

UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
MODULE DE PHARMACOLOGIE

L'EXCRÉTION DES MÉDICAMENTS

Dr. N. ACHACHI

Année universitaire : 2020–2021

PLAN

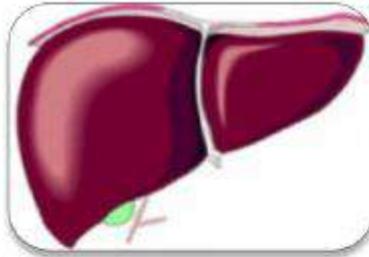
- ▶ **Introduction**
- ▶
- ▶ **Les voies d'élimination de Medts**
- ▶ 1-L'excrétion par voie rénale
 - ▶ A-La filtration glomérulaire
 - ▶ B-La sécrétion tubulaire
 - ▶ C-La réabsorption tubulaire
 - ▶ D-Les facteurs modifiant l'excrétion rénale
- ▶ 2-L'excrétion par voie hépatique
 - ▶ A- La clairance métabolique
 - ▶ B- La clairance biliaire
 - ▶ C- Le cycle entéro-hépatique
- ▶ 3-L'excrétion par voie fécale
- ▶ 4-L'excrétion par voie salivaire
- ▶ 5-L'excrétion par voie pulmonaire
- ▶ 6-L'excrétion par voie lactée
- ▶ 7-Voies accessoires de l'excrétion de Medts

- ▶ **Quantification de l'excrétion**
- ▶ La « clairance »
- ▶ La $T_{1/2}$

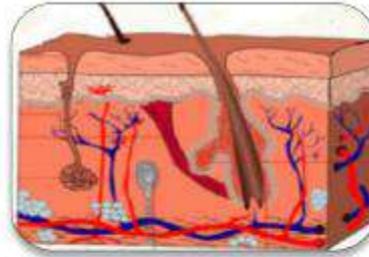
Introduction



Les urines



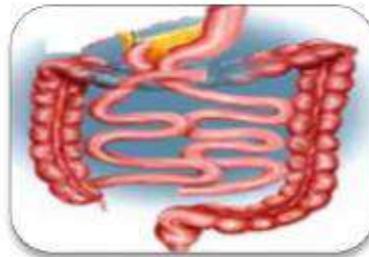
La bile



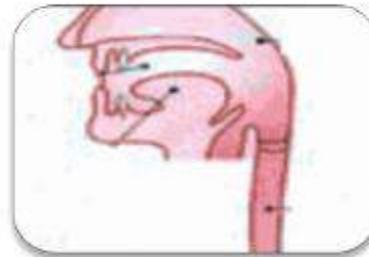
La sueur



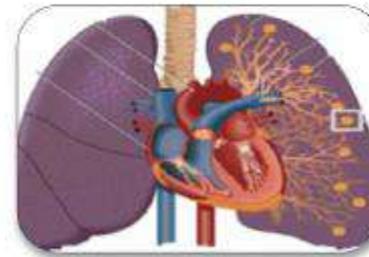
Le lait maternel



Les selles



La salive



L'air expiré

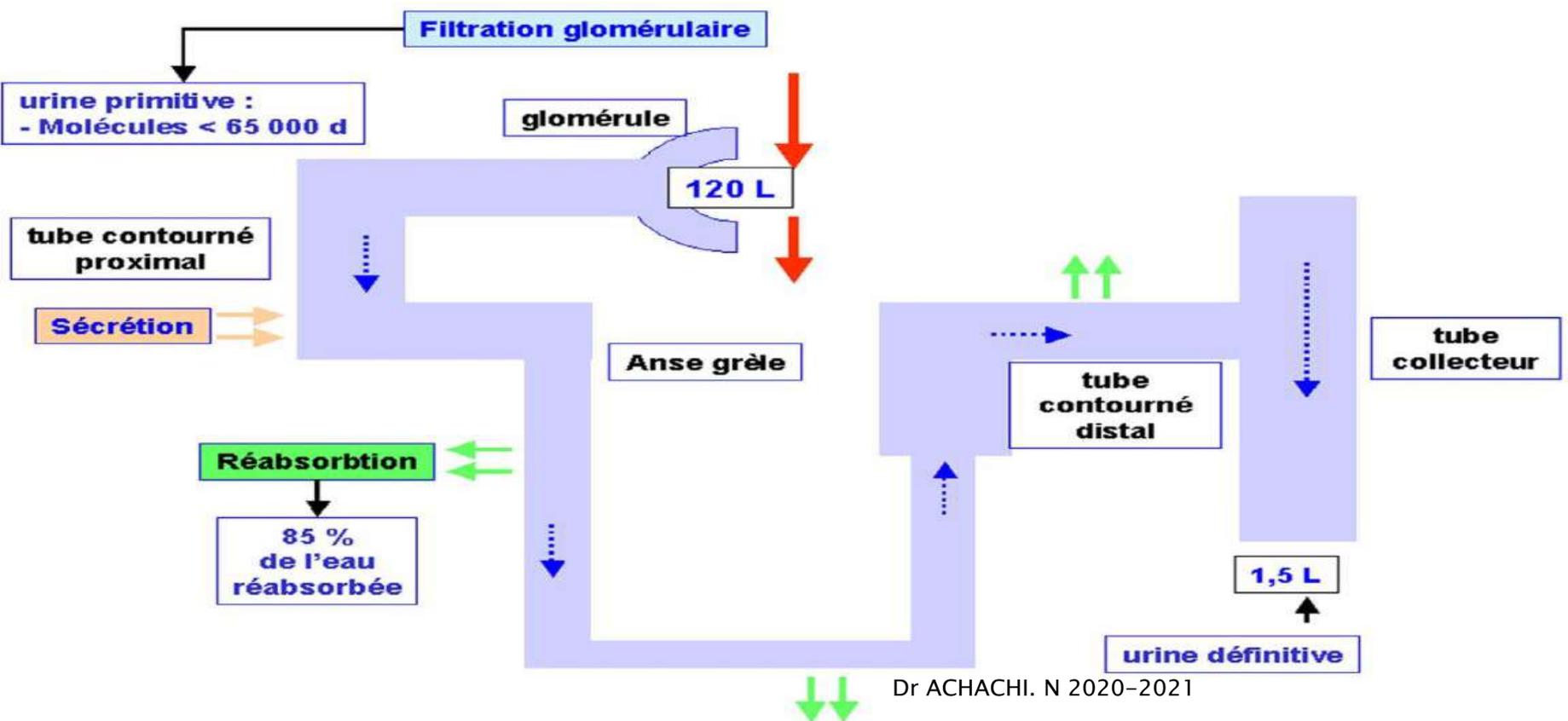
- ▶ Ce sont les propriétés physico-chimiques des médicaments qui influencent directement leur excrétion.

LES VOIES D'ÉLIMINATION

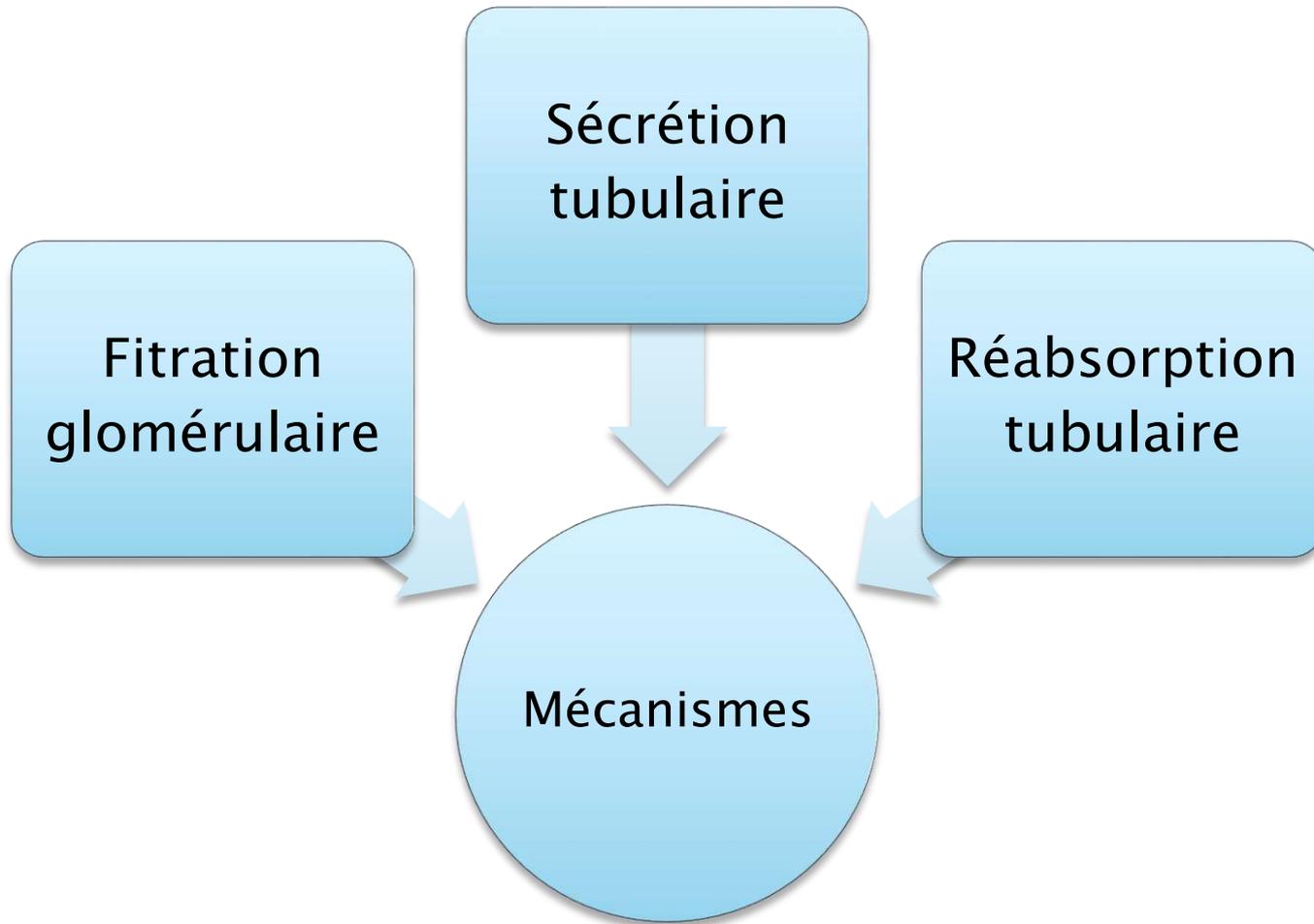


Excrétion par voie rénale >>>

- ▶ Nombreuses fonctions
- ▶ La voie d'excrétion principale (apport sanguin important : 1,2 L de sang par min, 25% du Q cardiaque).
- ▶ L'unité fonctionnelle rénale est le néphron.
- ▶ À travers de ses \neq segments il se permettra l'élimination des Mdts.



Mécanismes d'élimination rénale de Mdts



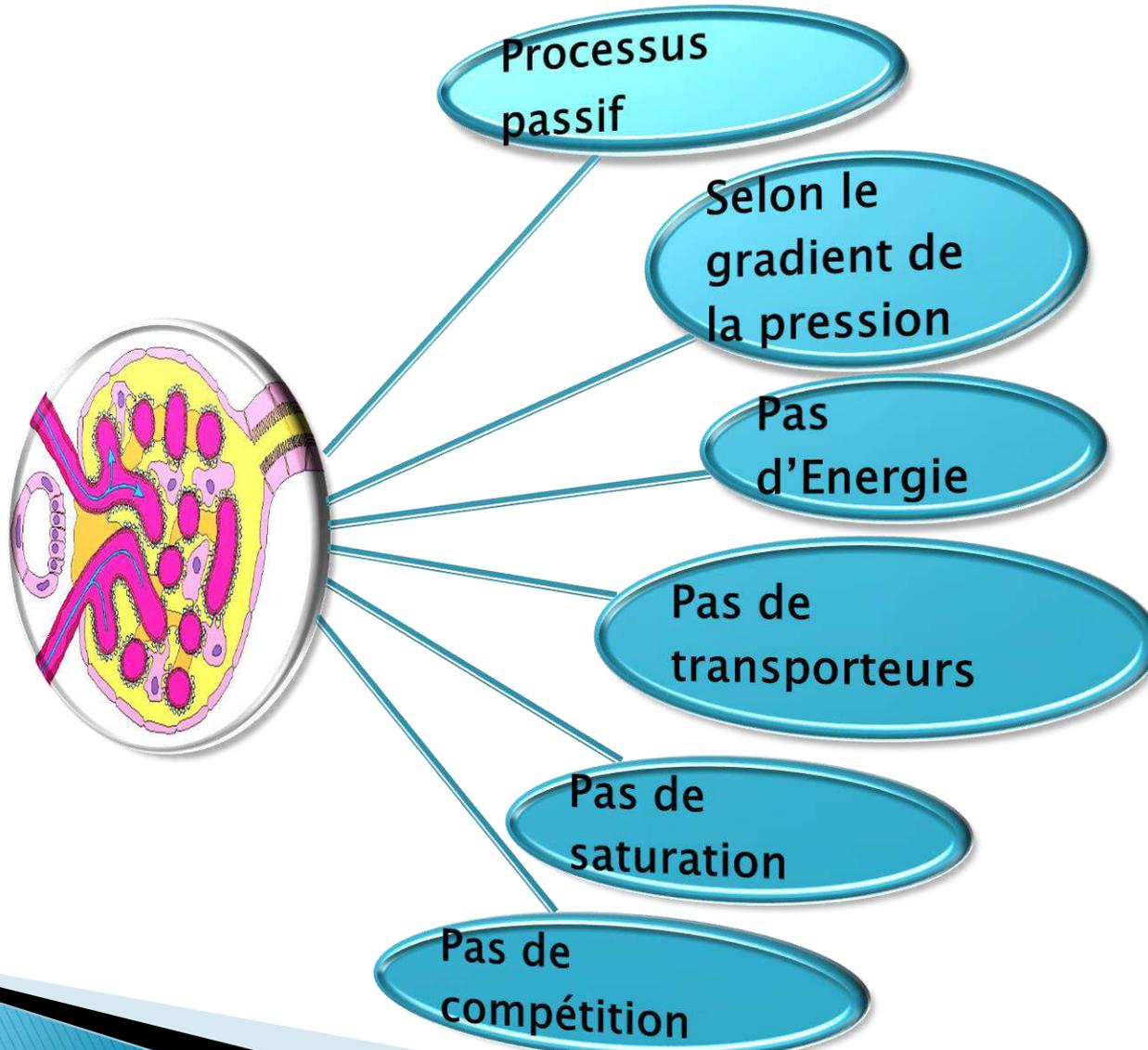
A. Filtration glomérulaire

1ère étape
de
production
d'urine →
UP

Passage des
constituants
du plasma à
travers la
membrane
glomérulaire

Évaluée par
la clairance
de la
créatinine
endogène

A. Filtration glomérulaire



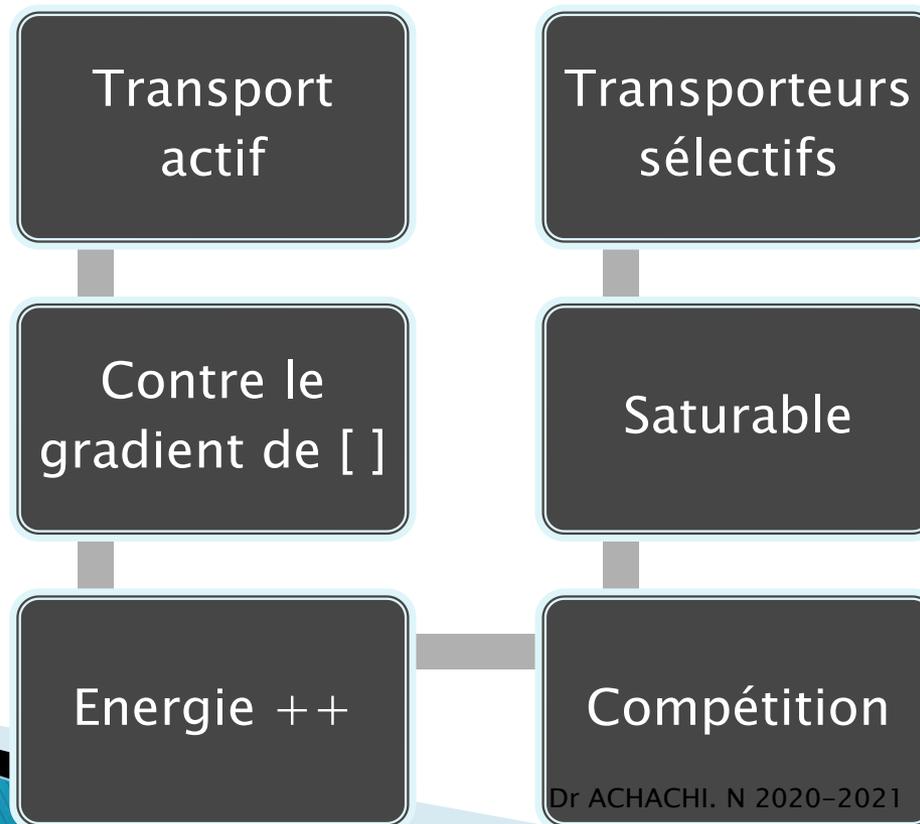
A. Filtration glomérulaire

Les facteurs limitant la filtration glomérulaire des médicaments:

- ❖ La pression de filtration.
- ❖ Le poids moléculaire: ≤ 68000 D.
- ❖ La fixation aux protéines plasmatiques : seule la fraction libre peut être filtrée.

B. Sécrétion tubulaire

- ▶ Transport des subs du liquide péritubulaire vers la lumière tubulaire → apprison des substances non filtrées dans l'urine définitive.



B. Sécrétion tubulaire

Localisation: TCP

Conditions:

- ❖ Fraction ionisée
- ❖ Hydrosoluble

Mécanismes :

1 – Pour les substances Af. **Exp: Salicylés et Penicilline.**

2 – Pour les substances Bf. **Exp: Thiamine et Quinine.**

C. Réabsorption tubulaire

- ▶ C'est le passage d'une molécule de la lumière tubulaire de néphron vers le sang.

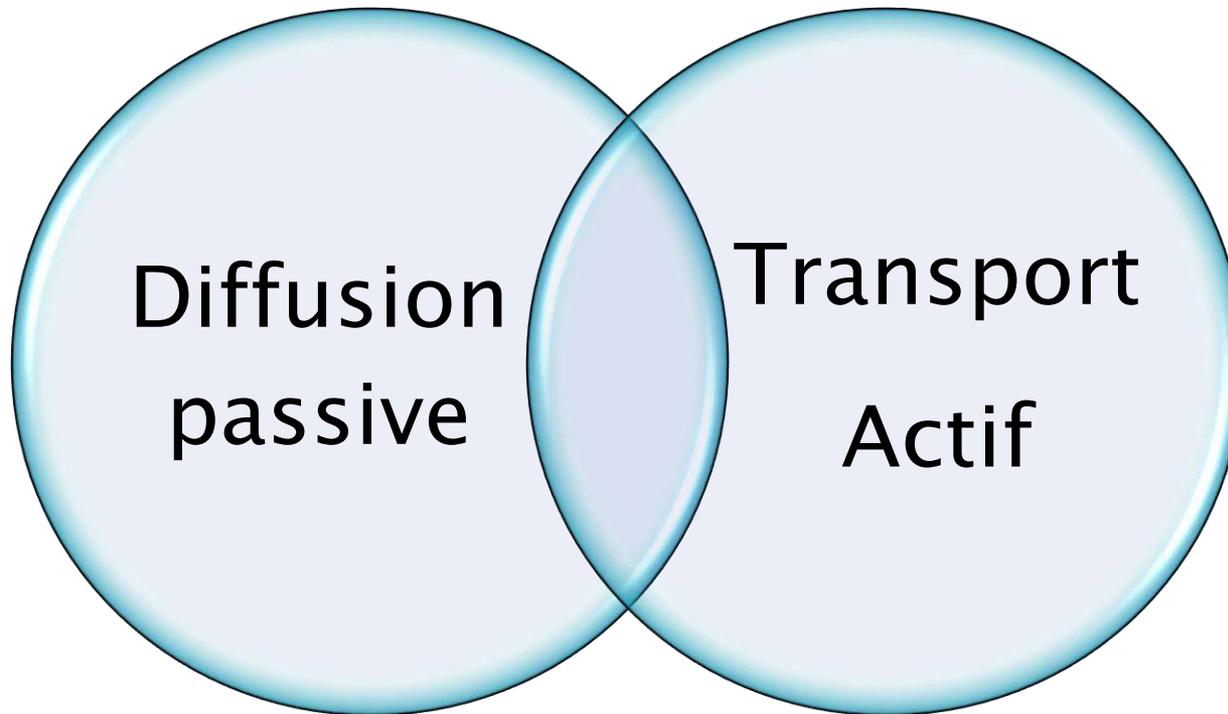
Localisation: TCP , TCD +++

Conditions:

- ❖ Fraction non ionisée
- ❖ Liposoluble

C. Réabsorption tubulaire

Mécanismes :



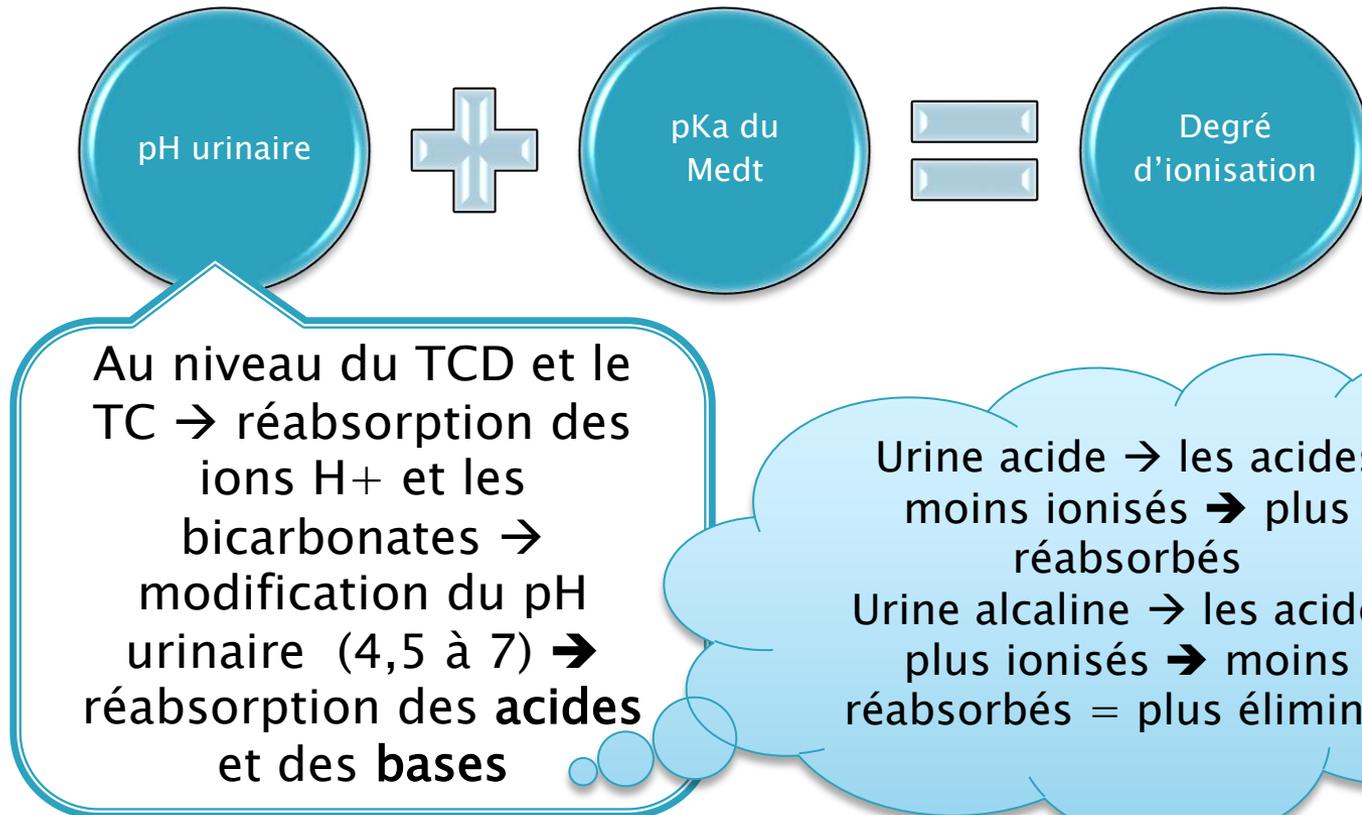
C. Réabsorption tubulaire

1. Réabsorption tubulaire passive :

- S'effectue tout au long du néphron
- Ce processus dépend :
 - Selon gradient de concentration
 - Liposolubilité
 - Ionisation (fraction **non ionisée** → réabsorbée)

C. Réabsorption tubulaire

1. Réabsorption tubulaire passive :



C. Réabsorption tubulaire

Médicaments acides

pKa

Médicaments basiques

Forme ionisée + + +
quelle que soit le pH
du milieu

Réabsorption
nulle

0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13

Forme non-ionisée + + +
quelle que soit le pH du
milieu

Réabsorption
+ + +

zone
d'influence
du pH

Bases très faibles

2.5

6.5

Acides très faibles

Zone
d'influence
du pH

Forme non-ionisée + + +
quelle que soit le pH du
milieu

Réabsorption
+ + +

Forme ionisée + + +
quelle que
soit le pH du milieu

Bases fortes

Réab.
nulle

11.5

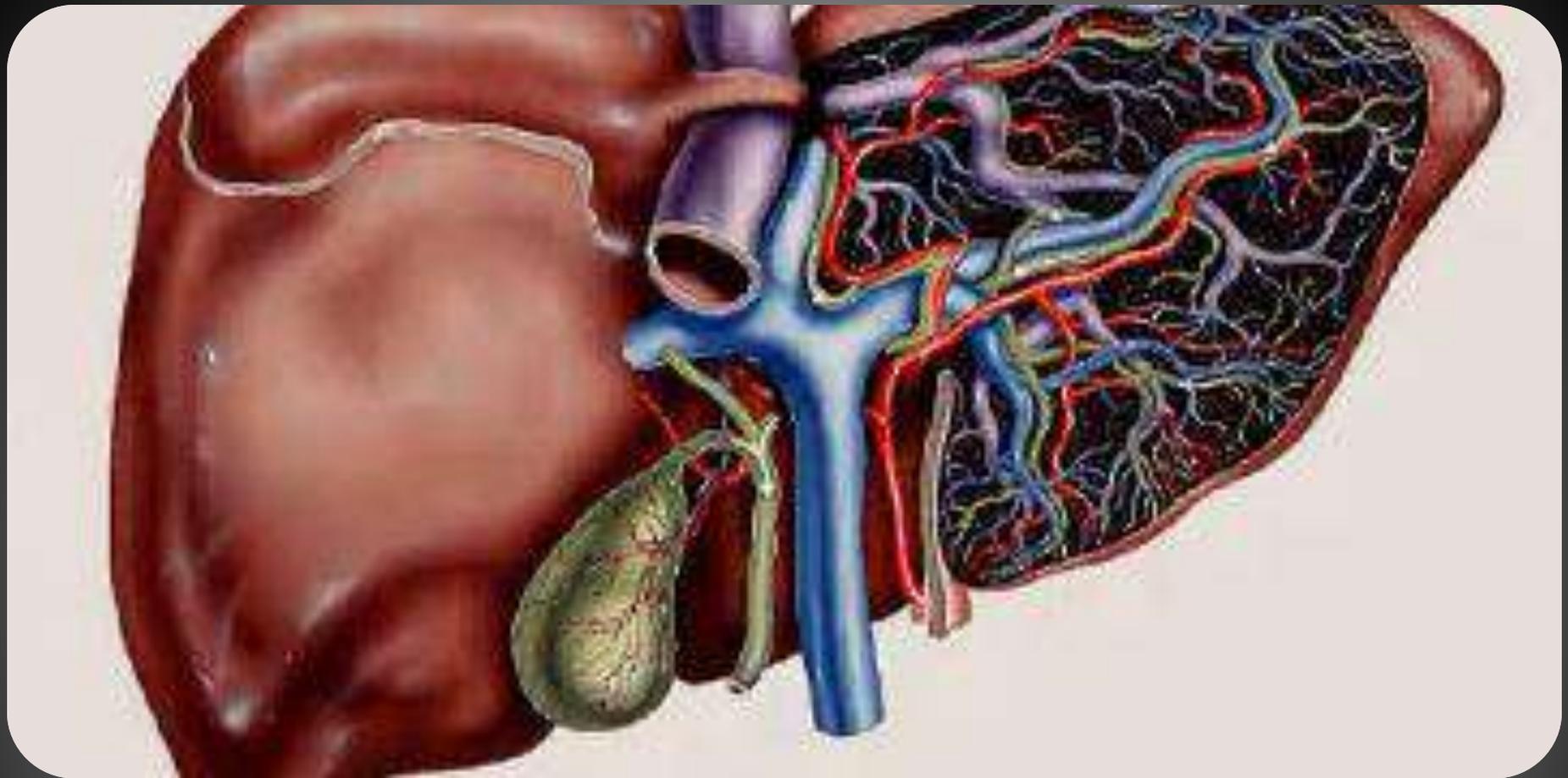
C. Réabsorption tubulaire

2. Réabsorption tubulaire active :

- S'effectue au niveau de TCP
- Transporteurs / composés endogènes
- Medts de structure proche des **composés endogènes** (glucose, acides aminés, vitamines, électrolytes ...)
- **Exp : la alpha-méthyle-DOPA**

Facteurs modifiant l'excrétion rénale

- ▶ **Age** : nouveau né, sujet agé
- ▶ **États pathologiques** : insuffisance rénale (adaptation posologique), insuffisance cardiaque
- ▶ **Interactions médicamenteuses** : modification du pH urinaire, compétition au niveau de la sécrétion tubulaire (Pénicilline et Probenécide)



Excrétion par voie hépatique >>

Clairance hépatique

```
graph TD; A[Clairance hépatique] --- B[Clairance Métabolique = Clairance intrinsèque]; A --- C[Clairance biliaire];
```

Clairance
Métabolique
=
Clairance intrinsèque

Clairance biliaire

□ Clairance biliaire

- Voie accessoire
- Certains médicaments cependant ont une élimination biliaire prédominante

Conditions:

- ❖ $PM > 300 D$
- ❖ Gd polarité
- ❖ Ionisable

Mécanismes de sécrétion:

- ▶ Diffusion passive : $[medt]_{plasma} > [medt]_{bile}$
- ▶ Transport actif +++ : $[medt]_{plasma} < [medt]_{bile}$

Acides
organiques

Bases
organiques

Composés
organiques
neutres

□ Clairance biliaire

Après excrétion dans la bile, le médicament se retrouve dans la lumière intestinale :

- Élimination fécale
- Réabsorption → **cycle entéro-hépatique**

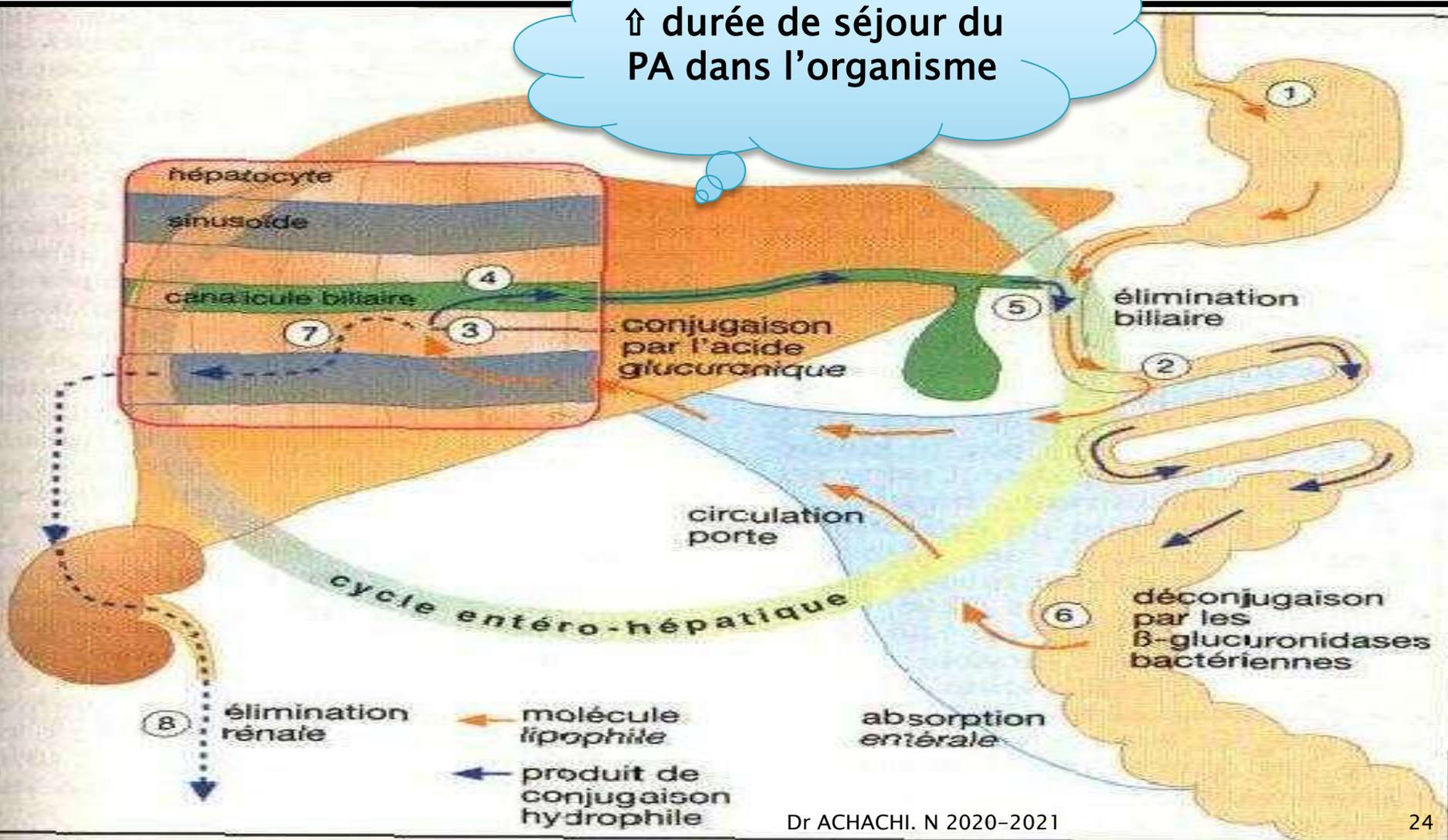
CEH = Réabsorption intestinale

- ▶ Des Medts excrétés par voie biliaire
- ▶ Très souvent les **dérivés conjugués hydrophiles de taille moléculaire importante**

Exp : érythromycine, rifamycine, doxycycline, hormones stéroïdes, indométacine, spironolactone....

Cycle entéro-hépatique

↑ durée de séjour du PA dans l'organisme



Facteurs influençant l'excrétion hépatique

- **Modification du débit sanguin hépatique :** Insuffisance cardiaque ; Shunt porto-cave, repas, médicaments (béta-bloquants, verapamil...).
- **Modification de la clairance intrinsèque :** Induction & Inhibition enzymatique; polymorphismes génétiques ; insuffisance hépato-cellulaire ; hypoxie ; âge.
- **Modification de la fraction libre.**
- **Modification de la clairance biliaire :** cholestase intra et extrahépatique.



Excrétion par voie fécale >>

Dans les selles on va trouver de façon définitive :

- ▶ Soit des métabolites ayant subi une élimination biliaire non suivie d'une réabsorption intestinale ultérieure.
- ▶ Soit des médicaments qui ne sont pas absorbés après administration orale ou rectale (Ex : ATB utilisés comme antiseptiques intestinaux).



Excrétion par voie salivaire >>>

▶ N'est pas quantitativement importante.

▶ Les mécanismes:

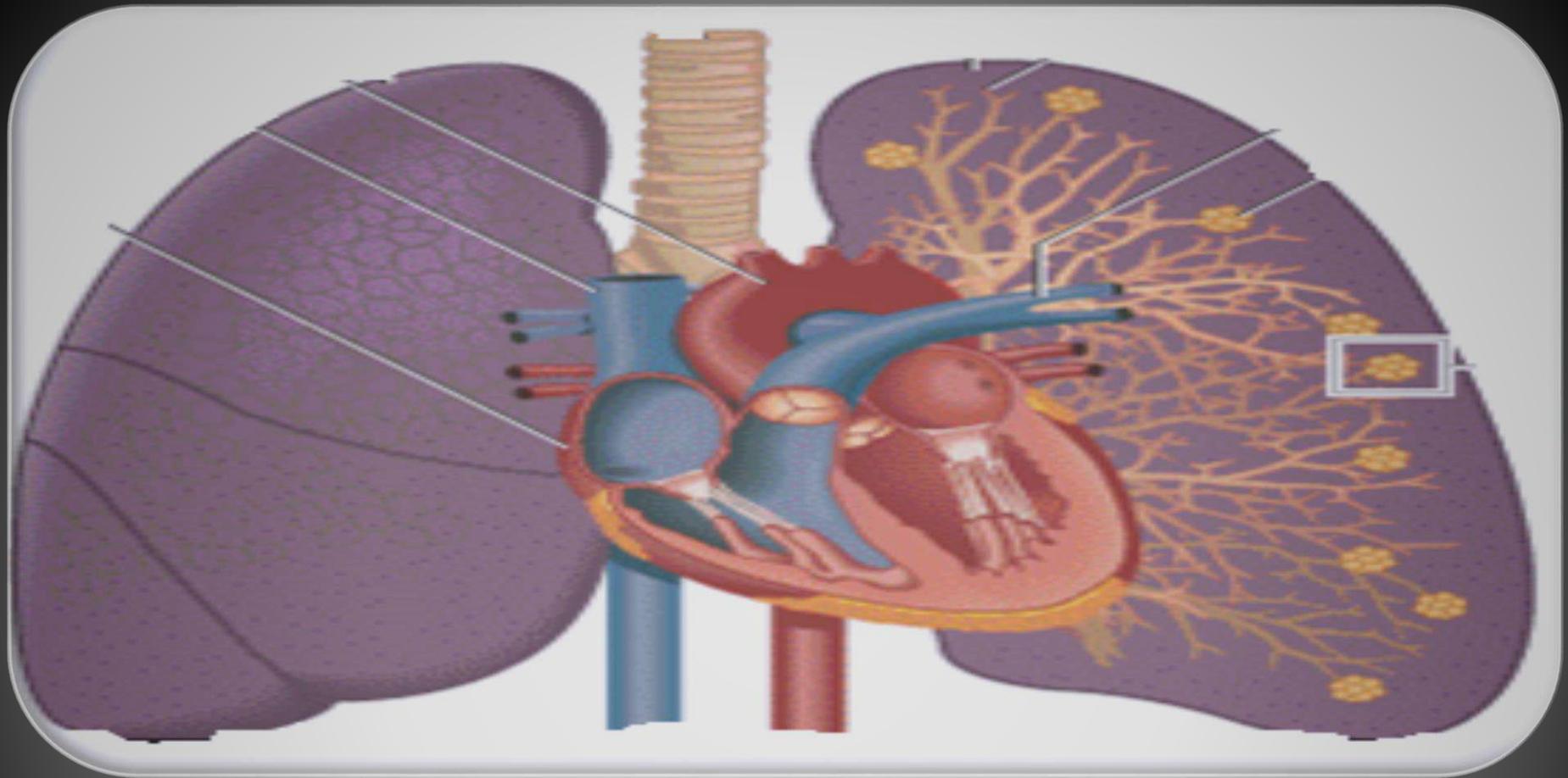
A- Diffusion passive : selon

- pKa
- Liposolubilité
- Fraction libre du Medt dans le plasma

Exp: **Alcaloïdes (morphine), sulfamides, pénicilline, tétracyclines...**

B- Transport actif : pour quelques Medt

Exp: **Lithium, phénytoïne**



Excrétion par voie pulmonaire >>>

- ▶ Dans l'air expérée
- ▶ Voie principale d'élimination des **produits volatils** et des **gaz**
- ▶ Exp: anesthésique gazeux « halothane », alcool...

Principe de diffusion :

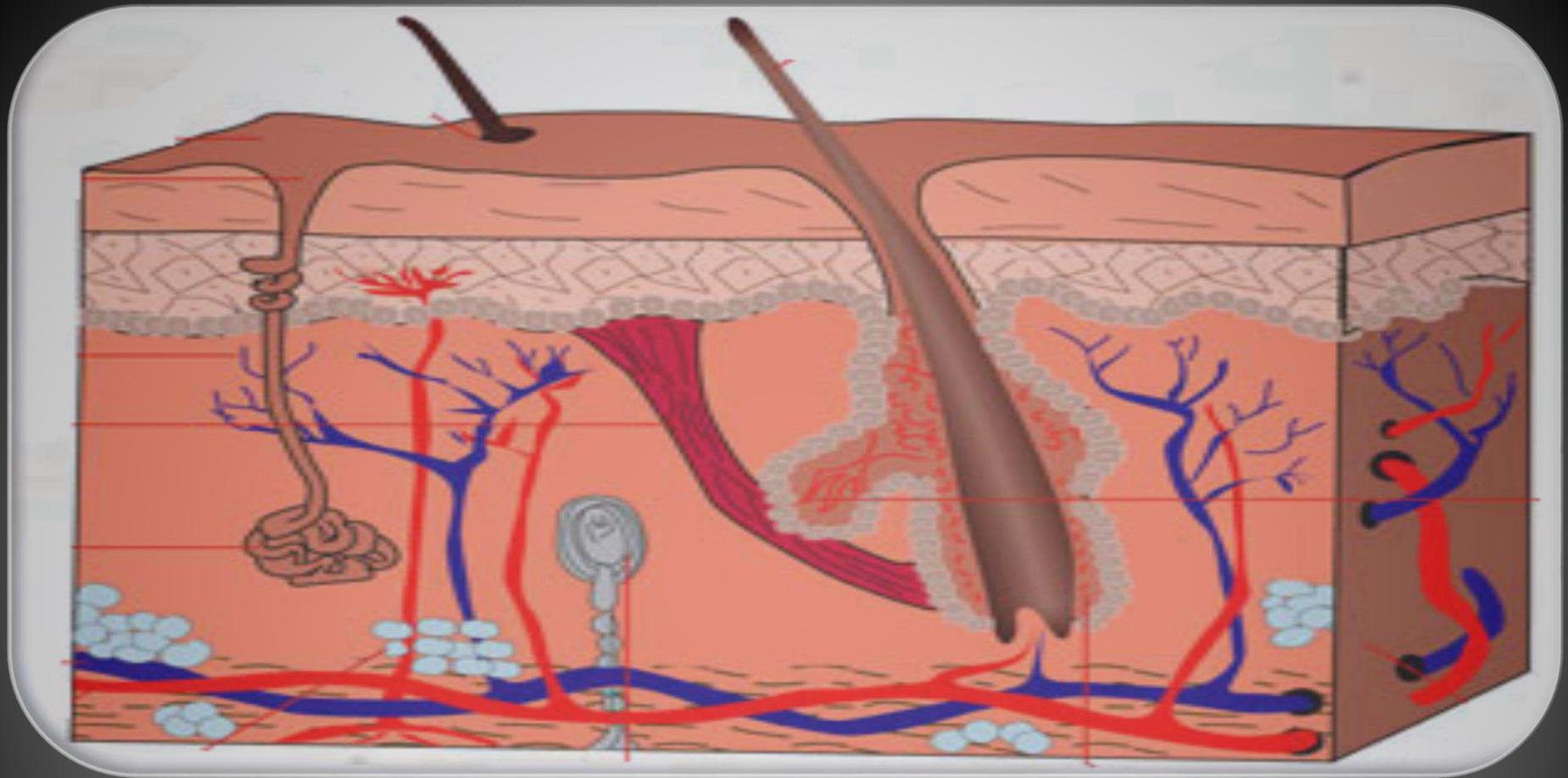
- ▶ La diffusion des gaz se fait selon le gradient de pression.
- ▶ Cette voie est conditionnée par les ppts physico-chimiques du Medts



Excrétion par voie lactée >>>

- ▶ Voie accessoire d'élimination chez la femme
- ▶ Peut constituer un danger pour le nouveau-né
- ▶ **Le mécanisme** : diffusion passive à partir du plasma
- ▶ **Les conditions** : Medts basiques + + + , liposolubles, liaison aux prot-p ↓ , et PM ↓
- ▶ Influence des variations de la composition du lait (teneur en lipide, différence de pH)

Exp : AVK, antiépileptiques, psychotropes, AINS...



Voies accessoires de l'excrétion des Medts >>

- ▶ **Les sécrétions** : lacrymales, sudorales, nasales, bronchiques, génitales, de la peau et des phanères

Les voies d'élimination	Exemple
Lacrymale	Les sulfamides
Sudorale	La griséofulvine
Les dents	Les tétracyclines
Les cheveux	L'arsenic

QUANTIFICATION DE L'EXCRÉTION

La clairance

- ▶ Origine du mot de l'anglais : « **To clear** » = **Nettoyer**
- ▶ **Définition** : volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps (ml/min, ou l/h...)
- ▶ La notion de clairance recouvre deux aspects complémentaires l'un de l'autre :
 - la biotransformation du composé parent en métabolites dans les différents organes (foie++, intestin, peau, etc.),
 - l'excrétion du composé inchangé par les voies classiques (rein++, voies biliaires, sueur, larmes, etc.).
- ▶ Élimination par l'organisme entier = la capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule :
Clairance totale

□ Clairance d'un organe

- ▶ Élimination par des mécanismes particuliers : **Clairance par organe** (clairance rénale, hépatique, pulmonaire, intestinale...).
- 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.

$$Cl = Q \times E$$

$$E = \frac{CA - CV}{CA}$$

Q: le débit sanguin dans l'organe

E: le coefficient d'extraction de l'organe

CA: la concentration artérielle du médicament (à l'entrée de l'organe)

CV: la concentration veineuse du médicament (à la sortie de l'organe)

Coefficient d'extraction

Ce coefficient permet de distinguer 3 catégories :

- ▶ Médicaments à coefficient d'extraction élevé : $0.7 \leq E < 1$
- ▶ Médicaments à coefficient d'extraction moyen : $0.3 \leq E < 0.7$
- ▶ Médicaments à coefficient d'extraction faible : $E < 0.3$

N.B. : Lorsque la molécule est totalement extraite du sang lors de son passage à travers l'organe, la clairance (Cl) du médicament est égale au débit sanguin à travers ce même organe :

$$E = \frac{C_a - 0}{C_a} = 1$$

Or $Cl = Q \times E$ donc ici $Cl = Q$.

Coefficient d'extraction

	<i>faiblement extrait</i> $0 < E < 0,3$	<i>moyennement extrait</i> $0,3 < E < 0,7$	<i>Fortement extrait</i> $0,7 < E < 1$
Extraction hépatique (E_h)	phénytoïne diazépam théophylline	codéine nortriptyline quinidine aspirine	désipramine morphine propranolol
Extraction rénale (E_r)	Furosémide	pénicillines	Glucuronoconjugués

□ Clairance totale

- ▶ La clairance totale (clairance corporelle ou clairance plasmatique) est égale à la somme des clairances des différents organes, c'est-à-dire la clairance rénale et la clairance non rénale (généralement hépatique).

*clairance totale
ou corporelle*

Organisme

*clairance
hépatique*

Foie

*clairance
rénale*

Reins

- **Biotransformations**
- **Excrétion biliaire**

- **Excrétion urinaire**

□ Clairance totale

- ▶ La CI total est calculée à partir des données sanguines du médicament obtenues après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$CI = \frac{\text{dose}}{\text{aire s/s la courbe}}$$

- ▶ Si l'on administre le médicament par voie orale, il faut dans le calcul de la clairance tenir compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, ce que l'on exprime par :

$$CI = \frac{F \times \text{dose orale}}{\text{aire s/s la courbe}}$$

- ▶ où F est la biodisponibilité

Temps de demi-vie d'élimination

- ▶ **Définition** : c'est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un Medts diminue de moitié.

$$T_{1/2} = \ln 2 \times Vd / Cl$$

- ▶ La demi-vie est donc pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.
- ▶ 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

Temps de demi-vie d'élimination

- ▶ En pratique, la $T_{1/2}$ intervient dans la réflexion pour établir le **rythme posologique**.
- ▶ Elle permet d'estimer le temps mis pour atteindre le **plateau d'équilibre** ($5t_{1/2}$ dans tous les cas) et la fluctuation de concentrations entre les prises.