

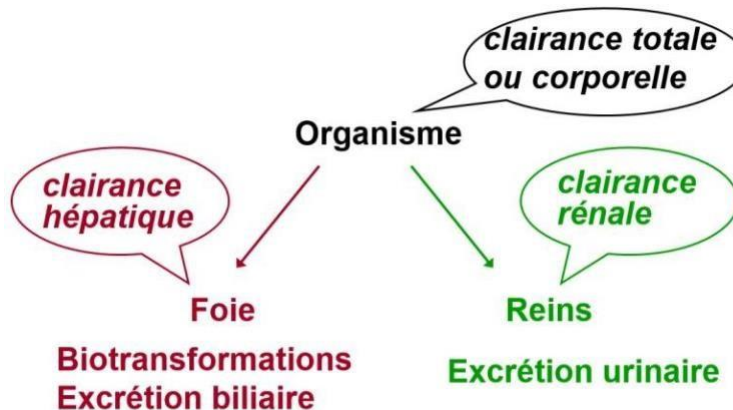
Typeurs : GUINARD Correcteurs : REUGE RICHELMI	<i>Pharmacologie générale</i> Elimination du médicament : Clairance corporelle	Date : 01/04/2019 H1-2 Professeur : BOUSQUET-MELOU
--	--	---

Plan du cours :

- | | |
|--|---------------|
| <p>I. <u>La clairance totale/corporelle</u></p> <p style="margin-left: 20px;"> A. <u>Définition</u>
 B. <u>Méthodes de mesure</u> </p> | <p>Page 2</p> |
| <p>II. <u>Modélisation de clairance</u></p> <p style="margin-left: 20px;"> A. <u>Modélisation de la vitesse d'extraction</u>
 B. <u>Normalisation de la vitesse d'extraction</u>
 C. <u>Modélisation de la clairance corporelle</u>
 D. <u>Un modèle général pour la clairance</u> </p> | <p>Page 4</p> |
| <p>III. <u>Utilisation de la clairance corporelle</u></p> <p style="margin-left: 20px;"> A. <u>Détermination de dose</u>
 B. <u>Adaptation individuelle des posologies</u>
 C. <u>Extrapolation interspécifique des posologies</u> </p> | <p>Page 7</p> |
| <p>IV. <u>De la clairance corporelle aux clairances d'organes</u></p> | <p>Page 9</p> |

I. La clairance totale/corporelle

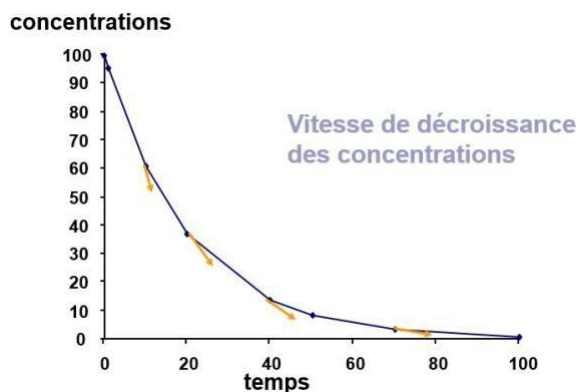
A. Définition



(On parlera plutôt de sécrétion biliaire car le mot excrétion sous-entend qu'il n'y a pas un recyclage possible de la substance sécrétée dans la lumière intestinale).

L'élimination se quantifie par la clairance. Rein et foie sont les 2 organes principaux de l'élimination. La clairance totale est donc composée de l'ensemble des clairances : hépatique et rénale.

La courbe décroît de façon exponentielle. La tangente à la courbe (flèche orange) donne la vitesse d'élimination (en faisant la dérivée). Quand la concentration diminue, la vitesse diminue, et ce avec une relation de proportionnalité. Le temps de demi-vie est constant.



Définition 1 : La clairance est la constance de proportionnalité entre la vitesse d'élimination et la concentration de substance. (Définition stricte qui s'applique à tout)

$$\text{Clairance} = \frac{\text{vitesse d'élimination}}{\text{concentration}}$$

Vitesse instantanée (X est la quantité de substance)

$$\text{Clairance} = \frac{dX / dt}{C(t)}$$

Définition 2 (interprétation de déf 1) : La clairance mesure la capacité de l'organisme (ou d'un organe) à éliminer une substance après qu'elle ait atteint la circulation générale.

⚠ : La capacité n'est pas la vitesse !

La vitesse d'élimination dépend de la capacité d'élimination et des concentrations sanguines

Dimension

$$[\text{Clairance}] = \frac{[\text{Masse}] \cdot [\text{Temps}]^{-1}}{[\text{Masse}] \cdot [\text{Volume}]^{-1}} = [\text{Volume}] \cdot [\text{Temps}]^{-1}$$

- La **clairance** a la dimension d'un **débit**
- Elle s'exprime en : mL.min⁻¹
ou L.h⁻¹

Elle a la dimension d'un débit : c'est le débit de fluide qui passe à travers le système épurateur.

→ La vitesse du processus est proportionnelle à la concentration qui subit le processus.

Un équilibre se crée entre la vitesse d'élimination et la vitesse de perfusion lorsque l'on a la concentration d'équilibre. Si on a une insuffisance rénale ou hépatique, l'équilibre est réalisé à concentration plus élevée car la clairance a diminué. Par exemple, si la clairance est divisée par deux, la concentration va s'équilibrer à une valeur deux fois plus élevée.

Si un patient a une clairance anormalement faible, il faut lui donner une dose plus faible, modifiant ainsi vitesse d'entrée : le prescripteur doit adapter la dose aux capacités d'élimination du patient.

→ Steady state = équilibre en anglais

$$C_{ss} = \text{vitesse d'entrée} / \text{clairance}$$

B. Méthodes de mesure

Méthode de mesure 1 :

$$CI_{\text{totale}} = \text{Dose}_{\text{iv}} / AUC_{(\text{plasma, sang})}$$



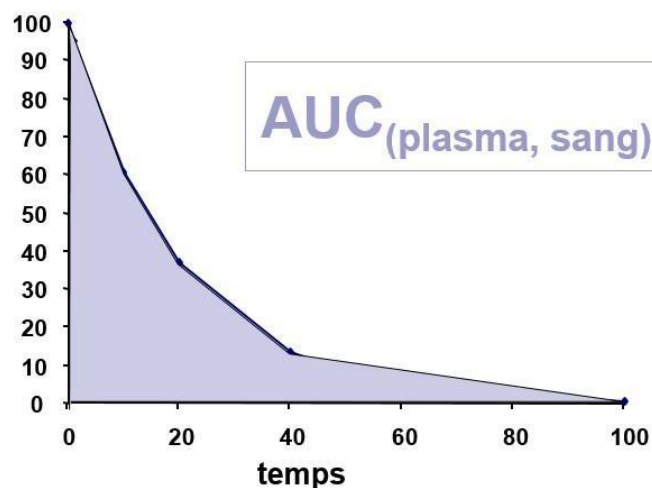
une administration IV est requise

$CI = F \cdot \text{Dose} / AUC$ avec $F=1$ car on est en IV

$Q_{\text{élim}} = \text{clairance} \times AUC$

Méthode de mesure 2 :

concentrations



■ (1) Définition :

$$V_{\text{ELIMINATION}}(t) = Cl \times C(t)$$

■ (2) Méthode de calcul :

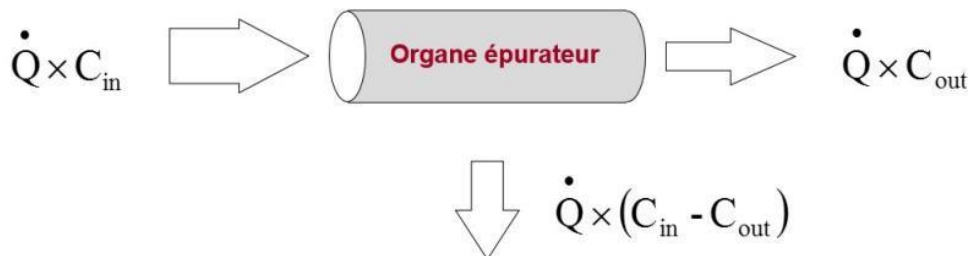
$$Cl = \frac{\text{Dose}_{\text{IV}}}{\text{AUC}_{\text{TOTALE}}}$$

■ (3) Modèle de clairance :

II. Modélisation de clairance

A. Modélisation de la vitesse d'extraction

\dot{Q} = débit sanguin de l'organe



$$\text{Vitesse d'extraction} = \dot{Q} \times (C_{in} - C_{out})$$

Si tout est éliminé (élimination : flèche vers le bas), $C_{out}=0$ et donc la vitesse d'extraction est égale à celle d'entrée.

Maintenant on va diviser ces vitesses (v d'entrée, V de sortie, v d'extraction par des grandeurs pour normaliser.

B. Normalisation de la vitesse d'extraction

1. Par rapport à la vitesse d'entrée (on divise toutes les vitesses par la vitesse d'entrée):

Pour 1 qui rentre, il y a une fraction E qui est extraite (extraction = élimination) et une fraction 1-E qui échappe à l'élimination (sort de l'organe par les veines)

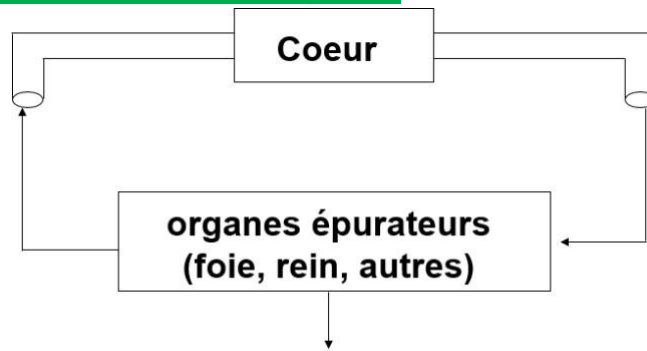
$$\text{Coefficient d'extraction} = E = \frac{C_{in} - C_{out}}{C_{in}}$$

2. Par rapport à la concentration d'entrée :

On a vu que la clairance est un débit par définition mais par un organe, la clairance c'est une fraction entre 0 et 1 du débit sanguin qui irrigue l'organe

$$\text{Clairance} = Cl = \dot{Q} \times E$$

C. Modélisation de la clairance corporelle



$$\text{Clairance} = Cl_{\text{totale}} = \dot{Q}_{\text{cardiaque}} \times E_{\text{global}}$$

D. Un modèle général pour la clairance

$$Cl_{\text{organe}} = \dot{Q}_{\text{organe}} \times E_{\text{organe}}$$

$$Cl_{\text{totale}} = \dot{Q}_{\text{cardiaque}} \times E_{\text{global}}$$

La valeur maximale d'une clairance est un débit sanguin physiologique : le débit qui irrigue l'organe excréteur.

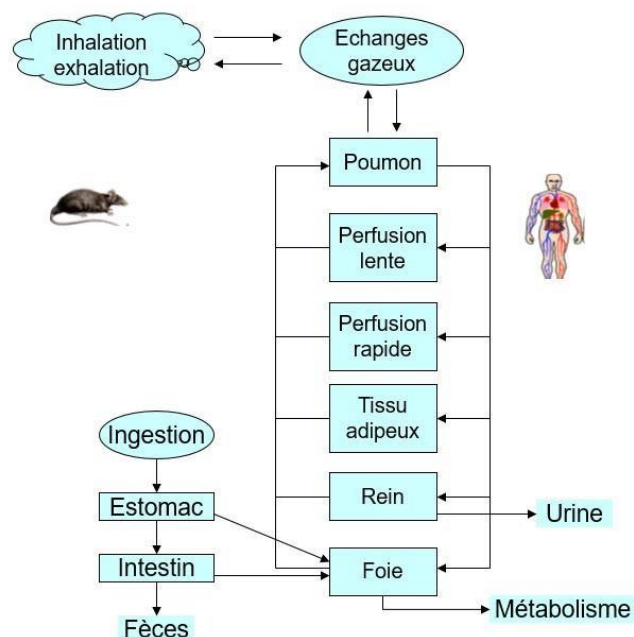
Une clairance sera qualifiée de forte ou faible par comparaison à sa valeur maximale possible c'est-à-dire par le calcul du coefficient d'extraction

La valeur maximale dépend de l'espèce animale. Une capacité d'extraction identique conduit à des valeurs de clairance différentes selon les espèces car tous les débits ne sont pas identiques en fonction des espèces.

Comparaison interspécifique des clairances (important en médecine vétérinaire) :

Mammifères







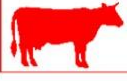
□ Une organisation anatomique et fonctionnelle similaire



Pharmacologie-toxicologie

On a des structures identiques, les mêmes organes avec des particularités digestifs mais dans l'ensemble on a une même organisation anatomique et fonctionnelle similaire. Nos organes sont connectés en parallèle **sauf le poumon (qui est en série) et le système intestin-foie.**

Le fait que le foie et le rein soient connectés en parallèle engendre des **clairances additives.**

							
Des paramètres physiologiques différents							
Débit cardiaque (ml/kg/min)	244	146	100-116	86	70-80	75	55
Des valeurs de clairance différentes, à capacités d'extraction identiques = 100%							
Clairance (ml/kg/min)	122	73	50-58	43	35-40	37.5	27.5


Les débits cardiaques ramenés par kilos diminuent quand la taille de l'organisme augmente (tendance globale).

Clairance max = débit sanguin rénal + débit sanguin hépatique car les coefficients d'extraction sont égaux à 1.

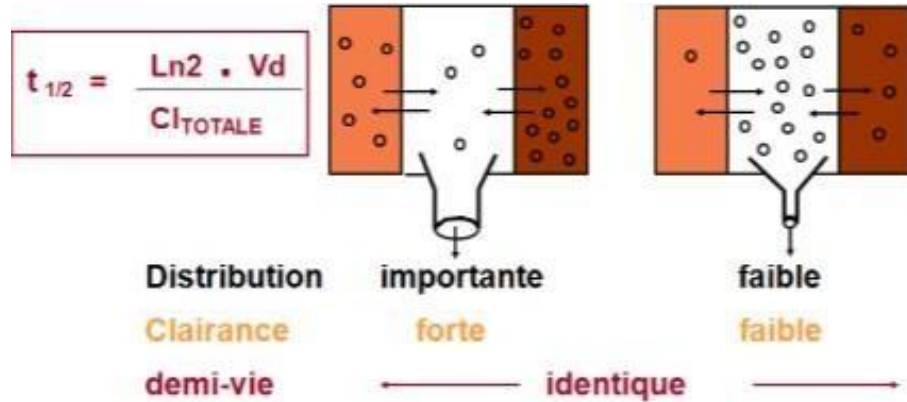
Or : $Q^r = 0.2 * Q^c$ et $Q^h = 0.3 * Q^c$. Donc la clairance maximale est de $0.5 Q^c$

Si on est à 100% d'extraction, on a une clairance = 1/2 débit cardiaque (car il n'y a que 50% du débit cardiaque qui irrigue les reins et le foie).

Comparaison clairance et demi-vie

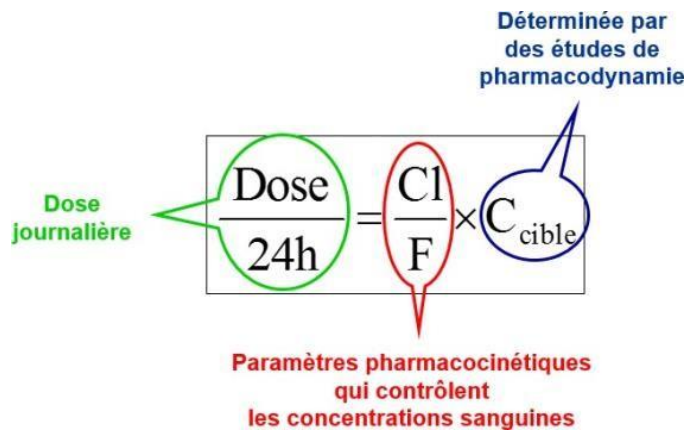
	Penicilline	Gentamicine	Oxytetracycline	Tylosine
Clairance totale (ml/kg/min)	3.6	3.1	4.0	22
Coefficient d'extraction global (%)	3.1	2.7	3.4	19
Temps de demi-vie (min)	30	75	360	54

Pour la même clairance, on a des temps de demi-vie très différents et inversement. Ceci est dû au fait que le temps de demi-vie ne dépend pas seulement de la clairance mais aussi de la distribution du médicament (et donc de son volume de distribution).



III. Utilisation de la clairance corporelle

A. Détermination de dose



La vitesse d'entrée est la fraction biodisponible de la dose.

B. Adaptation individuelle des posologies


On peut adapter les doses à chaque individu en fonction de sa clairance et en connaissant la dose de référence et la clairance de référence de l'espèce.

$$\left(\frac{\text{Dose}}{\tau} \right)_{\text{individuelle}} = \frac{Cl_{\text{individuelle}}}{Cl_{\text{référence}}} \times \left(\frac{\text{Dose}}{\tau} \right)_{\text{référence}}$$

Symbole « τ » = intervalle d'administration

C. Extrapolation interspécifique des posologies

Les doses sont proportionnelles aux clairances. On peut extrapoler la formule donnée ci-dessus à une adaptation de posologie pour une autre espèce. Il suffit de remplacer la clairance individuelle par celle de l'espèce à laquelle on souhaite administrer la dose et de prendre comme référence une espèce dont on possède la dose de référence et la clairance.



Des paramètres physiologiques différents

Débit cardiaque (ml/kg/min)	244	146	116	86	80	75	55
-----------------------------	-----	-----	-----	----	----	----	----

Des valeurs de clairance différentes, à capacités d'extraction identiques = 100%

Clairance (ml/kg/min)	122	73	58	43	40	37.5	27.5
-----------------------	-----	----	----	----	----	------	------

Des doses par kg différentes, pour obtenir la même concentration cible = 1 µg/mL

Dose /24h (mg/kg)	176	105	84	62	58	54	36
-------------------	-----	-----	----	----	----	----	----

Le format des animaux a une influence sur les doses. En effet, les petites espèces doivent recevoir des doses plus importantes car leur métabolisme est plus rapide (fréquence cardiaque élevée, etc) mais ils ont une durée de vie inférieure.

Exemple de calcul de dose pour l'homme : (taux de perfusion)

On veut une C_{cible} de 1µg/mL. Dose(homme)=40*1=40µg/kg/min.

→ Pour 24h : Dose(homme,24h) = 40*1440=57600 µg/kg/jour.

Exemple morphine, IM :

Espèce	Dose proposée en clinique (mg/kg)	Clairance (mL/kg/min)	Dose calculée (mg/kg)
Homme	0.17	14.7	-
Chien	0.5 - 2	85	1
Chat	0.05 - 0.2	8.6	0.1

Particularité du chat : lors d'un surdosage de morphine il devient très agressif. Le chat a une clairance nettement inférieure au chien car il a un déficit en enzymes du foie qui dégradent la morphine : glucuronyl-transférase, enzyme de glucorono-conjugaison (cas des félins en général).

Une autre particularité : la chèvre. Par rapport aux autres herbivores domestiques, c'est un animal qui se nourrit des feuilles des arbustes (comportement qualifié de "peigneur" par opposition aux herbivores "brouteurs"). En lien avec ce comportement, ses capacités d'élimination hépatique sont supérieures aux bovins car des alcaloïdes toxiques sont contenus dans les feuilles à des concentrations beaucoup plus fortes que dans l'herbe. La clairance des médicaments sera aussi plus forte (voir exemple de la diapo).

La chèvre est une **espèce mineure** donc beaucoup de médicaments n'ont pas d'AMM pour cette espèce.

→ Calculer directement une dose à partir de la **dose du bovin** (en corrigeant par le poids) entraîne des sous-dosages fréquents et donc des échecs thérapeutiques ou le développement de résistance (par exemple aux ivermectines), ne pas non plus se baser sur le mouton.

Particularité du koala : régime folivore très spécialisé (feuilles d'eucalyptus : toxiques pour nous ! (Ceci dit envisageable à l'approche des partiels) : beaucoup de médicaments auront une très faible biodisponibilité par voie orale car le foie a une capacité très importante d'élimination (comme celui de la chèvre). En termes pharmaco pour les antibiotiques, le koala est une "chimère" entre la chèvre (capacités enzymatiques du foie) et le lapin (sensibilité de la flore intestinale).

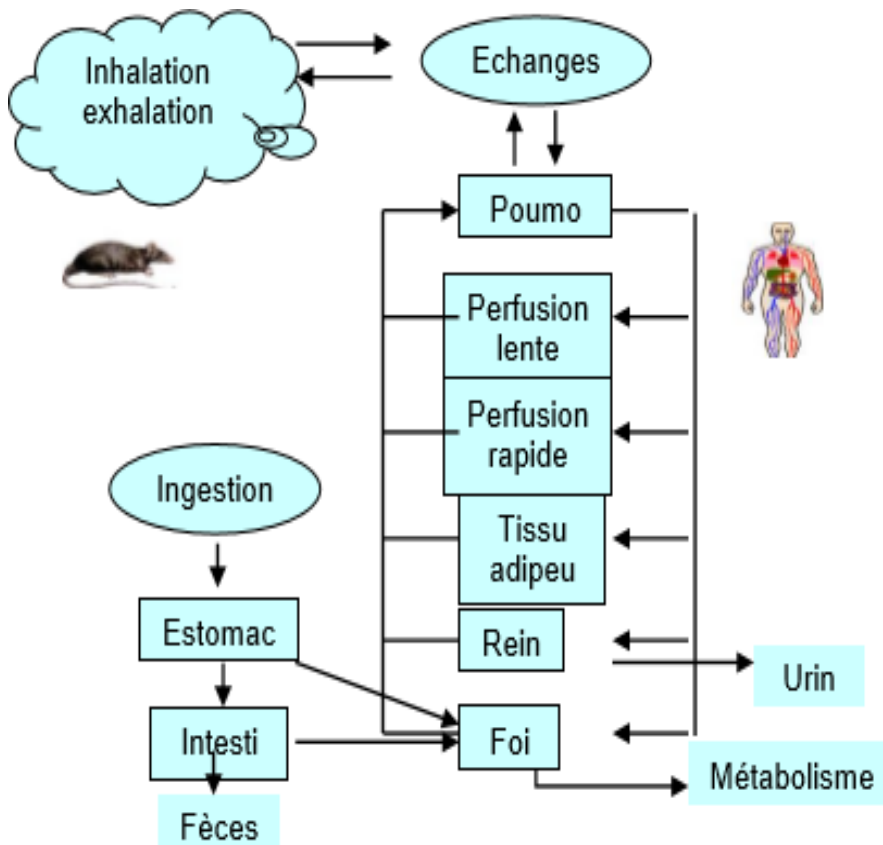
Pour résumer, l'extrapolation permet d'estimer chez un individu ou une espèce la dose qui assure la même exposition plasmatique que la dose connue dans l'espèce ou une autre espèce.

- Permet d'estimer chez un individu/une espèce particuliers (et non documentés) **la dose qui assure la même exposition plasmatique que :**
 - La dose connue dans l'espèce, pour l'adaptation individuelle
 - La dose connue dans une autre espèce, pour l'extrapolation à une autre espèce
- **Ne permet pas de corriger une différence d'origine pharmacodynamique**
Cette différence PD se répercutera sur les concentrations cibles

$$Dose_{\text{extrapolé}} = dose_{\text{connue}} * (F_{\text{connue}}/F_{\text{ex}}) * (Cl_{\text{ex}}/Cl_{\text{connue}})$$

F = fraction biodisponible

IV. De la clairance corporelle aux clairances d'organes



L'élimination par l'organisme est le reflet de l'élimination par les organes.

La vitesse d'extraction par l'organisme est égale à celle du foie et du rein (car ce sont les deux organes principaux de l'élimination).

On a donc :

$$[\text{Vitesse d'extraction}]_{\text{organisme}} = [\text{vitesse d'extraction}]_{\text{rein}} + [\text{vitesse d'extraction}]_{\text{foie}}$$

Le foie étant connecté en parallèle avec le rein sur la circulation sanguine, ces 2 organes reçoivent la même concentration de molécule, C_{in} , et donc si on divise tous les termes de l'égalité par C_{in} , on obtient des clairances (vitesse d'élimination divisée par la concentration qui entre dans l'organe épurateur) :

$$\frac{[\text{vitesse d'extraction}]_{\text{organisme}}}{C_{in}} = \frac{[\text{vitesse d'extraction}]_{\text{rein}}}{C_{in}} + \frac{[\text{vitesse d'extraction}]_{\text{foie}}}{C_{in}}$$

$$\text{CI Totale} = \text{CI rénale} + \text{CI hépatique}$$

On constate que les deux clairances, rénale et hépatique, **s'additionnent** pour donner la clairance totale ou corporelle.

Nous allons maintenant détailler les clairances des organes épurateurs que sont le rein et le foie. Le rein élimine les molécules hydrophiles via les urines et le foie se charge des molécules hydrophobes : il peut en faire des métabolites plus hydrophiles pris en charge par le rein.