

Pharmacocinétique (Distribution)

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Cette répartition vers les sites d'action du médicament est effectuée via le sang. On distingue deux étapes :

- Vasculaire (transport sanguin)
- Tissulaire (diffusion tissulaire)

Ce phénomène est régi par plusieurs facteurs :

- ✓ Débit sanguin.
- ✓ Affinité tissulaire.
- ✓ Fixation aux protéines plasmatiques.
- ✓ Phénomène de redistribution éventuelle.

Remarque :

Le médicament n'est pas distribué de façon sélective, d'où l'apparition de certains effets non souhaités ou indésirables.

1-Distribution plasmatique :

La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques est réversible. Elle entraîne une inactivation temporaire du médicament (rétention dans le compartiment sanguin). Seule la forme libre est diffusible et donc active.

L'inactivation de la forme libre (qui ne peut pas diffuser et atteindre son site d'action) n'est que temporaire. Il existe un équilibre entre les deux formes (libre et liée). La forme libre qui diffuse vers les tissus ou qui sera éliminée entraîne à son tour une libération de la forme liée et son passage à la forme libre.

1-1-Fixation aux protéines plasmatiques :

Une fois la circulation sanguine atteinte au niveau de l'espace vasculaire les médicaments se fixent aux protéines plasmatiques et sur les éléments figurés du sang. Les protéines plasmatiques jouent un rôle très important dans la distribution des médicaments. La fixation du médicament sur les protéines plasmatiques conduit à la formation d'un complexe [Protéine-Médicament]

Les protéines plasmatiques sont :

- ✓ Albumine : fixe principalement les médicaments acides faibles. L'albumine est la plus importante sur le plan quantitatif (représente 50 à 68 % des protéines du plasma), et fixe un très grand nombre de médicaments, de façon non spécifique.
- ✓ Alpha-1 glycoprotéine (AAG) : fixe les médicaments basiques faibles.
- ✓ Lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) : fixent les médicaments basiques faibles.
- ✓ Les globulines (α , β , γ)

Deux phénomènes sont capables de modifier la fraction libre du médicament et influencer ainsi sa distribution :

- ✓ Taux des protéines plasmatiques.
 - ✓ Présence d'éléments compétitifs.

1-1-a-Caractéristiques :

La fixation des médicaments [M] sur les protéines plasmatiques [P] est un phénomène réversible. Le médicament peut se lier à sa protéine par l'intermédiaire de liaisons de type covalentes, ioniques, hydrogènes, hydrophobes ou de Van der Waals. Cette fixation a pour caractéristiques :

- ✚ Affinité : Exprimée par la Constante d'affinité ou d'association **Ka**. Plus Ka est élevé plus la liaison est stable.
- ✚ Nombre de site de fixation
- ✚ Spécificité
- ✚ 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	- Dicoumarol (99%) - Warfarine (99%) - Rifampicine (89%)
Compris entre 45-75%	Les médicaments moyennement fixés	- Phénobarbital (50%) - Pénicilline G (52%) - Quinidine (75%)
Inférieur à 45%	Les médicaments faiblement fixés	- Isoniazide (0%) - Paracétamol (4%) - Morphine (35%)

1-1-b-Paramètres affectant la liaison protéine-médicament :

Les paramètres pouvant affectés la liaison protéine-médicament sont :

- *PH sanguin* : la majeure partie des médicaments sont des acides faibles ou des bases faibles. Ces médicaments seront donc ionisés au PH physiologique. Toute variation du PH sanguin entraîne une variation du déplacement du médicament entre les milieux intra et extracellulaire.
- *Débit sanguin* : l'irrigation des tissus est un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments.
- *Modification des concentrations des protéines plasmatiques* : de nombreux facteurs peuvent influencés la concentration en protéines plasmatiques. Ces facteurs peuvent être physiologiques tels que : âge (modification structurale de l'albumine chez le nouveau-né, hypoalbuminémie chez les sujets âgés) ou pathologiques tels que : insuffisance hépatique et hypo albuminémie, hyperthyroïdie et augmentation des lipoprotéines.
- *Nature du médicament* : La fixation protéique dépend de la liposolubilité (plus un médicament est liposoluble et plus il est fixé) et des caractéristiques acido-basiques des médicaments. Selon les caractéristiques acido-basiques on parle de médicament acide, basique ou amphotère (tableau 1).
 - ✓ **Fixation des médicaments acides faibles** : L'albumine est presque la seule protéine porteuse. L'affinité est élevée, le nombre de sites est faible. Il existe un risque d'interactions et de saturation
 - ✓ **Fixation des médicaments bases faibles** : se fixent essentiellement la α_1 -glycoprotéine. Par comparaison avec 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.
 - ✓ **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.

	Type 1	Type 2
Nature du médicament	Acide faible	Base faible / substance non ionisable
Protéine fixatrice	Albumine	Albumine AAG
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Petit	Grand
Possibilité de saturation	Oui	Non
Possibilité d'interaction	Possible	Improbable

Tableau 1 : Fixation aux protéines plasmatiques des médicaments acides faibles et base faible

- *Interactions médicamenteuses* : L'interaction se produit lors de l'administration simultanée de deux médicaments. Ces derniers entrent en compétition pour le même site de fixation sur l'albumine plasmatique. Le risque d'interaction dépend également du volume de distribution. Pour un médicament à forte fixation aux protéines plasmatiques le risque sera élevé car la fraction du médicament libéré (non fixé) sera capable de diffuser à son tour et exercera en conséquence un effet pharmacologique. Le risque d'interaction entre des médicaments est d'autant plus élevé que :
 - Le pourcentage de fixation > 90 % ;
 - Le volume de distribution faible : plus il est faible, plus le risque augmente
 - L'index thérapeutique étroit
 - L'affinité des tissus d'action est grande par rapport à ceux d'élimination

Remarque :

Les leucocytes n'interviennent pas dans le transport des médicaments au contraire des hématies

Éléments figures	Sites de fixation	Médicaments	Conséquences
Hématie	- Membrane cellulaire - Constituants intracellulaires : ▪ Hémoglobine ▪ Anhydrase carbonique	- Pentazocine - Promazine - Salicylate - Phénytoïne	Comportement pharmacocinétique particulier

2-Distribution tissulaire :

Elle nécessite le franchissement d'une ou de plusieurs membranes. L'intensité du passage dépend de :

- ✓ La liposolubilité et l'ionisation du PA.
- ✓ Le débit de perfusion : permet de distinguer 4 compartiments :
 - Groupe 1 : tissus très irrigués : cœur, cerveau, foie, rate, poumons et glandes endocrines.
 - Groupe 2 : tissus moyennement irrigués : muscle strié, peau.
 - Groupe 3 : tissus peu irrigués : moelle osseuse, tissu adipeux.
 - Groupe 4 : tous les autres tissus en particulier : tube digestif, os, tendons, ligaments, cartilages, dents, phanères...

Ainsi pour une molécule donnée, certains tissus en recevront plus que d'autres et les concentrations médicamenteuses observées sont parallèles à l'irrigation tissulaire.

3-Distribution particulière :

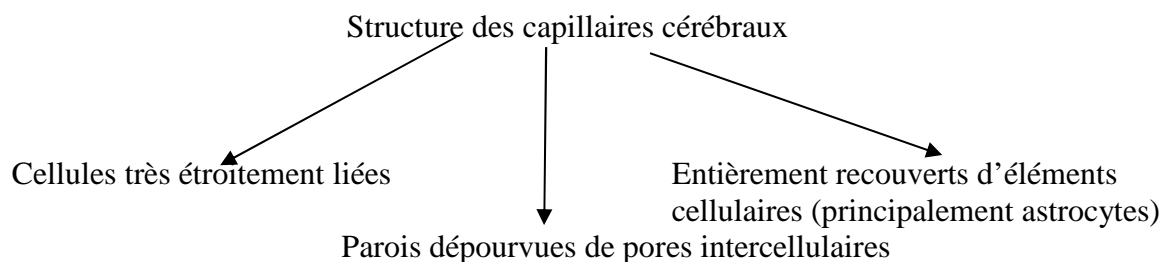
3-1-Barrière fœto-placentaire :

Le placenta est une membrane perméable et non sélective. Cette barrière devient de plus en plus perméable à la fin de la grossesse.

3-2-Barrière hémato-encéphalique :

La distribution des médicaments au niveau du système nerveux central est hétérogène en raison de la structure très particulière des capillaires cérébraux.

- dénomination utilisée pour désigner une structure +/- particulière protégeant le SNC et le LCR de la pénétration des médicaments.
- Ce n'est pas une véritable barrière.
- Réalité plus complexes en rapport avec des particularités anatomiques et physiologiques (structure des capillaires cérébraux).
- Il existe 3 types de diffusion :
 - ✓ Entre le sang et les cellules cérébrales.
 - ✓ Entre le sang et le LCR.
 - ✓ Entre les cellules cérébrales et le LCR.



3-3-Distribution et obésité :

Chez le sujet obèse le médicament est stocké au niveau du tissu adipeux. Le PA peut ainsi être redistribuer et entrainer un surdosage. D'où la nécessité d'établir une posologie en fonction du poids réel. Il existe aussi une posologie en fonction de la surface.

- le tissu adipeux peut fixer en quantité importante les substances lipophiles.
- chez les obèses cette possibilité est très élevée.
- Résultat : même si la concentration du Med est relativement faible, la quantité totale retenue est très importante.
- la libération du Med stocké est faible et incomplète (mauvaise irrigation)
- En cas de traitement rapide de l'obésité (perte brusque du poids): libération (décharge plasmatique) du Med entrainant des effets le plus souvent indésirables.

4-Phénomène de redistribution :

Certains médicaments hautement lipophiles comme le thiopental (anesthésique général) ont une action pharmacologique très courte (de 15 à 20 minutes) malgré une élimination très lente (10 et 15% de la concentration maximale après une heure de temps). Ce phénomène est expliqué par la vitesse de redistribution (rapide) de cette substance vers le milieu plasmatique pour maintenir l'équilibre entre les différents compartiments.

Le thiopental pénètre rapidement dans le cerveau après une seule injection IV et a un effet anesthésique important et rapide. L'effet se termine en quelques minutes dès lors que le médicament est redistribué vers des tissus adipeux plus lentement perfusés. Le thiopental est alors libéré lentement de ses sites de stockage adipeux, maintenant des taux plasmatiques associés à un faible effet anesthésique.

5-Facteurs modifiant la diffusion tissulaire :

La distribution est régie par divers facteurs :

- ✓ propriétés physico-chimiques du PA
- ✓ fixation aux protéines plasmatiques (affinité) et leur taux
- ✓ Débit sanguin tissulaire
- ✓ affinités tissulaires
- ✓ éventuels phénomène de redistribution
- ✓ rapport masse maigre/tissu adipeux.

6-Volume apparent de distribution :

Le volume de distribution (V_d) 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 (C_m).