

DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

I- INTRODUCTION :

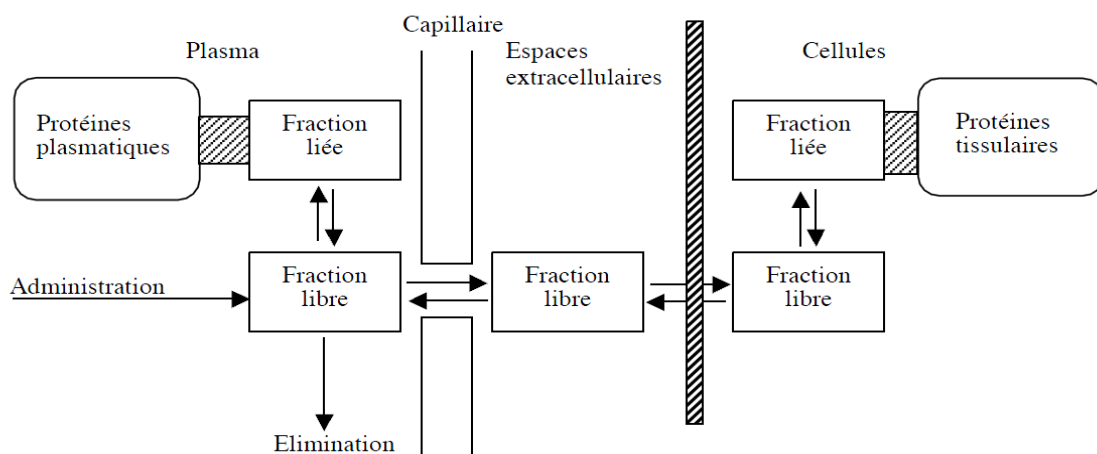
Une fois la circulation sanguine atteinte au niveau de l'espace vasculaire les médicaments se fixent :

- Aux protéines plasmatiques
- Sur les éléments figurés du sang.

La fraction libre de ce médicament va quitter la circulation sanguine pour diffuser dans les tissus et les compartiments liquidiens.

On distingue deux étapes de la phase de distribution :

- Vasculaire (Transport sanguin).
- Tissulaire (Diffusion tissulaire).



II- DEFINITION :

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

III- DIFFUSION SANGUINE :

- Certaines protéines plasmatiques possèdent la propriété de fixer des substances endogènes mais également des produits exogènes comme les médicaments.
- Il en résulte la formation d'un complexe [protéine – médicament].
- Distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.
 - > **Forme libre** : Diffusible, active pharmacologiquement, et éliminable.
 - > **Forme liée** : Forme de transport et de réserve transitoire, inactive pharmacologiquement.

III-1 : FIXATION AUX PROTEINES PLASMATIQUES :

III-1-1 : Principales protéines circulantes :

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

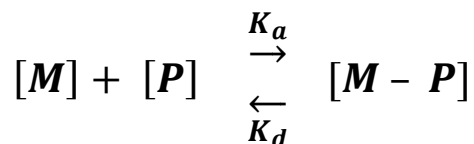
III-1-2 : Liaison aux protéines :

III-1-2-1 : Nature :

Tous les médicaments se fixent aux protéines plasmatiques, d'une manière réversible, par l'intermédiaire de liaisons de type covalentes, ioniques, hydrogènes, hydrophobes et de Van der Waals.

La fixation des médicaments [M] sur les protéines plasmatiques [P] est un phénomène réversible qui répond à la loi d'action de masse.

Loi d'action de masse :



K_a : constante d'association : $K_a = \frac{[M-P]}{[M+P]}$

K_d : constante de dissociation : $K_d = \frac{1}{K_a}$

III-1-2-2 : Caractéristiques :

▪ 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.

▪ Spécificité.

- sites spécifiques de fixation pour les substances anioniques et pour les substances cationiques.
- 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.
- faiblement fixés.

Classification des médicaments en fonction de leur liaison protéique :

Pourcentage de liaison	Classification	pourcentage
Supérieur à 75%	Les médicaments fortement fixés	Warfarine (99%) Rifampicine (89%)
Compris entre 45-75%	Les médicaments moyennement fixés	Pénicilline G (52%) Quinidine (75%)
Inférieur à 45%	Les médicaments faiblement fixés	Isoniazide (0%) Paracétamol (4%) Morphine (35%)

III-1-3 : Facteurs influençant la fixation protéique :

III-1-3-1 : pH sanguin :

La majeure partie des médicaments sont ionisés au pH physiologique.

Seule la fraction non ionisée diffuse à travers la membrane vers le milieu intracellulaire.

III-1-3-2 : Concentration en protéines plasmatiques :

C'est l'influence des états pathologiques et physiopathologiques sur la quantité et la qualité des protéines plasmatiques.

a/- Facteurs physiologiques :

- > **L'âge :**
 - Nouveau-né : Modification structurale de l'albumine + ↑ bilirubine et acides gras
 - Personne âgé : Hypoalbuminémie.
- > **Femme enceinte :** Hypoprotéïnémie (de dilution).

b/- Facteurs pathologiques :

- > Insuffisance hépatique, Insuffisance rénale, brûlures : hypo albuminémie.
- > Névrose, psychose, schizophrénie : Hyper albuminémie.
- > Infarctus du myocarde, maladie de Crohn : ↑ α 1-glycoprotéine acide.
- > Infections chroniques : ↑ γ -globuline.
- > Hyperthyroïdisme : ↑ lipoprotéines.

III-1-3-3 : Concentration du médicament et Saturation des sites de fixation :

Observé lorsque le nombre de site est restreint et la concentration molaire de la protéine liante est égale à celle du médicament.

- Non linéarité de la courbe dose – effet.
- Effets toxiques.

III-1-3-4 : Nature du médicament :

La fixation protéique dépend :

- De la liposolubilité : plus un médicament est liposoluble et plus il est fixé.
- Des caractéristiques acido-basiques des médicaments :

a)- Fixation des médicaments acides faibles :

- L'albumine est presque la seule protéine porteuse.
- L'affinité est élevée, le nombre de sites est faible => risque d'interactions et phénomène de saturation.

b)- Fixation des médicaments bases faibles :

Ils se fixent à toutes les protéines circulantes (essentiellement la α 1-glycoprotéine acide), vis-à-vis de l'albumine l'affinité est faible et le nombre de sites est élevé => le phénomène de saturation est peu probable et les interactions sont rares.

c)- Fixation des médicaments à caractère amphotères : à pH physiologique, ils sont non ionisés et se fixent sur l'albumine avec une cinétique non saturable et une faible affinité.

III-1-3-5 : Interactions médicamenteuses :

Surviennent lors de l'administration simultanée de deux médicaments fortement liés, dont l'un est en mesure de modifier la fixation de l'autre de manière :

- **Compétitive** : compétition entre les deux médicaments pour un même site, l'un peut déplacer l'autre.
- **Non compétitive** : la fixation de l'un entraîne un changement de conformation de la protéine liante empêchant la fixation de l'autre médicament.

Le risque d'interaction entre des médicaments est d'autant plus élevé que :

- Le pourcentage de fixation > 90 % ;
- Le volume de distribution faible (< 0,14 l/kg) ;
- L'index thérapeutique étroit ;
- L'affinité des tissus d'action est grande par rapport à ceux d'élimination.

III-1-4 : Conséquences pharmacologique et thérapeutique :

III-1-4-1 : Sur le plan pharmacocinétique :

Il y a modification des paramètres pharmacocinétiques suivants :

- Volume de distribution (Vd),
- Temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$),
- Clairance totale.

III-1-4-2 : Sur le plan thérapeutique :

Les variations de la fixation protéique peuvent modifier l'effet thérapeutique des médicaments caractérisés par :

- Une forte liaison aux protéines plasmatiques.
- Un volume de distribution faible.
- Un index thérapeutique étroit.

III-2 : FIXATION AUX ELEMENTS FIGURES DU SANG :

Elle est moins importante que la fixation protéique.

L'interaction entre les hématies et le médicament se produit aussi bien au niveau des membranes cellulaires qu'au niveau des constituants intra cellulaire : hémoglobine et anhydrase carbonique. Ex : Promazine, Salicylate, Phénytoïne.

IV- DIFFUSION TISSULAIRE :

C'est le processus de répartition (distribution) d'un médicament dans l'ensemble des tissus et compartiments liquidiens.

Le médicament interagit avec les récepteurs spécifiques pour donner une réponse pharmacologique, subit des réactions de biotransformations et peut être stocké.

Il existe un état d'équilibre entre les deux formes tissulaires libre et liée. La forme libre tissulaire est en équilibre avec la forme libre plasmatique.

IV-1 : Mécanismes de passage :

Transfert passif : Par diffusion passive, diffusion facilitée ou filtration.

Transfert actif : Dans le cas d'une fixation préférentielle des tissus pour certains médicaments. Ex : thyroïde et iodures

IV- 2 : Facteurs influençant la diffusion tissulaire :

2-1 : Caractéristiques physicochimiques du médicament :

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

2-2 : Fixation aux protéines plasmatiques :

L'intensité de la liaison constitue un facteur modulant la distribution tissulaire.

2-3 : Fixation aux protéines tissulaires :

La capacité de fixation est plus importante pour les tissus que pour le plasma en raison de :

- Haute affinité pour les protéines tissulaires.
- Affinité pour les acides nucléiques.
- Affinité pour les graisses (médicament très liposoluble).

2-4 : Affinité tissulaire :

La quantité fixée diffère d'un organe à l'autre. On peut expliquer ceci par :

- Un tropisme vers le site d'action ;
- L'activité métabolique et excrétrice ;
- Les réactions chimiques entre médicaments et constituants de l'organisme.
- Le concept d'affinité tissulaire exprime l'importance de la fraction liée et l'intensité de cette liaison.
- Irrigation des organes et débit sanguin locale

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 ;
- La distribution est plus rapide pour les tissus et organes bien perfusés.

IV- 3 : Diffusion dans le tissu adipeux : Phénomène de redistribution

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.

Ex : thiopental utilisé comme anesthésique général a une durée d'action rapide.

IV-4 : Stockage des médicaments :

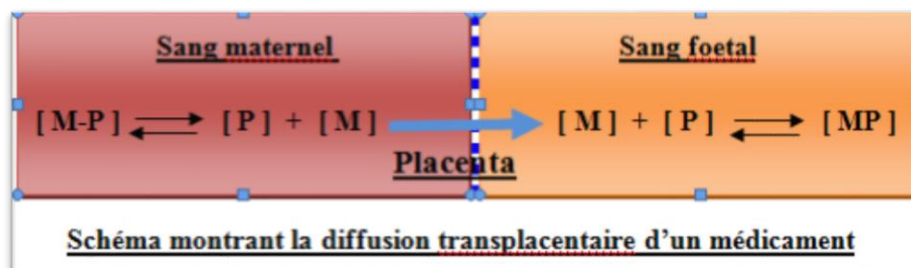
Certains tissus sont capables de fixer et de stocker de manière prolongée certaines substances.

Ex : Les tétracyclines chélatent les ions Ca^{2+} des dents et des os. Ceci peut altérer la formation des dents chez l'enfant car ces médicaments restent plusieurs semaines dans

Passage particulier des médicaments :

On utilise le terme de " barrière " tissulaire pour décrire ces structures.

- La barrière hémato-encéphalique,
- La barrière fœto-placentaire.



> Au niveau du SNC (BHE) :

- La diffusion à travers le S.N.C est régie par les mécanismes déjà cités.
- L'inflammation de cette barrière entraîne le passage des médicaments même polaires.

> **Au niveau fœto placentaire :**

- Le placenta joue le rôle d'un (mauvais) filtre à médicament : Passent, en règle, tous les produits d'un poids moléculaire compris entre 500 et 1000
- A l'inverse, les grosses molécules (héparine, insuline, curares) ne passent pas.

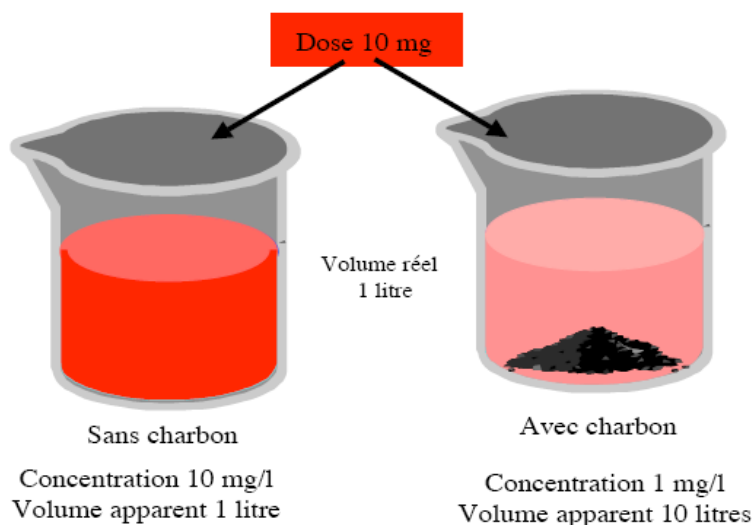
Quantification de la distribution :

Notion du volume de distribution :

Définition : Volume fictif (ou “ apparent ”) dans lequel devrait se distribuer une quantité de médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique.

Mesure : Se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

$$V_d = \frac{Q}{C_p}$$



Q : Quantité totale de médicament dans l'organisme à T

C_p : Concentration Plasmatique du médicament à T

Intérêt : Indication sur l'étendue de la distribution du médicament dans l'organisme.

Interprétation :

- 3-5 litres (volume de plasma) :

Le médicament peut rester largement à l'intérieur du système vasculaire. **Exemple :** dextran (substitut du plasma), médicament à PM élevé (ex : héparine), certains médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (ex : warfarine).

- 30 à 50 litres = eau totale du corps :

Certains composés de faible poids moléculaire solubles (eau) comme l'éthanol et qlques sulfamides deviennent uniformément répartie dans l'eau du corps.

- Supérieur à 50 litres :

Quelques médicaments sont concentrés spécifiquement sur un ou plusieurs tissus qui peuvent être ou non leur site d'action. **Exemple :** L'iode et la glande thyroïde.

La plupart des médicaments présentent une distribution non uniforme dans le corps.