

Administration répétée

ACCUMULATION ET ÉTAT D'ÉQUILIBRE

L'administration répétée d'une dose D d'un médicament, avec un intervalle de temps τ entre les administrations, conduit à une accumulation du médicament au cours des premières administrations, lorsque les quantités de médicament qui entrent dans l'organisme ($F \times D$, avec F le coefficient de biodisponibilité) pendant l'intervalle τ sont supérieures à celles qui en sortent. Les quantités de médicament qui sortent de l'organisme, proportionnelles aux niveaux de concentrations, augmentent au fil des administrations jusqu'à égaler les quantités qui entrent dans l'organisme : on atteint alors l'état d'équilibre (ou *steady state*, abrégé en « ss ») et les concentrations se répètent alors à l'identique après chaque administration.

FACTEUR D'ACCUMULATION

Le phénomène d'accumulation est décrit par R , le **facteur d'accumulation**, qui représente le rapport de la concentration à l'état d'équilibre $C_{(t),ss}$ à un instant t (temps écoulé depuis la dernière administration) divisé par la concentration au même temps t écoulé après la première administration $C_{(t),1}$:

$R = \frac{C_{(t),ss}}{C_{(t),1}}$ est indépendant de t , donc (figure 4.5.1)

$$R = \frac{C_{\max,ss}}{C_{\max,1}} = \frac{C_{\min,ss}}{C_{\min,1}} = \frac{ASC_{\tau,ss}}{ASC_{\tau,1}} \quad (\text{équation 1})$$

Où les courbes de concentrations $ASC_{\tau,ss}$ et $ASC_{\tau,1}$ correspondent à l'ASC entre deux administrations à, respectivement, l'état d'équilibre et la première administration.

Noter que $ASC_{\tau,ss} = ASC$ extrapolée à l'infini après la première administration $= \frac{F \cdot D}{CL}$ (figure 4.5.1).

R dépend du rapport entre τ et le temps de demi-vie d'élimination du médicament ($T_{1/2} = \frac{\ln 2}{k_e}$, et donc de la clairance d'élimination (CL) et V_{dr} voir fiche 4.1. Intraveineuse – modèle monocompartimental), selon l'équation suivante :

$$R = \frac{1}{1 - e^{-k_e \cdot \tau}} \quad (\text{équation 2})$$

POUR BIEN COMPRENDRE

Si $\tau \gg T_{1/2}$ (grand intervalle entre les administrations par rapport à $T_{1/2}$), R tend vers 1 (pas d'accumulation); si $\tau = 3,3 \cdot T_{1/2}$

$\Rightarrow R = \frac{1}{1 - 0,1} = 1,1$; si $\tau = T_{1/2} \Rightarrow R = 2$; si $\tau < T_{1/2} \Rightarrow R > 2$.

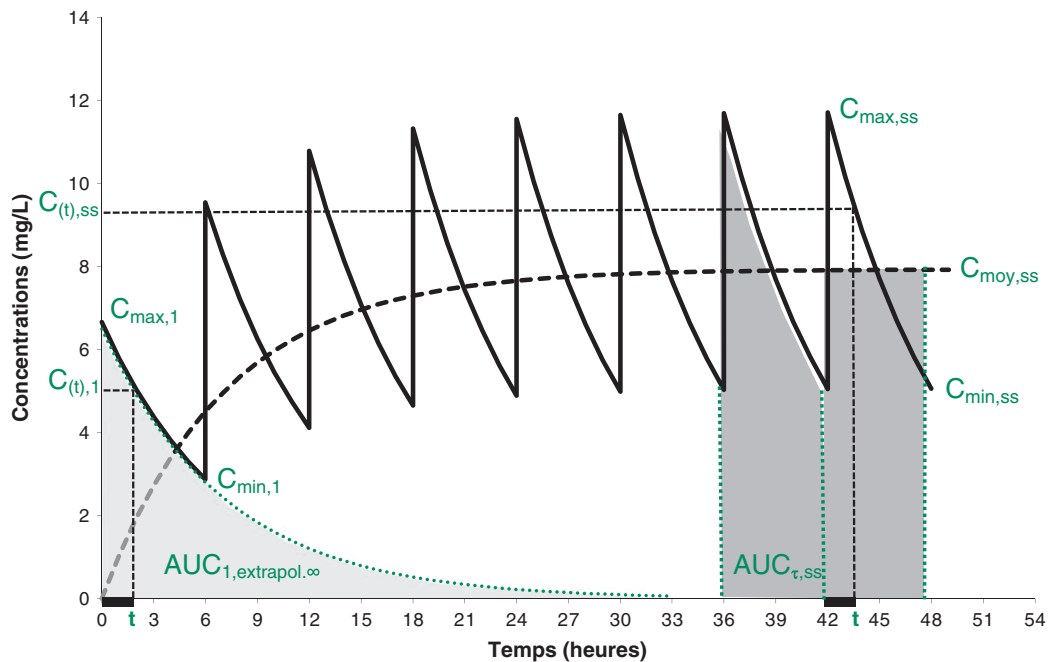


Figure 4.5.1

Concentrations correspondant à l'administration d'une dose D par injection IV toutes les 6 heures (trait continu); trait pointillé : concentrations correspondant à une perfusion IV selon une vitesse de perfusion de $\frac{D}{\tau} = \frac{D \text{ mg}}{6 \text{ h}}$; les trois surfaces grisées sont égales à

$ASC_{\tau,ss} = C_{\text{moy},ss} \cdot \tau$; la première surface correspond à l'ASC extrapolée à l'infini après la première injection. ASC : courbe des concentrations; C : concentration; IV : intraveineuse.