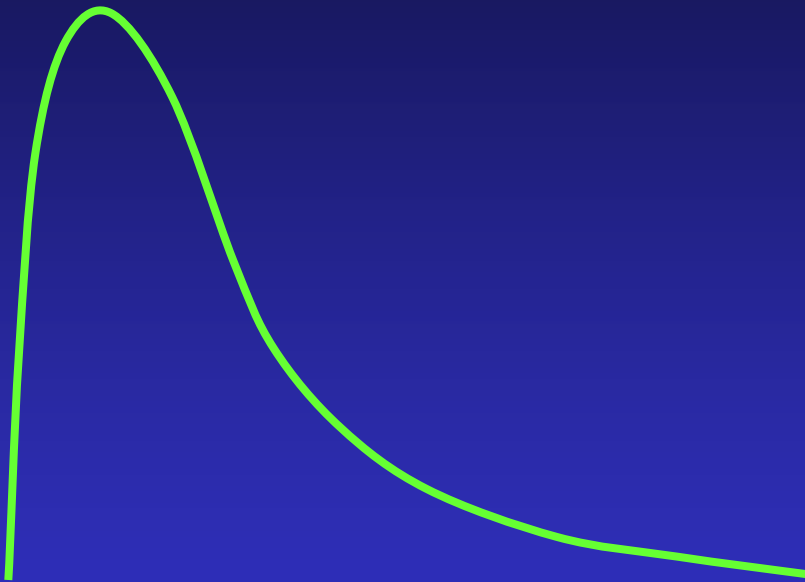


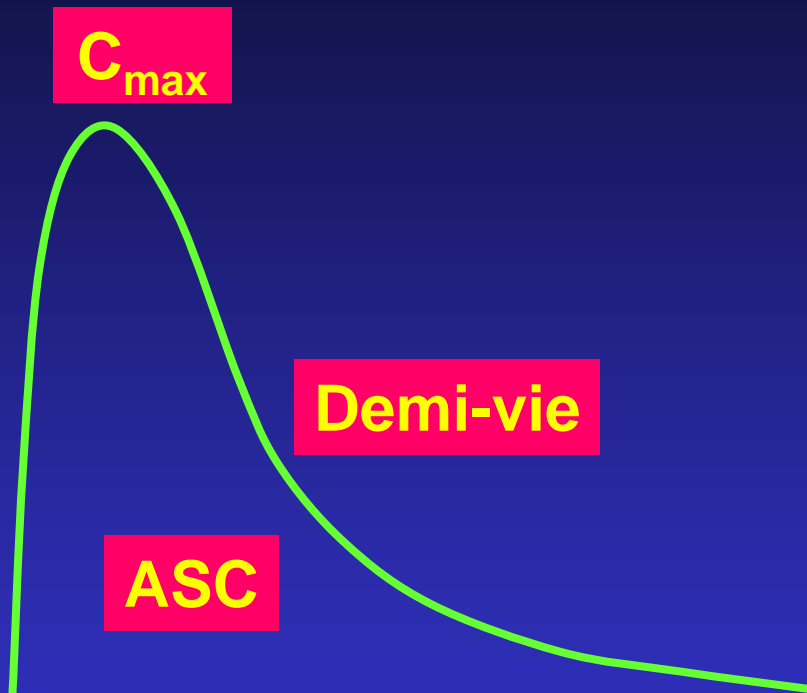
# Concepts généraux de pharmacocinétique (PK)



- $C_{max}$ ,
- clairance,
- $V_d$ ,
- Demi-vie,
- ASC,
- biodisponibilité,
- Liaison aux protéines

Qu'est-ce donc que ce jargon ?  
A quoi cela sert-il ?

# Concepts généraux de pharmacocinétique (PK)



- $C_{max}$ ,
- clairance,
- $V_d$ ,
- Demi-vie,
- SSC,
- biodisponibilité,
- Liaison aux protéines

ensemble ... à l'assaut !!!

# En quoi consiste la pharmacocinétique ?

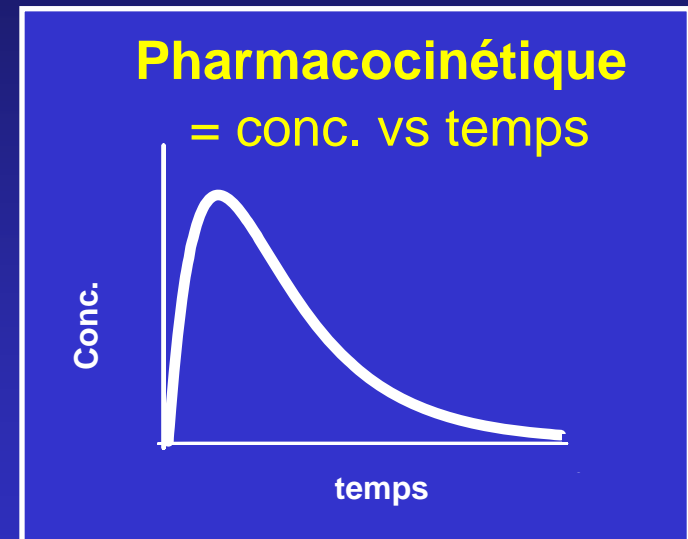
- " ce que le corps fait au médicament "
- Devenir du médicament dans l'organisme, en termes de :
  - Absorption
  - Distribution
  - Métabolisme
  - Excrétion
- Variations temporelles des concentrations en médicament et en métabolites

# En quoi consiste la pharmacocinétique ?

- " ce que le corps fait au médicament "

- Devenir du médicament dans l'organisme, en termes de

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Excrétion



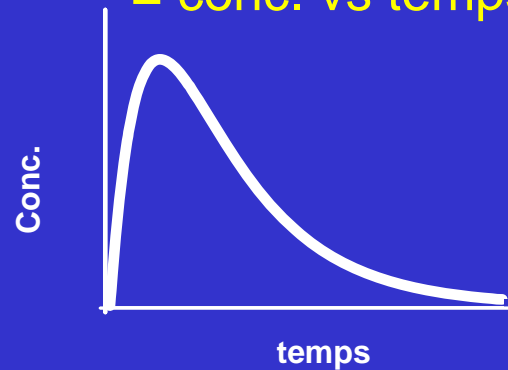
- Variations temporelles des concentrations en médicament et en métabolites

# A quoi sert la pharmacocinétique ?

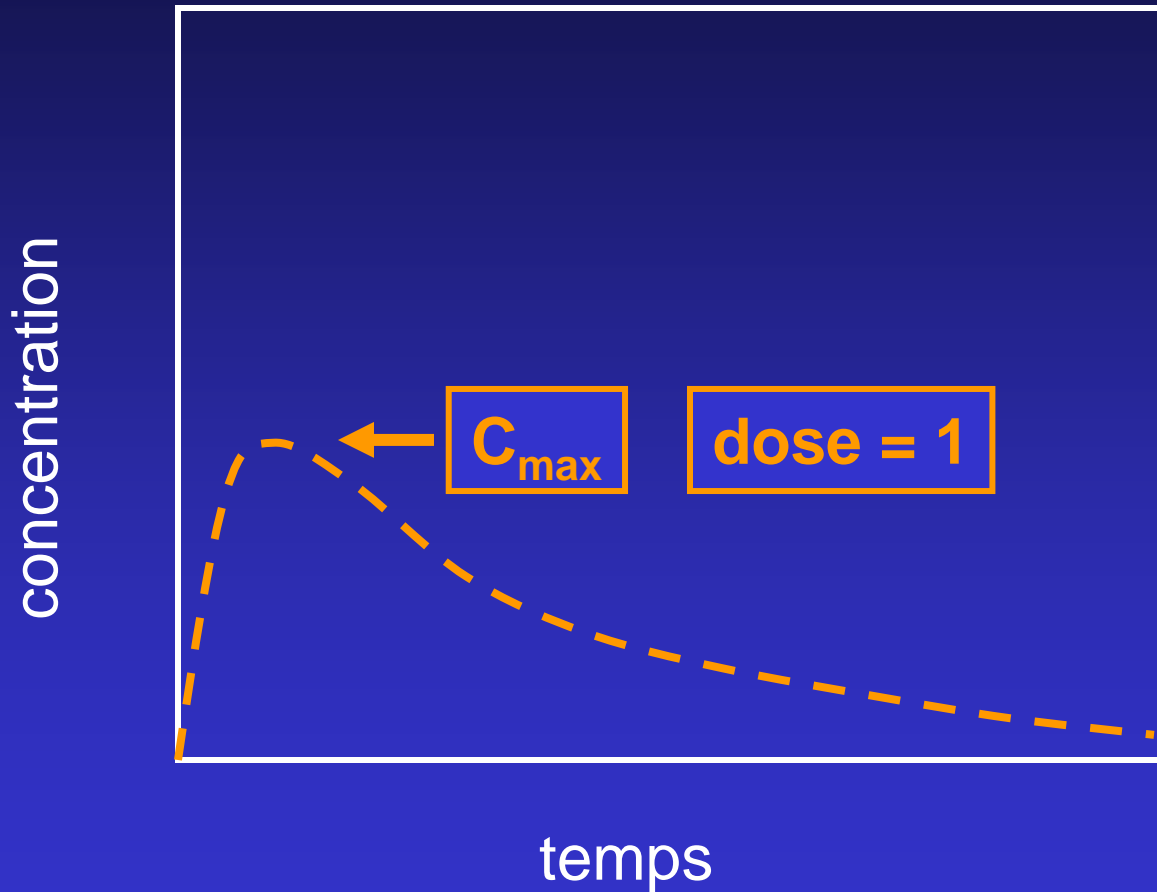
PK est un moyen de voir si le médicament peut être utilisable ...

- atteint-il sa **cible** en **concentration** suffisante ?
- pour un **temps assez long** ?
- atteint-il des cibles **non souhaitables** ?

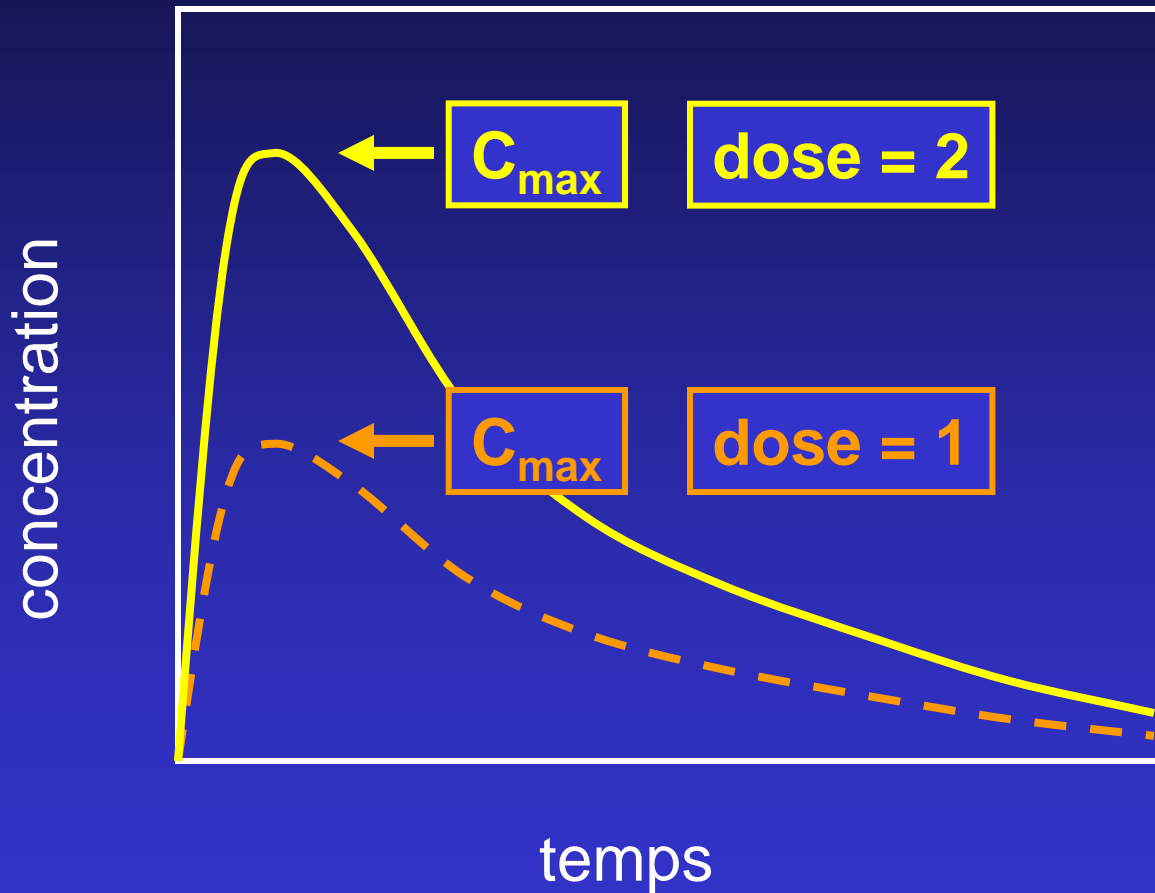
Pharmacocinétique  
= conc. vs temps



Le  $C_{max}$  est la concentration la plus élevée atteinte dans le plasma après administration du médicament ...



Le  $C_{\max}$  ... est proportionnel à la dose ...





## Quelle est la signification du $C_{\max}$ ?

- un médicament avec un  $C_{\max}$  (trop) faible peut être inefficace si son activité est concentration-dépendante
- Un médicament avec un  $C_{\max}$  (trop) élevé peut devenir toxique si sa toxicité est liée au  $C_{\max}$  (ce qui n'est PAS toujours le cas.... !)
- Il faut donc ajuster la dose pour atteindre le  $C_{\max}$  adéquat!



# Clairance (Cl)



$$\rightarrow C_o < C_i$$

la vitesse à laquelle le médicament est éliminé est proportionnelle

- au flux sanguin dans l'organe d'élimination (Q)
- à la capacité d'extraction de cet organe (E)



**la clairance est donc  $Q \times E$  (= L/h or ml/min)**



## Quelle est la signification de la clairance ?

- Un médicament à clairance rapide ne reste pas longtemps dans l'organisme... et peut donc nécessiter des administrations répétées...
- Mais un médicament peut montrer une clairance lente à cause de sa liaison aux protéines, qui empêche son élimination (voir plus loin ...)
- Si la clairance diminue pendant le traitement (ou est anormale dès le début du traitement), le patient sera “surdosé” !!

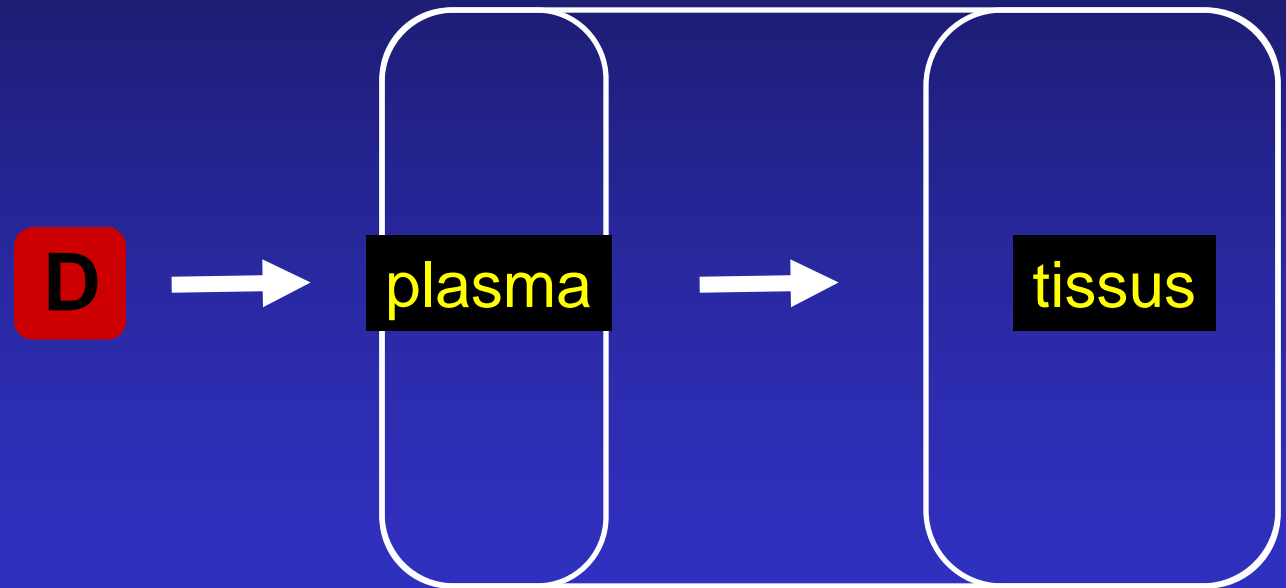
# Volume de distribution ( $V_d$ )

- Quantifie l'accès du médicament aux différents compartiments de l'organisme
- Relie la concentration sérique (C) à la quantité de médicament introduite dans l'organisme (= Dose)

$$V_d = \text{Dose} / \text{Concentration sérique}$$

# Qu'est-ce que le $V_d$ ?

Considérons le corps comme un grand "récipient"  
à multiples compartiments  
dans lequel on déverse un médicament (D) ...



# Qu'est-ce que le $V_d$ ?

Si le médicament diffuse dans l'organisme ...

$$V_d = 1 \text{ L/kg}$$

$$C_{\max} = \text{dose} / \text{poids}$$

D

D

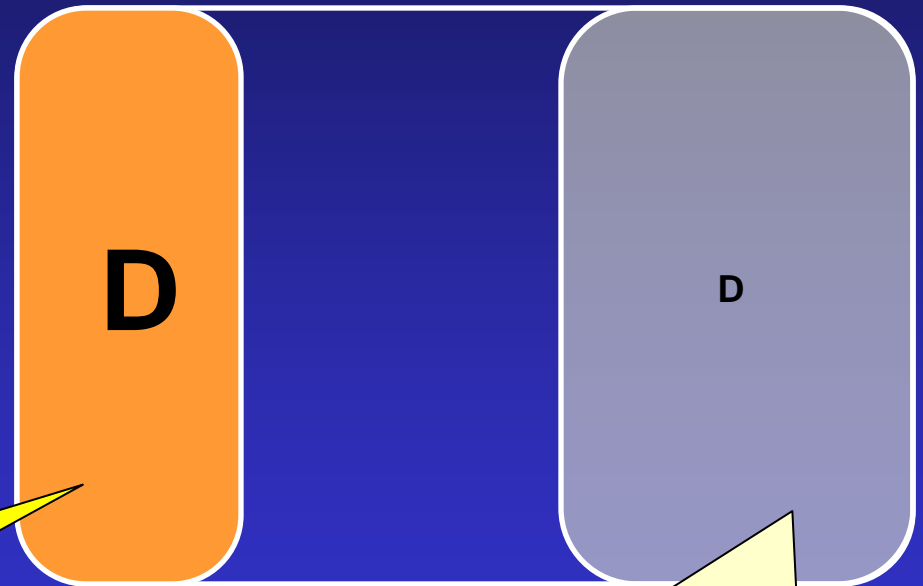
D

concentration sérique = concentration tissulaire

# Qu'est-ce que le $V_d$ ?

Si le médicament n'atteint que le plasma et les liquides extracellulaires ...

$V_d < 1 \text{ L/kg}$   
 $C_{\max} > \text{dose} / \text{poids}$



Concentration  
sérique élevée

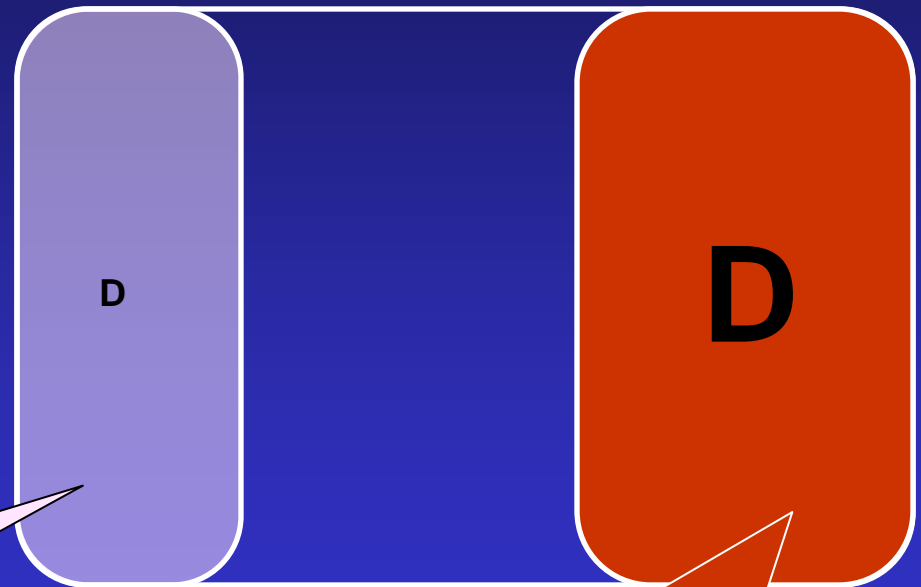
Concentration tissulaire  
faible ou nulle

# Qu'est-ce que le $V_d$ ?

Si le médicament s'accumule dans les tissus...

$V_d > 1 \text{ L/kg}$   
 $C_{\max} < \text{dose} / \text{poids}$

Concentration  
sérique faible



Concentration  
tissulaire élevée

# Quelques valeurs de $V_d$ typiques pour les antibiotiques

	L/kg
• dicloxacilline (sérum uniquement)	0.1
• gentamicine (serum +liquides extracell.)	0.25
• ciprofloxacine (fluides extracell. + accumul.tissulaire modérée)	1.8
• azithromycine (accumulation tissulaire marquée)	31





# Quelle est la signification clinique du $V_d$ ?

- Un médicament à faible  $V_d$  aura une concentration sérique initiale élevée mais n'atteindra pas les tissus...
- Un médicament à  $V_d$  élevé aura des taux sériques initiaux faibles ...
  - Si le  $V_d$  élevé est lié à des facteurs propres au patient (par ex, patient brûlé), il faut augmenter la dose de médicament
  - Si le  $V_d$  élevé est une propriété du médicament, les taux sériques peuvent devenir infra-thérapeutiques

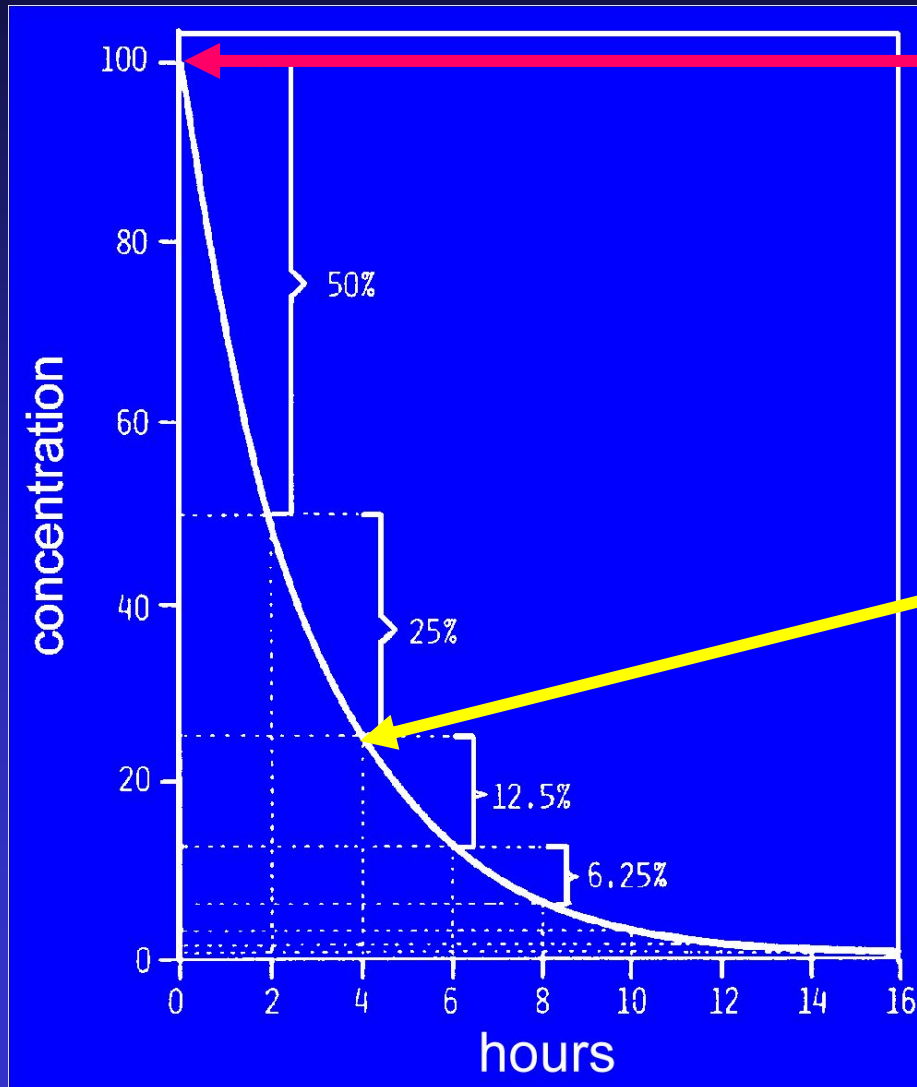
# Demi-vie ( $t_{1/2}$ )

- La demi-vie est le temps nécessaire pour que la concentration du médicament diminue de moitié
- C'est un paramètre facile à mesurer (il suffit de quelques échantillons sanguins...)

MAIS ...

- C'est un paramètre pharmacocinétique **secondaire** car il dépend de la clairance ET du volume de distribution

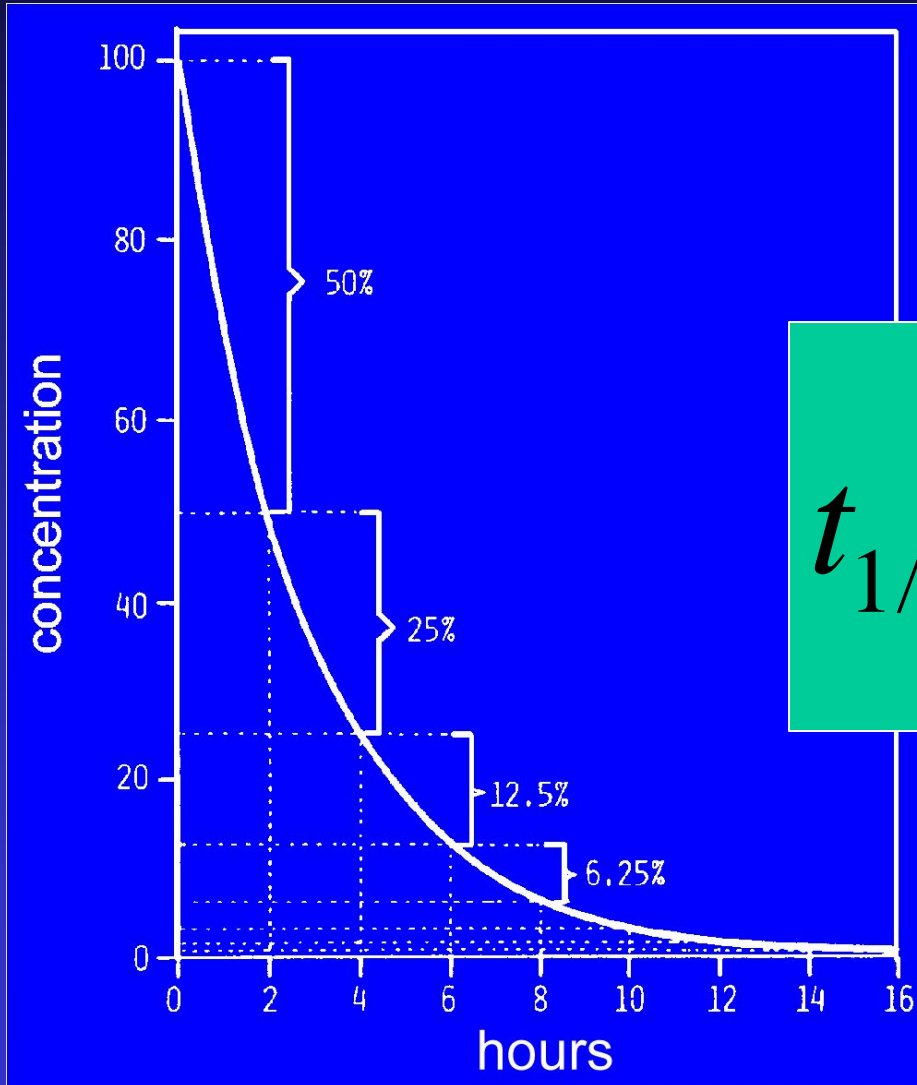
# Pourquoi $t_{1/2}$ est-elle un paramètre secondaire ?



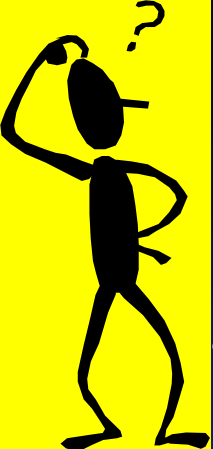
Vous partez d'ici ...  
C'est le  $C_{max}$ ,  
càd Dose /  $V_d$

Et vous suivez une  
courbe définie par la  
vitesse d'élimination du  
produit,  
càd sa clairance totale

# Pourquoi $t_{1/2}$ est-elle un paramètre secondaire ?



$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot Vd}{CL}$$

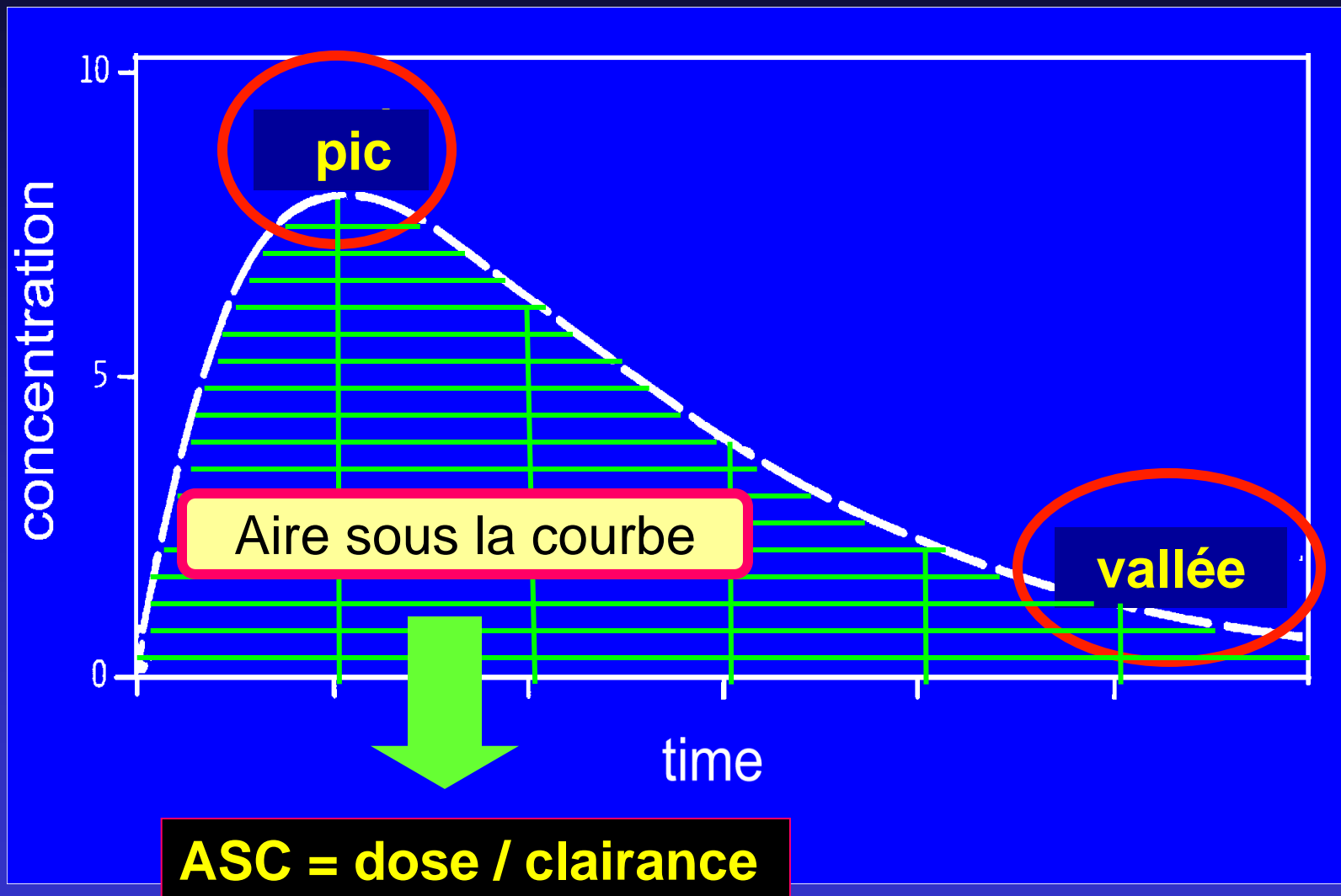


# Pourquoi $t_{1/2}$ est un paramètre utile au clinicien?

- information directe sur la vitesse à laquelle la concentration diminue dans le temps ... et atteint un seuil défini ... Si vous connaissez le  $C_{\max}$  (càd votre point de départ)
- Comparaison directe de médicaments ... s'ils ont un  $V_d$  similaire ...

Vous pouvez comparer entre elles les demi-vies des  $\beta$ -lactames, ...  
MAIS vous ne pouvez PAS comparer les  $\beta$ -lactames (faible  $V_d$ ) à l'azithromycine ( $V_d$  élevé), par exemple.

# Surface sous la courbe (ASC ou AUC\*)



\* Area Under the Curve

# Surface sous la courbe (ASC)

- combine
  - Un paramètre directement lié à la décision médicale: **la dose du médicament !**
  - Un paramètre lié au médicament ET au patient: la **clairance ...**
- Sa valeur est indépendante du schéma d'administration ...
- Ce paramètre est utile pour évaluer l'exposition totale au médicament

# 24h-ASC / CMI de fluoroquinolones (p.o.)

médicament (mg/24h)	Dose (mg/L x h)	24h-SSC
------------------------	--------------------	---------

norfloxacin	800	14 <sup>*, #</sup>
ciprofloxacin	500	12 <sup>*</sup>
ofloxacin	400	31 to 66 <sup>*, +</sup>
levofloxacin	500	47 <sup>*</sup>
moxifloxacin	400	48 <sup>*</sup>

Peu si CMI ↑

Bien mieux !!

\* notice américaine (adulte 60 kg) de NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, et AVELOX®

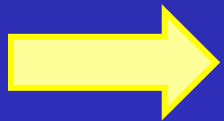
# données de la littérature

+ première dose à l'équilibre



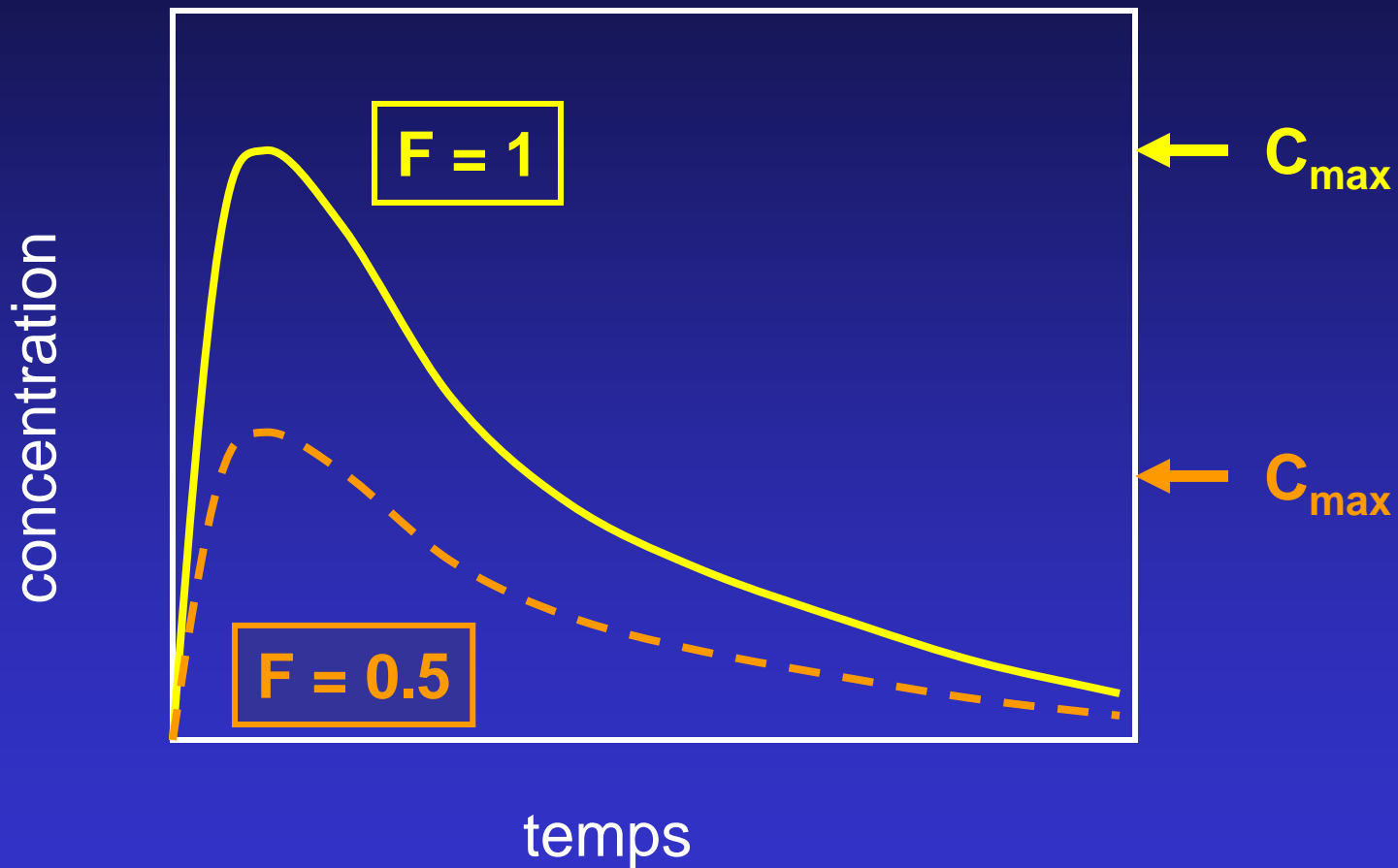
# Biodisponibilité

- quantifie l'**ABSORPTION** depuis le site d'administration jusqu'au **sang**
- est mesurée en comparant la voie orale (ou autre) à la voie intra-veineuse



Une biodisponibilité faible réduit à la fois le  $C_{\max}$  et l'ASC ... et conduit donc à une diminution de l'efficacité !!!

# Une faible biodisponibilité ( $F$ ) réduit à la fois le $C_{\max}$ et l'ASC



# Fluoroquinolones : biodisponibilité (p.o.) et $C_{max}$

médicament	Dose (mg/24h)	Biodisp. (%)	$C_{max}$ (mg/L)
norfloxacin	800	~ 35	2.4 *
ciprofloxacin	500	~ 70	2.4 *
ofloxacin	400	~ 95	3-4.5 *, +
levofloxacin	500	~ 99	5-6 *, +
moxifloxacin	400	~ 90	4.5 *

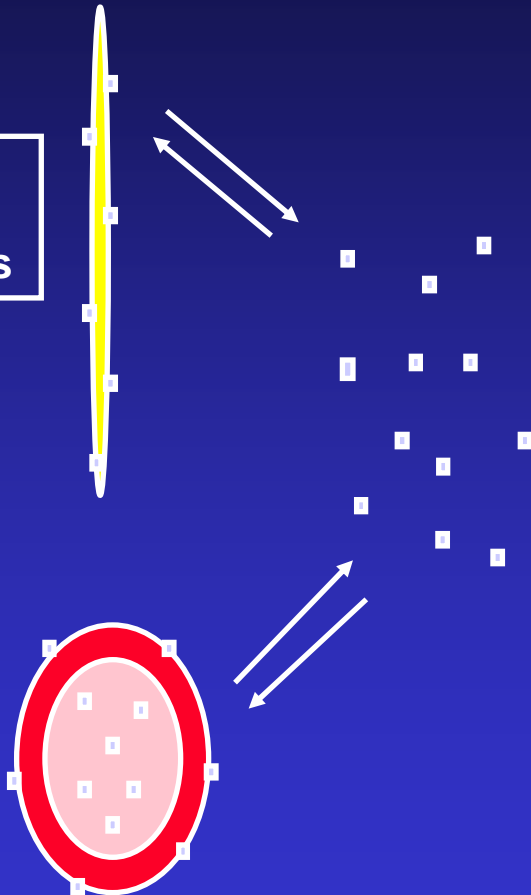
\* notice américaine (adulte 60 kg) de NOROXIN®, CIPRO®, FLOXIN®, LEVAQUIN®, et AVELOX®

+ première dose à l'équilibre

# Liaison aux protéines: c'est (quasi toujours) la forme du libre du médicament qui agit ...

## vaisseau

Liaison aux protéines plasmatiques



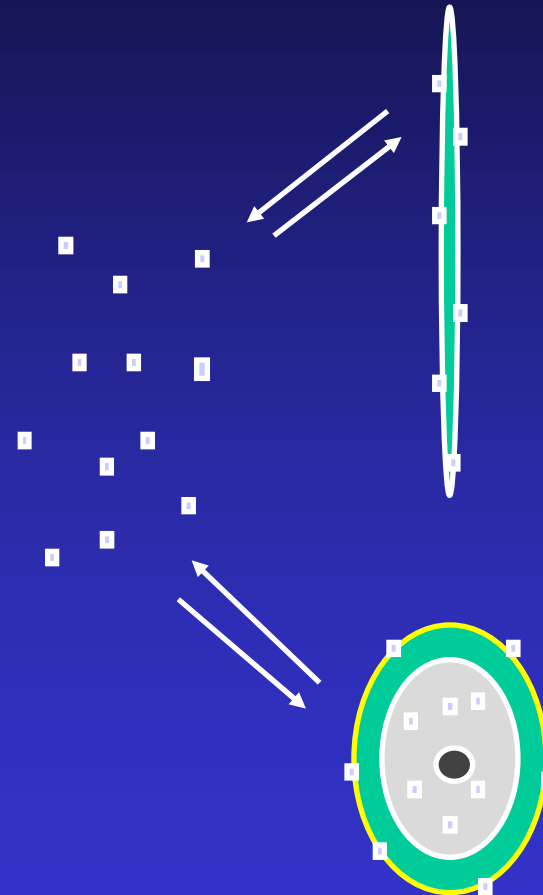
Liaison aux cellules sanguines,

Diffusion dans les cellules sanguines,

Liaison au matériel biologique intracellulaire

## espace extravasculaire

Liaison au matériel biologique extracellulaire



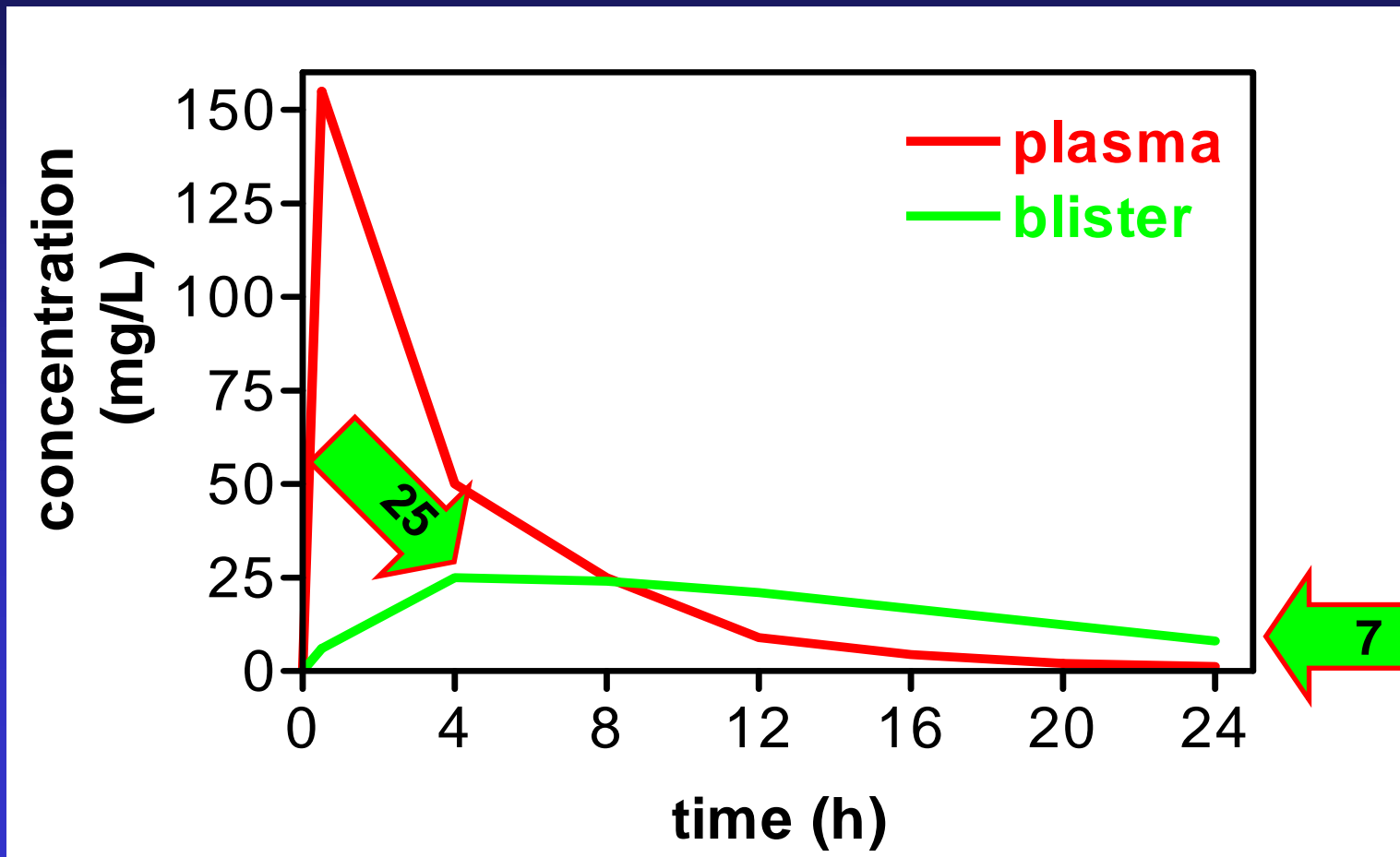
Liaison aux cellules des tissus,

Diffusion dans les cellules des tissus,

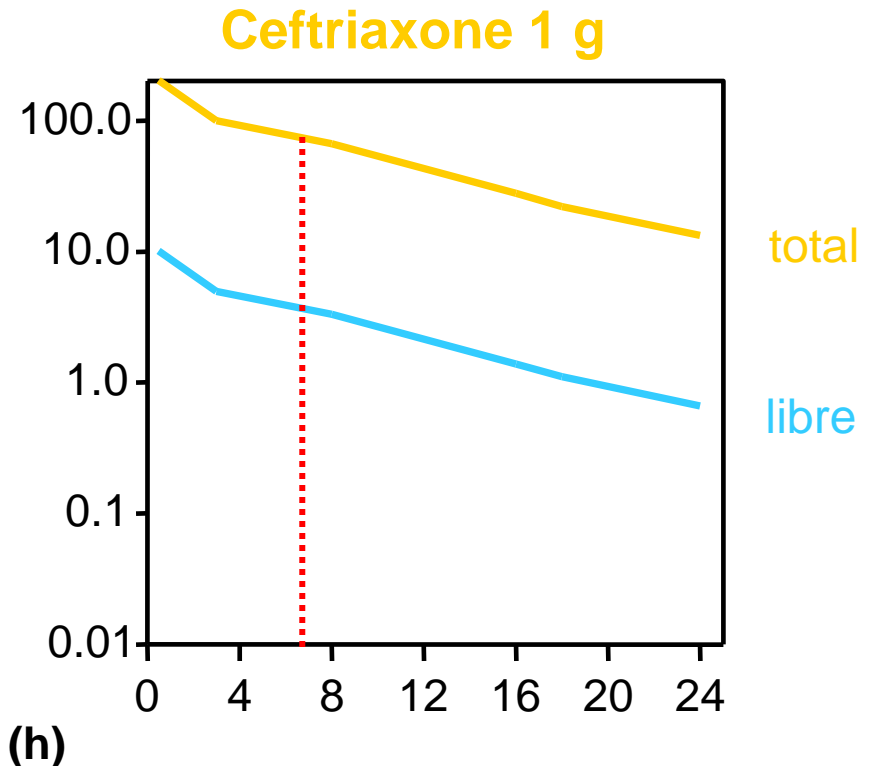
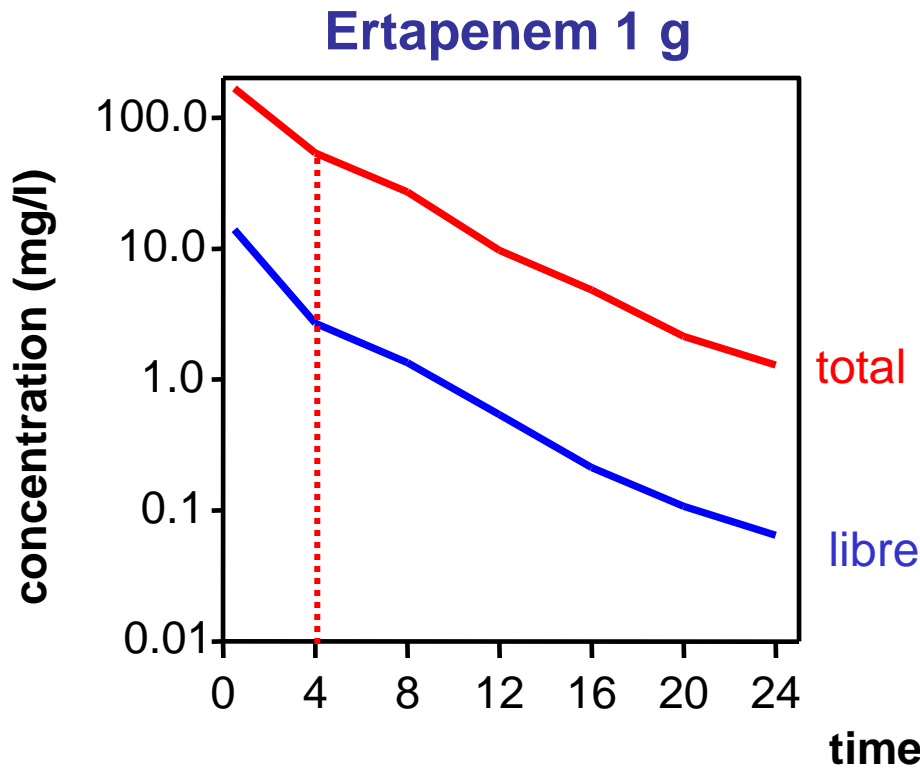
Liaison au matériel biologique intracellulaire

# La liaison aux protéines empêche et ralentit la diffusion tissulaire...

Concentration TOTALE de l'ertapenem  
(une  $\beta$ -lactame fortement liée aux protéines plasmatiques)  
dans le plasma et le liquide d'exsudat après 3 jours de traitement



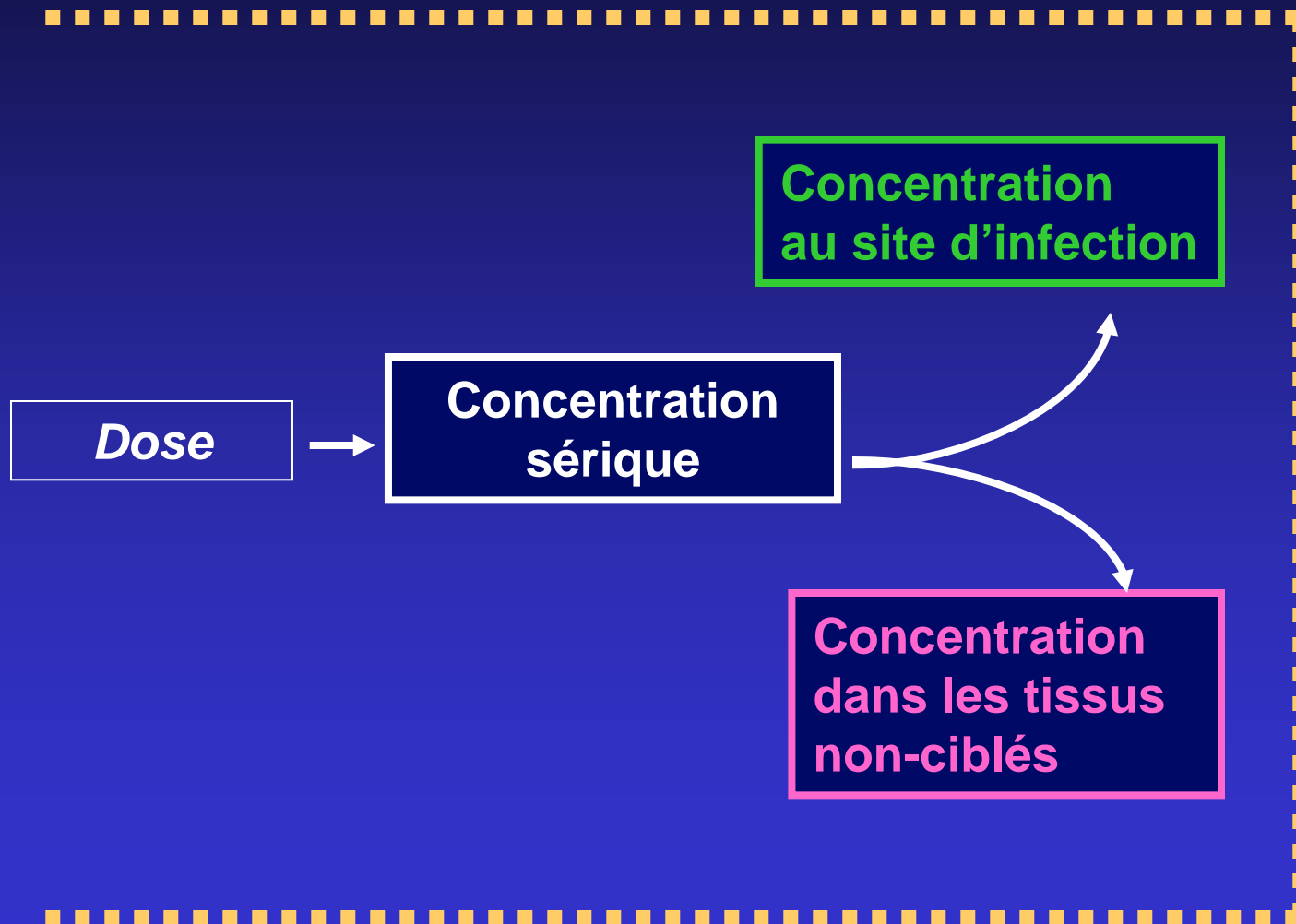
# Mais la liaison aux protéines prolonge la demi-vie



ceftriaxone data: Paradis *et al*, AAC 1992, 36: 2085-2092  
Perry & Schentag, Clin Pharmacokinet. 2001, 40: 685-694

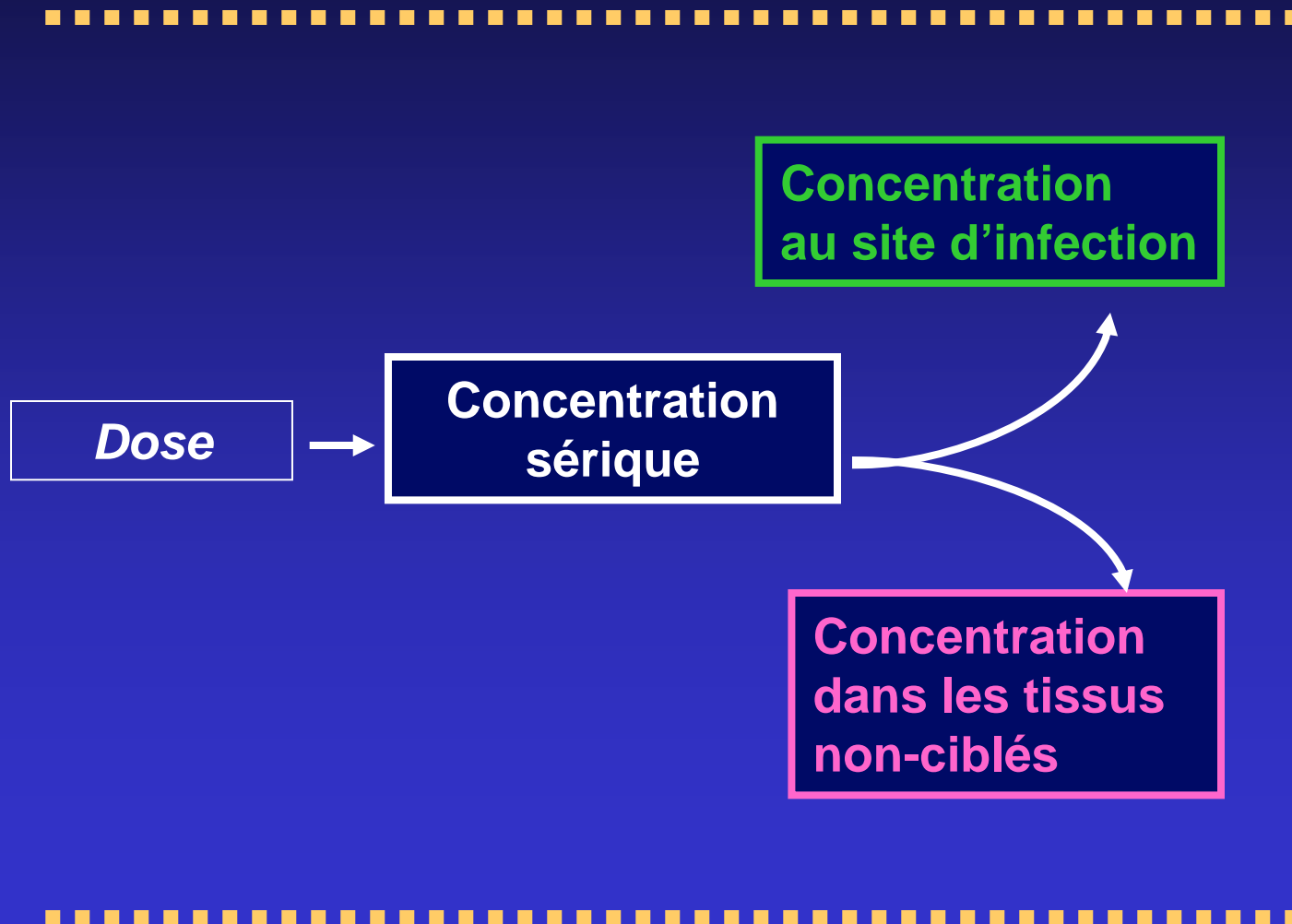
# Voilà où nous en sommes ...

## Pharmacocinétique



# Voilà où nous en sommes ...

## Pharmacocinétique



OK ?



Section 3A