

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Faculté de Médecine de CONSTANTINE

Département de Médecine

L'élimination des médicaments

Introduction :

- L'étape finale du devenir du médicament: son élimination de l'organisme ou excrétion.
- Elle concerne le médicament sous forme inchangée et ses métabolites.
- L'élimination est principalement réalisée par la voie urinaire et la voie biliaire.
- Toute altération du fonctionnement de l'organe responsable de l'élimination se traduit par une diminution de l'élimination et un risque d'accumulation.

Les principales voies d'excrétion des médicaments :

Excrétion rénale/ hépatique/ Pulmonaire et autres.

1. L'excrétion rénale :

Principale voie d'excrétion des médicaments. Se fait par les reins.

a) Rappel anatomo-physiologique du rein :

L'unité fonctionnelle du rein est le néphron. Le rein renferme environ 1 million de néphrons. Ce dernier est constitué du corpuscule rénal, formé lui-même du glomérule et de la capsule de Bowman, et du tubule rénal formé du tube contourné proximal, de l'anse de Henlé, du tube contourné distal et du canal collecteur.

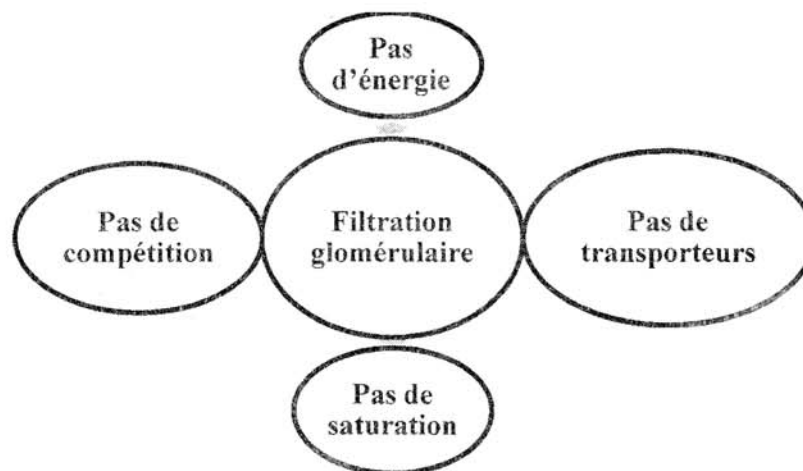
Le rein qui reçoit à pression élevée environ 1400 ml/mn de sang, soit le quart du débit cardiaque, élimine les médicaments comme diverses autres substances de l'organisme.

b) Les mécanismes d'élimination des médicaments par le rein :

Le rein agit par trois mécanismes différents : la filtration glomérulaire, la sécrétion tubulaire et la réabsorption tubulaire.

➤ La filtration glomérulaire :

- Phénomène purement passif.
- Ne dépend que des différences de pression de part et d'autre de la paroi glomérulaire.
- Elle dépend de la taille des molécules (< 65000 Da).
- Seule la fraction libre des médicaments peut être filtrée: la filtration des médicaments dépend de leur degré de fixation aux protéines plasmatiques : **plus ils sont liés, moins ils sont filtrés.**
- La filtration glomérulaire est évaluée par la **clairance de la créatinine endogène**.
- Le volume filtré **par minute** est d'environ **120 ml** (environ le 1/10ème du débit sanguin rénal).



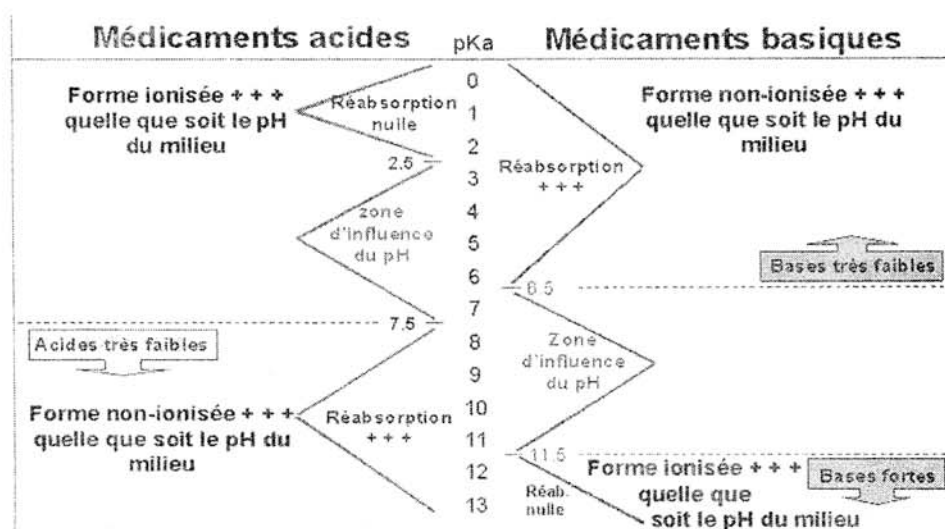
➤ La sécrétion tubulaire :

- Phénomène **actif** (utilise des transporteurs et de l'énergie).
- **Saturable** et pour lequel une **compétition** peut s'exercer entre différentes molécules.
- **Deux système de transport actif**: un anionique (élimination des acides **Ex**: Pénicilline, acide salicylique), un cationique (élimination des bases **Ex**: la quinine, la morphine).
- Ce type d'interaction est exploité pour prolonger l'effet thérapeutique d'un médicament (Ex: pénicilline et probénécide).

➤ **La réabsorption tubulaire :**

- Elle consiste dans le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang.
- Elle peut se faire selon deux mécanismes : l'un actif et l'autre passif.
- La réabsorption active concerne essentiellement les substances endogènes (sodium, potassium, acide urique, glucose et les acides aminés), et quelques médicaments dont la structure est très proche de celle des acides aminés (Ex: l'a-méthyl-dopa).
- Elle s'effectue essentiellement au niveau du tubule proximal

Le caractère neutre, c'est-à-dire non ionisé, des acides et des bases dépend de leur pKa et du pH du milieu, d'où l'importance pour l'élimination de certains médicaments des modifications du pH de l'urine.



Les modifications du pH urinaire peuvent être utilisées au cours du traitement des intoxications dès lors que l'on connaît le toxique responsable et ses caractéristiques physico-chimiques. Ainsi l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles (Ex **Phénobarbital**). L'acidification des urines favorise l'élimination des bases faibles (Ex **Amphétamine**).

c) Les facteurs modifiant l'élimination rénale des médicaments :

➤ **Facteurs physiopathologiques:**

Âge: Variation chez le nouveau-né, sujet âgé.

Insuffisance rénale: Favorise l'accumulation des médicaments (adaptation posologique).

Insuffisance cardiaque: Diminution du flux de perfusion rénale.

➤ **Facteurs exogènes:**

Interactions médicamenteuses: compétition au niveau de la sécrétion tubulaire.

Modification du pH urinaire: alcalinisation ou acidification des urines.

2. L'excrétion hépatique :

Correspond au métabolisme hépatique et à la sécrétion biliaire.

a) La sécrétion biliaire :

Permet d'éliminer les molécules métabolisées ou non par les hépatocytes.

Concerne les molécules polaires dont le PM > 300.

Mécanismes de sécrétion	
Diffusion passive dans la bile $[Mdt]_{\text{bile}} \leq [Mdt]_{\text{plasma}}$ EX: streptomycine et gentamycine	Excrétion active $[]_{\text{bile}} \gg \gg []_{\text{plasma}}$ Saturation et compétition EX: érythromycine, spiramycine, ampicilline, rifampicine

Conséquences pratiques:

- Dans le traitement des infections biliaires, il faut recourir de préférence aux antibiotiques qui passent bien et sous forme intacte dans la bile, en tenant compte, en outre, de leur spectre d'activité.
- Les médicaments sécrétés activement peuvent entrer en compétition avec le transport actif de la bilirubine, ce qui explique l'apparition d'**ictères** «à bilirubine libre».
- En cas d'insuffisance hépatique ou d'obstruction des voies biliaires, le risque d'accumulation de ces médicaments est majoré.

4. Autres voies d'excrétion :

a) Excrétion lactée:

- Voie accessoire d'élimination pour la femme.
- Peut constituer un danger pour le nouveau-né: à surveiller durant l'allaitement.
- Mécanismes complexes: actifs et passifs.

b) Excrétion salivaire:

- L'excrétion salivaire des médicaments n'est pas quantitativement importante.
- La concentration salivaire des médicaments liposolubles est le reflet de leur concentration plasmatique sous forme libre.
- Diffusion passive

L'excrétion par les sécrétions sudorales, gastro-intestinales, lacrymales, nasales, génitales, bronchiques, par la peau et les phanères est possible mais quantitativement négligeable.

Ces voies sont sans nul doute très accessoires pour l'élimination des médicaments mais peuvent présenter une importance thérapeutique, notamment dans le traitement des infections d'origine microbienne ou parasitaire.

5. Quantification de l'élimination (paramètres pharmacocinétiques de l'élimination) :

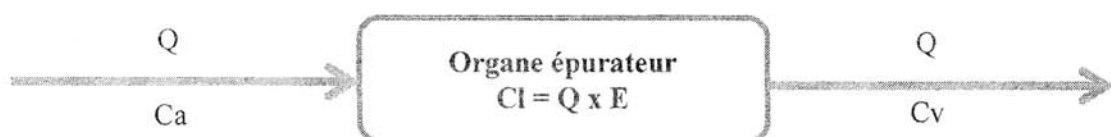
a) La Clairance :

Elle correspond au volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps (unité: L/h ou ml/min).

Il en existe deux types : la clairance par organe et la clairance totale.

➤ **Clairance par organe :**

Correspond à la quantité de sang qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du Mdt par unité de temps.



Q: Débit de perfusion de l'organe.

Ca: Concentration du médicament à l'entrée de l'organe.

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

E: Coefficient d'extraction de l'organe.

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

Sa valeur varie entre 0 et 1

- Substances fortement extraites: $E > 0,7$
- Substances moyennement extraites: $0,3 < E < 0,7$
- Substances faiblement extraites $E < 0,3$

➤ **Clairance totale:**

Ou clairance corporelle ou plasmatique

C'est la somme des clairances de chaque organe susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament. Ensemble des clairances partielles (rénale, hépatique, pulmonaire.....)

$$Cl\ totale = Cl\ rénale + Cl\ hépatique + Cl\ pulmonaire + Cl\ autres$$

Rq:

$$Cl\ rénale = Cl\ filtration + Cl\ sécrétion - Cl\ réabsorption$$

$$Cl\ hépatique = Cl\ métabolique + Cl\ biliaire$$

b) Le temps de demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$):

- Ce paramètre correspond au temps nécessaire pour que, après l'administration d'un médicament, sa concentration diminue de moitié.
- La demi-vie est exprimée en unité de temps.
- Elle peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.
- **Rq** : plus la $\frac{1}{2}$ vie d'un médicament est courte, plus le nombre de prises par jour sera important et la fréquence d'administration rapprochée.

- L'élimination totale du médicament intervient après une période égale à 7 fois le $T_{1/2}$.

1 $t_{1/2}$ = 50 % dose éliminée

2 $t_{1/2}$ = 75 % dose éliminée

3 $t_{1/2}$ = 87,5 % dose éliminée

3,3 $t_{1/2}$ = 90 % dose éliminée

5 $t_{1/2}$ = 97 % dose éliminée

7 $t_{1/2}$ = 99 % dose éliminée

Conclusion :

L'étude du devenir du médicament dans l'organisme est importante pour définir les modalités d'administration du médicament en développement, à savoir la voie d'administration, la dose et le rythme d'administration.