

The page features a decorative design with several overlapping blue circles of varying sizes and shades, and thin blue lines that intersect to form a triangular shape in the upper right and a larger circular shape in the lower right. The main title is centered in a bold, dark blue font.

PHARMACOLOGIE GENERALE

CHAPITRE 4: LA PHARMACOCINETIQUE

*[La pharmacocinétique est l'étude des phénomènes qui concernent le **devenir de la substance** médicamenteuse dans l'organisme et qui vont déterminer la **concentration** de la substance dans le compartiment où elle est active et l'évolution de cette concentration **dans le temps**]*

Réalisation et Présentation:

BEROUAL K. : beroualk@yahoo.fr

Révision et Participation :

TORCHE S. : s.torche17@gmail.com

**Institut des Sciences Vétérinaires El Khroub
Université des Frères Mentouri Constantine1**

2020-2021

Sous chapitre IV.II: Etapes de la pharmacocinétique

Elimination- Excrétion (PK4)

SOMMAIRE :

Objectifs	2e
IV.II. Etapes de la pharmacocinétique	2e
4. Elimination ou excrétion	2e
4.1. Notion de clairance	
4.2. Notion de demi- vie plasmatiqu	3e
4.3. Principales voies d'élimination	4e
4.3.1. Elimination rénale	
– Filtration Glomérulaire	4e
– Sécrétion tubulaire	5e
– Réabsorption tubulaire	5e
– Variation de l'élimination rénale	6e
4.3.2. Elimination biliaire	6e
4.3.3. Salivaire	7e
4.3.4. Elimination Muqueuse digestive	8e
4.3.5. Elimination mammaire	8e
4.3.6. Par les œufs	9e
4.3.7. Pulmonaire	9e
4.3.8. Voies secondaires	9e
Conclusion Générale	10e
Références Bibliographique	11e

« Pour l'intérêt général, vous pouvez contribuer à l'optimisation des données de chaque chapitre, et à signaler les éventuelles erreurs survenues ; vos suggestions identifiées seront traitées, pour améliorer et enrichir les informations de cet enseignement, on reste à l'écoute »

OBJECTIFS

- Définir la clairance totale et celle d'un organe en particulier le rein
- Expliquer les mécanismes d'élimination hépatique et rénale
- Expliquer l'influence des caractéristiques physicochimiques du médicament et du pH sur l'élimination rénale

IV.II. Etapes de la pharmacocinétique

Toute substance introduite dans l'organisme doit être éliminée plus ou moins rapidement, à moins qu'elle ne se fixe de façon irréversible aux tissus pouvant être toxique à un moment donné de la vie. Ex: l'accumulation des pesticides chez les oiseaux migrateurs. L'élimination fait appel aux processus généraux de passage transmembranaire: diffusion passive, filtration, transport actif. Les nombreuses conséquences thérapeutiques et toxicologiques, sont envisagées.

4. Elimination ou excrétion

Au terme de leur cheminement dans l'organisme, les xénobiotiques sont éliminés sous **forme inchangée** ou sous formes de **métabolites** après biotransformation

Le processus d'élimination d'un médicament englobe les phénomènes d'excrétion (essentiellement: du point de vue quantitatif, **rénale** et **biliaire**) et de métabolisme

Mais, il existe d'autres voies d'élimination parmi lesquelles la **voie mammaire** prend une importance particulière en médecine vétérinaire en liaison avec les **résidus** de xénobiotiques dans le lait.

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

4.1. Notion de clairance

C'est le paramètre qui permet de quantifier le processus de l'élimination.

C'est le volume de sang qui est filtré et épuré par unité de temps (une clairance est mesuré en unité de débit par exemple des ml/min). On distingue:

- ✓ Clairance hépatique ou biliaire
- ✓ Clairance rénale
- ✓ Clairance plasmatique (ou totale)

La clairance plasmatique est définie comme le volume de plasma totalement épuré du médicament par unité de temps

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 :

$$CI = Q \times E$$

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

Le coefficient d'extraction se calcule selon : **$E = (CA - CV) / CA$**

où : CA est la concentration du médicament à l'entrée de l'organe,

CV est la concentration du médicament à la sortie de l'organe

4.2. Notion de demi- vie plasmatique ($T_{1/2}$)

Temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié. La demi-vie n'est pas le reflet unique de l'élimination du médicament mais un critère composite lié à la distribution et à l'élimination de celui-ci.

La connaissance de la demi-vie permet de prévoir la fréquence d'administration du médicament (nombre de prises journalières) pour obtenir la concentration plasmatique souhaitée.

Une demi-vie c'est une constante, Ca veut dire que peu importe la concentration à laquelle on se place, si on diminue cette concentration de 50%, on aura le même laps de temps qu'entre Cmax et 50% de Cmax.

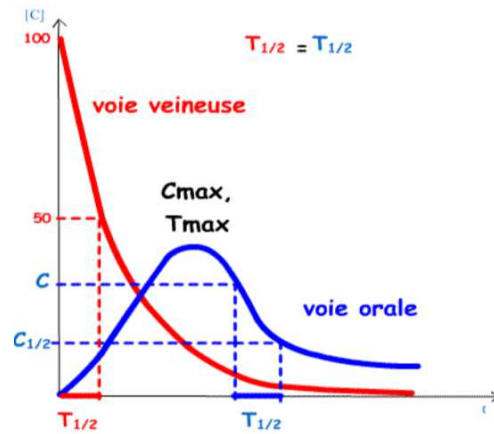


Figure 1 : Demi- vie plasmatique d'un médicament en **intra veineuse** et par **voie orale**

4.3. Principales voies d'élimination

L'excrétion d'un principe actif peut se faire par toutes les voies d'élimination des liquides de l'organisme, les urines, la bile, les sécrétions gastro-intestinales, la salive, la sueur, le lait maternel, les poumons (pour les substances volatiles).

Les deux principales voies d'élimination sont la voie rénale et la voie biliaire.

4.3.1. Élimination rénale

Le rein qui reçoit le quart du débit cardiaque, il élimine les médicaments comme divers autres substances de l'organisme. Du point de vue physiologique, le néphron, unité élémentaire du rein, agit par trois mécanismes différents: **filtration glomérulaire**, **sécrétion** et **réabsorption tubulaire**.

a) Filtration glomérulaire

La grande majorité des substances chimiques (taille faible, hydrosoluble) filtre passivement au niveau des glomérules, à travers les nombreux pores membranaires des capillaires sanguins. La forme liée aux protéines plasmatiques ne filtrera donc pas et demeure dans le liquide circulant; seule la partie libre est apte à la filtration glomérulaire, ce qui explique la durée d'action plus longue des médicaments à forte fixation protéique.

Quelque soit le degré de liposolubilité et le degré d'ionisation, il y'a filtration pourvu que la taille moléculaire soit filtrable (inférieur à 68 000 Daltons)

Chez l'homme un volume de 120ml/mn est filtré et on assiste à la formation de l'urine primitive. C'est ce qu'on appelle "**clairance glomérulaire**", elle exprime le volume filtré par unité de temps.

b) Sécrétion tubulaire

Les cellules de tube contourné proximale sont capables d'excréter **activement** des substances dissoutes dans le plasma vers l'urine (**2 Systèmes : Acides et bases**). Cette sécrétion se réalise contre le gradient de concentration, elle est saturable. Deux substances peuvent entrer en compétition pour le même système de transport actif, donc un médicament peut modifier l'élimination de l'autre et même provoquer son accumulation et donc une toxicité.

Cette voie active aboutit à la formation de l'urine secondaire.

c) Réabsorption tubulaire

La réabsorption tubulaire intervient tout au long du néphron. Elle peut avoir lieu sur le volume filtré seulement ou sur le volume filtré et sécrété. Elle est rarement **active**, beaucoup de substances endogènes sont réabsorbées à ce niveau, comme : glucose, acides aminés, vitamines, Na^+ , Ca^{++} , K^+ ,

Le plus souvent d'une diffusion **passive** d'une molécule de la lumière tubulaire vers le sang. Cette réabsorption se réalise en fonction du:

-**Gradient de concentration urine/plasma de la substance**: il faut que la concentration de la molécule réabsorbée soit plus importante dans l'urine que dans le plasma.

-**Degré d'ionisation du médicament**: seule la fraction non ionisée est réabsorbée.

Pour les composés liposolubles ionisables, la réabsorption dépend des différences de pH entre l'urine et le plasma.

Le pH de l'urine est variable selon les espèces animales et selon les régimes alimentaires.

-**Degré de solubilité de la substance**: les molécules hydrosolubles, ionisées ne sont pas réabsorbées et sont éliminées par l'urine. A l'inverse les substances liposolubles diffusent facilement à travers l'épithélium tubulaire en fonction du gradient de concentration urine/plasma.

-**pH de l'urine**: dans une urine acide, un principe actif acide est réabsorbé et donc moins éliminé et l'inverse pour les principes actifs basiques. Ce qui explique la persistance plus longue des acides faibles types sulfamides ou de l'acide acétylsalicylique chez les carnivores (l'urine est à tendance acide) par rapport aux herbivores dont l'urine est en moyenne alcaline. Par ailleurs, lors d'intoxication par ces composés.

On aura intérêt à alcaliniser l'urine par administration en IV de bicarbonate de sodium, ce qui favorisera l'élimination.

*** A ce stade on aboutit à la formation de l'urine définitive qu'est généralement plus concentré que l'urine primitive.

- Chez les carnivores ce pH est de 5,5 à 7,0, chez les herbivores de 7,3 à 7,6 et chez les omnivores de 5 à 7,5.

Vitesse d'excrétion = vitesse de filtration + vitesse de sécrétion - vitesse de réabsorption

La vitesse d'excrétion d'un principe actif détermine sa clairance rénale et par conséquent sa demi-vie.

d) **Variation de l'élimination rénale**

- Les processus de filtration glomérulaire et de sécrétion tubulaire n'atteignent leur plein développement que deux jours après la naissance chez le veau, 3 et 7 jours chez l'agneau et le chevreau et le 10^{ème} jours chez le porcelet
- La filtration glomérulaire est environ 2 fois plus faible que chez l'animal adulte
- Lors d'insuffisance rénales, on note une diminution de l'élimination urinaire des xénobiotiques
- A cet effet, on doit espacer les administrations ou en administrant des médicaments éliminables par d'autres voies

4.3.2. Elimination biliaire

L'excrétion biliaire des substances métabolisées par le foie, nécessite un fonctionnement physiologique (normale). C'est une voie qui ressemble à celle de la sécrétion tubulaire rénale, ce processus de transport est saturable et peut être utilisé par une autre substance qui nécessite le même transporteur; on parle de clairance hépatique ou biliaire, le médicament est conjugué et libéré dans la lumière intestinale il peut entrer dans un cycle entéro-hépatique (figure.9).

❖ Le cycle entéro-hépatique

Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans le duodénum et rejoindre la circulation générale. Ce phénomène intervient pour des principes actifs ayant une excrétion biliaire.

Après le premier passage hépatique, la molécule peut être métabolisée et après transformation en dérivé conjugué sous forme glucuronides, elle est éliminée par voie biliaire.

Au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés par une glucuronidase des **bactéries digestives** et redonner la molécule initiale qui est alors réabsorbée au niveau de la muqueuse intestinale, et par le biais du système portal, elle repasse dans le foie puis dans la circulation générale, ainsi une partie du principe actif peut être redistribuée dans l'organisme.

*** Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques et la durée de séjour du PA dans l'organisme et donc un effet retard souvent exploité en thérapeutique.

Beaucoup de médicament possèdent un cycle entéro-hépatique persistant, ceci est exploité dans les traitements spécifiques du tube digestif. Ex: **Douvicides** (traitement des parasites des canaux biliaires).

4.3.3. Elimination salivaire

Elle n'est pas considérée comme une voie d'excrétion importante, car l'élimination du principe actif n'est pas quantitativement importante. Le passage vers la salive se fait par **diffusion passive** à partir du plasma. Elle dépend de la liposolubilité du composé de son degré d'ionisation dans le sang ainsi que du pH et du débit salivaire

C'est une voie exploitée dans certains traitements de la sphère bucco-pharyngée

- légèrement alcalin (pH \approx 8,0 - 8,4) chez les ruminants, **100 à 190** litres /J
- neutre chez le cheval (pH \approx 7,3 - 7,6), 10 à 12 litres
- plutôt acide chez les carnivores et l'homme (pH \approx 6,5 - 7,2), 0,5 l

4.3.4. Elimination par la muqueuse digestive

En dehors de l'élimination biliaire et salivaire, les xénobiotiques peuvent être directement excrétés par les cellules stomacales et intestinales par **diffusion simple**.

Compte tenu du pH acide de l'estomac et du duodénum par rapport au pH sanguin, ce sont par suite du phénomène de piégeage ionique uniquement les **xénobiotiques basiques** qui sont susceptibles d'être ainsi excrétés

Ce processus a une importance assez limitée sauf chez les **ruminants** du fait de la masse relative considérable des estomacs.

4.3.5. Elimination lactée ou mammaire

L'élimination lactée est très importante en thérapeutique dans le choix des traitements lors de mammite et quand la voie galactophore n'est pas possible ou lors de traitement associés.

Le lait est légèrement acide que le plasma: chez les **chèvres** et **les vaches**, il est généralement de 6,5 à 6,8. Dans les mammites, il peut se rapprocher du pH sanguin.

Les substances basiques plasmatiques passent dans le lait facilement, on aboutit rapidement à des concentrations élevées.

Les composés acides diffusent très faiblement du sang vers le lait et sont incapables d'atteindre des teneurs efficaces. Toutefois **cette diffusion n'est jamais complètement nulle**,

Dans le lait le xénobiotiques peut rester à l'état libre ou se fixer sur de nombreux supports ce qui **diminue sa capacité** à atteindre les sites d'action

Certains anthelminthiques (nitroxinil, rafoxanide) sont fortement éliminés par le lait, nécessitant des temps d'attente relativement longs (**Inconvénient économique**)

Le temps d'attente étant le temps qui s'écoule entre la dernière administration thérapeutique et la commercialisation des denrées alimentaires d'origine animale d'une bonne innocuité, sans aucun danger pour le consommateur.

La résorption sanguine à partir du lait suite à une diffusion extra-mammaire constitue la deuxième voie d'élimination des composés administrés par voie galactophore. Ce sont les composés liposolubles qui sont ainsi éliminés de la mamelle par diffusion passive.

4.3.6. Elimination par les œufs

La présence de xénobiotiques dans les œufs est en relation avec la physiologie de la formation de l'œuf dans l'ovaire et avec les lieux de synthèse respectifs du vitellus (foie) et l'albumen (oviducte).

Les médicaments liposolubles persistent dans le vitellus même après l'arrêt du traitement, jusqu'à ce que tous les ovocytes contaminés au niveau de l'ovaire soient éliminés.

La production d'un œuf, notamment du jaune, prend plusieurs jours, de telle sorte qu'il existe un décalage entre les concentrations plasmatiques et les teneurs dans l'œuf, de près d'une semaine. De ce fait, il est en pratique difficile de mettre en œuvre des traitements thérapeutiques en élevage de poules pondeuses en ponte, en raison des temps d'attente qui doivent être respectés

4.3.7. Elimination pulmonaire

Malgré sa richesse de vascularisation, sa surface d'échange et son équipement enzymatique, le poumon n'est pas considéré comme organe d'élimination absolue car, seules les molécules caractère volatiles et gazeuses subissent ce mode d'élimination ex: les essences végétales comme le camphre, l'eucalyptol, le thymol, les alcools ;

les anesthésiques généraux : fluothane et méthoxy-fluorane et les expectorants : eucalyptol et gaïacol

4.3.8. Elimination par les voies secondaires

Les autres voies d'élimination n'ont presque pas d'intérêt thérapeutique, on observe des excréctions par le nez, par la peau, par la sueur, par les larmes, par les phanères (ongles, cheveux, griffes, les poils, les dents). Ces voies sont, aucun doute, très accessoires pour l'élimination des médicaments qui sont retrouvés à l'état de traces mais peuvent présenter une importance thérapeutique notamment dans le traitement d'infections microbiennes et parasitaires. Toutes ces voies reposent sur l'affinité des molécules pour les tissus.

CONCLUSION

L'étude de la cinétique d'un xénobiotique permet de connaître son devenir dans l'organisme à partir de données relatives aux propriétés physico-chimiques de la substance d'une part et des caractéristiques anatomo-physiologiques de l'espèce animale considérée d'autre part. Ses conséquences thérapeutiques et toxicologiques sont évidentes.

- En thérapeutique, le choix du médicament par le vétérinaire doit reposer sur les données pharmacocinétiques faisant appel aux notions de résorption, distribution, biotransformation et élimination du principe actif.

La posologie indiquée doit tenir compte du fonctionnement du foie et du rein de l'animal ainsi que des administrations simultanées d'autres principes actifs.

- En toxicologie, la connaissance de cette cinétique a un double intérêt.

Elle permet de mettre en route le traitement avec ses différents objectifs à savoir limiter la résorption, lutter contre les effets toxiques et faciliter l'élimination

du toxique.

Elle permet par ailleurs de connaître les niveaux en résidus dans les denrées alimentaires d'origine animale à la base de la fixation des temps d'attente afin de mettre à la disposition du consommateur des produits ne présentant aucun danger.

Pour en savoir plus : Références bibliographiques

- 1) ANSM, 2020 : Interactions médicamenteuses - www.ansm.sante.fr
L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- 2) Bengeloun F, 2014: Pharmacologie et thérapeutiques UE 2.11. IFSI 1ère année Pharmacocinétique; Slideplayer.fr
- 3) Bensegueni Tounsi L, 2013-2014: cours pharmacologie générale (chapitre pharmacocinétique) 3^{ème} année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine.
- 4) Ben Youssef Samir, Jamel Belguith, Rim Hadiji, 2015-2016 : Notions de pharmacocinétique vétérinaire. Ecole nationale de médecine vétérinaire. SIDI THABET
- 5) Bousquet-Mélou A, 2007, 2015 : Cours pharmacologie générale, école nationale vétérinaire Toulouse
- 6) Corbineau Erwan, 2019: Pharmacologie générale. Pharmacien CHU Nantes; Slideplayer.fr
- 7) Cynthia M, Khan B.A, 2008: Le manuel du vétérinaire Merck- 9^{ème} édition, France.
- 8) Dangoumau J, 2006: Pharmacologie générale, département de pharmacologie, 3^{ème} trimestre; université Victor Segalen – Bordeaux.
- 9) Desmeules J et all, 2002: interactions médicamenteuses et cytochromes P450. Pharma-Flash Volume 29, N°4: 13-16
- 10) Frantz Foissac, *URC-CIC Cochin Necker* 2014 : Pharmacocinétique principe et pratique. DIU infirmiers et TEC en recherche clinique
- 11) Filali Houda et Farid Hakkou (2017) : Pharmacocinétique. Cours de 3^{ème} année de Médecine en ligne .Faculté de Médecine et de Pharmacie de Casablanca Service de Pharmacologie-toxicologie
- 12) Garaffo Rodolph (2005) : Pharmacologie, Institut de pharmacologie et toxicologie. Université Nice
- 13) Gazengel Jean-Marie et Orecchioni Anne-Marie, 2013, Le préparateur en pharmacie- pharmacologie. 3^{ème} réimpression. Office des publications universitaire Algérie ;282p
- 14) Hakim A et Sahnoun Z, 2014 : Mécanismes de transport transmembranaire des médicaments, laboratoire de pharmacologie, faculté de médecine de Sfax.
- 15) Hamdi pacha Y, 2008-2009: cours pharmacologie générale (chapitre pharmacocinétique) 3^{ème} année Docteur vétérinaire - ISVK Constantine
- 16) Letellier D, 2011 : Pharmacocinétique et métabolisme du médicament. Hopital Manchester ; Slideplayer.fr
- 17) Lezzar N, 2006-2007: cours pharmacologie générale (chapitre pharmacocinétique) 2^{ème} année vétérinaire L.M.D- ISVK Constantine.
- 18) Loichot C et Gima M, 2005-2006: Pharmacologie générale DCEM1- faculté de médecine de Strasbourg.
- 19) Lüllmann H, Mohr K, Ziegler A, 1998: Atlas de poche de pharmacologie 2^{ème} édition, Flammarion médecine sciences Paris.
- 20) Madjour A, 2014-2015 : Cours de pharmacologie 3^{ème} Année Biochimie, licence LMD. Université D'El-Oued.
- 21) Jaspard E 2012 : Les mécanismes de transports membranaires : passifs, actifs / pores, pompes, canaux
- 22) Saleh asmaa (2017) : ABSORPTION DES MEDICAMENTS. Etablissement hospitalo-universitaire. Laboratoire de pharmacovigilance. Cleveland state university
- 23) Shorderert M et collaborateurs, 1992: Pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, volume 1. Edition : Office des publications universitaires Alger, 507p



Vifs remerciements à madame Bensegueni L qui a enseigné la pharmacologie plus de vingt `ans à l'ISVK qui a eu la gentillesse de nous octroyer ses cours (data show+Word) et à qui on doit quelques parties de ce photocopié.