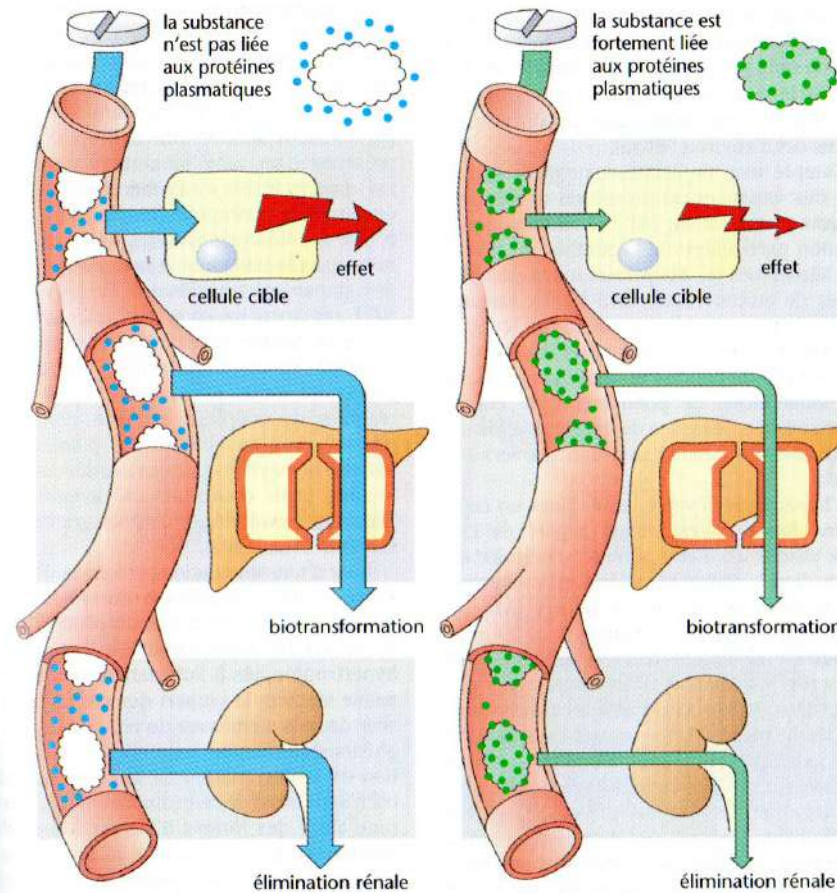
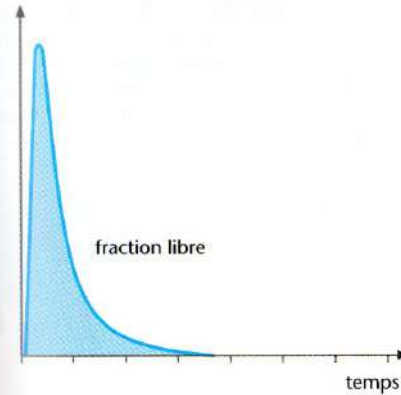


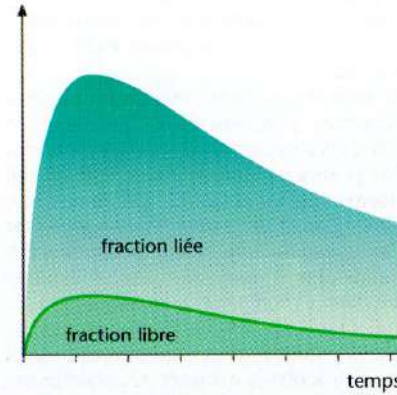
A. Importance de la liaison aux protéines pour la durée et l'importance de l'effet



concentration plasmatique



concentration plasmatique



Chapitre II : Pharmacocinétique

La phase vasculaire

Après avoir été absorbé, le médicament gagne le sang qui occupe une position centrale dans l'organisme. Le sang est un tissu comme un autre ; ce qui fait son originalité, c'est son rôle de transport et de distribution aux autres tissus.

1- transport

Les médicaments sont transportés dans le sang, soit dissous dans le plasma, soit fixés sur les protéines. Cette fixation intervient dans les possibilités de diffusion du médicament hors du plasma.

1-1-Fraction libre

Le plasma étant un milieu aqueux, le médicament pour s'y dissoudre doit être *hydrosoluble* ; cette fraction dissoute est dite « *libre* », elle est diffusible, elle peut gagner les tissus.

Seule la fraction plasmatique libre est *diffusible, active* et *éliminable*.

1-2- Fraction liée aux protéines

Beaucoup de substances chimiques sont plus solubles dans le plasma que dans l'eau pure : elles *se fixent* sur les *protéines plasmatiques*. Cette fixation est d'une importance très variable.

On en distingue deux types :

- les substances ionisées au pH plasmatique, c'est-à-dire les acides faibles de PKa compris entre 3,5 et 6, se fixent sur l'albumine avec une affinité relativement forte. Le nombre de sites de fixation est limité. Ils sont communs à ces médicaments et à de nombreuses substances physiologiques (bilirubine, acides gras, hormones), on assiste à une compétition entre ceux-ci.
- les substances peu ou pas ionisées au pH plasmatique (bases faibles, acides très faibles, molécules non ionisables) se fixent sur l'albumine avec une faible affinité, mais sur un grand nombre de sites différents des précédents. Elles se fixent également sur les lipoprotéines. Il n'y a pas de phénomènes de compétition.

Les médicaments se fixent sur les protéines par des forces diverses, **attraction électrostatique** ou **forces de VAN DER WALLS**. Cette fixation est labile(*instable*) : la fraction liée est en équilibre réversible avec la fraction libre ; le taux de celle-ci conditionne la quantité fixée. La fraction liée n'est pas diffusible, ne peut pas gagner les tissus ni être éliminée ; elle est inactive. Elle constitue une réserve qui sera libérée au fur et à mesure que la fraction libre quittera le plasma.

La durée d'action d'un médicament est en gros proportionnelle à son degré de liaison aux protéines sanguines.

1-3-Facteurs influençant la fixation des médicaments aux protéines plasmatiques

La liaison médicament/protéine dépend de plusieurs facteurs :

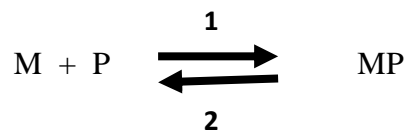
- L'affinité du médicament pour les sites de liaison sur les protéines.

- La quantité de protéines qui peut varier en fonction de l'état physiologique ou pathologique.
- La concentration du médicament : si un médicament est présent en concentration suffisante pour saturer ses sites de fixation, tout nouvel apport se passe comme si la fixation n'existait pas.
- La compétition entre le médicament et une autre molécule :

a-compétition entre deux médicaments pour un même site, l'un peut déplacer l'autre : l'acide salicylique déplace l'indométhacine,

b- compétition entre un médicament et un produit endogène(physiologique) : les acides gras et la bilirubine qui sont aussi fixés par l'albumine entrent en compétition avec les médicaments acides.

La caractéristique essentielle de la liaison des médicaments aux protéines est d'être réversible selon la loi d'action de masse : La réaction suivante où M désigne le médicament, P, la protéine et MP le médicament lié à la protéine.



- Il y a équilibre entre la forme libre et la forme liée : lorsque la concentration de M augmente, la réaction s'effectue dans le sens 1 et lorsqu'elle diminue, dans le sens 2.
- Seule la forme libre M est active. Elle diffuse à travers les membranes et l'équilibre entre les compartiments s'établit en fonction de sa concentration. Elle est également celle qui s'élimine et est métabolisée.
- La forme liée MP peut être considérée comme un tampon, une forme de réserve qui ne traverse pas les membranes.
- La fixation d'un médicament aux protéines réduit sa dialysance et par conséquent l'efficacité de la dialyse utilisée comme moyen d'épuration au cours d'une intoxication.

2-distribution

Le médicament est brassé(*mêlé en remuant*) dans le torrent circulatoire(*sang*) ; sa concentration y devient rapidement homogène. Les vaisseaux le distribuent aux différents tissus. Pour quitter le sang, le médicament doit traverser la paroi capillaire.

3- actions et transformations

Seules certaines substances ont leur lieu d'action à ce niveau, parmi lesquelles figurent celles qui agissent sur :

- les facteurs plasmatiques de la coagulation (exemple : héparine)
- les éléments figurés (exemple : quinine).

Les médicaments transformés par les enzymes sériques sont peu nombreux. Il s'agit surtout de certains esters (mais non tous) hydrolysés par les cholinestérases sériques (pseudocholinestérases).