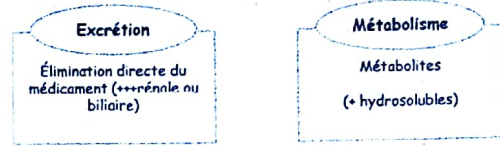


ELIMINATION DES MEDICAMENTS

Dr. Brik-Boughehout, W
 Maître-assistante en Pharmacologie

Élimination : Ensemble des processus par lesquels

le PA disparaît de l'organisme



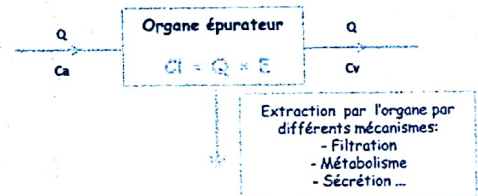
Origine du mot de l'Anglais:
 « To clear » = Nettoyer

Définition: volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps.

Unité: unité de volume par unité de temps
 (ml/min ou l/h...)

- Élimination par l'organisme entier: **Clairance totale**
- Élimination par des mécanismes particuliers: **Clairance par organe** (clairance rénale, clairance hépatique...)

1. Clairance par organe:



Q: Débit dans l'organe
 Ca: Concentration du médicament à l'entrée de l'organe
 Cv: Concentration du médicament à la sortie de l'organe

1. Clairance par organe:

E: Coefficient d'extraction du médicament

$$E = \frac{C_a - C_v}{C_a}$$

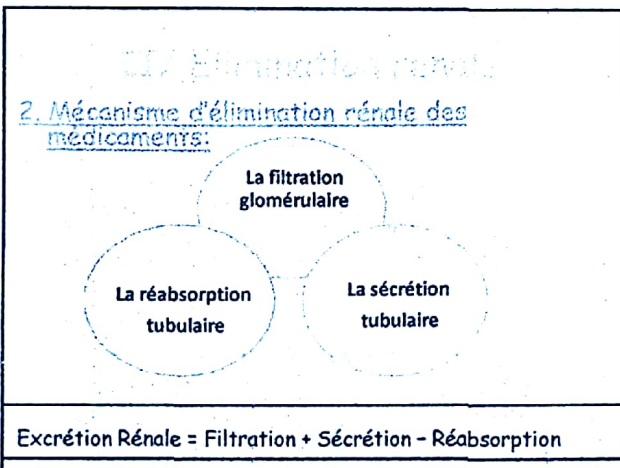
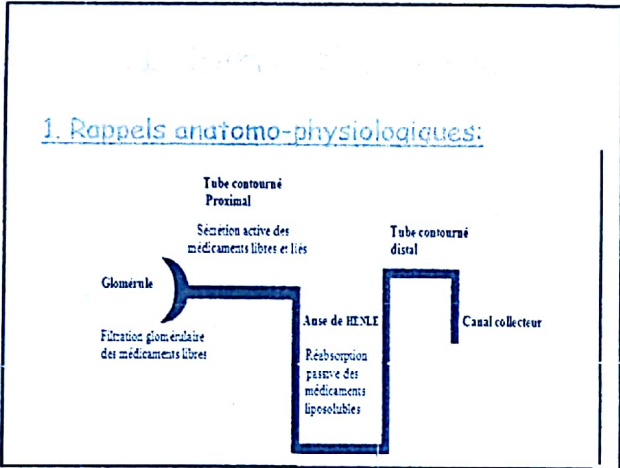
Valeur varie entre 0 et 1

- Substances fortement extraites : $E \geq 0.7$
- Substances moyennement extraites : $0.3 < E < 0.7$
- Substance faiblement extraites : $E \leq 0.3$

2. Clairance totale:

Ensemble des clairances partielles
 (rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire...)

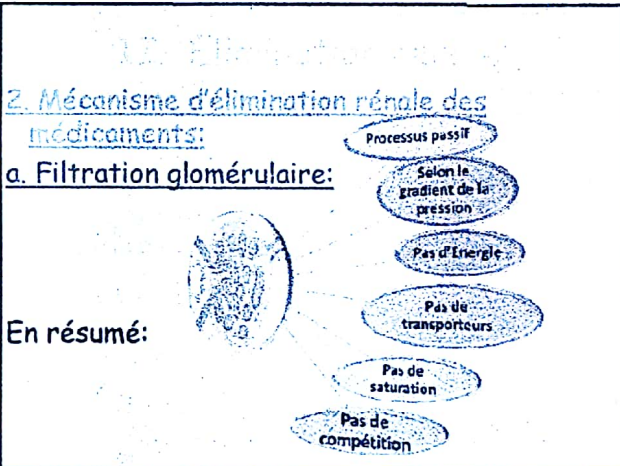
$$Cl_{\text{totale}} = Cl_{\text{rénale}} + Cl_{\text{hépatique}} + \dots$$



2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

a. Filtration glomérulaire:

- Phénomène de diffusion passive :
- Poids moléculaires (< 68000)
- Fixation aux protéines plasmatiques (forme libre)
- Débit de filtration glomérulaire (pression de part et d'autres de la paroi glomérulaire)
- La clairance glomérulaire est mesurée par la clairance de la créatinine (filtrée en totalité, non liée aux protéines, non sécrétée, non réabsorbée et non métabolisée par l'organisme).



2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

b. Réabsorption tubulaire :

- Diffusion passive
- Substances liposolubles sous forme non ionisée

Gradient de concentration
Lipophilie de la molécule
pH urinaire et pKa de la molécule (% de fraction non ionisée)

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

Médicaments acides	pKa	Médicaments basiques
Forme ionisée +++ quelle que soit le pH du milieu	0	Forme non-ionisée +++ quelle que soit le pH du milieu
Réabsorption nulle	1	
	2	
	3	
Réabsorption +++	4	
	5	
	6	
Acides très faibles	7.5	Forme ionisée +++ quelle que soit le pH du milieu
	8	
	9	
Réabsorption +++	10	
	11	
	12	
Forme non-ionisée +++ quelle que soit le pH du milieu	13	

Zone d'influence du pH

Bases très faibles (pKa 6.5)

Bases fortes (pKa 11.5)

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

b. Réabsorption tubulaire :

- l'alcalinisation des urines favorise l'élimination des acides faibles
- L'acidification des urines favorise l'élimination des bases faibles

NB: La réabsorption peut être active (structure ressemble à celle des acides aminés)

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

c. Sécrétion tubulaire:

Mécanisme de transport actif:

- Utilise des transporteurs
- Nécessite de l'énergie
- Saturable
- Compétitif (Exploité en thérapeutique, exp: association probénécide + pénic G)

2. Mécanisme d'élimination rénale des médicaments:

c. Sécrétion tubulaire:

On peut individualiser 2 mécanismes:

- 1- Pour les substances Acides faibles. Exp: Salicylés et Penicilline.
- 2- Pour les substances Bases faibles. Exp: Thiamine.

3. Facteurs modifiant l'élimination rénale:

- Age: nouveau né, sujet âgé
- États pathologiques: insuffisance rénale (adaptation posologique), insuffisance cardiaques.
- Interactions médicamenteuses.

1. La sécrétion biliaire :

✓ Conditions: $PM > 300$
Molécules polaires

✓ Mécanismes de sécrétion:

- Diffusion passive: [medt] plasma $>$ [medt] bile
- Transport actif: [mdt] plasma $<$ [mdt] bile

2. Cycle entéro-hépatique:

❖ Définition:

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans l'intestin et rejoindre la circulation générale.

III/ Elimination hépatique

2. Cycle entéro-hépatique:

❖ Conséquences :

Prolongation de la durée d'activité des médicaments

Exp: Antidépresseurs tricycliques.

IV/ Elimination pulmonaire

Voie principale d'élimination des produits volatils et des gaz

Exp: anesthésique gazeux « halothane »

cette voie est conditionnée par les propriétés physicochimiques du médicament.

- Concerne les molécules liposolubles
- Diffusion passive
- A surveiller durant l'allaitement

Exemples : anti vitamines K; les antiépileptiques

- +++ diffusion passive

- Dépend de: liposolubilité, pKa et fraction libre du PA

- L'excrétion salivaire des médicaments n'est pas quantitativement importante mais elle peut présenter un intérêt en pharmacocinétique clinique (pour certains médicaments $[C]_{\text{libre salive}} / [C]_{\text{plasma}}$ est relativement constant).

Les sécrétions: Lacrymales, sudorale, nasales, bronchiques, génitales, de la peau et des phanères, constituent des voies accessoires de l'excrétion des médicaments.

Définition: C'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament diminue de moitié.

- Paramètre utile pour décrire le temps de présence de la molécule dans l'organisme

- 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