



Pharmacocinétique (3)

5 - Elimination

L'élimination correspond à la **sortie du médicament de l'organisme**. C'est l'étape finale du devenir du médicament intervenant après le métabolisme hépatique. Le médicament ou ses métabolites peuvent être éliminés par le **rein** (la plus utilisée) ou le **foie** (excrétion biliaire), principaux organes d'élimination, afin d'en faire baisser les concentrations sanguines.

Il existe deux types d'élimination :

- ✓ Directe : sortie du médicament de l'organisme **sans qu'il n'ait subi de transformation**, donc **sans qu'il soit métabolisé**.
- ✓ Indirecte

1- Paramètres reflétant l'élimination :

Demi-vie ($T_{1/2}$)

Intervalle de temps au cours duquel la **quantité de médicament C_0 est diminuée de moitié**. Paramètre **composite** dépendant du **Vd** (plus le médicament est distribué plus il faut de temps pour l'éliminer) et de la **clairance** (plus les capacités de dépuration sont grandes, moins il faudra de temps pour l'éliminer).

En administration répétitive, on arrive à l'équilibre où la vitesse d'apport = la vitesse de sortie. Le temps nécessaire pour atteindre le plateau d'équilibre ne dépend que de la demi-vie du médicament. On considère que l'état d'équilibre, proportionnel à la vitesse de perfusion, est atteint au bout de **5 demi-vies**. L'élimination totale du médicament (sans ré-administration) survient au bout de **7 demi-vies** (99% de la dose éliminée).

$$T_{1/2} = \frac{\ln 2 \times Vd}{CL} = \frac{\ln 2}{K_e}$$

La demi-vie donne une indication sur le **rythme d'administration** du médicament. Une modification de la demi-vie aura des conséquences directes sur le délai d'obtention de l'état d'équilibre ... Une demi-vie trop courte pourra former des résistances au médicament.

Clairance (CL)

Correspond à la **capacité de l'organisme à épurer** le médicament après avoir atteint la circulation générale.

La clairance totale représente le **volume de sang totalement épuré** d'une substance par **unité de temps** (mL/min). Plus la clairance est élevée, plus la capacité d'élimination est importante.

/!\ Il faut faire la différence entre la :

- Clairance systémique (clairance corporelle) : **addition de toutes les clairances** de l'organisme sans distinction des voies d'élimination, **imprécise**, ne donne qu'un ordre d'idée. **CL_{tot} (systémique) = CL hépatique + CL rénale + CL autres**.
- Clairance d'organe : distinction de clairance entre les différents organes.

Elle **n'indique pas les sites d'élimination**. La clairance rénale peut être calculé en mesurant la quantité de médicament éliminé dans les urines. La clairance hépatique sera approximée par **CL hépatique = CL métabolisme + CL excrétion biliaire**.

$$CL = (F) \times \frac{Dose}{SSC} = Q \times E = K_e \times Vd = \frac{Vitesse d'extraction}{C}$$

La CL donne une indication sur la **dose à administrer** (posologie = dose + rythme).

Centrée (art hépatique) – [**Csortie** (veine hépatique) / **Centrée**]. Q débit sanguin, et E coefficient d'extraction : si E = 1, CL_{max} = Q → le médicament a extrait tout le mdt.

- ✓ Délai d'arrivée à l'équilibre : indépendant de la dose et du rythme, ne **dépend** que de la **demi-vie**.
- ✓ Concentration à l'équilibre : **proportionnelle** à la **dose**, à la **vitesse de perfusion**, à la **demi-vie** et au **Vd**. Inversement proportionnelle au rythme d'administration (n'existe pas en perfusion continue).

2- Elimination hépatique :

Métabolisé ou non, tout médicament absorbé par voie orale (=per os) passera par le foie directement après son absorption. S'il a été administré autrement, il passera peut être plus tard mais il **passera quand même par le foie** car le **système porte est un passage presque obligé de la circulation systémique**

Circuit du médicament ou du métabolite : sang → foie → vésicule biliaire → tube digestif → fécès, avec un **cycle entéro-hépatique** du TD **vers le sang**.

L'excrétion biliaire est la première composante de l'élimination hépatique. Cette dernière concerne les **grosses molécules** (*poids moléculaire élevé*), les **molécules ionisées**, et les **métabolites conjugués hydrophiles**. Elle fait intervenir des **transporteurs membranaires actifs** (*soumis à saturation, à compétition, à inhibition et à induction*).

/!\ L'élimination hépatique **ne concerne pas que les molécules exogènes**, mais **également les molécules endogènes** comme la bilirubine (*pigment présent dans la bile*) qui peuvent aussi entrer en compétition avec l'élimination des médicaments.

La clairance hépatique dépend du débit sanguin, de l'activité enzymatique (**CL intrinsèque**), de la fraction libre (*fu*) du médicament. Selon le coefficient d'extraction :

- ✓ **E > 0,7** : La capacité d'épuration du foie est **forte** et ne dépend que du **débit sanguin hépatique** Q (*quantité de mdt = facteur limitant*).
- ✓ **E < 0,3** : La capacité d'épuration du foie est **faible** et dépend de la **fraction libre** (*facteur limitant*) et de la **CL métabolique/intrinsèque**. Plus il y a de médicament libre, plus le foie pourra facilement l'éliminer → l'augmentation de la fraction libre permettra une meilleure élimination.

/!\ La clairance intrinsèque (*métabolique*) représente la **capacité propre des hépatocytes à éliminer le médicament** en dehors de l'influence du débit sanguin → elle abouti le plus souvent à une **biotransformation** des molécules.

3- Elimination rénale (voie majoritaire) :

$$\text{CL rénale} = \text{CL filtration glomérulaire} + \text{CL sécrétion} - \text{CL réabsorption.}$$

$$= fu \times Q_{\text{Filtration glomérulaire}}$$

2 moyens d'entrée dans l'urine		1 moyen d'en sortir
Filtration glomérulaire	Sécrétion tubulaire	Réabsorption tubulaire
Molécules libres, non ionisées , de PM < 65 000 Da .	Molécules non filtrées ou non réabsorbées .	Molécules filtrées, non ionisées .
Diffusion passive qui est obligatoire pour tous les mdt ayant la taille adéquate.	Transport actif qui est non obligatoire , sécrété par des transporteurs.	Diffusion passive non obligatoire.
Endothélium fenêtré, du sang au glomérule.	Du sang au tubule proximal (<i>à partir du pole apical</i>).	Retour vers le sang.
- Pour une molécule que filtrée par le glomérule, CL = 120 mL/min (<i>supérieur à 120 = participation de la sécrétion tubulaire ou d'autre voie</i>) - Peut être mesurée par la clairance à la créatinine .	- Saturation/compétition, et risques d' interactions médicamenteuses . - Permet d' éliminer encore plus de mdt. - Intoxication : modifier le degré d'ionisation.	- Sensible au pH urinaire (<i>dont l'ionisation peut dépendre</i>). - Retarde l'élimination (<i>peut être modifiable par alcalinisation ou acidification des urines</i>).

Si la clairance est mauvaise, le médicament est séquestré dans l'organisme. Une **adaptation posologique** est nécessaire pour **CL créatinine < 60 mL/min** (*insuffisance rénale*). La diminution de l'élimination est généralement proportionnelle à la diminution de la créatinine.

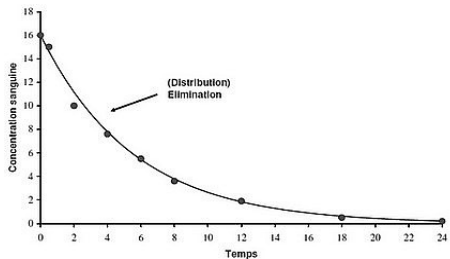
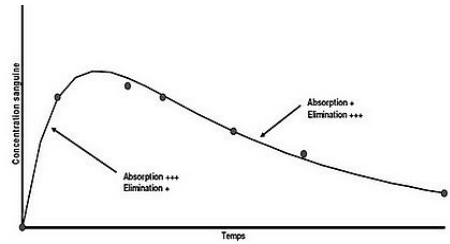
La surface sous courbe de la clairance peut être calculée informatiquement ou manuellement avec la méthode des trapèzes. Il y a une relation directe entre la constante d'élimination K_e , la clairance et le volume de distribution → **CL = $K_e \times V_d$** .

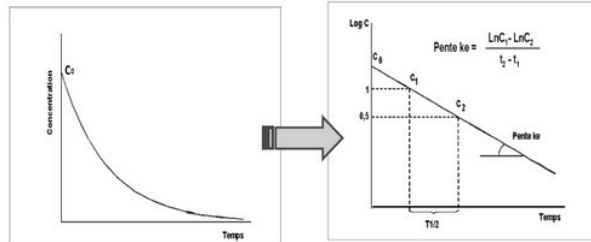
⚠ Plus le **Vd est important**, plus la **clairance est faible** car le médicament est plus distribué et sera moins facilement éliminé de l'organisme. Même si $CL = K_e \times V_d$!

Pour accélérer l'élimination urinaire des acides (phénobarbital), il faut **alcaliniser** l'urine ($pH > pKa \rightarrow$ forme ionisée majoritaire dans l'urine) pour bloquer la réabsorption des molécules non ionisées. Pour accélérer l'élimination des bases (amphétamine), il faut donc **acidifier** l'urine ($pH < pKa$).

6 – Aspects quantitatifs

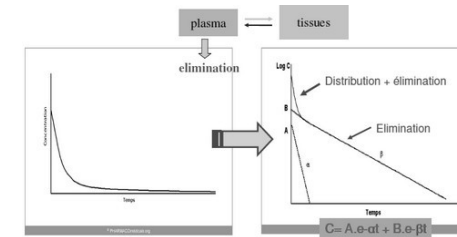
Détermination expérimentale après administration d'une **dose de médicament** (transformation des données décimales en données semi-logarithmiques) et mesure des **concentrations sanguines** au cours du temps \rightarrow permet de réaliser des **adaptations posologiques**.

Administration pas voie Intra-Veineuse	Administration par voie Extra-Vasculaire
 <p>(Distribution) Elimination</p>	 <p>Absorption +++ Elimination +</p> <p>Absorption + Elimination +++</p>
<p>Décroissance continue et régulière des concentrations. Cette courbe rend compte de l'élimination mais aussi de la distribution du médicament.</p>	<p><u>1ère phase</u> absorption majoritaire, <u>2ème phase</u> élimination majoritaire. Plus la biodisponibilité augmente plus la courbe sera pentue.</p>



Modèle ouvert monocompartimental (élimination dès le début) : Décroissance **monoexponentielle**, la totalité de la quantité injectée se dilue de façon instantanée dans un espace homogène avec comme **seul processus** apparent la phase d'**élimination**.

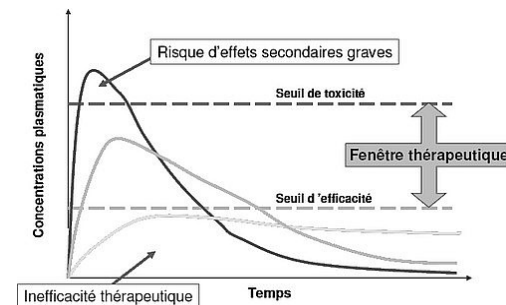
Modèle ouvert à 2 compartiments : **Décroissance pluri-exponentielle**, la quantité injectée subit une **diffusion** vers le(s) compartiment(s) périphérique(s) et une **élimination**. Lorsque la **phase hybride** (phase α : distribution + élimination) est terminée, apparaît la **phase d'élimination pure** (phase β ou γ selon le nombre de phases) \rightarrow la **pente β** est la constante d'élimination pure, elle rend réellement compte de l'élimination Demi-vie d'élimination : **$T_{1/2} = \ln 2 / \beta$** (attendre la fin de la distribution).



1 - Utilisation pratique en clinique :

L'objectif de la PK est d'**équibrer l'organisme par rapport au médicament**. La cinétique doit être connue après administration chronique pour obtenir une efficacité thérapeutique rapidement, maintenir en permanence une concentration plasmatique active, éviter les phénomènes d'accumulation.

Ces données permettent de déterminer la **dose de médicament à prescrire**, et d'**évaluer la fréquence des prises**. Cette fréquence est évaluée de telle sorte qu'à un instant donné, la quantité de médicament injecté est égale à la quantité de médicament éliminé \rightarrow **état d'équilibre ou steady state (SS)**.



Zone thérapeutique : Gamme de concentration pour laquelle le médicament aura un **maximum d'efficacité** pour un **minimum de toxicité**. La zone thérapeutique ne peut pas être modifiée par la dose ou la fréquence d'administration.

En dessous du seuil d'efficacité → zone d'inefficacité thérapeutique. Au dessus du seuil de toxicité → zone de risque d'effets secondaires graves. Parmi les 3 courbes, **seule celle du milieu est valable**, le médicament pourra être réadministré lorsque sa concentration passera en dessous du seuil d'efficacité (*peut être définie comme la pente de la courbe dose-effet*).

2 - Dose de charge :

Dans certaines situations, la prise en charge du patient se déroule en deux temps :

- ✓ **Dose de charge** : Dose de médicament beaucoup plus importante que les autres, administrée au début du traitement.
- ✓ **Dose d'entretien** : Administration d'une **posologie normale** pour éviter l'apparition d'une toxicité.

L'intérêt de la dose de charge est d'éviter une efficacité insuffisante au début du traitement : lorsque la **demi-vie du médicament est très longue** (*ainsi la liaison protéine sera saturée, et ensuite on entretient la quantité de fraction libre du médicament*), lorsque l'**effet de premier passage hépatique est très important** (*afin de le contrecarrer*), dans le cas d'**antibiotiques** (*pour éviter les phénomènes de résistance*).

A différencier d'une perfusion continue où l'état d'équilibre est atteint au bout de 5 demi-vies, la concentration à l'équilibre est proportionnelle à la **vitesse de perfusion**, à la **demi-vie** et au **volume de distribution**.