

# Distribution des médicaments

R1.1.151017

## Plan

1. Définitions
2. Etapes de la distribution
  - 2.1. Etape plasmatique
  - 2.2. Etape tissulaire
3. Mécanismes de la distribution
4. Facteurs influençant la distribution
5. Volume apparent de distribution
6. Cas particuliers de la distribution
  - 6.1. Barrière hémato-encéphalique
  - 6.2. Passage transplacentaire
  - 6.3. Passage dans le lait maternel
7. Notion de tissus réservoirs

## 1. Définitions

- La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes à partir de son site d'absorption

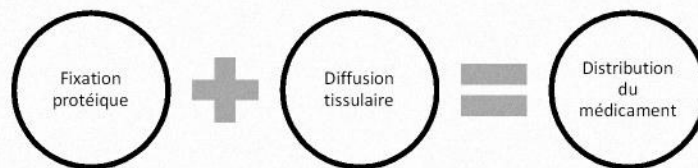


Figure 1 Composantes de la distribution

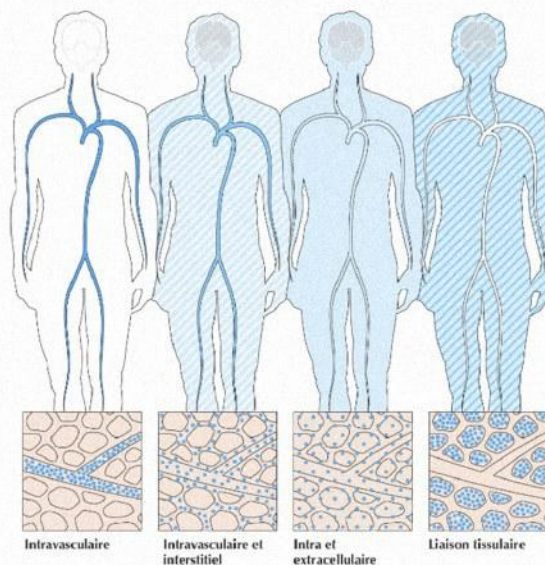


Figure 2 Vue d'ensemble de la distribution

## Distribution des médicaments

R1.1.151017

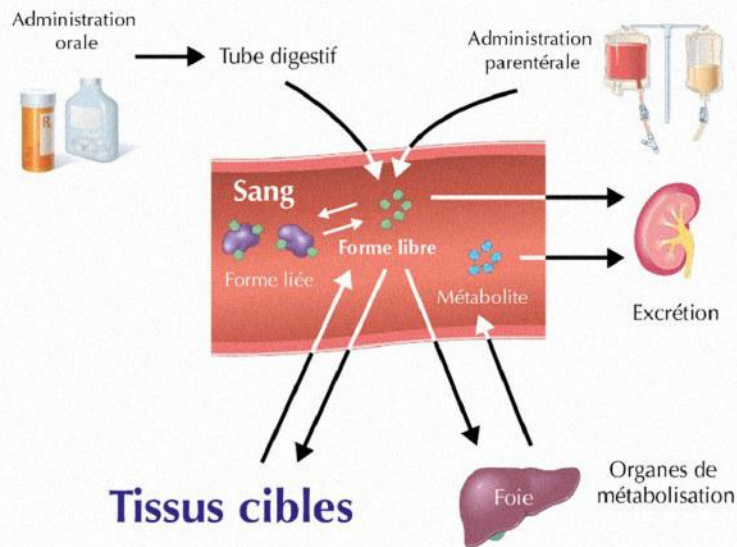


Figure 3 Déroulement de la distribution

### 2. Etapes de la distribution

#### 2.1. Phase plasmatique

- Le médicament dans la circulation peut exister sous deux formes
- Forme libre en solution dans le plasma
- Forme liée aux protéines plasmatiques (accessoirement liée aux éléments figurés)
- Tous les médicaments ne sont pas systématiquement liés

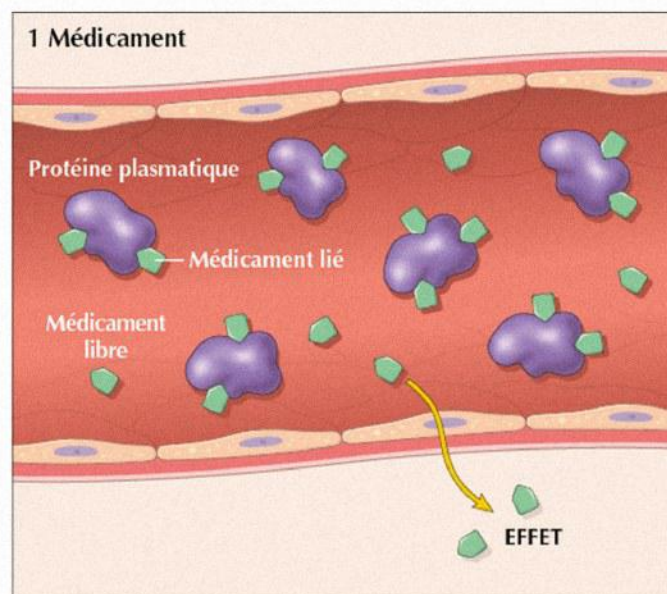


Figure 4 Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques



## Distribution des médicaments

R1.1.151017

Tableau 1 Comparaison des formes libre et liée

Forme libre	Forme liée
Non saturable	Saturable
Diffusible	Inerte
Active	Inactive
Forme de biotransformation	Forme de transport
Forme d'excrétion	Forme de stockage

Tableau 2 Principales protéines liant les médicaments

Protéine	Caractéristiques
Albumine	Nombreux sites de fixation. Médicaments acides faibles +++
$\alpha$ 1-glycoprotéine acide Globulines	Médicaments bases faibles. $\alpha$ -globulines : fixent différents médicaments.
Lipoprotéines	Médicaments à fortes concentrations et /ou lipophiles

### 2.1.1. Taux de liaison aux protéines plasmatiques

- Le taux (ou pourcentage) de liaison des médicaments aux protéines plasmatiques permet de caractériser les médicaments :

$$\text{Pourcentage de liaison} = \frac{\text{Quantité liée}}{\text{Total plasmatique}}$$

- Il existe :
  - Des médicaments fortement liés
  - Des médicaments faiblement liés
- La liaison commune peut entraîner des interactions

## Distribution des médicaments

R1.1.151017

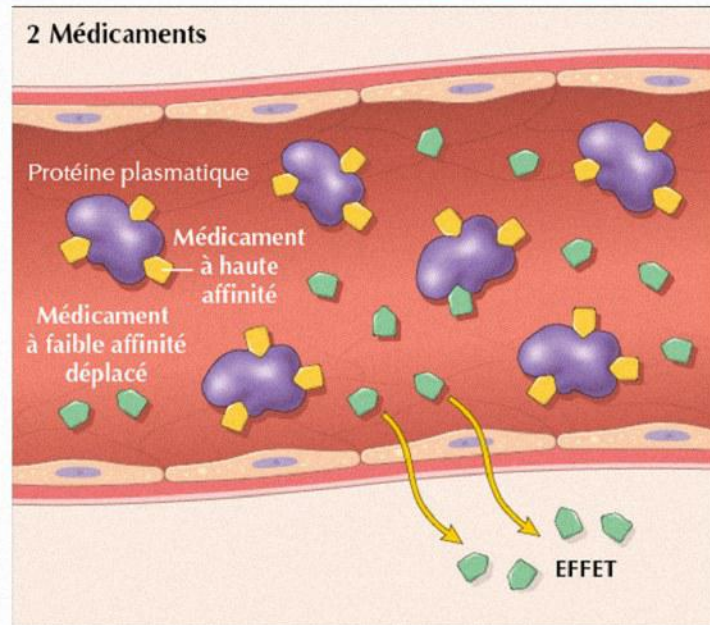


Figure 5 Compétition de deux médicaments pour le même transporteur plasmatique

### 2.1.2. Facteurs influençant la liaison des médicaments :

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

### 2.2. Phase tissulaire

- La phase tissulaire de la distribution correspond au passage des médicaments vers les compartiments extra-plasmatiques
- Elle met en jeu des mécanismes similaires à ceux de l'absorption et de la distribution plasmatique

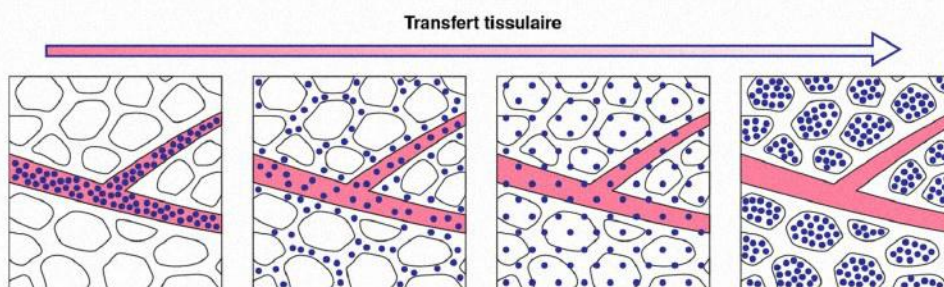


Figure 6 Transfert du médicament vers les tissus



## Distribution des médicaments

R1.1.151017

### 2.2.1. Mécanismes de distribution tissulaire

- L'entrée du médicament dans la cellule peut se faire par :
  - Diffusion passive
  - Transport actif
  - Transport vésiculaire
  - Endocytose médiée par récepteur
- Les protéines tissulaires se comportent comme les protéines plasmatiques pour ce qui est de la fixation du médicament
- La fixation tissulaire est également réversible sauf cas particuliers

### 2.2.2. Sites de fixation tissulaire

- Site d'action
- Enzymes/protéines cytoplasmiques
- Phospholipides membranaires
- Protéines des organelles
- Sites de stockage

## 3. Volume apparent de distribution

### 3.1. Définition :

Rapport entre la quantité de médicament présente dans l'organisme et sa concentration plasmatique à l'équilibre

$$V_D = \frac{Dose}{[C]_{Plasmatique}}$$

- Le VD dépend des propriétés physicochimiques des molécules
- C'est un volume virtuel

## Distribution des médicaments

R1.1.151017

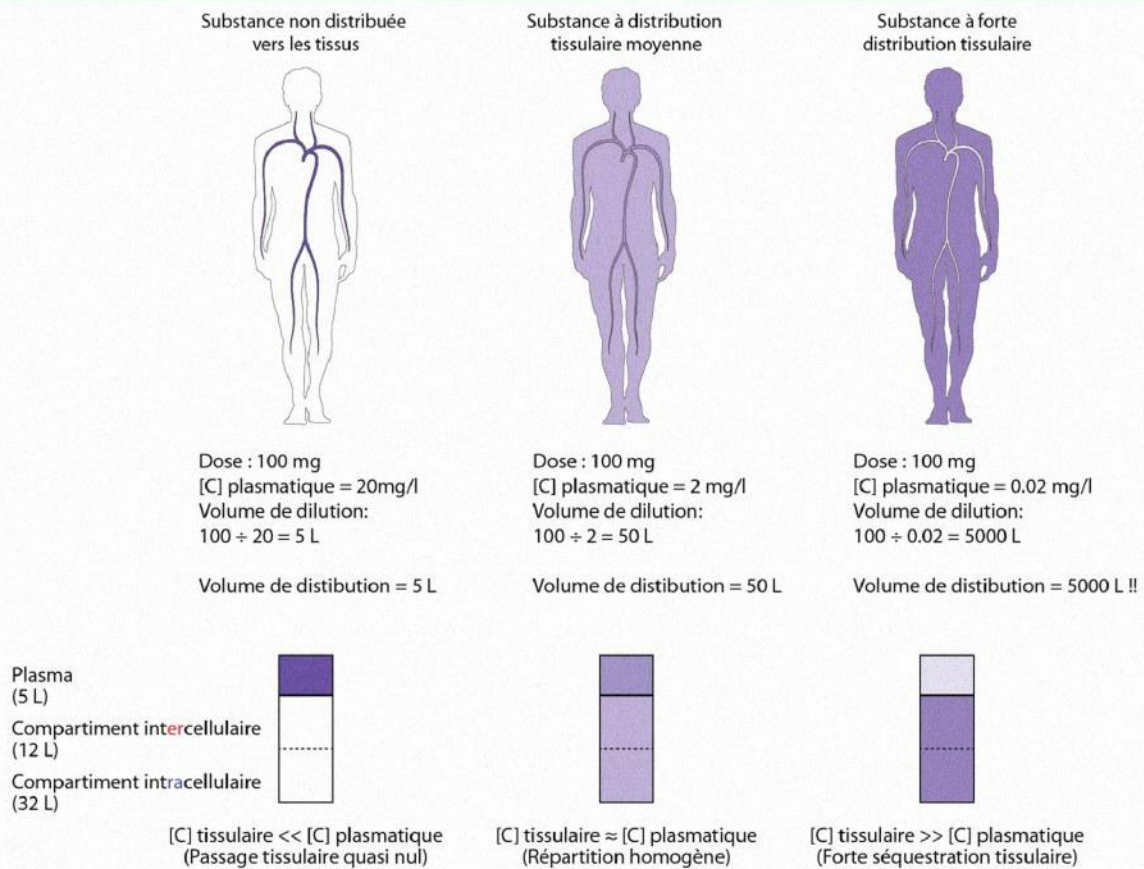


Figure 7 Illustrations de différents volumes de distribution

### 3.2. Utilité :

- La mesure du VD permet d'apprécier la capacité des tissus à « Extraire » le médicament à partir du plasma
- Il est directement proportionnel à la distribution tissulaire
- Calcul de la dose de charge

## 4. Facteurs influençant la distribution des médicaments :

### 4.1. Liés au médicament :

- Poids moléculaire
- Caractéristiques physicochimiques (lipophilie)
- Fraction libre plasmatique

### 4.2. Liés au sujet

- Débits sanguins locaux
- Perméabilité endothéliale vasculaire
- Répartition des volumes liquidiens
- Changements dans la masse protéique circulante
- Interactions médicamenteuses



## Distribution des médicaments

R1.1.151017

Tableau 3 Quelques tissus en fonction de leur vascularisation

Tissus richement vascularisés	Tissus moins vascularisés
Foie	Muscles
Reins	Peau
Cerveau	La plupart des viscères
Poumons	Tissus adipeux (-)

### 5. Cas particuliers de la distribution

#### 5.1. Passage dans le SNC

- Se fait par passage de la barrière hémato-encéphalique :
- Deux voies :
  - Sang  $\Leftrightarrow$  Tissus nerveux
  - L.C.R.  $\Leftrightarrow$  Tissus nerveux
- Conditionné par l'état d'ionisation/ liposolubilité
- Augmenté par les lésions

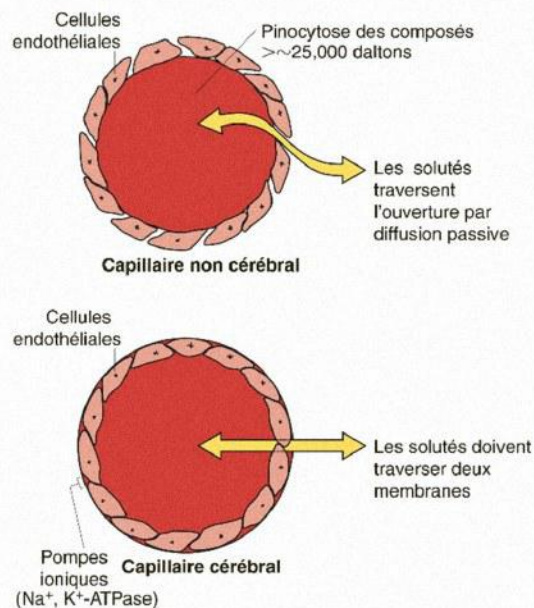


Figure 8 Barrière hémato-encéphalique

#### 5.2. Passage transplacentaire :

- Lipophiles, non ionisés : transport passif
- Acides aminés et électrolytes : transport actif
- La surface du placenta  $\nearrow$  au fur et à mesure, le débit  $\nearrow$ , les échanges  $\nearrow$
- Risque tératogène

## Distribution des médicaments

R1.1.151017

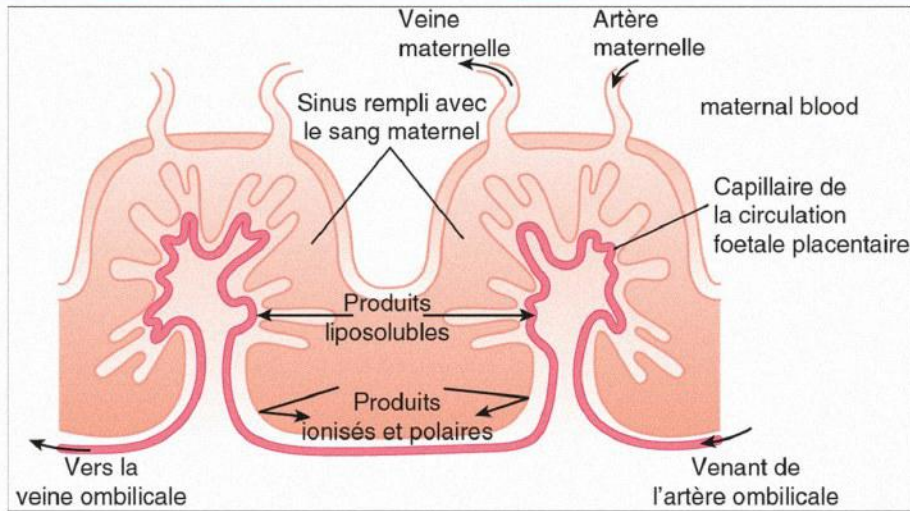


Figure 9 Echanges transplacentaires

### 5.3. Passage dans le lait maternel

- Diffusion passive surtout des bases faibles (pH du lait [6.6-7.2])

## 6. Notion de tissus réservoirs

- Il s'agit de lieux de stockage temporaire du médicament
- L'épuisement du médicament à partir de ces sites dépend de plusieurs facteurs :
  - Affinité du médicament
  - Degré d'irrigation
  - Taux de renouvellement

### 6.1. Réservoirs sanguins :

- Protéines et éléments figurés

### 6.2. Réservoirs cellulaires :

- Protéines / phospholipides
- Tissus adipeux
- Tissus osseux
- Espace intercellulaire
- Tissus épithélial