

Distribution des médicaments dans l'organisme

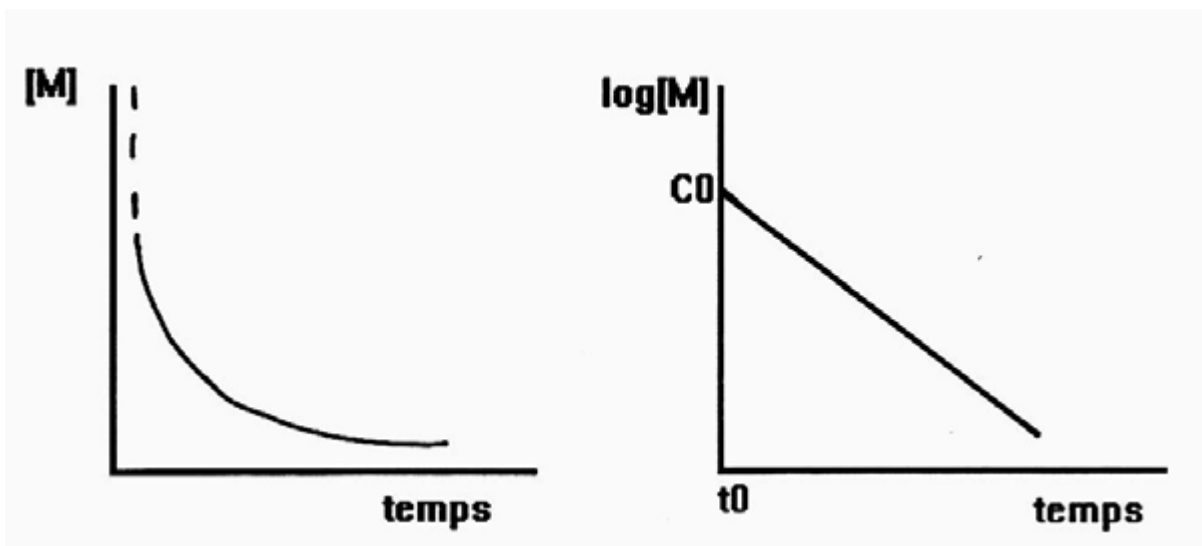
La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes. Après avoir été absorbé, le médicament gagne le sang qui occupe une position centrale dans l'organisme, le sang est un tissu comme un autre, ce qui fait son originalité, c'est son rôle de transport et de distribution aux autres tissus.

Volume de distribution :

Le volume de distribution (V_d) se définit comme le volume fictif (ou "apparent") dans lequel se distribue une quantité de médicament pour être en équilibre avec la concentration plasmatique, c'est à dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

En pratique, la concentration plasmatique à l'équilibre est estimée comme étant la concentration plasmatique théorique au temps 0. Cette concentration (C_0) est calculée par extrapolation à l'origine de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques mesurées après une injection IV d'une quantité connue du médicament :



$$V_d = \frac{\text{Quantité injectée}}{C_0}$$

NB : On calcule aussi V_d à partir de la clairance du médicament et de la constante d'élimination ($V_d = \text{Clairance} / K_e$).

Exemple :

On administre 28 mg d'un médicament à un patient de 70 kg soit 0,4 mg/kg (ou 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$) et on mesure une C_0 de 10 $\mu\text{g}/\text{l}$.

$$V_d = \frac{400}{10} = 40 \text{ l/kg}$$

Cet exemple illustre la notion de volume apparent de distribution : un volume de distribution supérieur à 1 l/kg de poids corporel indique une capacité de stockage ou de forte liaison dans un compartiment de l'organisme. L'ordre de grandeur du volume de distribution d'un médicament a une signification pharmacologique comme l'illustre le tableau ci-dessous.

Vd (l/kg)	Compartment de distribution	Exemples
0,05	Plasma	Poids moléculaire élevé : Héparine Insuline Forte fixation aux protéines plasmatiques : Phénylbutazone Warfarine Aspirine
± 0,20	Eau extracellulaire	Théophylline Aténolol Pénicilline
± 0,55	Eau totale	Ethanol Paracétamol Indométacine
> 2 et jusqu'à > 10	Stocké ou lié spécifiquement dans certains tissus	Morphine Propranolol Imipramine

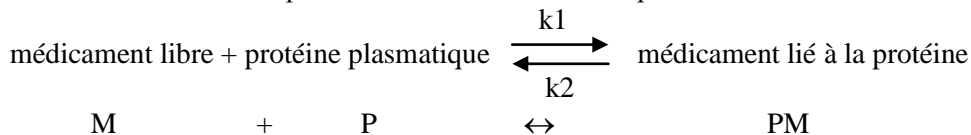
Le volume de distribution traduit l'intensité de la diffusion du médicament dans l'organisme . Il est dit apparent , car il n'a pas de réalité physiologique , certains médicaments ont un Vd >à 1500 L , qui excède largement le volume corporel . Il peut varier de 0.06 l/Kg (médicament hydrosoluble ou de poids moléculaire élevé , confiné au seul volume plasmatique) à plus de 500 l/Kg pour médicament lipophile ou ayant un tropisme particulier pour un tissu donné , donc très fortement concentré dans les tissus .

Facteurs modifiant la distribution :

1-La liaison aux protéines plasmatiques

Certaines protéines plasmatiques possèdent la propriété de fixer des substances endogènes mais également les produits exogènes comme les médicaments. Il en résulte la formation d'un complexe [protéine – médicament] menant à la distinction du médicament sous une forme libre et sous forme liée.

La liaison médicament-protéine est réversible. Elle répond à la loi d'action de masse :



k1 : constante de vitesse d'association k2 : constante de vitesse de dissociation
Ka : constante d'association

$$K_a = \frac{[PM]}{[P].[M]}$$

Ka exprime l'affinité du médicament pour la protéine , plus Ka est grand , plus la liaison est stable .

La fixation protéique peut être exprimée par la fraction libre Fu et la fraction liée Fb .

$$F_u = \frac{[M]}{C} \quad F_b = \frac{[PM]}{C}$$

C : concentration totale du médicament . $F_u = 1 - F_b$

$$[M] = F_u \cdot C$$

$$K_a = \frac{[PM]}{[P].[M]} = \frac{(1-F_u) \cdot C}{[P] \cdot F_u \cdot C} = \frac{1-F_u}{[P] \cdot F_u} \Rightarrow K_a \cdot [P] = \frac{1}{F_u} - 1 \Rightarrow F_u = \frac{1}{1 + K_a \cdot [P]}$$

Donc la valeur de la fraction libre dépend de K_a et $[P]$.

Seule la forme libre du médicament est active pharmacologiquement. La forme liée est inactive pharmacologiquement et ne peut diffuser pour atteindre son lieu d'action. Cette inactivité n'est que temporaire car les formes liée et libre sont en équilibre réversible. Au fur et à mesure de la disparition de la forme libre (par diffusion vers les tissus ou élimination), il y a passage de la forme liée vers la forme libre.

Différentes protéines plasmatiques sont impliquées dans la fixation des médicaments :

- l'albumine
- l' α_1 glycoprotéine acide
- les lipoprotéines
- la γ globuline

L'albumine et l' α_1 glycoprotéine acide sont les deux principales protéines impliquées dans la fixation des médicaments.

La fixation aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques acido-basiques des médicaments.

	Médicament acide faible	Médicament base faible
Protéines impliquées dans la fixation	Albumine	α_1 glycoprotéine acide ++ albumine +
Affinité	Forte	Faible
Nombre de sites de fixation	Peu de sites	Beaucoup de sites
Possibilité d'interaction médicamenteuse	Possible	Peu probable

Le phénomène de fixation ou liaison aux protéines plasmatiques est surtout le fait de médicaments acides liposolubles qui se fixent à des sites spécifiques de l'albumine. Ces sites sont peu nombreux. Il s'en suit une compétition entre les médicaments pour ces sites d'où possibilité d'interactions médicamenteuses.

D'autres protéines plasmatiques, les α_1 -glycoprotéines fixent les médicaments basiques mais avec moins de spécificité et un plus grand nombre de sites, ce qui diminue le risque d'interaction.

Une forte fixation aux protéines plasmatiques a pour conséquence de limiter la diffusion du médicament en dehors du compartiment plasmatique.

Des **interactions médicamenteuses** sont une autre conséquence de la fixation aux protéines plasmatiques. L'interaction se produit si deux médicaments entrent en compétition pour le même site de fixation sur l'albumine plasmatique. Exp.

Acenocoumarol(anticoagulant)/phénylbutazone(anti-inflammatoire) \longrightarrow hémorragie.

Tolbutamide(hypoglycémiant)/phénytoïne(antiépileptique) —————> hypoglycémie.

La fixation aux protéines plasmatiques dépend de trois facteurs :

- 1-Le nombre de sites de fixation sur la protéine .
- 2-Concentration molaires de ces protéines .
- 3-La constante d'association Ka .

La fixation protéique n'est à considérer que si elle est élevée et si le médicament présente un index thérapeutique étroit .

2-Irrigation sanguine :

L'irrigation des tissus est un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments :

*Les tissus les plus vascularisés sont le cœur, le rein, le foie, le poumon, les glandes endocrines. Ces tissus reçoivent rapidement une grande quantité de médicaments.

*La peau et les muscles sont moins vascularisés.

*Le tissu adipeux est peu vascularisé, tout comme les os, les phanères, les dents, les ligaments.

Donc il y a une corrélation entre la perfusion tissulaire et le temps nécessaire pou distribuer le médicament dans un tissu donné .

La vitesse de présentation du médicament au tissu= Q.Ca

La vitesse de sortie du médicament= Q.Cv

La vitesse de captation du médicament par le tissu= Q . (Ca-Cv)

Q : débit sanguin . Ca : concentration artérielle. Cv : concentration veineuse du médicament.

La quantité du médicament dans le tissu à l'équilibre= Kp.Ca.Vt

Kp : constante d'équilibre entre plasma et tissu. Vt : volume tissulaire.

$$\text{Le temps nécessaire pour atteindre l'équilibre} = \frac{Kp.Ca.Vt}{Q.Ca} = \frac{Kp}{Q/Vt}$$

Q/Vt : vitesse de perfusion du tissu.

Exp.

	Kp	Q/Vt	T
Rein	1	4	0.25 min
Muscle	1	0.025	40 min
Tissu adipeux	120	0.03	3.3 jrs

L'équilibre pour être atteint, demande plus de temps pour un organe qui est faiblement irrigué.

3-La diffusion tissulaire :

Pour diffuser dans les différents tissus, le médicament doit passer les membranes plasmiques La diffusion tissulaire dépend de la capacité du médicament à franchir les membranes .

La notion de “ barrière ” :

Certains organes disposent de structures propres qui limitent la diffusion des médicaments. On utilise le terme de “ barrière ” tissulaire pour décrire ces structures (par exemple la barrière hémocéphalique).

La barrière hémocéphalique :

Au niveau de la barrière hémocéphalique, les capillaires sont constitués de cellules endothéliales très serrées. De plus, les astrocytes sont particulièrement riches en lipides et entourent les neurones et les vaisseaux sans laisser de place au liquide interstitiel. Cet ensemble joue un rôle de barrière limitant la diffusion des médicaments. En pratique, la diffusion est d'autant plus intense que la substance est de faible poids moléculaire, liposoluble et sous forme non ionisée. Par ailleurs, à ce niveau, des phénomènes de transport actif ou de sécrétion contrôlent également le passage des médicaments : ex. la P-glycoprotéine .

La notion de barrière trouve ainsi une application dans l'exemple suivant :

Dans la maladie de Parkinson les neurones souffrent d'une insuffisance de dopamine. Pour pallier cette insuffisance, on administre de la L-dopa, liposoluble, qui passe la barrière hémocéphalique (pour atteindre son lieu d'action) mais qui a aussi des effets périphériques indésirables résultant de sa transformation en dopamine. Pour limiter sa transformation en dopamine au seul système nerveux central, on associe à la L-dopa un inhibiteur de la dopa-décarboxylase qui, lui, ne passe pas la barrière hémocéphalique.

Plusieurs substances à caractère polaire tel que les ions , les sucres ,l'insuline , acides aminés , franchissent la BHE en utilisant des transporteurs endogènes :

*Le Glut-1 : transporte le glucose vers le cerveau .

*Le système LNA (Large Neutral Amino Acides) : permet l'entrée de certains acides aminés et le transport de médicaments ayant une structure similaire aux acides aminés comme la L-Dopa(antiparkinsonien) , le Melphalan(anticancéreux) , le Baclofène(antispastique).

*La leucine enképhaline : transporteur de peptides à l'intérieur du cerveau .

4-Influence des états physiopathologiques :

Volume liquidien	hémodynamique	Modification des	Protéines	plasmatisques
		Diminution SA	Diminution AAG	Augmentation AAG
Age (nourrisson) Déshydratation Rapport masse maigre/tissu adipeux Obésité Age(PA)	Etat de choc Insuffisance cardiaque chronique	Grossesse Syndrome néphrotique Dénutrition Grands brûlés cirrhose	Grossesse Contraceptifs oraux cirrhose	Etats inflammatoires Affections rhumato Etats infectieux sévères

Le phénomène de redistribution :

Un des facteurs essentiels qui règlent la répartition entre le plasma et les tissus est le gradient de concentration. Pour certains médicaments liposolubles, la distribution tissulaire peut être si rapide et intense dans certains organes à fort débit sanguin, que l'on assiste à une inversion du gradient de concentration avec des concentrations plus élevées dans le tissu que dans le plasma. Il en résulte une *redistribution* de ces médicaments vers le plasma. Ce phénomène est illustré par l'exemple suivant :

Le pentobarbital et le thiopental peuvent être utilisés comme anesthésiques généraux : le pentobarbital est employé dans les anesthésies générales prolongées alors que le thiopental est utilisé dans les anesthésies générales rapides et brèves. Leurs structures chimiques sont très proches.

Le pentobarbital et le thiopental ont un pourcentage d'ionisation comparable et une demi-vie plasmatique de même ordre de grandeur. Le seul paramètre qui les distingue est la liposolubilité. En raison d'une très forte liposolubilité, le thiopental va diffuser très rapidement dans le système nerveux central et induire une anesthésie rapide mais en créant un gradient de concentration tel que cette situation va rapidement s'inverser et le thiopental va être éliminé du cerveau.

Le pentobarbital a une cinétique de distribution différente : sa concentration augmente progressivement dans le système nerveux central mais sa liposolubilité n'est suffisante pour que le gradient s'inverse rapidement.