



Corentin-Celton  
Hôpital européen Georges-Pompidou  
Vaugirard - Gabriel-Pallex



Société Française de  
Pharmacologie  
et de Thérapeutique

Groupe  
Suivi Thérapeutique Pharmacologique

# Absorption des anti-infectieux mécanismes et localisation

Eliane M Billaud, Pharmacologie, Paris - HEGP

Pas de déclaration d'intérêt, prise en charge frais de voyage laboratoires MSD



*EMB JNI 12 Juin 2014 Bordeaux*

# ANTI-INFECTIEUX

AI

- |                                  |     |
|----------------------------------|-----|
| - Antibactériens (antibiotiques) | ATB |
| - Antiviraux                     | AVx |
| dont Antirétroviraux             | ARV |
| - Antiparasitaires               | AP  |
| - Antituberculeux                | ABK |
| - Antifongiques                  | AF  |

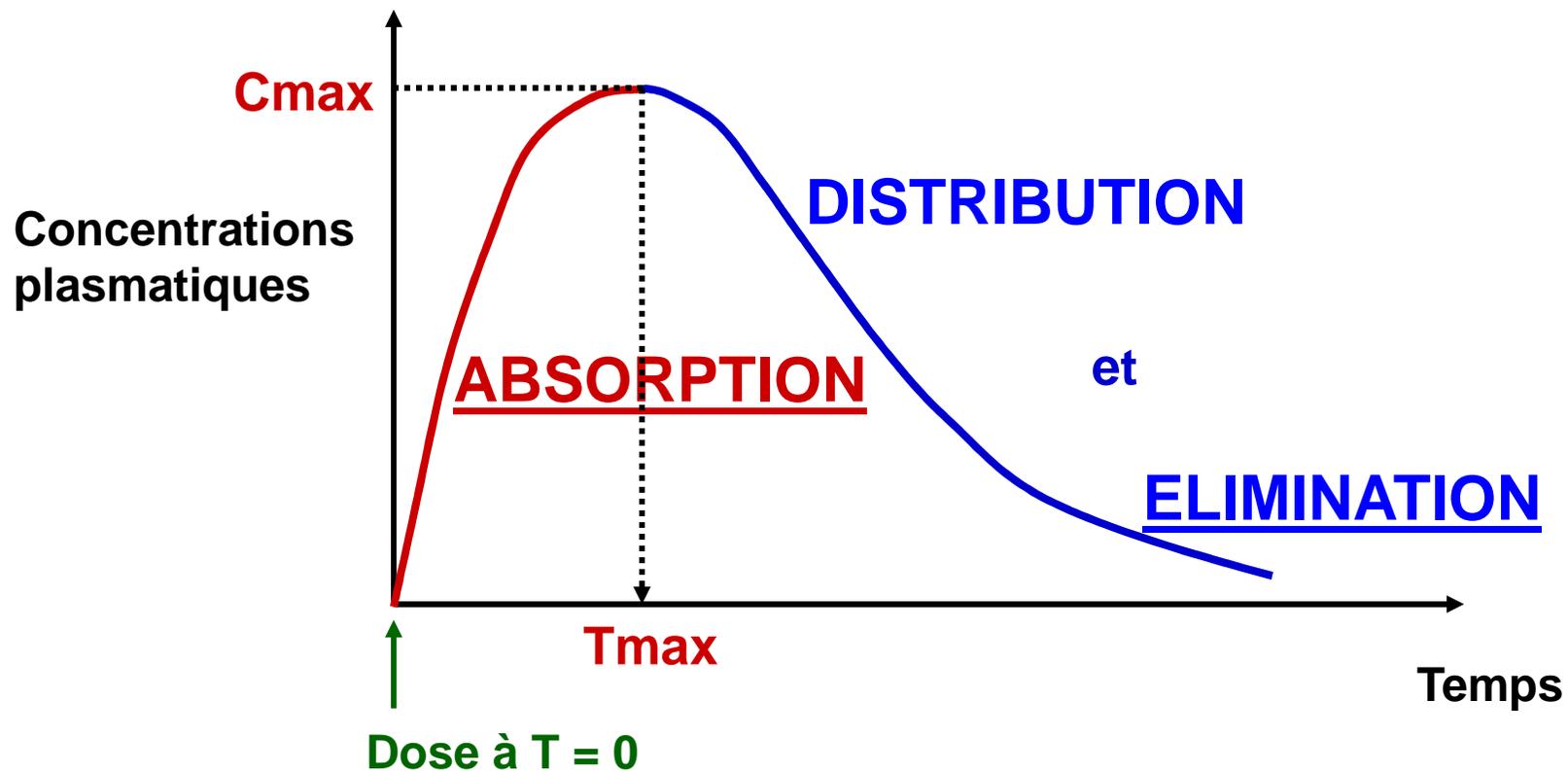
10% liste des spécialités!

# L'ABSORPTION - Définition

1. La phase d'absorption est décrite par l'ensemble des phénomènes intervenant dans le transfert du principe actif du médicament du site d'administration à ses sites d'actions
2. Le plus souvent, le passage dans la circulation sanguine est un pré-requis nécessaire
3. La voie orale est la voie d'administration la plus utilisée donnant lieu à l'absorption digestive.

Les voies comme la voie orale ou l'injection sous-cutanée, nécessitent un passage dans la circulation systémique à partir du site d'administration.

Dans ce cas, la phase d'absorption n'est pas instantanée et représente généralement une fraction de la dose administrée ( $\leq 100\%$ ); elle se traduit par l'augmentation des concentrations qui atteignent un maximum ( $C_{max}$ ) à un temps ( $T_{max}$ ) avant de décroître et de révéler les phases de distribution – élimination.



**L'absorption implique le passage du médicament à travers des membranes biologiques et des cellules qu'elles constituent. Ce passage est à la fois conditionné par les propriétés du médicament et par les propriétés physiologiques du site d'absorption. Ces propriétés influencent l'absorption.**

### **Caractéristiques PHARMACEUTIQUES**

#### **. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé  
Gélule  
Libération programmée

#### **. PRINCIPE ACTIF**

Solubilité  
Poids moléculaire, pKa...

### **Barrières PHYSIOLOGIQUES**

#### **. MEMBRANES**

(Tube digestif, peau,  
barrière hémato-encéphalique)

#### **. METABOLISME**

#### **. FLUX SANGUIN**

**≠ mécanismes permettent le passage des membranes**



# PERMEABILITE MEMBRANAIRE

## LA DIFFUSION PASSIVE

- La diffusion passive est le **principal mécanisme** de perméabilité trans-cellulaire. Elle s'effectue **selon le gradient de concentration** de part et d'autre de la membrane.

Selon **la loi de FICK**, la diffusion s'effectue du milieu le plus concentré vers le moins concentré.

$$\frac{dQ}{dt} = \left( \frac{D \cdot A \cdot K_p}{h} \right) (C_1 - C_2)$$

$dQ/dt$  = vitesse de diffusion.

$D$  = coefficient de diffusion.

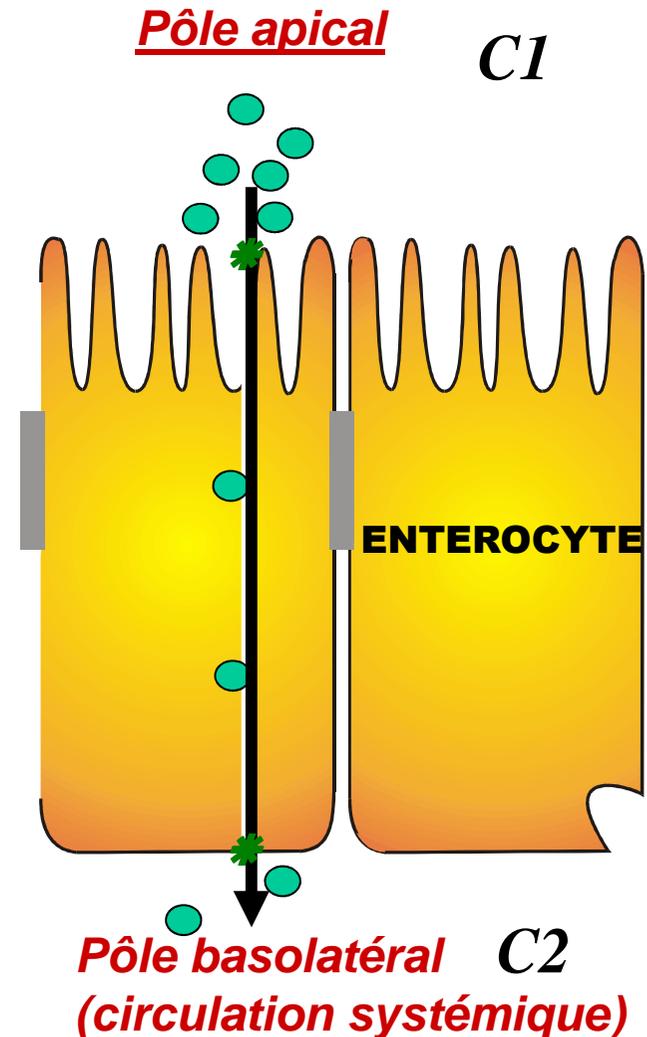
$A$  = surface de la membrane.

$K_p$  = coefficient de partition.

$h$  = épaisseur de la membrane.

$C_1 - C_2$  = différence de concentrations

de la molécule de part et d'autre de la membrane.



# PERMEABILITE MEMBRANAIRE

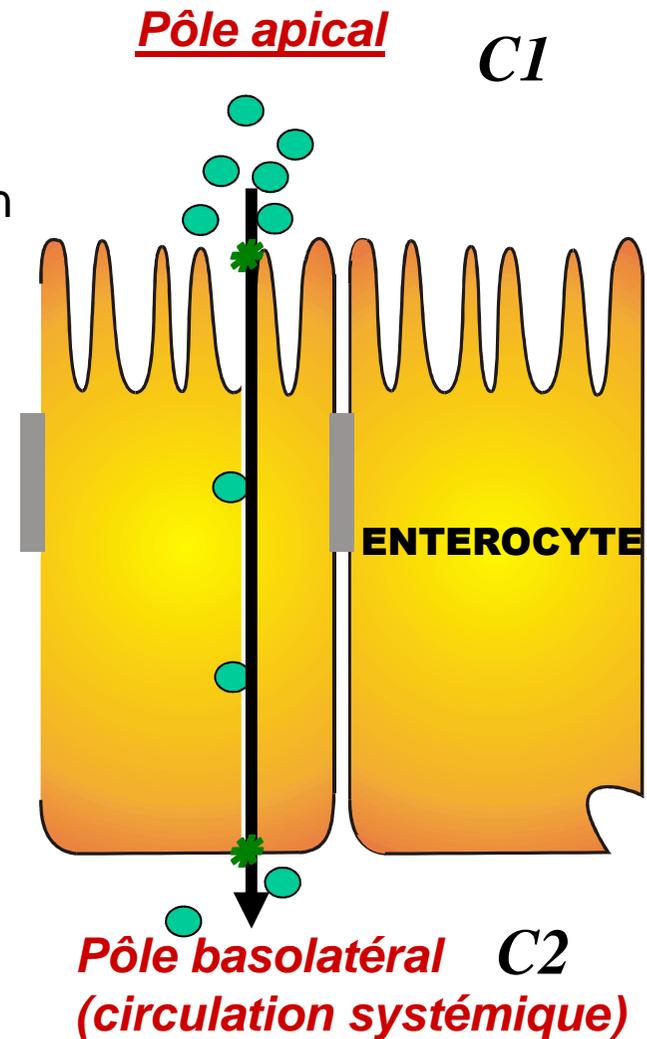
## LA DIFFUSION PASSIVE

Cette diffusion passive dépend des caractéristiques physico-chimiques du médicament:

- plus son **poids moléculaire** est grand, moins la diffusion est possible.
- plus le médicament est **hydrophile** et moins la diffusion est possible.
- du **pKa** du médicament et du **pH** du milieu :

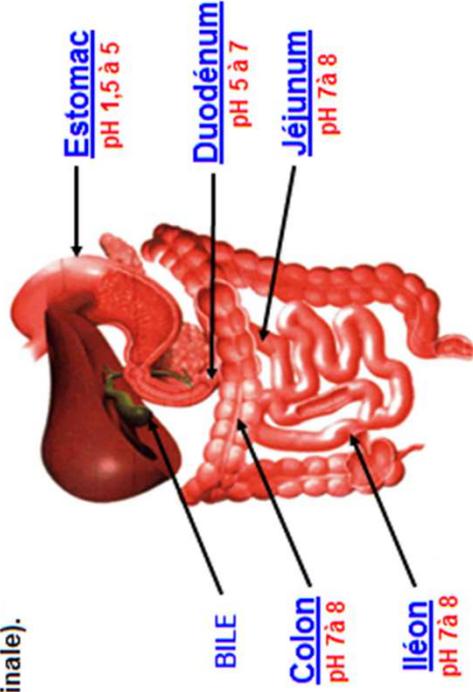
Seule la forme non ionisée du médicament diffuse au travers des membranes.

$$\frac{dQ}{dt} = \left( \frac{D.A.K_p}{h} \right) (C_1 - C_2)$$

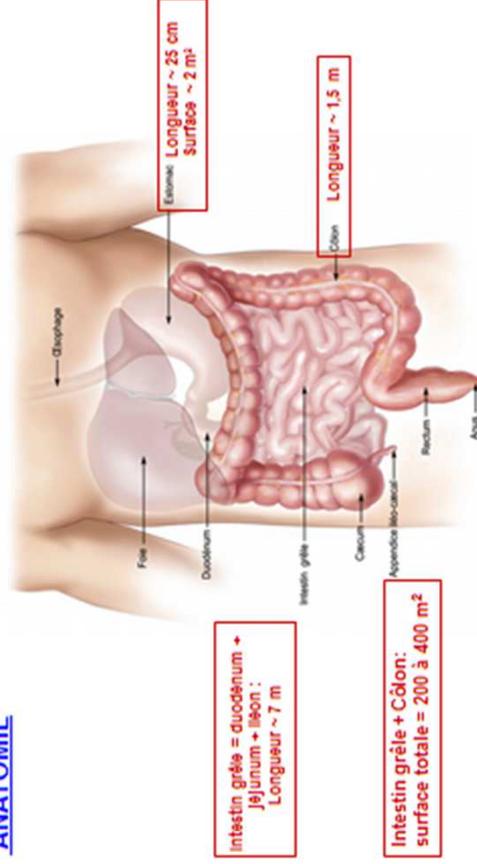


### SYSTEME DIGESTIF

1. Importantes variations du pH du milieu (de 1,5 à 8).
2. Sécrétions intestinales (3 L), pancréatique (0.7 L), gastrique (2.5 L), sels biliaires (0.5 L).
3. Activité enzymatique (pancréas, flore bactérienne intestinale, paroi intestinale).



### ANATOMIE



En raison de l'hétérogénéité anatomique, le médicament peut être absorbé à différents niveaux du système gastro-intestinal.

# LE TRANSPORT ACTIF

Le transport actif met en jeu des protéines membranaires qui peuvent reconnaître de manière spécifique des substrats comme les médicaments. Le transport peut s'effectuer selon deux modes distincts: la **diffusion facilitée** et le **transport actif**.

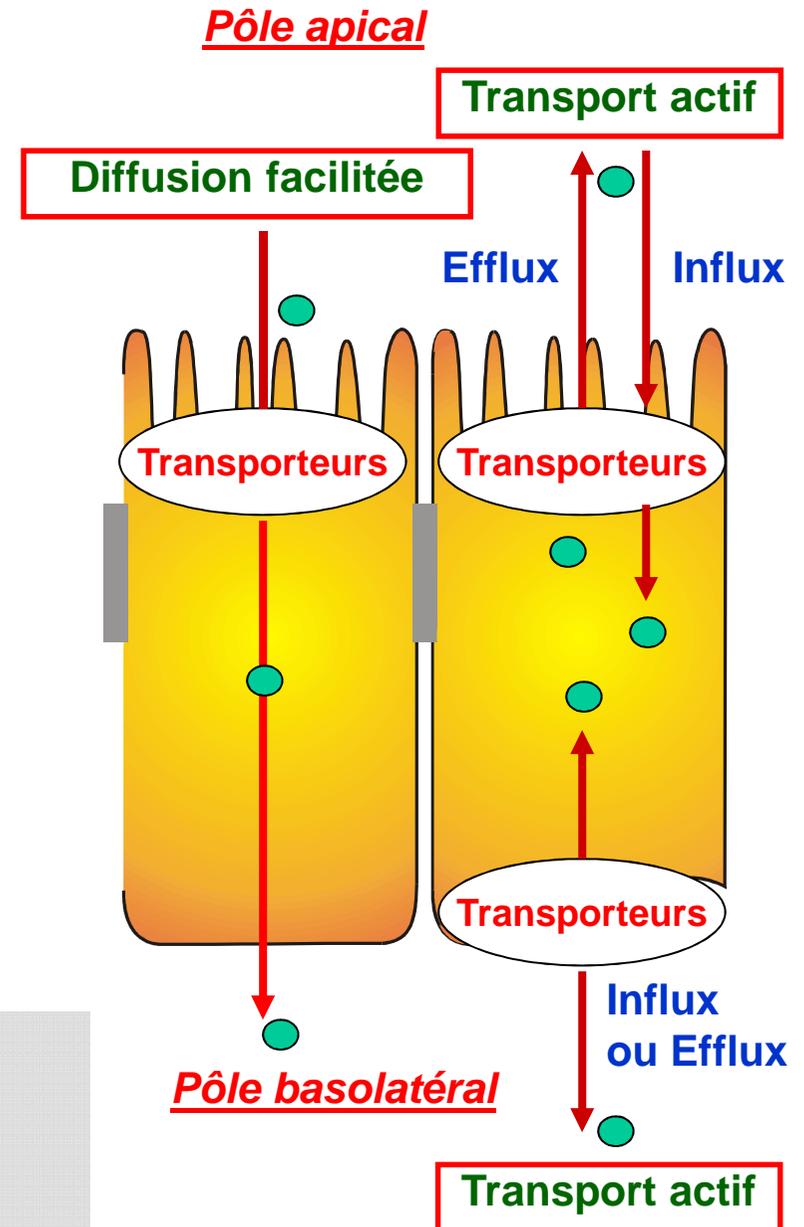
Dans les *entérocytes*, ces protéines peuvent se situer sur la membrane **apicale** ou sur la membrane **basolatérale** et ainsi transporter le médicament soit vers la lumière intestinale (**efflux**), soit vers l'intérieur de la cellule (**influx**).

## 1. Diffusion facilitée:

- Le transport s'effectue selon le gradient de concentration.
- Il ne nécessite pas d'énergie.

## 2. Transport actif:

- Le transport actif se fait contre le gradient de concentration.
- Il nécessite une source d'énergie (hydrolyse ATP).



# voies

- Le choix de la voie conditionne l'arrivée du PA à ses sites d'action

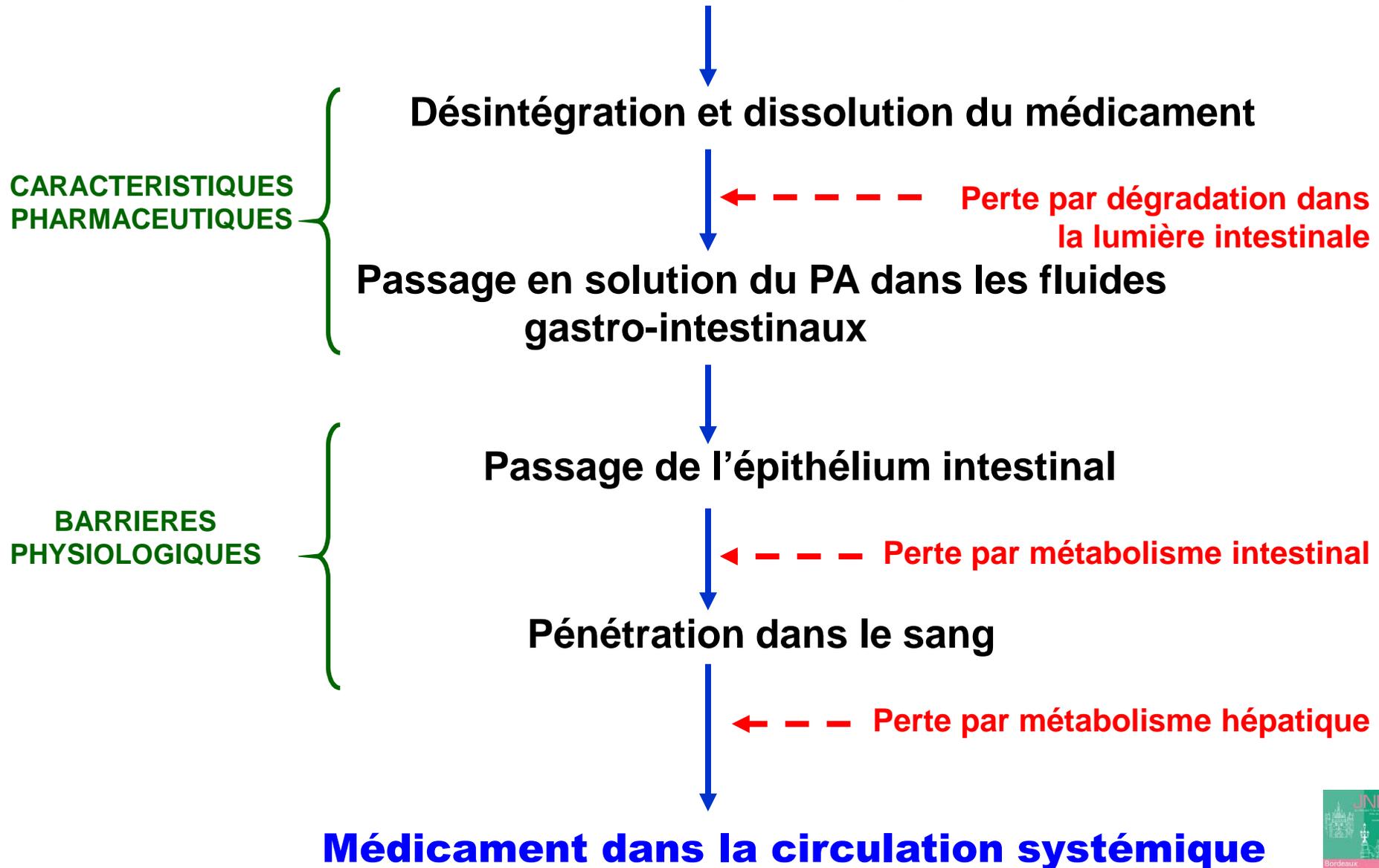
définition de l'Absorption caractérisée par la quantité (q) et la vitesse (v) de passage du PA vers ses sites d'action

- La voie est dite **topique** quand l'usage est local (pommade, collyre)  
Dans ce cas précis, un passage dans la circulation systémique est non désiré et peut être à l'origine d'effets indésirables

Dans les autres cas qui représentent la grande majorité, le **passage dans la circulation** sanguine est un pré-requis à l'accès aux sites d'action

La plus courante est la **voie orale** VO ou PO (*per os*)

## voie orale (VO ou PO *per os*)



# autres voies

- **SL sublinguale** (évite l'effet de premier passage)

- **R rectale** (évite partiellement cet effet)

- **P parentérale (injectables)**

**IV intraveineuse** (A = 100%)

**SC sous-cutanée**

**IM intra-musculaire**

- **Pulmonaire**

aérosols , action locale (topique)

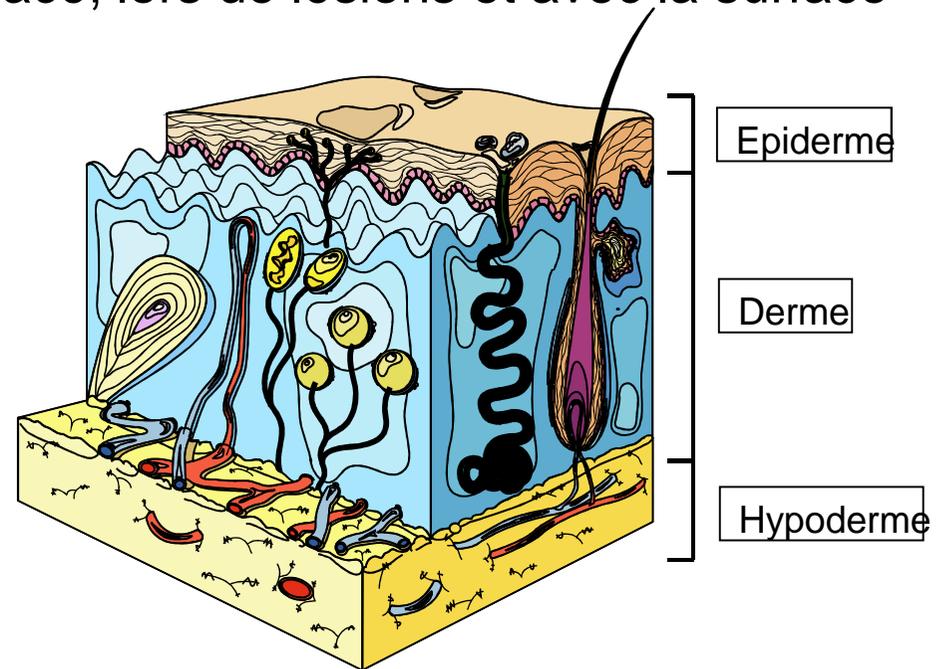
+ passage systémique (générale)

# Voie Cutanée

**Usage local (topique) : le passage dans le sang n'est pas souhaité**

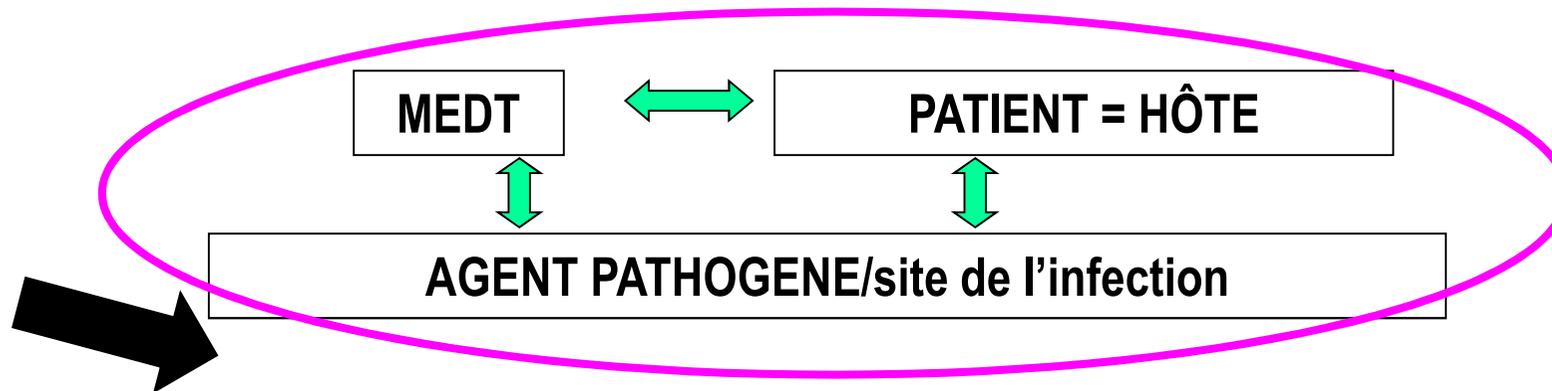
**Per ou transcutanée** : voie de passage vers le sang (v.générale)  
peau = barrière lipidique, passage lent  
augmente au niveau appareil pilosébacé, lors de lésions et avec la surface de contact

Développement de formes transdermiques (« patchs »)  
Application locale mais passage systémique si concentration importante et dépôt persistant



# AI – PARTICULARITES

## Traitement de l'infection



**A** = passage systémique pris comme critère d'évaluation de l'accès aux récepteurs

*mais « Récepteurs » = germe au site de l'infection*

Implique un aspect de **D**istribution en terme de localisation et de volume de remplissage

*Sang reste pré-requis nécessaire à une action générale*

Importance de l'existence d'un éventuel **M** sur la voie orale et l'absorption digestive

# AI – PARTICULARITES

**A**  $\cap$  **D**

**Sang : CN, pas S**

**Méningite**  
**Intra-cellulaire**  
**Ostéo-articulaire**  
**Endophtalmie**  
**Pneumopathie...**

*Evaluation au site de l'infection*  
**Intra-cellulaire**  
**Biopsie**  
**Crachats...**  
**Modifications/ infection (LCR)**

*Rôle de la voie d'élimination*  
**Rein et infection urinaire**  
**Bile et infection digestive,**  
**hépatobiliaire**

Accès à un compartiment profond : augmenter l'exposition?  
Les limites = la toxicité  
= la faisabilité PK

+ variabilité grande  
+ marge thérapeutique étroite,  
+ STP est nécessaire,  
d'autant plus que l'âge est extrême  
et la fonction d'élimination altérée

# Distribution, en résumé :

- 2 états du principe actif : forme libre ou liée
- 2 niveaux de distribution : plasmatique et/ou tissulaire
  - plasma* : forme libre : active et diffusible
  - forme liée : fixation aux protéines porteuses (albumine)
  - tissu* : forme liée : active (récepteurs)
  - accumulation, stockage
- conditionne le(s) Vd (volume de distribution)

La distribution est un **équilibre dynamique** entre compartiments (plasmatique et tissulaires) et formes (libres et liées)

fonction de

- de l'affinité aux **protéines plasmatiques** et tissulaires

conditionne le délai d'action et la durée d'action

- de la **vascularisation** (perfusion tissulaire ou débit sanguin)

de la plus élevée à la plus faible, on distingue différents niveaux

- \* foie, rein, coeur...
- \* os, tissu adipeux
- \* ongles, phanères

# Effets de premier passage (first past effect)

## DEFINITION

Quantité de PA perdue avant l'arrivée dans la circulation générale

## CONSEQUENCES

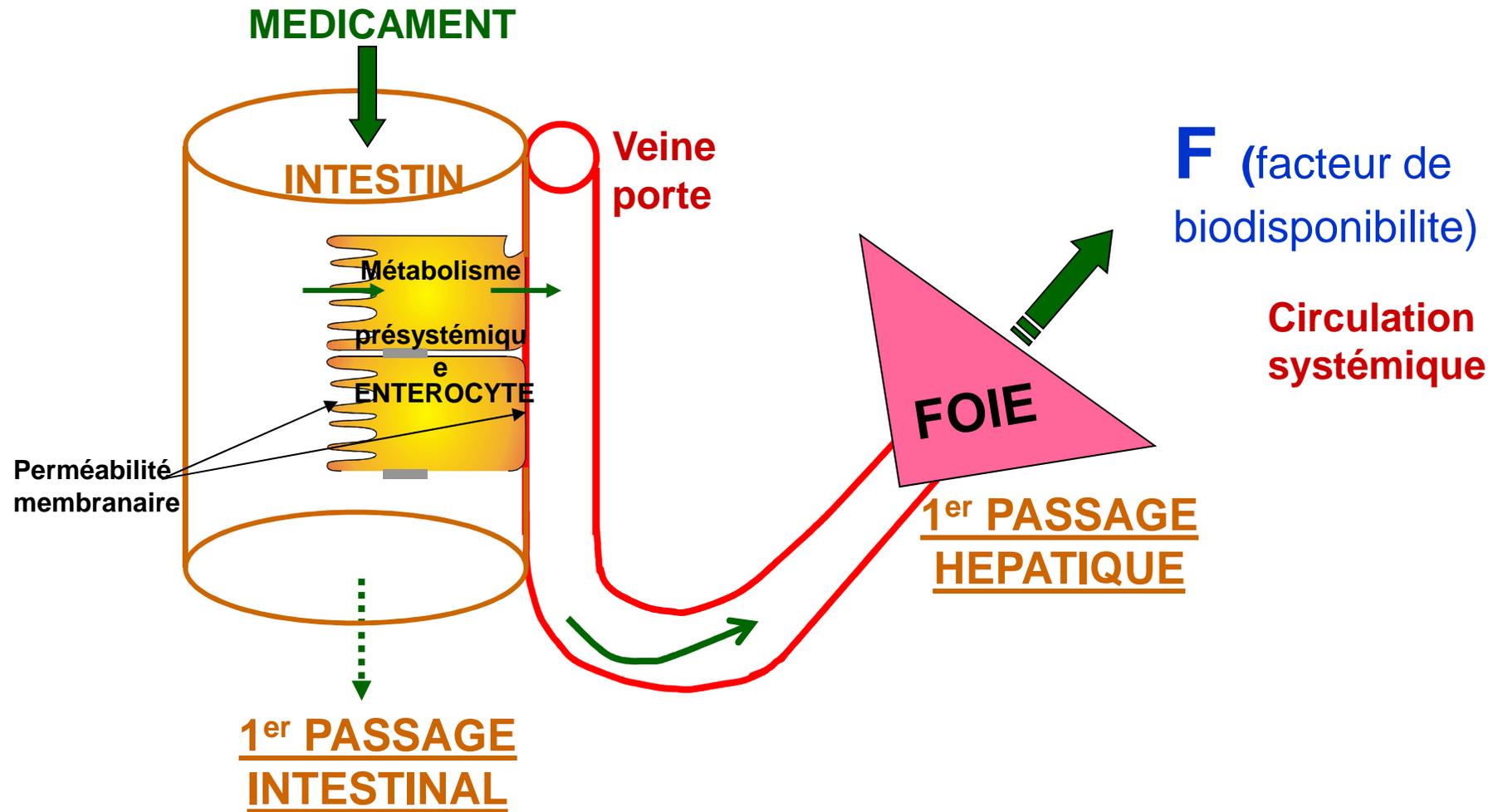
Voie orale parfois inutilisable

La perméabilité membranaire,  
**les phénomènes de transport** (efflux par la glycoprotéine P)  
et **le métabolisme pré-systémique**  
(de la paroi intestinale et du premier passage hépatique)

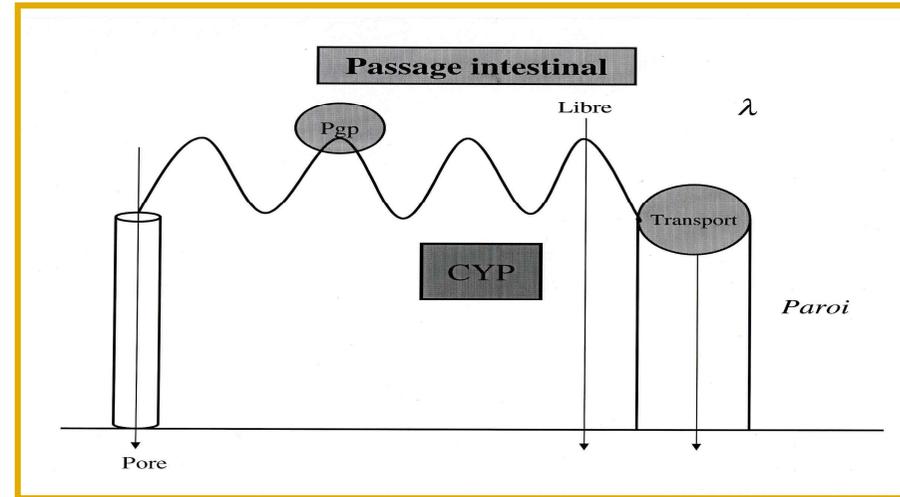
peuvent plus ou moins fortement limiter l'absorption orale digestive des médicaments



# VOIE ORALE ET EFFETS DE 1<sup>er</sup> PASSAGE



## Pgp GLYCOPROTEINE P



- **Protéine de transport (efflux actif)**  
= rôle de protection contre xénobiotique
- codée par gène *mdr-1*  
confère MDR (multidrug resistance) = résistances croisées entre médicaments (AK)
- localisation très diversifiée, BHE  
villosités intestinales
- coïncidence entre Pgp et CYP 450 3A4  
⇒ renforcement de la protection  
Pgp donne chances de passage supplémentaires à l'enzyme  
transport actif qui contrôle le rétroaccès à l'enzyme

Benet LZ

# BIODISPONIBILITE (BD)

**Il s'agit d'une propriété qui caractérise un médicament (forme pharmaceutique d'un PA)**

**C'est :**

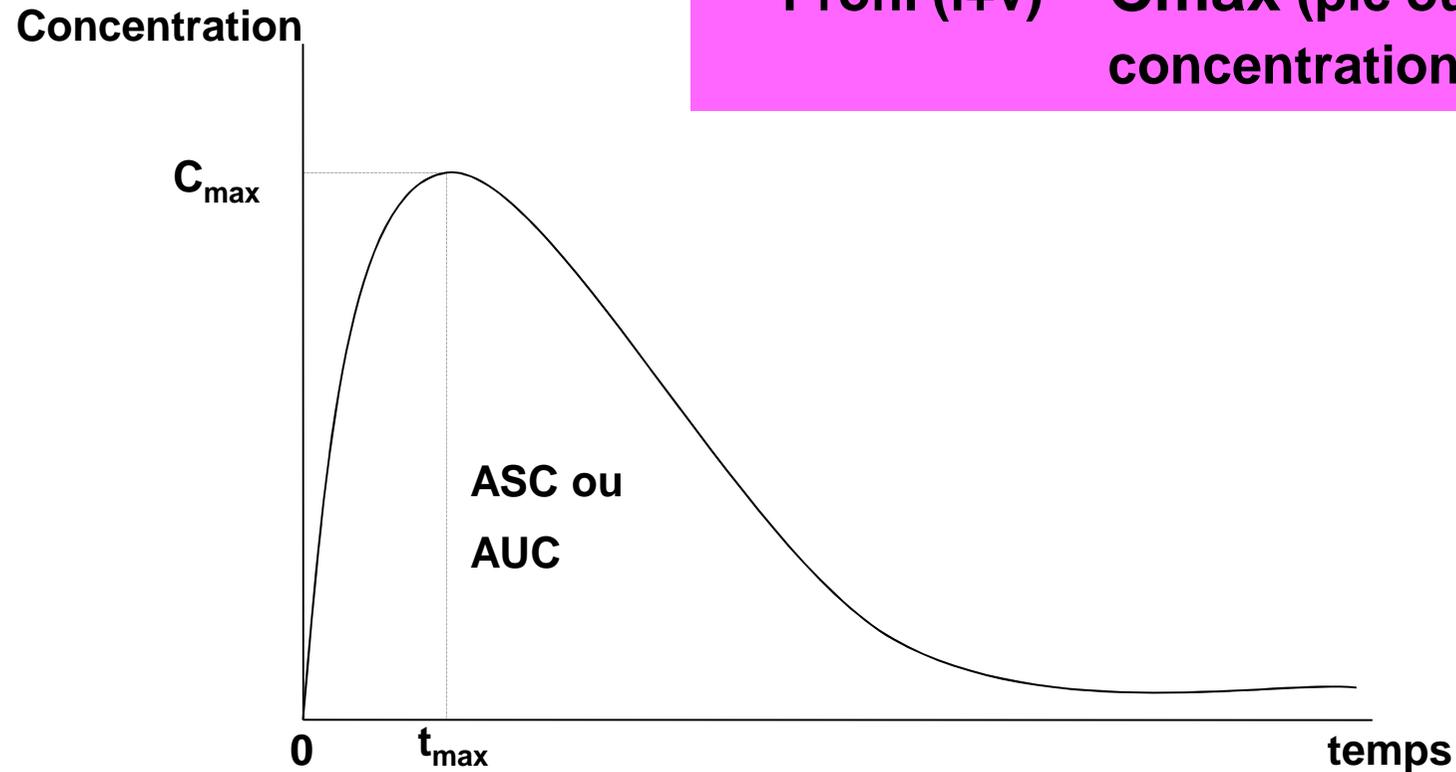
- La quantité et la vitesse de l'absorption (de passage)**
- du principe actif**
- d'une forme pharmaceutique donnée**
- pour le rendre disponible à ses sites d'action**



## PARAMETRES de Biodisponibilité

- Quantité (q) **AUC** (aire sous la courbe)
- Vitesse (v) **Tmax** (moment du pic)
- Profil (i+v) **Cmax** (pic ou concentration maximale)

### profil PK



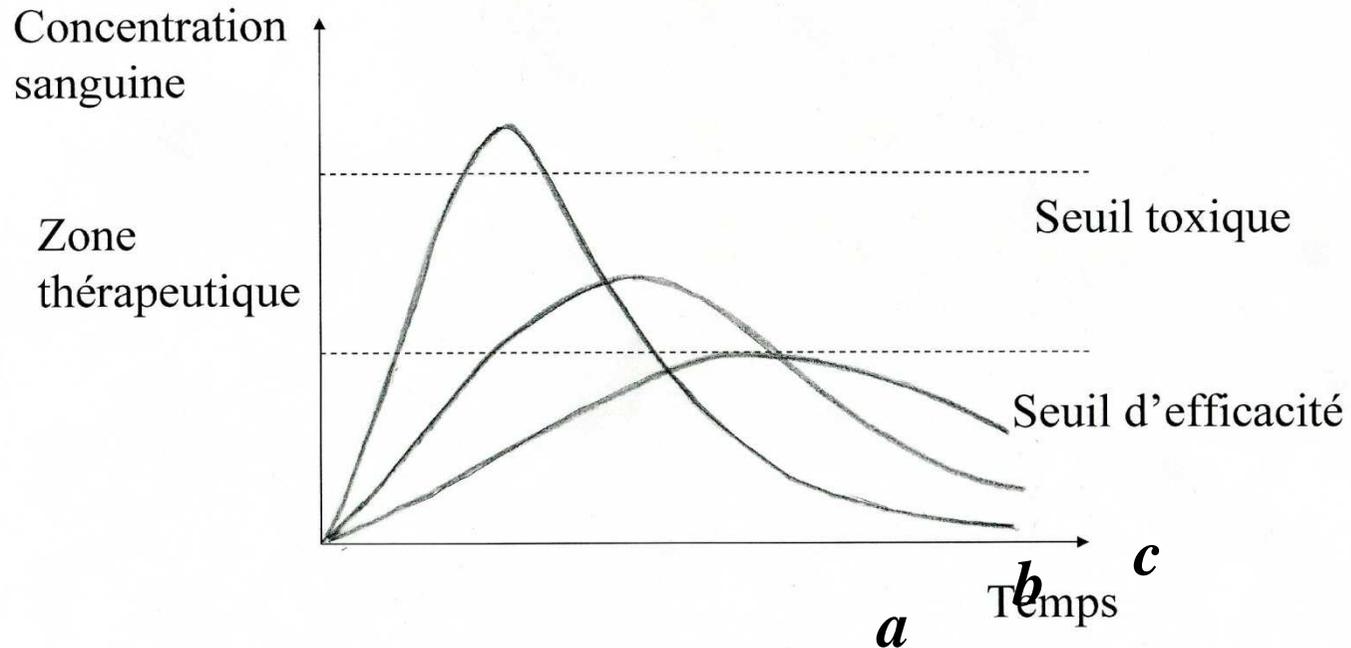
### Profil PK

$$C(t) = f(t)$$

Evolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps

*[ASC ou AUC area under the curve]*

## Rôle de la vitesse de passage



3 formulations du même PA, **a**, **b** et **c**

La **dose est la même** dans les 3 cas et la quantité absorbée donne la **même AUC**

La **vitesse de passage est différente** : en **a**, la vitesse est trop élevée et la zone toxique est atteinte; en **c**, elle est trop lente et la zone thérapeutique n'est jamais atteinte. La situation **b** est convenable.

# MESURE du FACTEUR **F** de BIODISPONIBILITE

- Il représente la fraction de dose absorbée
- Il est calculé par le rapport entre les quantités absorbées (ayant atteint la circulation systémique) évaluées par les ASC obtenues par la forme IV (absolue) et par la formulation considérée (ex orale)
- En normalisant à la Dose (pour une même dose)
- A Clairance constante (élimination comparable)

$$F = \frac{ASC \int_0^{\infty} x}{ASC \int_0^{\infty} iv}$$

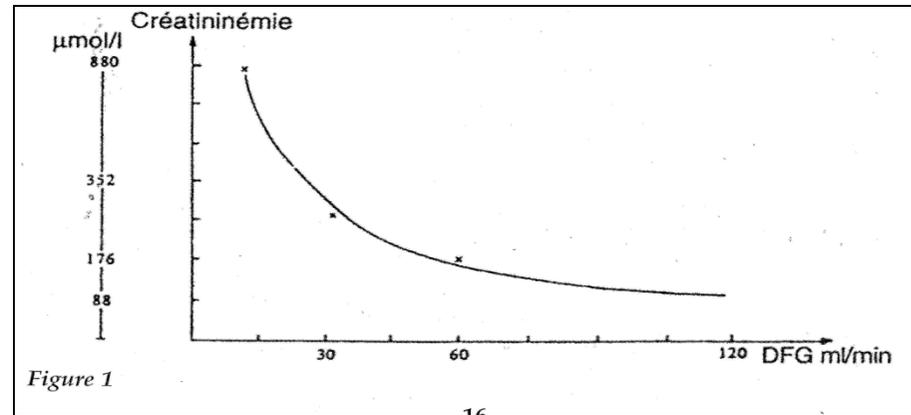
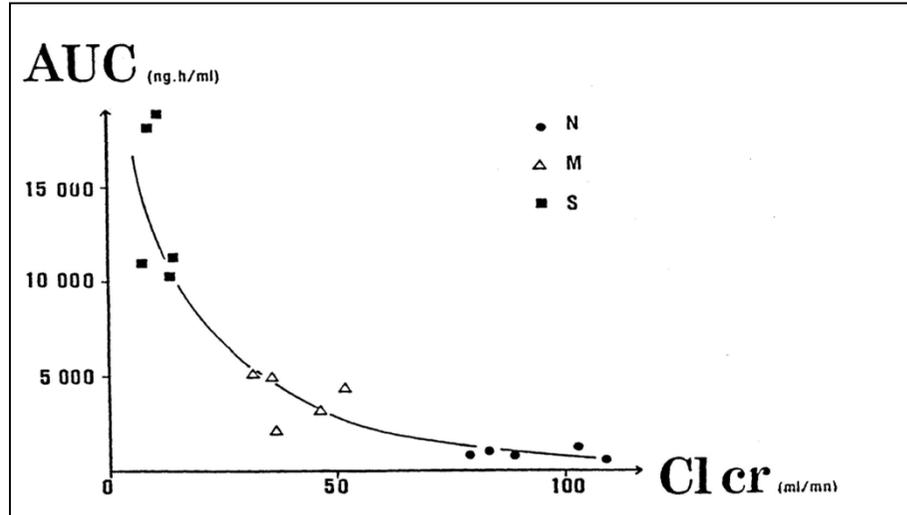
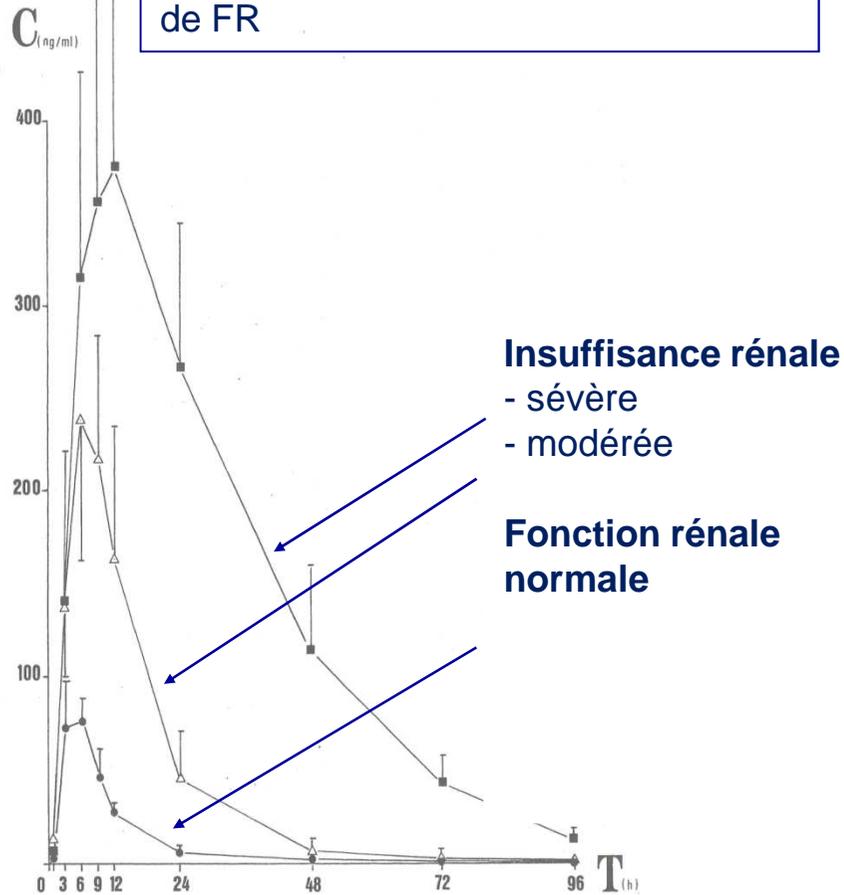
- ASC = intégrale de zéro à l'infini de

$$C(t)dt = C_0 e^{-kt} \cdot dt$$

$$\begin{aligned} \text{ASC} &= C_0 / K \\ &= C_0 V / K V \\ &= \text{Dose} / \text{CI} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} &\text{ou encore} \\ \text{CI} &= F \text{ Dose} / \text{ASC} \end{aligned}$$

Courbe pharmacocinétique d'un même médicament à la même dose chez des sujets dans 3 situations différentes de FR



Page 16 "Guide de prescription des médicaments chez le patient insuffisant rénal". Nader Bassilios, Vincent Launay-Vacher, Gilbert Deray, 1ère édition, 2002, Meditions Ed. .

**Grossièrement, on peut associer**

**Hydrosolubilité**

**rein  
faible métabolisation**

**Liposolubilité**

**foie  
passage mb facile  
absorption f et variable via Pgp et CYP intestinal**

**distribution large  
lpp, incorporation aux GR  
métabolisme important (CYP)  
CEH**

**t1/2 longue  
Vd élevé**

# **ABSORPTION DIGESTIVE**

## **Facteurs influençant**

### **1- Propriétés physico-chimiques du principe actif (PA)**

- **PM (poids moléculaire)**
- **Liposolubilité/hydrosolubilité**
- **pKa (forme non dissociée)**
- **taille particules, forme cristalline**

# ABSORPTION DIGESTIVE

## Facteurs influençant

### 2- Forme galénique (pharmaceutique) = Pharmacotechnie\*

- rôle des excipients  
du mode de fabrication  
dans mouillabilité (nécessaire à dissolution du PA)

- complexité  
(excipients + adjuvants de fabrication)
  - ↑ diluants  
désintégrants  
tensioactifs
  - ↓ liants  
lubrifiants

\**Pharmacotechnie : science de la mise en forme pharmaceutique (formulation) des médicaments*



# ANTIRETROVIRAUX - PK

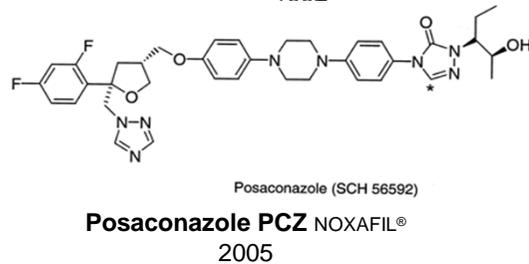
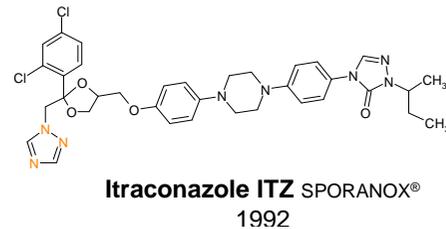
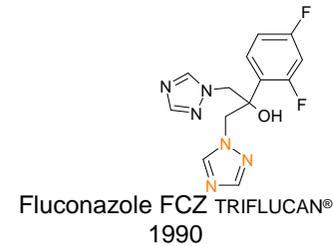
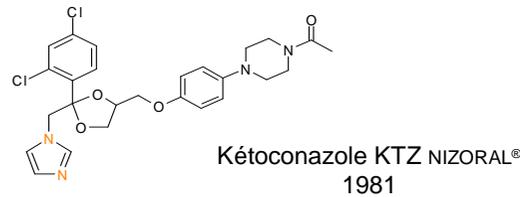
## **A Des BD orales variables**

**En particulier ddl didanosine, sensible à l'acidité gastrique**

**Nécessite une forme carbonatée**

**certaines IP comme le SQV (saquinavir) présentent une BD<10%**

# ANTIFONGIQUES AZOLES



Isavuconazole  
Phase III

Ravuconazole  
Phase III

PK	KTZ	FCZ	ITZ	VRZ	PSZ
linéarité				non	A saturable
A	± pH dép ↑/lip, cola	+	± pH dép ↑/repas	+	± repas, fractt

# Bêta-lactamines : pénicillines (PK)

Naturelles : sensibles aux pénicillinases

**Peni G** détruite par l'acidité gastrique VO impossible

**Retard** : **Extencilline IM** avec excipient qui limite la diffusion

**Peni V** résistante/ H<sup>+</sup> utilisable PO

Semi synthétiques : R/pénicillinases

**Peni M** méthicilline IV IM  
oxacilline PO

Aminopencillines : à spectre élargi

**Péni A** ampicilline BD 40%, sensible aux aliments  
amoxicilline + ac clavulinique (**Augmentin**®)  
BD 80%, alimentation sans influence  
renforce activité (si S) par inh b-lactamase

# ANTIVIRAUX – GCV

Ganciclovir	GCV	CYMEVAN®	IV	Roche
Valganciclovir	valGCV	ROVALCYTE®	PO	

**A**      **BD orale du GCV très faible (6%)**  
**recours à une pro-drogue (ester valyl de GCV)**

Remarque - La progression de la rétinite avait été améliorée avant l'introduction des HAART par des formulations d'administration **LOCALE** **intra-vitréenne** sous forme d'implants (1997)

Mais      5 –10% de décollement de rétine  
n'assure pas la protection des formes extra oculaires  
ni celle de l'autre oeil

# Tétracyclines

Tétracycline

Utilisation de la forme orale,  
broyée et introduite dans la sonde nasogastrique

Usage modifié de la forme orale : peu de cas concernés,  
la voie IV étant presque toujours disponible pour cette classe

# ABSORPTION DIGESTIVE

## Facteurs influençant

### 3- Patient (physiopathologie)

- *physiologie*

vitesse de vidange gastrique, motilité intestinale, acidité gastrique

flore intestinale, sels biliaires, enzymes, surface

modifiable par l'alimentation

et le contenu du bol alimentaire

- *pathologie*

troubles digestifs : diarrhée, constipation, vomissements

# Le Patient

**AGE** extrêmes, SA et pédiatrie

**Terrain** mucoviscidose  
pathologie digestive

**Ethnicité** CYP3A5 et race noire

**Infection** **nature, site**  
fièvre  
choc

Réanimation, Brûlés

Dialyse (RRT)

# AGE



1-15 days

1-24 months

2-10 years

10-18 years

20-60 years

70-95 years

**Newborn**

**Infants and  
Toddler**

**Child**

**Adolescent**

**Adult**

**Senior**

L'ombre associée à chaque personnage correspond à la dose adaptée à chaque âge. Le rapport entre la taille de l'ombre et celle du personnage reflète la différence dans la capacité d'élimination en fonction de l'âge .

Pédiatrie

Prendre en compte la classe d'âge

et le POIDS

NN

2-12 ans

12-18 ans

ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Oct. 2010, p. 4116-4123  
0066-4804/10/\$12.00 doi:10.1128/AAC.00896-10  
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 10

## Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Voriconazole in Immunocompromised Children<sup>∇</sup>

Thomas J. Walsh,<sup>1,2\*</sup> Timothy Driscoll,<sup>3</sup> Peter A. Milligan,<sup>4</sup> Nolan D. Wood,<sup>5</sup> Haran Schlamm,<sup>4,5</sup>  
Andreas H. Groll,<sup>6</sup> Hasan Jafri,<sup>7</sup> Antonio C. Arrieta,<sup>8</sup> Nigel J. Klein,<sup>9</sup> and Irja Lutsar<sup>4,10†</sup>

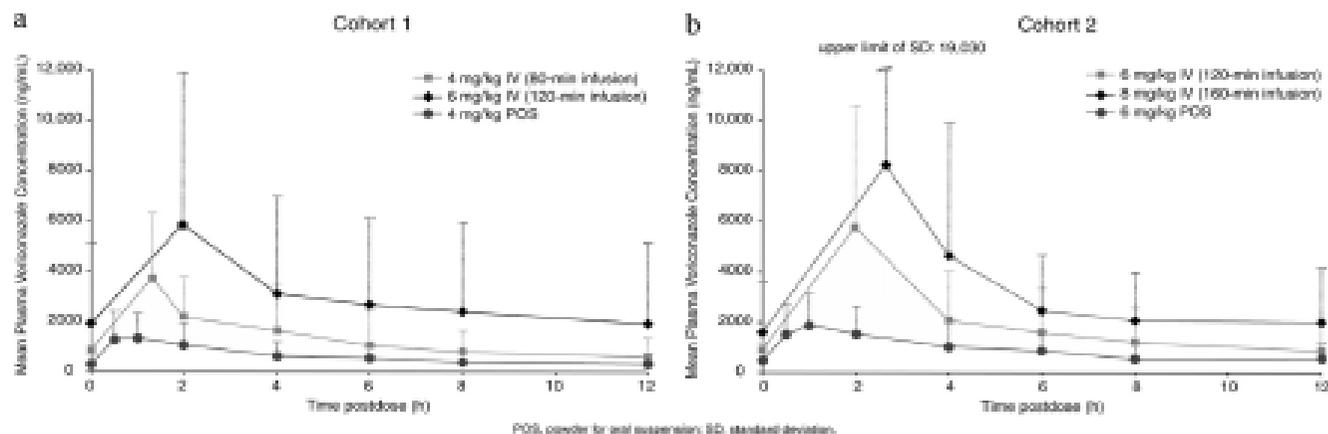


FIG. 1. Mean plasma voriconazole concentrations in cohort 1 (a) and cohort 2 (b).

WalshTJ AAC 2010

8 mg/kg I.V. q12 children ~ 4 mg/kg I.V. q12 adults



# Obésité

## Utilisation du poids corrigé pour l'introduction des traitements en mg/kg/j

La dose d'aminoside est calculée à partir du poids corrigé.

***Poids corrigé = poids idéal + 0.43 x surcharge pondérale***

Formule de Lorentz pour le calcul du poids idéal :

Femme = Taille (cm) – 100 – [Taille -150]/2

Homme = Taille (cm) – 100 – [Taille -140]/4

*En Réanimation, le poids pharmacologique incrémenté  
de la prise de poids par surcharge hydrique peut être utilisé :*

[http://www.globalrph.com/ibw\\_calc.htm](http://www.globalrph.com/ibw_calc.htm).





# facteurs cliniques

- **Diarrhée**
  - ↑ ou (↓)
- **Fièvre**
  - ↑
- **Race**
  - ↓ **A chez sujet noir (3A5)**
- **Age**
  - ↑ **CI chez l'enfant**
  - ↓ **sujet âgé**
- **Alimentation**
  - concomitant ou non mais de manière constante**
- **Var nyctémérale**
  - ↑ **dose matinale (STP au matin)**
- **Délai post Tx**
  - ↑ **auto inhibition et reduction des corticoïdes**
- **Terrain**
  - ↓ **mucoviscidose**

# ABSORPTION DIGESTIVE

## Facteurs influençant

### 4- Associations thérapeutiques et interactions

- *touchant directement le tractus gastro-intestinal*

transit, accélération de la vidange gastrique  
(métoclopramide)

pH GI (antiacides favorisent l'ionisation), pansements GI

- *touchant la barrière intestinale (métabolisme et transport)*

*GI : gastro-intestinal*



# La nutrition

## Influence du pH

anti-acides  
administration avec du coca

## Influence de la nourriture

existence et nature du bol alimentaire

modalité

à jeûn, à distance des repas  
au cours d'un repas  
avec un repas riche en graisses

## Coprescriptions influençant le tractus GI

cholestyramine et substances lipidiques  
pansements digestifs

# Le Métabolisme : conséquences

**L'existence d'un métabolisme, notamment via CYP3A4**

Interactions médicamenteuses PK +++

différentes selon la voie de la cible IV ou PO

*Boost par le ritonavir et IP/r*

*Antifongiques azolés*

*Corticoides*

*Transplantation*

*Rifamycines*

# conséquences

Médicaments à **marge thérapeutique étroite** fortement **métabolisés**

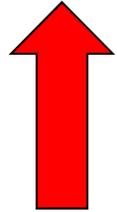
Modifications de la concentration circulante

**Inhibition** : augmentation de la forme inchangée : **surdosage**  
exacerbation des toxicités propres  
des effets thérapeutiques (IS)

**Induction** : diminution de la forme inchangée : **sous-dosage**  
risque d'inefficacité

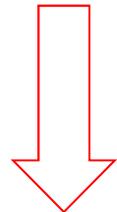
- Vaut pour l'**introduction** de la coprescription mais aussi son **arrêt**
- Prend son plein effet à l'**équilibre** (influence des demi-vies)
- Dépend des **DOSES** utilisées
- Influencé par **variations de concentrations** de l'inhibiteur

*Modification de la concentration*  
*Conséquences*

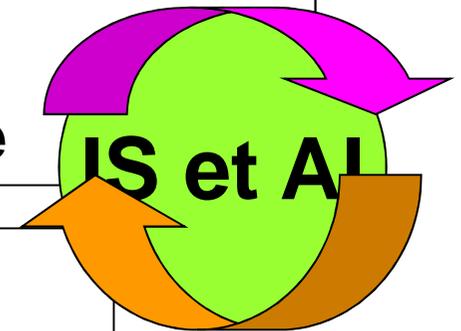


**Surdosage**  
augmente à la fois toxicités spécifiques  
et effet thérapeutique (cf **IS**)

**Surimmunosuppression,**  
Entretient le lit de infection opportuniste



**Sous-dosage**  
Diminue l'efficacité  
Risque d'émergence de résistance (cf **AF**)



[AI Anti-infectieux AF antifongiques azolés]

**PK CYP3A4-Pgp targets**  
such as IS drugs but also voriconazole,  
oral contraceptives and anticoagulants

**Inhibitors**  
↑ [target drug]

**Inducers**  
↓ [target drug]

**PROTEASE INHIBITORS**  
ritonavir (/r)

**RIFAMPICIN**  
rifabutine

**AZOLES**  
ketoconazole  
itraconazole  
voriconazole  
posaconazole  
fluconazole  
isavuconazole?

**ANTICONVULSIVANTS**  
phenobarbital  
phenytoine

**MACROLIDES**  
erythromycine  
clarithromycin  
josamycin...

**QT prolongation**  
rhabdomyolysis and  
metabolised statins

**CALCIC INHIBITORS**  
nicardipine  
diltiazem

Herbal  
St John's wort

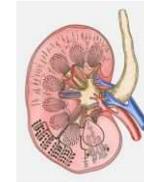
Grapefruit juice

target

CsA < TRL < ERL < SRL

**PD**  
**Toxicities**

**NEPHROTOXICITY**  
amphotericin B  
aminosides  
colistin  
cotrimoxazole (oral)  
calcineurin inhibitors



**HEPATOTOXICITY**  
Azoles (ketoconazole, voriconazole)  
isoniazide



**HAEMATOTOXICITY**  
ganciclovir  
antiretrovirals  
ribavirin  
mycophenolic acid  
mTOR inhibitors



**NEUROTOXICITY**  
didanosine  
aciclovir  
voriconazole  
colistin



# Gestion des IAM

## Attention

- aux relais de traitement
- aux changements de voie d'administration

## Contraintes de la voie IV

- - Prendre en compte la **BD orale** dans le calcul des doses lors des changements de voie
- - Prendre en compte l'influence de la voie digestive dans les **IAM d'inhibition métabolique** et/ou mettant en jeu la Pgp intestinale

*[Gupta SK, Rowland M BJCP 1987, 1988, 1989]*

# CyA concentration to dose ratio during ITZ coprescription

C/D* (n=15)	IV	PO
ITZ-	96	23
ITZ+	98	43

Annotations:

- Top: **BD 20 - 50 %** (blue box)
- Left: **DDI = 0** (orange box)
- Right: **DDI X 2** (orange box)
- Bottom: **DDI x 2 Δ BD** (blue box)

\* CyA Doses are expressed as mg/kg/day

DDI : drug-drug interaction



# Bolus SMD / TRL et VRZ TxP CF

Corticoides

C0 VRZ

Dose VRZ

Dose TRL

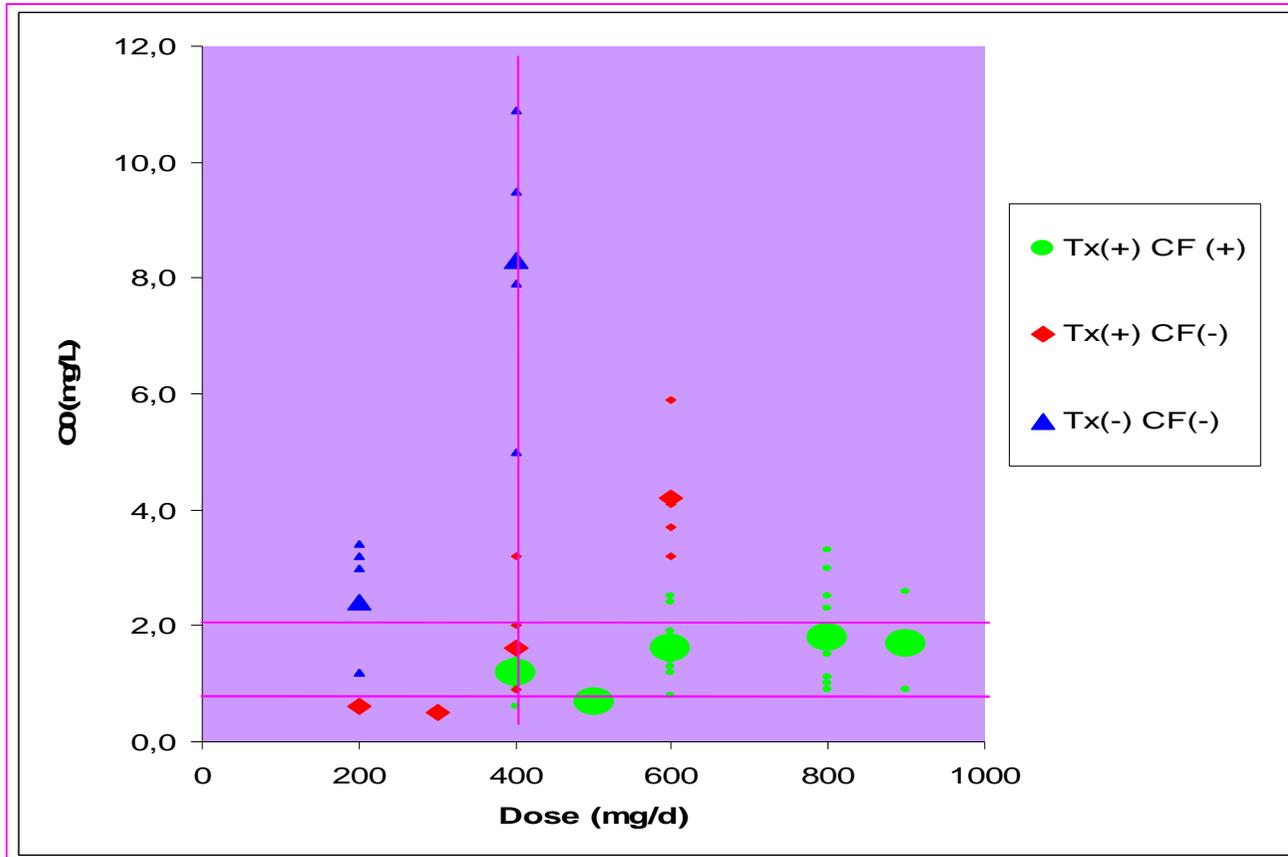
C0 TRL



## Corticoides

VRZ : C0 selon la dose et le type de patient

[Imhof 2006,  
Pascual 2008,  
Berge, 2009]



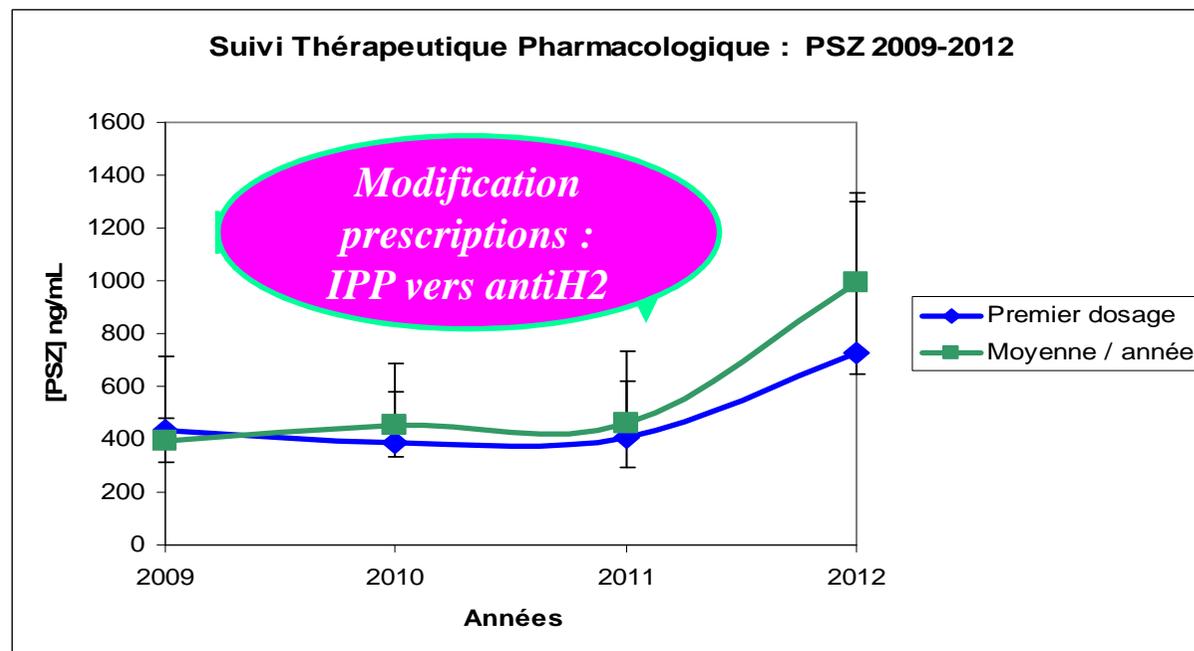
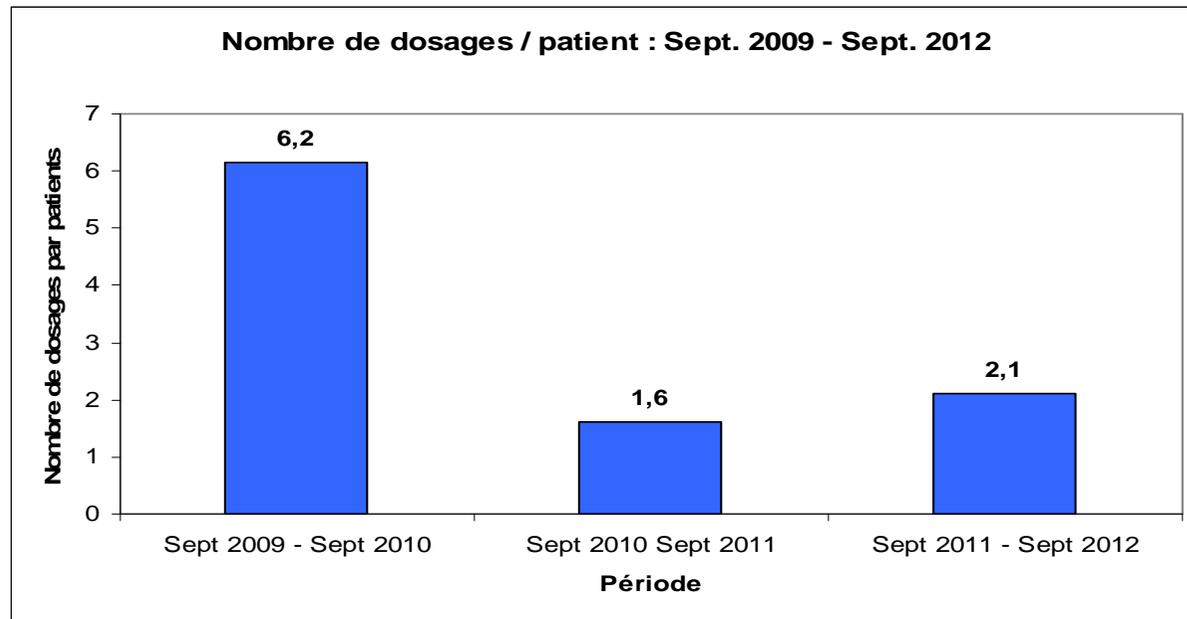
Les doses nécessaires à l'obtention de concentrations thérapeutiques sont plus élevées chez les patients transplantés (corticoides au long cours?)

**Corticoides** forte dose en aigu = inhibiteurs  
faible dose en chronique = inducteurs modérés

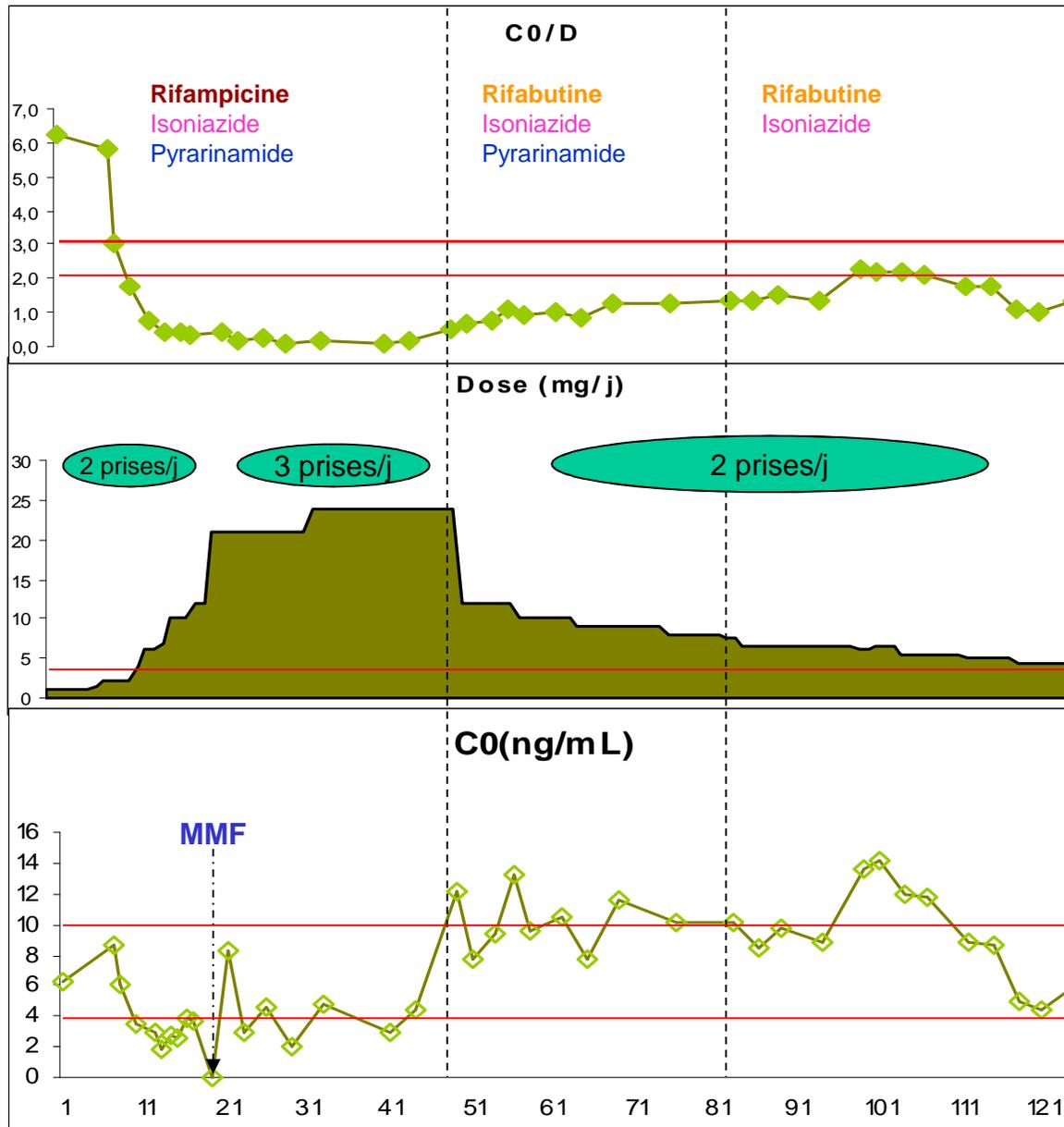
Christians U *Clin pharmacokinet* 2002

# STP PSZ Onco-hématologie

P.-Y. Desplanques  
Médecine et maladies infectieuses 2014



# Rifamycines/ cinétique et puissance d'induction



[ Kovarick JM  
Ann Pharmacother 2002]  
Etude chez VS  
≠ pas de cort en chronique  
Ttt court

# ANTIRETROVIRAUX PV- IAM

**PK** dominée par effet inhibiteur métabolique CYP3A4 des IP  
**EN PARTICULIER** du ritonavir RTV +++  
x 10 par rapport aux autres inhibiteurs, même puissants  
nécessite une gestion ANTICIPEE avt, pdt et après coprescription

utilisation volontaire pour booster la BD des autres IP (SQV)  
dans des combinaisons fixes /r

## Développement d'associations fixes

- IP boostées SQV/r, LPV/r (lopinavir) KALETRA®

# Surveillance - STP

## STP - Suivi thérapeutique Pharmacologique

= dosage des concentrations (circulantes) du principe actif

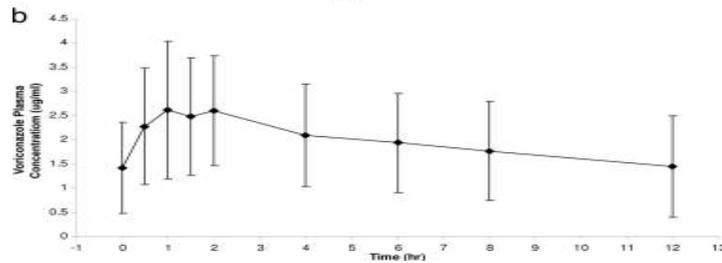
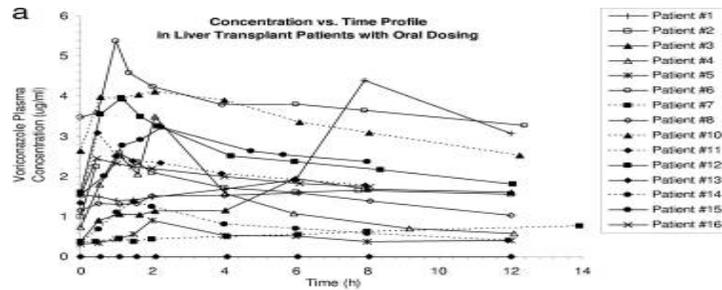
### Champs d'application :

- *marge thérapeutique étroite*
  - toxicité conc-dépendante
  - seuil d'efficacité
- *sources de variabilité PK*      +++
- *terrain à risque (IR, IH)*
- *échec thérapeutique*  
(suspicion d'une posologie ou absorption insuffisante)
- *gestion des IAM*      +++

# VRZ en Tx Hépatique : **variabilité** des concentrations

## Prophylaxie orale 200 mg q12

Johnson HJ AAC 2010



Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Oct 2010, p. 4424-4430  
DOI: 10.1128/AAC.02094-10  
Copyright © 2010, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

Vol. 54, No. 10

### Bioavailability and Population Pharmacokinetics of Voriconazole in Lung Transplant Recipients<sup>7</sup>

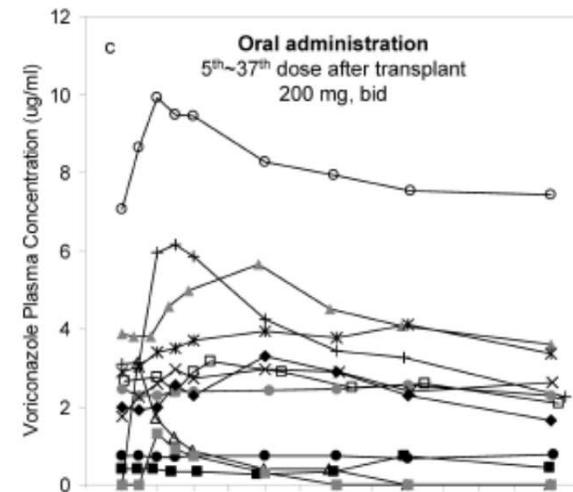
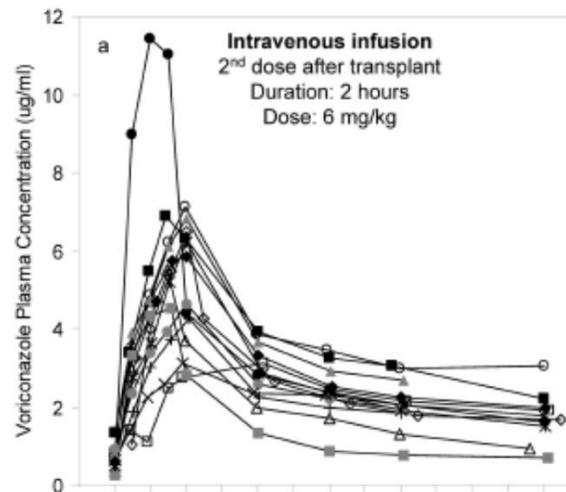
K. Han<sup>§§</sup>, B. Capitano,<sup>†</sup> R. Bies,<sup>†§§</sup> B. A. Potoski, S. Husain,<sup>†</sup> S. Gilbert, D. L. Paterson,<sup>‡</sup> K. McCurry,<sup>††</sup> and R. Venkataramanan<sup>¶</sup>

Vol. 54, 2010

VORICONAZOLE IN LUNG TRANSPLANT RECIPIENTS 4427

et pulmonaire

Han K AAC 2010



# AI - Les Questions

**Voie IV**  $\exists?$ , ~~#~~, exclusive?

**CMI** objectif de cible de concentration

**Temps versus Concentration** dépendant  
Influence le choix du fractionnement

Propriétés **physicochimiques** (lipo versus hydrosolubilité, PM)

**Marge thérapeutique** (profil sécurité, enjeux d'efficacité)

**Modèle d'élimination** (Foie= métabolisme versus Rein)  
Demi-vie (impact sur les délais)

**Tissus distribués** /site de l'infection

# AI - Les Questions

**Voie IV**  $\exists?$ ,  $\exists$ , exclusive?

**CMI** objectif / de cible de concentration

**Temps versus Concentration** dépendant  
Influence le choix du fractionnement

Propriétés **physicochimiques** (lipo versus hydrosolubilité, PM)

**Marge thérapeutique** (profil sécurité, enjeux d'efficacité)

**Modèle d'élimination** (Foie= métabolisme versus Rein)  
Demi-vie (impact sur les délais)

**Tissus distribués** /site de l'infection

***Merci de votre attention***

