



# PHARMACOLOGIE GENERALE



## CHAPITRE 4: PHARMACOCINETIQUE

*[La pharmacocinétique est l'étude des phénomènes qui concernent le devenir de la substance médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la concentration de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration dans le temps]*

**Réalisation et Présentation:**

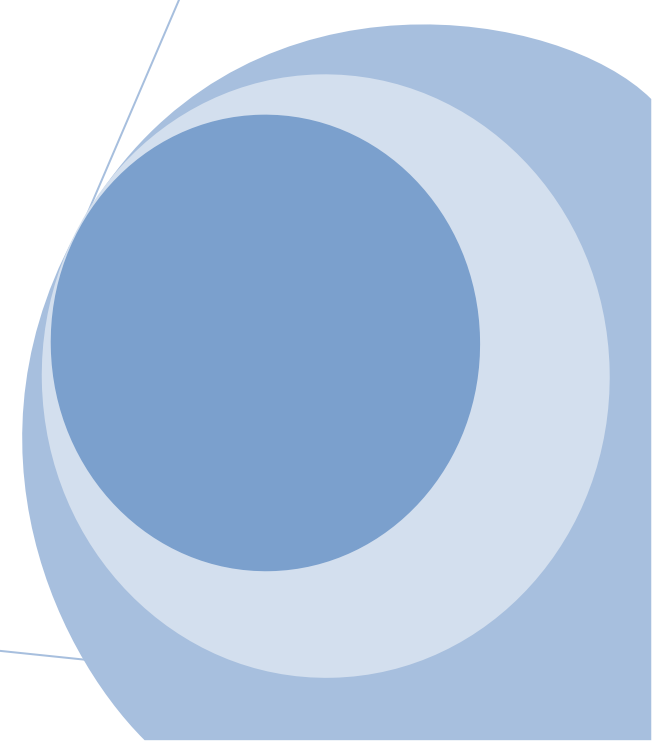
**BEROUAL K.** : beroualk@yahoo.fr

**Révision et Participation :**

**TORCHE S.** : s.torche17@gmail.com

**Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub  
Université des Frères Mentouri Constantine1**

**2020-2021**



## Sous chapitre IV.II : Etapes de la pharmacocinétique

### Distribution (PK2)

<b>SOMMAIRE</b>	<b>1c</b>
<b>OBJECTIFS</b>	<b>2c</b>
<b>IV.II. Etapes de la pharmacocinétique</b>	<b>3c</b>
<b>1. Distribution- Diffusion</b>	<b>3c</b>
<b>2.1. Transport sanguin</b>	<b>3c</b>
<b>2.1.1. Fixation sur les protéines plasmatiques</b>	<b>3c</b>
<b>2.1.2. Notion d'interaction médicamenteuse</b>	<b>3c</b>
<b>2.2. Diffusion tissulaire</b>	<b>5c</b>
<b>2.3. Facteurs modifiant la distribution</b>	<b>5c</b>
<b>2.3.1. Liaison protéique</b>	<b>5c</b>
<b>2.3.2. Affinité moléculaire</b>	<b>5c</b>
<b>2.3.3. Barrières biologiques</b>	<b>6c</b>
<b>2.3.3.1. Système nerveux central</b>	<b>6c</b>
<b>2.3.3.2. Fœto-maternelle (barrière placentaire)</b>	<b>6c</b>
<b>2.3.3.3. Glande mammaire</b>	<b>8c</b>
<b>2.4. Notion du volume de distribution</b>	<b>8c</b>
<b>Bilan</b>	<b>9c</b>

*« Pour l'intérêt général, vous pouvez contribuer à l'optimisation des données de chaque chapitre, et à signaler les éventuelles erreurs survenues ; vos suggestions identifiées seront traitées, pour améliorer et enrichir les informations de cet enseignement, on reste à l'écoute »*

## OBJECTIFS :

- Définir la distribution et expliquer les facteurs l'influençant
- Définir et mesurer un volume de distribution
- Connaître les facteurs permettant d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses faisant intervenir la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques
- Comprendre la signification d'un volume de distribution

## IV.II. Etapes de la pharmacocinétique

### 2. Diffusion- Distribution

Après leur absorption, les molécules médicamenteuses vont être distribuées aux différents tissus par la circulation générale; le flux sanguin est donc un élément important à considérer dans l'appréciation de la quantité de PA que cet organe reçoit par unité de temps. On aboutit en général à un équilibre entre une **forme liée**, non diffusable, et donc **sans action** et une **forme libre**, capable de diffuser vers les tissus et donc **active**.

L'interaction avec les protéines plasmatiques assure des **fonctions temporaires de fixation** (stockage et de transport) **et protège la molécule de la dégradation**.

#### 2.1. Transport sanguin

Dans le sang, le médicament existe sous deux formes: une forme libre et une forme liée, cette liaison, se fait par fixation principalement sur les protéines plasmatiques (**figure.1**), accessoirement sur les éléments figurés du sang (érythrocytes, polynucléaires, plaquettes).

##### 2.1.1. Fixation sur les protéines plasmatiques

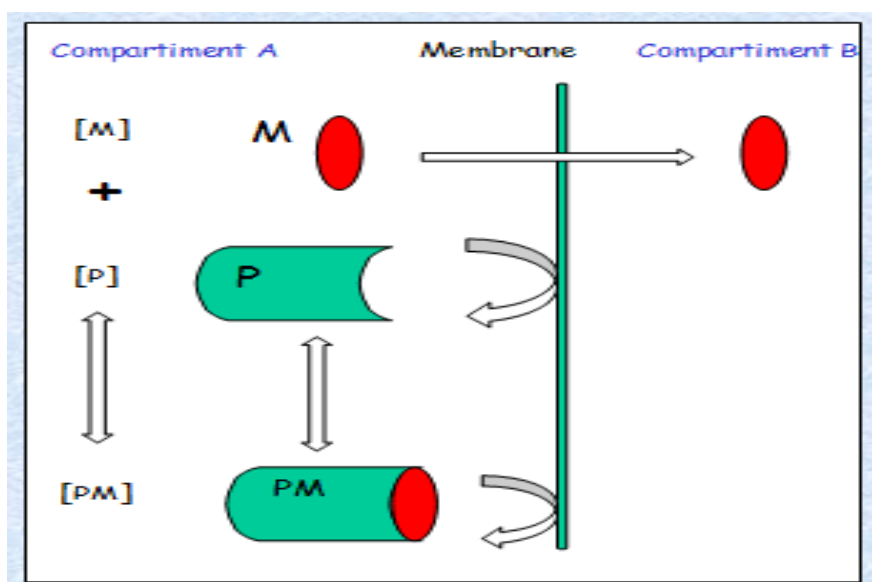
La fixation (**stockage et transport**) des substances chimiques sur les protéines plasmatiques est généralement **réversible**, si non le xénobiotique devient un poison. Les protéines de fixation sont essentiellement **les sérums albumines** et secondairement **les lipoprotéines (globulines)**.

- Les albumines, fixent surtout les molécules à caractère acide: les salicylés, les sulfamides, les barbituriques
- Les globulines, fixent les substances très lipophiles: vitamines, hormones ainsi que certains métaux. Certains médicaments, voisins de composés biologiques (stéroïdes sexuels, corticoïdes) se fixent sur les globulines spécifiques de transport des molécules naturelles correspondantes.

La liaison des médicaments aux protéines est conditionnée par les propriétés physico-chimiques de la molécule qui peut être fortement ou faiblement liée aux protéines plasmatiques:

-La forme libre est diffusible à travers la membrane, elle est donc seule active et seule éliminable. Ce qui leur donne une action rapide, mais de courte durée (figure.1).

-La forme liée demeure dans le sang, en raison de son poids et de sa taille moléculaire (médicament + protéine) devenus trop importants pour permettre le passage de la paroi endothéliale. Cette forme liée constitue une réserve mobilisable au fur et à mesure de la disparition de la forme libre. Cette forme de réserve est transitoire et elle permet de maintenir un gradient de concentration sang/tissu. Les médicaments fortement liés auront une action moins rapide mais prolongée: ils constituent des formes retard naturelles.



(M: médicament, P: protéine plasmatique)

**Figure.1: Liaison du médicament avec les protéines plasmatique et passage transmembranaire**

**\*\*\* C'est la détermination des proportions "in vitro" et "in vivo" des formes libres et liées qui déterminera la posologie et le nombre des prises par jour.**

La connaissance de la nature physicochimique des molécules permet d'éviter les interactions médicamenteuses qui pourraient conduire à des effets secondaires parfois graves.

### **2.1.2. Notion d'interaction médicamenteuse**

C'est lorsque deux molécules entrent en compétition pour la même protéine plasmatique elle est conditionnée et expliquée par l'affinité propre de chaque molécule.

**Exemple.1:** l'administration simultanée d'acide acétyl salicylique et d'un hypoglycémiant oral peut conduire à une hypoglycémie grave chez le diabétique. Connaissant le caractère acide de l'acide acétyl salicylique ayant un tropisme pour les albumines et sachant que les molécules d'hypoglycémiant se lient aussi aux protéines plasmatiques.

**Exemple.2:** de nombreux médicaments à caractère lipophile, sont à proscrire chez les femmes gestantes, parce qu'elles interfèrent avec les hormones circulantes dans le sang et en raison de la grande perméabilité du placenta dans la circulation générale.

**Exemple 3:** 99% d'un médicament A sont fixés aux protéines plasmatiques, l'activité thérapeutique est obtenue avec 1% du produit libre et peu distribué hors du plasma.

Si un médicament B déplace A de 1% réduisant la fixation protéique à 98%, la fraction libre double. Bien qu'une partie de cette fraction libre diffuse hors du plasma, les conséquences d'une telle **augmentation de la fraction libre** peuvent être graves lorsque **l'index thérapeutique d'un médicament est étroit**

Par contre, le déplacement de 1% de A n'a pas d'importance lorsque le pourcentage de fixation aux protéines plasmatique est faible car les modifications de la fraction libre sont alors peu significatives, si non l'index thérapeutique est large

## 2.2. Diffusion tissulaire

Pour diffuser, les médicaments doivent passer les membranes tissulaires. Les mécanismes du passage transmembranaire du médicament sont identiques à ceux exposés pour l'absorption.

Cette distribution est fonction de la lipophilie, l'ionisation et de la taille de la molécule, mais également le débit de perfusion tissulaire et de l'affinité tissulaire. De ce fait, on répartie la distribution en trois principaux compartiments:

**1<sup>er</sup> Compartiment:** "les tissus les très irrigués": comporte tous les organes nobles (poumons, foie reins, cerveau, cœur)

**2<sup>ème</sup> Compartiment:** "les tissus moyennement irrigués": regroupe les muscles squelettiques, la peau, la moelle osseuse, les muscles lisses, certaines glande

**3<sup>ème</sup> Compartiment:** "les tissus les moins irrigués": comporte le tissu adipeux, le cartilage, le tissu osseux, les tendons

## 2.3. Facteurs modifiant

En plus des propriétés physicochimiques de la molécule médicamenteuse (lipophilie, le degré d'ionisation), le débit sanguin et tissulaire; d'autres facteurs peuvent modifier l'absorption:

### 2.3.1. Liaison protéique

- ✓ La compétition des molécules pour les protéines plasmatique (interaction médicamenteuse).
- ✓ La diminution du taux de protéines plasmatiques lors d'infections aiguës (diminution des albumines et augmentation des gammas globulines "défenses immunitaires"), des néphroses (fuite de protéines plasmatiques par le rein), ou encore des brûlures importantes (perte directe de plasma par augmentation de perméabilité capillaire).

### 2.3.2. Affinité moléculaire

Elle est expliquée par le tropisme propre de certaines molécules vis-à-vis de certains tissus :

- ✓ Le tissu adipeux considéré comme un réservoir de substances liposolubles, comme la fixation des **Caroténoïdes** dans les graisses des animaux, ce phénomène est accentué par le fait que le flux sanguin est faible, l'élimination est donc très lente.
- ✓ Le métabolisme connu de la fixation du fluor par excès dans le tissu dentaire, ces liaisons fluoro-phospho-calcique étant **irréversible**, elles provoquent le brunissement dentaire.

### 2.3.3. Barrières biologiques

Pendant la distribution et l'élimination un médicament peut traverser ou non certaines barrières "physiologiques" (hémato encéphalique, placentaire et mammaire).

#### 2.3.3.1. Système nerveux central (SNC)

Pour rejoindre le liquide extracellulaire du SNC, les molécules présentes dans les capillaires doivent passer la **Barrière hémato-encéphalique**: appelée aussi **hémato-méningé**, c'est une barrière lipidique typique, hautement sélective pour les molécules étrangères (xénobiotiques), elle s'oppose au passage des substances ionisées et les substances non liposolubles. Mais le tissu nerveux reste très lipophile de part sa structure histologique, cette lipophilie est contrecarrée par une barrière constituée des cellules endothéliales très jointives, en plus le nombre et la taille des pores membranaires sont très réduits, ce qui rend le phénomène de filtration impossible.

La plupart des substances essentielles, tels que les acides aminés et le glucose seraient transportés au niveau du cerveau par des mécanismes de transport actif sélectif.

Ex: **la pénicilline** qui est une molécule d'antibiotique hydrosoluble et ionisée au pH plasmatique, elle présente donc avec les propriétés physicochimiques qui ne lui permettent pas d'atteindre le SNC. Par contre, lors de méningite par exemple, la perméabilité de la membrane du tissu nerveux change et elle est exploitée dans le traitement et l'obtention de l'effet thérapeutique souhaité.

#### 2.3.3.2. Fœto-maternelle (barrière placentaire)

La distribution à ce niveau est très importante, le placenta étant très perméable constitue une barrière ouverte non sélective d'où les nombreuses contre indications chez les femmes gestantes.

Deux principaux facteurs sont à considérer:

### **Le type de placenta**

### **L'affinité et la solubilité des molécules médicamenteuses**

- **Le type de placenta**

D'une manière générale, la perméabilité des différents types de placenta augmente dans l'ordre suivant:

- ✓ Épithélio-chorial (cheval, porc)
- ✓ Syndesmo-chorial (ruminants)
- ✓ Endothéliochorial (carnivores)
- ✓ Hémo-chorial (primates, rongeurs).

- **L'affinité et la solubilité des molécules médicamenteuses**

La plupart des substances pénètrent par diffusion passive à travers les membranes placentaire. Les substances nutritives, telles que le glucose, les acides aminés, les minéraux et même certaines vitamines, sont transportées activement à travers le placenta.

- **Phénomène de redistribution**

Il s'effectue entre deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité. Quand une molécule est très liposoluble et lorsque son administration se fait par une voie rapide. Quand la molécule est très liposoluble et lorsque l'administration se fait par une voie rapide.

**Exemple:** le thiobarbiturique "penthiobarbital" (un anesthésique générale administrée par voie IV), cette molécule est distribuée initialement au niveau du cerveau, le principe actif trouve ses récepteurs et provoque l'effet anesthésiant en 30 secondes après l'injection IV, en raison de l'irrigation importante. Mais à cause de sa grande liposolubilité, la molécule va retraverser la barrière hémato-encéphalique dans l'autre sens pour redistribuer et diffuser dans les tissus périphériques moins irrigués comme le tissu adipeux, on dit que: "le médicament est mis hors circuit".

À mesure que les graisses s'enrichissent, la concentration plasmatique diminue; en fonction de ce gradient de concentration, le barbiturique diffuse hors du cerveau.

La réponse pharmacologique se traduit par l'arrêt de l'effet anesthésiant parce qu'au niveau du tissu adipeux il n'a pas de récepteurs.



Ceci explique l'effet anesthésiant rapide mais bref des thiobarbituriques. Ce problème, se pose chez les obèses en médecine humaine et en pratique vétérinaire chez les animaux très gras.

### 2.3.3.3. Glande mammaire

L'épithélium de la glande mammaire, comme d'autres membranes biologiques, est une barrière lipidique et de nombre médicaments diffusent rapidement du plasma dans le lait. Le pH du lait varie quelque peu, mais chez les chèvres et les vaches il est généralement de 6,5 à 6,8 en l'absence de mammite. Les bases faibles tendent à s'accumuler dans le lait, car la fraction ionisée, non diffusible du médicament y est plus grande. L'opposé est vrai pour les médicaments acides.

### 2.4. Notion du volume de distribution

Le volume de distribution ( $V_d$ ) se définit comme le volume fictif (" apparent ", virtuel, théorique) dans lequel se distribue une quantité de médicament ( $M$ ) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique ( $C_m$ ).

**$V_d$  se calcule comme le rapport** de la quantité de médicament **administré** (mg) **et de** la concentration **plasmatique** du médicament (mg/l) une fois l'équilibre atteint.

Un PA qui a une forte affinité pour les tissus aura un volume de distribution important  
A l'inverse un PA qui reste dans le compartiment sanguin aura un volume de distribution faible et proche du volume sanguin.

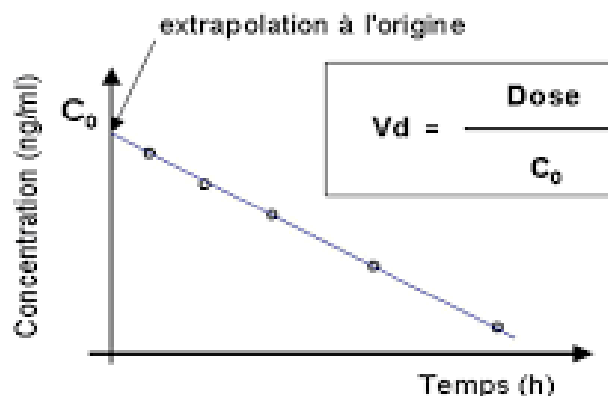


Figure2 : Volume de distribution d'un médicament administré en intraveineuse

## **Au bilan,**

Cette distribution permet de distinguer plusieurs types de xénobiotiques.

- composés neutres et liposolubles qui présentent une distribution large et homogène dans tout l'organisme
- composés neutres ou ionisables, hydrosolubles qui présentent une distribution extracellulaire
- composés liposolubles acides à distribution **extracellulaire**
- composés liposolubles basiques qui présentent une distribution **intracellulaire**

Une fois le compartiment plasmatique atteint, le médicament se distribue dans différents compartiments soit pour accéder à son récepteur et entraîner une réponse tissulaire, soit pour être métabolisé et ensuite éliminé, soit pour se fixer de manière non spécifique ou être stocké de manière prolongée dans des secteurs constituant un compartiment profond tel que la masse adipeuse.

Enfin cette répartition des molécules, explique leurs sites d'action pharmacodynamiques, la localisation des **résidus** des médicaments vétérinaires dans les denrées alimentaires d'origine animale et leur **délai d'attente**.