

Chapitre II : pharmacocinétique

phase d'élimination des médicaments

Un médicament doit nécessairement être rapidement éliminé par l'organisme (sinon, risque un allongement de son séjour dans l'organisme et d'accumulation toxique). *Pratiquement toutes les étapes qui concourent à la disparition définitive du médicament de la circulation générale correspondent à des phénomènes d'élimination.* Ainsi, toute **réaction métabolique** dans quelque organe que ce soit (essentiellement le foie et à un degré moindre les reins, l'intestin, poumons,..) mais aussi **toute excrétion dans un émonctoire** : urines, sueur, air expiré,..., sont des phénomènes d'élimination. Quantitativement, les organes d'élimination les plus importants sont les reins, le foie et les poumons.

1-Notion de clairance (Anglais : clearance)

La capacité globale de l'organisme à éliminer une molécule est **la clairance**, définie comme le **volume de plasma** totalement épuré par unité **de temps** ; elle est ainsi habituellement exprimée comme un **débit en ml/min**.

La clairance totale est égale à la **somme des clairances** de chaque **organe** susceptible d'intervenir dans l'élimination du médicament : clairance rénale, hépatique, intestinale, pulmonaire, etc. 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.).

On peut aussi définir la clairance d'un organe (On s'intéresse plus particulièrement à la clairance hépatique et la clairance rénale) qui traduit la capacité de cet organe à extraire un médicament d'un volume sanguin par unité de temps. Donc, on donne :

$$Cl = Q \times E$$

Où Cl (ml/mn) : la clairance d'un organe ; Q(ml/min): le débit sanguin qui traverse cet organe ;

E(sans unité) : le coefficient d'extraction. On donne la formule suivante :

$$E = \frac{C_A - C_V}{C_A}$$

où :

C_A est la concentration du médicament à l'entrée de l'organe,
 C_V est la concentration du médicament à la sortie de l'organe.

2- Élimination rénale (clairance rénale)

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. L'élimination rénale d'un médicament, c'est-à-

dire sa clairance rénale, est réduite au cours de l'insuffisance rénale et s'altère avec l'âge. Pour cela, la connaissance de la clairance plasmatique de la créatinine permet d'évaluer le degré d'insuffisance rénale et de réduire la posologie des médicaments à élimination rénale prédominante, comme les **antibiotiques** du groupe des **aminosides**.

Du point de vue physiologique, le néphron, unité élémentaire du rein, agit par trois mécanismes différents : **filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaire**.(voir figures page 33).

2-1- Filtration glomérulaire(étape obligatoire pour tout médicament éliminé par les reins)

Le glomérule se comporte comme un filtre non sélectif qui laisse passer toutes les substances dont le poids moléculaire est inférieur à environ 65 000. L'albumine dont le poids moléculaire est de 65 000 ne passe qu'en quantité infime, qualifiée de **microalbuminurie**.

La concentration du médicament dans le **filtrat (urine primitive)** qui est normalement **dépourvu de protéines**, est identique à la concentration de sa **forme libre** dans le **plasma**.

Le poids moléculaire des médicaments n'étant généralement pas le facteur limitant (**PM<65000**), leur filtration glomérulaire est essentiellement liée à leur **degré de fixation aux protéines plasmatiques** : plus ils sont liés, moins ils sont filtrés.

Ce phénomène est fonction de l'état du glomérule et du flux sanguin rénal ; il est mesuré par la clairance de la **créatinine endogène**. En pratique, on se contente du dosage de la créatininémie et on calcule la clairance par la formule de COCKCROFT qui tient compte de l'âge :

$$\text{Clairance de créatinine (ml/mn)} = (140 - \text{âge}) \times \text{poids/créatininémie (micromoles/l)} \times A$$

A = 0,814 chez l'homme

A = 0,85 chez la femme

Age en années ; poids en Kg ;

Créatininémie ($\mu\text{mol/l}$) = 7,2 X Créatininémie (mg/l).

2-2- Sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire consiste en un transport de substances(médicaments) du liquide pérیتubulaire (liquide extracellulaire) vers la lumière tubulaire. Il faut rappeler que le liquide pérیتubulaire est constitué par du sang qui a déjà été filtré au niveau du glomérule où il s'est appauvri en diverses substances de faible poids moléculaire(entre autres les médicaments).

La sécrétion tubulaire qui s'effectue au niveau du tube proximal est un processus actif qui nécessite le fonctionnement cellulaire normal pour apporter l'énergie nécessaire. En plus, elle est saturable et présente une vitesse maximale. On note aussi la possibilité d'une compétition.

On peut distinguer deux types de transporteurs de sécrétion répondant aux caractéristiques que nous venons de voir :

2-2-1- le système d'élimination des acides (anions) :

divers médicaments possédant une fonction acide sont sécrétés par le tube rénal sous forme anionique : la **pénicilline**, les **β -lactamines**, les **antibiotiques** du groupes des **quinolones**, l'acide salicylique, l'indométhacine, le probénécide, les diurétiques thiazidiques, la plupart des inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les diverses molécules conjuguées. l'élimination par cette voie peut être inhibée par compétition. Le probénécide (anti-goutteux) est un médicament acide qui présentent une très forte affinité pour ce système qui l'élimine en priorité : l'élimination des autres anions est entravée, ils persistent plus longtemps dans l'organisme (**pénicilline+ probénécide**).

2-2- 2- le système d'élimination des bases (cations) :

L'élimination tubulaire rénale active fait appel au système de la P glycoprotéine (Pgp) et à des « transporteurs d'efflux apicaux ». Outre les bases organiques physiologiques comme la thiamine, la choline et l'histamine, un certain nombre de médicaments basiques sont sécrétés par le tubule : on peut citer par exemple la quinine, la morphine, la procaine, la néostigmine, l'amiloride et le triamtérène.

2-3-Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire 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**. Mais certaines molécules **ne sont pas réabsorbées**, comme l'acide para-aminohippurique, le mannitol, l'insuline.

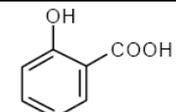
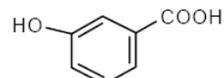
La réabsorption active concerne essentiellement les **substances endogènes** telles que le sodium, le potassium, l'acide urique, le glucose et les acides aminés, et **quelques médicaments** dont la structure est très proche de celle des acides aminés, par exemple **l' α -méthyl-dopa et le lithium**. Cette réabsorption active qui nécessite un apport d'énergie et s'effectue essentiellement au niveau du tubule proximal. Elle entraîne, pour conserver une iso-osmolarité entre le filtrat tubulaire (urine primitive) et le liquide périrubulaire (interstitiel), une réabsorption passive de l'eau.

Du fait de cette réabsorption passive d'eau, un certain nombre de substances vont se trouver dans le liquide tubulaire(urine primitive) à une concentration plus élevée que dans le liquide périrubulaire. Dès lors, la seule condition pour que ces substances soient réabsorbées passivement est qu'elles puissent traverser la membrane, c'est-à-dire qu'elles soient **neutres et liposolubles**.

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 de pH de l'urine. Pour accélérer l'élimination urinaire des acides, il faut alcaliniser l'urine et l'acidifier pour les bases.

Ainsi, l'élimination urinaire du phénobarbital, acide de pKa = 7.2 est favorisée par administration de bicarbonate de sodium(**NaHCO₃**) par exemple. Cette alcalinisation du liquide tubulaire augmente le % de molécules ionisées non réabsorbables. Le recours à l'alcalinisation et à la l'augmentation de la diurèse(simultanément) permet de multiplier la clairance de ce médicament(+ de X10).

- Comparaison de l'acide salicylique et de l'acide méthahydroxybenzoïque

	 Acide salicylique	 Acide méthahydroxybenzoïque
pKa	3	4
logP	2,9	0,01
% de réabsorption tubulaire	0,80 (urines pH 6,4)	0,35 (urines pH 6,2)
	0,20 (urines pH 8,1)	0,30 (urines pH 7,6)

Au contraire, l'élimination urinaire de l'amphétamine, base de pKa = 5, est augmentée par l'acidification des urines, par administration de chlorure d'ammonium (NH_4Cl) par exemple, ce qui augmente son pourcentage d'ionisation. Cette caractéristique a permis à des sportifs de rendre l'amphétamine indétectables dans les urines lors du test anti-dopage.

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.

3-Élimination digestive

La sécrétion des médicaments peut se faire tout au long du tube digestif : par la salive, le liquide gastrique, la bile, les sécrétions intestinales.

Pour étudier l'élimination digestive d'un médicament, il est nécessaire de l'administrer par voie parentérale car, après administration par voie orale, il est difficile de différencier ce qui a été excrété de ce qui n'a pas été absorbé.

3-1-Élimination salivaire

La sécrétion salivaire est loin d'être négligeable car elle peut atteindre un à deux litres par jour. Cette sécrétion, variable dans la journée, en fonction des repas notamment, est quasi inexistante pendant le sommeil.

L'élimination salivaire de diverses substances, telles que les dérivés mercuriels, est connue depuis longtemps et l'on admet d'une manière générale que la concentration salivaire des médicaments liposolubles est le reflet de leur concentration plasmatique sous forme libre. Mais certaines substances telles que l'iodure et la spiramycine, atteignent des concentrations salivaires supérieures à celles du plasma.

Il faut rappeler que les médicaments à propriétés atropiniques inhibent la sécrétion salivaire et perturbent l'élimination des substances par cette voie.

3-2-Sécrétion gastrique

L'étude de la sécrétion gastrique de médicaments administrés par voie parentérale a été faite surtout chez l'animal. Ce sont les médicaments basiques tels que la quinine qui sont sécrétés dans le liquide gastrique. Par contre, les médicaments acides ne passent pratiquement pas.

3-3-Clairance hépatique (métabolisme + sécrétion biliaire)

La clairance hépatique se décompose en deux :

- Clairance métabolique(biotransformation) ;
- Clairance biliaire(excrétion biliaire)

Les médicaments atteignent le foie par deux voies différentes :

a-le **système veineux(veine porte) et le réseau lymphatique après absorption digestive** et, dans ce cas, la totalité du médicament absorbé passe par le foie avant d'être distribué dans l'ensemble de l'organisme.

b-**l'artère hépatique** après administration parentérale. Dans ce cas, le médicament véhiculé par le sang est distribué à l'ensemble de l'organisme et seule une fraction de la quantité administrée passe d'emblée par le foie.

Le foie fixe les médicaments avec plus ou moins d'affinité (récepteurs, enzymes...) et, après d'éventuelles biotransformations, peut les (M ou M_1, M_2, \dots) excréter dans la bile. Ces biotransformations produisent des molécules plus polaires et de poids moléculaire plus élevé, deux caractéristiques qui favorisent l'élimination biliaire.

La concentration des **médicaments** ou des **métabolites** dans la bile peut être **supérieure, égale** ou **inférieure** à celle du plasma.

Les médicaments dont la concentration est beaucoup plus élevée dans la bile que dans le plasma (**choléphiles**) sont sécrétés par des processus actifs avec une vitesse maximum de transport (V_m) et possibilité de compétition entre substances transportées. Il s'agit de substances dont le poids moléculaire est supérieur ou égal à 300 et qui possèdent, en outre, des groupements polaires. Parmi les médicaments sécrétés à une concentration élevée dans la bile, on peut citer certains **antibiotiques : érythromycine, spiramycine, novobiocine, ampicilline, rifampicine**, et d'autres substances(pas des antibiotiques) telles que le chlorothiazide, le dipyridamole conjugué, les dérivés de l'ergot de seigle.

Les médicaments dont le taux biliaire est voisin ou inférieur au taux plasmatique diffusent passivement dans la bile. Parmi les médicaments de cette catégorie, on peut citer les **antibiotiques** du groupe des **aminosides: streptomycine et gentamycine**.

Un certain nombre de conséquences pratiques découlent de ces faits :

a-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.

b-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 qui est toxique».

c- En cas d'insuffisance hépatique ou d'obstruction des voies biliaires, le risque d'accumulation de ces médicaments est majoré.

Classification de différents médicaments selon leur coefficient d'extraction hépatique (E_h) ou rénal (E_r)

	<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

3-3-1-Facteurs influençant la clairance hépatique

- Modification du débit sanguin hépatique : Insuffisance cardiaque, médicaments (béta-bloquants, verapamil...)
- Modification de la fraction libre ;
- polymorphisme génétique (variabilité inter-individuelle) : acétylation de l'isoniazide ;
- variabilité intra-individuelle : induction ou inhibition enzymatique.
- insuffisance des fonctions physiologiques du foie : cirrhose.
- inhibition de la sécrétion biliaire de la rifampicine par le probénécide.

3-4-Sécrétion intestinale

L'importance de la sécrétion intestinale dans l'élimination des médicaments est généralement faible mais mal connue.

4-Élimination pulmonaire

L'élimination pulmonaire (air expiré) ne concerne qu'un faible nombre de médicaments, mais pour lesquels elle peut représenter la principale voie d'élimination.

Il s'agit de produits volatils comme certains anesthésiques généraux, l'halothane, par exemple, dont 60% sont éliminés dans l'air expiré, et d'antiseptiques pulmonaires comme l'eucalyptol.

L'élimination de l'alcool par voie pulmonaire est mise à profit pour en déduire la concentration plasmatique correspondante (alcootest). L'air expiré constitue aussi une voie d'élimination des solvants volatils (éther, hexane, benzène, trichloréthylène, etc.) qui peuvent être à l'origine d'intoxications par absorption pulmonaire. L'absorption ou l'élimination dépendant des concentrations relatives de ces produits dans l'air expiré et le sang.

5-Autres voies d'élimination

5-1-Élimination lactée

L'excrétion des médicaments dans le lait ne constitue qu'une voie accessoire d'élimination pour la femme, mais peut constituer un danger pour le nouveau-né. Lorsqu'il est nécessaire de prescrire des médicaments à la

mère, le problème est de savoir s'il convient ou non d'interrompre l'allaitement, soit d'une manière transitoire, soit d'une manière définitive.

En général, le pourcentage de la dose ingérée passant dans le lait en 24 heures est inférieur à 1%, sauf pour quelques produits comme l'iode 131 et le thiouracile où il peut atteindre 5%.

Les mécanismes de passage des médicaments dans le lait sont complexes : il existe des phénomènes de transport actifs et passifs subissant l'influence des variations de la composition du lait : teneur en lipides, différence de pH.

5-2-Élimination sudorale

On sait depuis bien longtemps que la sueur peut contenir des traces de substances telles que l'iode, le brome, l'éthanol, l'acide salicylique, des sulfamides et divers oligo-éléments. On ne dispose pas de données quantitatives précises mais l'élimination sudorale paraît accessoire par rapport à l'élimination rénale, hépatique et pulmonaire.

5-3-Élimination par les phanères

Arsenic

5-4-Élimination par diverses sécrétions

On peut trouver des médicaments, au moins à l'état de traces, dans pratiquement toutes les sécrétions, qu'elles soient lacrymales, nasales, bronchiques ou génitales. 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. Mais peu d'études rigoureuses ont été effectuées dans ce domaine.

6-Méthodes artificielles d'élimination

Le recours aux méthodes artificielles d'élimination est utilisé en cas d'intoxication par des médicaments ou des substances qui mettent en danger la vie du malade. On cherche alors à les éliminer au plus vite.

6-1-Élimination digestive provoquée

L'élimination digestive peut être augmentée par différents procédés :

- a. Le lavage gastrique utilisé d'une manière extrêmement fréquente car on peut retirer par lavage gastrique une quantité non négligeable de toxique, même plusieurs heures après la prise.
- b. La diarrhée provoquée, ou lavement, qui est à mettre en œuvre lorsque le toxique est présent en grande quantité dans l'intestin, comme au cours des intoxications par le bismuth.
- c. L'administration de charbon activé connu depuis longtemps pour sa capacité à adsorber un grand nombre de molécules, notamment de médicaments. Il est utilisé, en administration orale ou par sonde gastrique, pour réduire l'absorption digestive et la biodisponibilité de produits toxiques ou de

médicaments pris en excès par voie buccale. La préparation de charbon activé CARBOMIX* atteint une surface d'adsorption de 2000 m² par gramme. Le charbon activé doit être administré le plus tôt possible après ingestion du toxique présumé.

Cette élimination digestive porte essentiellement sur le médicament non encore absorbé, mais une partie du médicament éliminé peut provenir d'une sécrétion.

6-2-Élimination rénale accélérée

Pour accélérer l'élimination rénale de substances indésirables, on dispose essentiellement de deux possibilités : la modification du pH de l'urine (alcalinisation pour favoriser l'élimination des acides et acidification pour les bases) et la diurèse osmotique par la perfusion de solutions hyperosmolaires (mannitol par exemple). Ces deux procédés peuvent être associés pour obtenir une diurèse osmotique alcalinisante (bicarbonate de sodium par exemple) ou acidifiante (chlorure d'ammonium par exemple).

Le maintien d'une diurèse élevée au cours des traitements par des médicaments qui s'éliminent essentiellement par le rein et peuvent le léser, tels que le méthotrexate et le cisplatine, prévient leur accumulation et leur toxicité rénales.

6-3-Autres éliminations méthodes artificielles

La dialyse péritonéale, l'hémodialyse et parfois l'exsanguino-transfusion sont utilisées pour compenser l'insuffisance rénale.