

Pharmacocinétique

Cours N° 6

Dr. F. DESPAS

Santé

1



Plan du cours

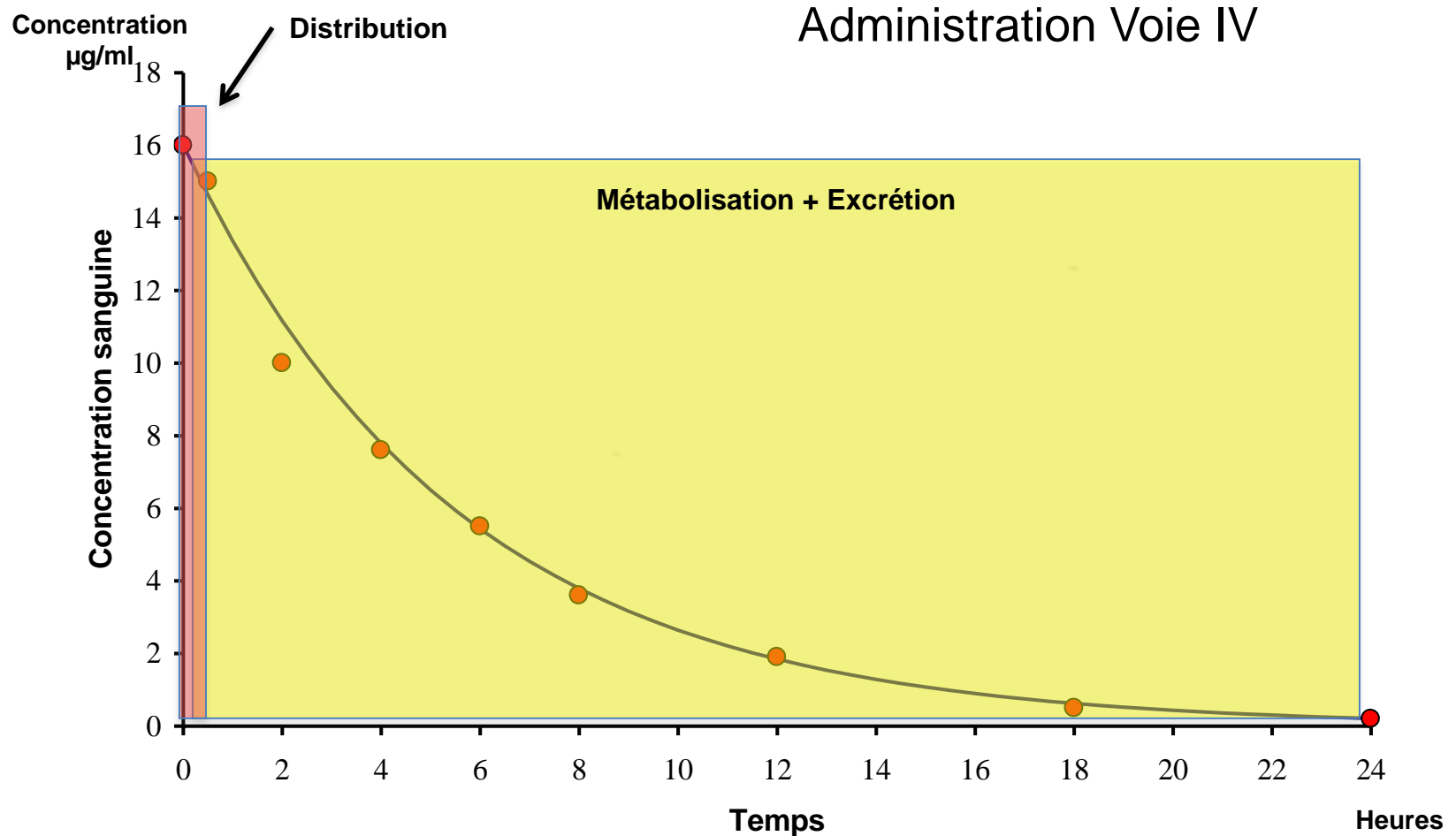
- Détermination des modalités d'administration
 1. Rappels
 2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration
 3. Administration en doses répétées
 4. Demi-vie longue et dose de charge
 5. Administration en perfusion continue

Plan du cours

- Détermination des modalités d'administration
 1. Rappels
 2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration
 3. Administration en doses répétées
 4. Demi-vie longue et dose de charge
 5. Administration en perfusion continue

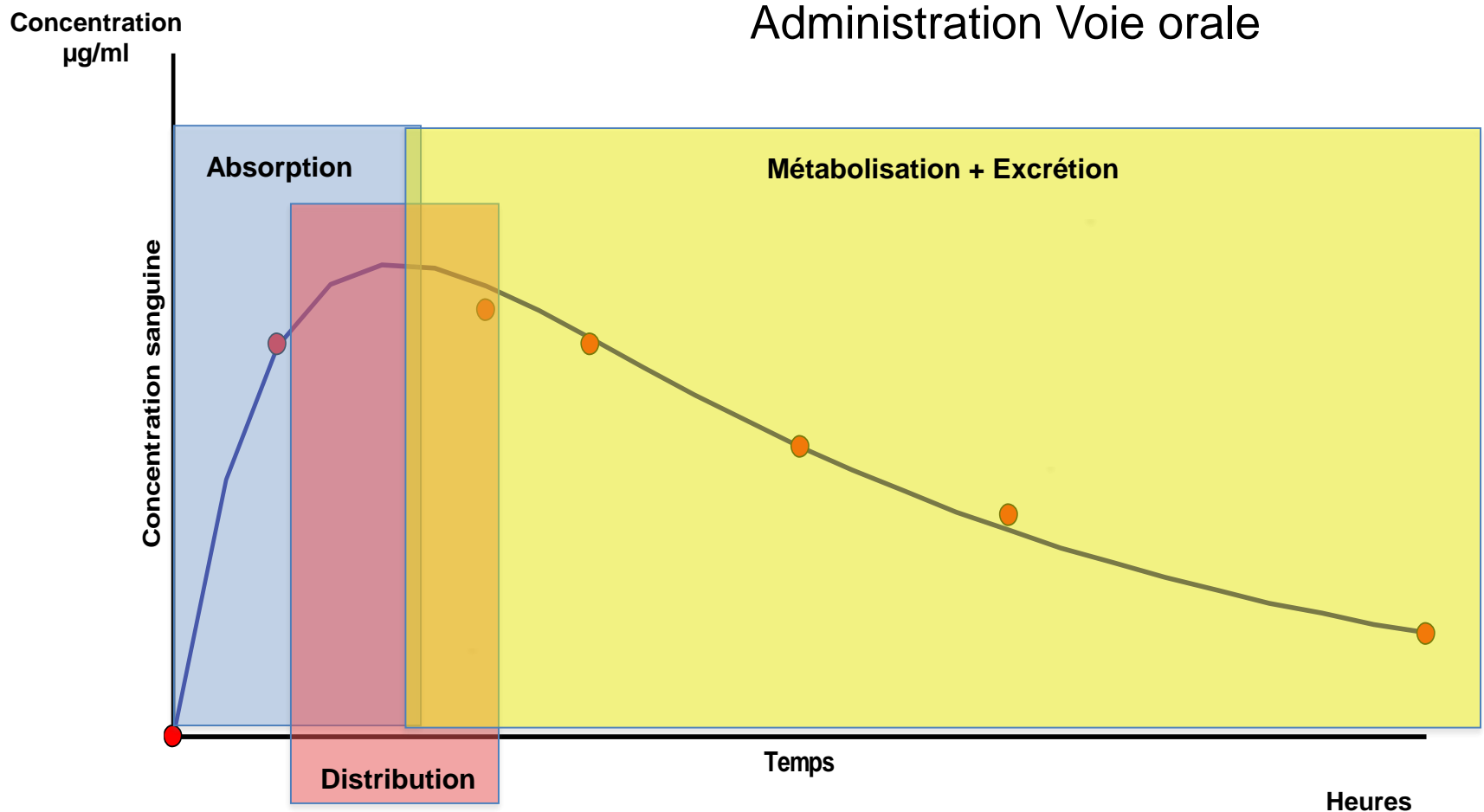
1. Rappels

Aspects des courbes expérimentales



1. Rappels

Aspects des courbes expérimentales



Plan du cours

- Détermination des modalités d'administration
 1. Rappels
 2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration
 3. Administration en doses répétées
 4. Demi-vie longue et dose de charge
 5. Administration en perfusion continue

2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration

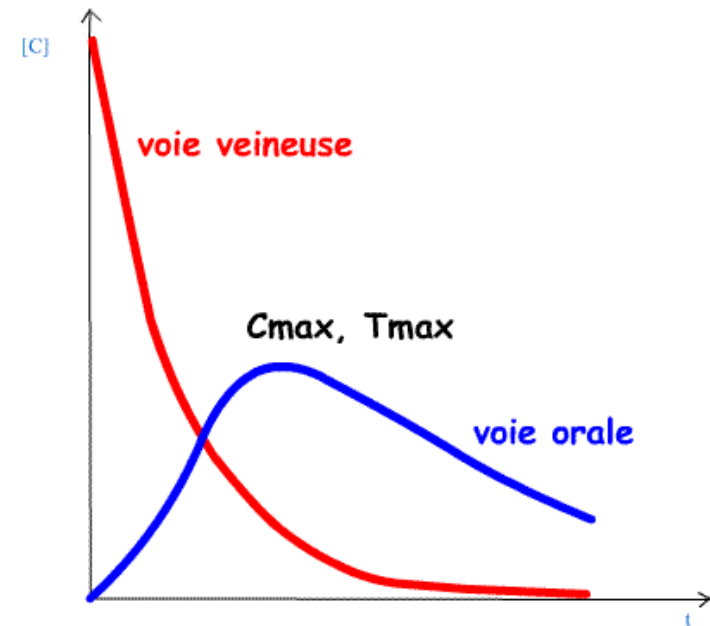
- **Absorption**

- **I.V.**

- Absorption immédiate et totale

- **Voie orale**

- Absorption non immédiate
 - C_{max} , T_{max} =délai d'action
 - Potentiellement partielle, biodisponibilité de 0 à 100%
 - Rapport des SSC : VO/IV



2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration

• Distribution

- Pour toutes voies d'administrations égalité du volume de distribution

- $V_d = V_d$
- fonction propriétés physico-chimiques

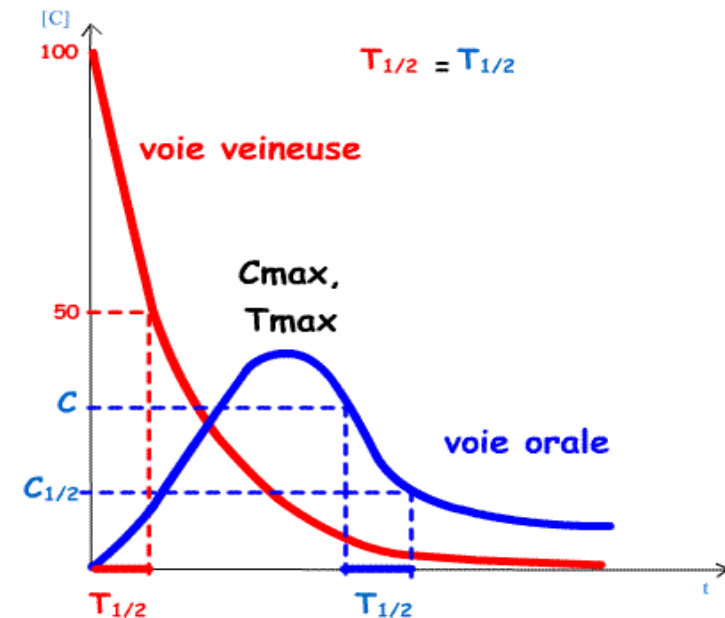
• Elimination

- Pour toutes voies d'administration Egalité demi-vie

- $t_{1/2} = t_{1/2}$



NB: pour forme à libération immédiate !



• Exemples : Paracétamol biodisponibilité VO : 90-95% ; T_{max} 30-60 min

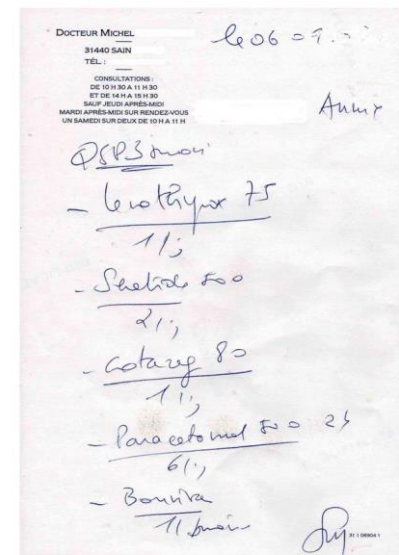
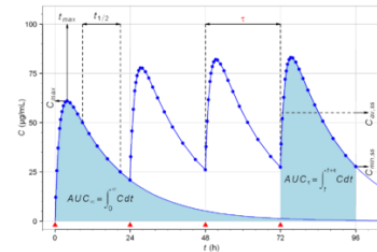
- V.O. Dafalgan® : $t_{1/2} = 2$ heures → 0,5 à 1g jusqu'à 4 f/j
- I.V. Perfalgan® : $t_{1/2} = 2$ heures → 0,5 à 1g jusqu'à 4 f/j

Plan du cours

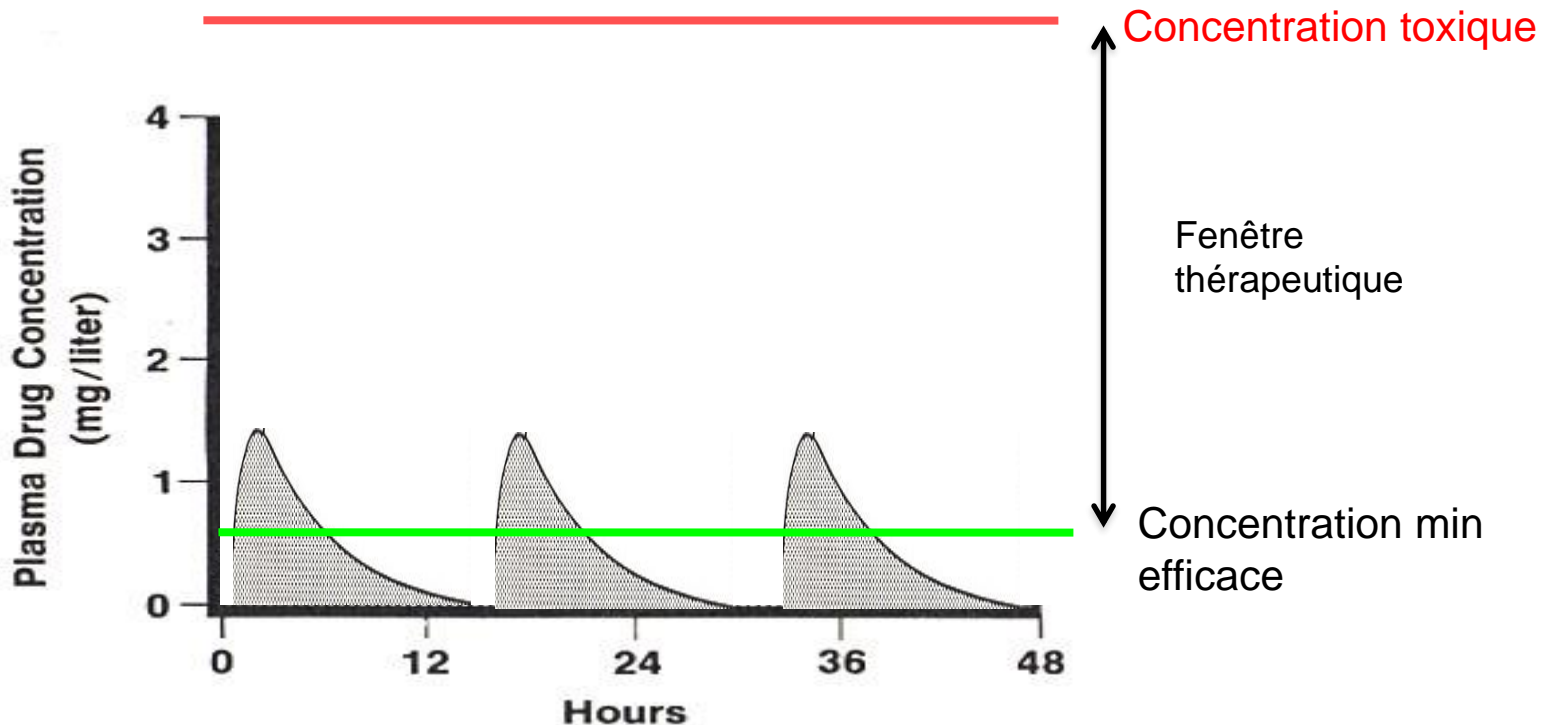
- Détermination des modalités d'administration
 1. Rappels
 2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration
 3. Administration en doses répétées
 4. Demi-vie longue et dose de charge
 5. Administration en perfusion continue

3. Administration en doses répétées

- L'étude des paramètres pharmacocinétiques (Phase I, II) permet d'établir la posologie appropriée :
 - **Dose : D** pour une voie d'administration donnée (μg , mg , g)
 - **τ : Intervalle d'administration** (temps entre deux administrations d'une dose D)
- Généralement administration des médicaments de manière répétée
 - Plusieurs jours de traitement
 - Traitement chronique : Ex. QSP 3 mois
- Administration en doses répétées
 - SANS cumul de dose
 - AVEC cumul de dose

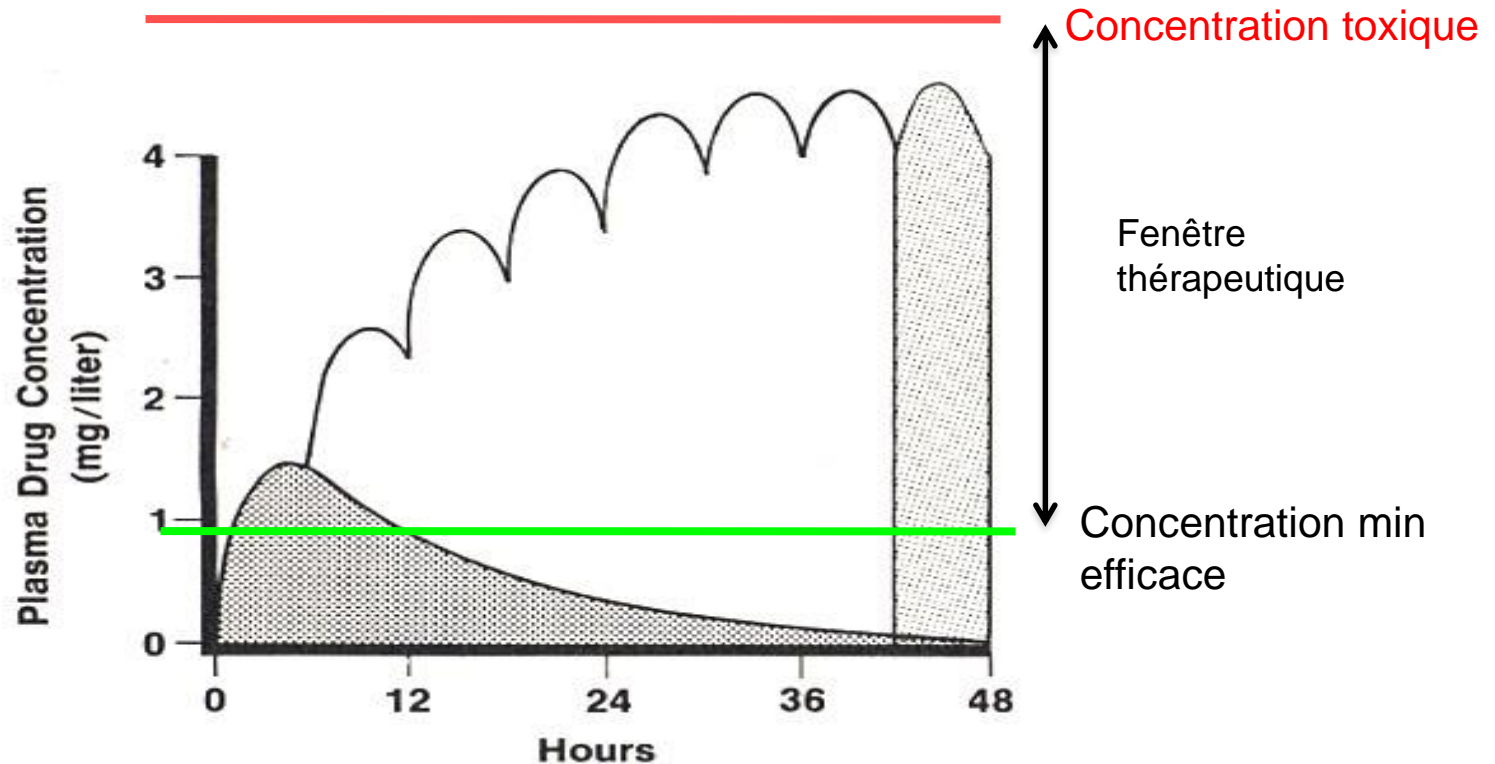


3. a. Administration en doses répétées SANS cumul de dose



- Lorsque la dose administrée est totalement éliminée avant la dose suivante ($\tau > 7 t_{1/2}$)
 - Profil de pic successif d'administration aiguë

3. b. Administration en doses répétées AVEC cumul de dose



- Lorsque la prise intervient avant l'élimination totale de la dose précédente ($\tau < 7 t_{1/2}$)
 - Accumulation jusqu'à équilibre : $C_{\text{moy, eq}}$

3. b. Administration en doses répétées AVEC cumul de dose

- Notion d'état d'équilibre

- $C_{\text{moy, eq}}$ est déterminée par :

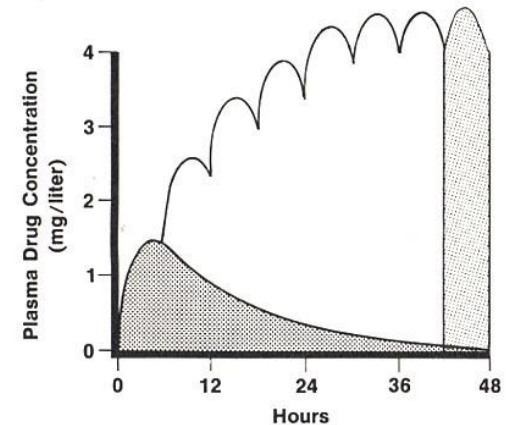
$$C_{\text{moy, eq}} = \frac{\text{Dose} / \tau}{Cl_{\text{Totale}}}$$

- Nombre d'administration (n) nécessaire pour parvenir à $C_{\text{moy, eq}}$

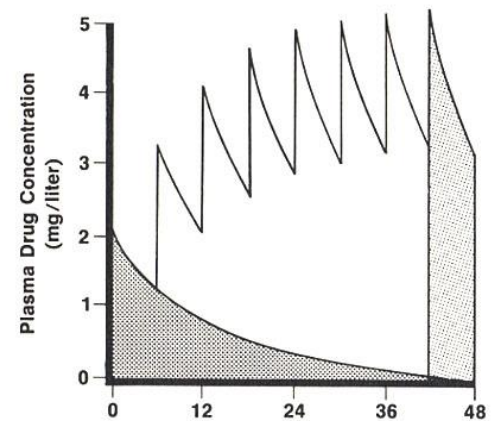
$$n \geq 3,3 \times \frac{t_{1/2}}{\tau}$$

- En pratique :

- Calcul de τ pour atteindre $C_{\text{moy, eq}}$ en $5 t_{1/2}$



Voie orale



Voie I.V.

3. b. Administration en doses répétées AVEC cumul de dose

Ex. : Problème dans votre service de cardiologie

5 patients, diagnostic d'endocardite bactérienne, traités par Imipenem (Tienam®)

2 patients ont été admis vendredi dernier (NB. lendemain de votre anniversaire...)

Ces 2 patients ont de violentes céphalées, agressifs, désorientation spatio-temporelle et hallucinations surtout le matin...

Aucun antécédent psychiatrique rapporté...

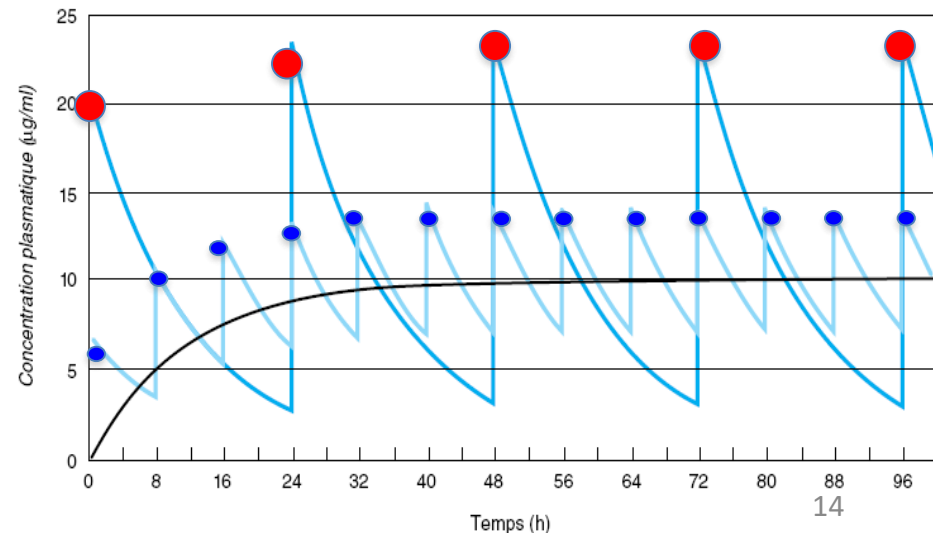
→ **POURQUOI seulement ces 2 patients ?**



Posologie : **500 mg x 3 f/j \neq 3 x 500 mg x 1 f/j**

- Fluctuation des concentrations en fonction de τ :

$$\frac{C_{\max}}{C_{\min}} = e^{k \cdot \tau}$$

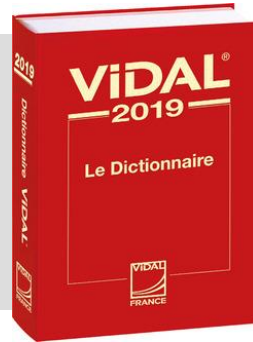


Plan du cours

- Détermination des modalités d'administration
 1. Rappels
 2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration
 3. Administration en doses répétées
 4. Demi-vie longue et dose de charge
 5. Administration en perfusion continue

3. Demi-vie longue et dose de charge

- Exemples de l' Amiodarone : $t_{1/2}$ = de 20 à 100 jours
- Atteinte $C_{moy, eq}$ en 5 $t_{1/2}$???



- D' où administration en deux phases :
Dose de charge (V_d & $C_{moy, eq}$) + Posologie d' entretien

Amiodarone (Cordarone®)

- » **Traitement d' attaque : 3 x 200mg/j pendant 8 à 10 jours**
- » **Traitement d' entretien : 200 mg tous les 2 jours**

Plan du cours

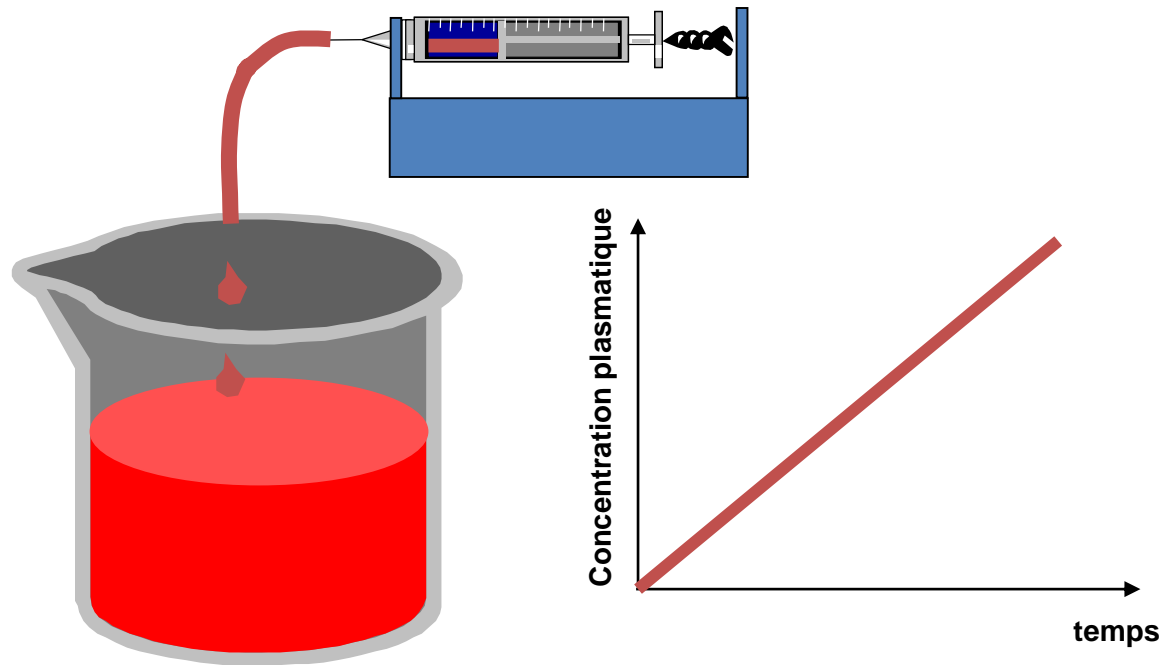
- Détermination des modalités d'administration
 1. Rappels
 2. Variantes d'évolution des concentrations suivant voie d'administration
 3. Administration en doses répétées
 4. Demi-vie longue et dose de charge
 5. Administration en perfusion continue

4.a. Administration en perfusion continue

- Modèle théorique

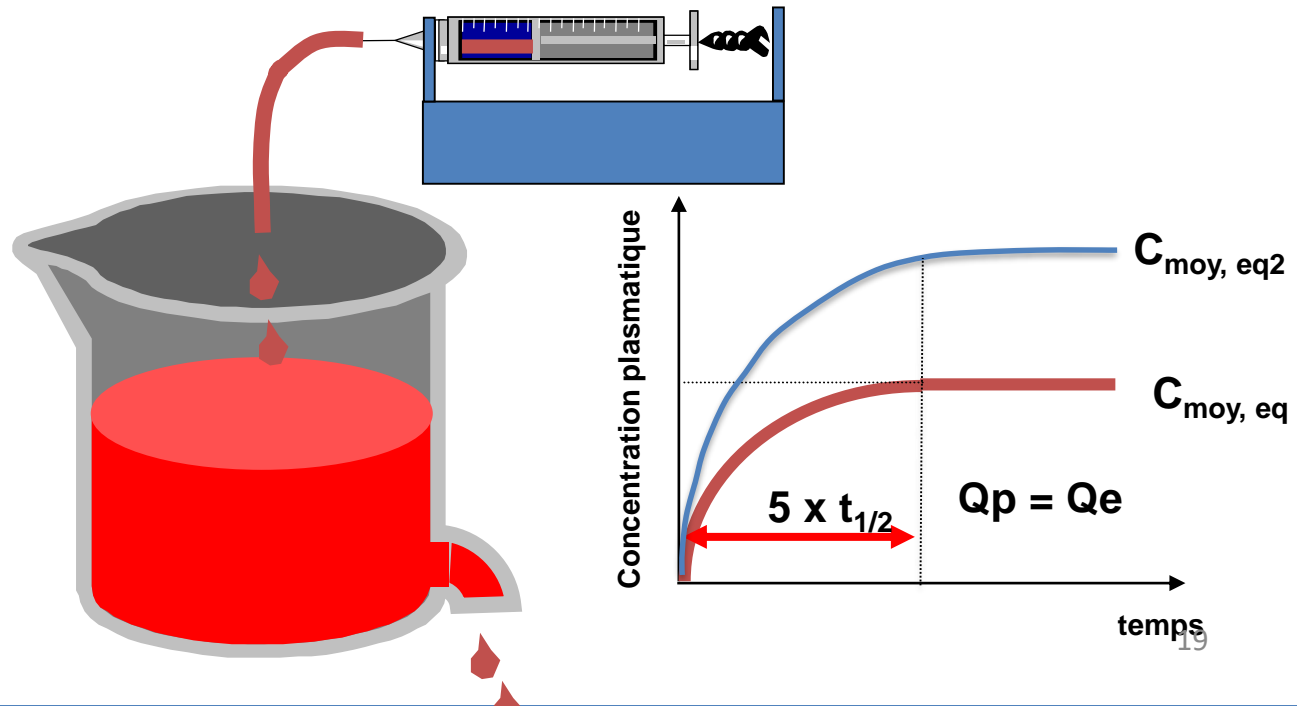
- Si médicament non éliminé : $t_{1/2} = \infty$

- Relation linéaire entre vitesse de perfusion (mg/temps) et concentration plasmatique (mg/ml)



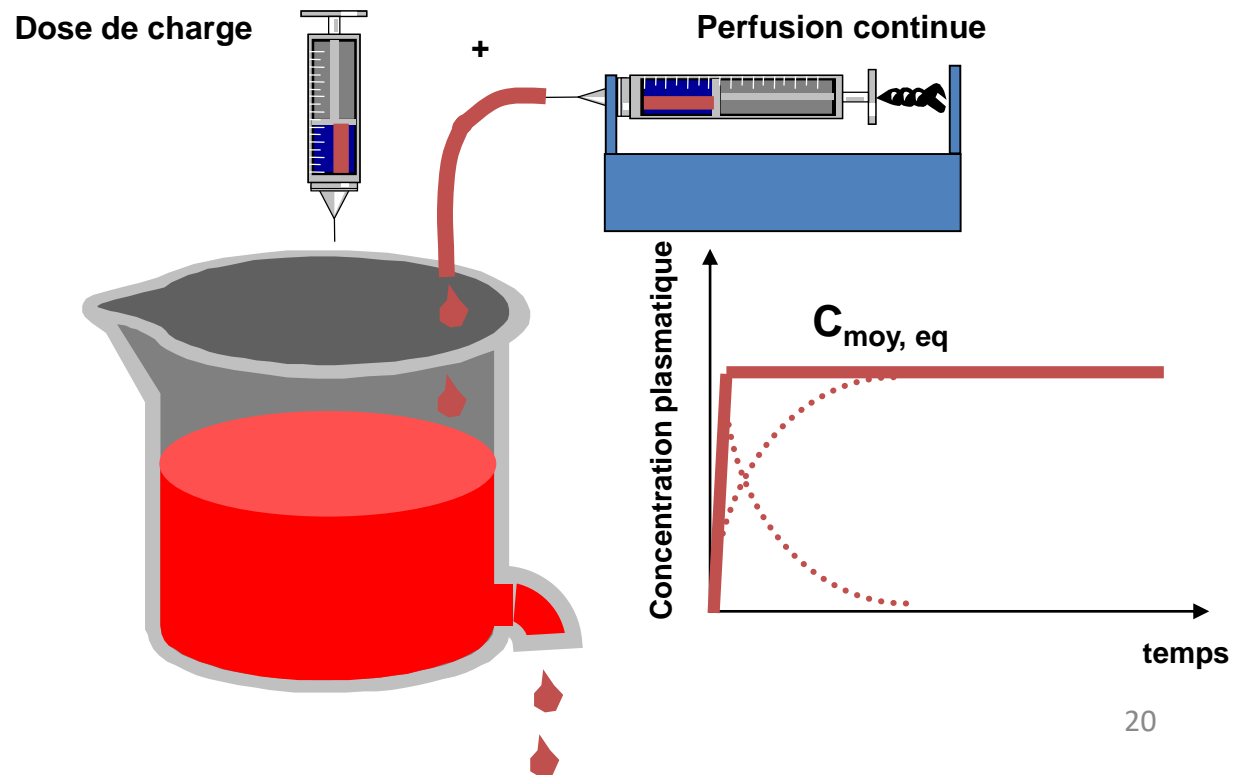
4.a. Administration en perfusion continue

- En pratique
 - Médicament éliminé avec une $t_{1/2}$
 - Atteinte d'un état d'équilibre avec $C_{moy, eq}$
 - A l'état d'équilibre : **$Q_p = Q_e$**
 - Vitesse perfusion = vitesse élimination ; volume par unité de temps
 - 90% de $C_{moy, eq}$ atteinte en $3,3 t_{1/2}$
 - 97% de $C_{moy, eq}$ atteinte en $5 t_{1/2}$
 - Niveau de $C_{moy, eq}$ est déterminé par vitesse de perfusion (mg/temps)



4. b. Administration dose de charge puis perfusion continue

- **Médicaments $t_{1/2}$ longues**
 - Administration dose de charge (V_d et $C_{moy, eq}$)
 - Puis administration perfusion d'entretien,
 - Etat d'équilibre où $Q_p = Q_e$ (volume par unité de temps)



Mr. H. 57 ans est transféré au services des soins intensifs de cardiologie pour traitement de choc cardiogénique post SCA

- Médecin prescrit de la dobutamine
 - Indication : Syndrome de bas débit cardiaque
 - Pharmacodynamie
 - » β_1 -mimétique : stimulant/analeptique cardiaque
 - PK : $t_{1/2} = 2$ min ; biodisponibilité V.O. = 0%

- Quelles sont les modalités d'administration ?

Perfusion continue :

Si débit de 5 $\mu\text{g/kg/min}$: $C_{\text{moy, eq}} = 100$ ng/ml

- Après 7 jours de traitement, le patient est inextirpable à la dobutamine, prescription de Levosimendan
 - Indication : Syndrome de bas débit cardiaque inextirpable à la dobutamine
 - Pharmacodynamie :
 - » Augmente la sensibilité de la myosine myocardique au calcium
 - PK : métabolite actif OR-1855 $t_{1/2} = 80$ heures, médicament disponible que I.V.
- Quelles sont les modalités d'administration ?

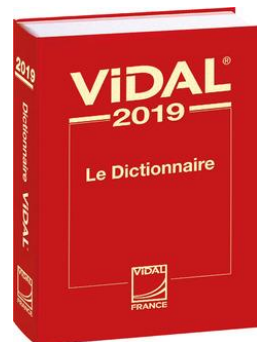
Dose de charge + Perfusion continue :

12 $\mu\text{g/kg}$ sur 10min puis 0,1 $\mu\text{g/Kg/min}$ pendant 24 h

Pharmacocinétique : PK

Synthèse

- Etude du devenir des médicaments dans l'organisme
 - A.D.M.E.
 - Biodisponibilité, Vd, Clairance, $t_{1/2}$, τ ...
- Définir la posologie d'un médicament
 - Posologie usuelle
 - Dose & rythme d'administration
 - Schéma posologique particulier
 - Dose de charge puis posologie d'entretien
- Anticiper les modifications en fonction des caractéristiques individuelles
 - Population
 - Comorbidités
 - Interactions médicamenteuses...



Merci de votre attention