

JC MATHIEU-DAUDE

Département de Biophysique
Service de Pharmacologie Médicale et Toxicologie

LES
SECTEURS LIQUIDIENS
DE L'ORGANISME

Chapitre 1

L'eau et le milieu intérieur

- L'eau : Représente la majeure partie du poids des organismes vivants

- Eau = 60 % du poids corporel
 - 55 % - 70 % Chez l'homme
 - 45 % - 60 % Chez la femme
 - 75 % Chez le nourrisson

- Le reste = 40 %
 - Organiques : 35 %
 - Minérales : 5 %

- Le milieu intérieur :

Ensemble constitué de 2 secteurs principaux , séparés par les membranes cellulaires.

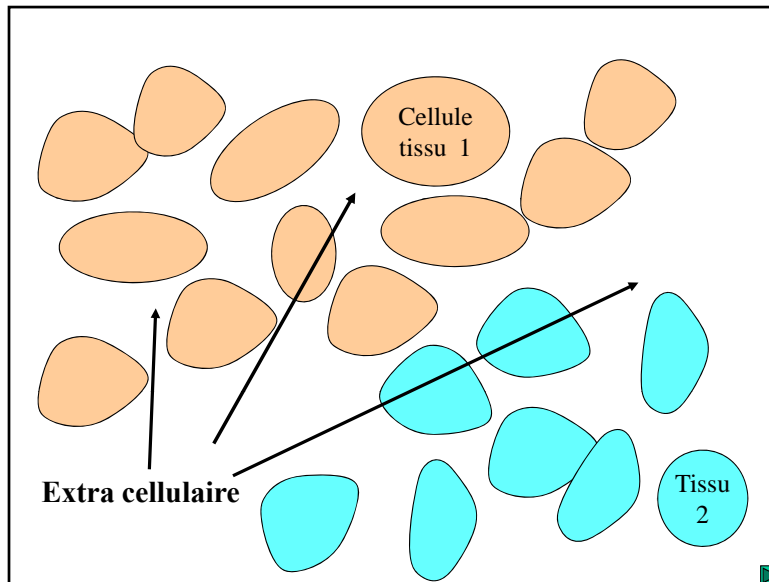
Secteur Intracellulaire = Compartiment Intracellulaire

Ensemble constitué de toutes les cellules

Secteur Extracellulaire = Compartiment Extracellulaire

Milieu où baignent toutes les cellules





Notion de compartiment :

- Un compartiment est un ensemble homogène situé à l'intérieur de l'organisme.
- La concentration est la même en tout point du compartiment.

1°) Compartiment Extracellulaire : L E C

20 % du poids corporel (PC)

a) Plasma sanguin = Compartiment plasmatique

4 % du PC

Situé dans les vaisseaux sanguins (artères, capillaires, veines)

Milieu où baignent:

- Les Globules Rouges (Hématies)
 - Les Globules Blancs
 - Les Plaquettes
- } ne font pas partie du L E C

1°) Compartiment Extracellulaire : L E C

20 % du poids corporel (PC)

a) Plasma sanguin = Compartiment plasmatique

4 % du PC



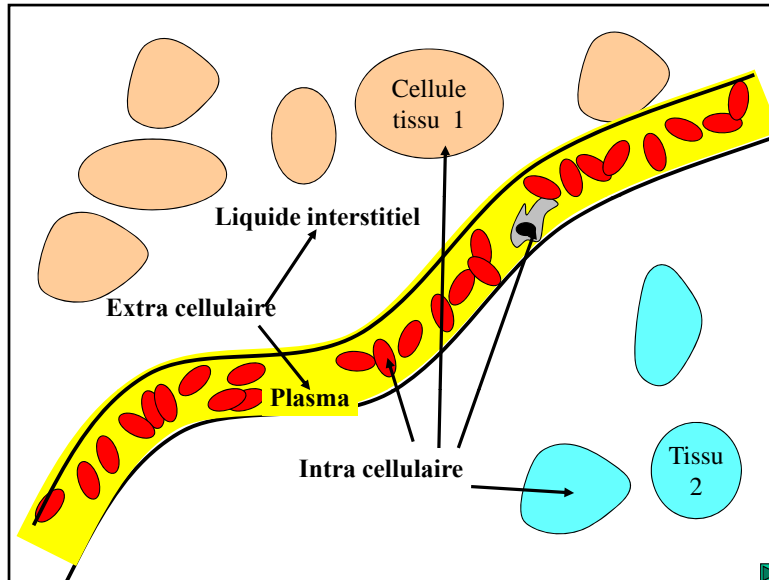
Echanges possibles à travers la paroi des capillaires

b) Lymphe interstitielle = Compartiment interstitiel

16 % du PC

La lymphe est le liquide situé autour de toutes les cellules, à l'exception des GR, GB, Plaquettes.





Exploration du compartiment extracellulaire :

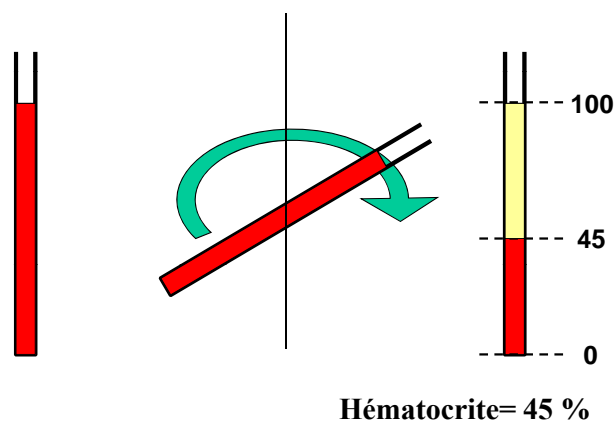
Possible que si l'on dispose de substances (traceurs) qui apportées dans la circulation :

- Diffusent à travers la paroi des capillaires vers l'ensemble des liquides interstitiels
- Sans pénétrer dans les cellules
- La concentration doit être la même dans tout le secteur extracellulaire : plasma + liquide interstitiel

Ex : Thiocyanate de Na, Inuline, Mannitol, Na24 (Très peu de Na dans les cellules)

Aucun traceur ne remplit parfaitement les conditions requises, car la membrane ne leur est pas totalement imperméable.

Le plasma sanguin :



Constitution du plasma sanguin : 55% du volume sanguin

- Eau 92 %
- Proteines : Albumine : 42 g/L,
Gobulines (α β γ) 24 g/L
Fibrinogène...
- Matières organiques non protéiques :
Urée 5 mmol/L Acides aminés
Acide urique, créatinine, bilirubine, NH₃,..
Glucose 4 – 5 mmol/L
Lipides, cholestérol, phospholipides
Ac.lactique, ...
- Eléments minéraux :
Na⁺ 140 K⁺ 4 Cl⁻ 100 CO₃H⁻ 24 mmol/L
PO₄⁻ SO₄⁻ Ca⁺⁺ Mg⁺⁺ Cu⁺⁺ Fe Zn ...



Constitution du Liquide Interstitiel :

- Très pauvre en protéines
- Ions comme dans le plasma, mais en concentration un peu différente (CI = 110 effet Donnan)
- C'est un "Ultrafiltrat" du plasma.

2°) Le Compartiment Intracellulaire

Se mesure par la différence entre le volume de l'eau totale et celui de l'eau extracellulaire.

$$\begin{aligned} \text{Eau totale} & \quad 60 \% \text{ du p.c.} : 42 \text{ L} \\ - \text{ Eau extracellulaire} & \quad 20 \% \text{ du p.c.} : 14 \text{ L} \\ & = \text{ Eau intracellulaire} \quad 40 \% \text{ du p.c.} : 28 \text{ L} \end{aligned}$$

Composition mal connue, variable d'un type de cellule à l'autre.

Tissu hépatique : 70 % d'eau
Tissu adipeux : 20 % d'eau

Composition est liée à :

- La perméabilité de la membrane cellulaire.
 - Passive
 - Active
 - Sélective
- La concentration des molécules de part et d'autre de la mb.

Les membranes cellulaires vont être perméables à certaines molécules et imperméables à d'autres molécules.

Les grosses molécules comme les protéines ne peuvent passer.

	Extra cellulaire interstitiel	Intra cellulaire
Na +	140	10
K+	4	160
Protéines	0 (traces)	++++
Glucose	=	=
Urée	=	=

NB : Le secteur intra-vasculaire est constitué :

- Du plasma (secteur extra-cellulaire)
- De cellules (secteur intra-cellulaire : GR, GB, Plaquettes...)



Chapitre 2

Facteurs physico-chimiques pouvant modifier la diffusion à travers les membranes

1°) La Liaison Protéique

$Prot + M \rightleftharpoons ProtM$

Seule la fraction libre M, non liée à la protéine, peut diffuser à travers les membranes cellulaires .

Les protéines ne peuvent passer.

Certaines substances peuvent déplacer l'équilibre et modifier la diffusion :

$Prot + A \rightleftharpoons ProtA$

Apport de B : $Prot + A + B \rightleftharpoons ProtA + ProtB$

Déplacement de l'équilibre et ↑ de A libre

Ex : Diazépam (Benzodiazépine) Valium®

Lié aux protéines à 96%

4 % de fraction libre (diffusible)

Si apport de B entraîne un faible déplacement 96% ---> 92%

La fraction libre double 4% ---> 8%

l'effet doublera aussi.

Ex : Lidocaïne chez enfant nouveau né ou prématuré :

Protéines immatures

La fraction libre augmente beaucoup



2°) Le coefficient de partage

$$\lambda_{\text{lipide/ eau}} = \frac{S_{\text{lipides}}}{S_{\text{eau}}}$$

Rapport des Solubilités entre 2 milieux différents.

La solubilité dans les lipides (liposolubilité) conditionne la diffusion des molécules à travers la membrane cellulaire.

ex : Morphiniques

Morphine est liposoluble
Fentanyl est *très* liposoluble.

La Morphine se distribue dans le compartiment lipidique, mais le Fentanyl se distribue beaucoup plus rapidement.

Fentanyl : action très rapide par rapport à la Morphine

3°) Degré d'ionisation de la molécule :

Membrane cellulaire = structure lipidique

Petits ions :

Dans certaines conditions, ils peuvent traverser la membrane (voir cours sur mb sélectives)

Gros ions ou molécules ionisées :

Ne peuvent traverser la mb

Seule la fraction non ionisée peut passer

(Les électrolytes forts ne passent pas)

Le degré d'ionisation dépend de :

la molécule (caractérisée par son pKa)
la concentration en ions H⁺ du milieu.

a) La concentration en ions H⁺ du milieu, notion de pH

L'ion H⁺ :

- Le plus petit ion qui existe
- Densité de charge très importante
- Très mobile et modifiera de manière importante les molécules où il va se fixer ou au contraire s'en aller.
- Dans tous les milieux dont le solvant est l'eau.
- Intervient dans tous les processus chimiques de la vie
- L'organisme doit contrôler sa concentration sous peine de perturbations importantes.
- Peut dans certaines conditions traverser les membranes cellulaires par :
 - compétition avec d'autres ions Ca⁺⁺
 - échange avec d'autres ions Na⁺ H⁺, K⁺ H⁺
- L'activité enzymatique est très influencée par les H⁺

La concentration en H⁺ dans les différents milieux est très faible.

Dans le plasma : 40 nanomoles/L

Les variations peuvent être importantes.

Pour quantifier la concentration, on utilise une échelle logarithmique

$$\log 1/H^+ = - \log H^+ = \text{pH} \quad \log = \log_{10}$$

H⁺ ne représente pas la concentration, mais *l'activité* des ions H⁺ en solution.



L'activité d'un ion représente son action réelle sur les autres particules.

L'activité dépend de :
la charge de l'ion lui même
la concentration de l'ion
l'environnement ionique dans lequel il se trouve, appelé : *force ionique*,
fonction elle même de la concentration de tous les ions et de leur charge électrique.

$$\text{Activité } a = \gamma \cdot C \quad 0 < \gamma < 1$$

Pour les solutions de faibles forces ioniques (diluées) : $\gamma \sim 1$

Pour un ion monovalent dans le plasma $\gamma = 0,7$

Pour un ion bivalent dans le plasma $\gamma = 0,38$

Pour H^+ dans le plasma : on supposera : Concentration = Activité

Dans le cas de l'eau pure, la dissociation est très faible :



$$K_a = \frac{H^+ \cdot OH^-}{H_2O} \quad \text{mais } H_2O \cong Cte$$

$$K_a \times H_2O = 10^{-14}$$

$$\text{Donc } H^+ = OH^- = 10^{-7} \text{ mol/L}$$

$$\text{pH de l'eau pure : } pH = -\log(H^+) = -\log(10^{-7}) = 7,00$$

Le pH peut varier de 0 à 14

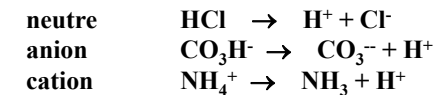
	Eau	Sang
Solution acide	pH < 7	< 7,4
Solution neutre	pH = 7	= 7,4
Solution basique alcaline	pH > 7	> 7,4

Valeurs normales à 37 °C	Sang Artériel :	pH = 7,40 ± 0,03
	Sang Veineux :	pH = 7,35 (variable)
	LCR :	pH = 7,30
	Urine :	pH = 4,5 – 7,5
	Cellules :	pH = 6,80 (variable selon cell.) (cellule muscul. selon effort 6,5 – 7,0)

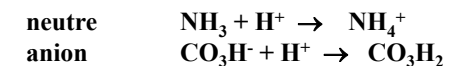
Selon Bronsted : Acide = donneur de H^+ (proton(s))

Base = accepteur de proton(s)

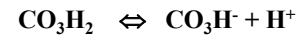
ex : acides



ex : bases

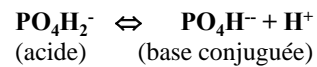
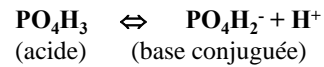
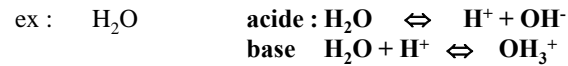


Dissociation partielle : $AH \rightleftharpoons A^- + H^+$



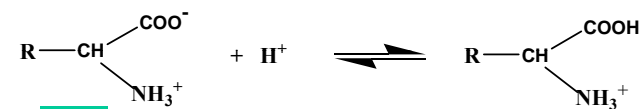
On dit acide faibles (ou bases faibles).

Ampholytes : molécule pouvant être acide ou base selon le milieu



Protéines :

Acide



Base

Unicité du pH

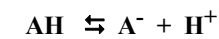
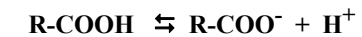
Quel que soit le nombre très important de molécules ou d'ions (neutres, acides, basiques)

La concentration en H⁺ est unique

Toutes les réactions vont se déplacer de manière à avoir une seule valeur de H⁺

b) Influence de la dissociation ionique sur le passage à travers les membranes.

Cas des acides faibles :



$$K_a = \frac{A^- \cdot H^+}{AH}$$

$$\log K_a = \log \frac{A^-}{AH} + \log H^+ \quad \log = \log_{10}$$

$$-\log K_a = -\log \frac{A^-}{AH} - \log H^+ \quad pK_a = -\log K_a$$

$$pH = -\log H^+$$

$$pK_a = -\log \frac{A^-}{AH} + pH$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{ionisée}]}{[\text{non ionisée}]}$$



$$K_a = \frac{A^- \cdot H^+}{AH}$$

Plus K_a est grand

Plus pK_a est petit

Plus l'acide est fort

Plus la molécule sera ionisée

Moins elle sera diffusible

Exemples d'acides faibles :

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{ionisée}]}{[\text{non_ionisée}]}$$

a) Apporté dans un milieu de $pH = 7,4$

Acide faible : $pK_a = 6,4$

$$7,4 - 6,4 = \log \left(\frac{i}{ni} \right) = 1$$

$$\Rightarrow \frac{i}{ni} = 10$$

fraction diffusible $[ni] = 0,1[i]$

Acide faible : $pK_a = 4,4$

$$7,4 - 4,4 = \log \left(\frac{i}{ni} \right) = 3$$

$$\Rightarrow \frac{i}{ni} = 10^3$$

fraction diffusible $[ni] = 0,001[i]$

b) Influence du milieu

Ex : barbiturique de $pK_a = 7,6$

Apporté dans le sang à $pH = 7,4$ $7,4 - 7,6 = \log \left(\frac{i}{ni} \right) = -0,2$

$$\Rightarrow \frac{i}{ni} = 10^{-0,2} = 0,63 \quad \text{fraction diffusible } [ni] = 1,6[i]$$

Apporté dans le sang à $pH = 7,2$ $7,2 - 7,6 = \log \left(\frac{i}{ni} \right) = -0,4$

$$\Rightarrow \frac{i}{ni} = 10^{-0,4} = 0,4 \quad \text{fraction diffusible } [ni] = 2,5[i]$$

Pour les acides faibles :

L'acidose augmente la partie non ionisée
Donc augmente la partie diffusible

ex: Aspirine (Acide acétyl-salicylique) $pK_a = 3$

Apporté dans le sang à $pH = 7,4$ $7,4 - 3 = \log \left(\frac{i}{ni} \right) = 4,4$

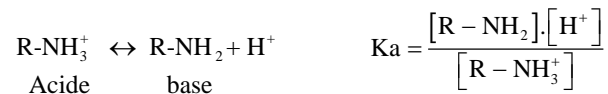
$$\Rightarrow \frac{i}{ni} = 10^{4,4} = 25000 \quad \text{fraction diffusible } [ni] = \frac{1}{25000}[i]$$

Apporté dans l'estomac à $pH = 2$ $2 - 3 = \log \left(\frac{i}{ni} \right) = -1$

$$\Rightarrow \frac{i}{ni} = 10^{-1} = 0,1 \quad \text{fraction diffusible } [ni] = 10[i]$$

Aucun intérêt à utiliser l'injection IV (sauf contre indication)



Cas des bases faibles :

$$\log \text{Ka} = \log \frac{[\text{R-NH}_2]}{[\text{R-NH}_3^+]} + \log \text{H}^+ \quad (\log = \log \text{ décimal})$$

$$-\log \text{Ka} = -\log \frac{[\text{R-NH}_2]}{[\text{R-NH}_3^+]} - \log \text{H}^+ \quad \text{pKa} = -\log \text{Ka}$$

$$\text{pH} = -\log \text{H}^+$$

$$\text{pKa} = -\log \frac{[\text{R-NH}_2]}{[\text{R-NH}_3^+]} + \text{pH}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{R-NH}_2]}{[\text{R-NH}_3^+]}$$

Bases faibles : $\text{pH} = \text{pKa} + \log \frac{[\text{non ionisée}]}{[\text{ionisée}]}$

ex. de base faible : Benzodiazepine Midazolam Hypnovel®

base faible pKa = 6

Dans pH = 7,4 $\text{pH} - \text{pKa} = \log \text{ni/i}$

$$7,4 - 6 = \log \text{ni/i} \quad \text{ni/i} = 25 \quad \text{ni} = 25 \cdot \text{i}$$

Dans pH = 7 $7 - 6 = \log \text{ni/i}$

$$\text{ni/i} = 10 \quad \text{ni} = 10 \cdot \text{i}$$

L'acidose a diminué la fraction non ionisée donc diffusible

Plus la différence pH-pKa est grande :

Moins la molécule est ionisée

Plus elle peut diffuser

