

## Chapitre 6 : ELIMINATION

### Objectifs

- Savoir définir la clairance totale et celle d'un organe en particulier le rein.
- Savoir expliquer les mécanismes d'élimination hépatique et rénale.
- Etre capable d'expliquer l'influence des caractéristiques physicochimiques du médicament et du pH sur l'élimination rénale.

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- clairance d'un organe
- clairance hépatique
- clairance plasmatique
- clairance rénale
- clairance totale
- coefficient d'extraction
- élimination
- filtration glomérulaire
- réabsorption tubulaire active
- réabsorption tubulaire passive
- sécrétion tubulaire

## Plan

---

### Introduction

#### 1. Notion de clairance

1.1. Clairance d'un organe

1.2. Clairance totale

#### 2. Elimination hépatique - Clairance hépatique

#### 3. Elimination rénale - Clairance rénale

3.1. Mécanismes

3.2. Rôle de la lipophilie, du  $pK_A$  et du pH

#### 4. Autres voies d'élimination

---

## Introduction

---

Le processus d'élimination d'un médicament englobe les phénomènes d'excrétion (essentiellement rénale et biliaire) et de métabolisme.

Le paramètre qui permet de quantifier le processus d'élimination est la clairance.

### 1. Notions de clairance (ou clearance)

---

Seul le médicament contenu dans le compartiment vasculaire est épuré lors de la traversée d'un organe.

La clairance plasmatique est définie comme le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps. (Une clairance est mesurée en unités de débit par exemple des ml/min).

On distingue la clairance d'un organe et la clairance totale (somme des clairances des différents organes).

#### 1.1. Clairance d'un organe

---

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.

Elle est égale au produit du débit sanguin dans l'organe par le coefficient d'extraction de l'organe :

$$Cl = Q \times E$$

où Cl = la clairance, Q le débit sanguin et E le coefficient d'extraction

Le coefficient d'extraction se calcule selon :

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

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.

Ce coefficient permet de distinguer :

- Les médicaments à coefficient d'extraction élevé : dans ce cas,  $C_V$  tend vers zéro et E tend vers 1 ; par conséquent, la clairance de l'organe approche la valeur du débit sanguin. Ainsi, le coefficient d'extraction rénale du PAH (acide para-amino hippurique) est proche de 1. La clairance du PAH permet de calculer le débit sanguin rénal.  
La clairance de médicaments à coefficient d'extraction élevé dépend surtout du débit sanguin au niveau de l'organe. La fixation protéique n'en limitera pas l'élimination car l'affinité de ces substances pour les protéines cellulaires est largement supérieure à leur affinité pour les protéines plasmatiques.
- Si le coefficient d'extraction est faible, c'est-à-dire inférieur à 0,3 ; E tend vers 0 et  $C_A$  est proche de  $C_V$ . Ce type de clairance est peu sensible aux variations du débit mais influencé par l'importance de la fraction libre (non fixée aux protéines) du médicament qui seule peut diffuser dans l'organe.

## 1.2. Clairance totale

---

La clairance totale (ou 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).

Elle correspond au rapport de la dose injectée par voie intraveineuse à l'aire sous la courbe des concentrations sanguines ou plasmatiques obtenues :

$$Cl = \frac{\text{Dose i.v.}}{\text{AUC i.v.}}$$

Ou pour une administration orale :

$$Cl = F_x \frac{\text{Dose orale}}{\text{AUC orale}}$$

Avec F = biodisponibilité absolue (voir chapitre 3)

## 2. Elimination hépatique - Clairance hépatique

---

Au niveau hépatique, deux mécanismes concourent à l'élimination d'un médicament : le métabolisme hépatique et l'élimination biliaire.

La clairance hépatique se décompose donc en : clairance métabolique et clairance biliaire.

La clairance hépatique métabolique dépend de :

- la quantité de médicament arrivant à l'organe, qui dépend du débit sanguin ;
- la fixation aux protéines plasmatiques, puisque seule la fraction libre peut être captée par l'hépatocyte ;
- la clairance intrinsèque, c'est à dire la capacité du foie à métaboliser le médicament, qui dépend de l'activité de(s) enzyme(s) responsable(s)
- du coefficient d'extraction hépatique.

On distingue alors 2 cas :

Le médicament a un coefficient d'extraction hépatique élevé ( $\geq 0,7$ ), la clairance hépatique est proche du débit sanguin qui devient le facteur limitant l'extraction hépatique du médicament. La clairance est alors dite débit-dépendante. Dans ce cas, la fixation aux protéines intervient peu. Pour ces médicaments, la biodisponibilité peut être influencée par un premier passage hépatique.

Le médicament a un coefficient d'extraction hépatique faible ( $E \leq 0,3$ ), la clairance hépatique est fonction du taux de fixation aux protéines plasmatiques et pratiquement indépendante du débit sanguin. Pour ces médicaments, un effet de premier passage hépatique n'est pas susceptible d'être important ; par contre, étant faiblement extraits, ils sont plus sensibles aux phénomènes d'induction ou d'inhibition des enzymes hépatiques impliquées (ex CYP 450).

Quelques exemples de coefficients d'extraction :

<b>Coefficient d'extraction</b>			
	<b>Faible (&lt; 0,3)</b>	<b>Intermédiaire (0,3 – 0,7)</b>	<b>Fort (&gt; 0,7)</b>
Extraction hépatique	Diazépam Isoniazide Phénobarbital Phénylbutazone Phénytoïne Salicylate Théophylline Tolbutamine Valproate Warfarine	Aspirine Quinidine Codéine Nortriptyline	Alprénolol Labétalol Lidocaïne Métoprolol Morphine Nitroglycérine Pentazocine Propranolol Propoxyphène Vérapamil

En pratique, la mesure de la clairance hépatique est difficile car elle nécessite la mesure des concentrations de médicaments à l'entrée et à la sortie de l'organe ainsi que dans la bile.

N.B. Certains médicaments excrétés dans la bile peuvent être réabsorbés : c'est le phénomène de cycle entéro-hépatique (voir chapitre 3).

En cas d'insuffisance hépatique, l'élimination hépatique de certains médicaments sera diminuée et nécessitera une adaptation posologique (voir chapitre « médicaments et pathologies »)

### 3. La clairance rénale : l'élimination rénale

La clairance rénale rend compte de l'importance de l'élimination urinaire :

$$\text{Clairance rénale (ml/min)} = \frac{U \times V}{P}$$

V = volume des urines recueillies pendant la période de clairance (ml/min)

U = concentration urinaire (par ex en mg/ml)

P = concentration plasmatique (par ex en mg/ml)

La clairance rénale peut être exprimée comme un débit mais est souvent rapportée au poids et à la taille (abaques) et exprimée en ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### 3.1. Mécanismes

Les deux structures qui sont impliquées dans l'élimination rénale sont le glomérule et le tubule ; les médicaments peuvent être :

- filtrés ;
- sécrétés ;
- ou réabsorbés.

En général, ces mécanismes se superposent :

Excrétion urinaire = Filtration + Sécrétion - Réabsorption

Il est important de savoir si un médicament est éliminé sous sa forme pharmacologiquement active ou inactive. Si un médicament est éliminé par le rein sous la forme active ou sous forme de métabolites toxiques, il sera nécessaire de diminuer la posologie chez l'insuffisant rénal (voir chapitre 10 Médicaments et pathologies).

### □ La filtration glomérulaire

La filtration dépend du poids moléculaire, de la fixation aux protéines et du débit de filtration glomérulaire. (voir chapitre 2).

La filtration glomérulaire est évaluée par la clairance de la créatinine endogène. La clairance glomérulaire est d'environ 120 ml/min pour un sujet masculin adulte de 70 kg. Un médicament qui est totalement éliminé par filtration glomérulaire sans être sécrété ni réabsorbé a une clairance proche de la clairance de la créatinine.

### □ La sécrétion tubulaire

La sécrétion est le résultat d'un transport actif qui a comme propriétés d'être saturable, d'utiliser de l'énergie pour son fonctionnement et de pouvoir être inhibé (inhibition compétitive).

Elle a lieu au niveau des tubules rénaux.

Exemple : le transport d'acide urique qui peut être inhibé par le probénécide.

### □ La réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire est le passage d'une molécule de la lumière du néphron vers le sang. Elle peut se faire selon 2 mécanismes :

- Réabsorption tubulaire active : nécessitant de l'énergie, a lieu au niveau du tubule proximal essentiellement. Elle concerne les substances endogènes (Na, K, acide urique, acides aminés, glucose) et les médicaments ayant des structures proches de ces substances endogènes (ex Li, alpha-méthyl-DOPA)
- Réabsorption tubulaire passive : tout au long du néphron, par diffusion passive.

## **3.2. Influence de la lipophilie, du pH et du pK<sub>A</sub> sur la réabsorption tubulaire passive**

Le processus de réabsorption tubulaire passive dépend : (voir diffusion passive chapitre 2)

- du gradient de concentration : il faut que la concentration de la molécule réabsorbée soit plus importante dans l'urine que dans le plasma
- du coefficient de partage de la molécule (log P)
- du pourcentage de fraction non ionisée présente dans l'urine qui dépend du pH urinaire et du pK<sub>A</sub> de la molécule.

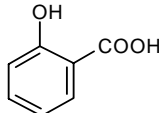
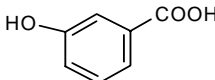
Une molécule doit être suffisamment liposoluble et sous sa forme non ionisée pour être réabsorbée.

Le pH urinaire influence le pourcentage de forme non ionisée pour les acides faibles de pK<sub>A</sub> compris entre 3 et 7,5 et pour les bases faibles de pK<sub>A</sub> entre 6 et 12.

L'alcalinisation des urines favorise l'élimination urinaire des acides faibles.

L'acidification des urines favorise l'élimination urinaire des bases faibles.

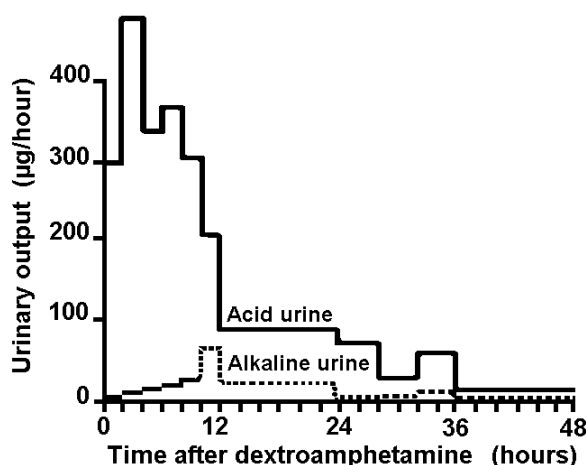
- Comparaison de l'acide salicylique et de l'acide méthahydroxybenzoïque

	 Acide salicylique	 Acide méthahydroxybenzoïque
pK <sub>A</sub>	3	4
logP	2,9	0,01
% de réabsorption tubulaire	0,80 (urines pH 6,4) 0,20 (urines pH 8,1)	0,35 (urines pH 6,2) 0,30 (urines pH 7,6)

Selon le pH urinaire, une réabsorption tubulaire peut se produire : la réabsorption de l'acide salicylique est augmentée lorsque les urines sont acides (à pH acide, la fraction non ionisée est plus importante). Par contre, bien que l'acide méthydroxybenzoïque ait un  $pK_A$  comparable à celui de l'acide salicylique, sa réabsorption n'est pas influencée par le pH : la liposolubilité de la forme non ionisée est faible et diffusera difficilement à travers les membranes. La différence entre ces deux substances est une liposolubilité plus importante de l'acide salicylique qui favorise un mécanisme de diffusion des urines vers la circulation sanguine .

- Exemple des amphétamines :

Pour la prise d'une même dose, l'excrétion urinaire d'amphétamine (base faible,  $pK_a = 5$ ) est très faible lorsque les urines sont alcalinisées ce qui rend leur détection dans les urines difficile. Par contre, l'amphétamine est facilement détectable dans les urines lorsque le pH est acide. Cette caractéristique a permis, à des sportifs utilisant des amphétamines, de les rendre indétectables par des méthodes de détection anciennes peu sensibles en alcalinisant leurs urines.



- Exemple du phénobarbital :

En cas d'intoxication par le phénobarbital, on peut accélérer son élimination urinaire en augmentant la diurèse et en alcalinisant les urines ce qui permet de multiplier sa clairance par plus de 10. En effet, le phénobarbital, acide faible de  $pK_a 7,2$ , à pH urinaire alcalin se trouve majoritairement sous forme ionisée dans les urines, il ne peut donc pas être réabsorbé.

#### 4. Autres voies d'élimination

Les autres voies d'élimination sont minoritaires.

- L'élimination salivaire : l'élimination de certains médicaments peut se faire par la voie salivaire, ce qui offre la possibilité d'un dosage.
- L'élimination dans le lait : tenir compte du risque pour le nourrisson en cas d'allaitement (voir le chapitre 11 " Médicaments et grossesse ")
- Autres voies : élimination lacrymale, élimination par la sueur, par les poumons..

**Pour en savoir plus :**

- Pharmacocinétique, Principes fondamentaux. JP Labaune. 2<sup>e</sup> édition. Masson, Paris 1988, chapitres 7, 8 et 9.