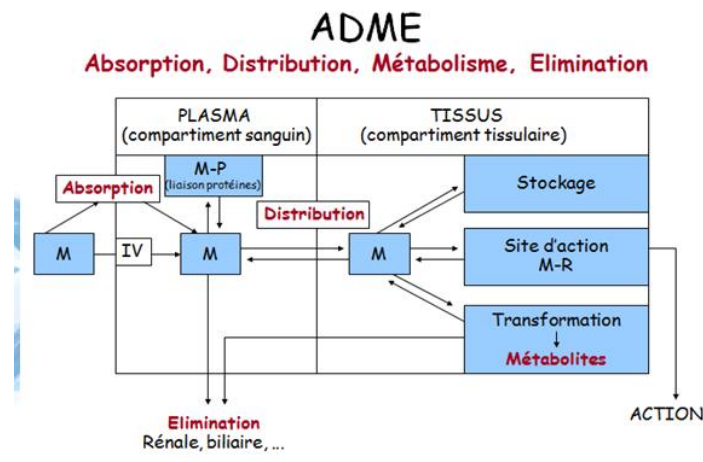


## DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

### Introduction :



### I/ Etape plasmatique :

La fixation protéique résulte de la « rencontre » d'un médicament et des protéines plasmatiques circulantes, il en résulte la formation d'un complexe [protéine – médicament]. Dans le plasma, il existe un équilibre entre la forme libre du médicament et celle liée aux protéines plasmatiques. Sous sa forme liée, le médicament ne peut franchir les différentes membranes, il se trouve ainsi sous **forme inactive**. Seule la **forme libre est pharmacologiquement active**, qui diffuse du sang vers les tissus où elle exerce son action.

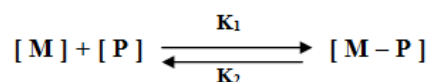
#### A. Fixation au niveau des éléments figurés

- Moins importante que la fixation sur les protéines plasmatiques.
- Les leucocytes n'interviennent pas dans le transport des médicaments contrairement aux hématies.
- L'interaction entre les hématies et les médicaments se produit aussi bien au niveau de la membrane cellulaire qu'au niveau des constituants intracellulaires. Exemple : phénobarbital et hémoglobine.

Remarque : La valeur des paramètres pharmacocinétiques, des médicaments qui se fixent sur les éléments figurés du sang, doit être exprimée en données sanguines et non plasmatiques.

#### B. Fixation au niveau des protéines plasmatiques :

La fixation des médicaments sur les protéines plasmatiques est un phénomène réversible qui répond à la loi d'action de masse. Cette fixation dépend de la concentration de la protéine liante ainsi que de l'affinité du médicament pour cette protéine.



#### a) Caractéristiques de la fixation plasmatique des médicaments

##### 1) Les protéines plasmatiques impliquées dans la fixation des médicaments : On trouve

- l'albumine : principale protéine qui transporte les médicaments, elle contient de nombreux sites de fixation. Elle est capable de se lier aussi bien aux médicaments bases faibles qu'aux médicaments acides faibles mais elle fixe essentiellement les médicaments acides faibles.
- l' $\alpha_1$ -glycoprotéine acide : fixe essentiellement les médicaments bases faibles.

- les globulines ( $\alpha, \beta, \gamma$ ) ;
- les lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL)

2) Nature de la liaison : réversible, par les liaisons de type **covalente**, ionique, hydrogène, hydrophobe et de Van der Waals.

3) Le nombre de sites de fixation

Pour chaque protéine, il y a un nombre de sites de fixation défini :

- Forte affinité : sites peu nombreux
- Faible affinité : sites beaucoup plus nombreux.

Exemple : l'albumine qui est la protéine la plus abondante :

- les acides faibles se fixent avec une forte affinité sur un nombre de sites réduits.
- Les bases faibles se fixent avec une faible affinité et un nombre de sites élevés.

4) Classification :

Pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques de certains médicaments.

Pourcentage de liaison	Classification	Exemples de médicaments
Supérieur à 75%	Médicaments fortement fixés	- Phénylbutazone (99%) - Warfarine (99%)
Compris entre 45-75%	Médicaments moyennement fixés	- Phénobarbital (50%) - Pénicilline G (52%)
Inférieur à 45%	Médicaments faiblement fixés	- Isoniazide (0%) - Paracétamol (4%) - Morphine (35%)

- Le pourcentage de fixation : c'est le rapport de la quantité du médicament lié sur la quantité plasmatique totale de ce médicament

En pratique, la fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée (dépasse les 90%) et si le médicament a une marge de sécurité étroite (les concentrations toxiques proches des concentrations efficaces)

b) Facteurs influençant la fixation protéique

- ✓ pH sanguin
- ✓ Saturation des sites de fixation
- ✓ Variation du taux de protéines plasmatiques
- ✓ Interactions médicamenteuses
- ✓ Interactions avec les substances endogènes : Bilirubine

c) Les conséquences de la variation de la fixation médicaments-protéines plasmatiques

- 1) Sur le plan pharmacologique : La forme liée est une forme de transport et de stockage au niveau plasmatique. La forme libre est une forme active, pouvant diffuser à travers tissus et compartiments liquidiens.
- 2) Sur le plan pharmacocinétique : Les variations de la fixation protéique plasmatique, entraînent la modification des paramètres pharmacocinétiques suivants :
  - volume de distribution (Vd),
  - temps de demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ).
- 3) 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 et un index thérapeutique étroit.

II/ L'étape tissulaire :

Pour diffuser dans les différents tissus, le médicament doit passer les membranes plasmiques. Au niveau tissulaire le médicament interagit avec des récepteurs spécifiques pour donner une réponse pharmacologique, subir des réactions de biotransformations ou bien il est stocké.

Un état d'équilibre existe entre la forme tissulaire libre et la forme libre au niveau plasmatique.

➤ **Facteurs limitant la diffusion tissulaire des médicaments :**

**a) Fixation protéique plasmatique**

Les médicaments liés aux protéines plasmatiques ne peuvent pas diffuser dans l'organisme. Seule la fraction libre peut subir le phénomène de distribution.

**b) Caractéristiques physico-chimiques de la molécule médicamenteuse**

Seule la fraction liposoluble et non ionisée traverse la membrane cellulaire de nature lipidoprotidique. L'état d'ionisation des molécules dépend de leurs pKa et du pH du milieu dans lequel elles se trouvent.

**c) Irrigation des organes :** La diffusion des médicaments est proportionnelle à l'irrigation

On distingue 4 groupes :

\* Organes ou tissus bien perfusés cœur, poumons, glandes, cerveau, rein, foie.

\* Tissus modérément perfusés : muscles, peau.

\* Tissus peu perfusés : os, dent, tendons

\* Tissus adipeux de perfusion (variable) mais c'est la liposolubilité qui reste le facteur limitant

**d) Affinité particulière des organes**

Pour un même médicament, la quantité fixée est peut être différente d'un tissu à l'autre. Cette variation est attribuée à l'un des phénomènes suivants :

- un tropisme vers le site d'action ;
- l'activité métabolique et excrétrice ;
- des réactions chimiques entre médicaments et constituant de l'organisme (affinité des tétracyclines pour le tissu osseux et l'émail dentaire à cause du  $Ca^{2+}$ ).

**III/ Diffusions particulières des médicaments :**

**1) Diffusion dans le système nerveux central :**

Pour diffuser dans le système nerveux central, un médicament doit traverser la barrière hémato-encéphalique qui est très peu perméable et quasiment accessible uniquement aux molécules lipophiles. 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. Elle est également le siège de certaines réactions de biotransformation.

**2) Phénomène de redistribution :**

Un médicament peut se concentrer initialement dans une région particulière de l'organisme puis quitter cette dernière pour se distribuer dans les autres organes grâce à une inversion du gradient de concentration, ce phénomène est appelé redistribution. (Des concentrations plus élevées dans le tissu que dans le plasma. Il en résulte une redistribution de ces médicaments vers le plasma).

Exemple : thiopental anesthésique général utilisé dans les anesthésies générales rapides et brèves, En raison d'une très forte liposolubilité, le thiopental va diffuser très rapidement dans le système nerveux central et induire une anesthésie rapide mais en créant un gradient de concentration tel que cette situation va rapidement s'inverser et le thiopental va être éliminé du cerveau avec disparition de l'effet anesthésique.

**IV/ Notion du volume de distribution :**

Le volume de distribution (Vd) se définit comme le volume fictif (ou " apparent ") dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

$$Vd = \frac{M}{Cm}$$

(C'est un volume théorique ou virtuel qui représente le volume nécessaire pour mettre la quantité de médicament présente dans l'organisme à la concentration plasmatique)

Il est proportionnel à la diffusion tissulaire des médicaments. Il augmente avec l'augmentation de la diffusion tissulaire du médicament et il peut atteindre une valeur de plusieurs milliers de litres. Sa valeur est exprimée en litre ou en litre par kg de poids corporel. On parle de bonne diffusion tissulaire à partir de  $Vd \geq 50l$

#### **V/ Facteurs influençant la distribution et le volume de distribution :**

##### ➤ **Etats physiologiques**

##### **a) L'âge**

- Nouveau-né :
- Personne âgée

##### **b) Grossesse**

##### **c) La corpulence**

L'expression du volume de distribution en l/kg est quelque fois rendue nécessaire pour les variations pondérales individuelles chez l'adulte.

Vd varie avec : Le poids ; La taille ; Le rapport graisse / masse maigre.

##### ➤ **Etats pathologiques**

Toute pathologie modifiant la fixation protéique ou le débit modifie le volume de distribution.

Exemple: Insuffisance hépatique, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque