



Pharmacologie Clairance rénale

Typeurs

BRESSY - FISCHER

Correcteurs

DARTUS - DESCHILDRE - ZUNIC

Date : 02/04/2019

Heure : 1

Professeur : Bousquet-Melou

Table des matières

I. Lipophilicité et clairance rénale	1
II. Mécanismes physiologiques	2
A. La filtration glomérulaire	3
B. La sécrétion tubulaire	4
C. La réabsorption	5
III. Mesure de la clairance rénale	7

La **détoxification** au niveau du foie permet, à partir de molécules hydrophobes, de **produire des molécules plus hydrophiles qui peuvent être éliminées par les reins**.

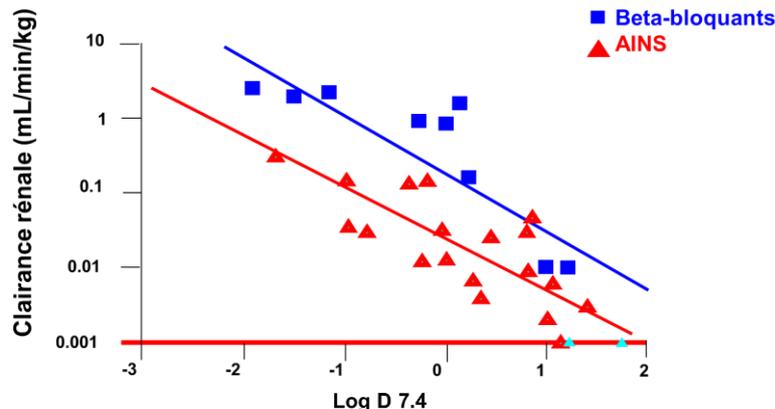
I. Lipophilicité et clairance rénale

➤ Lipophilie et clairance rénale

Rappels :

- La **lipophilie** est l'affinité d'une substance pour les solvants apolaires (comme les lipides).
- La **clairance** d'une substance est le volume de plasma totalement épuré de cette substance par unité de temps.

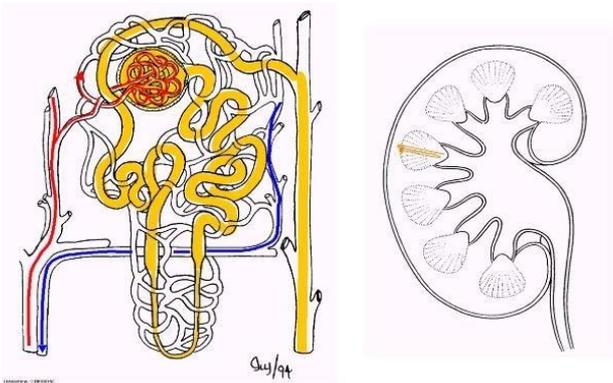
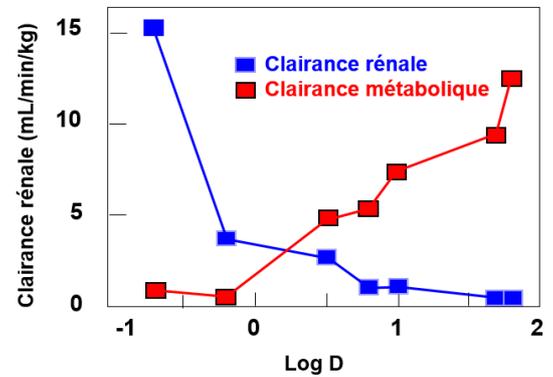
On obtient la relation entre la lipophilie et la clairance rénale en mettant en ordonnée la clairance rénale et en abscisse le log D. Log D représente le logarithme du rapport de la concentration de la molécule considérée dans un solvant organique sur sa concentration dans l'eau. De ce fait, plus l'on se déplace vers la droite **plus la lipophilie est forte et plus la clairance rénale est faible**, c'est-à-dire plus la substance a d'affinité pour les solvants apolaires, moins elle est éliminée par l'urine.



➤ Cas des acides carboxyliques

Plus la clairance rénale est faible, plus la clairance hépatique (ou clairance métabolique) est forte. En effet, les molécules que ces deux organes prennent en charge ont des propriétés antagonistes concernant la lipophilie : les reins prennent en charge des molécules hydrophiles tandis que le foie prend en charge des molécules lipophiles. On a une compensation entre la clairance rénale et la clairance hépatique.

Relation entre la lipophilicité et les clairances rénales et métaboliques pour une série d'acides carboxyliques



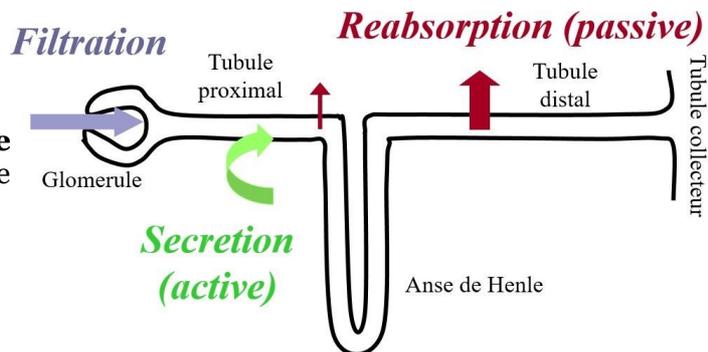
Petit rappel : l'unité de filtration du rein est le **néphron**. Il comporte la capsule glomérulaire, le tube contourné et droit proximal, l'anse de Henlé, le tube droit et contourné distal puis le tube collecteur. Il y a des échanges entre le sang et les urines : c'est la filtration.

II. Mécanismes physiologiques

Trois processus interviennent dans l'élimination des médicaments :

- La filtration
- La sécrétion active
- La réabsorption passive

La filtration et la sécrétion permettent de former l'urine primitive. L'élimination rénale finale est la résultante de ces différents processus.



Pour trouver l'expression de la clairance rénale :

$$V \text{ excrétion rénale} = V \text{ filtration} + V \text{ sécrétion} - V \text{ réabsorption}$$

$$\frac{V \text{ excrétion rénale}}{C} = \frac{V \text{ filtration}}{C} + \frac{V \text{ sécrétion} - V \text{ réabsorption}}{C}$$

$$Cl_R = Cl_{\text{filtration}} + Cl_{\text{sécrétion}} - Cl_{\text{réabsorption}}$$

Remarque du prof : formule pas totalement exacte mais qui est très utile et globalement juste.

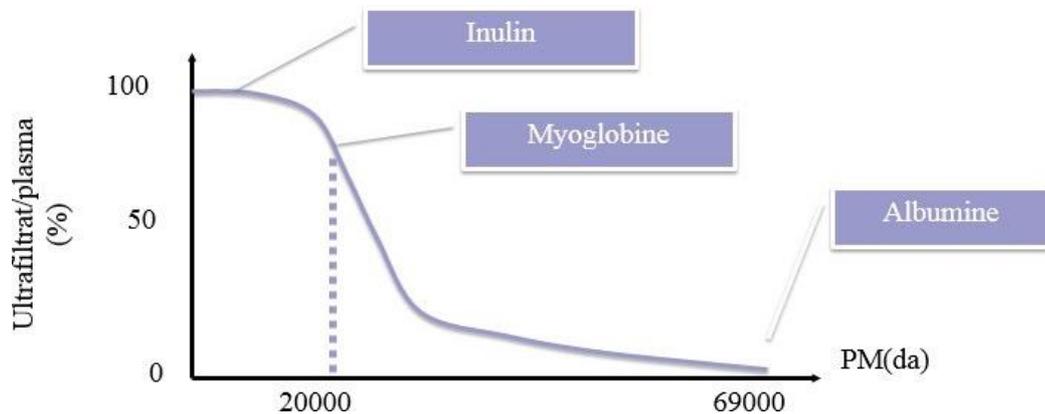
A. La filtration glomérulaire

Le débit sanguin rénal est de 20-25% du débit cardiaque et le débit de filtration glomérulaire (DFG) représente 10% du débit sanguin rénal. Ces valeurs sont des débits de référence valables dans toutes les espèces !!!

L'ultrafiltration est un mécanisme passif et ne laisse passer que les molécules ayant un poids moléculaire (PM) inférieur à 68000 daltons (PM de l'albumine). Seule la fraction

libre est filtrée, ce qui veut dire que les molécules liées à des protéines ou à d'autres molécules restent dans le sang.

Le principal facteur qui détermine la filtration est le poids moléculaire de la substance



Lorsque les molécules ont un poids moléculaire (PM) **inférieur à 2000 Da**, elles sont **toutes filtrées**. Par contre, comme on peut le voir sur le graphique précédent, **plus le PM augmente moins les molécules sont filtrées** et à partir de **69000 Da**, les molécules ne sont **plus filtrées du tout**.

La filtration glomérulaire est donc de plus en plus difficile quand le poids moléculaire augmente. En effet passer entre les pores devient de plus en plus difficile.

Rq : Si l'on retrouve des molécules d'un poids moléculaire supérieur à 68 000 da (PM albumine) dans les urines, c'est pathologique.

➤ Calcul de la clairance de filtration

$$\text{Vitesse de filtration} = \text{DFG} \times C_{\text{libre}}$$

$$C_{\text{libre}} = f_u \times C_{\text{totale}}$$

$$\text{Vitesse de filtration} = f_u \times C_{\text{totale}} \times \text{DFG}$$

$$CL_{\text{filtration}} = \frac{\text{Vitesse de filtration}}{C_{\text{totale}}} = \frac{f_u \times C_{\text{totale}} \times \text{DFG}}{C_{\text{totale}}} = f_u \times \text{DFG}$$

$$CL_{\text{filtration}} = f_u \times \text{DFG}$$

avec : f_u = fraction libre, Cl = clairance, DFG = débit de filtration glomérulaire

Rq : Une molécule qui a une fraction libre de 1 (qui est libre à 100%) a une clairance de filtration égale à son DFG.

➤ Estimation de la capacité d'épuration par filtration :

Pour ce faire, on regarde si le processus de filtration seul est puissant ou non.

Si $CL_{\text{RENALE}} = CL_{\text{filtration}}$ alors $\dot{Q}_{\text{RENALE}} \times E_{\text{RENALE}} = f_u \times \text{DFG}$

Dans le cas où $f_u = 1$ c'est la filtration la plus puissante possible alors $E_{\text{RENALE}} = \frac{\text{DFG}}{\dot{Q}_{\text{RENALE}}}$ et $E_{\text{RENALE}} = 0.1$

(On a bien vu que $DFG = 10\%$ du débit sanguin).

Q = débit sanguin rénal

E = coefficient d'extraction par les reins

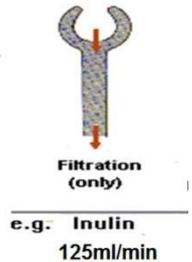
On constate que la **filtration seule** ne peut **épurer que 10 % du débit sanguin rénal**.

La connaissance de la relation **Cl totale = Cl rénale = DFG** est utile en clinique pour **mesurer le DFG** et **évaluer la fonction rénale**. En pratique, on choisit une molécule dont l'élimination est uniquement rénale, qui est filtrée mais non sécrétée ni absorbée et qui ne se fixe à aucune protéine. On obtient ainsi : $Cl_{totale} = Cl_{rénale} = Cl_{glomérulaire} = DFG$. Ce marqueur peut, par exemple, être de la **créatinine**, ou encore de l'**inuline**. On a donc :

$$CL_{TOTALE} = CL_{RENALE} = DFG$$

On se sert des deux molécules citées précédemment (inuline et créatinine) chez l'homme ou l'animal pour mesurer le débit de filtration glomérulaire. En effet :

- Elles sont **intégralement filtrées** (il n'y a pas de liaison aux protéines plasmatiques donc $f_u=1$ c'est-à-dire que la filtration est maximale).
- Elles ne sont **pas réabsorbées**.
- Elles ne sont **pas sécrétées**.



B. La sécrétion tubulaire

La sécrétion tubulaire est le **2^{ème} processus de l'élimination d'un médicament**. La sécrétion se déroule dans le **tube contourné proximal (TCP)**. C'est un phénomène qui est **actif, saturable et en compétition avec des transporteurs**. Au niveau du TCP se trouve des transporteurs d'acides faibles et de bases faibles.

➤ Application avec la pénicilline et probénécide:

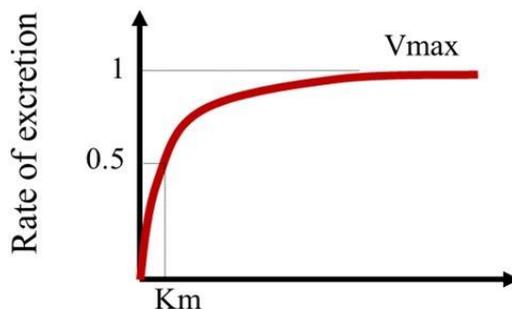
Le probénécide n'est pas un médicament, il ne produit aucun effet. Comme la pénicilline c'est un acide faible, il entre en **compétition** sur les transporteurs d'acides faibles ce qui va **empêcher l'élimination de la pénicilline**. La pénicilline va alors rester dans le sang et va pouvoir agir plus longtemps. En les associant on va pouvoir observer une **diminution de la clairance rénale de la pénicilline** et ainsi **limiter la quantité ou la fréquence des administrations**. Mais il peut aussi être utilisé pour limiter l'élimination dans les urines de certaines substances dopantes, il est donc recherché dans les urines lors de contrôles anti-dopage car considéré comme un agent "masquant".

Active tubular secretion rate

- Rate of secretion : Michaelis-Menten equation
- Explains saturation and competition

V_{max} : capacité de transport
K_m : quand on atteint V_{max}/2

PAH
 Penicillines
 Salicylate
 Sulfonamides
 Furosemide
 Thiazides
 Cephalosporines
 Fluoroquinolones



$$\frac{dA \text{ secreted}}{dt} = \frac{V_{max} \cdot C_u}{K_m + C_u}$$

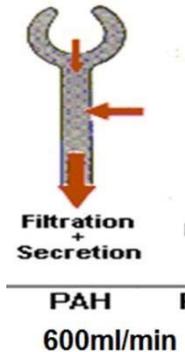
Plasma drug concentration

Coefficient d'extraction rénal

Sur la courbe, on identifie un processus saturable : la vitesse de transport correspond à l'équation de Michaelis et Menten.

FAIBLE	INTERMEDIAIRE	FORT
<0.3	0.3-0.7	>0.7
Amoxicilline	Cimétidine	Glucuronides
Digoxine		Sulfates
Gentamicine		
Tétracycline		

➤ Le cas du PAH



PAH ou acide para-amino hippurique. **10% de la quantité présente dans le sang est filtrée et les autres 90% sont intégralement sécrétés** par le TCP (Tube contourné proximal).

Dans ce cas, la clairance totale est égale à la clairance rénale et la molécule est totalement éliminée par les reins (E=1) donc la clairance correspond au débit plasmatique rénal.

Le PAH est un marqueur du débit plasmatique rénal.

C. La réabsorption

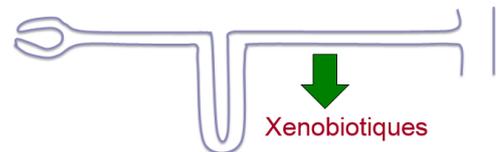
La réabsorption rénale est un **phénomène actif pour les molécules organiques** telles que le glucose, les acides aminés, les vitamines ou les électrolytes (Na^+ , Ca^{2+} , K^+). Le passage se fait grâce à des transporteurs des composés endogènes. Il existe une grande variété de transporteurs au niveau des tubules rénaux.

En ce qui concerne l'eau et les xénobiotiques, c'est un phénomène passif. L'eau suit le Na^+ (réabsorbé activement), cela entraîne une concentration de l'urine primitive et l'établissement d'un gradient favorable à la réabsorption des médicaments si leur propriétés physico-chimiques le permettent. Seuls les xénobiotiques suffisamment lipophiles et sous forme non ionisée peuvent traverser la membrane et donc être réabsorbés passivement.

Les principaux facteurs qui influencent la **réabsorption des xénobiotiques** sont :

Facteurs moléculaires:

- La lipophilie
- L'ionisation
- Les poids moléculaires



Facteurs physiologiques :

- Le débit urinaire : quand le débit urinaire est important, il n'y a pas le temps pour la réabsorption.
- Le pH urinaire (car joue sur l'ionisation des molécules)

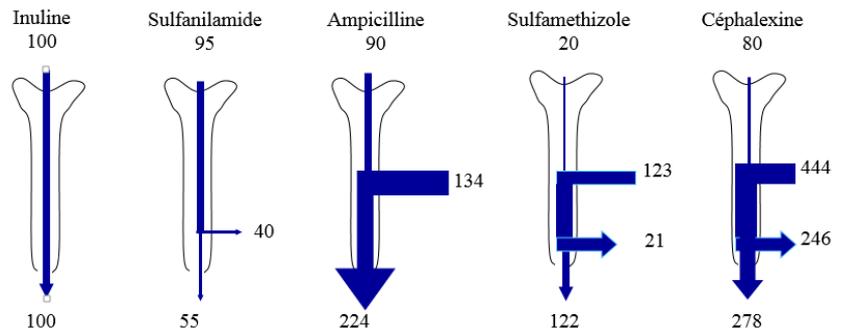
Le **pH urinaire varie en fonction du régime alimentaire** : les carnivores ont un pH plutôt acide car ils digèrent plus de protéines alors que les herbivores ont un pH plutôt basique. Or ce **pH influence la vitesse de l'élimination d'un médicament**. En effet, **plus un médicament est ionisé, moins il est réabsorbé** et donc **plus vite il est éliminé**. Ainsi, en milieu acide (comme chez les carnivores) ce sont les bases faibles qui seront ionisées et donc plus vite éliminées, inversement en milieu basique. On peut jouer sur ce pH urinaire pour éliminer des substances toxiques plus rapidement.

Acide salicylique					
pH urine	5	6	6.5	8	8.5
t 1/2 vie (h)	37	9	6	1	0.5
Acides faibles	-	-	-	+	+
Bases faibles	+	+	-	-	-
			Vitesse d'élimination		
				+	-

Pour augmenter l'élimination d'une molécule toxique sous forme d'acide faible, il faut l'ioniser pour éviter sa réabsorption, il faut donc alcaliniser les urines.

Les différents processus d'élimination rénale. Par exemple, l'inuline est seulement filtrée ; La sulfanilamide est filtrée mais près de la moitié est ré-absorbée ; l'Ampicilline est surtout sécrétée donc si l'on supprime sa sécrétion à l'aide d'un inhibiteur on va obtenir un résultat significatif (ex. probénécide).

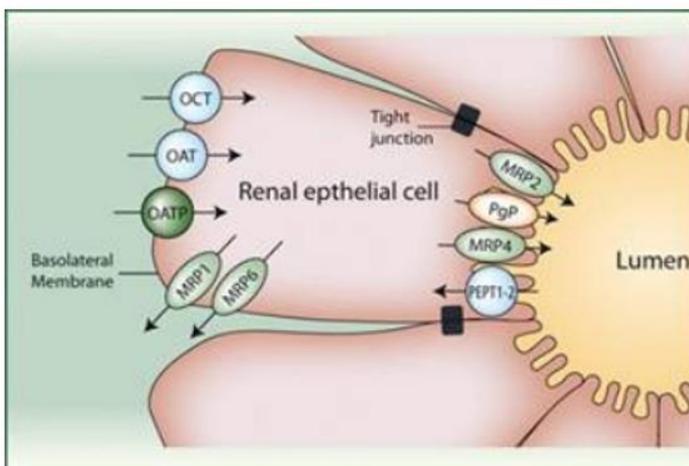
Filtration + Sécrétion – Ré-absorption : de nombreuses combinaisons



■ Kamiya et al. J Pharm Sci, 1983, 72:440

La résultante globale dépend de toutes les combinaisons possibles des trois processus : filtration, sécrétion et réabsorption.

Schématiquement on a :



Légende :

OCT (Organic Cations Transporter) (base)

OAT (Organic Anions Transporter) (acide)

On dénombre également beaucoup de protéines efflux qui rejettent les molécules entrées dans la cellule afin de la protéger. Par exemple : des PGP (P glycoprotéines) appartenant à la famille des MRP (Multidrug Resistance Protein) ou MDR (MultiDrug Resistance).

III. La mesure de la clairance rénale

➤ Méthode de calcul de la clairance rénale

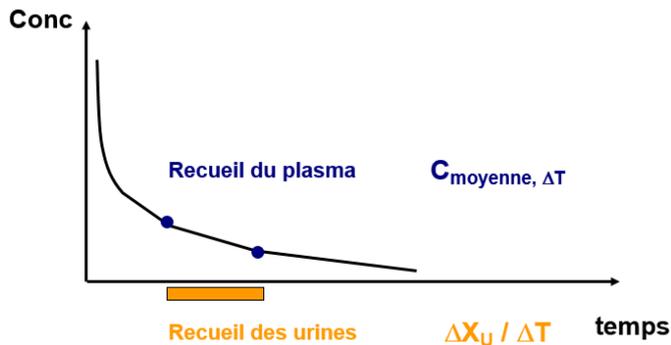
Pour mesurer la **clairance rénale** il faut connaître la **vitesse d'élimination dans l'urine** et la **concentration de la molécule dans le sang**. Pour cela, on **recueille l'urine** sur un intervalle de temps et on fait une **prise de sang** au début et à la fin de cet intervalle.

$$CL_{\text{RENALE}} = \frac{dX_u / dt}{C(t)}$$

$$CL_{\text{RENALE}} = \frac{\Delta X_u / \Delta t}{C_{\text{moyenne}, \Delta t}}$$

$$CL_{\text{RENALE}} = \frac{X_{u, \text{TOTALE}}}{AUC_{\text{TOTALE}}}$$

dX_u/dt = vitesse instantanée d'élimination par les urines



Méthode :

Administration par voie IV de la molécule dont on veut mesurer la clairance rénale

- Mesure du volume d'urine
- Mesure de la concentration de la molécule dans les urines

A partir de ces deux valeurs, on peut calculer la **quantité** de substance dans les urines. En divisant par le temps, on obtient la **vitesse d'élimination** dans les urines.

Au début et à la fin du temps de recueil on fait une prise de sang afin d'avoir la **concentration dans le sang**. Finalement on obtient la **clairance**.

Conclusion

La clairance rénale permet plusieurs choses :

- La détermination d'une dose
- L'adaptation individuelle des posologies chez les insuffisants rénaux (IR).

$$\left(\frac{\text{Dose}}{\tau} \right)_{\text{IR}} = \underbrace{\frac{Cl_{\text{IR}}}{Cl_{\text{référence}}}}_{\text{Terme de correction}} \times \left(\frac{\text{Dose}}{\tau} \right)_{\text{référence}}$$

Terme de correction : Rapport des clairances

- L'utilisation de marqueurs de la fonction rénale avec des méthodes appropriées à la clinique