

La Distribution des Médicaments

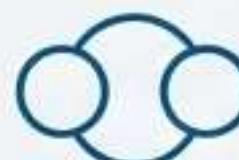
Le Voyage au Cœur de l'Organisme

Module de Pharmacologie
3^{ème} année Médecine Dentaire
Dr. SEBHI F
Université des sciences de la santé, Faculté de Médecine Dentaire
Année universitaire 2025/2026

Notre Itinéraire : Les Étapes du Voyage



Le Contexte : La Place de la Distribution dans la Pharmacocinétique (ADME)



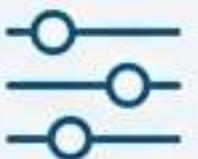
La Définition : Les Deux Phases du Processus



Phase Plasmatique : Le Transport sur l'Autoroute Sanguine



Phase Tissulaire : L'Arrivée à Destination



Les Facteurs d'Influence : Les Variables du Parcours

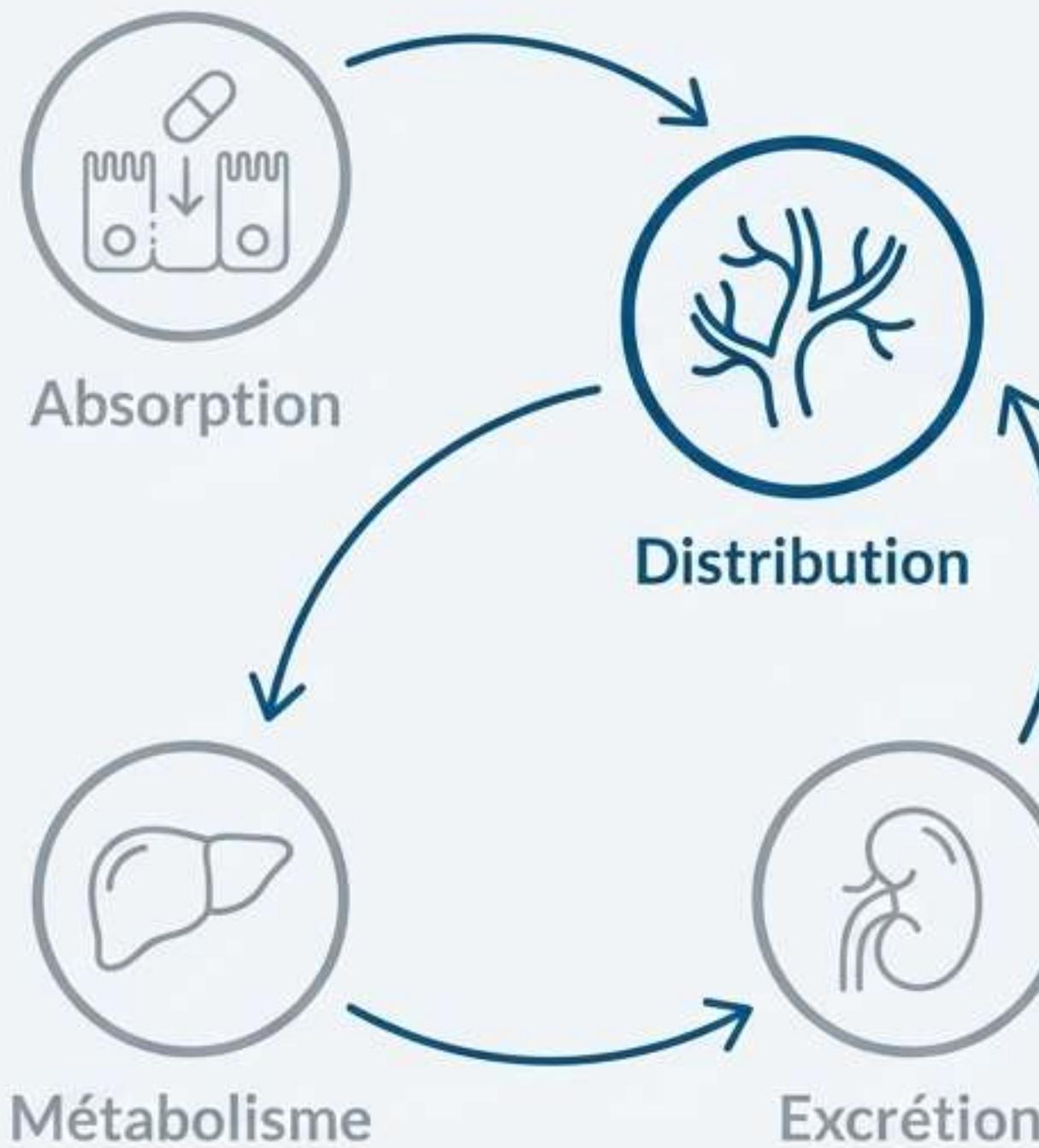


Le Volume de Distribution (Vd) : Mesurer l'Étendue du Voyage

Légende d'étude :

Jaune : Information issue d'un précédent examen.
Vert : Information à forte probabilité pour un futur examen.

L'ADME : Le Cycle de Vie d'un Médicament



Le parcours d'un médicament dans l'organisme suit 4 phases clés, connues sous l'acronyme ADME :

- (A) **Absorption** : Le point d'entrée après administration.
- (D) **Distribution** : La répartition dans tout le corps via la circulation générale.
- (M) **Métabolisme** : La transformation chimique.
- (E) **Excrétion** : L'élimination finale.

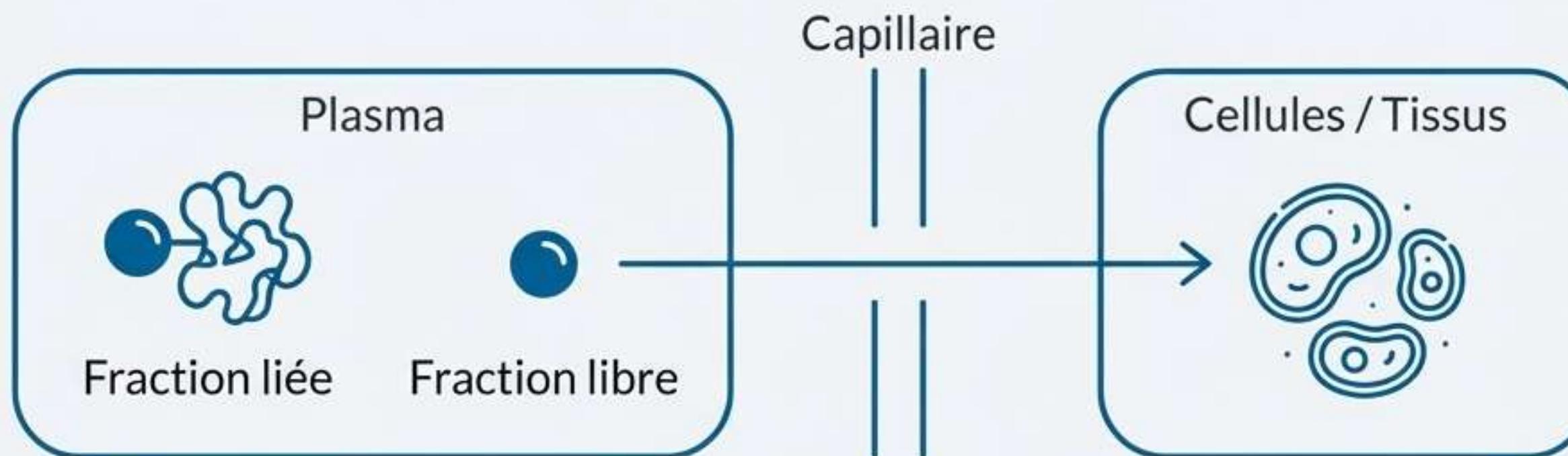
Ce cours se concentre sur la deuxième étape fondamentale : la **Distribution**.

Qu'est-ce que la Distribution ?

Définition : Le processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes à partir de la circulation générale.

Ce processus se déroule en deux étapes successives :

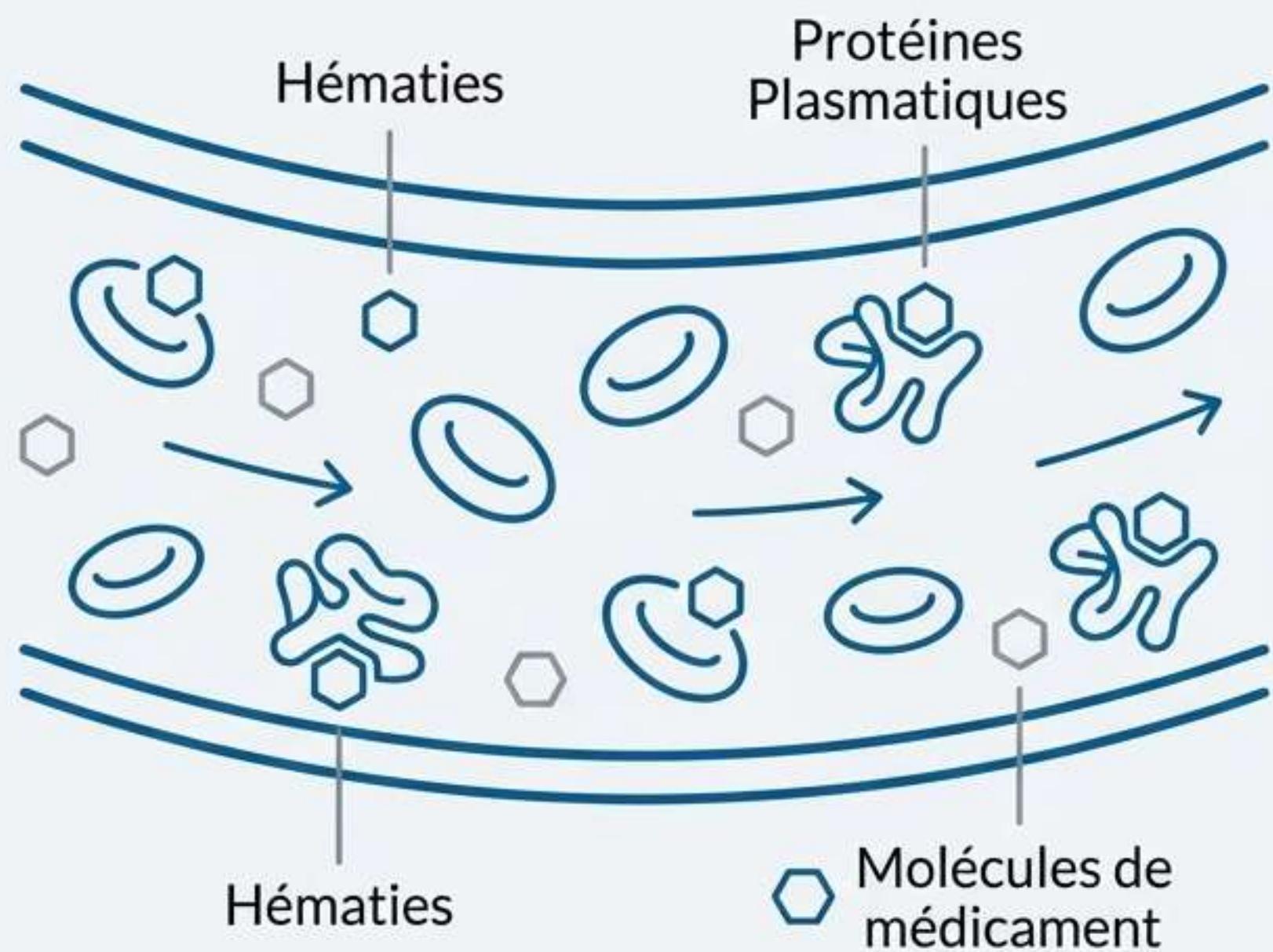
- **1. Phase Plasmatique :** Le transport du médicament dans le sang.
- **2. Phase Tissulaire :** La diffusion du médicament du sang vers les tissus.



Phase 1 : Le Transport sur l'Autoroute Sanguine

Une fois dans la circulation générale, le médicament se lie à deux principaux constituants sanguins pour être transporté :

- 1. Les éléments figurés du sang :**
Principalement les hématies (globules rouges).
- 2. Les protéines plasmatiques :** Le mode de transport le plus important et le plus complexe.



Les Deux Formes du Médicament dans le Sang

1. Fixation sur les Hématies

- Le médicament se lie à la membrane ou aux constituants internes des globules rouges.
- Concerne particulièrement les médicaments lipophiles (Q8) (ex: Salicylates).

2. Fixation aux Protéines Plasmatiques (PP)

- Le mécanisme de transport majeur.
- Cette liaison est un équilibre dynamique régi par la loi d'action de masse, créant deux fractions du médicament :

Forme Liée (Médicament-Protéine)	Forme Libre (Médicament seul)
Forme de transport et de réserve (stockage) (Q1,Q5,Q7). Inactive et non-diffusible.	Forme active pharmacologiquement, diffusable vers les tissus et éliminable.



Qui sont les Transporteurs Plasmatiques ?

La fixation dépend de la nature acido-basique du médicament. Les principaux transporteurs sont :



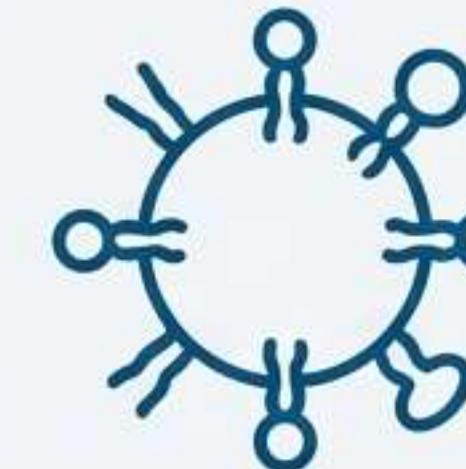
Albumine : Le transporteur principal. Fixe préférentiellement les médicaments **acides faibles** (ex: AINS, pénicillines, AVK).



α 1-glycoprotéine acide (AAG) : Fixe les médicaments **bases faibles** (ex: benzodiazépines, anesthésiques locaux comme la lidocaïne).



Globulines : Transportent certaines substances spécifiques comme les corticoïdes.



Lipoprotéines : Fixent les médicaments très lipophiles (ex: antidépresseurs tricycliques).

Les Caractéristiques de la Liaison Protéique

Trois paramètres clés définissent la liaison d'un médicament aux **protéines** :



1. L'Affinité :

La force de la liaison, exprimée par la constante K_a . Plus K_a est élevée, plus la liaison est stable.



2. La Capacité (Nombre de sites) :

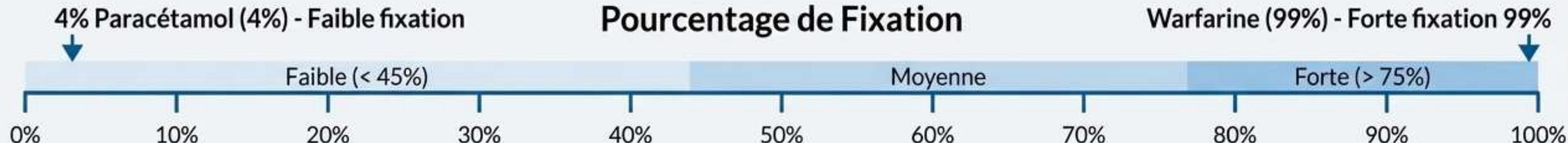
Haute affinité → Souvent peu de sites → **Saturation possible**.

Faible affinité → Souvent nombreux sites → Saturation peu probable.



3. Le Pourcentage de Fixation :

La proportion du médicament qui est liée.



Qu'est-ce qui peut modifier la liaison aux protéines ?

La fixation protéique n'est pas constante. Elle peut varier en fonction de :

Facteurs liés au patient



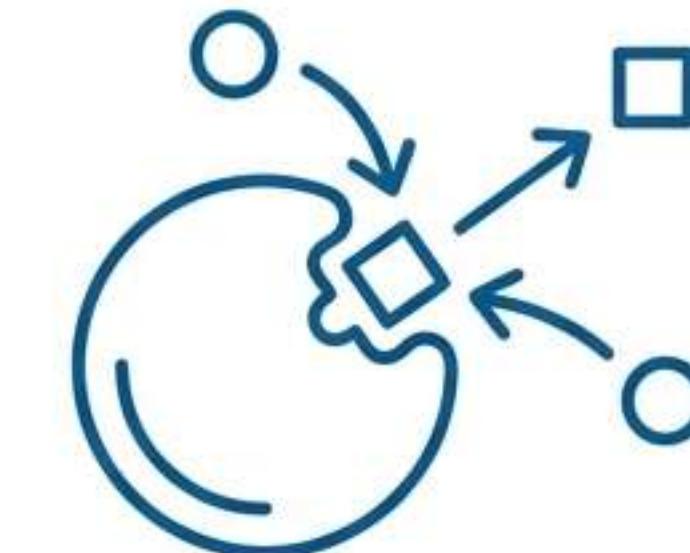
- **États physiologiques** : Grossesse, âge (nouveau-né, personne âgée) modifient les taux de protéines.
- **États pathologiques** : L'insuffisance Hépatique/Rénale cause une hypoalbuminémie (\downarrow albumine). L'inflammation et l'obésité augmentent l'AAG ($\uparrow \alpha_1$ -glycoprotéine acide).

Facteurs liés au médicament



Propriétés physico-chimiques (caractère acide/base, liposolubilité).

Interactions médicamenteuses

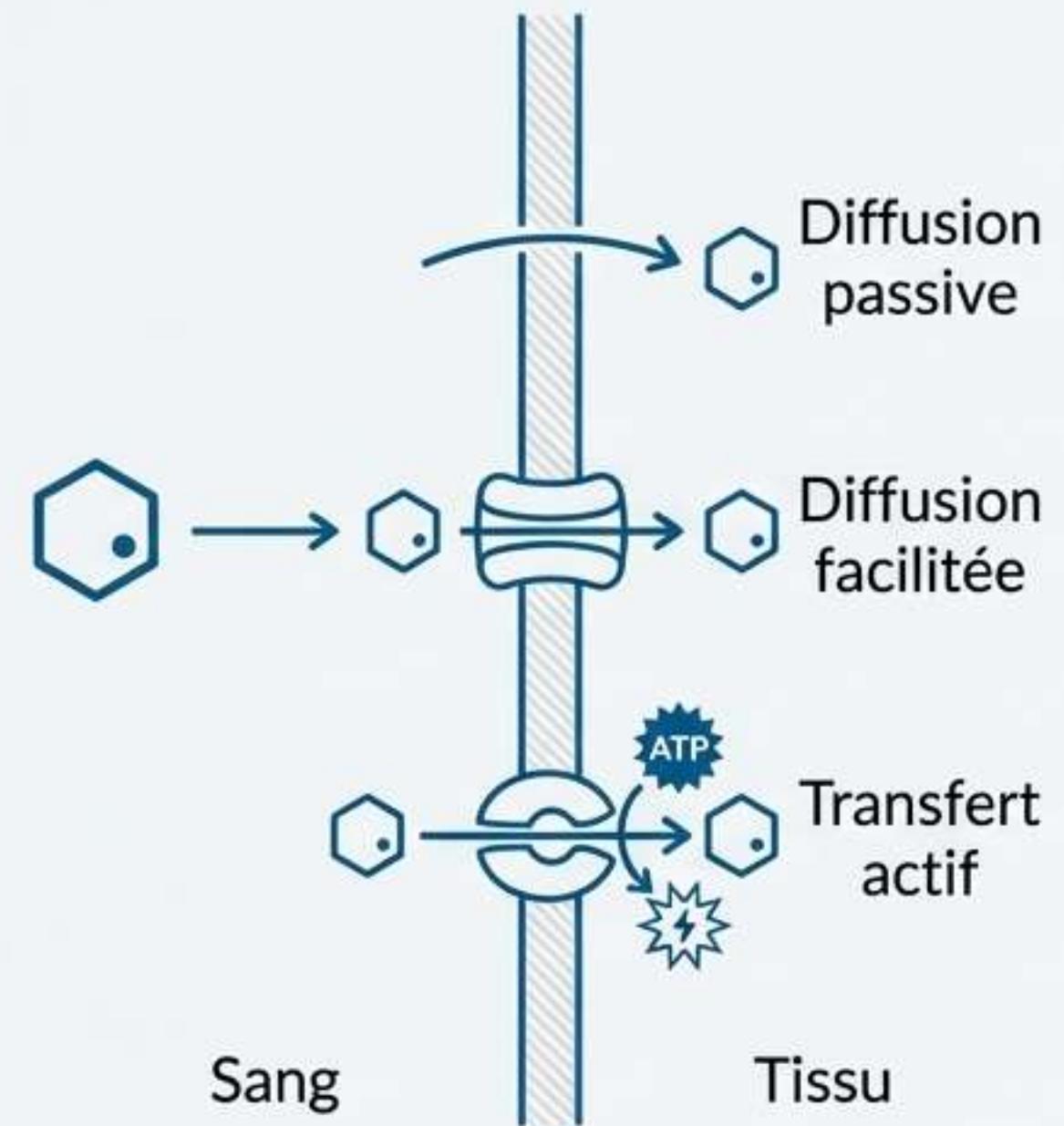


Compétition : Deux médicaments à forte affinité pour le même site entrent en compétition. Le médicament déplacé voit sa fraction libre augmenter, ce qui peut entraîner une toxicité.

Phase 2 : L'Arrivée à Destination (Diffusion Tissulaire)

La diffusion tissulaire est le passage de la **forme libre** du médicament depuis les capillaires sanguins vers les tissus et les organes pour y exercer son effet.

- Pour franchir les membranes, le médicament utilise plusieurs mécanismes de transfert :
- **Transferts passifs :**
 - Diffusion passive (le plus courant)
 - Filtration
 - Diffusion facilitée : Nécessite une protéine de transport, mais pas de consommation d'énergie.
(Q6)
- **Transfert actif :**
 - Nécessite une protéine de transport et de l'énergie.



Les Clés d'Accès aux Tissus

La capacité d'un médicament à diffuser dans les tissus dépend de quatre facteurs majeurs :

- La fixation aux protéines plasmatiques : Seule la forme libre peut diffuser.
- Les caractéristiques physico-chimiques : Une bonne liposolubilité et la forme non-ionisée sont essentielles pour traverser les membranes lipidiques. (Q4)
- L'irrigation sanguine (débit sanguin) : La distribution est plus rapide et importante dans les organes très vascularisés. (Q2, Q3, Q4)
- L'affinité tissulaire spécifique : Certains médicaments ont un tropisme pour certains tissus (ex: les AINS pour les sites d'inflammation).

Vascularisation	Organes
Très Élevée	Cœur, Poumons, Foie, Reins, Cerveau
Moyenne	Peau, Muscles
Faible	Tissu Adipeux, Moelle
Très Faible	Os, Dents, Tendons

Zones Protégées et Sites de Stockage

Les Sanctuaires

Certains organes sont protégés par des barrières qui limitent l'accès des médicaments.



Barrière Hémato-Encéphalique (BHE) : Très sélective. Perméable principalement aux substances très liposolubles et de faible poids moléculaire.



Barrière Placentaire : Moins sélective que la BHE, elle permet le passage de nombreuses molécules (surtout lipophiles), exposant le fœtus.

Les Entrepôts

Certains tissus peuvent accumuler et stocker des médicaments.



Tissu adipeux : Stocke les médicaments très lipophiles, créant un réservoir.



Tissu osseux et dents : Accumulation de certaines substances comme les tétracyclines, qui forment des complexes (chélates) avec le Ca²⁺.

Le Volume de Distribution (Vd) : Mesurer l'Étendue du Voyage

Définition :

Le Vd est un volume **théorique (fictif ou apparent)** dans lequel le médicament devrait se distribuer pour atteindre une concentration uniforme, égale à celle mesurée dans le plasma.

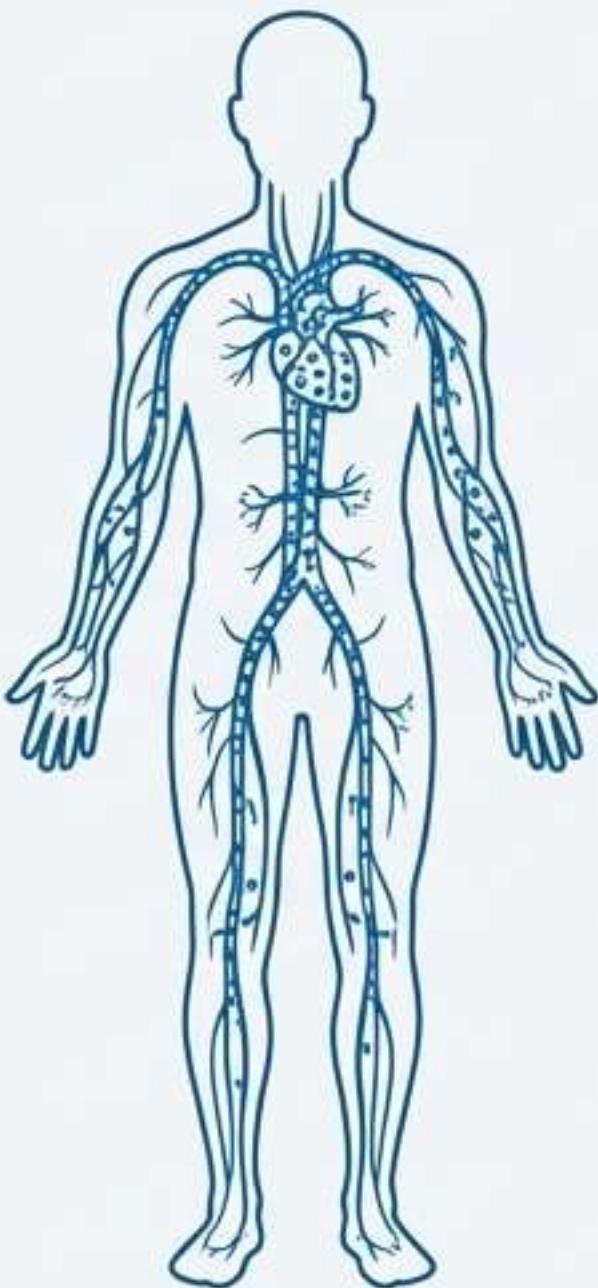
Formule :

$$Vd = \frac{\text{Quantité de médicament dans le corps (Q)}}{\text{Concentration plasmatique (Cp)}}$$

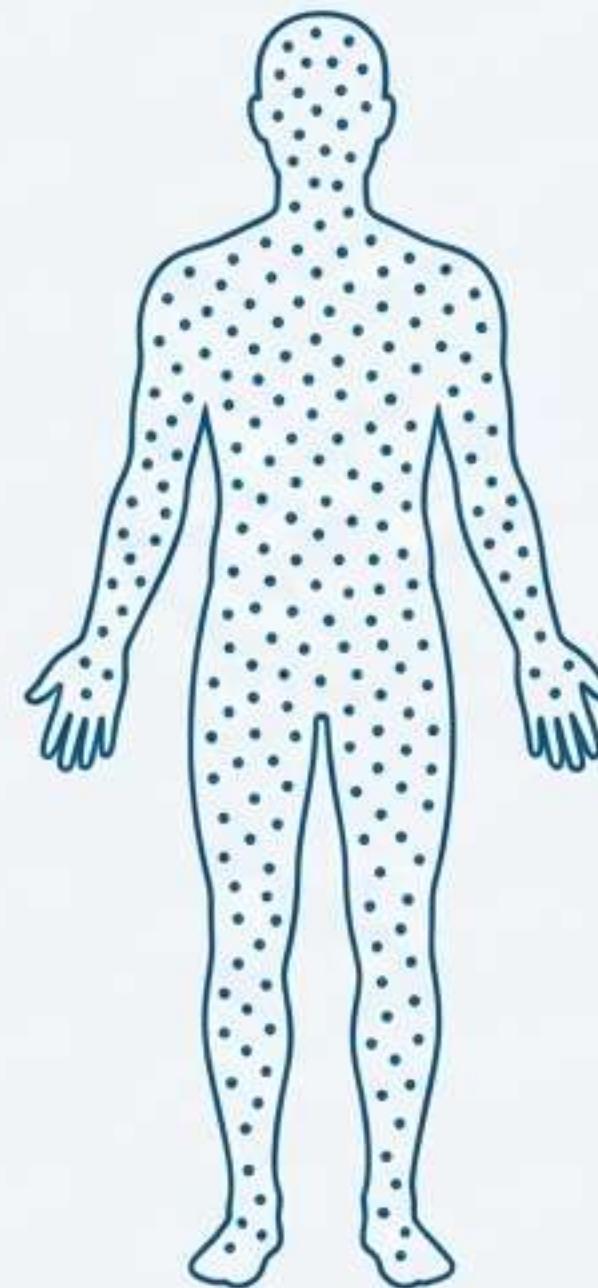
Interprétation : C'est un indicateur de l'aptitude d'un médicament à diffuser.

- **Vd Élevé** : Le médicament a largement quitté le sang pour se concentrer dans les tissus.
- **Vd Faible** : Le médicament reste majoritairement confiné dans le compartiment sanguin.

Vd Faible



Vd Élevé



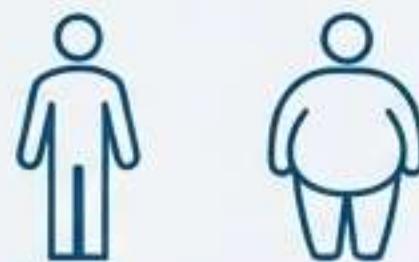
Qu'est-ce qui Fait Varier le Volume de Distribution ?

Le Vd n'est pas une constante pour un médicament; il varie selon les caractéristiques du patient :

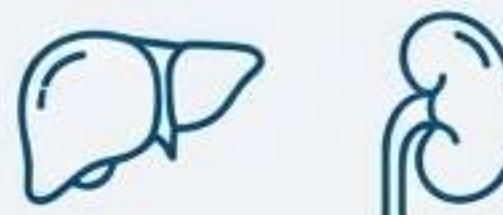
- **Volume des liquides corporels** : Différences importantes selon l'âge et pendant la grossesse.



- **Rapport masse maigre / masse grasse** : L'obésité augmente le Vd des médicaments lipophiles car le tissu adipeux agit comme un grand réservoir.



- **Modification de la fixation aux protéines plasmatiques** : Une hypoalbuminémie (causée par une Insuffisance Hépatique ou Rénale) augmente la fraction libre du médicament. Cette fraction libre peut alors diffuser plus largement dans les tissus, ce qui augmente le Vd.



Les 4 Messages Clés du Voyage



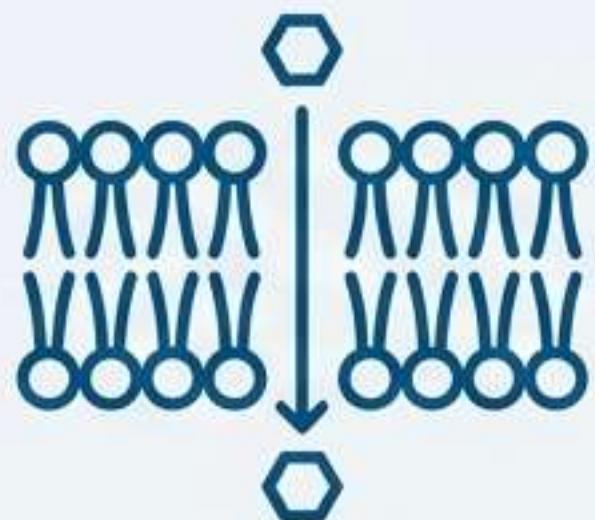
LIBRE vs. LIÉ

Seule la fraction **libre** est active, diffuse dans les tissus et est éliminée. La fraction **liée** est une réserve inactive.



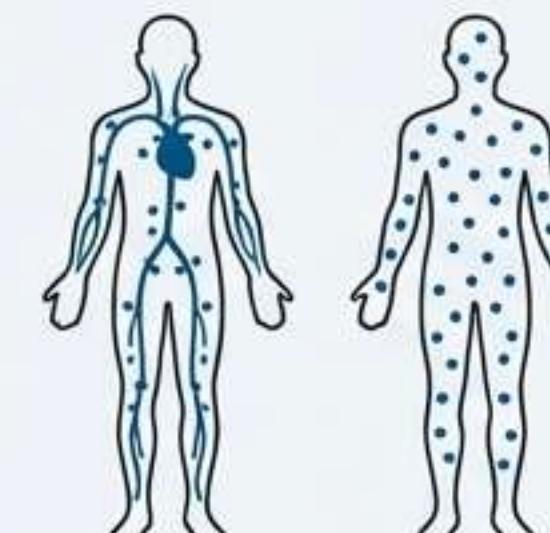
L'IRRIGATION SANGUINE

La vitesse et l'ampleur de la distribution dépendent directement du **débit sanguin** des organes.



LA LIPOSOLUBILITÉ

Les médicaments **liposolubles** et non-ionisables traversent plus facilement les membranes et ont une distribution plus large.



Vd Faible Vd Élevé

LE VOLUME DE DISTRIBUTION (Vd)

Un **Vd élevé** signifie une forte diffusion tissulaire. Un **Vd faible** signifie un confinement dans le sang.