

Groupe traduction



PHARMATERM^{MD}

Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique
Volume 22, n° 2, 2011

Concentrations plasmatiques des médicaments

Introduction

La pharmacocinétique s'intéresse au devenir du médicament dans l'organisme, entre autres à l'évolution de ses concentrations plasmatiques. La connaissance de celles-ci revêt une importance primordiale pour la détermination de la marge thérapeutique, soit la gamme des concentrations pour lesquelles l'efficacité et l'innocuité du médicament ont été observées. Elle permet aussi de suivre l'évolution de l'état du patient et d'adapter la posologie en conséquence. Le présent article porte sur des termes liés à ces concentrations.

Il sera question de médicaments dont l'élimination suit une cinétique linéaire, appelée aussi cinétique de premier ordre, c'est-à-dire pour lesquelles la relation des concentrations en fonction du temps est exponentielle et indépendante de la dose. C'est le cas de la majorité des médicaments. Il s'agit aussi de médicaments dont les paramètres pharmacocinétiques se situent dans un modèle monocompartimental, le terme **compartiment** étant défini comme suit : « [...] volume fictif dans lequel le médicament se distribuerait. Il peut correspondre ou non à un volume réel, par exemple le volume du sang appelé premier compartiment, ou l'ensemble de l'organisme hormis le sang, appelé deuxième compartiment¹. »

Si une dose unique est administrée, la concentration du médicament dans le plasma augmente progressivement pour atteindre un maximum et ensuite diminue progressivement jusqu'à sa disparition de l'organisme. Par contre, si une même dose est administrée à plusieurs reprises, que l'intervalle entre les prises est constant et que les doses sont administrées avant que la précédente ait été complètement éliminée, le médicament s'accumule dans l'organisme, jusqu'à l'atteinte de l'état

d'équilibre (*steady state*), phase dans laquelle la quantité plasmatique apportée par chaque prise et la quantité éliminée sont égales.

Abréviations

Voyons d'abord des abréviations fréquemment rencontrées dans les textes sur ce sujet. On représente par C la concentration d'un médicament dans l'organisme. Lorsqu'aucune abréviation en indice n'accompagne C , il s'agit de la concentration plasmatique, sinon, on indique par une lettre le liquide biologique dans lequel l'échantillon a été prélevé. Ainsi, C_u désigne la concentration urinaire. On rencontre aussi C_{ss} , C_{max} et C_{min} , qui correspondent respectivement à la concentration à l'état d'équilibre (*ss* est l'abréviation de *steady state*), et aux concentrations maximale et minimale². En français, on retrouve les équivalents C_{eq} (équilibre), C_{max} et C_{min} ³.

Définitions et contextes

Voici maintenant quelques définitions des termes relevés : « C_{max} , C_{min} : *The maximum or "peak" concentration (C_{max}) of a drug observed after its administration; the minimum or "trough" concentration (C_{min}) of a drug observed after its administration and just prior to the administration of a subsequent dose*⁴. » On retrouve des définitions semblables dans un glossaire sur le sida : « *C_{MAX}: The maximum (peak) amount of drug measurable in the blood after a dose is administered. C_{MIN}: The lowest (trough) amount of drug measurable in the blood after a dose is administered*⁵. » Dans ces sources, *trough concentration* et *minimum concentration* semblent synonymes, comme dans d'autres documents consultés^{6,7,8}. Voici deux exemples de contextes : « *An in-vitro study was made of the influence of trough gentamicin concentrations (C_{min}) on the bactericidal effect of gentamicin against Escherichia Coli NCTC 10418*⁹. » « *The correlations of imatinib (400 mg) trough plasma concentrations ($C(mins)$) with the patients characteristics and responses were analyzed*¹⁰. »

Par contre, dans la liste des *Clinical Pharmacokinetics Preferred Symbols*¹¹, C_{min} et C_{trough} font l'objet de deux entrées séparées, la première étant définie comme la concentration plasmatique minimale du médicament et la seconde comme la concentration plasmatique mesurée immédiatement avant la prise suivante, soit à la fin de l'intervalle entre les deux prises. De plus, dans l'une des sources consultées figure un contexte qui porte à penser que la concentration minimale n'est pas toujours la « *trough concentration* » : « *Although it is reasonable to look at trough levels if you are looking at virological efficacy, it is important to realise that the trough level is not always the C_{min} . After taking medication the drug level continues to fall for the next 1-2 hour*¹². » Malheureusement, l'auteur ne précise pas à quel moment l'échantillon dont la concentration est minimale a été prélevé. Parmi toutes les

sources consultées, il s'agit de l'unique document où figure une remarque semblable. De plus, en regardant les graphiques des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on constate qu'une fois l'état d'équilibre atteint (après 4 ou 5 demi-vies), les concentrations maximales et minimales se stabilisent et demeurent identiques quel que soit le nombre de prises^{13,14}. En outre, dans le *Précis de pharmacologie*, où la théophylline sert d'exemple pour illustrer ce phénomène, on peut lire : « Après « n » doses de théophylline, les deux vitesses deviennent égales [...] Lorsque la vitesse d'entrée de la théophylline devient égale à la vitesse de sortie, sa quantité dans l'organisme et ses concentrations dans le sang n'augmentent plus et les changements de ses concentrations en fonction du temps pendant chaque intervalle d'administration sont identiques après chaque dose¹⁵. » On peut donc conclure que la concentration résiduelle et la concentration minimale se confondent à l'état d'équilibre.

En français, on retrouve **concentration minimale** et **concentration résiduelle**. Comme en anglais, ces termes sont présentés comme équivalents : « À l'inverse, sa concentration plasmatique minimale (ou "résiduelle"), mesurée juste avant la prise suivante, ne doit pas être inférieure à sa concentration minimale efficace. [...] **1) La concentration résiduelle (juste avant la prise suivante)**¹⁶ ». « Lorsque la fréquence d'administration d'un médicament est suffisante ou que sa demi-vie est suffisamment longue, il persiste une concentration résiduelle du médicament lors de son administration ultérieure. Dans ce cas, la répétition de ses administrations à intervalle constant conduit à une augmentation progressive de sa concentration jusqu'à atteindre une concentration maximale ou plateau qui est atteinte en cinq demi-vies¹⁷. » « C_{max} = pic plasmatique; C_{min} = concentration résiduelle¹⁸. » Les expressions *au pic* (dosage au pic ou C_{max}) et *à la vallée* (dosage à la vallée ou C_{min}) sont aussi utilisées¹⁹.

Conclusion

Dans la majorité des sources, *trough concentration* et *minimal concentration* ainsi que leurs équivalents français **concentration résiduelle** et **concentration minimale** sont synonymes, cette concentration étant déterminée immédiatement avant une prise, une fois l'état d'équilibre atteint. S'il est nécessaire d'établir une distinction entre *trough concentration* et *minimal concentration*, le traducteur pourra utiliser **concentration résiduelle** et **concentration minimale**.

Louise LeBlanc
Chargée de cours
Université de Montréal

Références bibliographiques

1. Allain, P., Pharmacorama, *Définition des principaux paramètres*, <<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Pharmacocinetiquea2.php>>, consulté le 12 février 2011.
2. Glossary 2 Pharmacology and Experimental Therapeutics, <<http://cms-attic.bu.edu/busm-pm/ressources/glossary-2>>, consulté le 12 février 2011. Entrées C, C_x; C_{max}, C_{min}; C_{ss}.
3. Aiache, J.-M., et coll., *Traité de biopharmacie et pharmacocinétique*, deuxième édition, Paris, Montréal, Vigot, Presses de l'Université de Montréal, 1990, p. 230-233.
4. Glossary 2 Pharmacology and Experimental Therapeutics, *op. cit.* Entrée C_{max}, C_{min}.
5. HIV AIDS A to Z – Alphabetical Glossary C, <http://www.allcountries.org/hiv_aids/glossary_c.html>, consulté le 23 avril 2011. Entrées C_{MAX} et C_{MIN}.
6. Breilh, D., et coll., *Virological response to lopinavir-based regimens: plasma and intracellular lopinavir concentrations and drug-resistance mutations (Kalephar study)*, <<http://www.aegis.com/conferences/hivdrw/2002/150.html>>, consulté le 23 avril 2011.
7. Yoshida, C., et coll., *Adherence to the standard dose of imatinib, rather than dose adjustment based on its plasma concentration, it is critical to achieve a deep molecular response in patients with chronic myeloid leukemia*, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21523339>>, consulté le 9 mai 2011.
8. Ishikawa, Y., et coll., *Trough plasma concentration of imatinib reflects BCR-ABL kinase inhibitory activity and clinical response in chronic-phase chronic myeloid leukemia: a report from the BINGO study*, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20608939>>, consulté le 9 mai 2011.
9. McClean, A.J., et coll., *Bactericidal effect of gentamicin trough concentration provides a rationale for administration of bolus doses and maintenance of trough levels*, <<http://www.cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=4112501>>, consulté le 23 avril 2011.
10. Li, Q.B., et coll., *Imatinib plasma trough concentration and its correlation with characteristics and response in Chinese CML patients*, <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20644548>>, mai 2011.

11. *Clinical Pharmacokinetics Preferred Symbols*, <http://www.adisonline.com/home/documents/cpk_symbols.pdf>, s.d.
12. Burger, D., *Therapeutic Drug Monitoring (TDM) in the Netherlands*, <<http://www.i-base.info/pub/paed/tdmnl.html>>, consulté le 9 mai 2011.
13. Beaulieu, P. et Lambert, C., *Précis de pharmacologie : du fondamental à la clinique*, Montréal, Presses de l'Université de Montréal, 2010, p. 64.
14. Aiache, J.-M., et coll., *op. cit.*, p. 232-233.
15. Beaulieu, P. et Lambert, C., *loc. cit.*, p. 64.
16. Dariosecq, J.-M., *Concentration des antirétroviraux dans le sang : un examen à ne pas oublier ! Deuxième partie*, <http://www.actif-sante.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=122:concentrations-des-antiretroviraux-dans-le-sang-un-examen-a-ne-pas-oublier-deuxieme-partie&catid=56:strategie-therapeutique&Itemid=95>, consulté le 9 mai 2011.
17. Allain, P., Pharmacorama, *Concentration plasmatique d'un médicament en fonction des modalités d'administration*, <<http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/pharmacocinetiquea3.php>>, consulté le 23 avril 2011.
18. Pharmacomédicale.org, *Antibiotiques : Sulfamides (sauf hypoglycémiant)*, <http://www.pharmacomédicale.org/Fiche_452.html>, consulté le 9 mai 2011.
19. Davani, S., et coll., *Intérêt du suivi thérapeutique pharmacologique des principaux antibiotiques*, <http://www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/e-docs/00/00/C6/70/article.phtml>, consulté le 9 mai 2011.

Dépôt légal – 1^{er} trimestre 1990 ISSN 0847 513X

Copyright© 2011 Tous droits réservés.

Le contenu de cette publication ne peut être reproduit en tout ni en partie sans le consentement écrit du Groupe traduction. Les opinions exprimées dans cette publication n'engagent en rien *Les compagnies de recherche pharmaceutique du Canada*.

Ont collaboré à ce numéro de *Pharmaterm* :

Josée Caron, Pfizer Canada inc.

Manon Genin, Pfizer Canada inc.

Isabelle Lapointe, Pfizer Canada inc.

Pour consulter *Pharmaterm* en ligne : www.groupetraduction.ca