

Chapitre II : pharmacocinétique

phase tissulaire

Le passage du médicament des vaisseaux dans les tissus constitue sa **diffusion**. 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 planche page 29).

En règle générale, tous ces processus sont réversibles : la fraction fixée sur les cellules est en équilibre réversible avec la fraction libre contenue dans le tissu ; elle augmente et diminue selon les variations de celle-ci. Or, cette fraction tissulaire libre est elle-même en équilibre avec la fraction plasmatique libre à travers la barrière capillaire (voir figure1). On a une cascade d'équilibres : lorsque la concentration augmente ou baisse dans le plasma, le médicament gagne ou quitte les cellules.

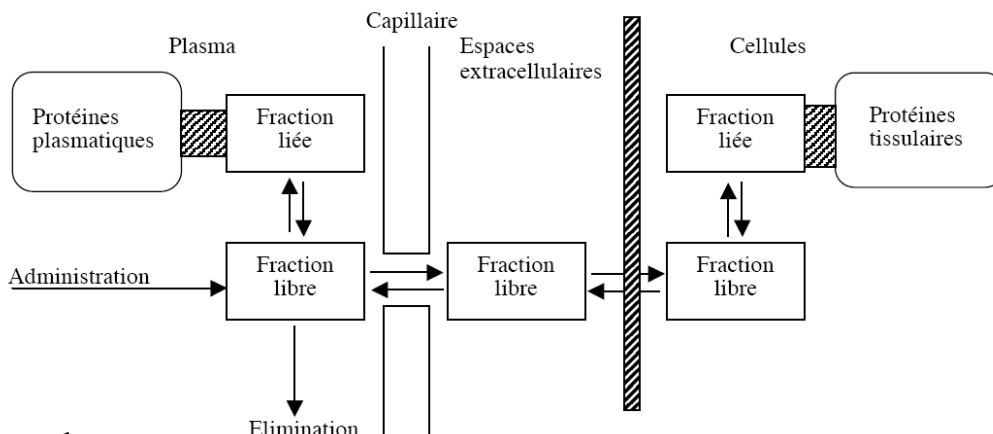


Figure1 : équilibres - à l'équilibre, la concentration en fraction libre est la même dans le plasma, l'eau extra-cellulaire et les cellules (cette situation est toute théorique). L'administration aboutit à augmenter la fraction libre plasmatique, l'élimination à la diminuer ; c'est à partir d'elle que se font les passages à travers les barrières et les équilibres successifs.

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

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

On calcule aussi Vd à partir de la clairance plasmatique (Cl) et de constante de vitesse d'élimination

Ke :

$$Vd = Cl / Ke$$

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 C₀ 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-de l'existence de membranes spécifiques(barrières : fœto-maternelle, BHE) 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.

1-2- Redistribution

Dans certains cas, la distribution relative dans les différents tissus peut se modifier avec le temps. Il en est ainsi entre deux tissus, l'un de forte vascularisation et de faible affinité, l'autre de faible vascularisation et de forte affinité. Le premier est favorisé au début, le second ensuite. Tout se passe comme si le médicament quittait le premier pour gagner le second.

Exemple : injection du thiopental (Penthotal[®] ou de Nesdonal[®]) La distribution tissulaire suit le schéma classique suivant : le cerveau, le cœur, les reins et le foie reçoivent environ 75 % du débit cardiaque, ce qui explique que la majorité d'une dose de thiopental injectée par voie IV s'y distribue initialement ; la narcose (sommeil provoqué par un médicament comme les anesthésiques généraux) et éventuellement la dépression cardio-vasculaire surviennent donc rapidement. La concentration sanguine de thiopental chute ensuite rapidement, si bien qu'en une minute l'équilibre de concentration sang-tissu est inversé dans ces organes. Le thiopental retourne donc des tissus richement vascularisés vers le sang dès les premières minutes suivant son injection. Simultanément, il se distribue dans le muscle et la graisse à une vitesse dépendante du débit de perfusion de ces tissus..

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.