

Objectifs

- Savoir définir la distribution et expliquer les facteurs l'influençant
- Savoir définir et mesurer un volume de distribution
- Connaître les facteurs permettant d'évaluer le risque d'interactions médicamenteuses faisant intervenir la liaison des médicaments aux protéines plasmatiques.
- Comprendre la signification d'un volume de distribution

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- "barrière"
- distribution
- fixation ou liaisons aux protéines plasmatiques
- médicament sous forme liée / médicament sous forme libre
- redistribution
- stockage tissulaire
- volume de distribution / volume apparent de distribution

Plan

Introduction

1. Notion de volume de distribution

2. Facteurs modifiant la distribution

2.1. Liaison aux protéines plasmatiques

2.2. Facteurs tissulaires

- *le débit sanguin local*
 - *la notion de " barrière "*
 - *le phénomène de redistribution*
 - *le stockage par des tissus*
-

Introduction

La distribution correspond au processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes.

Pour diffuser dans les différents tissus, le médicament doit passer les membranes plasmiques (voir passages transmembranaires chapitre 2). La diffusion tissulaire dépend de la capacité du médicament à franchir les membranes (voir chapitre 2) et d'autres facteurs qui seront analysés dans ce chapitre

Le paramètre choisi pour quantifier la distribution d'un médicament dans l'organisme est le volume de distribution. Il existe de grandes variations, à la fois en intensité et en vitesse, dans la répartition des différents médicaments dans l'organisme.

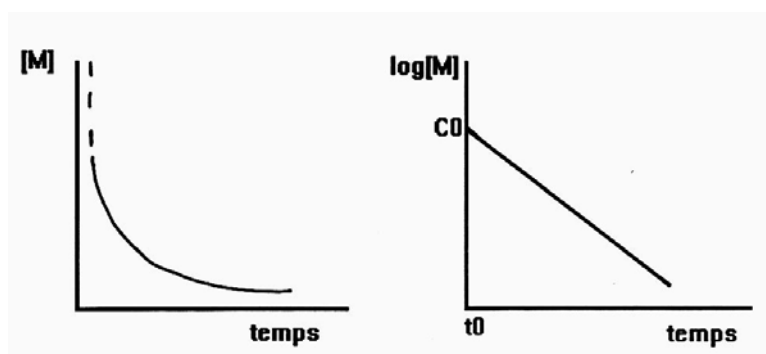
1. Notion de volume de distribution

Le volume de distribution (Vd) se définit comme le volume fictif (ou "apparent") dans lequel se distribue une quantité de médicament (M) pour être en équilibre avec la concentration plasmatique (Cm).

$$Vd = \frac{M}{Cm}$$

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 (C₀) est calculée par extrapolation à l'origine de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques mesurées après une injection i.v. d'une quantité connue du médicament :



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

NB : On calcule aussi Vd à partir de la clairance du médicament et de la constante d'élimination (Vd = Clairance / Ke) (voir chapitre 7)

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.

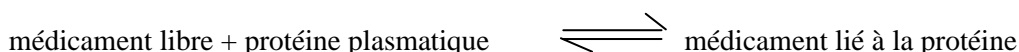
Vd (l/kg)	Compartiment de distribution	Exemples
0,05	Plasma	Poids moléculaire élevé : Héparine Insuline Forte fixation aux protéines plasmatiques : Phénylbutazone Warfarine Aspirine
± 0,20	Eau extracellulaire	Théophylline Aténolol Pénicilline
± 0,55	Eau totale	Ethanol Paracétamol Indométacine
> 2 et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

2. Facteurs modifiant la distribution

2.1. 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 :



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.

Les conséquences pratiques de cette liaison aux protéines plasmatiques peuvent être la prolongation de la durée de vie du médicament dans l'organisme.

Exemples :

- Les sulfamides retardés, liés à 98% aux protéines plasmatiques, ont une demi-vie de 70 heures ; (définition de la demi-vie : voir chapitre 7)
- L'adiazine, un autre sulfamide antibiotique qui est peu fixé aux protéines, a une demi-vie de 4-5 heures ;
- Les diurétiques de l'anse, sont également fortement liés aux protéines plasmatiques (à 98%) mais leur demi-vie plasmatique est de l'ordre de 30 min car ils ont une plus forte affinité pour le mécanisme de transport des acides organiques du tubule proximal rénal et passent rapidement dans les urines.

Une forte fixation aux protéines plasmatiques a pour conséquence de limiter la diffusion du médicament en dehors du compartiment plasmatique comme l'illustre ci-dessous la comparaison entre le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques et le pourcentage du médicament administré qui reste dans le plasma :

% de liaison aux protéines plasmatiques	% du médicament restant dans le plasma
100	100
99	88
90	42
80	26
0	6,7

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. Le risque d'interaction dépend également du volume de distribution. En effet le médicament libéré, "déplacé" lors de l'interaction retrouve à la fois la

possibilité de diffuser dans le reste de l'organisme et d'y exercer son effet pharmacologique. Ceci peut avoir des conséquences importantes si le taux de fixation du médicament est très élevé.

Exemple : 99% d'un médicament A sont fixés aux protéines plasmatiques, l'activité thérapeutique est obtenue avec 1% du produit libre et peu distribué hors du plasma (voir tableau ci-dessus). Si un médicament B déplace A de 1% réduisant la fixation protéique à 98%, la fraction libre double. Bien qu'une partie de cette fraction libre diffuse hors du plasma, les conséquences d'une telle augmentation de la fraction libre peuvent être graves lorsque l'index thérapeutique d'un médicament est étroit.

Par contre, le déplacement de 1% de A n'a pas d'importance lorsque le pourcentage de fixation aux protéines plasmatique est faible car les modifications de la fraction libre sont alors peu significatives.

En résumé, pour évaluer le risque d'interaction entre des médicaments, il faut connaître :

- le pourcentage de fixation : il ne pose réellement de problème que lorsqu'il est supérieur à 90 % ;
- le volume de distribution : plus il est faible, plus le risque augmente : il ne pose réellement de problème que lorsqu'il est inférieur à 10 litres pour un sujet de 70 kg (soit 0,14 l/kg)
- le pK_A (< 7) : l'acidité favorisant la fixation ;
- l'index thérapeutique : s'il est étroit, le risque d'interaction peut être important.

Les médicaments qui répondent à ces critères et sont susceptibles de présenter ce type d'interaction avec des conséquences graves sont par exemple :

- les antivitamines K
- les sulfamides hypoglycémiantes

2.2. Facteurs tissulaires

□ Le débit sanguin local

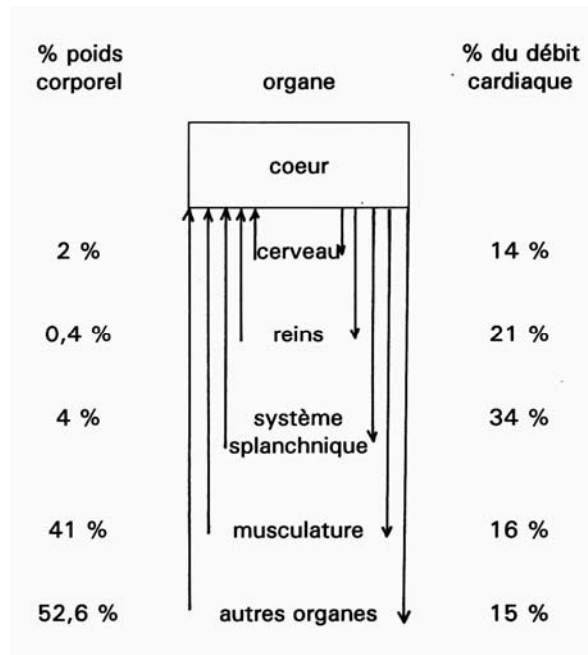
L'irrigation des tissus est un facteur limitant de la distribution tissulaire des médicaments.

Le schéma ci-dessous compare le pourcentage respectif des principaux organes par rapport au poids du corps et le pourcentage du débit sanguin cardiaque qu'ils reçoivent. La distribution tissulaire des médicaments est proportionnelle à l'importance de ces débits locaux.

- 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 mais ceux-ci sont également rapidement éliminés en raison du débit sanguin élevé.
- La peau et les muscles sont moins vascularisés.
- Le tissu adipeux est peu vascularisé, tout comme les os, les phanères, les dents, les ligaments.

Par conséquent, ces tissus représentent un lieu de stockage avec la possibilité d'atteindre, dans ces tissus, des concentrations toxiques si le médicament est utilisé au long cours.

Par opposition, le foie et le rein qui ont un débit sanguin local élevé sont surtout des lieux de transit des médicaments.



□ 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 foeto-placentaire).

N.B. : la “ barrière ” foeto-placentaire est traitée dans le chapitre 11 “ médicaments et grossesse ”.

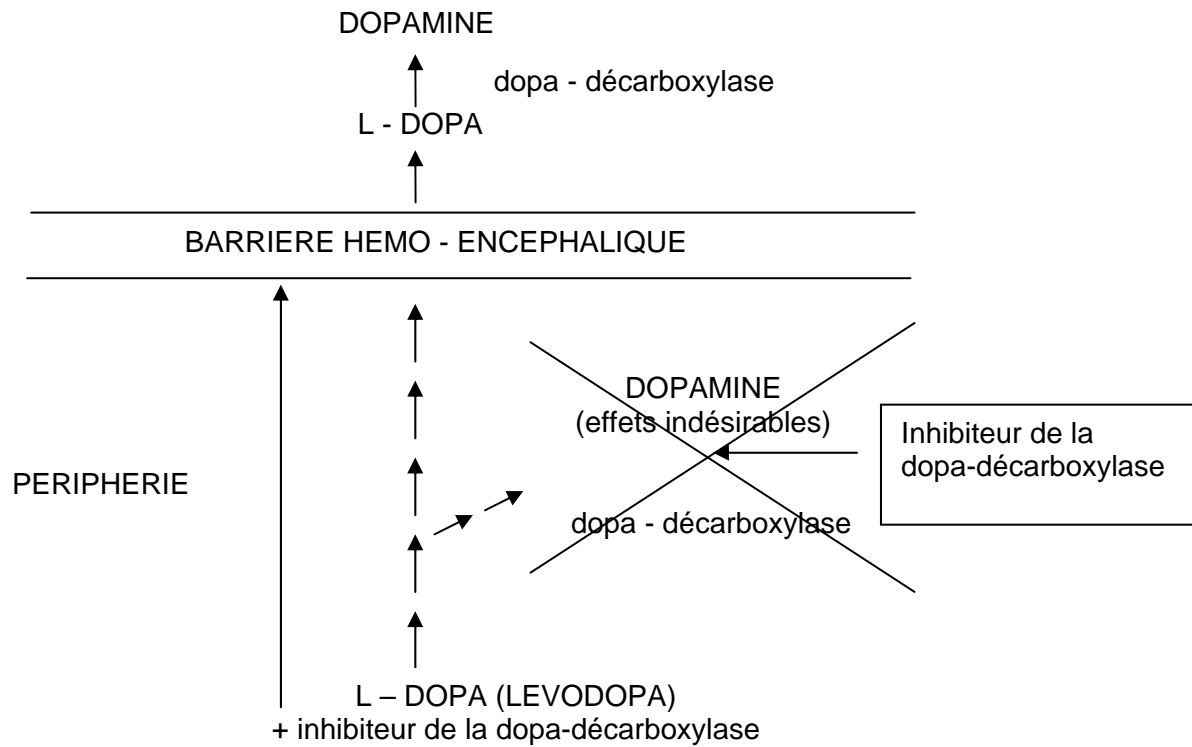
La barrière hémocéphalique :

Au niveau de la barrière hémocéphalique, les capillaires sont constitués de cellules endothéliales très serrées. De plus, les astrocytes (constituant la névroglie) 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 limite la diffusion des inhibiteurs de la protéase du VIH et de certains anticancéreux ce qui pose problème dans ce dernier cas pour le traitement des tumeurs cérébrales.

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.

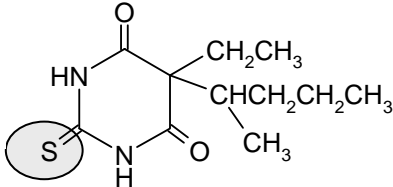
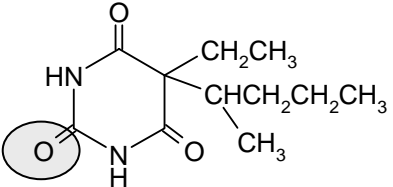


N.B. Il ne faut pas confondre la barrière hémocéphalique avec la barrière hémoméningée constituée par les méninges : elle limite la diffusion des médicaments mais de façon différente. Ainsi, certains antibiotiques, qui habituellement ne peuvent pas passer la barrière hémoméningée, passent, en cas de méningite car la barrière hémoméningée est plus perméable.

□ 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 :

	Thiopental	Pentobarbital
Structure		
pK _a	7,6	8,1
Coefficient de partition de la forme non ionisée Log P	3,3	0,05
Liaison aux protéines Plasmatiques	75 %	5 %

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 (log P = 3,3), 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.

□ Le stockage par des tissus

Certains tissus sont capables de fixer et de stocker de manière prolongée certaines substances :

Exemple des tétracyclines qui sont capables de fixer (chélater) du Ca²⁺ :

Les tétracyclines chélatent les ions Ca²⁺ des dents et des os. Ceci peut altérer la formation des dents chez l'enfant car ces médicaments restent plusieurs semaines dans ces tissus.

Pour en savoir plus :

- Pharmacocinétique, Principes fondamentaux. JP Labaune. 2^e édition, Masson, Paris 1988
- Fixation des médicaments sur les protéines plasmatiques. J.P. Tillement et coll. In : Pharmacologie clinique - Bases de la thérapeutique. Ed. Giroud 2^e édition, Expansion Scientifique Française, Paris 1988