

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 (مخرج)** : 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.

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.**

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.

3-1-Élimination salivaire

La sécrétion salivaire est loin d'être négligeable car elle peut atteindre un à deux litres par jour.

L'élimination salivaire de diverses substances, telles que les dérivés mercuriels, est connue depuis longtemps.

3-2-Sécrétion gastrique

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 (élimination) 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 M₁, M₂,...) excréter dans la bile. Ces biotransformations produisent des molécules plus polaires et de poids moléculaire plus élevé, deux caractéristiques qui favorisent l'élimination biliaire.

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**.

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.

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%.

5-2-Élimination sudorale (العرق)

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(الأضافر, الشعر)

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.

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 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.

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).

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.