

# EXCRETION DES MEDICAMENTS

## 1. INTRODUCTION :

- Différence entre l'élimination et l'excrétion :

Elimination = excrétion + métabolisme

D'où le métabolisme c'est la diminution du taux du medc pour former soit un métabolite ou une sous une forme d'élimination

- L'élimination des medcs est la dernière étape de système ADME

- L'élimination est tt processus qui contribue a la diminution totale ou en majorité d'un medc du compartiment plasmatique

- Elle suit es mêmes principes générales de passage transmembranaire.

- Dépend des propriétés physicochimiques des

## 2. types d'excrétion :

**2.1. les plus importantes :** rénale, biliaire, pulmonaire et lactée.

**2.2. les voies accessoires :** autres

*NB* : les formes libres excrétées cependant la forme liées au protéines ne seront pas excréter

## A. EXCRETION RENALE :

- La majorité des medcs sont excréter par voie rénale

- Le medc passe du sang vers l'urine primitive par deux(2) mécanismes : filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire

- Et il est réabsorbé au niveau tubulaire (passage de l'urine vers le sang)

### 1. Filtration glomérulaire :

- Le glomérule est un filtre demi perméable, non sélectif, il y a des pores de diamètre très fin donc : sauf les molécules de faible PM (inférieur a 68000 ou 65000 dalton), de forme liposoluble et non ionisée

- La clearance glomérulaire dépend de l'âge, du poids et de la créatininémie (s'il y a une + ou - de la créatininémie donc il y a un dysfonctionnement rénal)

### 2. Clearance :

- C'est le volume sanguin totalement épuré d'une substance (medc) par unité de temps

- Clearance par organe, correspond au volume sanguin qui travers un organe et totalement épuré d'une substance (medc) par unité de temps

- Elle dépend du débit sanguin (chez l'insuffisant cardiaque il y a une diminution du débit sanguin donc la clearance diminue) et dépend du coefficient d'extraction (si le coef est important on doit augmenter la dose administrée)

*NB* : le coefficient d'extraction c'est le pourcentage du medc excrété par chaque organe :

Ex : medcc administré par voie orale = 100 mg

Après le passage a la veine porte on mesure on trouve que la [medc]=80mg

On a une diminution de 20 mg = 20% = 0.2 et c'est le coefficient d'extraction

C'est pour ça qu'on administre une quantité de dose très important par voie orale et une très faible dose par voie intraveineuse pour voir la même [medc] dans la circulation sanguine

-Clearance totale= cl rénale+ cl extra rénale

### 3.Sécrétion tubulaire :

-C'est le passage du medc des capillaires péri tubulaire vers l'urine primitive

-Phénomène actif :Forme hydrosoluble, ionisée et liée

-Mécanisme d'élimination des acides faibles (transporteurs des AF comme les acides aminés) ex, pénicilline (compétition avec probénicid parce que le mécanisme est actif et ils ont le même transporteur )

-Mécanisme d'élimination des bases faibles (transporteurs des BF) : ex morphine et quinine

### 4.Réabsorption tubulaire :

-Forme liposoluble non ionisée ( tt la forme ionisée est éliminée)

Par mécanisme passif (TP et TD) ou actif (TP) : substances dont la structure est proche des acides aminés, ex : méthyl dopa (pour hypotenseur) dérive de la tyrosine se fixe sur cet AA

Pompe Na/K pour les diurétiques .

-dépend du Ph du milieu urinaire (acide entre 4.5 et 7.5) et du PKa de médicament

-Acidification des urines

Médicament d'un Ph acide faible est réabsorbé dans le milieu acide

Médicament d'un Ph base faible est réabsorbé dans le milieu faible

Ex : s'il y a un surdosage des amphétamines (antidépresseur) et comme les amphétamines sont des bases faibles on doit acidifier les urines primitives pour ne pas les absorber et pour les éliminer avec les urines

-Alcalinisation des urines

Ex : s'il y a un surdosage des phénolborbital et comme des phénolborbital sont des bases faibles on doit alcaliniser les urines primitives pour ne pas les absorber et pour les éliminer rapidement avec les urines

A. Molécule hydrophile :

.pas administrée par voie orale

.pas absorbée au niveau intestinal

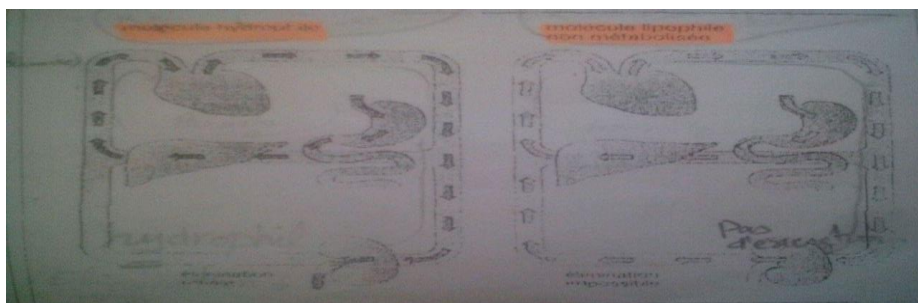
.élimination totale (pas métabolisé)

B. Molécule lipophile

.administrée par voie orale (pour effet local)

.pas absorbée au niveau intestinal

.pas d'excrétion

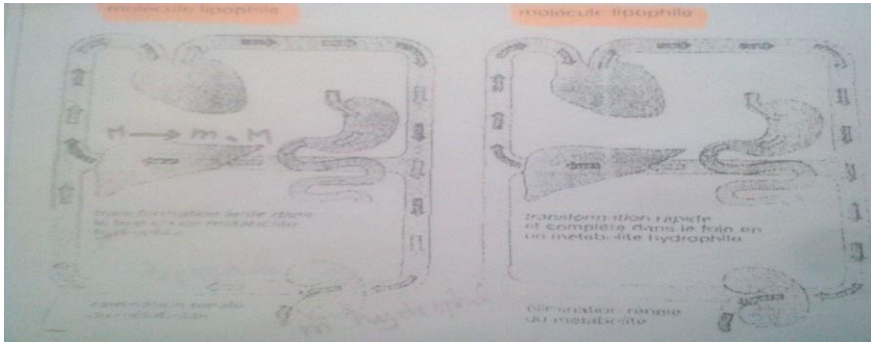


C. Molécule lipophile :

.Transformation lente incomplète

D. Molécule lipophile :

.Transformation rapide complète



**5.temps de demi vie** : correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit diminuée de moitié

Ex des médicaments qu'ont un effet dur les reins et aussi éliminés par le rein : gentamicine (il est purement

Ex : [medc]=25 mg

Après 1h : [medc]=12.5 mg

Donc temps de demi vie = 1 heure

## B.EXCRETION BILIAIRE :

Qui ne sont pas excrétés par le rein est excrété par la vésicule biliaire

-Molécules polaires avec un poids moléculaire supérieur à 300 D

-Mécanisme passif si  $C_p$  est supérieur à la C biliaire : aminoside

-Mécanisme actif si  $C_p$  est inférieur à la C biliaire :

.transporteurs des acides faibles : pénicilline

.transporteurs des bases faibles : stéroïdes et corticoïdes

.transporteurs des molécules neutres : cardiotoniques (augmente l'effet inotrope +)

### \*Cycle antéro hépatique :

-les molécules excrétées dans la bile peuvent y être à nouveau réabsorbées au niveau intestinal

-soit directement, soit après hydrolyse pour les médicaments conjugués

Les étapes du cycle antéro hépatique :

1.conjugaison

2.excrétion biliaire puis passage dans l'intestin

3.déconjugaison par les glucuronidases

4.réabsorption digestive

5.conjugaison

## C.EXCRETION SALIVAIRE :

Le medc passe du sang vers la salive

1.diffusion passive : dépend du PKa de la molécule et du Ph du salive, de la liposolubilité, et de la forme libre(après la dissociation des protéines)

Si la salive est acide et le medc acide et non ionisé et liposoluble avec un PM faible donc il sera éliminé

2.mécanisme actif : ex ,sel de le lithium (gout du métal )

Le dosage du médicament lorsque (C plasmatique/C salivaire) de forme libre est cte (on peut utiliser cette méthode dans la découverte de certain medc dans la salive , comme l'alcool)

## **D.EXCRETION PULMONAIRE :**

-Elimination des substances gazeuses et volatiles(soit élimination ou absorption )

-Une grande surface d'échange

-Un débit sanguin qui correspond à la totalité du débit cardiaque

-Un équipement enzymatique important

-Il faut traverser la membrane : forme libre, PM faible, non ionisée et lipophile

Ex : un medc anesthésique par voie pulmonaire :

Voie orale »poumon »cœur » sang »cerveau »poumon »élimination

Ex : chez les bébés on utilisent des suppos (administré par voie rectale) mais son effet est au niveau pulmonaire (traitent les affections bronchites)puis éliminer par voie pulmonaire

## **E.EXCRETION LACTEE :**

-Voie accessoire

-Mécanisme passif ou actif

-Les bases faibles se concentrent plus que les acides faibles dans le lait parce que le Ph basique (de neutre a basique pour que le bébé peut le boire ("le bon dieu"))

-Elle est maximale pour les medc de PM est faible, liposoluble, non ionisé.

-La liaison protéique : une partie de la forme mi liée peut être excrétée :pour faire l'équilibre entre la fraction liée et la fraction libre , et comme si la fraction liée sera éliminée donc la fraction liée sera dissociée pour établir l'équilibre et donc une quantité de la fraction dissociée(liée ) est éliminée

## **F.AUTRES :**

1.Excretion sudorale(glande sudorale, dans la sueur) : certains medc sont éliminés par peau , ex : griséofulvine(antifongique)

2.Lacrymale

3.nazale

4.génitale

5.cheveux(ex : métaux lourds)

### 3. Facteurs modifiants :

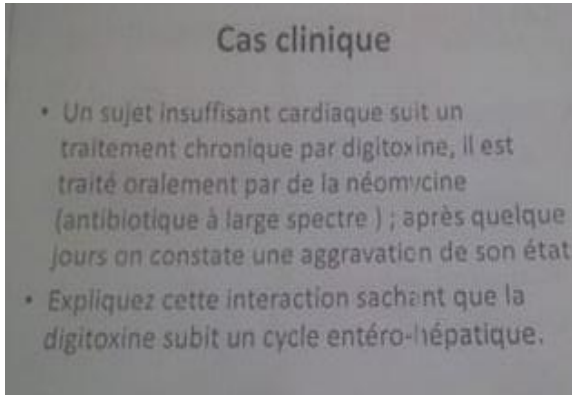
#### a. Physiologiques :

Age : sujets âgés, la filtration glomérulaire et le fonctionnement hépatique sont diminués

Grossesse : peut modifier la filtration glomérulaire

b. état pathologique : insuffisance hépatique ou cardiaque ou rénale ou des calculs biliaires

### 4. Cas clinique :



**(prend des medcs au même temps) néomycine tue les bactéries donc le médicaments reste conjugué (pas du cycle antéro hépatique) le medc sera éliminé dans les selles et donc la diminution de taux de medc (tandis que la zone d'efficacité du digitoxine est très réduite donc lorsqu'il y a une petite diminution on a pas une efficacité)**

**L'insuffisance cardiaque s'aggrave**