

L'EXCRÉTION DES MÉDICAMENTS

Le Voyage d'Élimination : Comprendre les mécanismes clés de l'élimination des substances actives du corps.

Comment un médicament est-il éliminé du corps ?

L'**élimination** est l'étape finale du parcours d'un médicament, assurant que les **substances actives** et leurs **métabolites quittent l'organisme**. Plusieurs voies sont possibles :

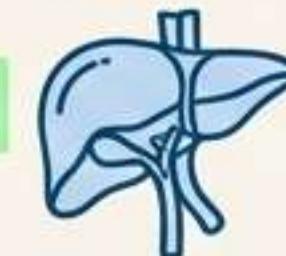
Voie Principale : Rénale

Élimination dans les urines.



Voie Hépatique

Élimination dans la bile.



Voie Salivaire

Élimination dans la salive.



Autres Voies Secondaires

Pulmonaire (gaz anesthésiques)

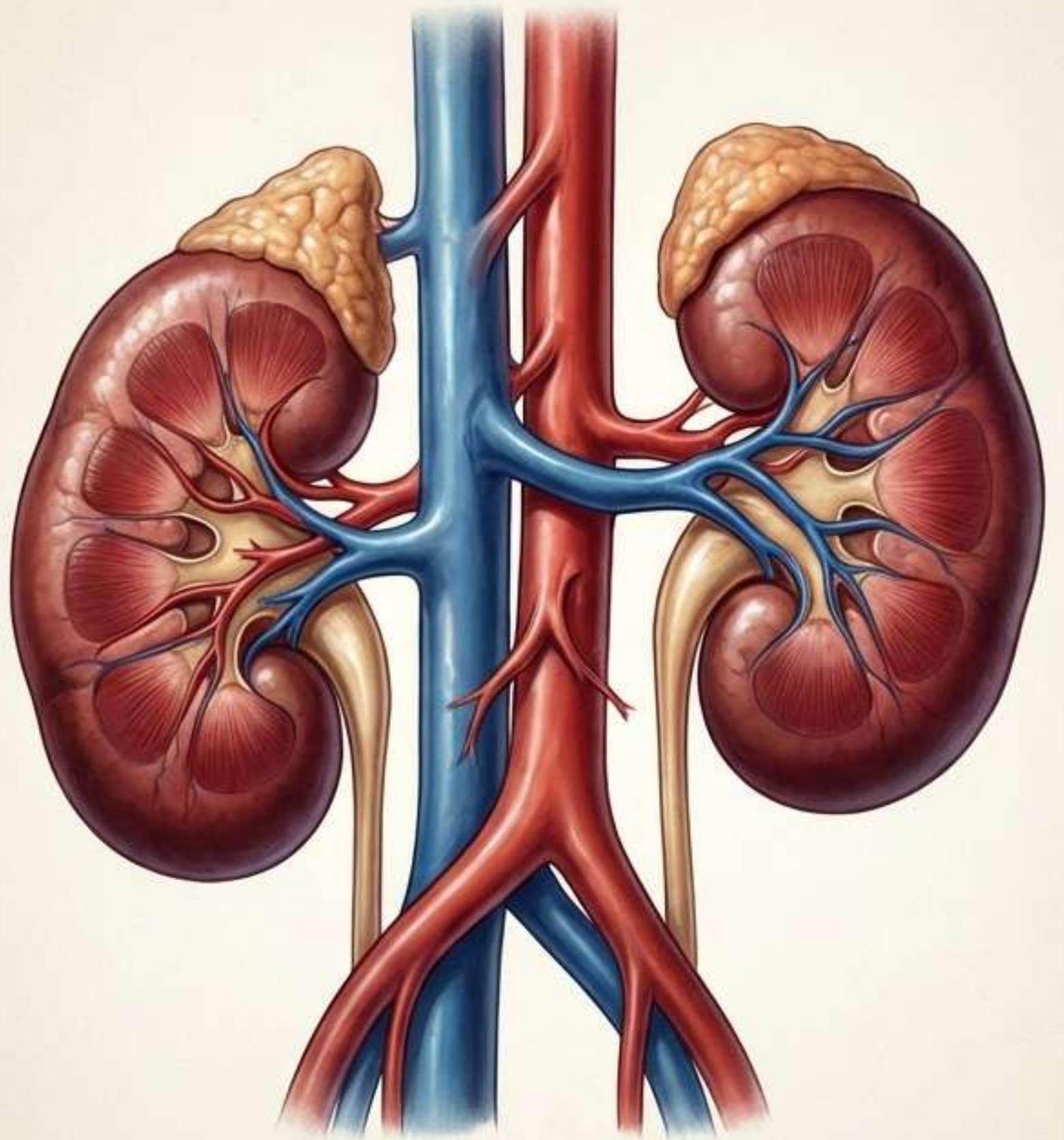


Cutanée (sueur)



Lactée (lait maternel)





Le Rein : L'Organe Clé de l'Excrétion

Le rein est bien plus qu'un simple filtre. Ses fonctions multiples sont essentielles à l'homéostasie et au traitement des xénobiotiques (substances étrangères).

Fonctions Physiologiques du Rein :

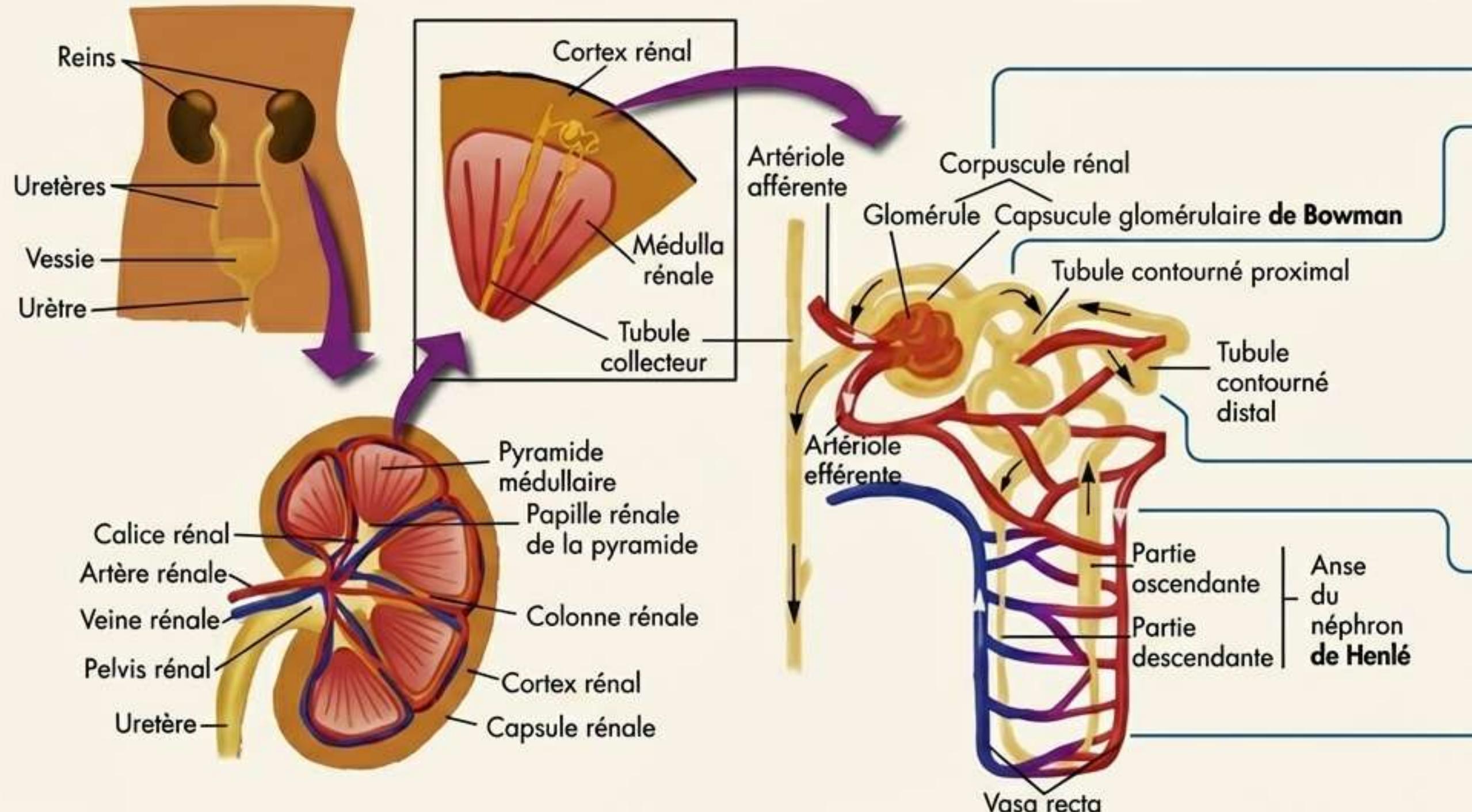
- Excrétion des déchets métaboliques : Urée, créatinine.
- Excrétion des substances étrangères : Médicaments et leurs métabolites. (Q1)
- Régulation systémique :
 - Équilibre hydrique et électrolytique.
 - pH sanguin.
 - Pression artérielle (via la production de rénine).
- Fonctions endocrines :
 - Contrôle de l'érythropoïèse (sécrétion d'EPO).
 - Activation de la vitamine D.

Chiffre Clé :

Le rein reçoit **1/5 du débit cardiaque**, soit environ **1,2 L de sang par minute**.

Le Néphron : L'Unité Fonctionnelle du Rein

Chaque rein contient environ un million de néphrons. C'est au niveau de cette structure microscopique que s'opère la formation de l'urine et l'excrétion des médicaments.



Corpuscule rénal :

Glomérule : Pelote de capillaires sanguins.

Capsule de Bowman : Collecte le filtrat.

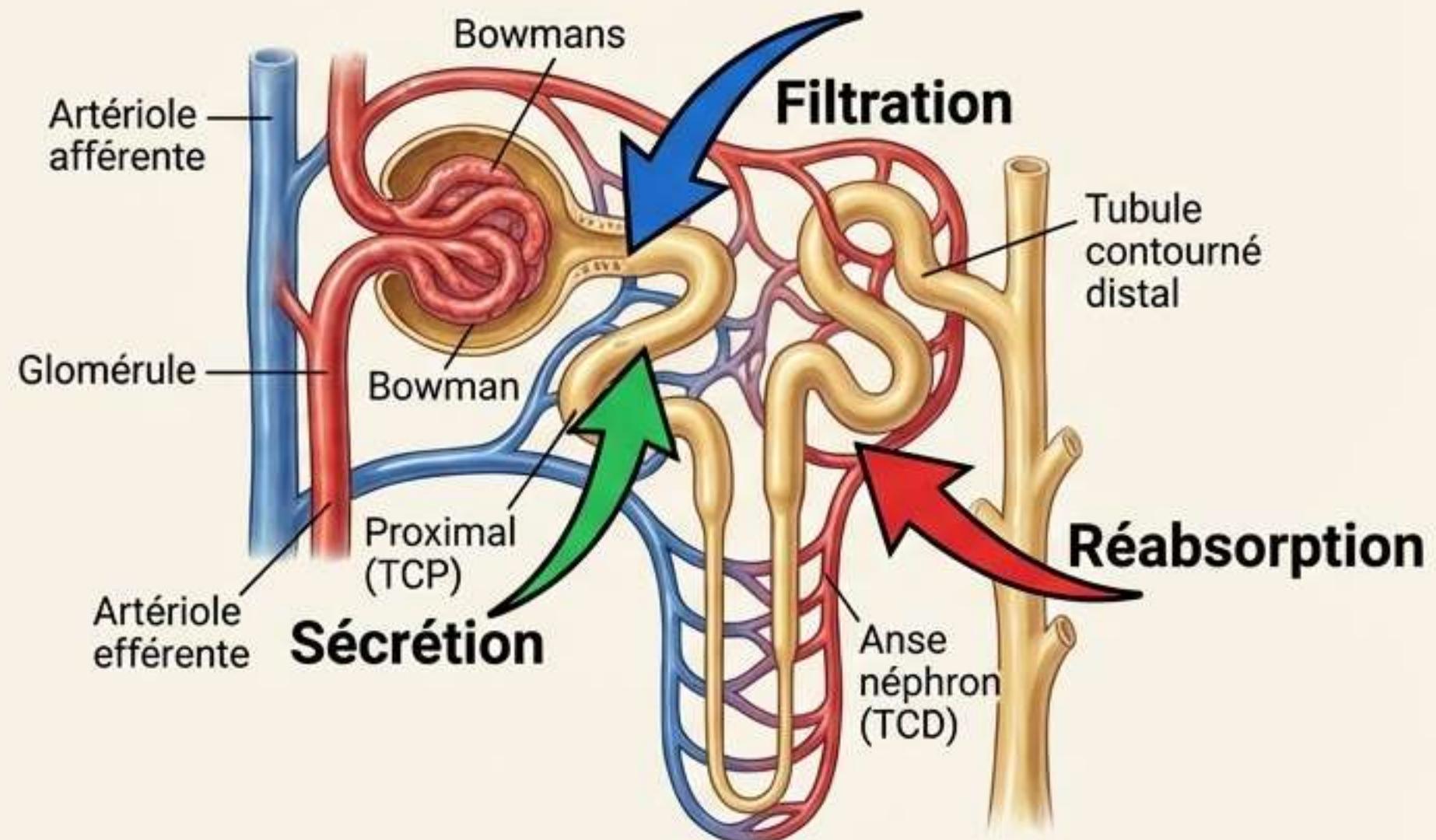
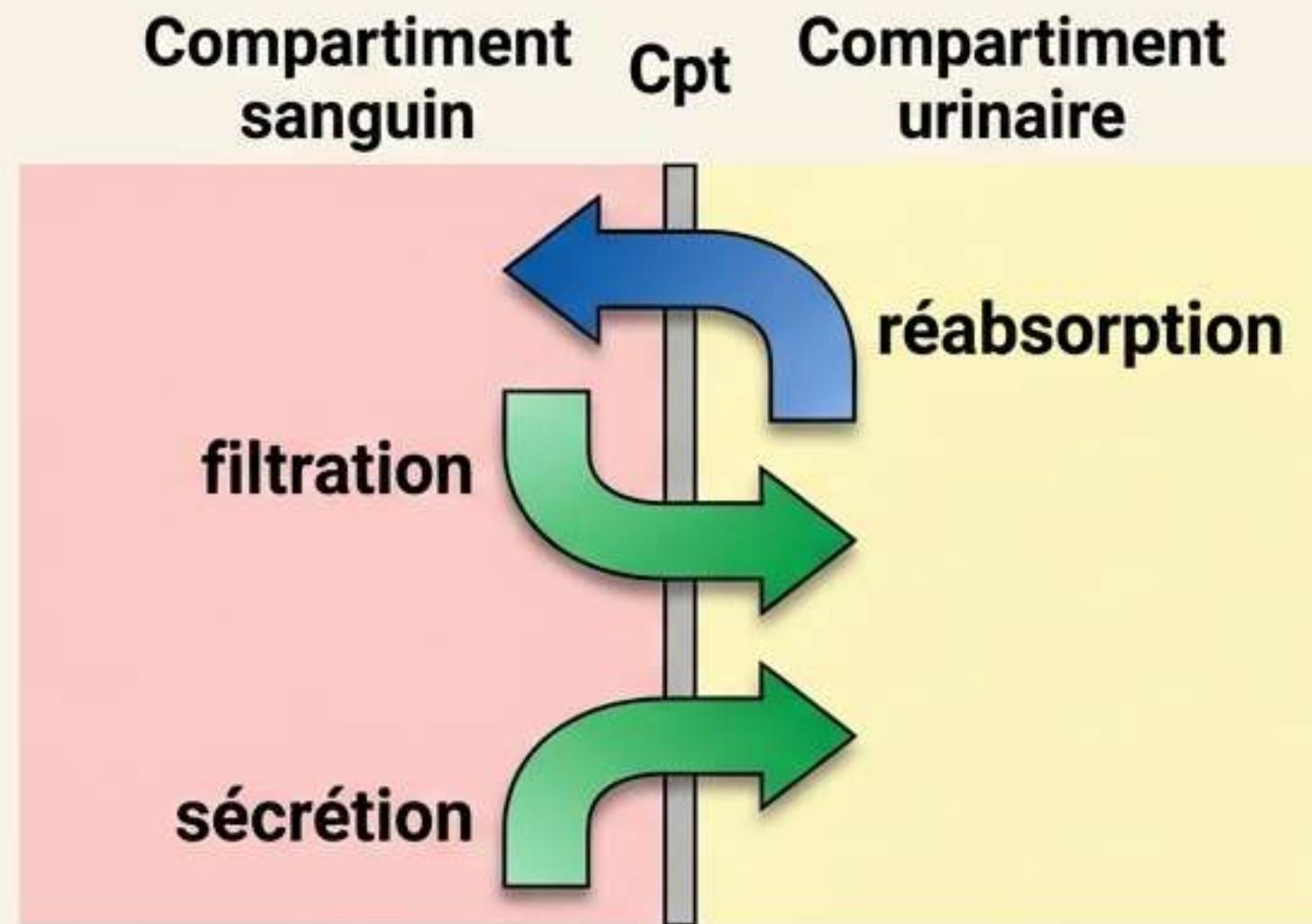
Tubule rénal :

Tubule Contourné Proximal (TCP)
Anse de Henlé

Tubule Contourné Distal (TCD)
Tubule Collecteur

Les Trois Mécanismes Fondamentaux de l'Excrétion Rénale

La quantité de médicament éliminée dans l'urine est le résultat net de trois processus distincts au sein du néphron.



Équation de l'Excrétion :

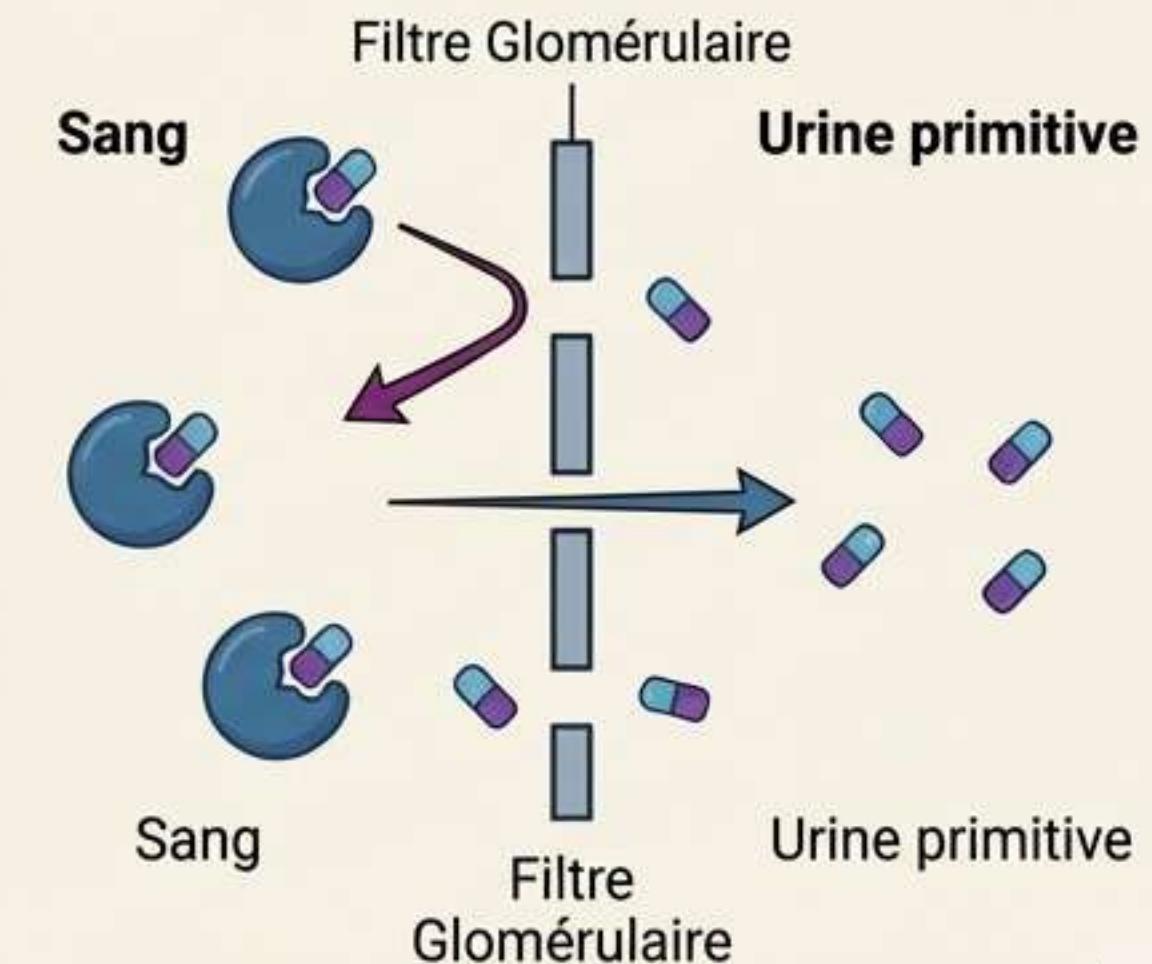
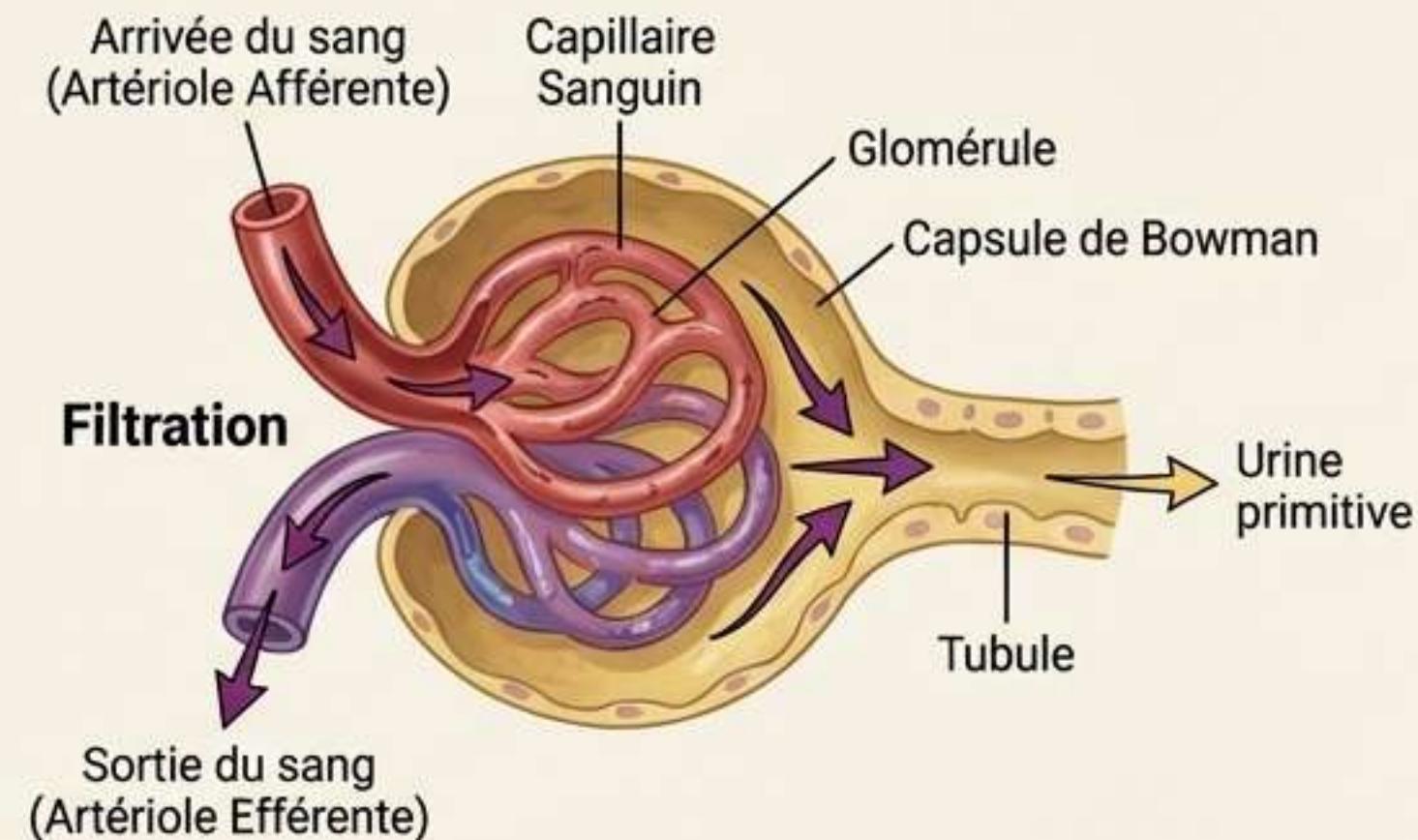
Excrétion Rénale = (Filtration + Sécrétion) - Réabsorption

Mécanisme 1 : La Filtration Glomérulaire

Une ultrafiltration passive du plasma à travers les pores des capillaires glomérulaires. Le sang est filtré pour former l'urine primitive.

Caractéristiques Clés :

- **Mécanisme** : Diffusion passive, non-saturable.
- **Substances Concernées** : Concerne uniquement la **forme libre** du médicament (non liée aux protéines plasmatiques). (Q2) Les protéines et les médicaments liés aux protéines sont trop volumineux pour passer.
- **Limite de Taille** : Les pores ne laissent passer que les molécules de poids moléculaire **inférieur à 68 KDa**. (Q3)



Application Clinique : La Filtration pour Évaluer la Fonction Rénale

La mesure du **Débit de Filtration Glomérulaire (DFG)** est un indicateur essentiel de la santé rénale. Elle permet d'estimer la capacité du rein à 'nettoyer' le sang.

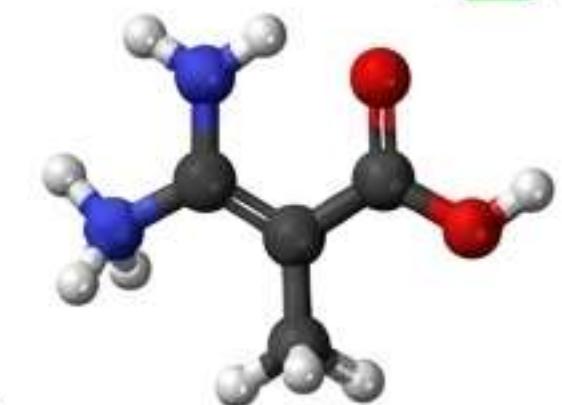
Comment mesurer le DFG ?

- On utilise la **clairance** d'une substance endogène qui sert de marqueur idéal.

Le Marqueur (dans un encadré léger)

Le Marqueur Idéal : La Créatinine.

Pourquoi la Créatinine ? Car elle est librement filtrée par le glomérule, mais n'est ni réabsorbée, ni sécrétée de manière significative par le tubule. (Q4) Sa clairance reflète donc fidèlement le DFG.



Conclusion : La clairance de la créatinine est l'examen de référence pour évaluer la fonction rénale d'un patient.

Conséquence Pratique : L'Ajustement Posologique

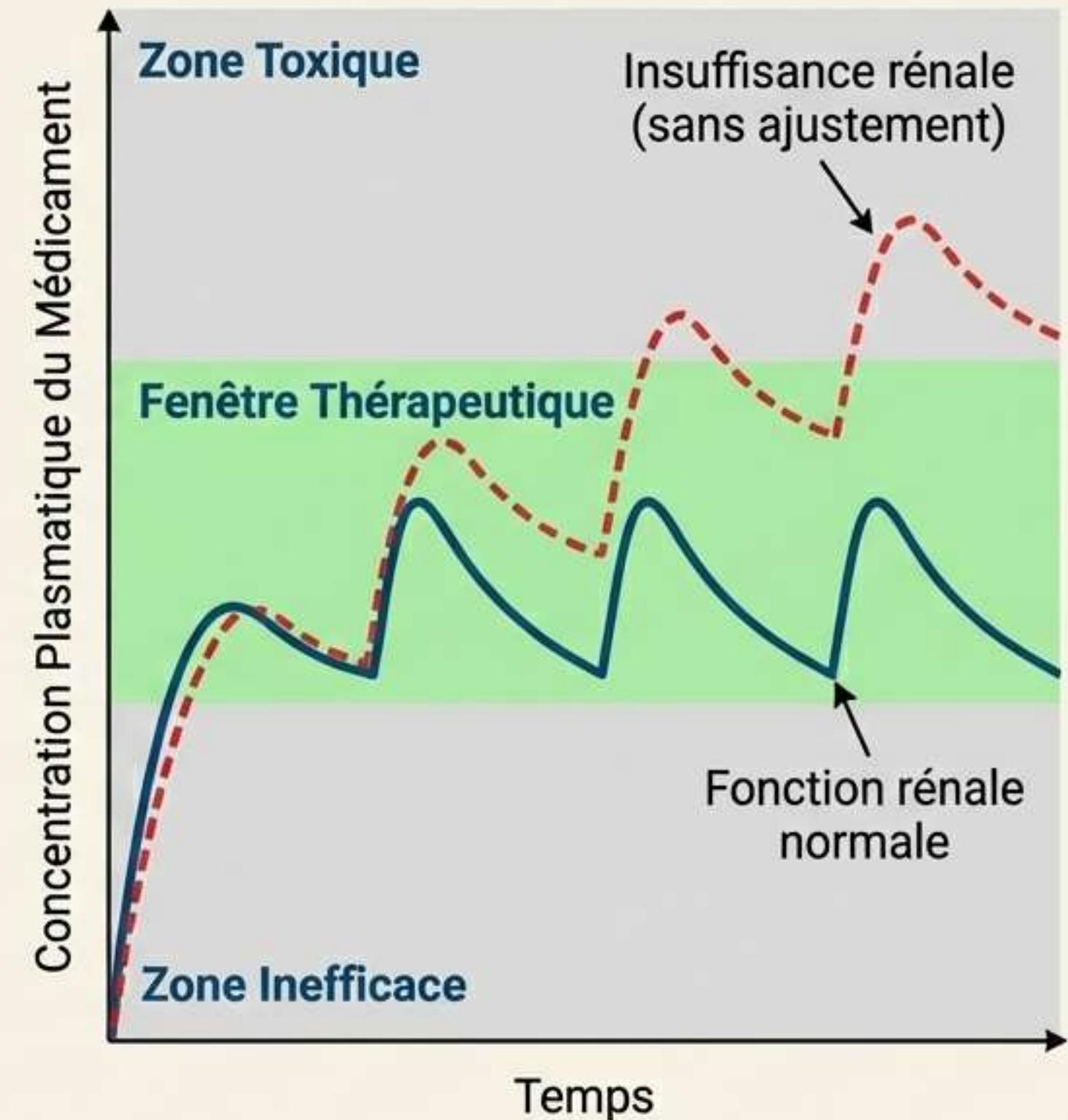
Principe

Chez un patient avec une fonction rénale diminuée (insuffisance rénale), le DFG est réduit. L'élimination des médicaments excrétés par filtration est donc ralentie, créant un risque d'accumulation et de toxicité.

Il est donc impératif d'**adapter la posologie** pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Exemple Clinique : La Digoxine

- **Classe :** Cardiotonique.
- **Caractéristique :** Marge thérapeutique étroite (la dose toxique est proche de la dose efficace).
- **Excrétion :** Principalement rénale.
- **Adaptation en cas d'insuffisance rénale :**
 - **Fractionner la dose** (donner de plus petites doses plus souvent).
 - **Espacer les prises** (augmenter l'intervalle entre les doses).



Mécanisme 2 : La Sécrétion Tubulaire

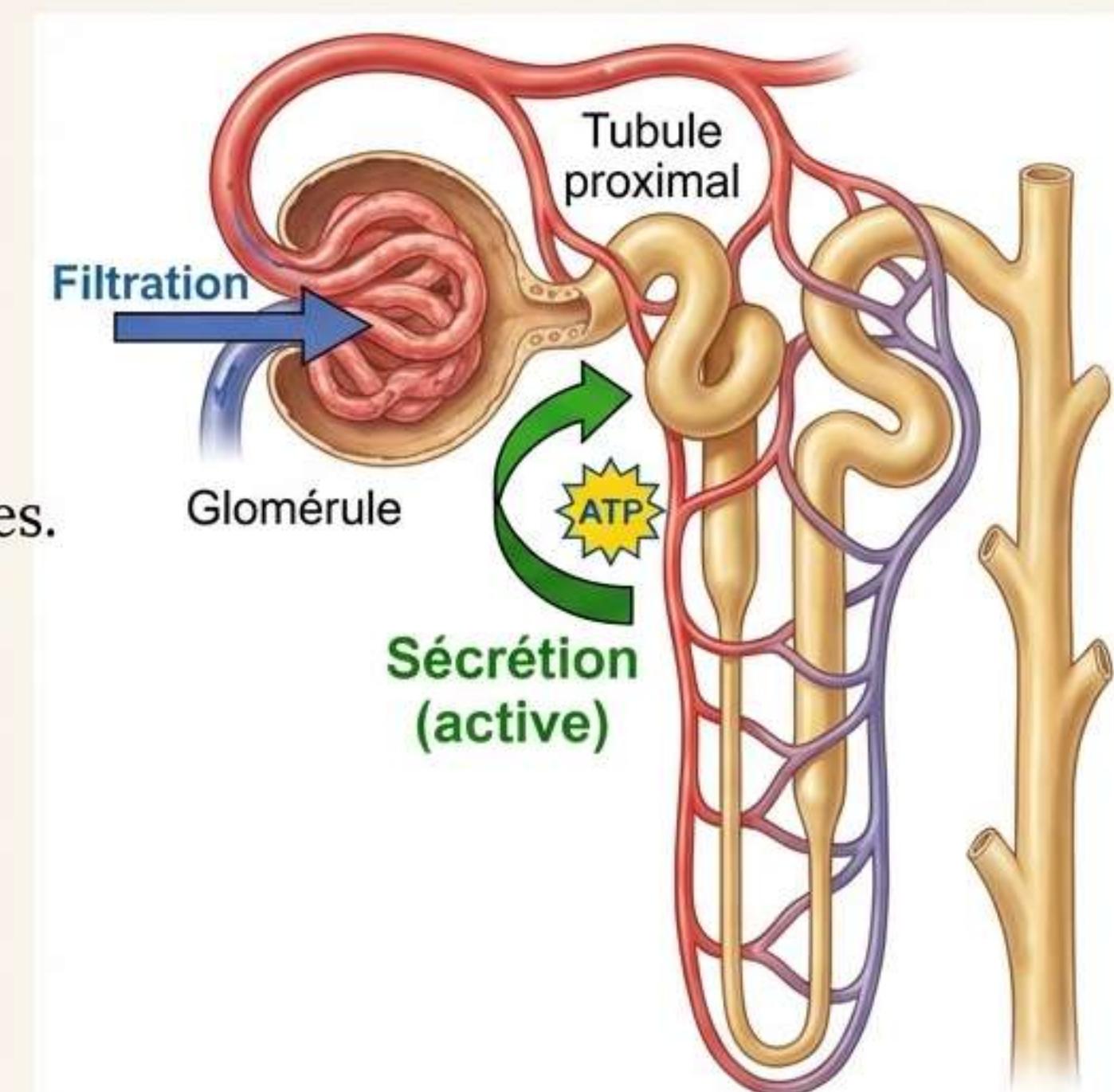
Un processus de transport **actif** qui transfère les médicaments de la circulation sanguine (capillaires péritubulaires) directement dans l'urine en formation au niveau du Tubule Contourné Proximal (TCP).

Caractéristiques Clés :

- Lieu : Principalement le **Tubule Contourné Proximal (TCP)**.
- Mécanisme : **Transport actif** via des transporteurs spécifiques.
Ce processus est donc **saturable** et sujet à la **compétition**.
- Substances Concernées :
 - Les formes **ionisées** des médicaments.
 - Élimine même la fraction du médicament **liée aux protéines plasmatiques**, complétant ainsi la filtration.

Exemples de Transporteurs :

- **Système pour acides** : Pénicillines, salicylés, probénécide.
- **Système pour bases** : Morphine, quinine.

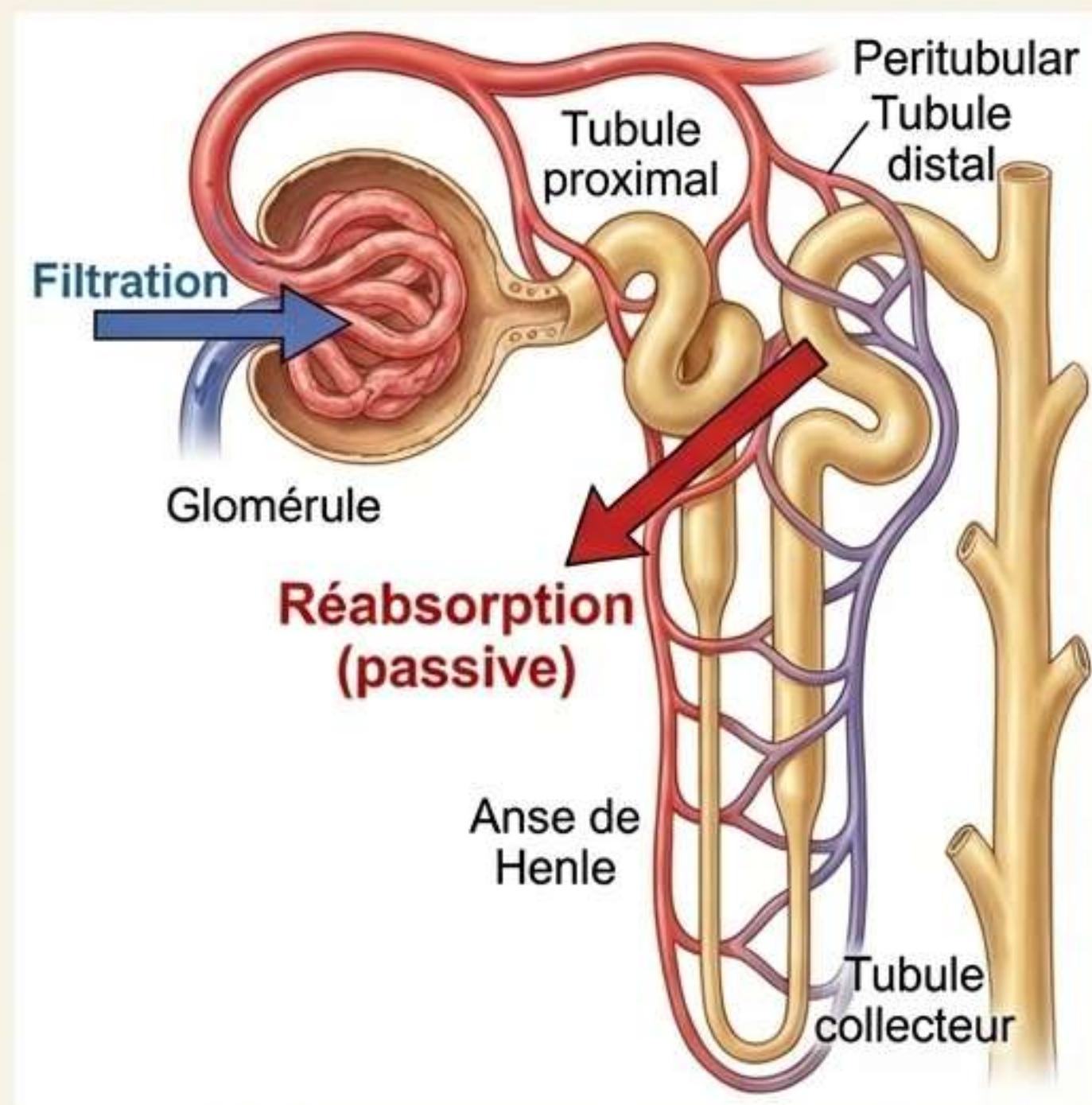


Mécanisme 3 : La Réabsorption Tubulaire

Le retour de certaines molécules de l'urine primitive vers la circulation générale. Ce processus diminue l'excrétion nette du médicament.

Caractéristiques Clés :

- **Lieu** : Principalement le Tubule Contourné Distal (TCD), et dans une moindre mesure le TCP.
- **Mécanismes** :
 - **Diffusion passive** (au niveau du TCD) : Le plus important pour les médicaments.
 - **Transport actif** (au niveau du TCP) : Concerne surtout des molécules endogènes (glucose, acides aminés) mais aussi certains médicaments (ex: méthyldopa).
- **Substances Concernées** (par diffusion passive) :
 - Concerne la fraction non ionisée et liposoluble du médicament. (Q5)
 - Ce processus est donc fortement dépendant du pK_a du médicament et du pH de l'urine. (Q6)



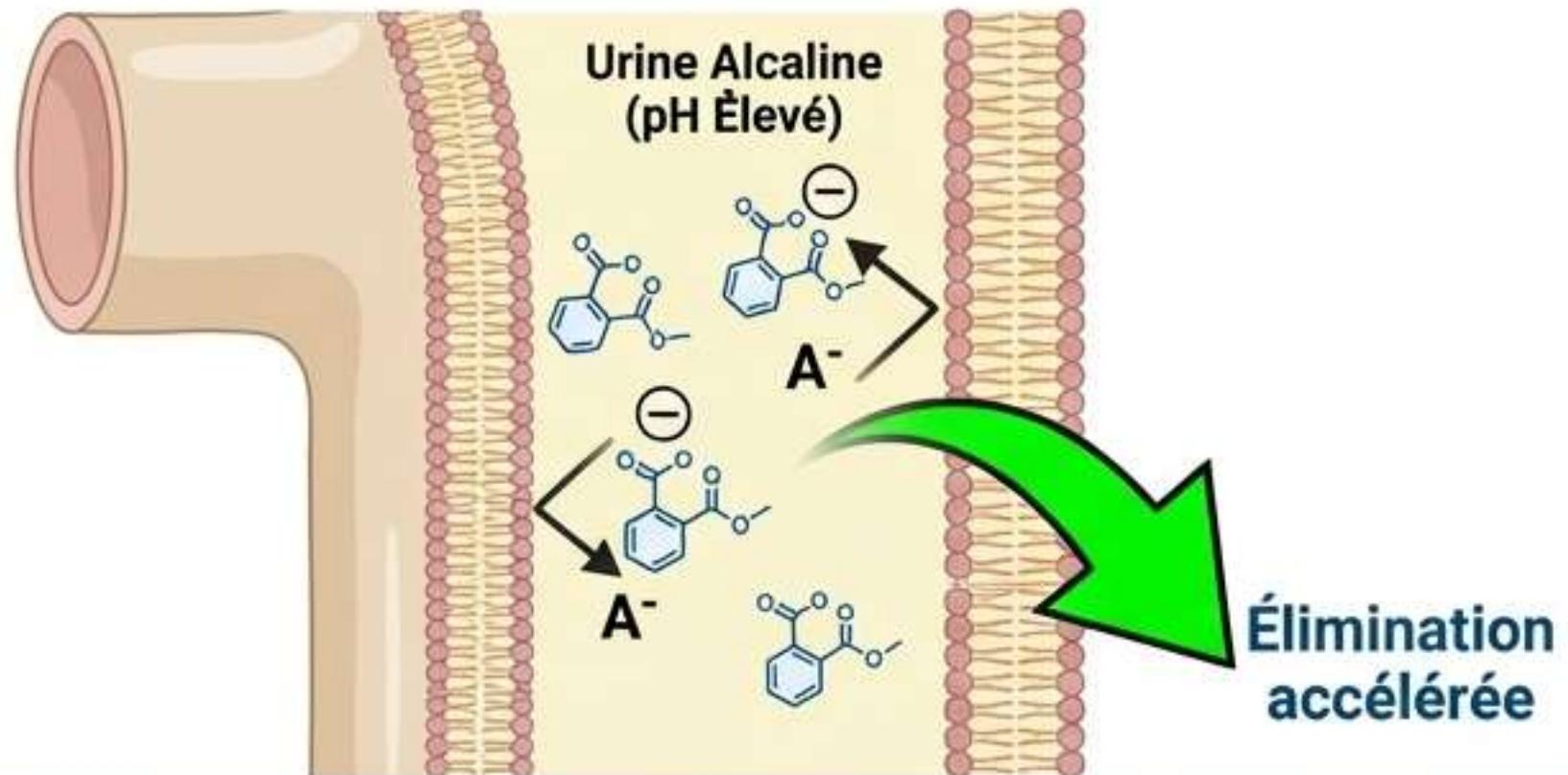
Application Clinique : Manipulation du pH Urinaire

Principe : En modifiant le pH de l'urine, on peut changer le degré d'ionisation d'un médicament et ainsi augmenter ou diminuer sa réabsorption tubulaire. "Ion trapping" (piégeage ionique) : une molécule ionisée est "piégée" dans l'urine et ne peut être réabsorbée.

Objectif : Accélérer l'élimination d'un médicament en cas d'intoxication.

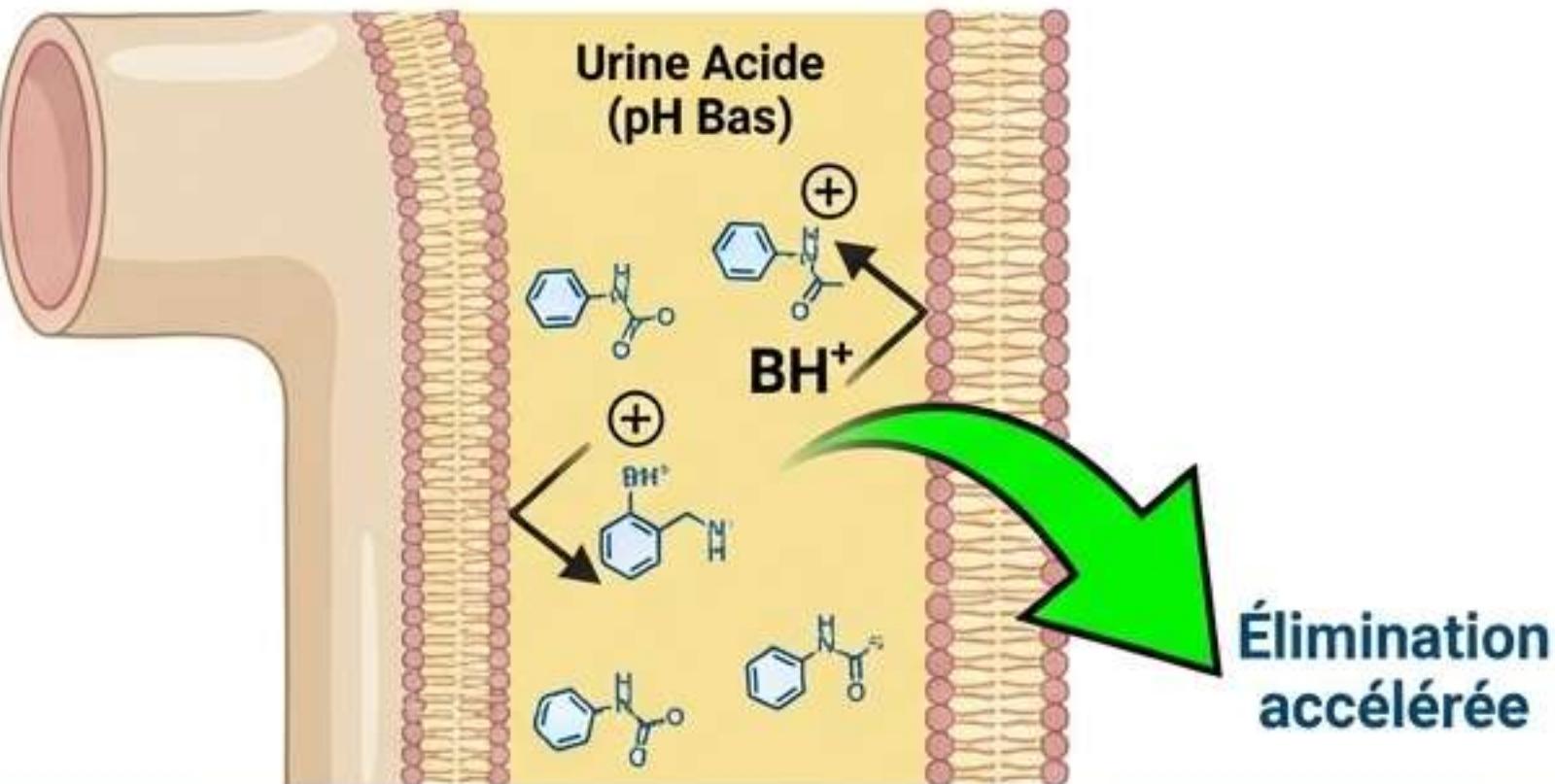
Intoxication par Acide Faible (Aspirine)

Action : Alcaliniser les urines



Intoxication par Base Faible (Amphétamines)

Action : Acidifier les urines



Intoxication par un acide faible (ex: aspirine, phénobarbital) :

Action : Alcaliniser les urines (ex: administration de bicarbonate de sodium).

Effet : L'acide faible devient majoritairement sous sa forme ionisée (A⁻), il est piégé dans l'urine et son élimination est accélérée.

Intoxication par une base faible (ex: amphétamines) :

Action : Acidifier les urines (ex: administration de chlorure d'ammonium - moins courant en clinique).

Effet : La base faible devient majoritairement sous sa forme ionisée (BH⁺), elle est piégée dans l'urine et son élimination est accélérée.

Facteurs Modifiant l'Excrétion Rénale

Plusieurs facteurs physiologiques, pathologiques ou iatrogènes (liés aux médicaments) peuvent influencer l'efficacité de l'élimination rénale.



Âge et Insuffisance Rénale

La fonction rénale diminue naturellement avec l'âge et dans les pathologies rénales, entraînant une **baisse de l'élimination** des médicaments.



Interactions Médicamenteuses

Principalement par **compétition au niveau de la sécrétion tubulaire active**.

Exemple Mdt - Substance endogène

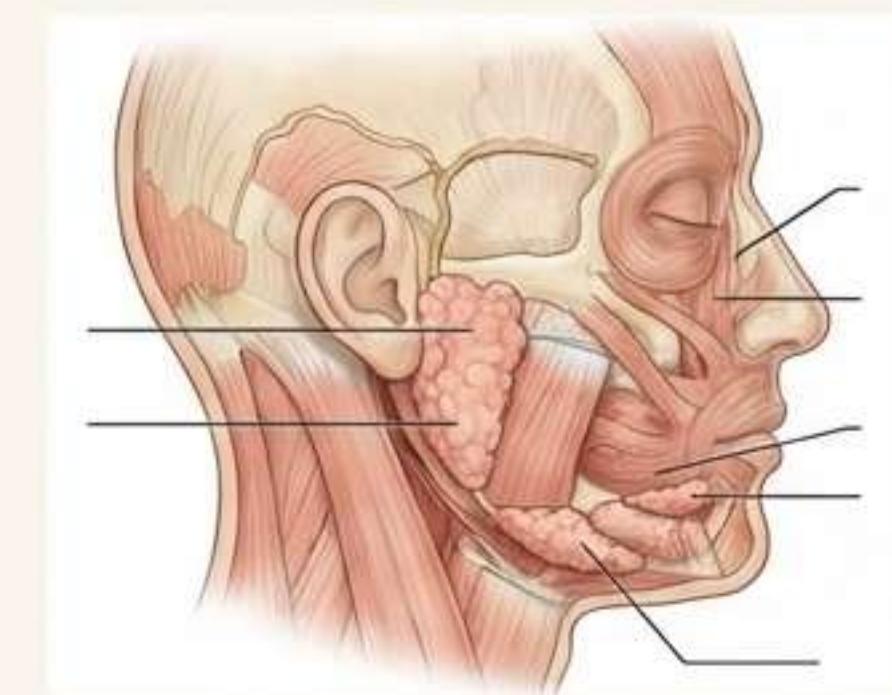
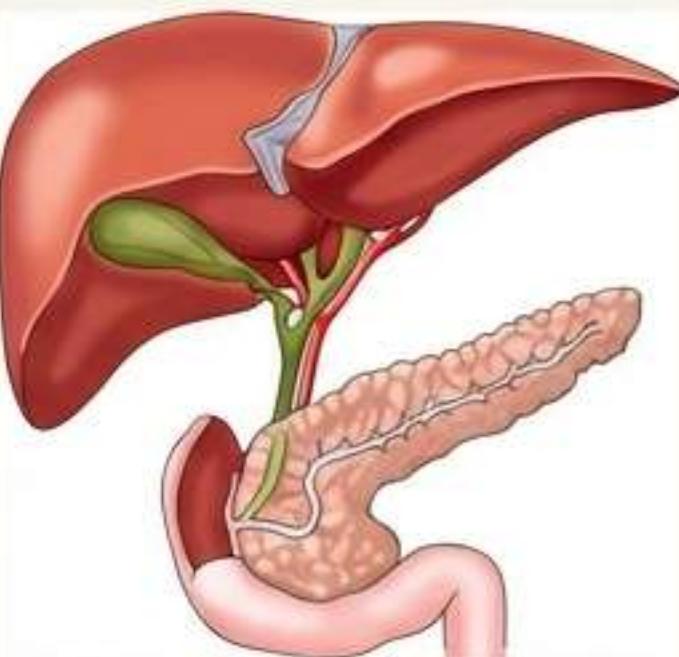
L'**aspirine** à forte dose diminue la sécrétion tubulaire de l'**acide urique**, pouvant provoquer une crise de goutte.

Exemple Mdt - Mdt

Le **probénécide** bloque les transporteurs des acides organiques. Il **réduit** l'**élimination de la Pénicilline G**, ce qui permet de maintenir des concentrations plasmatiques plus élevées et plus longtemps (effet parfois recherché).

Au-delà du Rein : Les Autres Voies d'Excrétion

Bien que le rein soit la voie principale, d'autres organes contribuent à l'élimination de certains médicaments.



1. Excrétion Hépatique (Biliaire) :

Le foie peut sécréter des médicaments (souvent des métabolites conjugués) dans la bile, qui est ensuite éliminée dans les fèces. Ce processus est important pour les molécules de haut poids moléculaire et polaires.

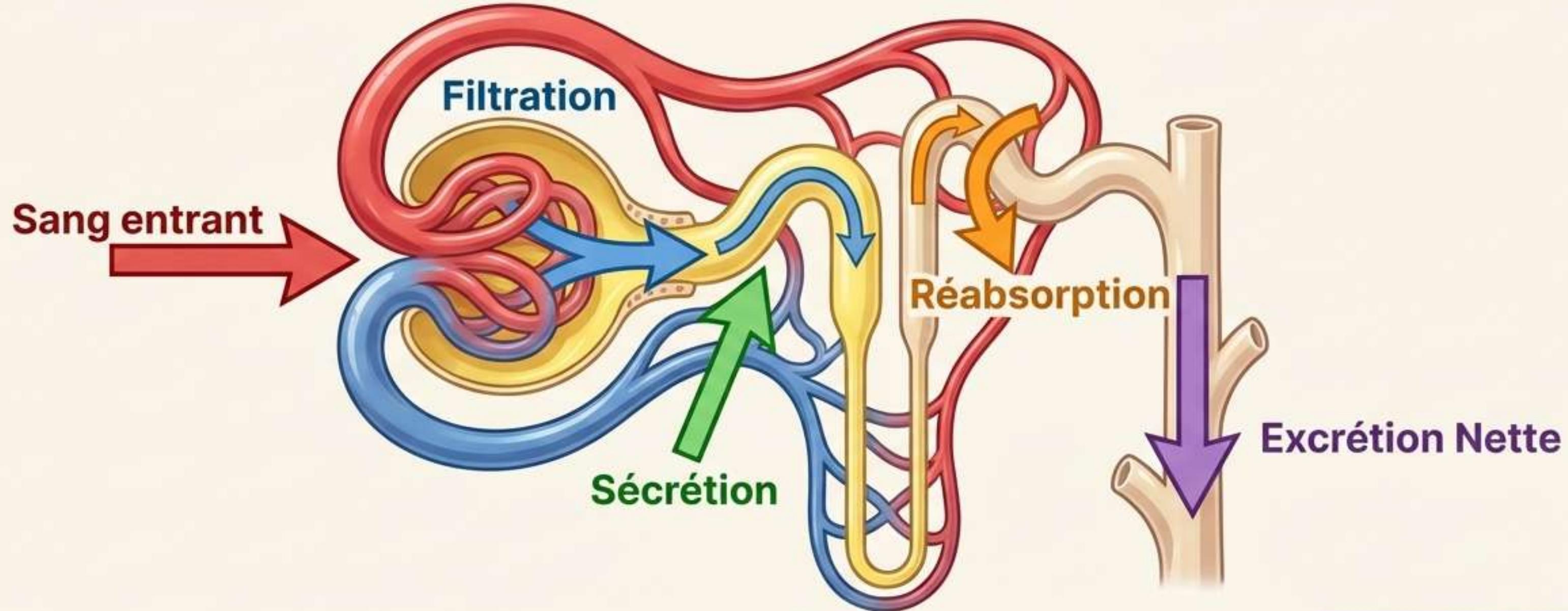
2. Excrétion Salivaire :

- **Mécanisme passif** : Dépend du pKa, de la liposolubilité et de la fraction libre.
Exemples : Morphine, Sulfamides.
- **Mécanisme actif** : Utilise des transporteurs.
Exemples : Lithium, Phénytoïne.
- **Note clinique** : Les médicaments à propriétés atropiniques (anticholinergiques) inhibent la sécrétion salivaire (effet "bouche sèche").

Synthèse : Les Mécanismes Rénaux en un Coup d'Œil

Caractéristique	Filtration Glomérulaire	Sécrétion Tubulaire	Réabsorption Tubulaire
Lieu Principal	Glomérule	Tubule Proximal (TCP)	Tubule Distal (TCD)
Mécanisme	Passif (Q7)	Actif (Q8)	Principalement Passif (Q9)
Énergie Requise	Non	Oui	Non (pour la diffusion)
Saturable ?	Non	Oui	Non (pour la diffusion)
Forme du Mdt	Libre, non liée	Ionisée, liée et libre	Non ionisée, liposoluble
Impact sur l'excrétion	Augmente	Augmente	Diminue

Du Plasma à l'Urine : La Balance Finale de l'Excrétion



L'excrétion rénale d'un médicament n'est pas un simple filtrage. C'est le résultat d'un équilibre dynamique entre trois processus qui se déroulent tout au long du néphron. La compréhension de cette balance est fondamentale pour une utilisation sûre et efficace des médicaments.

Le Résultat Net :

$$\text{Quantité Excrétée} = (\text{Quantité Filtrée} + \text{Quantité Sécrétée}) - (\text{Quantité Réabsorbée})$$