

Université De Tlemcen
Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie
Département De Biologie
Master Nutrition Et Pathologies
Module De Pharmacologie

Absorption et distribution des médicaments

Dr. BERRADIA A.



Absorption des médicaments

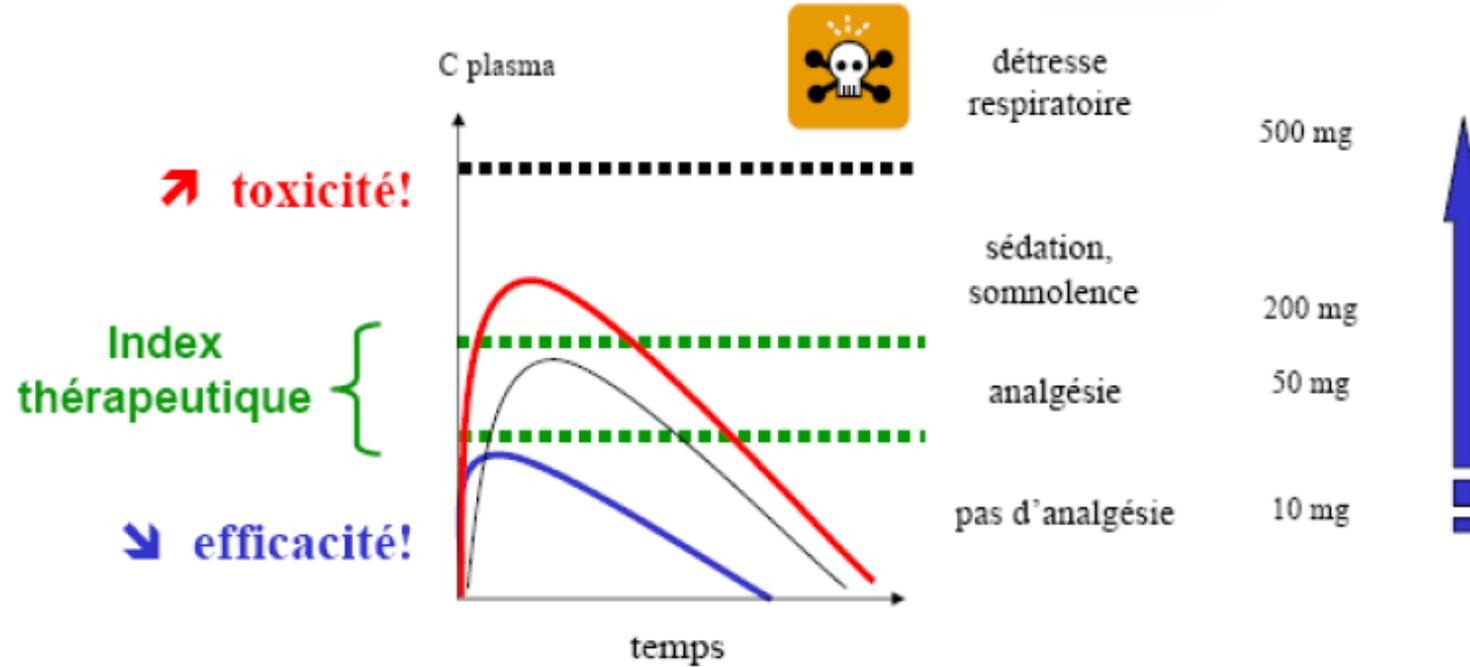
Plan du cours

- Introduction.
- Définition de l'absorption.
- Propriétés physico chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments.
- Mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments.
- Etude de l'absorption par voie orale.
- L'absorption des médicaments par les autres voies d'administration.

I. introduction

- Entre le moment de l'administration du médicament et celui de l'obtention de l'effet ; le médicament doit franchir plusieurs étapes groupées en trois phases :
 - **La phase biopharmaceutique:** comporte les étapes de la mise à disposition des principes actifs dans l'organisme (formulation → voie orale: deux phases successives : **libération et dissolution**).
 - **La phase pharmacocinétique:** c'est l'étude **du devenir** du médicament dans l'organisme (l'étude de **l'absorption, de la distribution, du métabolisme, de l'élimination** des médicaments (concept **ADME**)).
 - **La phase pharmacodynamique:** c'est l'étude des effets biochimiques et physiologiques des principes actifs et de leurs mécanismes d'action.

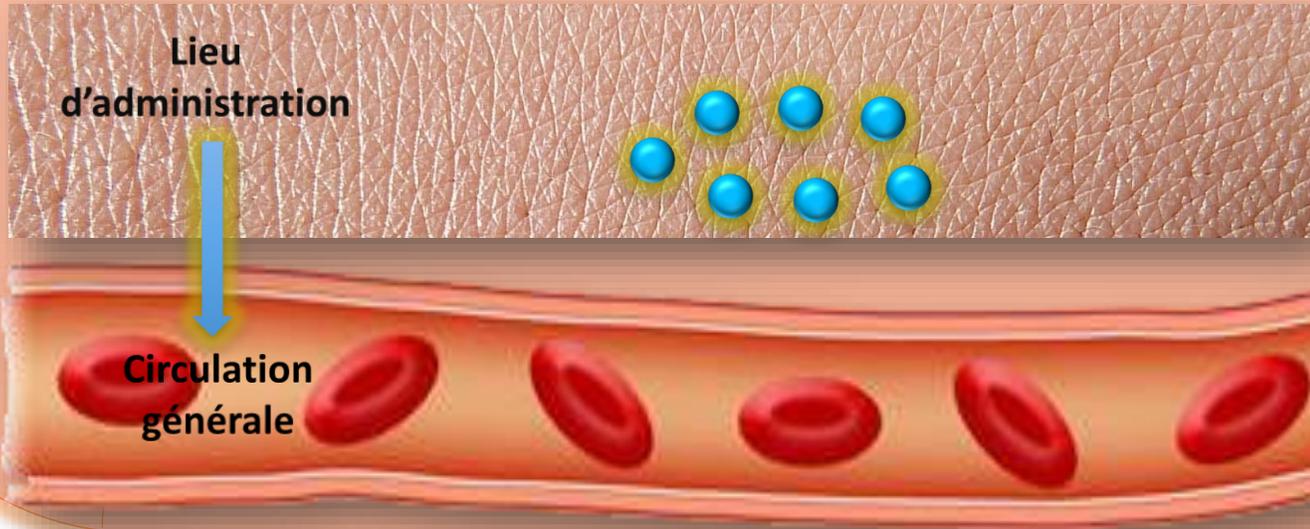
Pharmacocinétique → Pharmacodynamique



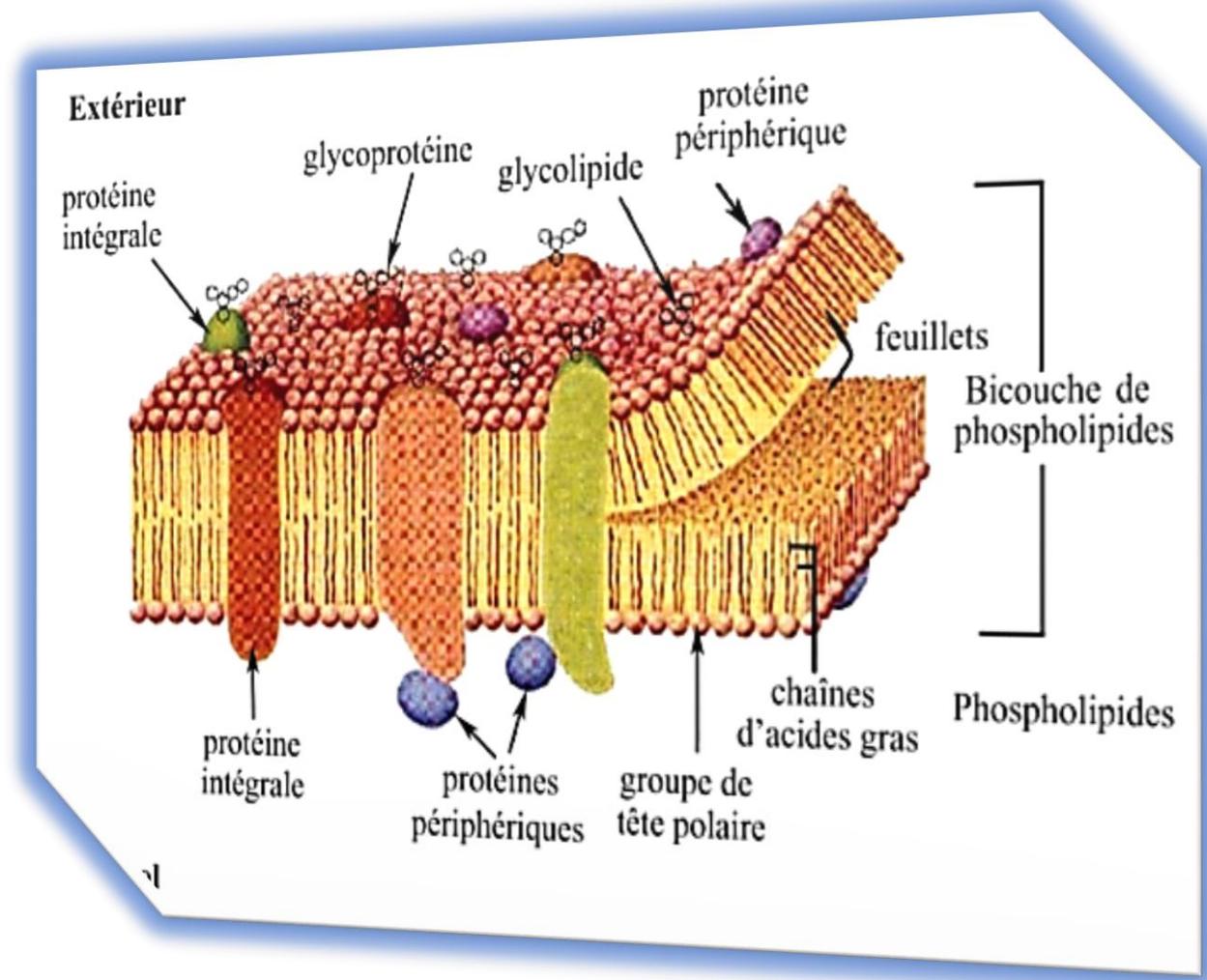
La pharmacocinétique conditionne la réponse thérapeutique

II. Définition de l'absorption

- L'absorption ou la résorption est un phénomène qui correspond au **passage du principe actif dans la circulation générale** à partir de son lieu d'administration. L'étape de résorption **n'existe pas** lorsque les médicaments sont introduits directement dans la circulation par voie **intra veineuse**.
- L'administration par voie intraveineuse et intraartérielle qui conduit à l'introduction directe du médicament dans le sang supprime la phase d'absorption.[7]
- Pour toutes les voies d'administration en dehors de la voie intraveineuse, le médicament doit d'abord être mis en solution avant de franchir les membranes. Pour cette raison, on distingue classiquement, dans les mécanismes d'absorption, les deux phases suivantes :
 - **Une phase de pénétration** : dans et à travers les structures membranaires situées entre le milieu extérieur et le milieu interstitiel.
 - **Une phase de résorption** : depuis le milieu extracellulaire jusqu'au sang. L'absorption immédiate est ainsi limitée à une résorption par les liquides circulants. [1]
- **L'absorption est donc soit médiate (Mdt → épithélium → milieu extracellulaire → paroi capillaire (sang)) ou immédiate** (le médicament est introduit par effraction directement dans le liquide extracellulaire au sein d'un tissu (administration par injection parentérale))



- Ce passage implique les membranes biologiques.
- La membrane plasmique est un film très fin constitué de molécules protéiques (60 % de la masse) et lipidiques (40% de la masse).
- Elle est formée d'une double couche de lipides dans laquelle s'intercalent des protéines doués d'activités diverses.



III. Propriétés physico chimiques impliquées dans l'absorption des médicaments

- L'état d'ionisation :

- Les principes actifs des médicaments présentent en général, soit un caractère acide faible ou base faible,
- Ils seront donc susceptibles de s'ioniser en fonction du **pH du milieu** où ils se trouvent , et de leur **pka** .
- **Pka** : C'est le pH dans lequel les molécules sont à 50% ionisées et 50% non ionisées.
- **Molécule ionisée : ++ Hydrosoluble**
- **Molécule non ionisée : ++ Liposoluble**

- Solubilité:

- Afin d'être résorbée, toute substance doit être en solution. Etant donné que le milieu extracellulaire est un milieu aqueux, toute substance doit présenter une certaine **hydrosolubilité** (**Ex:** le dicoumarol peu hydrosoluble n'est que faiblement absorbé).
- L'hydrosolubilité seule **ne permet pas** le transfert d'un médicament à travers la membrane de nature lipidique.
- ainsi les substances strictement hydrosolubles ne peuvent pas passer cette membrane; donc une certaine **liposolubilité** est nécessaire.

Donc, la diffusion concerne les molécules liposolubles, légèrement hydrosolubles.

- Masse molaire :

- La vitesse de l'absorption d'un médicament est inversement **proportionnelle à sa masse molaire.**

Donc :

- *Les principes actifs dissous non ionisé et suffisamment liposoluble traversent les membranes biologiques du site d'absorption*

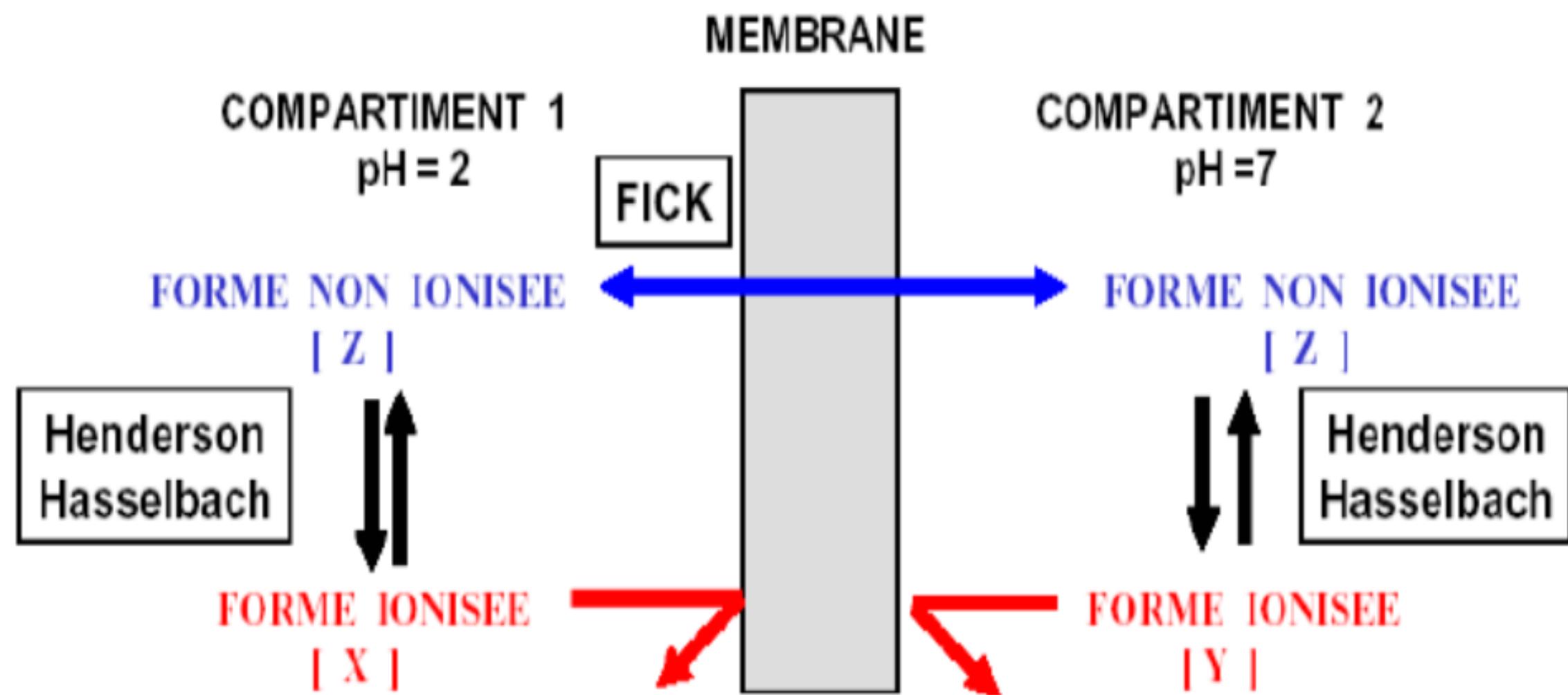
IV)- Mécanismes impliqués dans l'absorption des médicaments

- La membrane est constituée de molécules lipidiques et de protéines (« transporteurs ») qui s'insèrent dans la membrane. Plusieurs mécanismes permettent au médicament de passer ces membranes.

a) La Diffusion passive:

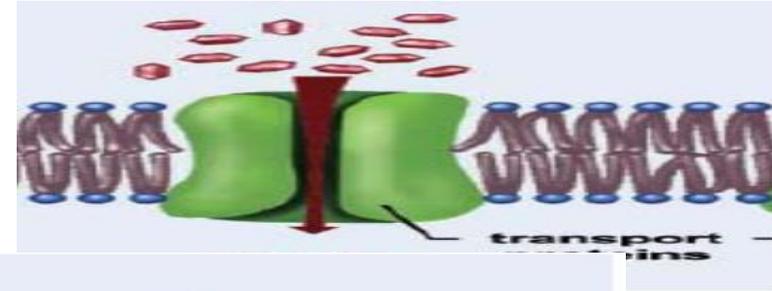
- Elle représente le mécanisme le plus important. Elle concerne les molécules **liposolubles non ionisées** capables de se dissoudre dans les constituants membranaires.
- ✓ **Elle concerne la fraction liposoluble et non ionisée.**
- ✓ Le transfert des molécules se fait dans le sens du gradient de concentration existant de part et d'autre de la membrane (la vitesse est proportionnelle au gradient).
- ✓ C'est un phénomène qui ne nécessite pas de l'énergie et de transporteurs.
- ✓ Non spécifique, non saturable et sans compétition entre molécules.

Soit une membrane lipidique :



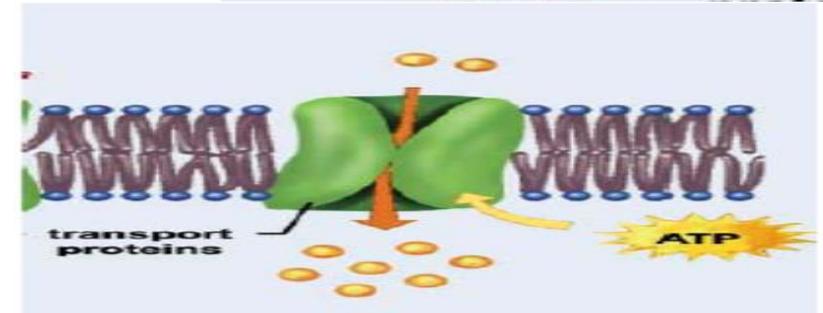
• b) La diffusion facilitée :

- ✓ C'est un mécanisme qui met en jeu **un transporteur, facilite** la diffusion, mais ne met pas en jeu d'énergie.
- ✓ Le transport va toujours se faire dans le sens du gradient de concentration comme la diffusion passive **Mais la vitesse est augmentée**
- ✓ C'est un phénomène spécifique et saturable.
- ✓ Compétition possible entre 2 substrats pour le même transporteur.



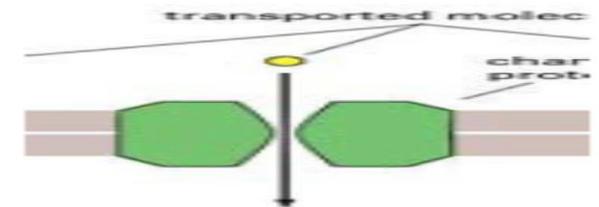
e) Le transport actif:

- ✓ Contre un gradient de concentration.
- ✓ Nécessite de l'énergie (ATP) et des transporteurs.
- ✓ Saturable, Spécifique.
- ✓ Compétition possible entre 2 substrats pour le même transporteur.



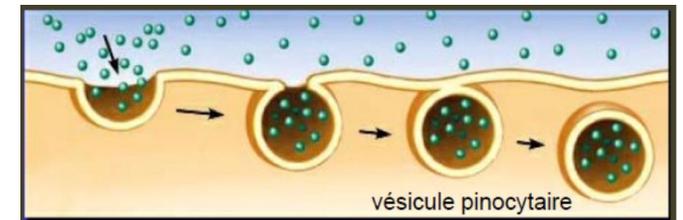
d) La filtration :

- ✓ Concerne les molécules hydrosolubles et de petite taille
- ✓ Selon le flux d'eau à travers des pores protéiques dans la membrane.
- ✓ Le passage se fait en fonction du gradient de pression hydrostatique ou osmotique.
- ✓ Absence de phénomène de saturation, de compétition et de spécificité.

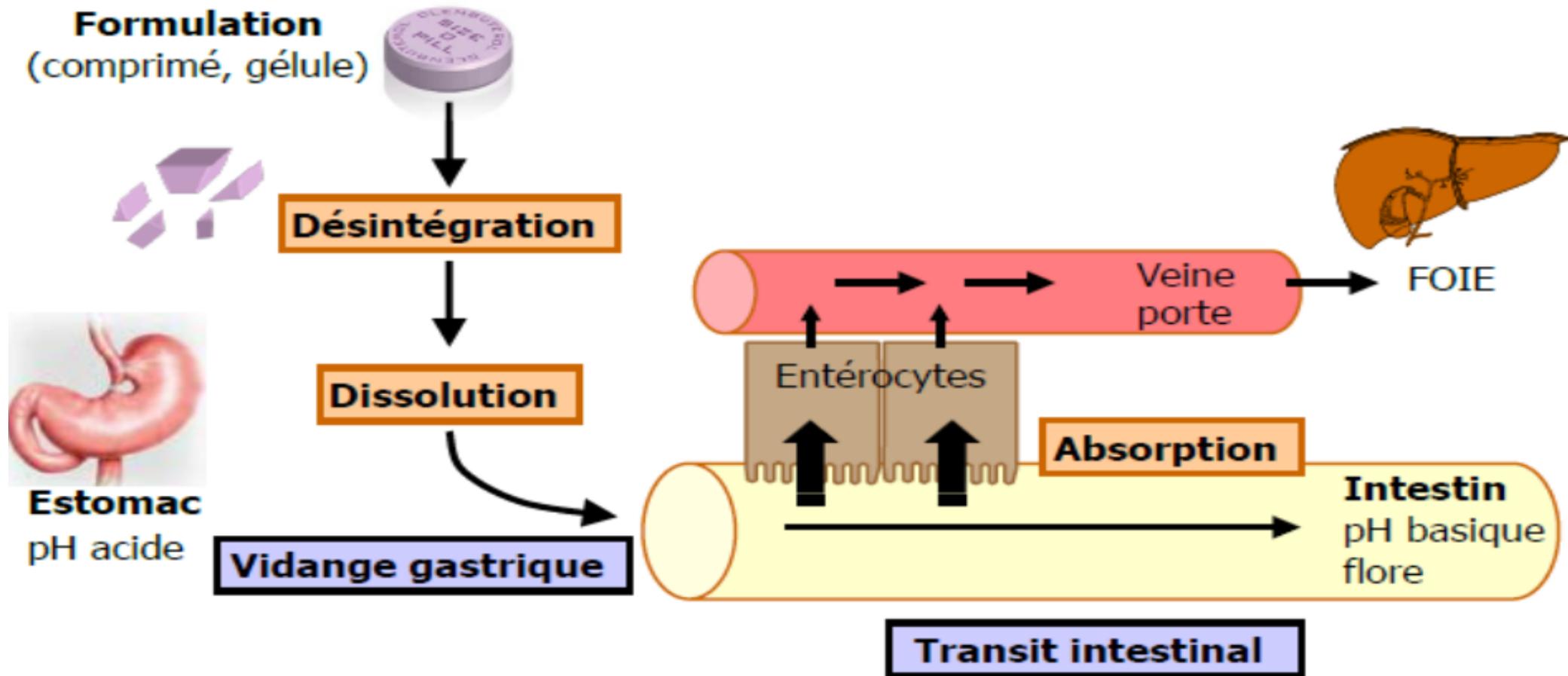


e) La pinocytose : (rare pour les médicaments)

- C'est le passage transmembranaire des grosses molécules emprisonnées dans des vésicules formées par invagination de la membrane plasmique



V)-Étude de l'absorption des médicaments par voie orale :



■ 1. Lieu d'absorption

- **Bouche :** L'absorption est faite essentiellement par diffusion passive à travers la muqueuse buccale .
- la surface absorbante étant faible, et le temps de contact souvent court, donc les quantités absorbées sont limitées.
- **Œsophage :** Le rôle de l'œsophage est d'assurer le transit vers l'estomac
- Pour un sujet en position debout, le temps de séjour d'un liquide est 2 sec, et celui d'un comprimé 10 sec.
- Pour un sujet en position couché: temps de séjour est élevé.
- ✓ **estomac:** l'absorption gastrique des médicaments est modeste ; Les acides faibles seront mieux absorbés à ce niveau(car la fraction non ionisée est élevée)
- ✓ **Intestin grêle:** l'absorption intestinale des médicaments est très favorable ; absorption prépondérante au niveau de l'iléon ; les bases faibles seront mieux absorbées à ce niveau (car la fraction non ionisée élevée)
- ✓ **Colon :** l'absorption intéresse essentiellement les composés à dissolution lente et les formes galéniques à délitement progressif.

Remarque :

- Avant son absorption une certaine quantité du principe actif peut être métabolisée ou transformée sous l'effet de certaines enzymes de la flore intestinale en produits de transformation qu'on appelle métabolites « **C'est l'effet du premier passage intestinal** ».
- Après l'absorption, les principes actifs atteignent la circulation sanguine via **la veine porte** qui se dirige vers le foie. A ce niveau, une fraction peut être métabolisée. Ce phénomène appelé « **Effet du premier passage hépatique** » peut réduire considérablement la quantité de ces principes actifs avant d'arriver à la circulation sanguine.

2. Les facteurs modifiant l'absorption des médicaments :

- Les propriétés physico-chimiques des médicaments :

- ✓ Le pKa et degré d'ionisation des principes actifs.
- ✓ Liposolubilité.
- ✓ Dissolution (étape limitante) : la vitesse de dissolution influence l'absorption.
- ✓ Stabilité en milieu acide.
- ✓ Forme galénique (Ex: Formes liquides; la résorption est plus rapide car le principe actif est déjà dissout).

- Facteurs physiologiques :

a. Les constituants physiologiques de la digestion :

- Les sécrétions digestives (pH stomacal acide ; la flore intestinale...) peuvent entraîner des modifications physico-chimiques des molécules médicamenteuses.

b. L'alimentation :

- Il est difficile de prévoir l'influence de l'alimentation sur la résorption digestive des médicaments.
- En effet, la prise d'un repas entraîne les modifications physiologiques suivantes : augmentation du débit sanguin, diminution de la vidange gastrique, stimulation de la sécrétion biliaire.

C .La vidange gastrique :

- C'est l'évacuation du contenu gastrique vers la lumière intestinale, la vidange gastrique est sous l'influence directe de plusieurs facteurs qui sont :
 - - L'alimentation
 - - L'exercice physique
 - - La position corporelle
 - - Les interactions médicamenteuses

d. Le débit sanguin :

- Au niveau intestinal, le débit sanguin influence la vitesse d'absorption des médicaments liposolubles car le gradient de concentration dépend de la vitesse d'évacuation par le flux sanguin local de la substance résorbée.

- **Les interactions médicamenteuses :**

- C'est la conséquence des modifications apportées par l'un des médicaments associés sur les facteurs influençant la résorption digestive des médicaments. Exp: certains médicaments influencent la vidange gastrique et donc l'absorption d'autres médicaments associés: ralentisseurs (morphine), accélérateurs (métoclopramide)

- Les états pathologiques :

Etat pathologique	caractéristiques	Conséquences sur l'absorption
Ulcère gastrique vomissement	Diminution de la vidange gastrique	diminution
diarrhée	Diminution du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale	diminution
constipation	Augmentation du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale	augmentation
Maladie de crohn	Dégénérescence des villosités intestinales	diminution
Choc et insuffisance cardiaque	Réduction du débit sanguin	diminution

VI)- L'absorption des médicaments par les autres voies d'administration :

- **Absorption sublinguale** : La muqueuse buccale a un épithélium **mince**, une **riche vascularisation** qui favorisent la résorption des médicaments. la quantité absorbée se déverse au niveau des veines maxillaires par diffusion passive. Grande vitesse de passage transmembranaire (pas d'effet de premier passage intestinal et hépatique). Parmi les médicaments administré par cette voie: **Nicotine, dérivés nitrés, Les hormone**
- **Absorption rectale** : l'absorption se fait par la muqueuse rectale (La surface de contact avec les préparations est assez faible mais le taux de pénétration est **important**) , effet local ou général. le passage dans les veines hémorroïdaires se fait par les même mécanismes que ceux observés au niveau intestinal (on évite partiellement l'effet de premier passage hépatique).
- 1. **Absorption pulmonaire** : vaste **surface d'échange** , son **débit sanguin intense** et sa **forte perméabilité**. L'absorption (par inhalation) s'effectue par diffusion passive (les gaz et les liquides volatils) ,et par phagocytose (pour les particules d'aérosol).
- 2. **Intramusculaire et sous cutanée** : la vitesse de résorption dépend de la vascularisation au site d'injection, du volume injecté et de la liposolubilité du P.A.

- Les muqueuses de l'organisme les plus accessibles (rhinopharyngée, oculaire, vaginale, urétrale) peuvent être traitées par diverses préparations médicamenteuses dans le but de rechercher une action purement locale.
- Les composés les plus utilisés sont les **antiseptiques**, les **antibiotiques** ; et au niveau de l'œil, sont prescrits également des collyres mydriatiques, myotiques ou anesthésiques locaux.



Distribution des médicaments

Plan du cours

I. Introduction

II. Définition de la distribution

III. Etapes de la distribution:

a. Transport sanguin (vasculaire)

b. Diffusion tissulaire

IV. Passage particulier des médicaments

V. Phénomène de redistribution

I. Introduction

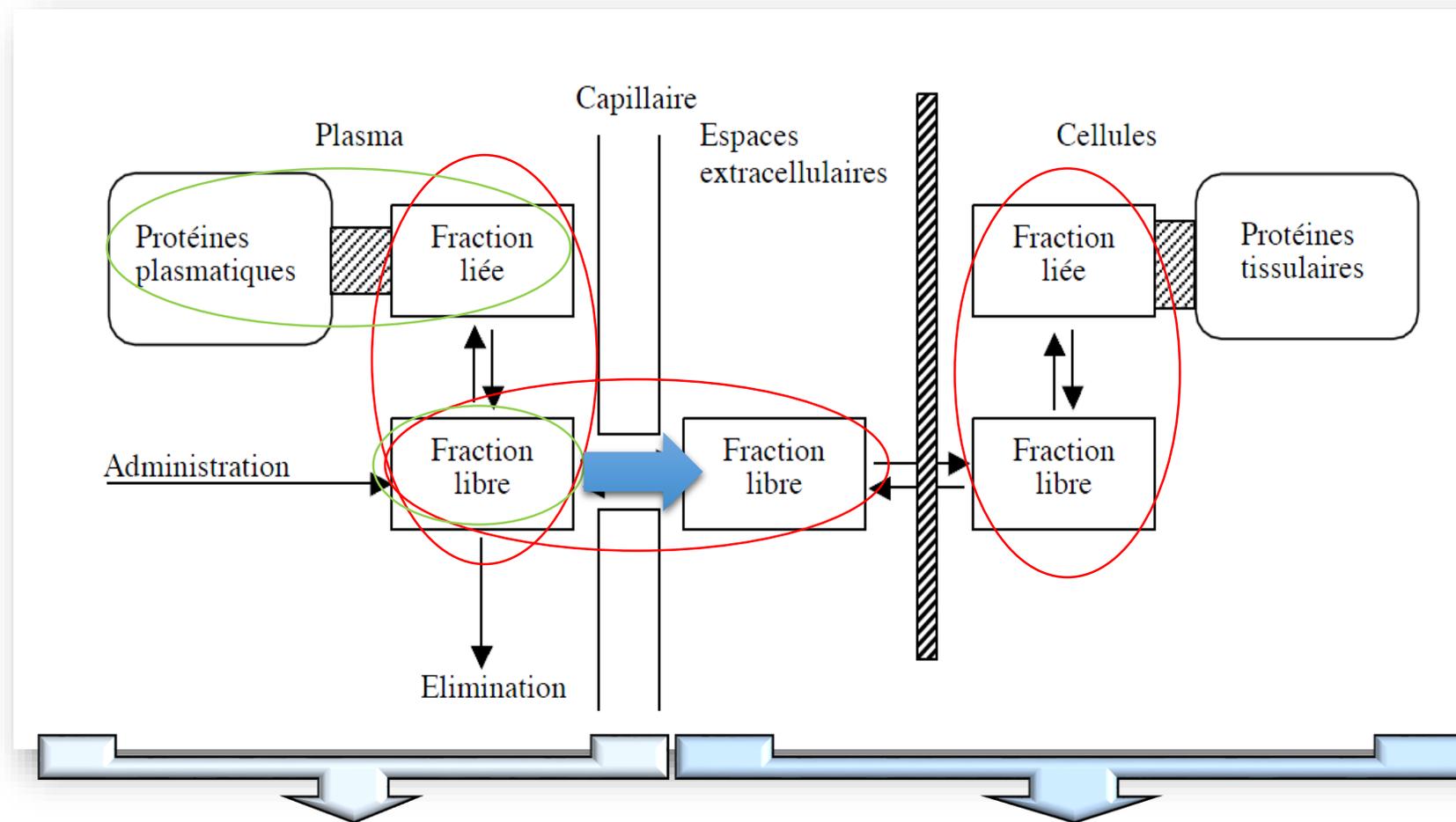
- Une fois la circulation sanguine atteinte (après l'étape de résorption), au niveau de l'espace vasculaire, les médicaments se fixent aux protéines plasmatiques par des liaisons réversibles de nature diverse ; certains se fixent sur les éléments figurés du sang. La fraction libre du médicament qui est en équilibre avec la fraction liée, va quitter la circulation sanguine pour diffuser dans les tissus et les compartiments liquidiens.

II. Définition

- La distribution est un processus de transfert (réversible) du PA, à partir de la circulation vers les organes et tissus.

III. Étapes de la distribution

- On distingue deux étapes de la phase de distribution :
 - Vasculaire (Transport sanguin)
 - Tissulaire (Diffusion tissulaire)



1 **Transport sanguin**

2 **Diffusion tissulaire**

- Site accepteur (stockage)
- Site récepteur (E. thérapeutique ou EI)
- Site enzymatique (métabolisme)

1. Transport Sanguin

- Dans le sang, le médicament peut se lier :
 - Aux éléments figurés du sang;
 - Aux protéines plasmatiques.

A . Fixation aux éléments figurés du sang: Hématies : salicylate, ciclosporine, phénobarbital.

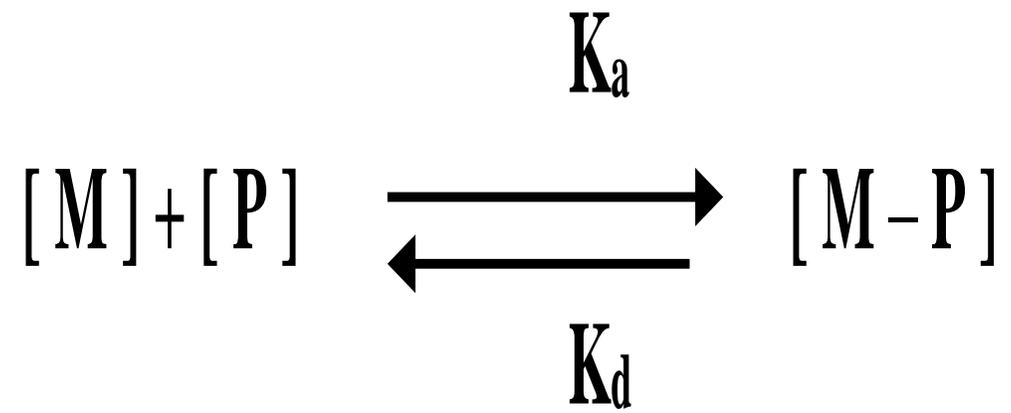
B . Fixation aux protéines plasmatiques:

- L'albumine, la plus abondante des protéines, fixe surtout les médicaments acides ;
- L'orosomucoïde ou α_1 -glycoprotéine acide. Elle fixe surtout les molécules basiques ;
- Les globulines (α, β, γ) ;
- Les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL).

Le médicament va être présent sous deux formes différentes:

- Une **forme libre**: le médicament est **diffusible, active pharmacologiquement** et **éliminable**.

- Une **forme liée**: forme de transport et de réserve transitoire, il ne peut franchir les différentes membranes pour atteindre son lieu d'action, il se trouve ainsi sous une forme **inactive** pharmacologiquement. Cette inactivité n'est que temporaire car les **formes liée et libre** sont **en équilibre réversible**. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre



- Caractéristiques de la fixation aux protéines plasmatiques

➤ Affinité :

- Exprimé par la Constante d'affinité ou d'association ***K_a***.
- *Plus K_a est élevé plus la liaison est stable.*

➤ Nombre de site de fixation

- Les sites de fixation sur une protéine peuvent être restreints ou nombreux.

➤ Spécificité

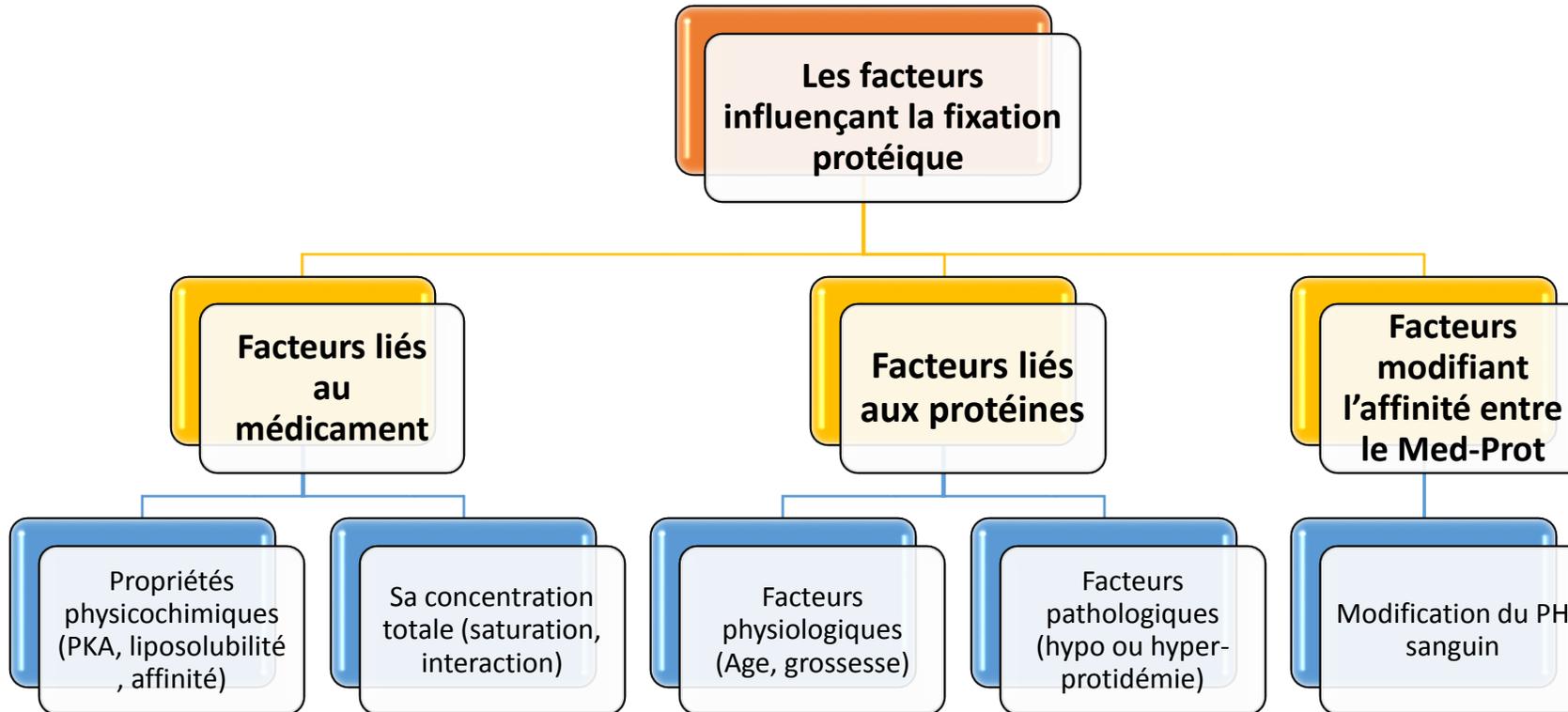
- Il existe des sites spécifiques de fixation pour les substances anioniques et pour les substances cationiques
- Il existe des sites de fixation spécifique pour certains médicaments.
- Ex : sur l'albumine => site pour diazépam, site pour warfarine, site pour digitoxine.

➤ Pourcentage de fixation

- Permet de classer les médicaments en : fortement fixés, moyennement fixés et faiblement fixés.

Pourcentage de liaison	Classification	Exemples de médicaments
Supérieur à 75%	Les médicaments fortement fixés	- Warfarine (99%)
Compris entre 45-75%	Les médicaments moyennement fixés	- Pénicilline G (52%)
Inférieur à 45%	Les médicaments faiblement fixés	Paracétamol (40%)

- Facteurs influençant la fixation aux protéines plasmatiques



2. Diffusion tissulaire

- La diffusion tissulaire correspond au processus de répartition (distribution) d'un médicament dans l'ensemble des tissus et compartiments liquidiens. Au niveau tissulaire le médicament interagit avec les récepteurs spécifiques pour donner une réponse pharmacologique, subit des réactions de biotransformations et peut être stocké. Le passage se fait par **Transfert passif** (par diffusion passive, diffusion facilitée) ou par **Transfert actif** (Dans le cas d'une fixation *préférentielle* des tissus pour certains médicaments (la thyroïde → iodures))

- Facteurs influençant la diffusion tissulaire

- Caractéristiques physicochimiques du médicament

- Seule la fraction liposoluble et non ionisée traverse la membrane cellulaire de nature lipido-protidique.

- Fixation aux protéines plasmatiques

- Les médicaments liés aux protéines plasmatiques ne peuvent diffuser dans l'organisme car seule la forme libre peut diffuser vers les tissus.

- Fixation aux protéines tissulaires

- La capacité de fixation est parfois plus importante pour les tissus que pour le plasma (haute affinité pour les protéines tissulaires, pour les acides nucléiques ou pour les graisses (médicament très liposoluble))

- Irrigation des organes (débit sanguin local): en dépend la vitesse de captation tissulaire. Les tissus peuvent être classés selon leur vascularisation en :

- Tissus richement vascularisés: cœur, poumon, foie, cerveau, reins
- Tissus moyennement vascularisés: peau et muscles
- Tissus peu vascularisés: moelle, tissu adipeux
- Tissus très peu vascularisés: os, dents, cartilages, phanères

Une baisse du débit sanguin, affecte la fixation tissulaire du médicament.

- **Le volume** : plus un tissu est volumineux, plus la quantité totale de médicament qu'il contient sera élevée.

- En résumé les substances médicamenteuses sont d'autant mieux distribuées qu'elles présentent :
 - Une faible liaison aux protéines plasmatiques ;
 - Une forte affinité pour les protéines tissulaires ;
 - Une liposolubilité importante ;
 - De plus cette distribution est plus rapide pour les tissus et organes bien perfusés.

IV. Passage particulier des médicaments

- Certains organes disposent de structures propres qui *limitent la diffusion* des médicaments. On utilise le terme de “ *barrière* ” tissulaire pour décrire ces structures.
 - la barrière héméo-encéphalique,
 - la barrière foëto-placentaire.

- La barrière hémato-encéphalique:

Cependant, la perméabilité de la barrière hémato-méningée est accrue :

- physiologiquement à la naissance,
- pathologiquement, en cas de méningite.

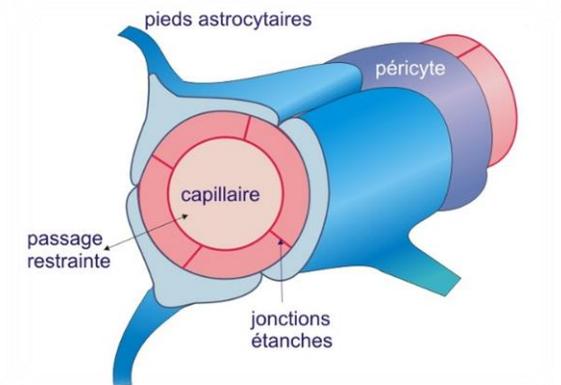
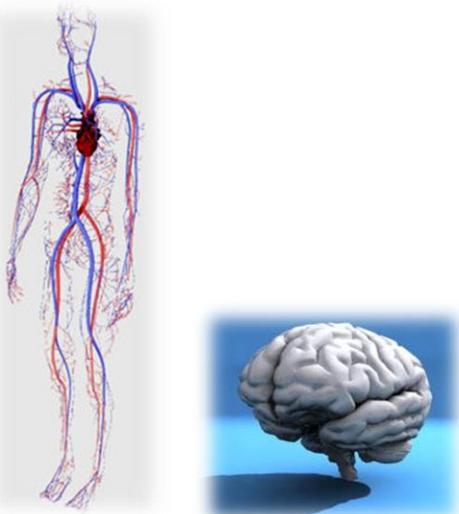
De plus,

- **certains médicaments** peuvent atteindre le système nerveux par des **failles de la barrière** qui permettent un passage réduit par **diffusion passive** (au niveau de l'**hypothalamus**)
- certains peuvent bénéficier des **transporteurs** qui permettent le passage de **nutriments, sucres et acides aminés**.

Seules les molécules liposolubles non ionisées traversent la barrière hémato-encéphalique.

En pratique, la diffusion est d'autant plus intense que la substance est de faible poids moléculaire, liposoluble et sous forme non ionisée.

L'inflammation de cette barrière entraîne le passage des médicaments même polaires



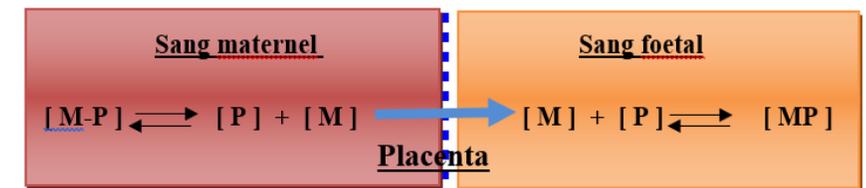
Les cellules endothéliales très étanches et entourées par des pieds astrocytaires constituent la barrière hémato-encéphalique

- La barrière fœto-placentaire :

- La barrière foeto-placentaire BFP est constitué de **la membrane du trophoblaste et l'endothélium capillaire + enzymes** trophoblastiques détruisent certaines molécules.
- Plus la grossesse avance et plus le passage est facile (\downarrow épaisseur de la membrane, \uparrow surface et vascularisation du placenta).
- La diffusion transplacentaire fait intervenir la diffusion passive pour les molécules lipophiles non ionisés et de faible poids moléculaire, le transport actif pour les acides aminés et les électrolytes Toutefois, même les **médicaments fortement ionisés et hydrosolubles** finissent par **passer si des concentrations élevées persistent suffisamment longtemps du côté maternel.**



- Risque de malformation congénitale : effet tératogène.
- Risque d'intoxication à la naissance du nouveau-né.

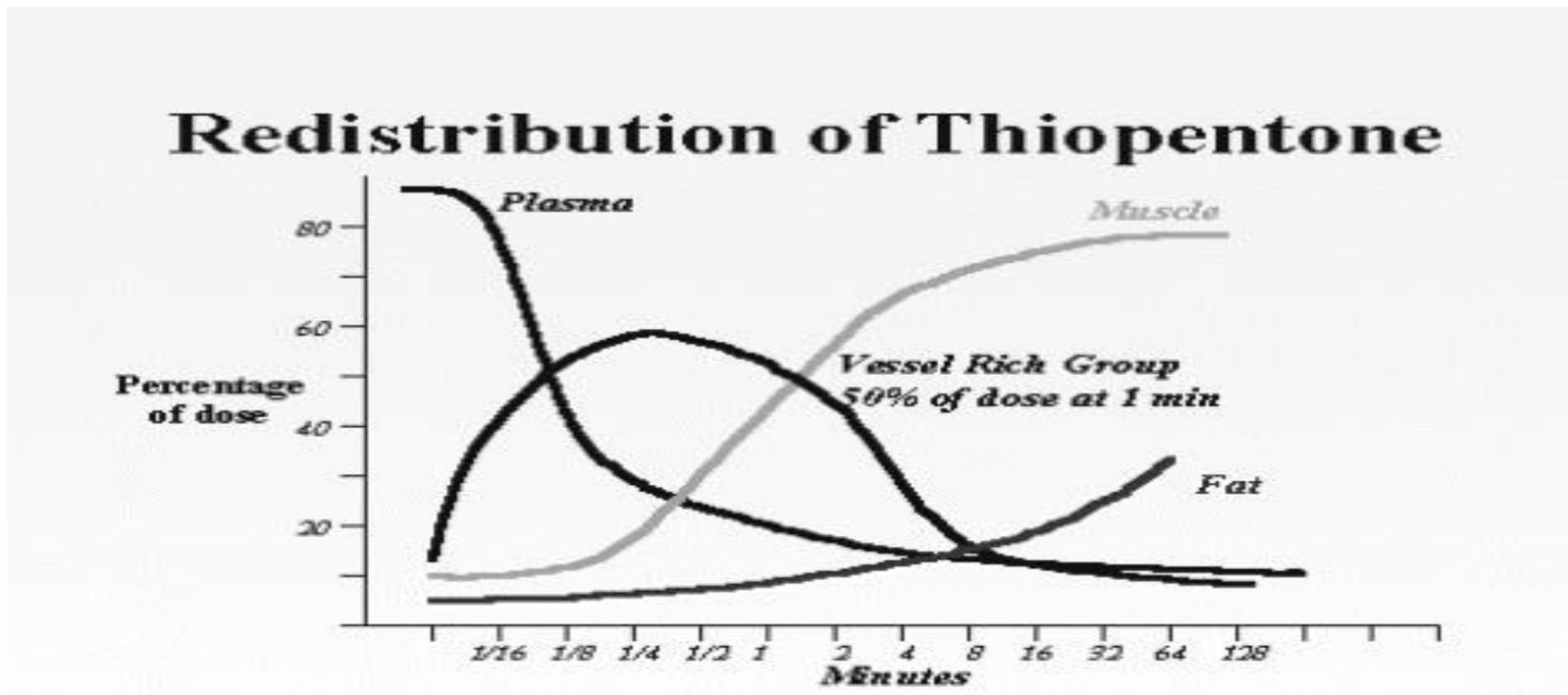


Exemples de médicaments traversant la barrière placentaire

- Anesthésiques généraux, anticancéreux, analgésiques, benzodiazépines, neuroleptiques, thalidomide.

V. Phénomène de redistribution

- Dans certains cas, la distribution relative dans les différents tissus peut se modifier avec le temps. Il en est ainsi entre deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité. Le premier est favorisé au début, le second ensuite. Tout se passe comme si le médicament quittait le premier pour gagner le second.
- Ce phénomène s'observe surtout avec les médicaments liposolubles qui se localisent au niveau du tissu adipeux en fonction de leur coefficient de partage huile/eau.



Merci de votre attention