



# Pharmacocinétique

## Introduction

### Pharmacologie =

- ✓ **Pharmacocinétique** = étude de l'effet de l'organisme sur le médicament et de la relation **dose-concentration**.
- +
- ✓ **Pharmacodynamie** = étude de l'effet du médicament sur l'organisme et de la relation **dose-concentration-effet**.

Lorsqu'un patient se présente avec un problème et qu'un médicament est nécessaire, il faut trouver une forme pharmaceutique adaptée qui pourra aboutir à un **effet pharmacothérapeutique favorable**.

## I/ Phase Biopharmaceutique

Mise en forme du médicament. 2 étapes :

- 1) **Libération** : mise à disposition du M après son administration extra vasculaire sous forme solide. Le principe actif est alors sous forme de **particules**. Elle peut être **rapide** ou **lente** → forme retard ou à libération prolongée, gastrorésistante (= *composée de plusieurs couches pour une protection dans l'estomac et une libération dans l'intestin*) ex : **Théophylline** contre l'asthme.
- 2) **Dissolution** : principe actif (PA) **en solution** et **traversée des membranes** biologiques. La vitesse dépend des caractéristiques du PA et de son site d'absorption. **Ne concerne pas les formes IV**.

## II/ Phase Pharmacocinétique

Etude du **devenir du médicament dans l'organisme** (*action de l'organisme sur le médicament*) depuis son administration jusqu'à son élimination.

Elle repose sur la détermination de la **concentration sanguine** du médicament au cours du temps, sur les processus physico-chimiques impliqués et les situations physiopathologiques pouvant modifier ces concentrations. Le but est de déterminer les **modalités d'administration du médicament**, c'est-à-dire la **posologie (dose et rythme)**.

Rappel : Un médicament est une substance étrangère à l'organisme, un **xénobiotique**. L'organisme va donc tout faire pour l'éliminer.

Il existe 4 étapes pharmacocinétiques **concomitantes** (*donc ni ordre, ni chronologie*) : **ADME**. Elles ne sont pas forcément toutes impliquées pour un médicament donné :

- ✓ **Absorption** (*résorption*) : passage du mdt du site d'administration à la **circulation sanguine** (*veine porte*), **obligatoire** sauf pour la voie **IV**. Phase **limitante**.
- ✓ **Distribution** : passage du médicament du compartiment sanguin aux **tissus**. Non obligatoire.
- ✓ **Métabolisme** (*biotransformations*) : vise à rendre le médicament plus **hydrosoluble**, plus facilement éliminable. Non obligatoire.
- ✓ **Élimination** : Sortie de l'organisme. **Obligatoire**, peut être très longue.

Les étapes **A,D,E** nécessitent le **franchissement de barrières biologiques** (*d'un organe à l'autre, transfert membranaire*). La distribution du médicament sur les sites d'actions a une activité pharmacologique, mais la distribution du médicament sur des sites réservoirs n'a pas d'activité, le médicament s'accumule.

## 1 - Absorption

Correspond au passage du médicament du site d'administration à la circulation générale. Elle est caractérisée par la **biodisponibilité**, correspondant à une perte de la dose administrée, donc **toujours < 100%** **sauf pour la voie IV**. C'est la **phase limitante**.

Elle dépend :

- **Du pH** : très peu de médicaments sont résorbés dans l'estomac (*pH très acide*), sauf les médicaments avec un pKa très bas (ex : *Aspirine*)
- **De la surface d'échange** : l'intestin grêle possède une grande surface et un fort débit sanguin, constituant ainsi un site privilégié d'absorption.

## 1- Voies d'administration :

Voies entérales	Voies parentérales (injection)
Passage par le tractus digestif	Pas de passage par le tractus digestif
++ Mécanismes <b>passifs</b> donc dépendant du gradient de concentration.	Obligatoires pour tous médicaments : - <b>non absorbés</b> ( <i>directe éliminés</i> ) - <b>inactivés dans le tractus digestif</b> - si <b>voie orale impossible</b> ( <i>insuline, pénicilline G</i> )
Problèmes physiologiques : métabolisme intestinal in situ (EPP)	<b>Risque septique</b> , douleur, intolérance locale
Voie orale, Rectale	<b>IV, IM</b> (pb personnes alitées ++), <b>SC, IA, Sublinguale</b> (urgence), Nasale, Sous-arachnoïde, Intra-péritonéale, Pulmonaire, Conjonctivale, Utérine...

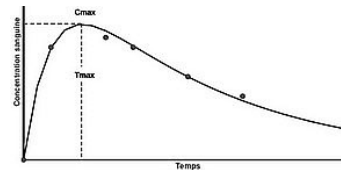
## 2- Deux notions à ne pas confondre :

A partir de l'intestin, le mdt passe dans le sang pour rejoindre le foie. L'absorption digestive est influencée par : les caractéristiques du **médicament**, les caractéristiques de la **membrane biologique** (*surface, perméabilité vasculaire*), la **galénique** du médicament, les caractéristiques du **patient**.

- ✓ **Cycle entéro-hépatique** = Boucle de **réabsorption du médicament** après captation hépatique et sécrétion par la bile. Concerne les grosses molécules, les métabolites conjugués, les transporteurs.
- ✓ **Effet de premier passage (EPP)** : Perte de médicament avant son arrivée dans la circulation générale, dès son premier contact avec l'organe responsable de la biotransformation ou des processus de sécrétion. L'EPP hépatique implique des **enzymes** (*cytochromes*), ne concerne pas tous les médicaments (doivent être *non liés*), est **déterminé génétiquement** et sensible aux facteurs environnementaux. Il permet la **transformation des prodrogues** en médicaments actifs. Il est maximal pour la **voie orale** et réduit pour la **voie sublinguale** (VCS).

## 3- Paramètres reflétant l'absorption :

Des paramètres peuvent être déterminés par **lecture graphique** :



- ✓ **Cmax** : concentration maximale, point **le plus haut** de la courbe. Pour voie IV, Cmax correspond à To
- ✓ **Tmax** : temps nécessaire pour **atteindre la Cmax**.

**Biodisponibilité (F)** : Surface sous la courbe (SSC = AUC) = **Fraction de la dose administrée** (*quantité*) qui va être absorbée + **vitesse** à laquelle cette fraction arrive dans le sang. Elle peut varier de **0** (*non absorbé*) à **100%** permettant d'obtenir le même résultat que par **voie IV**.

La biodisponibilité **absolue** compare une voie X à la **voie IV** :

- Avec les **mêmes doses** :  $F = \frac{AUC_{\text{voie X}}}{AUC_{\text{IV}}}$
- Avec des doses **différentes** : il faut multiplier la SSC d'une voie par la dose de l'autre :  $F = \frac{(AUC_{\text{voie X}} \times \text{Dose}_{\text{IV}})}{(AUC_{\text{IV}} \times \text{Dose}_{\text{voie X}})}$

La biodisponibilité **relative** compare deux voies, autre que l'IV. Plus la **biodisponibilité est basse**, moins la quantité qui passe dans le sang est importante et plus la **variabilité des concentrations est importante**.

**Bioéquivalence** (*biodisponibilité équivalente*) : **Compare** deux formes différentes du *même* médicament ou deux formes identiques. Elle est déterminée par les **3** paramètres **Cmax**, **Tmax** (*donne la vitesse*) et **SSC**. Implique forcément biodisponibilité (*reciproque fausse*). Pour qu'un générique soit valable il faut qu'il soit **bioéquivalent au princeps** → le rapport entre les paramètres du princeps et ceux du générique doivent être compris entre **0,8** et **1,25**.

## 2 - Distribution

La distribution est le processus de **transfert réversible** du PA à partir de la circulation sanguine ou du liquide interstitiel **vers l'ensemble des tissus/organes**. Elle est déterminée essentiellement par la dissolution dans les graisses et la liaison aux protéines.

Elle explique les différences dans la rapidité d'action, décrit la rémanence (*durée de présence dans l'organisme*), influence la demi-vie d'élimination et oriente le choix d'une molécule (en fonction de la localisation des cibles). **Pas homogène** dans tous les tissus !

Ce phénomène se situe à deux niveaux : **distribution sanguine/plasmatique** et **diffusion dans les tissus**. Différents paramètres seront étudiés :

- ✓ **Passage transmembranaire** : fait intervenir ses propriétés **lipophile** ou **hydrophile** ainsi que les modalités de **diffusion** (*passive ou active*).
- ✓ **Débit sanguin tissulaire** : plus un tissu est irrigué par le sang, plus il apporte de médicament.
- ✓ **Fixation du PA** : aux macromolécules sanguines/tissulaires, réversible.

### 1- Distribution sanguine :

Dans la circulation sanguine, le médicament peut exister sous deux formes :

- **Lié** aux protéines plasmatiques : albumine (*non spécifiques, stockage, Vd grand*) et  $\alpha$ -1-glycoprotéines acides (*spécifiques*). *Non obligatoire, dépend de l'affinité du médicament pour la protéine.*
- **Libre** correspondant à la forme **hydrosoluble** qui est la *seule à être distribuée*. Il existe un **équilibre dynamique** dépendant de la loi d'action des masses :
  - **Médicament libre + Protéine libre** : Liaison non saturable, **diffusible**, médicament éliminable, **biotransformable**, porte l'**effet pharmacologique**.
  - **Médicament-Protéine** : Liaison rapide, **saturable**, non diffusible, médicament **non éliminable**, libéré progressivement, sans effet pharmacologique, plus ou moins spécifique et **réversible** (sinon, M libéré après dégradation protéique).

La **forme liée** peut se dissocier dès que la forme libre a gagné les tissus ou a été éliminée

Paramètres quantitatifs caractérisant la liaison :

- **Pourcentage de liaison aux protéines** (plasmatiques et tissulaires) : **insuffisante** pour caractériser la liaison, à **compléter par l'affinité**. Ce pourcentage se calcule de deux façons :
  - **Fraction liée** :  $f = \frac{[\text{médicament fixé}]}{[\text{médicament total}]}$
  - **Fraction utile (libre)** :  $f_u = 1 - f$

- Fort pourcentage + Affinité faible → Dissociation possible.  
- Faible pourcentage + Affinité forte → Pas de dissociation donc pas de distribution.

- **Niveau d'affinité** : constante **K** avec  $K_a$  ( $K_{on}$ ) constante d'association et  $K_d$  ( $K_{off}$ , *irréversible si = 0*) constante de dissociation. **Plus K est élevé plus la liaison est stable**. Si  $K_d > K_a$ , la fixation est précaire, le médicament est relargué plus facilement par la protéine.
- **Rapport des concentrations tissus/sang** : du principe actif = **coefficient de pénétration**
- **Volume apparent de distribution** ( $V_d$ ) : donne juste une orientation, en **relation directe** avec la **demi-vie d'élimination**.

S'il existe un **fort pourcentage de liaison + forte affinité** sur le *même* site d'action (rare) alors il peut exister des **interactions médicamenteuses** par **compétition** et **déplacement** (si  $K_{sub\ déplaçante} > K_{sub\ déplacée}$ ) avec risque de surdosage (ex IM : AINS et antidiabétiques oraux).

Cette liaison médicament-protéine **retarde la diffusion tissulaire** et **augmente la rémanence** (*forme liée pas éliminable*). C'est une **forme de stockage** pouvant entraîner surdosage et EI en cas de relargage massif.

### 2- Distribution tissulaire :

Les **facteurs influençant la diffusion de la forme libre** sont : l'**affinité** respective tissus-protéines plasmatiques, les **caractéristiques** du principe actif (*poids moléculaire, ionisation, coefficient de partage*), l'**irrigation** des organes, la structure des **barrières** tissulaire (peu sélectifs : *placenta et lait maternel* ≠ tissus protégés : *SNC, testicules, œil, prostate*).

En cas de liaison aux protéines tissulaires, la distribution est :

- ✓ **Non restrictive** (*propanolol*) si  $K_{cible\ tissulaire} > K_{protéines\ plasmatiques}$
- ✓ **Restrictive** (*acide valproïque*) si  $K_{cible\ tissulaire} < K_{protéines\ plasmatiques}$

**Volume apparent de distribution** ( $V_d$ ) : en L ou L/Kg, **volume hypothétique** dans lequel **devrait être dissous le mdt pour être partout à la même concentration que dans le plasma**. Il définit la distribution dans les tissus et permet de déterminer la **dose**. Modifié par l'obésité ou l'hydratation.

Le Vd renseigne uniquement sur la **quantité de mdt hors du sang**, et n'indique pas s'il est réparti de manière homogène dans les tissus, ni les lieux de distribution préférentiels → **dosage in situ** nécessaire. Le Vd dépend de :

- **Concentration du principe actif** : dans le **compartiment central**, estimée dans le cas d'une administration **non IV** où il faudra tenir compte de la **biodisponibilité F** (Vd exacte calculé par rapport à la voie IV donc F inutile)
- **Quantité de principe actif dans l'organisme** :  $Q = \text{dose}$ .

- Par détermination graphique d'un système **mono**-compartimental :  $Vd = \text{Dose}/Co$   
 - Par résolution d'équation :  $Vd = CL/ke$  ( $ke$  pente d'élimination et  $CL$  clairance).

Si le **Vd est immense**, le médicament est allé dans un **endroit précis**. Le Vd n'est donc pas le volume de mdt qui se distribue mais un **volume relatif**.

Le **volume de distribution réel** ( $V_{app}$ ) a des correspondances **physiologiques** par la répartition de l'eau → **Vd de 15 L** : le mdt reste dans le compartiment vasculaire (*histamine*) / **Vd de 50 L** : le mdt est allé dans les tissus (*thiopentane*).

Le Vd est un facteur de proportionnalité : la **quantité de médicament** présente dans l'organisme au temps  $t$  ( $At$ ) et la **concentration**  $C(t)$  →  $Vd = At/Ct$ .

### 3 - Métabolisme

Le métabolisme est l'ensemble des **biotransformations** que va subir le médicament dans l'organisme. Le PA est transformé en **métabolite(s) plus hydrosoluble(s) et éliminable(s)** dans les urines → **concourt à l'élimination**. Le métabolisme, réalisé principalement par le **foie** (90%) mais aussi par le rein/poumon/TD, ne concerne *pas tous les médicaments* et implique des **réactions enzymatiques**. Il existe deux types de réactions :

- ✓ **Fonctionnalisation** (phase I) : **Modification de la structure chimique** de la molécule par création ou modification d'un groupe fonctionnel → **oxydation, réduction** (*hydrolyse*). Rôle essentiel des enzymes cytochromes (*hémoprotéines*, métabolisent des molécules

endogènes (*cholestérol, vitamines, hormones stéroïdiennes, acides biliaires*) et exogènes (*médicaments*)) **CYP450** dont il existe plusieurs iso-enzymes, comme les **CYP3A4** qui métabolisent **50%** des médicaments (*inhibées par l'hème, 2D6 inhibée par la quinidine, métabolise la codéine en morphine*). Abouti à des **métabolite actifs** ou **toxiques**.

- ✓ **Conjugaison** (phase II) : **Liaison du principe actif** à une molécule endogène (**pas de modification structural**). Plusieurs types d'enzymes sont impliqués dont les **UDP-glucuronyl-transférases**. Molécules de **détoxication**, les molécules glucuronidées ne sont plus toxiques et facilement éliminables. Rend un produit **non toxique** et **inactif**.

Les molécules les plus métabolisées sont **apolaires et liposolubles**.

Ces deux réactions peuvent être **indépendantes ou couplées**. Si elles sont couplées, la phase de **fonctionnalisation** est la première. Le passage par les deux phases aboutit à la production d'un **dérivé conjugué hautement soluble** qui rend l'élimination rénale possible → on obtient toujours un métabolite plus hydrosoluble que la molécule mère.

Les métabolites produits (*profil PK propre*) peuvent être nombreux, inactifs, plus actifs ... Ces transformations modifient l'activité du médicament, facilite son élimination et peut neutraliser des substances toxiques. Mais elles peuvent aussi produire des substances toxiques et modifier le principe actif.

Induction enzymatique	Inhibition enzymatique
Interaction avec un médicament B qui <b>augmente</b> la <b>quantité d'enzyme</b> disponible pour le métabolisme du médicament A :	Interaction avec un médicament B qui <b>entre en compétition ou inactive</b> l' <b>isoenzyme</b> responsable de la biotransformation du médicament A :
- <u>Médicament A</u> : <b>davantage consommé</b> pour produire un métabolite. La concentration en médicament diminue et celle du métabolite augmente.	- <u>Médicament A</u> : <b>moins consommé</b> et forme moins de métabolite.
- <u>Risque</u> : <b>accélération de l'élimination</b> du médicament induisant une <b>perte d'efficacité</b> .	- <u>Risque</u> : <b>diminution de l'élimination</b> du médicament → augmentation des concentrations plasmatiques + <b>survenue d'effets indésirables</b> ( <i>surdosage</i> ).
- <u>Induction enzymatique</u> : provoquée pour permettre la biotransformation de <b>promédicament en forme active</b> .	- <u>Inhibition du métabolisme</u> : possible par le <b>Ritonavir</b> → améliore l'effet pharmacocinétique d'autres médicaments dans le traitement du SIDA.



Les conséquences dépendent des **caractéristiques du médicament de départ** et du **métabolite**. Chaque isoenzyme responsable de biotransformation peut être soumis à des inducteurs ou inhibiteurs spécifiques. Ces enzymes sont soumises à un **polymorphisme génétique** (*sensibilité à la codéine comme anti-douleur*).

**Pharmacogénétique** : Source de **variation de la réponse** aux médicaments liée à des modifications de **séquence de l'ADN**, s'intéresse à tous les gènes cibles impliqués dans la réponse aux médicaments.

Certains sujets sont **déficients en une enzyme** spécifique du métabolisme des médicaments. Les sujets peuvent être **métaboliseurs** :

- ✓ **Lents** : **homozygotes** pour les **variants alléliques fonctionnels**, les deux chromosomes sont touchés, faible pouvoir de métabolisation, nécessité de **diminuer la posologie**.
- ✓ **Intermédiaires** : **hétérozygotes**, 1 seul chromosome muté, baisse de posologie un peu moindre.
- ✓ **Rapides** : **homozygotes** pour l'**allèle sauvage** ou exempts du variant allélique déficitaire (*pas de mutation*), majoritaire (*référence*).
- ✓ **Ultra-rapides** : sujets présentant **plusieurs copies du même gène** de métabolisme  $\gamma$  % d'enzymes normales trop important. Gène CYP2D6, nécessite des **posologies supérieures** car élimination plus rapide (*pas de perte d'efficacité du médicament, mais risque de toxicité accru*)

La pharmacogénétique agit aussi bien sur la **pharmacocinétique** (*modification des concentrations*) qu'au niveau des **récepteurs**. Pour moduler la posologie on peut faire un phénotypage (*mesure de l'activité enzymatique in-vitro*) ou un génotypage.

## 4 - Elimination

L'élimination correspond à la **sortie du médicament de l'organisme**. Le médicament ou ses métabolites peuvent être éliminés par le **rein** ++ (*voie urinaire*) ou le **foie** (*excrétion biliaire*), **principaux organes d'élimination**.

Toute défaillance d'un ou plusieurs émonctoires conduira à une **accumulation** du médicament, et donc à un risque potentiel de **toxicité**. Il sera alors indispensable d'adapter la posologie.

### 1- Paramètres reflétant l'élimination :

#### Demi-vie ( $T_{1/2}$ )

**Intervalle de temps** au cours duquel la **quantité de médicament Co est diminuée de moitié**. Paramètre **composite** dépendant du **Vd** (*plus le médicament est distribué plus il faut de temps pour l'éliminer*) et de la **clairance** (*plus les capacités dépuratoire sont grandes, moins il faudra de temps pour l'éliminer*).

En administration répétitive, on arrive à l'équilibre où la vitesse d'apport = la vitesse de sortie. On considère que l'**état d'équilibre**, proportionnel à la vitesse de perfusion, est atteint au bout de **5 demi-vies**. L'**élimination quasi totale** du médicament (*sans ré-administration*) survient au bout de **7 demi-vies** (99% de la dose éliminée).

La demi-vie donne une indication sur le **rythme d'administration** du médicament. Une modification de la demi-vie aura des conséquences directes sur le délai d'obtention de l'état d'équilibre ... Une demi-vie trop courte pourra former des résistances au mdt.

#### Clairance (CL)

Correspond à la **capacité de l'organisme à épurer** le médicament après avoir atteint la circulation générale. Exprimée en volume par unité de temps = **Débit**

**CLtot (systémique) = CL hépatique + CL rénale + CL autres.**

La **clairance plasmatique totale** représente le **volume de plasma totalement épuré** d'une substance par **unité de temps**, en général par heure. Plus la clairance est élevée, plus la capacité d'élimination est importante.

Elle **n'indique pas les sites d'élimination**. La **clairance rénale** peut être calculée en mesurant la quantité de médicament éliminé dans les urines. La **clairance hépatique** sera approximée par **CL hépatique = CL métabolisme + CL excrétion biliaire**.

La clairance donne une indication sur la **dose à administrer**

**E = (Centrée (art hépatique) – Csortie (veine hépatique)) / Centrée**

Q débit sanguin, et E coefficient d'extraction : si E = 1,  $Cl_{max} = Q \rightarrow$  l'organisme a extrait tout le mdt.

- Délai d'arrivée à l'équilibre : indépendant de la dose et du rythme, ne **dépend** que de la **demi-vie**.
- Concentration à l'équilibre : **proportionnelle** à la **dose**, à la **vitesse de perfusion**, à la **demi-vie** et au **Vd**. Inversement proportionnelle au rythme d'administration (*n'existe pas en perfusion continue*).

## 2- Elimination hépatique :

Circuit du médicament ou du métabolite : sang → foie → vésicule biliaire → tube digestif → fécès, avec un **cycle entéro-hépatique** du TD **vers le sang**.

L'élimination hépatique concerne les **grosses molécules**, les **métabolites conjugués**, et fait intervenir des transporteurs membranaires. La clairance hépatique dépend du débit sanguin, de l'activité enzymatique (*CL intrinsèque*), de la fraction libre (*fu*) du médicament. Selon le coefficient d'extraction :

- ✓ **E > 0,7** : La capacité d'épuration du foie est **forte** et ne dépend que du **débit sanguin hépatique** *Q* (*quantité de mdt = facteur limitant*).
- ✓ **E < 0,3** : La capacité d'épuration du foie est **faible** et dépend de la **fraction libre** (*facteur limitant*) et de la **CL métabolique/intrinsèque**. Plus il y a de médicament libre, plus le foie pourra facilement l'éliminer.

Pathologies : Avec une modification de la *protidémie* et un E faible, on aura une modification de la clairance hépatique. Pour une modification des *débts sanguins* et un E fort, on aura aussi une modification de la clairance.

$$\begin{aligned} \text{CL hépatique} &= Q_{\text{hépatique}} * E \\ &= Q_{\text{hépatique}} * f_u * \text{CL}_{\text{intrinsèque}} / (Q_{\text{hépatique}} + f_u * \text{CL}_{\text{intrinsèque}}) \end{aligned}$$

## 3- Elimination rénale :

$$\begin{aligned} \text{CL rénale} &= \text{CL filtration glomérulaire} + \text{CL sécrétion} - \text{CL réabsorption.} \\ &= f_u * Q_{\text{Filtration glomérulaire}} \end{aligned}$$

→ Globalement proportionnelle à la filtration glomérulaire

2 moyens d'entrée dans l'urine	
Filtration glomérulaire	Sécrétion tubulaire
Molécules <b>libres, non ioni-sées</b> , de <b>PM &lt; 65 000 Da</b> .	Molécules <b>non filtrées</b> ou <b>réabsorbées</b> .
Diffusion <b>passive</b> qui est <b>obligatoire</b> pour tous les mdt ayant la taille adéquate.	Transport <b>actif</b> qui est <b>non obligatoire</b> , sécrété par des transporteurs.
Endothélium fenêtré, du sang au glomérule.	Du sang au <b>tubule proximal</b> (à partir du <i>pole apical</i> ).
- Pour une molécule que filtrée par le glomérule, <b>CL = 100 mL/min</b> ( <i>plus de sécrétion tubulaire ou autre voie, moins de réabsorption ou insuffisance</i> )	- Saturation/compétition, et risques d' <b>interactions médicamenteuses</b> .
- Peut être mesurée par la clairance à la <b>créatinine</b> .	- Permet d' <b>éliminer encore plus</b> de mdt.
	- Intoxication : modifier le degré d'ionisation.

Si la clairance est mauvaise, le médicament est séquestré dans l'organisme. Une **adaptation posologique** est nécessaire pour **CL créatinine < 60 mL/min** (*insuffisance rénale*). La diminution de l'élimination est généralement proportionnelle à la diminution de la créatinine.

Pour accélérer l'élimination urinaire des acides (*phénobarbital*), il faut **alcaliniser** l'urine (*pH > pKa* → *forme ionisée majoritaire dans l'urine*) pour bloquer la réabsorption des molécules non ionisées. Pour accélérer l'élimination des bases (*amphétamine*), il faut donc **acidifier** l'urine (*pH < pKa*).

La surface sous courbe de la clairance peut être calculée informatiquement ou manuellement avec la méthode des trapèzes. Il y a une relation directe entre la constante d'élimination *Ke*, la clairance et le volume de distribution  
→ **CL = Ke x Vd**.

!/ Plus le **Vd est important**, plus la **clairance est faible** car le médicament est plus distribué et sera moins facilement éliminé de l'organisme.  
Même si **CL = Ke x Vd** !

!/ L'élimination ne **concerne pas** les **médicaments qui reproduisent strictement l'effet d'une molécule endogène** (*insuline*). Ils ne sont pas reconnus comme étranger, ni dangereux.