



**UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP
FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE ET
D'ODONTO-STOMATOLOGIE**



Pharmacologie L3S5 - Dentaire

DISTRIBUTION DES MEDICAMENTS

Pr Madière SENE

Laboratoire de Pharmacologie

Février, 2022

Objectifs

1. Expliquer les paramètres de la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques
2. Énumérer 03 facteurs influençant la distribution tissulaire des médicaments
3. Citer 03 caractéristiques d'une bonne diffusion tissulaire
4. Définir le volume de distribution
5. Calculer le volume de distribution

Plan

Introduction

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

II. Distribution tissulaire

**III. Paramètre pharmacocinétique de
quantification**

Conclusion

Introduction

- Libération (forme galénique)
- Passage dans circulation générale (absorption)
- Répartition dans tissus organisme

= Phase de distribution

- ✓ Fixation du principe actif au niveau des constituants sanguins suivi de sa liaison avec les organes :
 - **Sang** (cellules sanguines et protéines plasmatiques circulantes) : **distribution sanguine**
 - **Tissus** : **distribution tissulaire**

Introduction

- Intérêt thérapeutique
 - Atteinte sites d'action
 - Effets pharmacologiques

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

- Après résorption (*per os*) ou après IV principe actif → circulation générale
- Sang : rôle de véhicule
 - **Cellules** ou **éléments figurés** (hématies)
 - **Protéines circulantes** : albumine, α 1-glycoprotéine acide (AGA)

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

1. Éléments figurés

- Hématies ou plaquettes
 - pH > plasma
 - Excès charges cationiques dans hémoglobine
- Anions et substances lipophiles volatiles souvent retenues :
 - Chlorpromazine – Propranolol ;
 - Phénobarbital – Phénytoïne (Hémoglobine) ;
 - Salicylates ...

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

1. Éléments figurés

- **Importance liaison hématie-médicaments :**
 - **Rapport érythroplasmatique** =
Quantité mdct au niveau hématies sur quantité mdct au niveau plasmatique pour 1 ml de sang
 - Si = 1 → concentration mdct dans plasma et hématies égales
 - Si > 1 → fixation érythrocytaire élevée
- **Pas une grande influence sur la distribution**

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

- Plus concentrés dans plasma (60 – 70 g/L)
- Cibles de distribution importante
- Principales concernées :
 - **Albumine** (50 à 60 %) ;
 - **α 1-glycoprotéine acide** ou Orosomucoïde (1%) ;
 - Globulines (α – β – γ – globulines) ;
 - Lipoprotéines.

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

- **Albumine**

- 69 KDa
- Nombreux sites interaction avec substances ionisées
- Médicaments de type **acide** ;
 - Antidiabétiques oraux ;
 - Anticoagulants ;
 - Diurétiques ;
 - Anticonvulsivants ;
 - AINS ...

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

- **α 1-glycoprotéine acide** ou Orosomucoïde
 - 40 KDa
 - Médicaments type **basique**
 - Béta-bloquants ;
 - Morphine ;
 - Bloquants canaux calciques ;
 - Antidépresseurs ;
 - Antipsychotiques ...

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

- Liaison médicament aux protéines plasmatiques : corrélation à des paramètres

= Paramètres de la fixation protéique

- Pourcentage de fixation entre 0 et 99,99%
- Affinité entre molécules et protéine (K_a)
- **Nombre de site** (n) disponibles par mole de protéine (concentration molaire en protéine)

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

Paramètres de la fixation protéique

- **Pourcentage de fixation**
 - Fixation réalisée par liaisons de faible énergie ;
 - **Bilan répartition P.A. entre forme libre et forme liée ;**
 - Exemple : Acétaminophène : 25 %

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

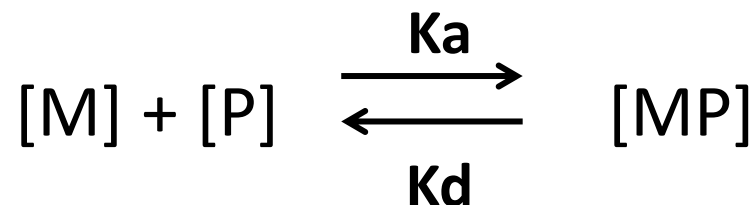
2. Protéines plasmatiques

Paramètres de la fixation protéique

- **Affinité**
 - Force avec laquelle médicament est fixé sur la protéine ;
 - Force de fixation varie selon entre molécules et protéine (K_a) ;
 - Exemple Haloperidol : 90 %
- **Nombre de site** (n) disponibles par mole de protéine
 - Capacité de fixation protéine dépend
 - Concentration molaire en protéine

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

- Médicament :
 - 2 formes en **équilibre dynamique** ;
 - **Libre** (unbound), non liée ;
 - **Liée** (bound) aux éléments figurés du sang ou protéines plasmatiques ou tissulaires
 - Loi action de masse



I. Fixation au niveau des fractions sanguines

– Équilibre

$$K_a = \frac{[PM]}{[P][M]}$$

$$K_d = \frac{1}{K_a}$$

$$f_u = \frac{1}{1 + K_a [P]}$$

- Liaison réversible (ionique) : faible énergie
- Équilibre modifié (Métabolisme – Excrétion)
- **Seule forme libre assure effet thérapeutique (diffuse, lie aux cibles)**

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

Conséquences pharmacologiques de la fixation protéique :

- **↑ solubilité du médicament**, permet meilleur transfert ;
- **Blocage provisoire effet du médicament :**
 - ➔ Dose charge puis dose entretien

I. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

Conséquences pharmacologiques de la fixation protéique :

- **Diffusion tissulaire retardée et plus lente** (sauf si affinité tissulaire est supérieure) ;
- **Action prolongée du médicament** (sauf si affinité P.A. pour organe élimination supérieur).

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

Intérêt en pratique

- **Variations de concentration des protéines plasmatiques** pour molécules fortement fixées :
 - **Physiologique** :
 - Âge : **hypoalbumémie** chez nouveau-né et personne âgée
 - **Grossesse**
 - **Pathologique** :
 - Insuffisances hépatique et rénale : **hypoalbumémie**

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

Intérêt en pratique

- Association P.A. fortement fixés aux protéines plasmatiques → :
 - **Compétition** pour sites de fixation
 - Risques **interactions** **médicamenteuses**
(déplacement P.A. en fonction affinité)

1. Fixation au niveau des fractions sanguines

2. Protéines plasmatiques

Intérêt en pratique

- Exemples
 - AINS / ANTICOAGULANTS ORAUX (Warfarine)
→ **RISQUE HEMORRAGIQUE**
 - SULFAMIDES ANTIBACTERIENS / SULFAMIDES HYPOGLICEMIANTS
→ **RISQUE HYPOGLYCEMIE**
 - Compétition possible entre P.A. et constituants organisme : SULFAMIDES / BILIRUBINE
→ **RISQUE ICTERE** (nouveau-né)

II. Distribution tissulaire

- En dehors compartiment sanguin, différents tissus peuvent recevoir les P.A. : **distribution tissulaire** :
 - Processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes ;
 - Immédiatement après injection IV ou après résorption si voie *per os* ;
 - Totalité médicament administrée pas systématiquement disponible ;
 - Quantité distribuée dépend F :
 - Effet premier passage hépatique ;
 - Coefficient de résorption.

II. Distribution tissulaire

1. Facteurs influençant

- **Fixation protéique**
 - Liaison aux protéines plasmatiques
 - Liaison aux protéines tissulaires
- **Caractéristiques physicochimiques du composé**
 - pKa – pH (état ionisation) ;
 - Coefficient de partage ;

II. Distribution tissulaire

1. Facteurs influençant

- **Irrigation des organes**
 - **Organes bien perfusés**
 - Foie – reins
 - Cœur – poumons – cerveau
 - **Organes ou tissus peu perfusés**
 - Peau
 - Muscles squelettiques - graisses

II. Distribution tissulaire

1. Facteurs influençant

- **Affinité particulière des organes**
 - Différence quantité fixée d'un tissu à l'autre
 - **Tropisme vers site d'action**
 - Digoxine
 - AINS
 - **Activité métabolique et excrétrice**
 - Foie
 - Rein
 - **Réactions chimiques entre médicaments et constituants de l'organisme**

II. Distribution tissulaire

2. Réversibilité

- Fixation médicament au niveau tissus et organes est généralement réversible ;
- Liaisons de nature covalente existent :
 - **Irréversibles** ;
 - Médicaments ou métabolites ;
 - Phénomènes de **toxicité**.

II. Distribution tissulaire

3. Caractéristiques bonne diffusion tissulaire

- Faible liaison avec protéines plasmatiques ;
- Forte affinité pour les tissus ;
- Fraction non ionisée importante ;
- Liposolubilité suffisante ;
- Bonne irrigation des organes.

II. Distribution tissulaire

4. Distribution dans les compartiments tissulaires particuliers

- Certains tissus et organes plus isolés que d'autres dans organisme (protection)
- Rend accès médicaments plus difficile :
 - SNC → Barrière hématoencéphalique (BHE)
 - LCR → Barrière hémoliquidienne
 - Foetus → Barrière placentaire

II. Distribution tissulaire

4. Passage de barrières biologiques spécifiques

Barrière hématoencéphalique

- Entre sang et parenchyme cérébral
- 2 couches cellulaires
 - Cellules endothéliales
 - Membrane basale
- Traversée sélective
- Outre propriété molécule :
 - Taille
 - Lipophilie

II. Distribution tissulaire

4. Passage de barrières biologiques spécifiques

Barrière hématoencéphalique

- Existe facteurs influençant pénétration BHE :
 - Âge :
 - Nouveau-né
 - Personne âgée
 - Pathologies :
 - Méningites
- Permet distinction
 - Médicaments à action périphérique (dopamine)
 - Médicaments à action centrale (morphiniques)

II. Distribution tissulaire

4. Passage de barrières biologiques spécifiques

Barrière placentaire

- Globalement même comportement que BHE
- Mais capillaires plus perméables
- Épaisseur : 25μ - 2μ (début et fin grossesse)
- Substances très lipophiles (analgésiques, anesthésiques gnrx...) traversent facilement
- Mécanismes de passage
 - Diffusion passive
 - Transport actif – Diffusion facilitée (ions, a.a., glucose...)

II. Distribution tissulaire

4. Passage de barrières biologiques spécifiques

Barrière placentaire

- **Barrière métabolique**
 - Monoaminoxydase ;
 - Cholinestérases ;
 - Enzymes de conjugaison.
 - Protègent fœtus substances qu'il ne peut dégrader.
- **Attention grossesse**
 - Médicaments tératogènes
 - Médicaments fœtotoxiques

III. Paramètre PK de quantification

Volume de distribution (Vd)

- Quantifier la répartition d'un médicament au niveau tissulaire
- **Volume fictif (virtuel ou « apparent »)** dans lequel se distribue une quantité (M) de mdct pour être en équilibre avec la concentration plasmique (Cp)
- **$Vd = M/Cp$**

III. Paramètre PK de quantification

Volume de distribution (Vd)

- $V_d \uparrow$
- P.A. **grande affinité** pour un tissu donné
- **Distribution rapide et intense**
- Vd exprime intensité distribution d'un P.A. dans l'organisme

III. Paramètre PK de quantification

Volume de distribution (Vd)

Exemple

- Patient 70 kg ; Digoxine 500 μg
- [digoxine]plasma = 0,7 ng/ml
- $Vd = M/Cp$
- $Vd = 500\ 000/0,7 = 714\ 285\ \text{ml} = \mathbf{714\ L}$
- $Vd(\text{digoxine}) = 714/70 = 10\ \text{L/Kg}$
- **$Vd > 1\ \text{L/Kg}$** = capacité stockage ou forte liaison P.A. dans un compartiment organisme

QUELQUES EXEMPLES

Vd (L/Kg)	Compartiment Distribution	Exemples
0,05	Plasma	PM ↑ - Héparine - Insuline Forte fixation protéines plasmatiques : - Warfarine - Aspirine
+/- 0,20	Eau extracellulaire	Théophylline
+/- 0,55	Eau totale	Paracétamol
>2 - >10	Stocke ou lie spécifiquement dans certains tissus	Morphine

Conclusion

- La distribution est un phénomène indispensable à l'action des médicaments. Elle peut être associée à une variabilité avec des conséquences dans la prise en charge médicamenteuses.
- Elle sera suivie de l'étape de métabolisation.