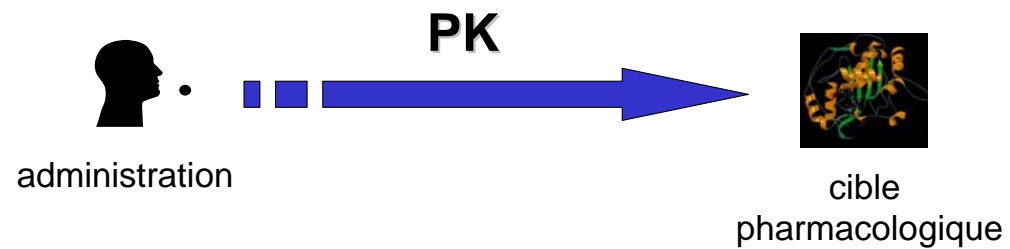


# PHARMACOCINETIQUE

## Elimination rénale des médicaments



## Elimination des médicaments

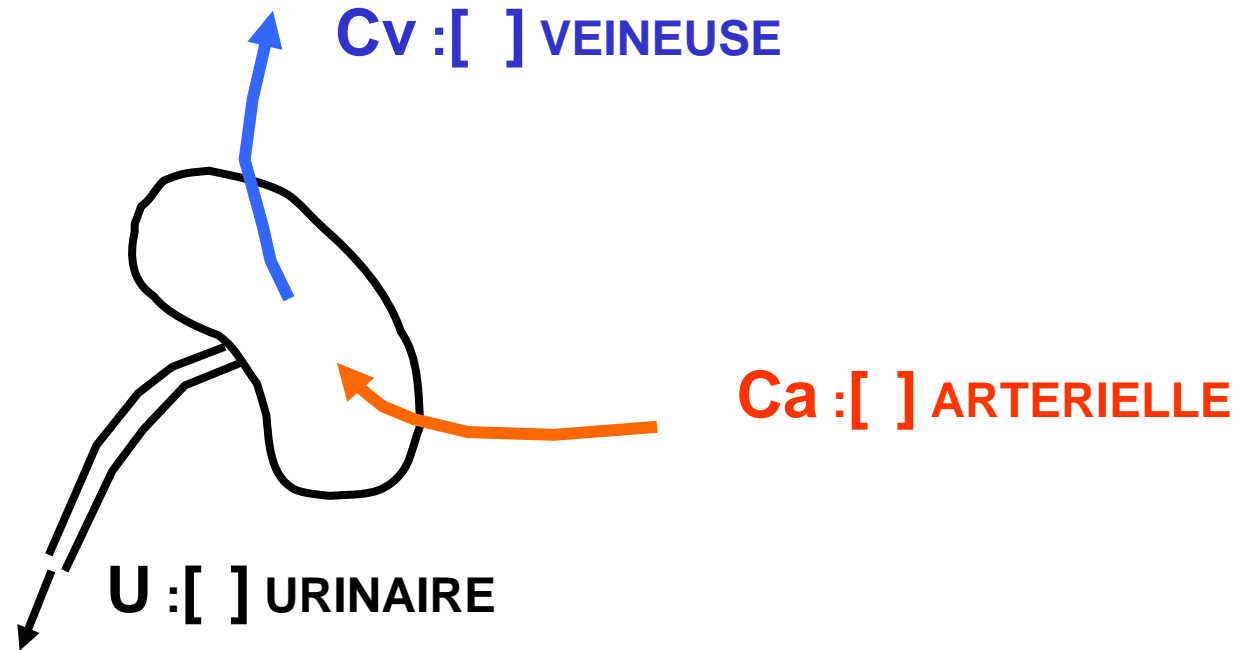
- Elimination directe par excrétion:
  - Rénale
  - Biliaire
  
- Elimination indirecte après bio-transformation:
  - Métabolisme

Auto-épuration se caractérisant par un paramètre:

**LA CLAIRANCE**

## I- NOTION DE CLAIRANCE

Introduite pour caractériser l'élimination rénale



Soit:

$V$  : débit urinaire

$Q$  : débit sanguin au niveau du rein

$U$  : concentration urinaire

Vitesse d'entrée (mg/min) = vitesse de sortie (mg/min)

$$\text{VITESSE D'ENTREE} = Q \times C_a$$

$$\text{VITESSE DE SORTIE VEINE} = Q \times C_v$$

$$\text{VITESSE D'EXCRETION} = U \times V$$

$$\Rightarrow Q \times C_a = Q \times C_v + U \times V$$

$$U \times V = Q(C_a - C_v)$$

En divisant par  $C_a$  :

$$\frac{U \times V}{C_a} = \frac{Q(C_a - C_v)}{C_a} \Rightarrow \mathbf{E} \text{ (coefficient d'extraction du rein)}$$

On peut considérer que :

$C_a$  est identique à la concentration veineuse périphérique  $c$



$$Cl_R = \frac{U \times V}{C} = Q \times E$$

Rapport de la vitesse d'élimination sur la concentration sanguine ou plasmatique du médicament.

**OU**

= produit du débit sanguin rénal par le coefficient d'extraction du rein.

## EXEMPLE :

Un malade traité par la digoxine élimine en 1 heure 50 ml d'urine.

- concentration urinaire de la digoxine : 75 ng/ml.
- taux plasmatique mesuré au milieu de la période de recueil des urines : 1,2 ng/ml.

Calculer en ml/min. la clairance urinaire de la digoxine chez ce malade.

$$Cl_R = \frac{U \times V}{C} \quad V = \frac{50}{60} = \underline{0,833 \text{ ml/min}}$$

$$\underline{U = 75 \text{ ng/ml}}$$

$$\underline{C = 1,2 \text{ ng/ml}}$$

$$Cl_R = \frac{75 \times 0,833}{1,2} = \boxed{52,06 \text{ ml/min}}$$

## II - CLAIRANCE TOTALE

L'élimination est, généralement, le fait de plusieurs mécanismes :

⇒ EXCRETION PAR VOIE URINAIRE, BILIAIRE.

⇒ DISPARITION PAR BIOTRANSFORMATION.



$$Cl_{\text{totale}} = Cl_{\text{r}} + Cl_{\text{er}}$$

$Cl_{\text{r}}$  = CLAIRANCE RENALE

$Cl_{\text{er}}$  = CLAIRANCE EXTRA-RENALE

➤ CALCUL DE LA CLAIRANCE TOTALE

- Après administration I.V.

$$Cl = \frac{DOSE_{I.V.}}{SSC_{I.V.}}$$

- Après administration orale.

$$Cl = \frac{f \times DOSE_{ORALE}}{SSC_{ORALE}}$$

**f- BIONISPONIBILITE ABSOLUE**



# III - CLAIRANCE RENALE

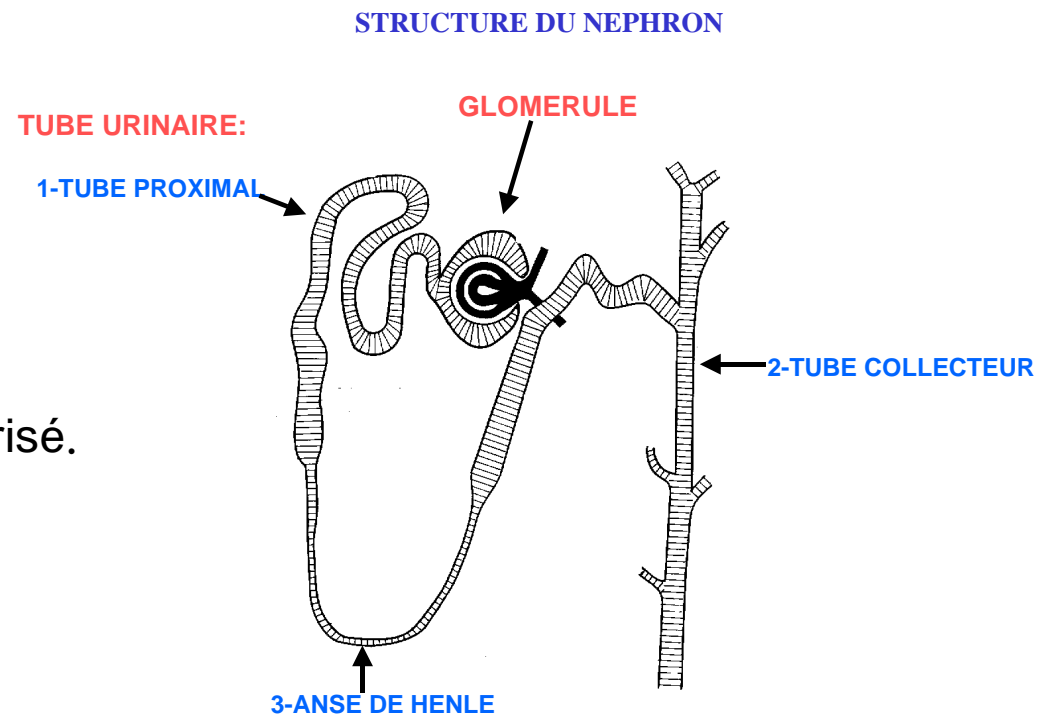
## A. Rappels physiologiques

- Unités fonctionnelles du rein.

Les néphrons , formés par :

- Le glomérule
- Le tube urinaire

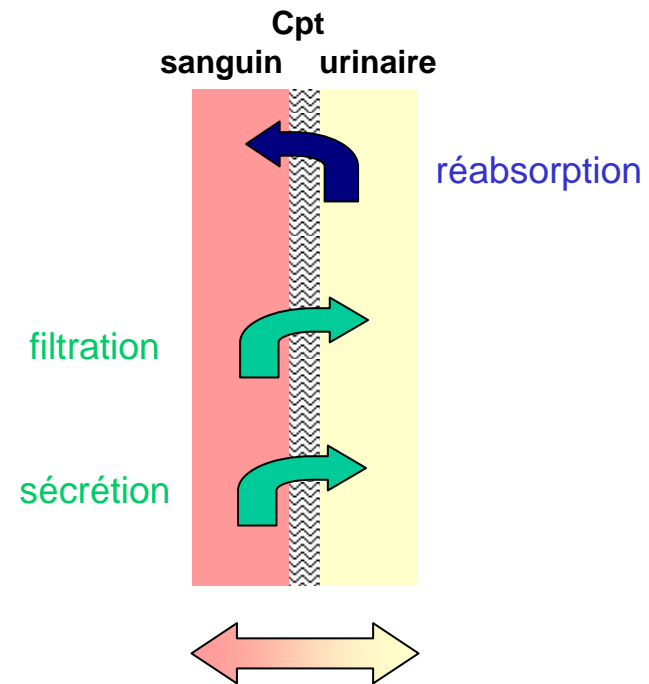
- Système richement vascularisé.



## B. Elimination rénale.

Conjonction de 3 phénomènes:

- Filtration glomérulaire.
- Sécrétion tubulaire.
- Réabsorption.



## 1- FILTRATION GLOMERULAIRE

- Ultrafiltration du plasma à travers capillaire glomérulaire.
- Formation de l'urine primitive (« filtrat »).
- Diffusion passive (différence de pression).
- Ne concerne que la fraction libre des médicaments.
- Capillaires glomérulaires: pores de 75 à 100 Å. Dimension moléculaire limite: MM 68000 (+/- Hb). Explique absence de protéines dans l'urine!

- Vitesse de filtration glomérulaire: 120 à 130 ml/min.
- L'importance du mécanisme de filtration glomérulaire pour un xénobiotique peut être estimée en déterminant le débit de filtration glomérulaire (DFG) .
- DFG mesuré en utilisant des substances endogènes ou exogènes qui doivent être:
  - Filtrées
  - Non Liées
  - Non sécrétées
  - Non réabsorbées
  - Non métabolisées
- Le plus souvent: DFG quantifiée par la créatinine (120 ml/min)!

- Formule de Cockroft:



$$\text{Cl créat (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{poids (kg)}}{0.814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})}$$



$$\text{Cl créat (ml/min)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{poids (kg)}}{0.814 \times \text{créatininémie } (\mu\text{mol/l})} \times 0,85$$

Si créat en mg/ml: x8.8!



✓ Exemple: adaptation des posologies du carboplatine en oncologie adulte.

- Carboplatine: cancers ORL, ovaires + autres.
- Index thérapeutique étroit, élimination majoritairement urinaire.
- Relation entre le risque myélo-suppressif et clairance!
- Adaptation posologique en fonction de la fonction rénale.



⇒ **Calvert's formula:**

$$\text{Dose (mg)} = \text{target AUC} \times (\text{GFR} + 25)$$

Glomerular filtration rates (GFR) measured in patients using the Gault & Cockcroft formula.

⇒ **Chatelut's formula:**

$$\text{Dose (mg)} = \text{target AUC} \times \text{Carboplatin clearance (mL/min)}$$

Carboplatin clearance (ml/min) =  $0.134 \times \text{weight} + [218 \times \text{weight} \times (1 - 0.00457 \times \text{age}) \times (1 - 0.314 \times \text{sex})]$  (With weight in kg, age in years, and sex = 0 if male)

## 2- SECRETION TUBULAIRE

- concerne surtout l'élimination de la fraction ionisée hydrosoluble de la forme libre.
- transport actif, saturable.
- tube contourné proximal.
- 2 mécanismes #:
  - transport acides faibles (salicylés, pénicillines, sulfamides....) .
  - transport bases faibles (thiamine, ...).
- possibilité d'éliminer la forme liée du médicament!
- divers transporteurs impliqués (ex: MRP2, MRP4...), source de dys-régulation (interactions, polymorphismes génétiques)!

## 2- SECRETION TUBULAIRE

➤ Ex: Tenofovir (Viread®)

- Patients mutatis sur le gène codant pour ABCC2 (MRP2) à risque accru de néphrotoxicité!

The screenshot displays the Chicago Journals website interface. At the top, it shows the 'CHICAGO JOURNALS' logo and navigation links like 'Home', 'Subscriptions', 'Help', 'My Profile', and 'Log In'. Below this, the journal title 'The Journal of Infectious Diseases' is prominently displayed, along with a search bar and 'Advanced Search' option. The main content area is divided into a left sidebar and a main article section. The sidebar includes 'Current Issue', 'All Issues', 'Latest Articles', 'Sample Issue', 'About Journal', 'For Authors', and 'Related Information'. The main article section shows the issue '1 December 2006' and 'Volume 194, Number 11'. The article title is 'Association between ABCC2 Gene Haplotypes and Tenofovir-Induced Proximal Tubulopathy', classified as a 'MAJOR ARTICLE'. The authors listed are Hassane Izzedine, Jean-Sebastien Hulot, Eric Villard, Catherine Goyenvalle, Stephanie Dominguez, Jade Ghosn, Marc Antoine Valantin, Philippe Lechat, and Gilbert Deray. The article includes sections for 'Background', 'Methods', and 'Results'. The 'Background' section states that Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) may induce renal proximal tubulopathy (rPT) and that there are no data on pharmacogenomic predictors of rPT. The 'Methods' section describes a mutational screening of the genes for MRP2 (ABCC2) and MRP4 (ABCC4) in 13 HIV-1-infected patients. The 'Results' section reports that six SNPs were identified in ABCC2, with a significant allelic association between a 1249 G→A SNP and TDF-induced rPT.

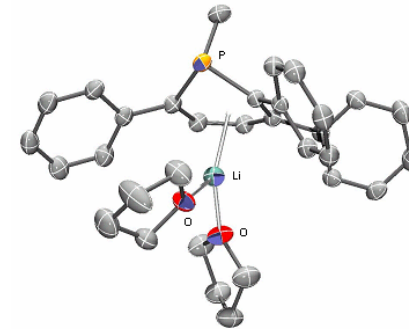


### 3- REABSORPTION TUBULAIRE

- Uniquement forme **non ionisée**, liposoluble.
- Importance du pH urinaire et des caractéristiques physico-chimiques du médicament.
- Essentiellement diffusion passive.
- Transport actif pour quelques composés: risque de compétition! (OATP)
- Ramène les principes actifs dans le compartiment systémique! Explique différentiel entre composition urine primitive vs définitive.

- Importance de la réabsorption:

Ex: élimination urinaire du Lithium:

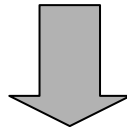


- Lithiémie visée: 0.4 à 1 mEq/l.
- Elimination essentiellement par voie urinaire sous forme inchangée.
- Importante réabsorption au niveau du tube contourné proximal.
- Compétition entre les ions  $\text{Li}^+$  et les ions  $\text{Na}^+$ !
- Risque de lithiémie ↗ si baisse des apports de Na (ou augmentation des pertes: vomissements, diarrhées)).
- Demi-vie: 20 à 36 heures (+80%)!
- Risque de troubles bipolaires!

- Effets de la variation du pH urinaire:

	<b>MEDICAMENT A</b> <b>PKa = 3,4</b>	<b>MEDICAMENT B</b> <b>PKa = 7,4</b>
<b>pH = 4,4</b>	<b>9 % (NON IONISE)</b>	<b>100 % (NON IONISE)</b>
<b>pH = 7,5</b>	<b>0,1 % (NON IONISE)</b>	<b>50 % (NON IONISE)</b>

FNI/FI varie avec le pH.



Réabsorption varie avec le pH!

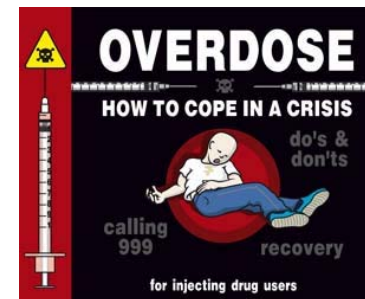
- Effets de la variation du pH:

Ex: modulation de la diurèse des amphétamines: acidification/alcalinisation des urines.

- Dopage sportif: alcalinisation des urines pour rendre amphétamines indétectables.



- Médecine d'urgence/réanimation: acidification des urines pour augmenter élimination en cas d'overdose.



- Oncologie: alcalinisation des urines dans protocoles MTX-HD afin d'accroître son excrétion rénale.



## IV. IMPACT DES CO-MÉDICATIONS SUR LA FONCTION RÉNALE:

- Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (réversible):
  - Diurétiques (natriurèse élevée, hypovolémie).
  - AINS (coxibs inclus): inhibent synthèse prostaglandine, baisse perfusion rénale.
  - IEC, sartans: inhibent perfusion glomérulaire.
  
- Risque d'insuffisance rénale organique (irréversible ou lentement réversible):
  - Anti-infectieux (aminosides: vanco, AmphoB, céfalotine..., polymyxines: aciclovir, valaciclovir, ganciclovir, foscarnet....).
  - Anticancéreux(carboplatine, cisplatine, MTX, oxaliplatine, ifosfamide...).
  - Immunodépresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus....).
  - Produits de contraste iodés.
  - Immunoglobulines I.V.

## IV. IMPACT DES CO-MÉDICATIONS SUR LA FONCTION RÉNALE:

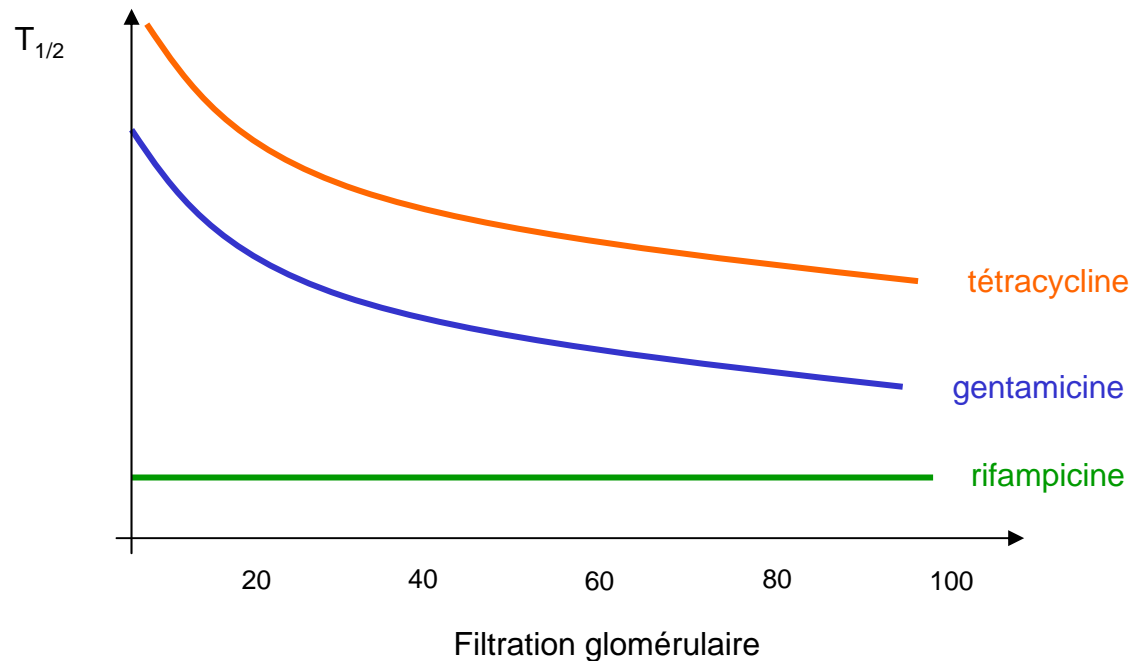
- Risque de modification du pH urinaire:

- Modification des phénomènes de ré-absorption. Variations: 4.5 à 7.5, en fonction de: nourriture, moment de la journée, pathologies, co-médications!

- bicarbonate de Na, antiacides, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (acétazolamide, topiramate): ↗ pH urinaire!

## V. MEDICAMENTS & INSUFFISANCE RENALE (IR)

- Diminution de l'élimination rénale, nécessitant correction posologique si forme active principalement éliminée par voie urinaire (>50%) .



Filtration glomérulaire  $\propto$   $T_{1/2}$   $\propto$  proportionnellement à la part de l'élimination rénale!  
Risque de surdosage (tétracycline, gentamicine)! Rifampicine: non affectée!

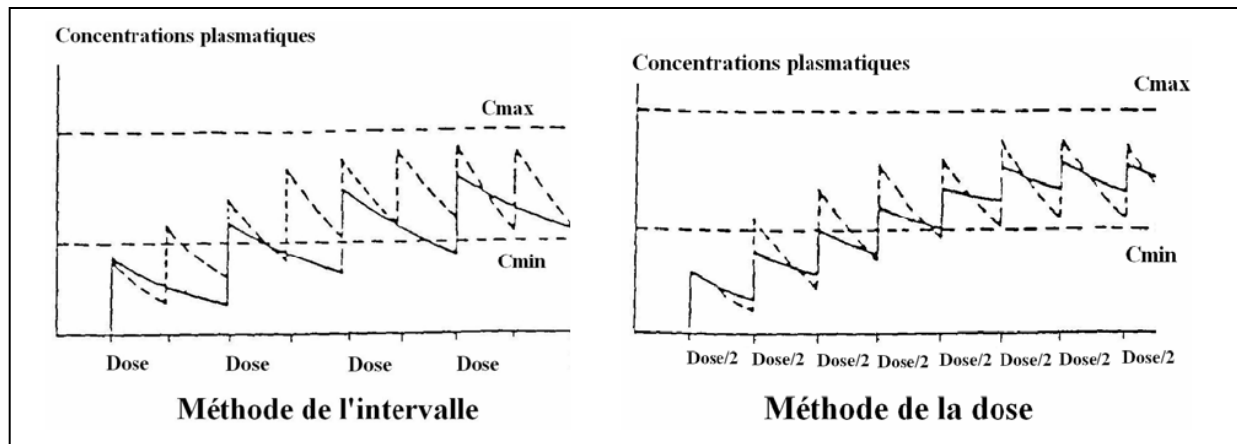
✓ Au-delà de l'impact sur la clairance rénale:

- Risque de modification de la résorption gastrique: IR  $\Rightarrow$  hypochlorydrie, ralentissement de l'absorption des acides faibles!
- Risque de diminution de l'effet de premier passage hépatique (mécanisme ?).
- Syndrome néphrotique, protéinurie, hypoalbuminémie, modifications des fractions liées!
- Rétention oedémateuse, modification possible de la distribution!



✓ IR et correction posologique:

- IR chronique modérée si Cl créatinine 30-50 ml/min.
- Correction posologique:
  - Diminuer fréquence des prises, maintenir doses (« Méthode de l'intervalle »).
  - Diminuer doses, maintenir prises (« Méthode de la dose »).



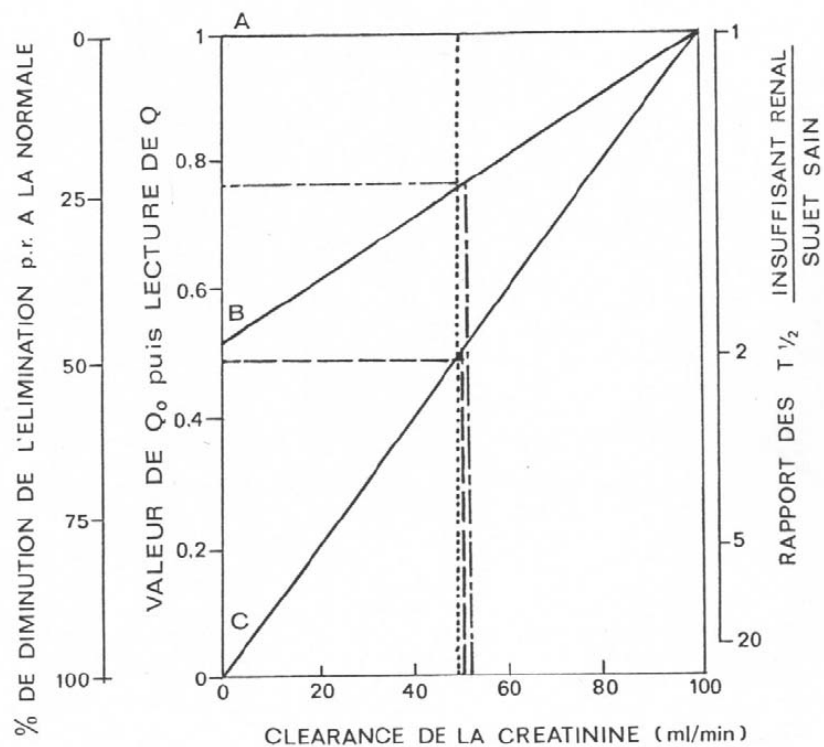
<http://www-ulpmed.u-strasbg.fr/>

- Si élimination rénale exclusive (ex: aminosides): correction proportionnelle à l'IR.
  - Ex: si IR 50% ⇒ réduire poso 50% ou doubler intervalle des prises!

✓ IR et correction posologique:

- Si élimination rénale partielle: utiliser nomogrammes, abaqués....

*Ex: nomogramme de Dettli*



Principe actif	$Q_0$	$t_{1/2}$
acénocoumarol	1,0	10
aciolovir	0,07	2,5
acide	1,0 (0,8 !!)	0,25 (3,0 !!)
acétylsalicylique		
acide ascorbique	0,05	12
acide clodronique	0,45	1,8
acide valproïque	0,95 !!	16
allopurinol	0,85 (0,1)	0,8 (24 !!)
amikacine*	0,02	2,3 (>100)
aminoglutéthimide	0,9	12
amiodarone	1,0 !!	1000
amitriptyline	1,0 (1,0 !!)	20 (30 !!)
amiodipine	0,9	40
amoxicilline	0,06	1,1
amphotéricine B	0,95 !	20 (>300)
aténolol	0,12	6
atropine	0,45	2
azathioprine	1,0 !	4,5
benzylpénicilline	0,4	0,8
bétaméthasone	0,95	6
bopindolol	1,0	14
bromazépam	1,0	16

Principe actif	$Q_0$	$t_{1/2}$
buprénorphine	1,0	5
busulfan	1,0 !	2,5
captopril	0,4 !!	2 (7 !!)
carbamazépine	1,0 (0,7 !!)	30 (9 !!)
carbimazole	1,0 (0,9 !!)	0,5 (4 !!)
céfaclor	0,25 !	0,7
céfazoline	0,06	2
céfépime	0,07	2,5
céfoxitine	0,3 (0,1 !!)	1,1 (3 !!)
céftriaxone	0,5	8
céfuroxime	0,04 !	1,8
cétirizine	0,4	7
chloral hydrate	1,0 (1,0 !!)	(10 !!)
chlorambucil	1,0 !!	1,0 (2 !!)
chloroquine	0,6 !!	200 (1000)
chlortalidone	0,5 !	48
ciclosporine	1,0 !	1,0 (18)
cilastatine	0,2 !!	0,8
ciprofloxacine	0,5 !!	5
cisapride	1,0 !	10
citalopram	0,85 !!	36 (80 !!)
clarithromycine	0,85 !!	3,5 (5 !!)

## VI. CALCUL DES CLAIRANCES.

$$Cl_R = \frac{U \times V}{C}$$

si le médicament est uniquement éliminé au niveau du glomérule.

⇒ vitesse d'excrétion = vitesse de filtration

⇒  $U \times V = DFG \times U$

**ET**

$$Cl_R = \frac{U \times DFG}{C}$$

si le médicament est uniquement filtré seule la forme libre est éliminée.

$$\Rightarrow [ ] \text{ URINAIRE (U)} = [ ] \text{ PLASMATIQUE LIBRE (Cp)}$$

SOIT  $f_e$  = FRACTION LIBRE DU MEDICAMENT :

$$f_e = \frac{C_p}{C} = \frac{U}{C} \Rightarrow f_e \times C = U$$

$$\Rightarrow Cl_R = \frac{f_e \times C \times DFG}{C} = f_e \times DFG = Cl_F$$

SI  $f_e = 1$  :

$$Cl_R = DFG \quad (\text{cas de la créatinine: 120!})$$

Après l'étape de filtration on observe, généralement, des processus :

- de sécrétion
- de réabsorption

$$Cl_R = Cl_F + Cl_s - (\text{REABSORPTION})$$

$$Cl_R = f_e \times DFG + Cl_s - (\text{REABSORPTION})$$

On peut déterminer un rapport d'excrétion :

$$\text{Rex} = \frac{\text{Cl}_R}{f_e \times \text{DFG}}$$

Permet de qualifier processus:

Rex = 1 : produit **uniquement filtré** et/ou **S=R**

Rex < 1 : produit **filtré** **secrété**, réabsorbé avec **R>S**

Rex > 1 : produit **filtré** **secrété**, réabsorbé avec **S>R**

- Exemple:

Soit un composé éliminé à 70 % par le rein :

- $Cl_r = 300$  ml/min
- Liaison protéique : 25 %
- Fraction réabsorbée (fr) : 0,2

En supposant que :

$$Cl_r = (Cl_f + Cl_s) \times (1 - fr) \quad (1)$$

- 1) calculez le rapport d'excrétion.
- 2) précisez le mécanisme prédominant de l'élimination rénale.
- 3) déterminez :  $Cl_f$ ,  $Cl_s$ .

### 1) RAPPORT D'EXCRETION

$$R_{ex} = \frac{Cl_R}{f_e \times DFG} = \frac{300}{0,75 \times 120} = \frac{300}{90} = 3,3$$

### 2) MECANISME DE L'ELIMINATION

**$R_{ex} > 1$  : SECRETION IMPORTANTE  $S > R$**

### 3) CLAIRANCE DE FILTRATION

$$Cl_f = f_e \times DFG = 120 \times 0,75 = 90 \text{ ml/min}$$



- CLAIRANCE DE SECRETION

$$(1) \Rightarrow Cl_s = \frac{Cl_R}{(1 - fr)} - Cl_F = \frac{300}{(1 - 0,2)} - 90 = 285 \text{ ml/min}$$

4) Chez un insuffisant rénal on suppose que la filtration glomérulaire est divisée par 2 et qu'un néphron sur 2 est fonctionnel.

Calculez  $Cl_f$ ,  $Cl_s$ ,  $Cl_r$ . Quelle dose faudrait-il administrer à ce sujet ?

$$Cl_F = \frac{90}{2} = 45 \text{ ml/min}$$

$$Cl_s = \frac{285}{2} = 142,5 \text{ ml/min}$$

$$Cl_R = (45 + 142,5) \times 0,8 = 150 \text{ ml/min}$$

- Il faudrait administrer 50% de la dose habituelle!

## Conclusions – Elimination rénale

- ✓ L'élimination urinaire est la principale voie d'excrétion des xénobiotiques.
- ✓ Trois mécanismes entrent en jeu (filtration/sécrétion/réabsorption).
- ✓ La fonction rénale s'apprécie par le débit de filtration glomérulaire et la clairance de la créatinine.
- ✓ Plusieurs causes peuvent induire une insuffisance rénale chez le patient (états physiopathologiques, causes exogènes).
- ✓ En cas d'insuffisance rénale, il convient d'adapter le schéma posologique (réduction dose/fréquence de prises)