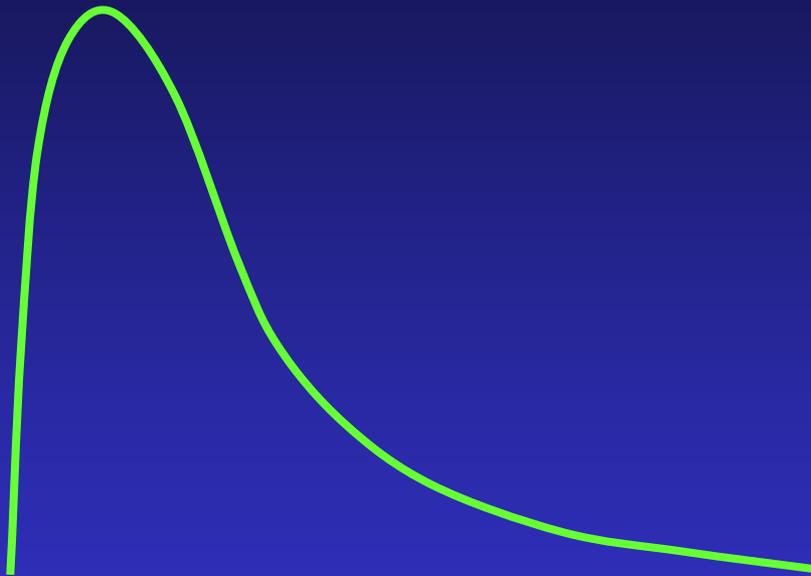


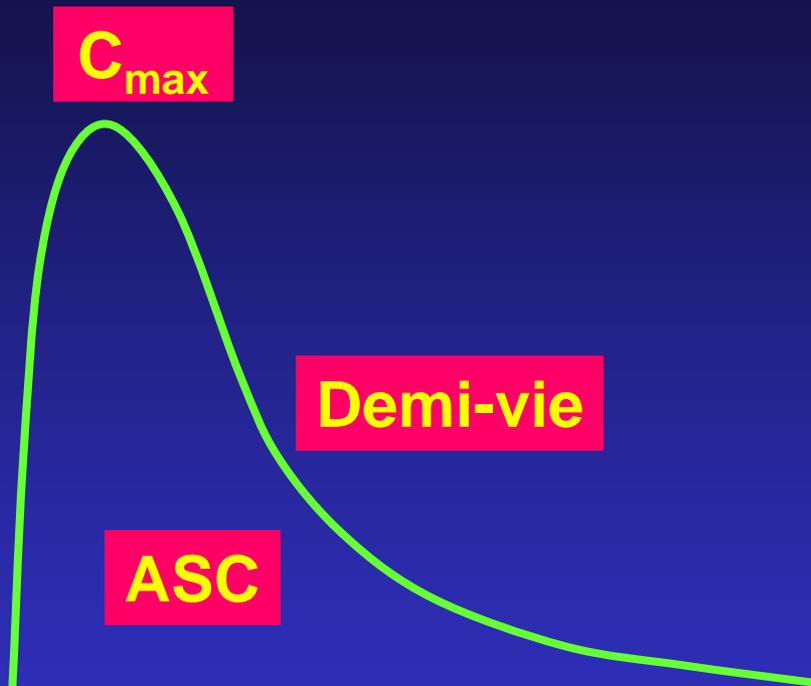
Concepts généraux de pharmacocinétique (PK)



- 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 ?

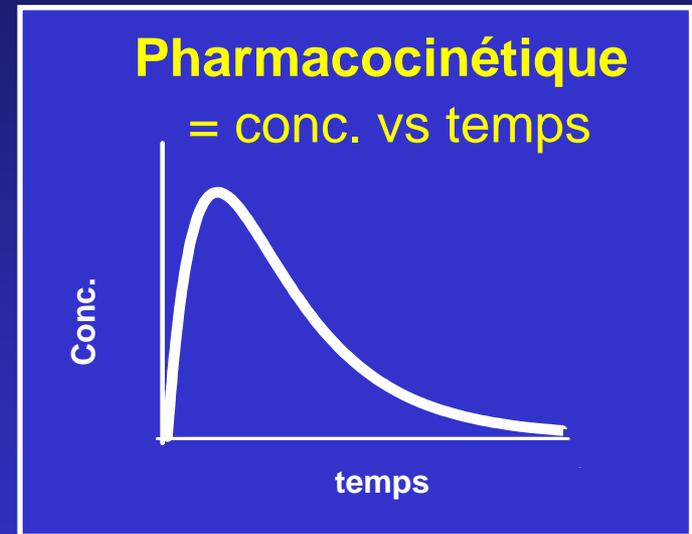
- " ce que le corps fait au médicament "
- Devenir du médicament dans l'organisme, en termes de :
 - Absorption
 - Distribution
 - Métabolisme
 - Excrétion
- Variations temporelles des concentrations en médicament et en métabolites

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



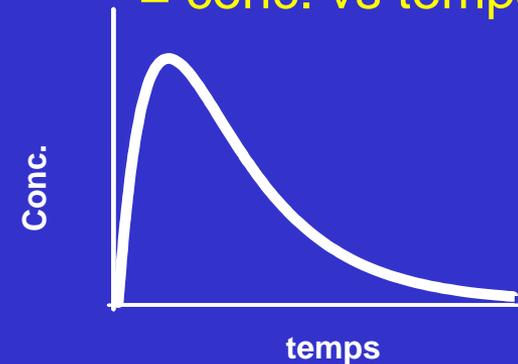
- Variations temporelles des concentrations en médicament et en métabolites

A quoi sert la pharmacocinétique ?

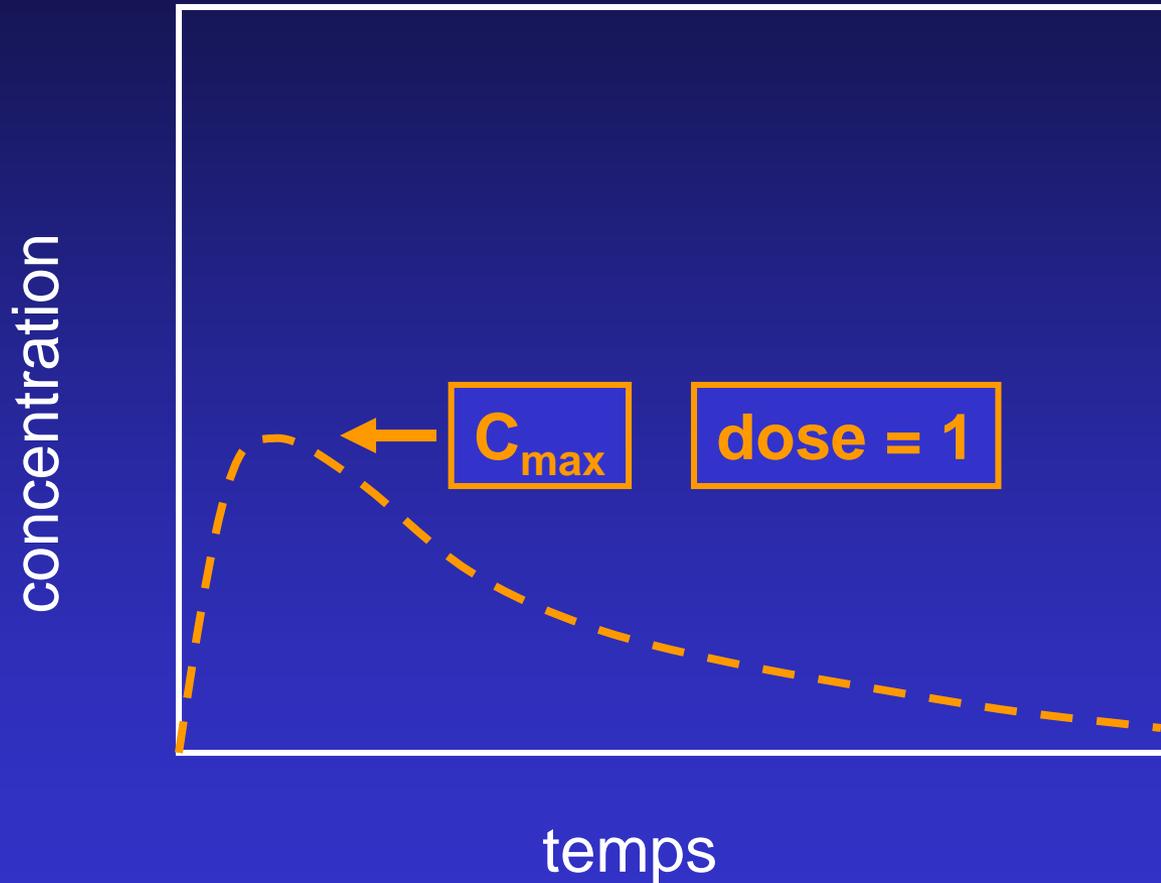
PK est un moyen de voir si le médicament peut être utilisable ...

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

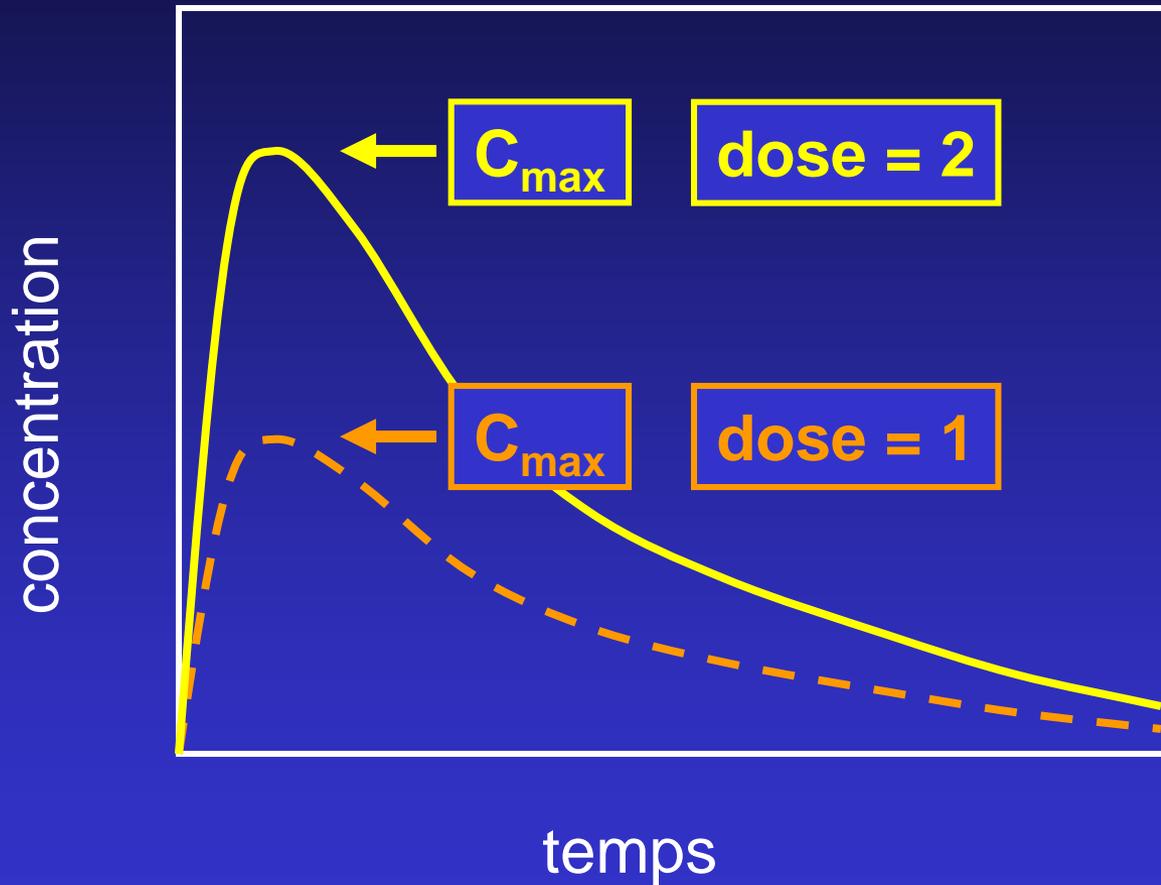
Pharmacocinétique
= conc. vs temps



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)



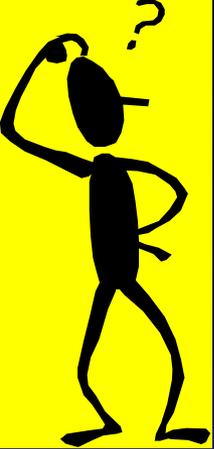
$$\rightarrow C_o < C_i$$

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” !!

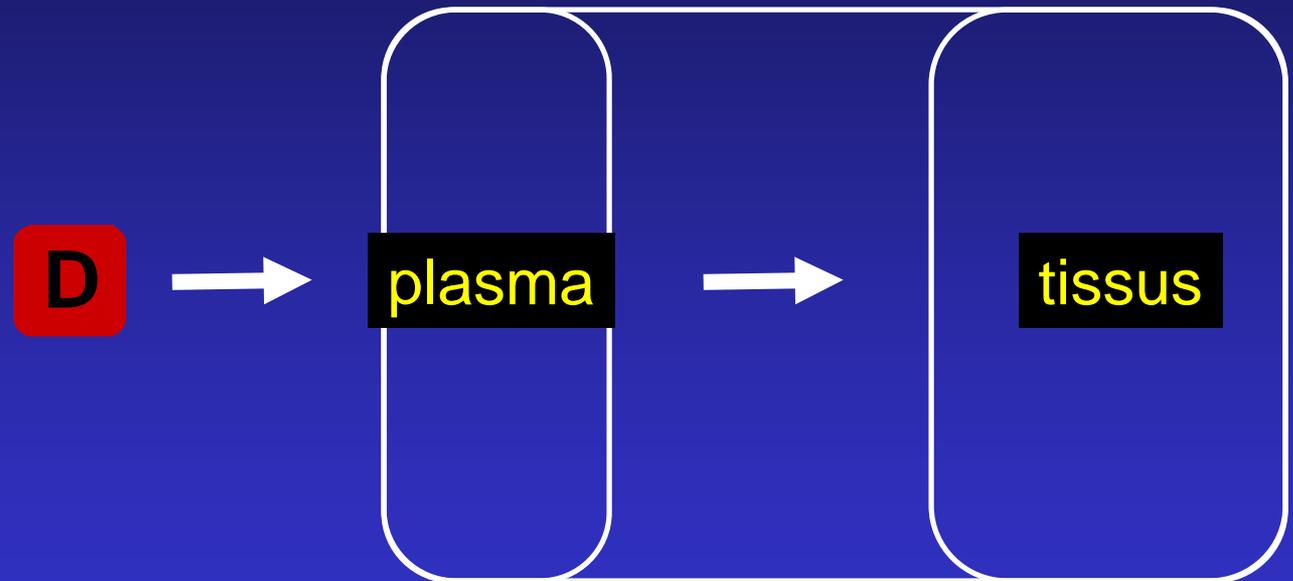
Volume de distribution (V_d)

- 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 "réceptacle"
à multiples compartiments
dans lequel on déverse un médicament (D) ...

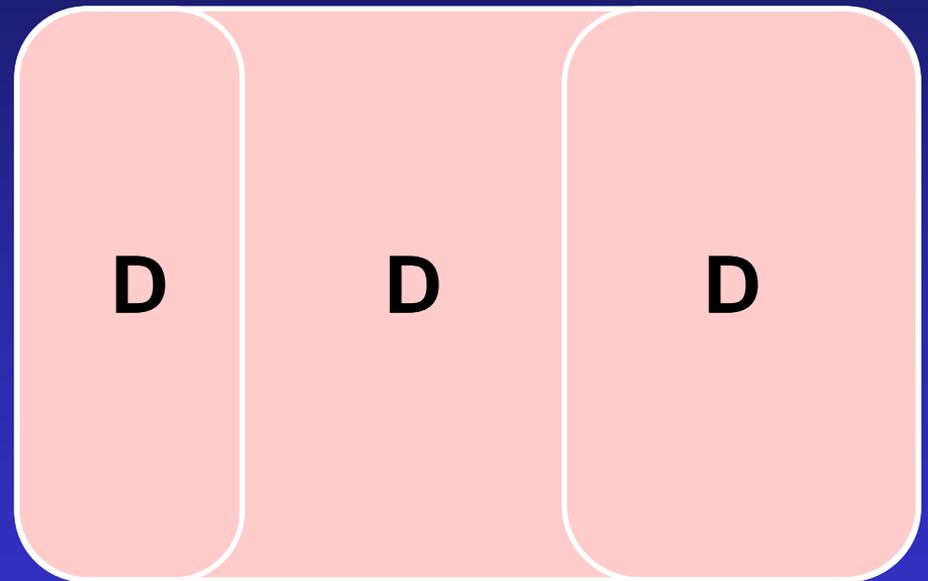


Qu'est-ce que le V_d ?

Si le médicament diffuse dans l'organisme ...

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

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

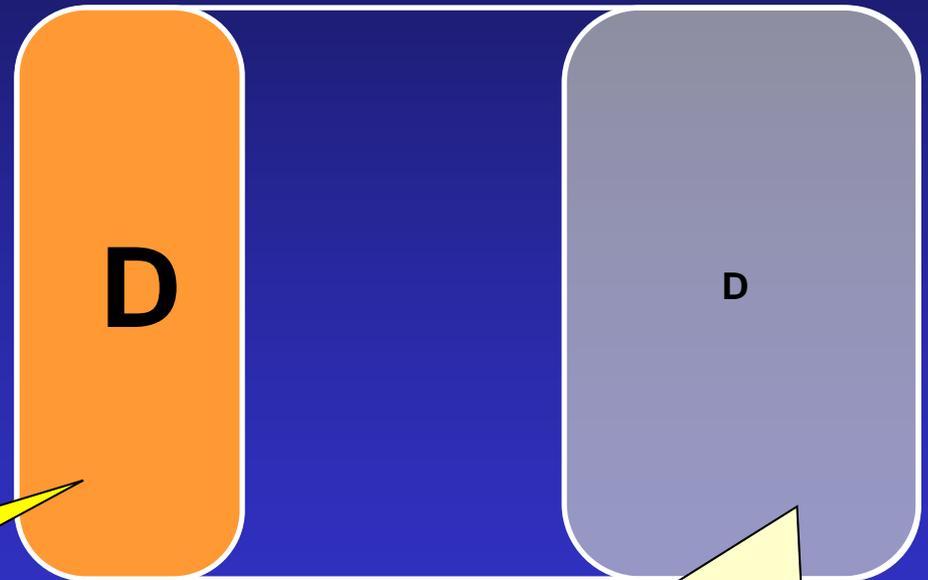


concentration sérique = concentration tissulaire

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

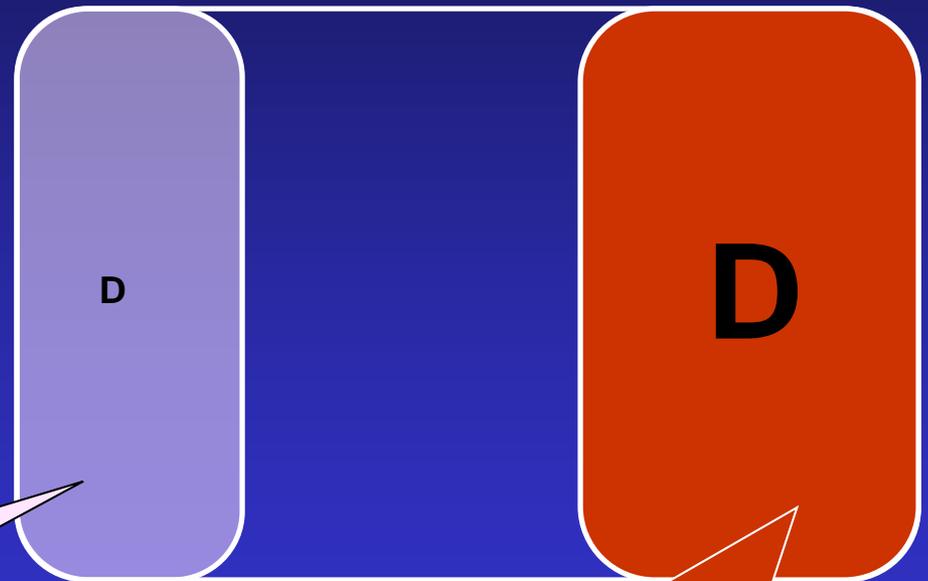
Concentration tissulaire
faible ou nulle

Qu'est-ce que le V_d ?

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

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

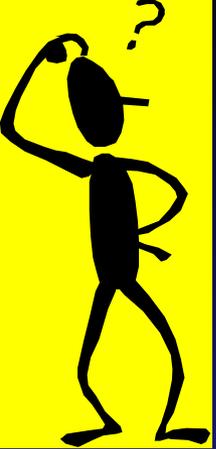
Concentration
sérique faible



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

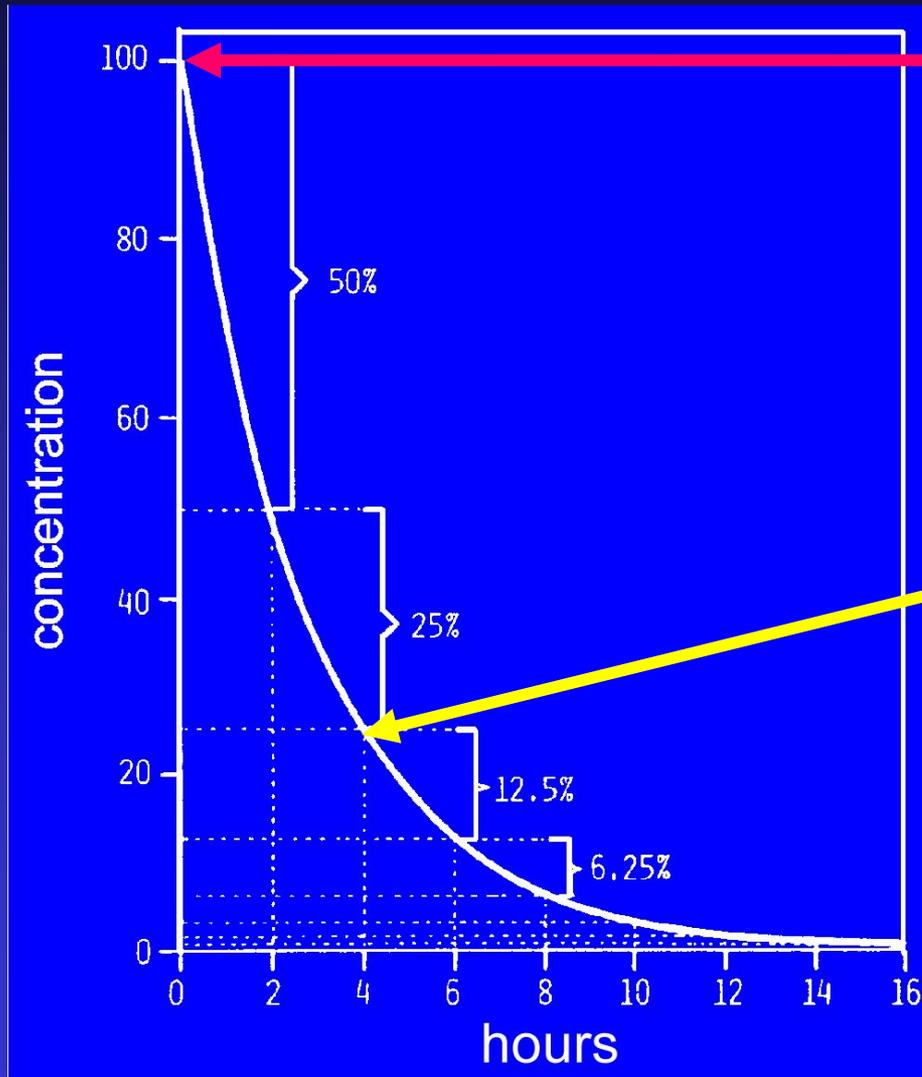
Demi-vie ($t_{1/2}$)

- 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

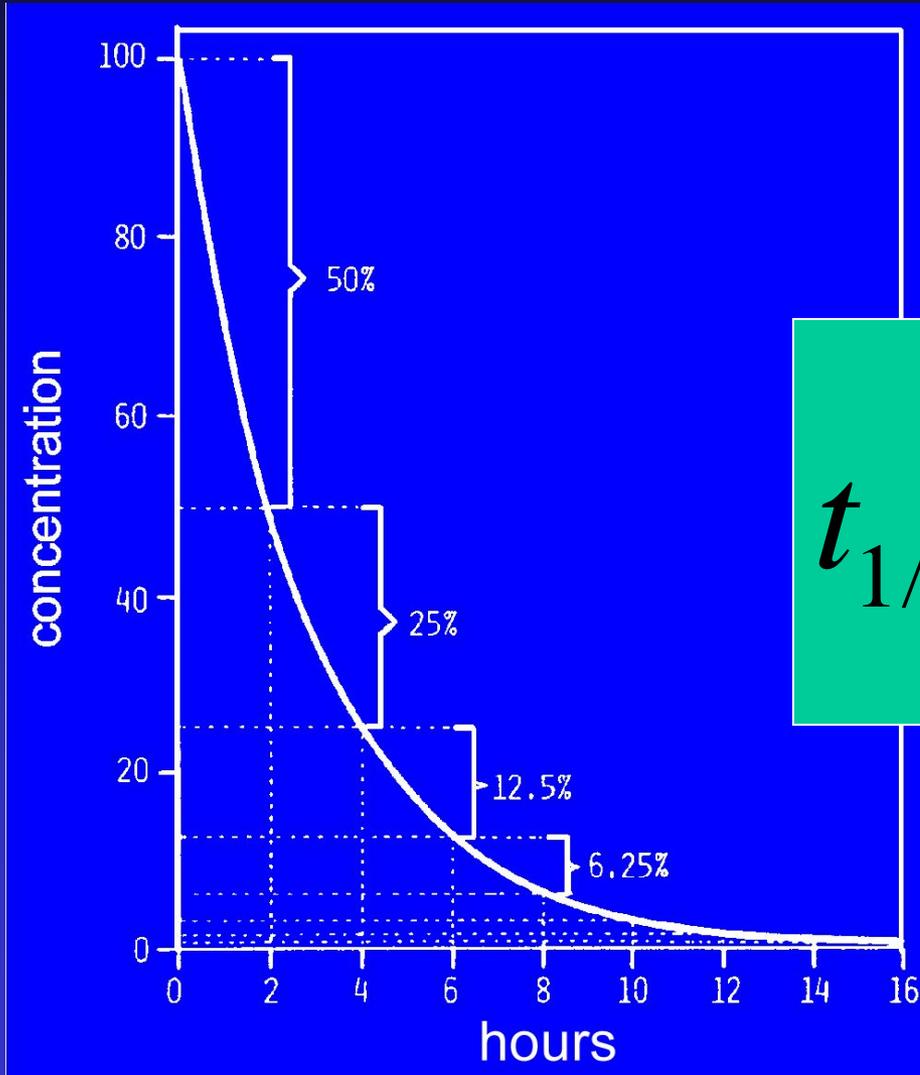
Pourquoi $t_{1/2}$ est-elle un paramètre secondaire ?



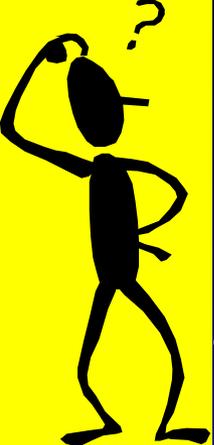
Vous partez d'ici ...
C'est le C_{max} ,
càd Dose / V_d

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 ?



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

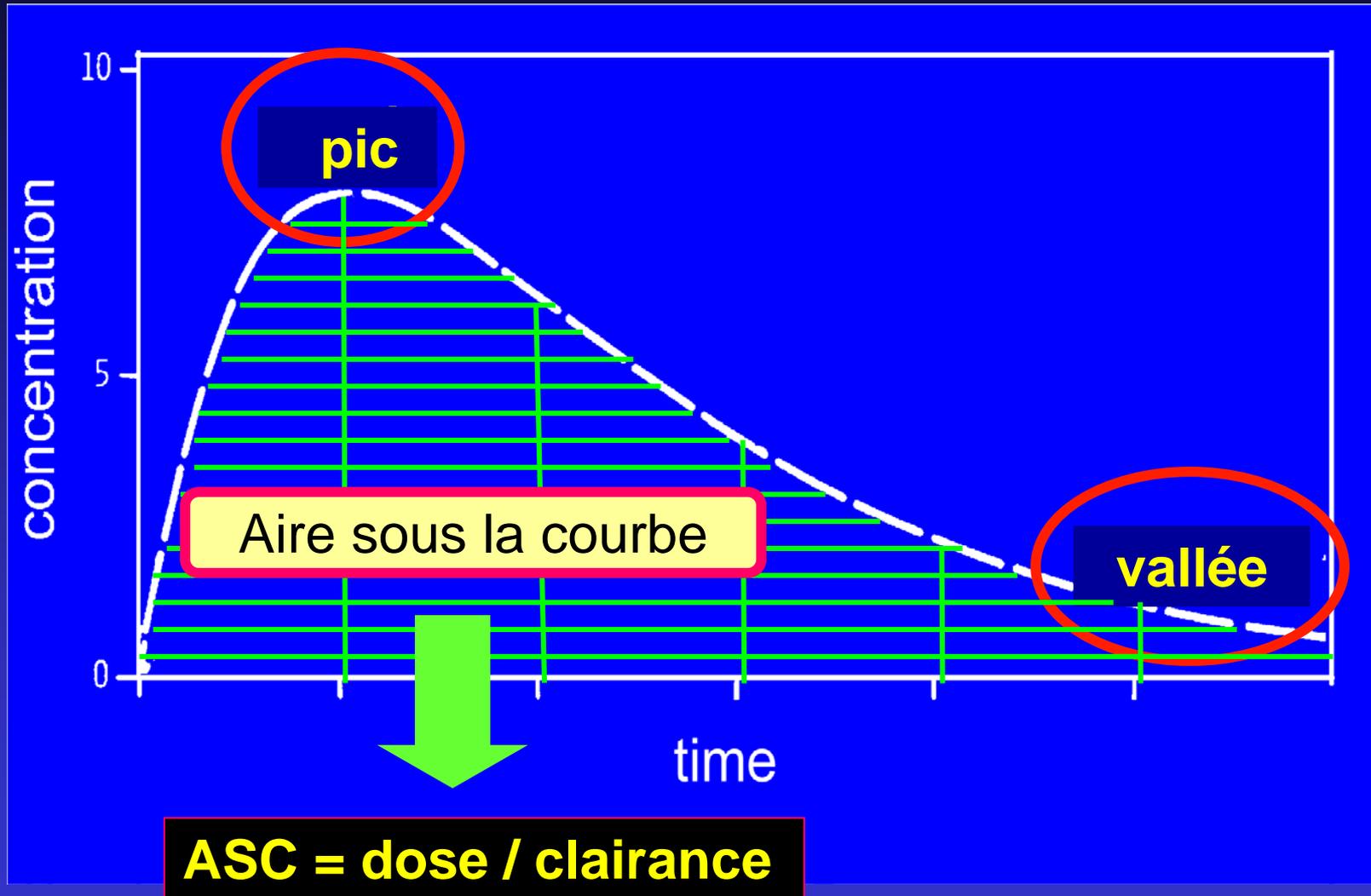


Pourquoi $t_{1/2}$ est un paramètre utile au clinicien?

- 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 β -lactames, ...
MAIS vous ne pouvez PAS comparer les β -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 ^{*, #}
ciprofloxacin	500	12 [*]
ofloxacin	400	31 to 66 ^{*, +}
levofloxacin	500	47 [*]
moxifloxacin	400	48 [*]

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

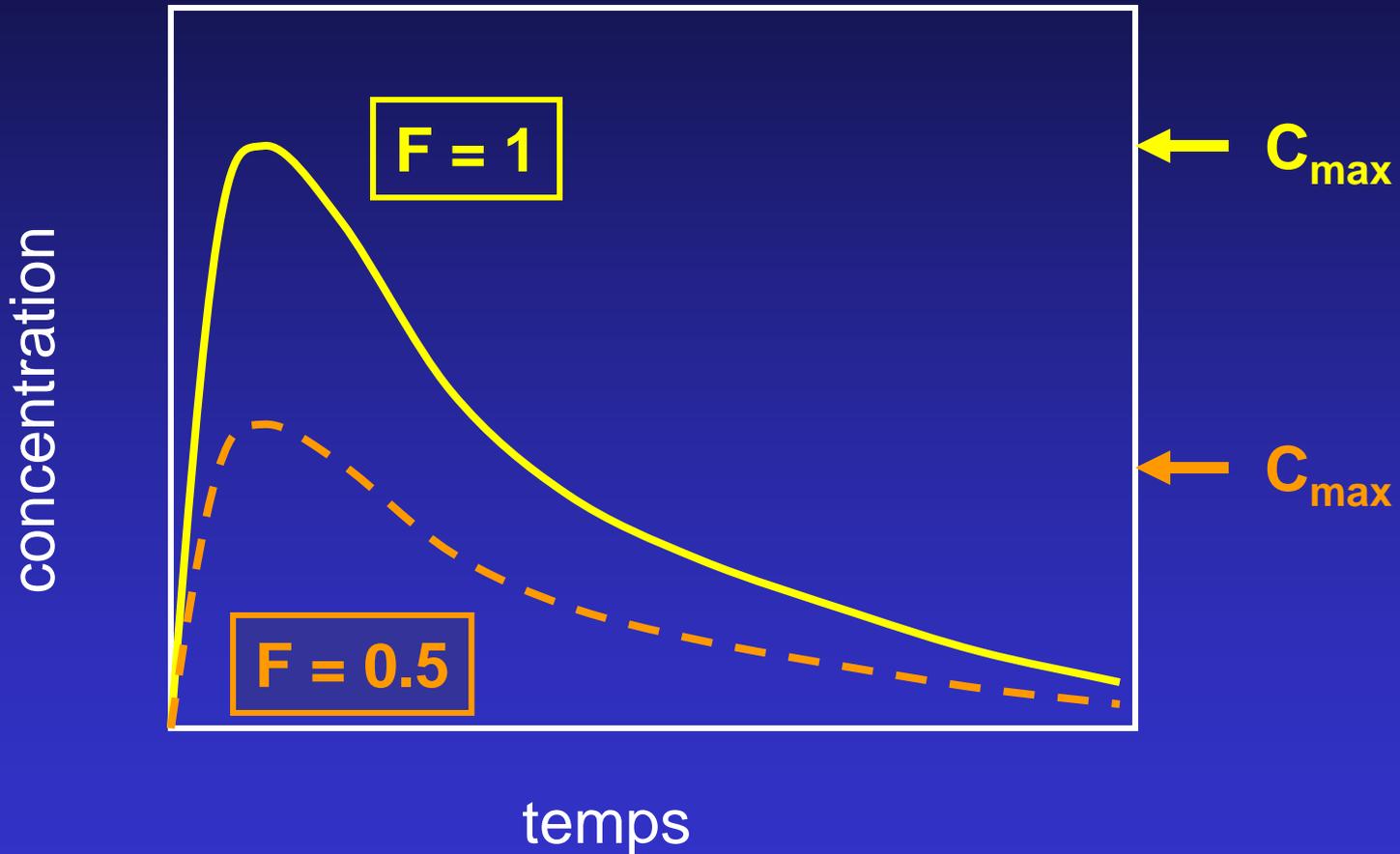
Biodisponibilité

- 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®

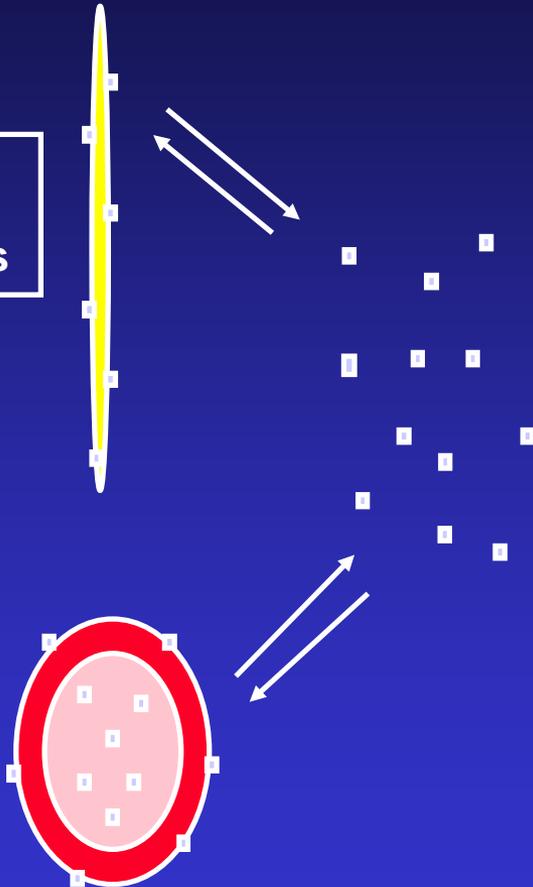
+ première dose à l'équilibre

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

vaisseau

Liaison aux protéines plasmatiques

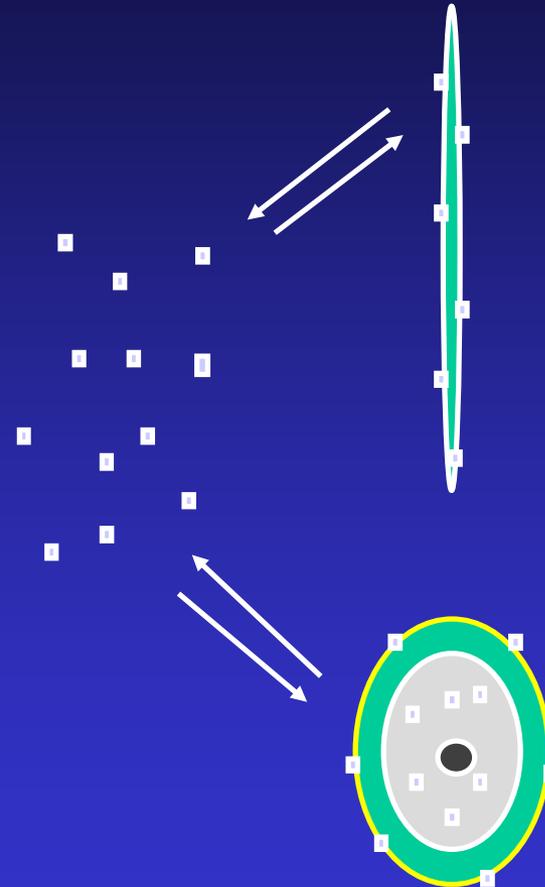
Liaison aux cellules sanguines,
Diffusion dans les cellules sanguines,
Liaison au matériel biologique intracellulaire



espace extravasculaire

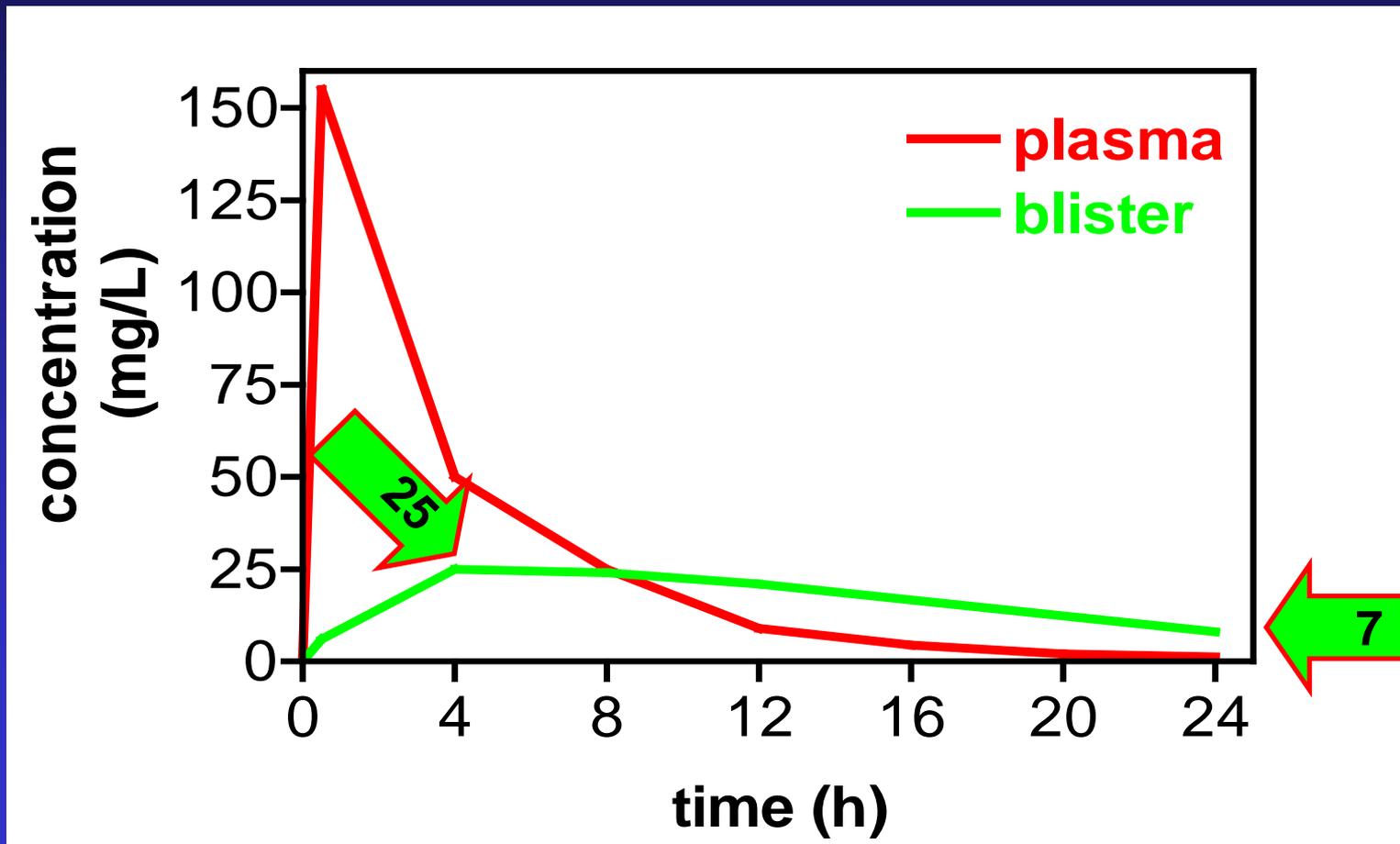
Liaison au matériel biologique extracellulaire

Liaison aux cellules des tissus,
Diffusion dans les cellules des tissus,
Liaison au matériel biologique intracellulaire

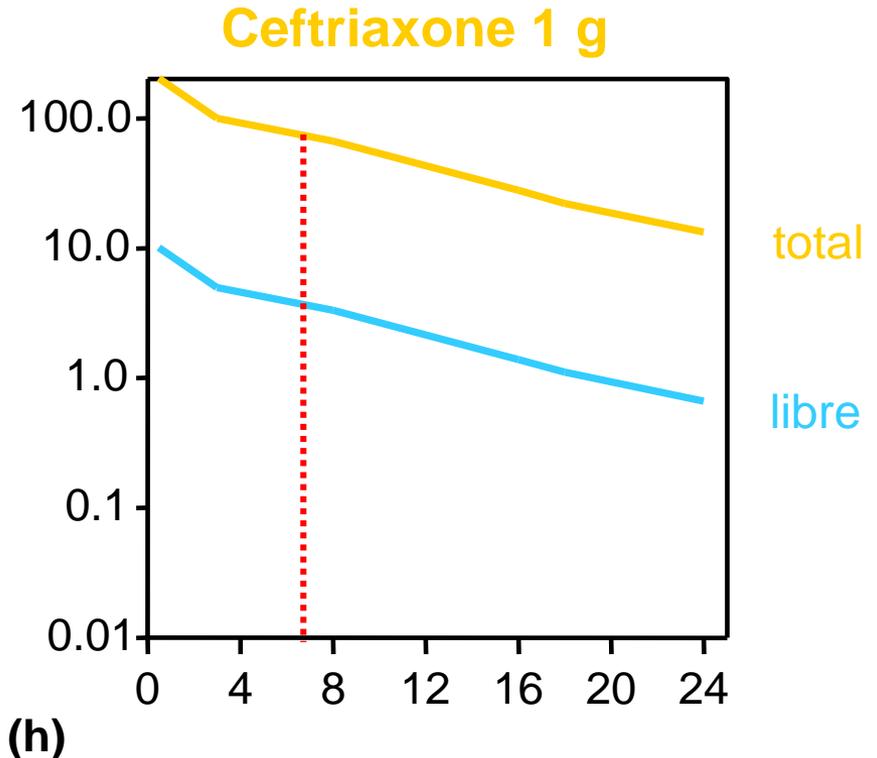
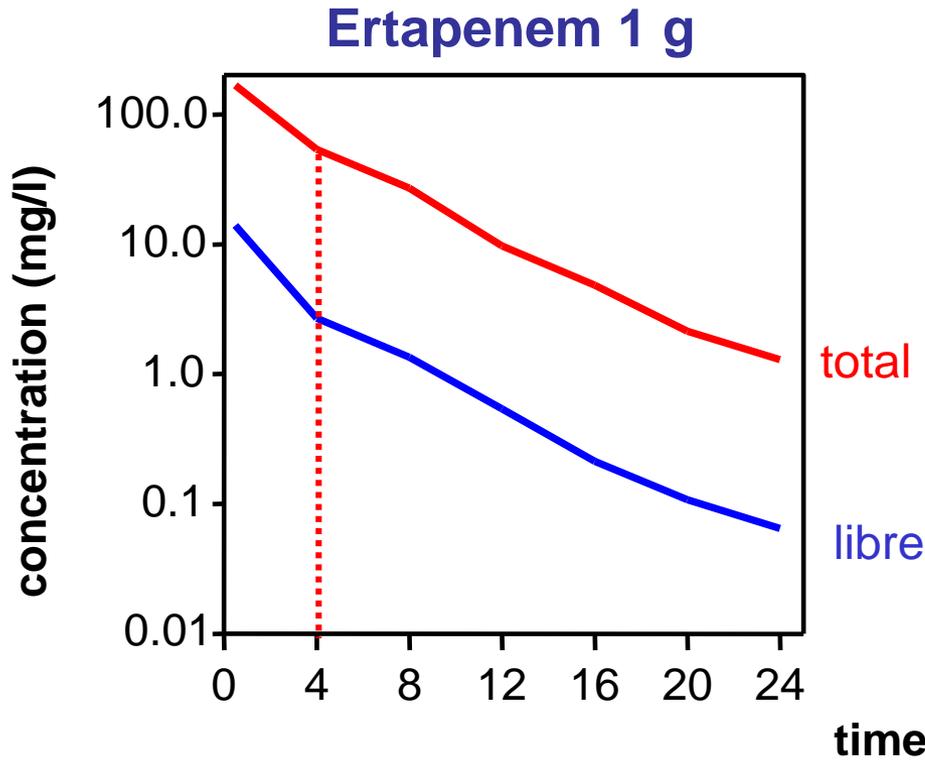


La liaison aux protéines empêche et ralentit la diffusion tissulaire...

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



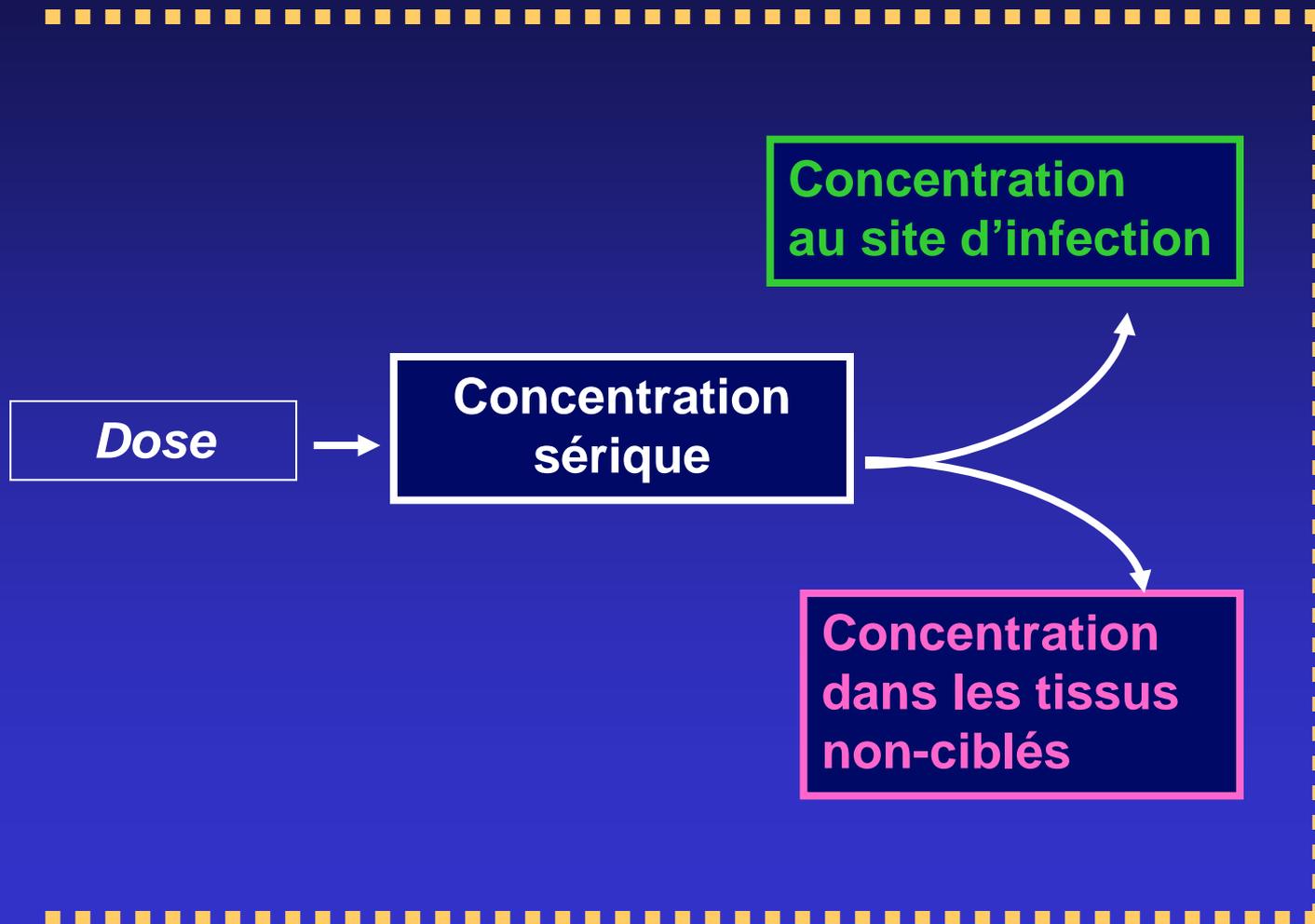
Mais la liaison aux protéines prolonge la demi-vie



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

