

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

Libération+Absorption+**Distribution**+Métabolisation+Élimination + Réponse

Distribution du M dans le sang (La phase vasculaire)

Distribution du M dans les tissus (la phase tissulaire)

La phase tissulaire (Distribution du M dans les tissus)

Le passage du médicament des vaisseaux dans les tissus constitue sa **diffusion tissulaire (distribution tissulaire)**. Le médicament diffuse dans l'ensemble de l'organisme à partir du plasma. Selon les phénomènes qui vont s'y dérouler, on distinguera des passages **réversibles** vers les lieux d'action et les lieux de stockage et des passages **irréversibles** vers des lieux de transformation et des lieux d'élimination.

1-Diffusion tissulaire des médicaments (distribution tissulaire)

La distribution d'un médicament correspond au processus de sa répartition dans l'ensemble des tissus et organes à partir du plasma (sang).

Après avoir franchi la barrière capillaire, le médicament se trouve dans les espaces interstitiels extracellulaires. Pour pénétrer à l'intérieur des cellules, il doit franchir la membrane cellulaire qui se comporte comme une barrière lipidique : le passage se fait par diffusion passive, à l'exception de certains médicaments qui traversent grâce à un transporteur. A l'intérieur de la cellule, les médicaments peuvent rester dans le cytoplasme, se fixer sur certaines protéines, sur le noyau ou sur l'une des organelles (voir figure 1).

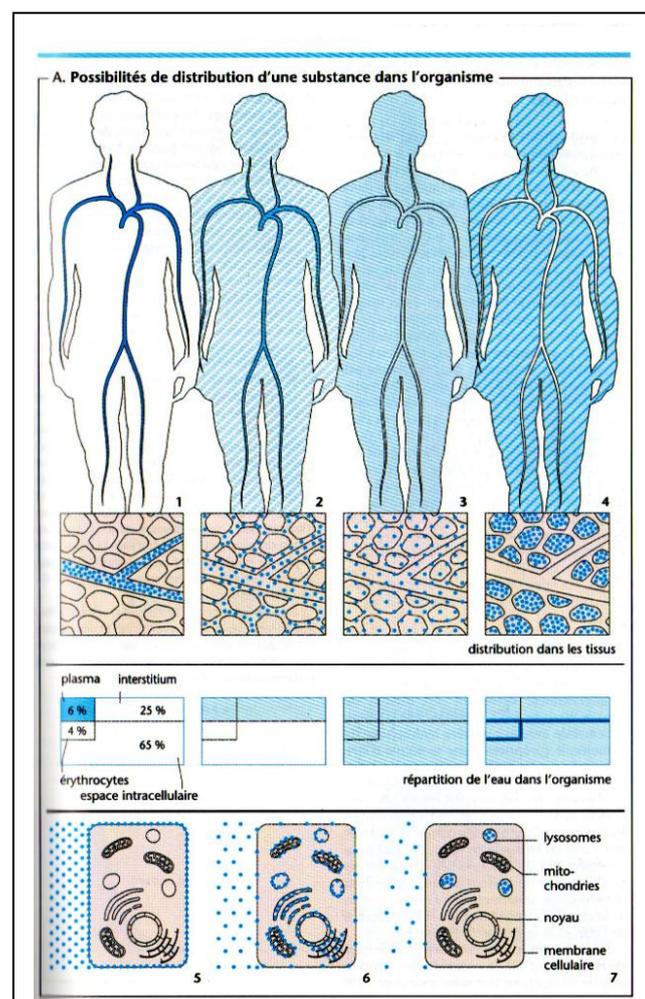


Figure 1 : Possibilité de distribution du M dans l'organisme

Pour quantifier la distribution tissulaire des médicaments dans l'organisme on estime le volume "apparent" de distribution (Vd) :

$$\boxed{Vd = \text{Dose} / C_0}$$

Exemple :

On administre 28 mg d'un médicament à un patient de 70 kg soit 0,4 mg/kg (ou 400 µg/kg) et on mesure une C_0 de 10 µg/l.

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

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) | Compartiment 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 |

1-1-facteurs qui influencent la distribution tissulaire des médicaments :

La distribution dépend du **médicament** et **des tissus**.

- **Médicament :**

- sa concentration plasmatique sous forme libre.

- ses caractéristiques physico-chimiques, en particulier de sa liposolubilité.

- **Tissu ou organe :**

- 1- l'existence de membranes spécifiques (barrières : fœto-maternelle, barrière hémato-encéphalique) à franchir.

- 2- de l'importance de l'irrigation (débit sanguin).

- 3- de la composition de l'organe qui est à l'origine de l'affinité plus ou moins grande pour tel produit.

Ainsi le tissu cérébral riche en lipides a une grande affinité pour les molécules liposolubles.

4-volumes liquidiens de l'organisme (intra-cellulaire, interstitiel et vasculaire) :

- L'âge : le liquide intracellulaire est de 42% ; l'adulte 32%.
- Déshydratation : fièvre élevée, diarrhées aiguës (surtout chez le nouveau née).

5- stockage : liaison aux protéines tissulaires.

Ces caractéristiques expliquent que le médicament se distribue en général d'une manière non homogène dans les divers organes. Par exemple, la chloroquine (anti-malarien et anti-rumatisal) se trouve à une concentration 700 fois plus élevée dans le foie que dans le plasma.

2-lieux d'action

Dans une première catégorie de tissus, le médicament provoque des modifications spécifiques : il **agit**. Ce n'est pas forcément au niveau des organes où sa concentration est la plus forte : seule une faible fraction de la quantité administrée est habituellement active. L'action des médicaments sur l'organisme fait l'objet de la *pharmacodynamie*.

3-stockage

Un médicament pénètre en général dans de nombreux tissus et n'agit que sur un nombre restreint d'entre eux. Il peut se fixer sur un organe sans y provoquer de modifications. Il y est simplement stocké, d'où le nom de « lieu de réserve », sans profit pour les effets thérapeutiques, d'où l'appellation de « lieux de perte ».

La plupart des tissus peuvent jouer ce rôle. Le tissu adipeux est cependant le lieu de perte le plus important car il représente une masse quantitativement importante, 10 à 50 % du poids du corps, et beaucoup de médicaments sont liposolubles, parfois fortement. Sa vascularisation est cependant relativement faible : le stockage sera long à se produire, mais inversement, le tissu adipeux jouera ensuite un rôle de réservoir.

Le tissu osseux est capable de fixer fortement un certain nombre de substances. Cette fixation n'est que très lentement réversible. Certaines substances peuvent altérer localement l'os. D'autres cas particuliers peuvent être à l'origine d'effets indésirables (exemples : dents et tétracyclines).

4-biotransformations

Voir cours : métabolisme des médicaments.