

CHAPITRE I : Pharmacocinétique : Devenir d'un principe actif dans l'organisme

1. Absorption
2. Distribution
3. Métabolisme
4. Elimination

La pharmacocinétique est l'étude du devenir/sort du médicament dans l'organisme. Son objectif est de définir la posologie du médicament (la dose du médicament, sa fréquence d'administration ainsi que la durée du traitement) à partir des valeurs quantifiées à l'absorption du principe actif, à sa distribution et à son élimination.

Les paramètres pharmacocinétiques évalués sont : la biodisponibilité, le volume de distribution, la clairance et le temps de demi-vie du principe actif.

1. Absorption

1.1. Définition

L'absorption ou la résorption est l'ensemble des phénomènes permettant à une substance de passer dans le plasma sanguin quel que soit son lieu d'administration.

1.2. Voie d'absorption

1.2.1. Absorption perlinguale

La voie sublinguale possède plusieurs conditions favorables à l'absorption médicamenteuse :

- Epithélium mince.
- PH neutre.
- Riche en vascularisations permettant le passage direct dans la circulation sanguine en évitant le métabolisme hépatique (premier passage hépatique PPH) qui pourrait aboutir à une inactivation avant la distribution.

1.2.2. Absorption pulmonaire

Elle se fait à travers la paroi des bronches, bronchioles et la membrane alvéolaire. C'est un excellent organe d'absorption vu le nombre important d'alvéoles chez l'homme (300 à 400 millions).

1.2.3. Absorption rectale

Tout médicament administré par voie rectale, passe par les veines hémorroïdales inférieures, moyennes et supérieures, seule la proportion de médicament qui sera véhiculée par les veines hémorroïdales inférieures et moyennes évitera le PPH.

1.2.4. Absorption gastrique

L'estomac assure une résorption partielle, il est peu favorable à cause de :

- Sa faible surface d'échange (1 m²)
- Sa Faible vascularisation (0.2L /min)
- Son Temps de latence qui est modéré (vidange gastrique)
- Son pH acide : 1,5 à 3,5 qui provoque la dégradation de certains composés

L'intestin grêle est très favorable grâce à :

- Sa surface et sa longueur qui sont élevées : 200 m², 4-5 m
- Son pH 5 à 8 qui favorise la forme non ionisée.
- Sa forte vascularisation (1 L/min) (villosités, capillaires lymphatiques)
- Présence de transporteurs actifs

1.3. Facteurs conditionnant le passage des médicaments à travers les membranes de l'organisme

1.3.1. Structure particulière de la membrane plasmique

- *Double couche lipidique* avec partie hydrophile à l'extérieur.
- *Structures protéiques* insérées dans la bicouche comme transporteurs
- *Enzymes (ATPase)* fournissant l'énergie nécessaire aux échanges

1.3.2. Caractéristiques physicochimiques du médicament

- *Hydrophile* : suit l'eau dans l'organisme, rapidement éliminée de l'organisme
- *Lipophile* : franchit librement la bicouche lipidique.
- *Ionisable* : plus hydrophile que son équivalent neutre.

1.4. Types de transport des médicaments à travers les membranes

Diffusion passive : le PA diffuse à travers la membrane dans le sens du gradient de concentration (loi de Fick)

Transport actif : le PA est transporté par des transporteurs saturables et spécifiques nécessitant de l'énergie contre le gradient de concentration.

Transport facilité : le transport se fait dans le sens du gradient de concentration à l'aide de transporteurs saturables et spécifiques. Le transport ne consomme pas d'énergie.

Transport vésiculaire : il se fait par endocytose par invagination de la membrane plasmique.

1.5. Facteurs de modification de l'absorption intestinale

1.5.1. Interaction physico-chimique : deux molécules peuvent interagir entre elles (se complexer, d'adsorber, s'associer ou se neutraliser, ce qui provoque la non absorption de la molécule et par conséquent son inactivité.

Ex : Tétracycline, fluoroquinolones (ATB) et sels de calcium, d'aluminium ou de magnésium contenus dans les pansements gastriques.

Ex : Le Fer est neutralisé par les tannins contenus dans le thé, le café ou le chocolat.

1.5.2. Compétition pour le même site d'absorption : la compétition a lieu quand deux molécules utilisent la même protéine de transport pour traverser les membranes.

1.5.3. Solubilisation dans une huile non résorbable : Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) peuvent se dissoudre dans les graisses. La prise prolongée d'huile non résorbable (**Ex :** paraffine) réduit l'absorption de ces vitamines.

1.5.4. pH gastrique : seules les formes non ionisées traversent librement la membrane cellulaire. Par ailleurs le pH gastrique de l'estomac est de 2 à 3, ce qui provoque une diminution de l'ionisation des acides faibles (aspirine et autres AINS) causant ainsi une augmentation de l'absorption par la muqueuse gastrique. Par ailleurs ce pH acide augmente l'ionisation des bases faibles (morphine) ce qui facilite leur absorption au niveau intestinal et non pas gastrique.

1.5.5. Vidange gastrique : elle règle la vitesse à laquelle le médicament est transporté jusqu'à l'intestin grêle. Ainsi, une vidange ralentie (par les repas chauds, les émotions et la douleur) va ralentir l'absorption ce qui retardera l'effet thérapeutique. Par contre la vidange gastrique accélérée par les aliments froids, la sensation de faim, l'exercice physique modéré, la consommation excessive de solution diluées, accélère l'absorption du médicament et de l'effet thérapeutique.

1.5.6. Modification du flux sanguin intestinal : une vasodilatation périphérique augmente le débit sanguin ce qui accélère l'absorption digestive. Par contre une vasoconstriction périphérique diminue le débit sanguin et l'absorption digestive est ainsi ralentie.

1.5.7. Age : chez le nourissant : la vidange gastrique est plus lente, l'absorption est donc plus lente. Chez le sujet âgé : une augmentation du pH gastrique, une diminution du débit sanguin ralentissent l'absorption.

1.5.8. Etat pathologique : l'état pathologique du patient a une influence directe sur la qualité de l'absorption des médicaments.

Ex : Dégénérescence des villosités intestinales cause une diminution de l'absorption intestinale de tous les médicaments.

Ex : Une Diarrhée provoque une diminution du temps de contact du médicament avec la muqueuse intestinale ce qui diminue l'absorption.

1.6. Effet du Premier Passage

C'est une perte de médicament par métabolisme (intestinal, hépatique et pulmonaire) avant son arrivée dans la circulation générale.

1.6.1. Premier passage intestinal : peut conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments. Elle est assurée par les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale et la flore bactérienne du tube digestif.

Ex : La bac ampicilline (un ester inactif de l'ampicilline) est hydrolysée par les cellules pariétales intestinales libérant ainsi l'ampicilline (active).

1.6.2. Premier passage hépatique : consiste en une perte de médicament par métabolisme sous l'action des enzymes hépatiques lors de son premier passage par le foie.

Ex : La trinitrine n'a pas d'effet thérapeutique si elle est administrée par voie orale car elle va subir un EPPH élevé donc on l'utilise par voie sublinguale.

Conséquence du premier passage

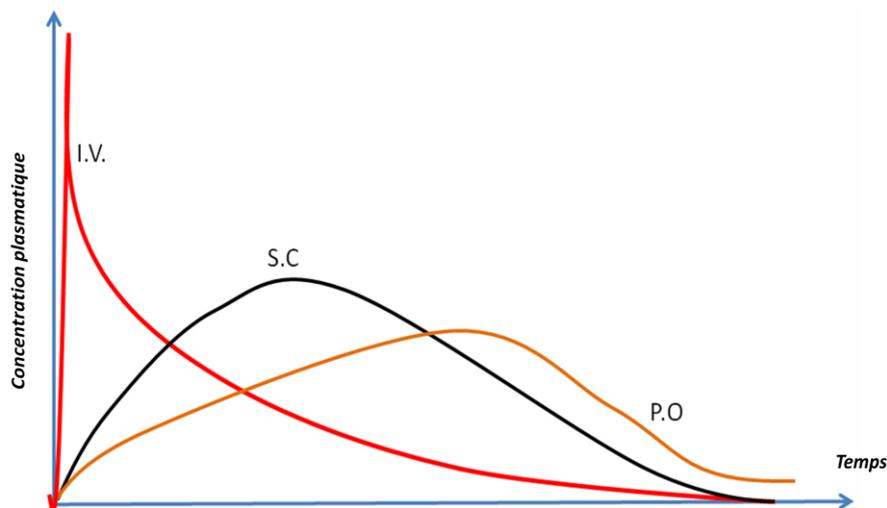
Si l'effet du premier passage d'un médicament est élevé, sa biodisponibilité sera trop réduite ce qui entraîne une diminution de son efficacité thérapeutique.

Remarque : l'effet du premier passage peut être limité par le choix de la voie d'administration :

- la voie Intra artérielle : évite tout effet de premier passage
- la voie IV, sub-linguale, trans-dermique, inhalée, nasale : évite le premier passage intestinal et surtout hépatique.

1.7. Notion de biodisponibilité

1.7.1. Cinétique plasmatique d'un PA administré par différentes voies



Après administration IV, la courbe décrit la disparition du PA du compartiment plasmatique.

Après administration *per os* ou SC ou IM, la courbe est biphasique, elle décrit l'augmentation de la concentration plasmatique liée à l'absorption du PA, puis la diminution de cette concentration liée à la distribution et l'élimination du PA.

1.7.2. Définition de la biodisponibilité

C'est la quantité du PA qui atteint la circulation sanguine et la vitesse avec laquelle elle l'atteint. Elle est utilisée pour définir la posologie du traitement.

1.7.3. Types de biodisponibilité

Le facteur F de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

Biodisponibilité absolue

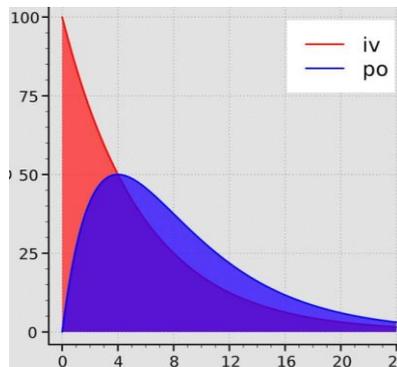
Une voie d'administration extra-vasculaire est comparée à une autre voie de référence qui est la voie intraveineuse (toute la dose atteint la circulation générale).

Biodisponibilité relative

La forme galénique de référence (habituellement utilisée) d'un médicament est comparée à une autre forme galénique à tester du même médicament. Ou bien le médicament ***générique*** à tester est comparé avec le médicament de référence (***princeps***) commercialisé depuis longtemps.

1.7.4. Mesure de la biodisponibilité

A partir des courbes représentant l'évolution dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration par voie intraveineuse et par une autre voie d'administration (per os), les aires ou surface sous la courbe (ASC/SSC) ou *Area under curve* (AUC) sont calculés.



Le facteur de ***biodisponibilité absolue*** est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Biodisponibilité absolue} = \frac{\text{AUC voieX}}{\text{AUC IV}} \times \frac{\text{DOSE IV}}{\text{DOSE voieX}}$$

Le facteur de ***biodisponibilité relative*** est calculé selon la formule suivante :

$$\text{Biodisponibilité relative} = \frac{\text{AUC forme étudiée}}{\text{AUC forme référence}} \times \frac{\text{DOSE forme référence}}{\text{DOSE forme étudiée}}$$

Le facteur F varie de 0 à 1. Il est exprimé en pourcentage (égale ou inférieure à 100 %).

2. Distribution

2.1. Définition

La distribution correspond au processus de répartition du PA dans l'ensemble des tissus et organes. Deux étapes sont définies dans cette phase : la distribution plasmatique (transport plasmatique) et la distribution tissulaire.

2.2. Distribution plasmatique

Dans le plasma le PA se trouve sous deux formes : libre et liée aux protéines plasmatiques de poids moléculaire important (*Albumine, Immunoglobuline, Lipoprotéines*)

Ces deux formes sont en **équilibre dynamique** : chaque modification de la concentration de la forme libre correspond un changement proportionnel de la concentration de la forme liée.

La forme libre du PA est diffusible au niveau tissulaire, à activité pharmacologique, et facilement éliminable. Par contre la forme liée est une forme de réserve qui est non diffusible et inactive.

2.2.1. Facteurs conditionnant la fixation du PA aux protéines plasmatiques

Propriétés physico-chimique du PA : elles influencent l'affinité du PA pour les sites de fixation protéiques. Une interaction médicamenteuse peut avoir lieu par concurrence de deux principes actifs pour le même site de fixation protéique.

Nombre de sites de fixation : il varie en fonction de la concentration des protéines plasmatiques (variabilité de l'albuminémie) :

Ex : hyperalbuminémie dans l'hypothyroïdie : le PA est plus fixé d'où le risque de sous-dosage.

Ex : hyporalbuminémie dans l'hyperthyroïdie ou cancer : le PA est moins fixé d'où le risque de surdosage.

Si tous les sites sont saturés, un nouvel apport du médicament reste sous forme libre → risque de surdosage.

2.3. Distribution/diffusion tissulaire

Elle correspond au passage du PA du compartiment sanguin aux organes. L'échange du PA entre le sang et les tissus est réalisé principalement au niveau du réseau capillaire à cause de l'importance de la surface de contact (nombreuses ramifications) et la durée d'échange qui est longue (faible vitesse du flux sanguin).

Les cellules endothéliales constituant les parois des capillaires ont une capacité d'endocytose très importante qui permet au PA de parvenir à l'espace interstitiel et donc aux cellules du tissu.

Au niveau de certains organes, les cellules endothéliales présentent des pores pour permettre le passage de PA de faible poids moléculaire (pancréas) par contre le foie ne présente aucun obstacle au passage des PA entre le sang et l'espace interstitiel.

2.3.1. Notion de Barrière

Barrière hémato-encéphalique (BHE) : Elle protège le SNC. Dans le cerveau, les cellules endothéliales ont une activité d'endocytose très faible et sont dépourvues de pores donc, elles sont peu perméables aux molécules non liposolubles, par contre les molécules liposolubles pénètrent facilement par diffusion passive.

Barrière placentaire : organe mixte, le placenta protège le fœtus du contact avec certaines molécules par contre les médicaments liposolubles passent facilement

2.3.2. Facteurs influençant la distribution tissulaire

Propriétés physico-chimique du PA : responsable du mode de transport à travers les membranes et l'affinité du PA pour le tissu.

Irrigation des organes : plus l'organe est vascularisé plus le PA y pénètre rapidement, on peut distinguer :

Organes bien vascularisé : cœur, foie, reins, poumons, cerveau.

Organes modérément vascularisés : muscles, peau.

Organes peu vascularisés : moelle osseuse, os et dents, tendons, les tissus adipeux.

Une modification du débit sanguin (vasodilatation/vasoconstriction) modifie la distribution tissulaire. **Ex :** insuffisance cardiaque, rénale, obésité.

La fixation protéique : seule la forme libre dans le plasma peut pénétrer dans les tissus. Le PA doit aussi se fixer sur les sites protéiques tissulaires (selon l'affinité)

Ex : iode sur la thyroïde, les AINS sur les tissus inflammés, les PA lipophiles sur les tissus adipeux.

Parmi les sites de fixation protéiques du PA on peut distinguer :

Les sites accepteurs : sites de fixation non spécifique

Les sites récepteurs : siège de l'effet pharmacologique (Cf. pharmacodynamie)

Les sites enzymatiques : catabolisent le médicament (ou cibles pharmacologique)

2.4. Volume de distribution

2.4.1. Définition

Le volume de distribution Vd représente l'aptitude d'un médicament à diffuser dans les tissus (ensemble des espaces extracellulaires et cellulaire). Plus le Vd est élevé, plus la drogue se distribue dans les tissus.

C'est un volume théorique exprimé en L/Kg ou en L dans lequel se distribue une quantité de médicament dans de tissu pour être en équilibre avec la concentration plasmatique, c'est à dire que la concentration tissulaire moyenne soit identique à celle du plasma.

$Vd < 5 L$: le médicament est retenu dans le compartiment vasculaire (sang).

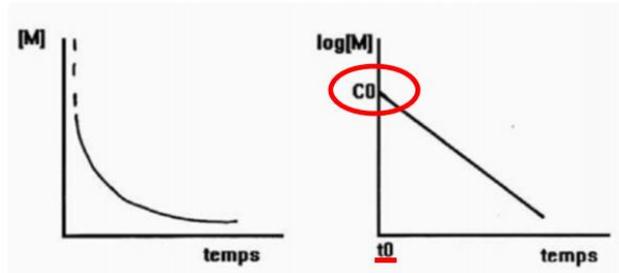
$Vd < 15 L$: la distribution est limitée au compartiment extracellulaire (liquide interstitiel)

$Vd > 15 L$: large distribution tissulaire. C'est le cas de la majorité des médicaments **Ex :** paracétamol

2.4.2. Mesure du V_d

Le volume apparent de distribution se calcule comme le rapport de la quantité de médicament administré et de la concentration plasmatique une fois l'équilibre atteint.

$$V_d = \text{Dose}_{IV} / C_0$$



En pratique, la concentration plasmatique à l'équilibre est estimée comme étant la concentration plasmatique théorique au temps 0. Cette concentration (C_0) est calculée par extrapolation à l'origine de la courbe de décroissance des concentrations plasmatiques mesurées après une injection IV d'une quantité connue du médicament :

Ex 1: Un médicament administré par voie IV à la dose de 100mg, la concentration après injection est mesurée à 10mg/L, soit un V_d de 10L → une faible distribution tissulaire.

Ex 2: Un médicament administré par voie IV à la dose de 100mg la concentration après injection est mesurée à 1mg/L, soit un V_d de 100 L → une importante distribution tissulaire.

3. Métabolisme

3.1. Intérêt

Le métabolisme facilite l'élimination du PA de l'organisme en augmentant son hydrophilie par des réactions biochimiques (oxydations, réductions, hydrolyse, conjugaison). La molécule résultante est dite : **métabolite**. Ce dernier peut être :

- **Métabolite actif:** le PA conserve son activité pharmacologique (en tenir compte pour déterminer la posologie). Certains PA (**prodrogues**) sont des précurseurs activés par biotransformation (souvent hépatique) donnant ainsi des métabolites réellement actifs.
- **Métabolite inactif:** il ne participe plus à l'action thérapeutique.
- **Métabolite toxique:** la toxicité du métabolite est étudiée lors des essais cliniques effectués sur les PA avant sa commercialisation.

3.2. Organes participants au métabolisme

Tous les organes participent à la dégradation des PA. Au niveau subcellulaire les réactions enzymatiques ont lieu principalement dans le réticulum endoplasmique (systèmes enzymatiques microsomaux) mais aussi dans les mitochondries et le cytoplasme.

3.2.1. Tube digestif

Après administration par voie orale, les médicaments vont subir des transformations par l'action des sucs digestifs.

L'estomac : l'acidité des sécrétions gastriques décompose les molécules. **Ex:** hydrolyse des structures protéiques ou les sucres. D'où l'administration de l'insuline et des héparines par une voie autre que la voie orale.

La muqueuse intestinale : des réactions enzymatiques transforment les PA en métabolites. Certaines réactions sont réalisées par les microorganismes de la flore intestinale.

Le pancréas : les sucs pancréatiques poursuivent l'hydrolyse des protéines.

Après passage par la muqueuse intestinale le médicament est déversé dans la veine porte en direction du foie

3.2.2. Foie

Organe principal du métabolisme des médicaments. Les biotransformations hépatiques correspondent à une perte importante de PA → Premier passage hépatique (PPH). **Ex:** cortisone, aspirine, morphine,...

Les cytochromes P450 sont les enzymes hépatiques les plus cités dans le métabolisme des substances endogènes et exogènes

Après son passage hépatique le médicament est déversé au niveau des veines sus-hépatique en direction du cœur et des poumons.

3.2.3. Poumons

Dernier organe à franchir avant d'atteindre la circulation générale. Les enzymes pulmonaires sont responsables des réactions d'oxydation.

Après passage des poumons, le PA (et ses métabolites) parvient au cœur puis à la circulation générale et rejoint enfin ses sites d'action

3.3. Réactions du métabolisme

3.3.1. Réactions de phase I

Son but est la formation d'un métabolite plus polaire (hydrophile) rapidement éliminé par le rein

- **Oxydation** (Foie par CYP)
- **Réduction** (Tissus ou bactéries intestinales)
- **Hydrolyse** (tube digestif, foie, pancréas)

3.3.2. Réactions de phase II

Addition d'un groupement conjugué au PA augmentant son caractère hydrophile. L'élimination se fait dans l'urine ou la bile

- **Glucuronidation** (Plus fréquente, métabolite O-,N-, S- glucuroné par l'acide glucuronique)
- **Méthylation** (O-, S-, N- méthylation)
- **Acétylation**
- **Sulfatation**

3.4. Cycle entéro-hépatique

Le métabolite conjugué éliminé par la bile se retrouve au niveau de la muqueuse intestinale. Il ne peut pas franchir la barrière intestinale (poids moléculaire élevé), il est donc hydrolysé par les β -glucuronidases bactériennes libérant le métabolite. Ce dernier franchit l'épithélium intestinal et parvient par la veine porte au foie où il subira de nouveau le

métabolisme hépatique ou rejoindra la circulation générale et présentera son activité pharmacologique.

Ce cycle peut se reproduire plusieurs fois, le médicament est donc éliminé plus lentement.

3.5. Facteurs influençant le métabolisme

3.5.1. Modification du fonctionnement des enzymes métaboliques

Facteurs génétiques : le patrimoine génétique détermine la capacité des individus à métaboliser. **Ex** : acétyleur lent (50% de la population caucasienne).

Médicaments :

Les inducteurs enzymatiques augmentent la synthèse des enzymes microsomiales, l'effet est progressif et le métabolisme est accéléré ce qui diminue l'efficacité des autres traitements.

Ex: phénobarbital, rifampicine accélère le métabolisme des oestroprogestatifs → risque de grossesse.

Les inhibiteurs enzymatiques se fixent sur les enzymes, les empêchent d'agir. L'effet est immédiat, le métabolisme est ralenti ce qui augmente la concentration plasmatique et le temps de présence du PA dans l'organisme (risque de surdosage).

Ex : Macrolides, antifongiques, jus de pamplemousse.

3.5.2. Age

- *Chez le nourrisson* :

Le métabolisme est diminué, ceci augmente le temps de demi-vie des médicaments utilisant ces voies de métabolisme. **Ex** : paracétamol, la pénicilline

- *Chez l'enfant* :

Le métabolisme est plus intense que chez les adultes car le poids du foie est proportionnellement plus grand.

- *Chez les personnes âgées* :

Le métabolisme oxydatif hépatique est fortement réduit car la masse du foie diminue avec l'âge.

Ex : le paracétamol séjourne plus longuement dans l'organisme.

4. Elimination

4.1. Définition

L'élimination est le processus aboutissant à la sortie de l'organisme du PA et de ses métabolites.

4.2. Voie d'élimination

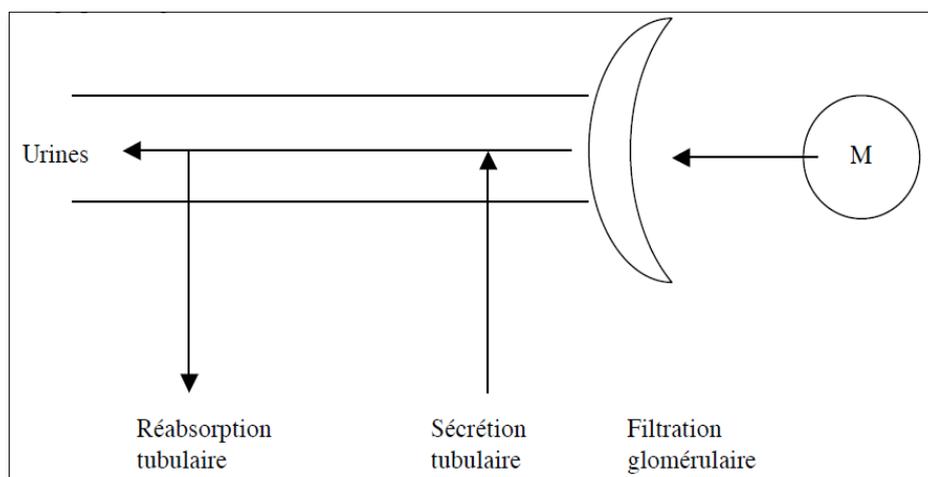
4.2.1. Elimination rénale (voie urinaire)

La condition essentielle de passage dans les urines, est l'hydrosolubilité. Cependant l'élimination des médicaments par le rein est la résultante de phénomènes complexes au niveau du néphron.

Filtration glomérulaire : le glomérule se comporte comme un filtre laissant passer les molécules de faible masse moléculaire <60000 . C'est le cas des métabolites libres et non liés aux protéines plasmatiques.

Sécrétion tubulaire active : il s'agit d'un processus de transport actif (spécifique et saturable) situé au niveau du tube contourné proximal. Ce transport permet le passage de métabolites sous forme ionisée (acides, bases organiques faible)

Réabsorption tubulaire : les médicaments présents dans le tubule peuvent être réabsorbé dans la circulation sanguine par diffusion passive pour la fraction non ionique ou liposoluble au niveau du tube distal ou par transport actif au niveau du tube proximal.



4.2.2. Elimination biliaire ou hépatique (voie fécale)

Les métabolites non éliminés par voie rénale sont sécrétés dans la bile et parviennent à l'intestin puis seront éliminés dans les selles. La sécrétion biliaire est soit passive soit due à un transporteur spécifique saturable.

4.2.3. Voies secondaires d'élimination

Élimination pulmonaire : élimination par phénomène passif dans le sens du gradient entre le sang et les alvéoles pulmonaires des produits volatils et gazeux **Ex** : anesthésiques inhalés, alcool, essences volatiles

Élimination par la salive : morphine, tétracycline, pénicilline

Élimination lacrymale : élimination en petite quantité de bromures, iodures, rifampicine.

Élimination sudorale : brome, iode, plomb, sulfamides, acide salicylique

Élimination dans le lait maternel : les molécules liposolubles diffusent facilement dans le lait

Élimination par la peau et les cheveux : métaux lourds : arsenic, mercure.

4.3. Facteurs influençant l'élimination rénale

4.3.1. Variation du pH urinaire selon l'alimentation

Si l'urine est acidifiée, les acides faibles sont peu ionisés et seront bien réabsorbés, ils seront peu éliminés. Par contre les bases faibles sont plus ionisées et mal réabsorbées, par conséquent, ils seront bien éliminés.

L'alcalinisation des urines provoque l'ionisation des médicaments acides faibles (barbituriques) et réduit leur réabsorption d'où leur bonne élimination. **Ex** : alcalinisation des urines par du bicarbonate de sodium lors des intoxications barbituriques.

On peut dire qu'en modifiant le pH urinaire, on agit sur la vitesse d'élimination.

4.3.2. Élimination compétitive

Si deux médicaments sont éliminés par l'intermédiaire d'un même transporteur au niveau de la sécrétion tubulaire active, c'est l'affinité des médicaments qui va déterminer la priorité d'élimination. L'un des deux s'éliminera ainsi en premier et l'autre restera encore plus dans le sang d'où l'augmentation de son risque de toxicité.

4.3.3. Age (personne âgées)

Avec l'âge, la filtration glomérulaire diminue à cause de la diminution du nombre des néphrons et de celle du débit sanguin ce qui cause l'accumulation des médicaments et l'augmentation de leur risque toxique.

4.3.4. Femme enceinte

L'élimination des médicaments est augmentée de 50% suite à l'augmentation du débit sanguin d'où la nécessité de rapprocher les prises sans modifier la dose pour avoir le même effet thérapeutique.

4.4. Clairance

4.4.1. Définition

Elle caractérise la capacité de l'organisme à éliminer une substance. Plus la clairance est élevée plus la substance s'élimine rapidement.

C'est le volume de plasma épuré d'une substance médicamenteuse par unité de temps. Elle s'exprime en ml/min ou L/h.

On peut définir les clairances partielles de chaque organe (Cl rénale, Cl hépatique,...) et la clairance totale sera égale à la somme de toutes les clairances partielles.

4.4.2. Intérêt

- Déterminer le rythme d'administration des médicaments.
- Appréciation de l'état fonctionnel du rein par mesure de la clairance de la créatinine endogène.

4.4.3. Calcul

La clairance sanguine totale (ou systémique) est généralement calculée à partir des données sanguines du médicament obtenu après injection intraveineuse (bolus) selon la formule :

$$CI = \frac{\text{dose}}{\text{AUC IV}}$$

Si l'on administre le médicament par voie orale, le calcul de la clairance tient en compte de la fraction qui atteint réellement la circulation, on l'exprime par :

$$CI = \frac{\text{dose}}{\text{AUC orale}} \times F$$

La clairance est également calculée selon la formule :

$$\text{Clairance} = Vd \times Kel$$

Kel : La constante d'élimination, c'est la fraction du médicament qui sera éliminée par unité de temps (exemple si Kel = 0,02/min signifie que 2% du médicament présent dans l'organisme est éliminé en 1 minute).

4.5. Temps de demi-vie (T_{1/2})

4.5.1. Définition

La demi-vie d'un médicament est le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration de ce médicament. La demi-vie est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon les médicaments.

Ex : Si la concentration plasmatique de la phényline (antiépileptique) est de 20µg/ml après administration d'une dose donnée et si le temps nécessaire pour réduire cette concentration à 10µg/ml est de 24h. Le temps de demi-vie sera de 24h.

4.5.2. Intérêt

Définir le rythme d'une administration lors d'une prise régulière. En effet, pour qu'un médicament soit totalement éliminé de l'organisme (concentration plasmatique <1% de la concentration initiale), il faut attendre 7 T_{1/2}.

4.5.3. Calcul

Le temps de demi-vie est calculé selon la formule

$$T_{1/2} = \frac{0,693 \times V_d}{\text{Clairance}}$$

4.5.4. Cinétique plasmatique lors d'une administration régulière fréquente

Pour obtenir une concentration plasmatique sanguine constante dans la zone thérapeutique on administre le médicament toutes les $T_{1/2}$. L'administration a pour but d'atteindre un état d'équilibre « **un plateau** » ou « *steady state* » atteint au bout de 4 à 5 demi-vies plasmatiques.

Ce plateau correspond au moment où la quantité de produit éliminé est égale à la quantité de produit administré.

