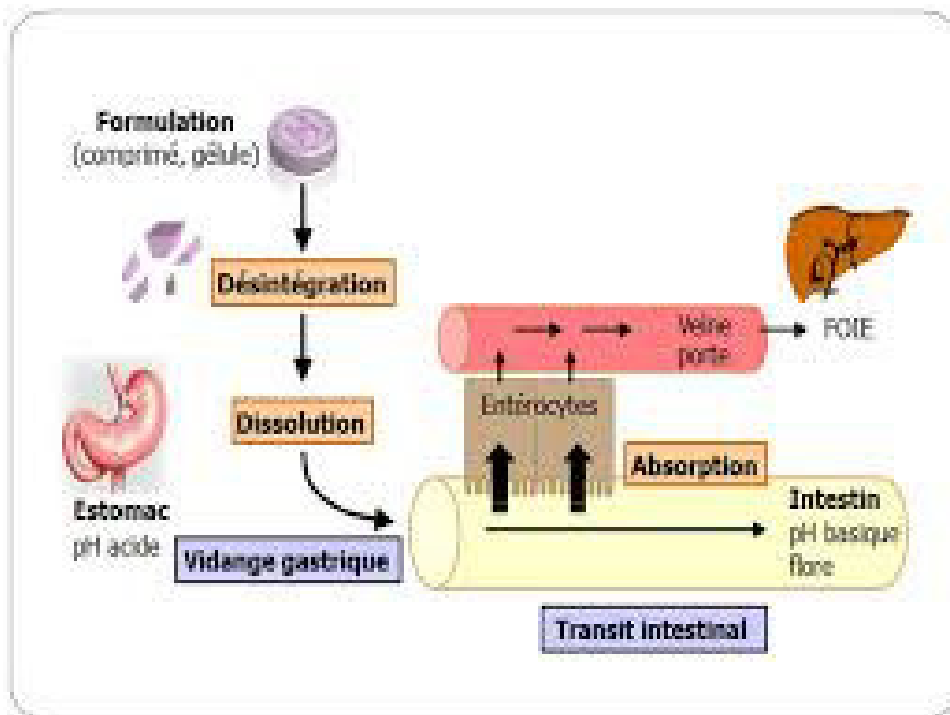


Figure 3: Facteurs de la résorption d'un médicament solide

#### 1.3.1.1. Forme galénique et vitesse de dissolution

La forme galénique, joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la dissolution du médicament, condition indispensable à sa résorption.

La forme liquide (sirop, solution) traverse la barrière digestive plus rapidement que les autres formes solides (comprimé, gélule).

Par ordre décroissant la vitesse de passage est : **solutions aqueuses > solutions huileuses > suspensions > solides**

Les formules médicamenteuses permettant une dissolution rapide (sirop, solution, ampoule) ont un délai d'action plus court que les formulations conçues pour avoir une dissolution lente et continue (solution huileuse).

Il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :

- Forme à libération prolongée (LP) : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.

- Forme à libération retardée : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac ex: les comprimés à enrobage gastro-résistant.

La Phase pharmaceutique dépend **du délitement**, de la forme galénique de la **solubilité** du principe actif et **de la taille** de la molécule.

### **1.3.1.2. Taille de la molécule**

La molécule de faible taille est absorbée plus facilement que la molécule de grande taille. Les petites molécules hydrosolubles (eau, alcool) sont bien absorbées au niveau de la muqueuse stomacale.

### **1.3.1.3. Solubilité de la molécule**

La muqueuse digestive peut être considérée comme une membrane lipoprotéique à pores. L'absorption répond donc aux règles du passage transmembranaires. Elle se fait essentiellement par diffusion passive. Ce qui signifie que ce sont les substances liposolubles qui seront bien absorbées par la muqueuse digestive, mais un caractère légèrement hydrosoluble est nécessaire.

Ainsi, certains médicaments **exclusivement liposolubles** (**vaseline** et **paraffine**) ne traversent pas le tube digestif. Ces deux médicaments sont utilisés comme laxatifs.

De même, la **sulfaguanidine**, **très fortement ionisée** tout le long du tube digestif est utilisée pour le traitement local des infections intestinales.

#### 1.3.1.4. pH du tube digestif

- **L'estomac:** les acides faibles (salicylés, sulfamides, phénols) sont très peu ionisés au pH acide de l'estomac. Leur absorption se fait donc de façon rapide et intense par la muqueuse gastrique. À l'inverse, les bases faibles (alcaloïdes, morphine, éphédrine, strychnine) sont sous forme ionisée et ne sont pas absorbées.
- **L'intestin** (pH alcalin): les acides faibles sont moins bien absorbés que dans l'estomac. Quand aux bases faibles, leur absorption est excellente à ce niveau, puisque la forme non ionisée liposoluble prédomine.

#### 1.3.1.5. Vidange gastrique

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments. (Exemple: **Métoclopramide** (PRIMPERAN)= antiémotif: accélère la vidange gastrique des bases faibles qui gagneront rapidement l'intestin où leur résorption est maximale).

La motricité gastrique détermine la vitesse de l'absorption qui sera plus au moins ralentie par la quantité de l'aliment et leur nature, ex: chez les polygastriques la cellulose fixe de nombreuses molécules de médicament et retarde la réponse thérapeutique qui sera très faible ou nulle.

D'une façon générale on peut comprendre que la prise d'un médicament par un estomac vide favorise la résorption.

#### 1.3.1.6. Métabolisme au niveau digestif

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale (ex : Cytochrome P450, estérase) ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments.

Exemple les peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif :



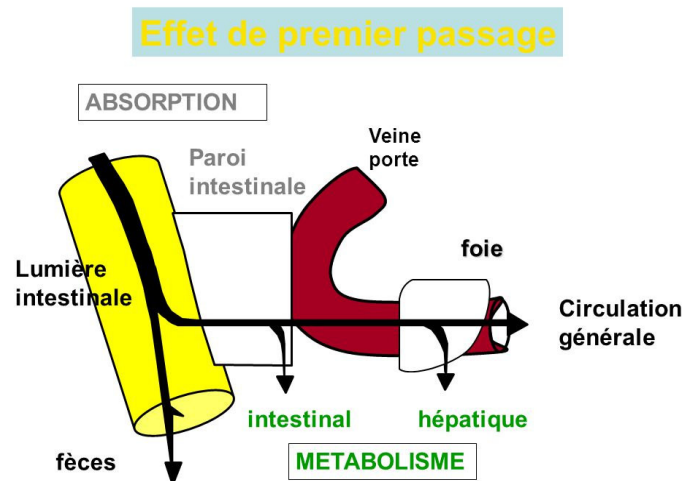
Le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament ou prodrogue) mais, sa structure liposoluble permet le passage à travers les membranes de la muqueuse gastro-intestinale, où il se trouvera partiellement métabolisé pour libérer un composé actif (moins liposoluble).

### 1.3.1.7. Etendue de la surface absorbante

La surface disponible pour l'absorption est un déterminant majeur du taux d'absorption. Plus une surface est importante, plus l'absorption sera rapide. Pour cette raison, les médicaments oraux sont conçus pour être absorbés par l'intestin grêle, qui offre une plus grande surface d'absorption (200 à 300 m<sup>2</sup> contre 1 m<sup>2</sup> au niveau de l'estomac chez l'homme) grâce aux villosités et microvillosités, du fait également de la vascularisation et des mouvements péristaltiques.

### 1.3.1.8. Effet du premier passage hépatique

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastro-intestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. *Ce processus est appelé « effet de premier passage hépatique ».*



**Figure 4 : schématisation du premier passage hépatique**

**NB :** D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important.

L'effet du premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. Les posologies thérapeutiques utilisées en en tiennent compte.

## 1.4. Absorption par voie parentérale

### 1.4.1. Voie intraveineuse (IV)

Le médicament administré passe directement dans la circulation générale, les effets obtenus sont donc très rapides.

Une l'injection trop rapide peut entraîner des troubles cardio-respiratoires graves (hypotension, arythmie cardiaque respiratoire) liés aux effets de concentration plasmatique.

### 1.4.4. Voie sous cutanée (SC) et voie intramusculaire (IM)

La voie IM et la voie SC comme la voie IV permettent une résorption rapide s'il existe un lit vasculaire à fort débit sanguin local au niveau de l'injection. La vitesse de résorption des médicaments par ces deux voies est généralement voisine, la voie IM est un peu plus rapide du fait de la meilleure vascularisation. La résorption sanguine des médicaments se fait par diffusion passive ou par filtration à travers les pores.

### 1.4.5. Voie intra péritonéale

Les substances administrées par voie intra péritonéale sont rapidement absorbées, le péritoine constitue une surface importante perméable et bien irriguée par les capillaires sanguins et lymphatiques.

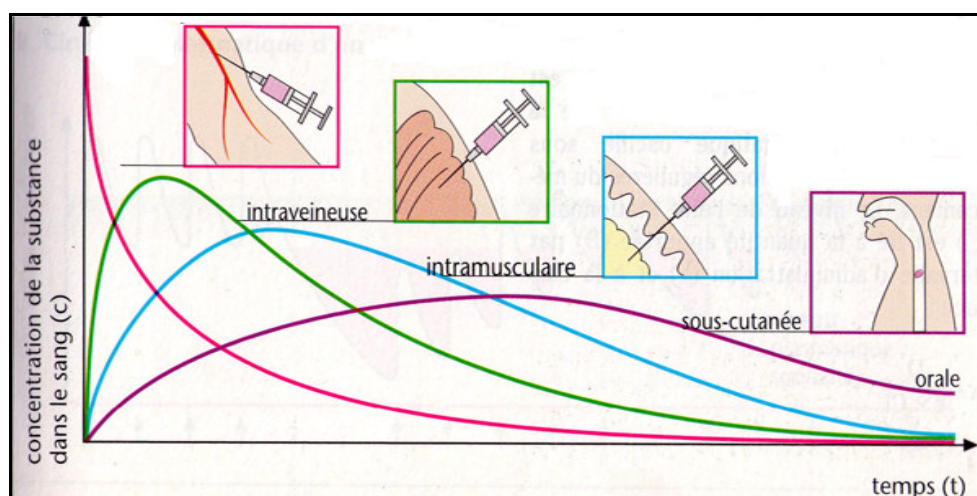


Figure 5: Mode d'action et cinétique plasmatique

## 1.5. Évaluation de l'absorption

La quantité du médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la voie d'administration, la dose administrée, la quantité absorbée, mais également, d'autres processus d'élimination présystémique:

- Dégradation dans la lumière intestinale
- Biotransformation au niveau des cellules épithéliales intestinales
- Captage hépatique important au premier passage

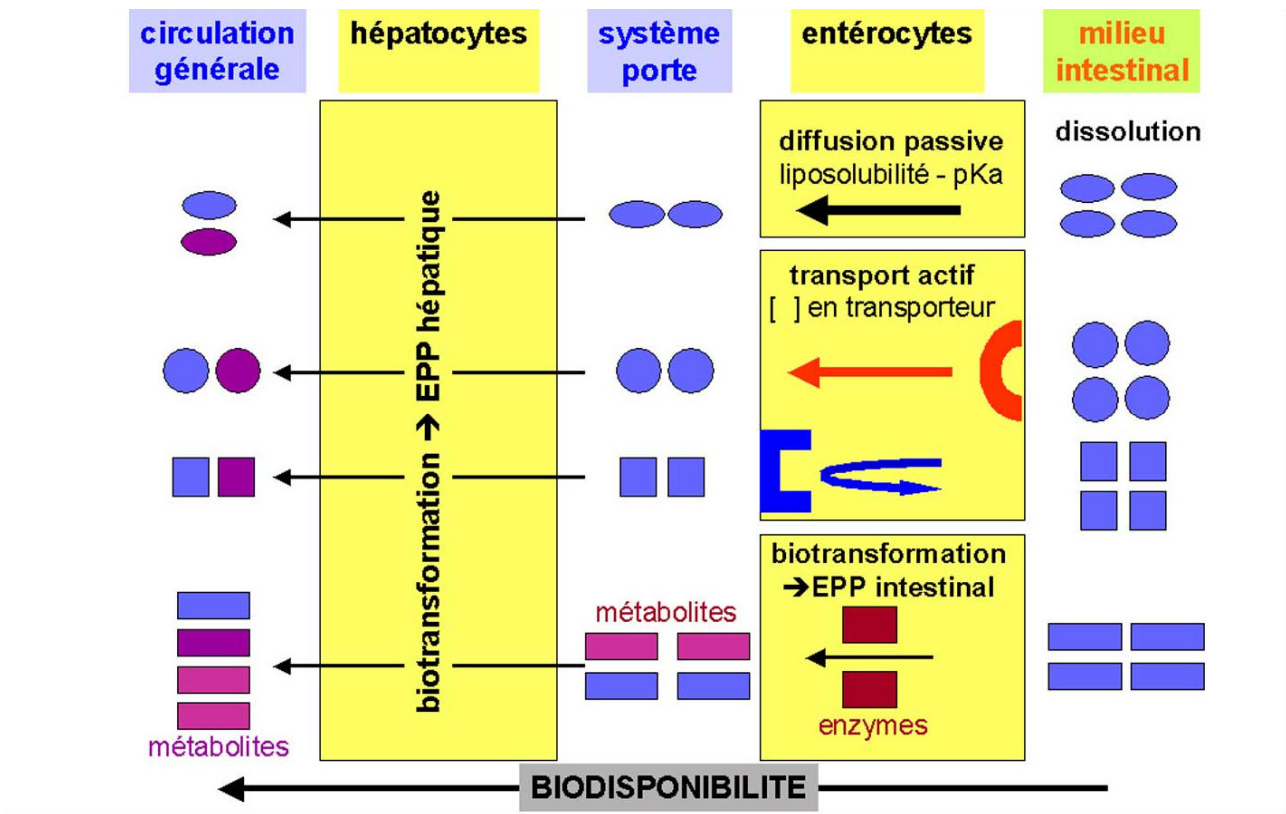


Figure 5 : Schématisation de la biodisponibilité par voie orale (<https://pharmacomedicale.org/>)