

Chapitre-II : Devenir du médicament dans l'organisme selon le model (LADMER)

Libération+Absorption+**Distribution**+Métabolisation+Elimination + Réponse

Distribution du M dans le sang (La phase vasculaire)

Distribution du M dans les tissus (la phase tissulaire)

La phase vasculaire (Distribution du M dans le sang)

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 (الاستثناء), 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 (Fraction libre)**, soit **fixés sur les protéines (fraction liée)**. 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 (تصل) les tissus.

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

1-2- Fraction liée aux protéines

-Elle **se fixe** sur les **protéines plasmatiques**. Cette fixation est d'une importance (quantité) très variable d'un médicament à l'autre.

Exemples : **Fractions liées (fixées) de certains tétracyclines**

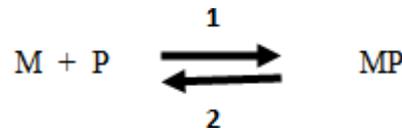
	Fixation aux protéines plasmatiques
Oxytétracycline	20 – 35
Chlortétracycline	50 – 55
Tétracycline	25 – 65
Déméclocycline	40 – 80
Métoacycline	80
Minoacycline	60 – 90
Rolitétracycline	55 – 75
Lymécycline	50

-La fixation se fait sur l'**albumine** avec une affinité relativement forte. En plus des médicaments, l'albumine fixe aussi de nombreuses substances physiologiques (bilirubine, acides gras, hormones), on assiste (تشهد،) à une compétition entre ceux-ci (médicaments et substances physiologiques). Il est possible que certains médicaments se lient à l' α -acide glycoprotéine (AAG), les γ -globulines,...

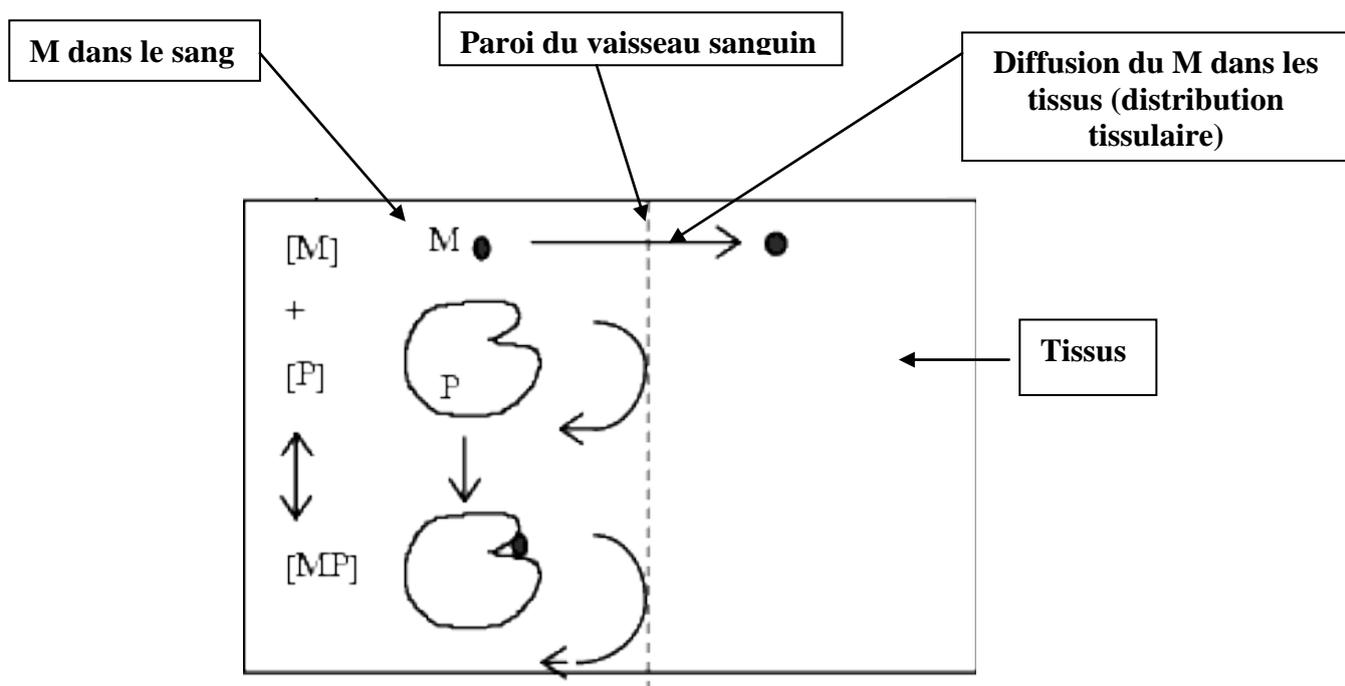
- Pour certains médicaments, ils peuvent se fixer sur **les lipoprotéines** (VLDL, LDL, HDL).

- La pénétration (ou la fixation) de certains médicaments dans les éléments figurés du sang (globules rouges, blanches et plaquettes), principalement les globules rouges, peut jouer un rôle comparable à celui de l'albumine.

-Les médicaments se fixent sur les protéines par des forces diverses, **attraction électrostatique** (تجاذب كهربائي) 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 (la fraction libre) conditionne (influence، تتحكم في) la quantité fixée.



-La fraction liée **n'est pas diffusible**, ne peut pas gagner (لا تصل) les tissus **ni être éliminée** ; elle est **inactive**. Elle constitue une réserve qui sera libérée au fur et à mesure (كلما) que la fraction libre quittera le plasma.



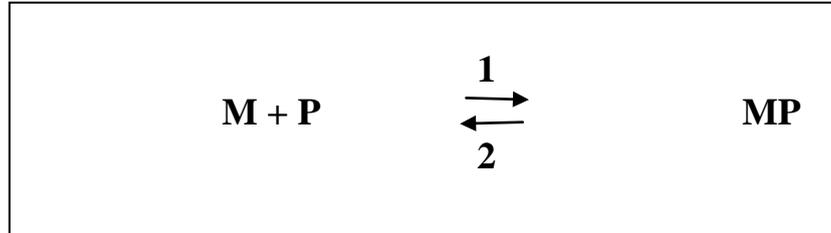
La fixation des médicaments aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine, qui peut aller de 0% à 99%, modifie leur passage à travers les membranes. A l'état libre, c'est-à-dire non fixés aux protéines plasmatiques, les médicaments traversent les membranes lipidiques, alors que les médicaments liés aux protéines plasmatiques comme l'albumine ne les traversent pas.

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

يدوم تأثير الأدوية التي ترتبط بنسب عالية مع بروتينات الدم طويلا، على عكس تلك التي تتحلل في البلازما بكميات كبيرة (ترتبط بنسب منخفضة مع بروتينات الدم).

-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.

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. $M + P \rightleftharpoons MP$. Cette réversibilité permet au médicament de se libérer de la protéine pour exercer son effet pharmacologique au niveau des tissus cibles.



- 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. Elle est également celle qui s'élimine et est métabolisée.
- La forme liée MP peut être considérée comme 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* يخلط، يمزج، يرح) 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 (sang), parmi lesquelles figurent celles qui agissent sur :

- les facteurs plasmatiques de la coagulation (exemple : héparine)
- les éléments figurés (globules rouge, blanches), 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) comme le **MIVACRON** (DCI : **mivacurium**).

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

