

L'élimination des médicaments

I. Introduction :

Le processus d'élimination d'un médicament englobe les phénomènes de métabolisme et d'excrétion.

II. Évaluation de l'élimination :

1. Notions de clairance :

La clairance plasmatique est définie comme « le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps » (l'unité : L/h ou ml/min).

a. Clairance d'un organe :

La clairance d'un organe correspond à la quantité de sang qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du médicament par unité de temps. Elle est égale au produit du débit sanguin (Q) dans l'organe par le coefficient d'extraction de l'organe (E).

Le coefficient d'extraction se calcule selon l'équation suivante :

$$E = \frac{Ca - Cv}{Ca}$$

Où : Ca : concentration du médicament à l'entrée de l'organe,

Cv : concentration du médicament à la sortie de l'organe.

b. Clairance totale :

La clairance totale (ou clairance corporelle ou clairance plasmatique) est la résultante de toutes les clairances que l'on peut avoir dans l'organisme.

$$CL \text{ totale} = CL \text{ rénale} + CL \text{ hépatique} + CL \text{ autres}$$

III. L'élimination hépatique :

Au niveau hépatique, deux mécanismes concourent à l'élimination d'un médicament : le métabolisme hépatique et l'excrétion biliaire. La clairance hépatique se décompose donc en : clairance hépatique métabolique et clairance biliaire.

$$CL \text{ hépatique} = CL \text{ métabolique} + CL \text{ biliaire}$$

1. La clairance hépatique métabolique :

Elle dépend de :

- La quantité de médicament arrivant au niveau du foie, qui dépend du débit sanguin ;
- La fixation aux protéines plasmatiques, puisque seule la fraction libre peut être captée par l'hépatocyte ;
- La clairance intrinsèque, c'est à dire la capacité du foie à métaboliser le médicament, qui dépend de l'activité enzymatique.
- Du coefficient d'extraction hépatique (E).

On distingue alors 3 cas :

$E \leq 0,3$	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ La clairance hépatique dépend de la fraction libre et de la clairance intrinsèque. ⚡ Un effet de premier passage hépatique n'est pas susceptible d'être important. ⚡ Ces médicaments sont plus sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques.
$0,3 < E < 0,7$	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ La clairance hépatique dépend de la fraction libre, de la clairance intrinsèque et du débit sanguin hépatique.
$E \geq 0,7$	<ul style="list-style-type: none"> ⚡ La clairance hépatique ne dépend que du débit sanguin hépatique. Ce dernier est le facteur limitant de l'élimination. La clairance est alors dite débit-dépendante. ⚡ La biodisponibilité peut être influencée par un effet premier passage hépatique.

2. La clairance biliaire:

2.1. Caractéristiques de L'excrétion biliaire:

- ⚡ L'excrétion biliaire concerne surtout les grosses molécules, et les métabolites conjugués.
- ⚡ Elle fait intervenir des transporteurs au niveau des canicules biliaires.
- ⚡ La voie d'élimination biliaire est généralement une voie accessoire (Ex : Erythromycine, Spiramycine, ampicilline, rifampicine...).
- ⚡ Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale 2 possibilités : Élimination fécale ou Réabsorption (cycle entéro-hépatique).

2.2. Cycle entéro-hépatique :

Processus par lequel un médicament passe par le foie où il est métabolisé, puis il est éliminé sous forme conjuguée par voie biliaire passe au niveau du duodénum où il subit une hydrolyse libérant ainsi la

molécule initiale qui est alors réabsorbée et rejoint la circulation générale. Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques

IV. L'élimination rénale :

<p>(1) Filtration Glomérulaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Processus obligatoire pour tous les médicaments s'ils répondent aux critères : <ul style="list-style-type: none"> ↓ PM < 65000 Da ↓ Fraction libre - Cl filtration = $F_u \times DFG$ (F_u : fraction libre) - Influencée par l'état du glomérule et par le débit sanguin rénal. - On utilise la Créatinine endogène (subit uniquement la filtration glomérulaire) pour calculer la clairance rénale totale (évaluation de la fonction rénale) : Cl créatinine = DFG = 120ml/min (DFG : débit de filtration glomérulaire) - Un médicament qui est totalement éliminé par filtration glomérulaire sans être sécrété ni réabsorbé a une clairance proche de la clairance de la créatinine.
<p>(2) sécrétion tubulaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Non obligatoire - Concerne les molécules : <ul style="list-style-type: none"> ➢ qui n'ont pas (encore) été filtrées ➢ qui ont été réabsorbées - Transport actif au niveau du tube contourné proximal - Via transporteurs : Saturation/ Compétition/ Risques d'interactions médicamenteuses - Deux systèmes de transport actif : - un système anionique pour l'élimination des acides - un système cationique pour l'élimination des bases
<p>(3) Réabsorption tubulaire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Non obligatoire - Passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang (retour dans la circulation sanguine) - Concerne les molécules qui ont été filtrées - Diffusion passive au niveau du tube contourné distal: forme non ionisée - Sensible au pH urinaire (degré d'ionisation)

1. Calcul de la clairance rénale :

$$Cl_{\text{rénale}} = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$$

V. Autres voies d'élimination :

Les autres voies d'élimination sont minoritaires.

- **L'élimination salivaire**: l'élimination de certains médicaments peut se faire par la voie salivaire, ce qui offre la possibilité d'un dosage.
- **L'élimination pulmonaire** : elle est importante pour les substances volatiles

VI. Facteurs de variation de l'élimination rénale des médicaments :

Certains facteurs physiopathologiques ou exogènes peuvent modifier l'élimination des médicaments

1. Facteurs physiopathologiques :

- **L'insuffisance rénale** : entraîne une diminution de l'élimination des médicaments et en favorise l'accumulation. La diminution d'élimination est proportionnelle au degré de l'insuffisance rénale (une adaptation posologique est nécessaire).
- **L'insuffisance cardiaque** : entraîne une diminution du flux sanguin rénal
- Toute modification de fixation protéique des médicaments, en augmentant la fraction libre.
- **L'âge**.

2. Facteurs exogènes :

- **Modification du pH urinaire** :
 - L'alcalinisation des urines diminue la réabsorption des médicaments acides faibles.
 - L'acidification des urines diminue la réabsorption des médicaments bases faibles.
- **Phénomènes de compétition** : entre les médicaments au niveau de la sécrétion tubulaire rénale. Exemple : pénicilline et probénécide