

# Pharmacocinétique des médicaments administrés de façon réitérée (dose multiple)

P. L. Toutain – A. Bousquet-Mélou 2009

La plupart des médicaments sont administrés de façon répétée et certains d'entre eux doivent atteindre un état d'équilibre pour développer leur efficacité optimale.

Les objectifs du cours sont :

- Pour la voie intraveineuse
  - 1) calculer des concentrations maximales et minimales après «  $n$  » administrations
  - 2) calculer la concentration plasmatique entre deux prises
  - 3) calculer les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre
  - 4) calculer la concentration plasmatique moyenne entre deux administrations à l'état d'équilibre
  - 5) définir ce qu'est une accumulation et l'exprimer quantitativement :
    - a. rapport (ratio) :  $C^\infty_{\max}/C1_{\max}$  c'est-à-dire exprimé par des concentrations
    - b. rapport (ratio) :  $\bar{X}/X_0$  c'est-à-dire exprimé avec des quantités
  - 6) calculer le temps nécessaire pour obtenir une concentration moyenne égale à un pourcentage donné de la concentration à l'équilibre ( $C_{ss}$ )
  - 7) définir et calculer une dose de charge (loading dose)
  
- Pour la voie extravasculaire
  - 1) calculer  $C_{\max}$  et  $C_{\min}$
  - 2) calculer le temps ( $t_{\max}$ ) pour lequel on observe la concentration maximale ( $C_{\max}$ )
  - 3) calculer le facteur d'accumulation

Ces différents points seront développés pour un modèle mono-compartmental et ils seront repris pour des modèles à plusieurs compartiments aussi bien par voie IV que par voie extravasculaire.

**1) Question 1 : Calculer des concentrations maximales (Cmax) et minimales (Cmin) après « n » administrations (modèle monocompartmental, voie IV)**

Le médicament est administré dans le compartiment central sous la forme d'un bolus. La constante d'élimination du médicament est notée  $K_{10}$ . L'intervalle d'administration est noté tau ( $\tau$ ) et il est constant. On fera cette démonstration avec des quantités de médicament plutôt que des concentrations.

Juste après la première administration la quantité de médicament est notée  $Q_{1max}$ .

Juste avant la seconde administration il reste dans l'organisme une quantité de médicament notée  $Q_{1min}$  avec :

$$Q_{1min} = Q_{1max} e^{-K_{10}\tau}$$

Juste après la deuxième administration, la quantité maximale dans le compartiment central est notée  $Q_{2max}$  avec :

$$Q_{2max} = Q_{1max} + Q_{1min}$$

$$Q_{2max} = Q_{1max} + Q_{1max} e^{-K_{10}\tau}$$

$$Q_{2max} = Q_{1max} [1 + e^{-K_{10}\tau}]$$

Juste avant la troisième administration la quantité résiduelle de médicament est notée  $Q_{2min}$  avec :

$$Q_{2min} = Q_{2max} e^{-K_{10}\tau}$$

$$Q_{2min} = Q_{1max} [1 + e^{-K_{10}\tau}] \times e^{-K_{10}\tau}$$

$$Q_{2min} = Q_{1max} [e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau}]$$

Juste après la troisième administration la quantité de médicament est :

$$Q_{3max} = Q_{1max} + Q_{2min}$$

$$Q_{3max} = Q_{1max} + Q_{1max} [e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau}]$$

$$Q_{3max} = Q_{1max} [1 + e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau}]$$

Juste avant la quatrième administration la quantité de médicament est :

$$Q_{3\min} = Q_{3\max} \times e^{-K_{10}\tau}$$

$$Q_{3\min} = Q_{1\max} \left[ e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau} + e^{-3K_{10}\tau} \right]$$

L'inspection de ces équations permet de généraliser pour  $n$  administrations avec :

$$Q_{n\max} = Q_{1\max} \left[ e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau} + e^{-3K_{10}\tau} \dots + e^{-(n-1)K_{10}\tau} \right]$$

Multiplions  $Q_{n\max}$  par l'expression  $\frac{1 - e^{-K_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} = 1$

$$\text{Nous obtenons } Q_{n\max} = \frac{Q_{1\max} \left[ 1 + e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau} + e^{-3K_{10}\tau} + e^{-(n-1)K_{10}\tau} \right] \times \left[ 1 - e^{-K_{10}\tau} \right]}{1 - e^{-K_{10}\tau}}$$

$$\text{Ou encore } Q_{n\max} = \frac{Q_{1\max} \left[ 1 + e^{-K_{10}\tau} + e^{-2K_{10}\tau} + e^{-3K_{10}\tau} + e^{-(n-1)K_{10}\tau} - e^{-K_{10}\tau} - e^{-2K_{10}\tau} \dots - e^{-nK_{10}\tau} \right]}{1 - e^{-K_{10}\tau}}$$

$$\text{Ou encore } Q_{n\max} = \frac{Q_{1\max} \left[ 1 - e^{-nK_{10}\tau} \right]}{1 - e^{-K_{10}\tau}}$$

Et finalement la quantité dans l'organisme juste après la  $n^{\text{ième}}$  administration est donnée par l'expression :

$$Q_{n\max} = Q_{1\max} \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] \quad \text{Eq.1}$$

Et la quantité dans l'organisme juste avant l'administration suivante :

$$Q_{n\min} = Q_{1\max} \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] e^{-K_{10}\tau} \quad \text{Eq.2}$$

Pour obtenir  $C_{n\max}$  et  $C_{n\min}$  il suffira de diviser les équations 1 et 2 par le volume de distribution.

**2) Question 2 : Quelle est la quantité de médicament dans l'organisme après un temps « t » suivant le  $n^{\text{ième}}$  administration.**

Pour calculer la quantité de médicament après un temps « t » situé dans l'intervalle de dosage, reprenons l'équation 1 et multiplions la par  $e^{-K_{10}t}$

$$Q_{(t)} = Q_{1\max} \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] e^{-K_{10}t} \quad \text{avec } 0 < t < \tau$$

$$\text{D'où : } C(t) = \frac{Q_{1\max}}{V} \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] \times e^{-K_{10}t} \quad \text{Eq.3}$$

Exercice d'application pour illustrer l'équation 3 : soit une substance dont le temps de demi-vie est de 5 heures. Elle est administrée à la dose de 50 mg.kg<sup>-1</sup> toutes les 12 heures (τ). Son volume de distribution est de 1L/kg. Calculez la concentration plasmatique obtenue 6 heures après la 4<sup>ième</sup> administration.

Réponse :

$$K_{10} = 0.693/5h = 1.1386 \text{ h}^{-1}$$

Appliquons l'équation 3.

$$C(t) = 50 \left[ \frac{1 - e^{-4 \times 0.1386 \times 12}}{1 - e^{-0.1386 \times 12}} \right] \times e^{-0.1386 \times 6} = 26.85 \mu\text{g/mL}$$

**3) Question 3 : A l'état d'équilibre, quelle sera l'amplitude de la différence entre C<sub>max</sub>(∞) et C<sub>min</sub>(∞).**

Reprenons l'équation 1 avec X<sub>0</sub> la dose et V le volume de distribution

$$C_{\max(\infty)} = \frac{X_0}{V} \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right]$$

Si n est grand alors le terme en e<sup>-nK<sub>10</sub>τ</sup> s'évanouit ; on obtient :

$$C_{\max(\infty)} = \frac{X_0}{V} \left[ \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right]$$

On remarquera que X<sub>0</sub>/V = C<sub>1max</sub> d'où:

$$C_{\max(\infty)} = \frac{C_{1\max}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \text{ donc } C_{\max(\infty)} \text{ sera fonction de } K_{10} \text{ et de } \tau \quad \text{Eq.4}$$

$$\text{De même, } C_{\min(\infty)} = C_{\max(\infty)} \times e^{-K_{10}\tau} \text{ et } C_{\min(\infty)} = \frac{C_{1\max}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \times e^{-K_{10}\tau} \quad \text{Eq.5}$$

$$\text{D'où } C_{\max(\infty)} - C_{\min(\infty)} = \frac{C_{1\max}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} - \frac{C_{1\max}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \times e^{-K_{10}\tau} = C_{1\max} \left[ \frac{1 - e^{-K_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] = C_{1\max} \quad \text{Eq.6}$$

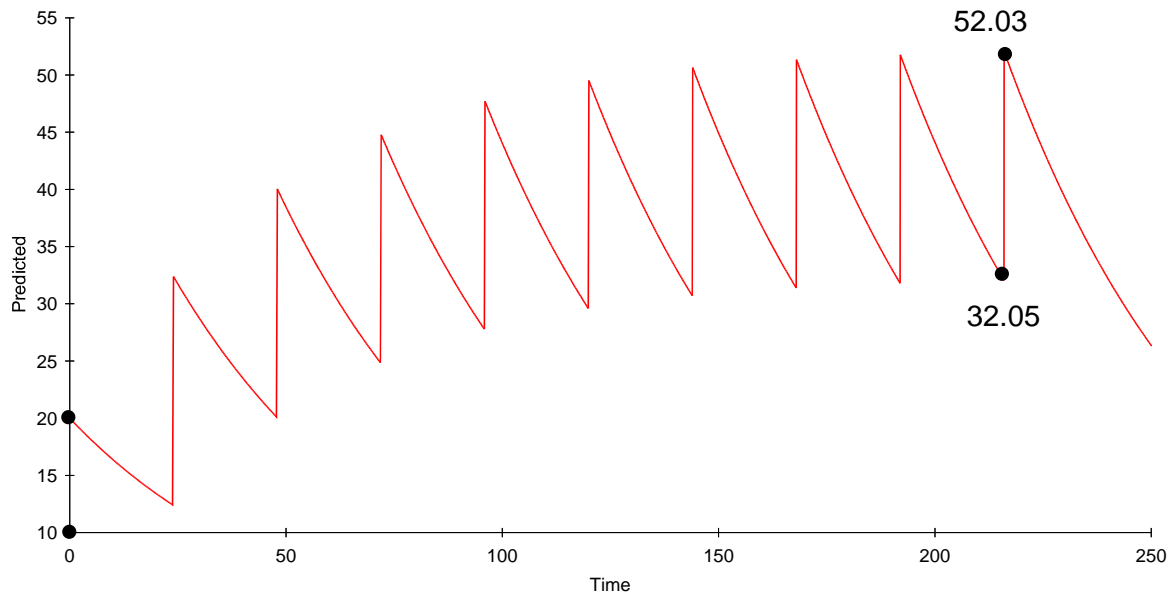
L'équation 6 nous dit qu'à l'infini, la différence entre C<sub>max</sub> et C<sub>min</sub> = C<sub>1max</sub> c'est-à-dire la valeur du C<sub>max</sub> après la première administration. Cela veut dire que l'on peut prédire aisément ce que sera l'évolution des concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sur l'intervalle de dosage.

La figure 1 illustre ces résultats.

**Figure 1** : la différence entre Cmax et Cmin à l'état d'équilibre est de 20 c'est-à-dire égale à la concentration initiale de la première administration.

$52.0 - 32.0 = 20$  soit le Cmax de la première administration (modèle monocompartimental) ;

$V = 0.5$  ;  $K_{10} = 0.05$  ; Dose = 10 fois à 24 h d'intervalle



#### 4) Question 4 : Quelle est la concentration moyenne entre 2 administrations pendant la phase de plateau d'équilibre

Nous définissons la concentration moyenne (notée  $\bar{C}$ ) comme étant celle qui, multipliée par  $\tau$ , donne l'AUC sur l'intervalle de dosage.

$$\bar{C} = \frac{AUC}{\tau}$$

A l'état d'équilibre la concentration au temps « t » sur l'intervalle de dosage est donnée par :

$$C_{(t)} = \frac{X_0}{V} \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) e^{-K_{10}t} ; \text{ en intégrant cette équation entre 0 et } \tau \text{ on obtient :}$$

$$AUC = \int_0^\tau C dt = \int_0^\tau \frac{X_0}{V} \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) \times e^{-K_{10}t} \times dt$$

En sortant la constante pré-exponentielle :

$$AUC = \frac{X_0}{V(1 - e^{-K_{10}\tau})} \int_0^\tau e^{-K_{10}t} \times dt$$

$$AUC = \frac{X_0}{V(1-e^{-K_{10}\tau})} \left[ \left( -\frac{e^{-K_{10}\tau}}{K_{10}} \right) - \left( -\frac{e^{-K_{10} \cdot 0}}{K_{10}} \right) \right]$$

$$AUC = \frac{X_0}{V(1-e^{-K_{10}\tau})} \left[ \left( \frac{1}{K_{10}} \right) - \left( \frac{e^{-K_{10}\tau}}{K_{10}} \right) \right]$$

$$AUC = \frac{X_0}{V(1-e^{-K_{10}\tau})} \left[ \frac{1-e^{-K_{10}\tau}}{K_{10}} \right]$$

$$AUC = \frac{X_0(1-e^{-K_{10}\tau})}{V(1-e^{-K_{10}\tau})K_{10}}$$

Après simplification et avec  $C_0$ , la concentration initiale qui est obtenue après la première dose (c'est-à-dire  $X_0/V$ )

$$AUC = \frac{X_0}{V \times K_{10}} = \frac{C_0}{K_{10}}$$

Avec  $C_0/K_{10}$  l'AUC obtenue après la première administration entre 0 et l'infini. Finalement,

$$\bar{C} = \frac{AUC}{\tau} = \frac{C_0}{K_{10}\tau} \quad \text{Equation 7}$$

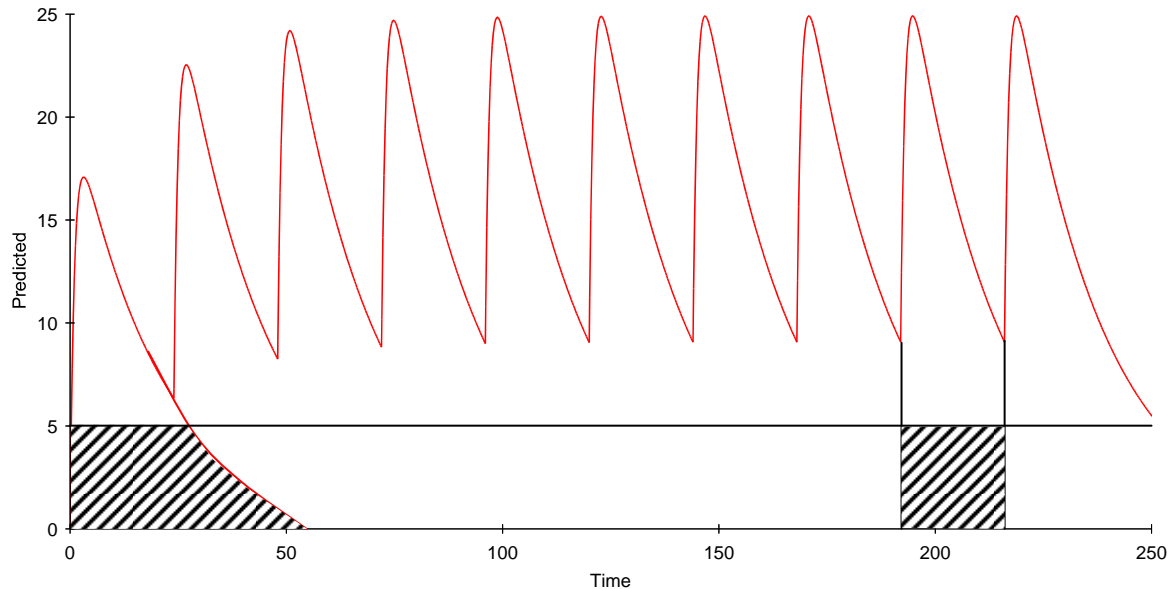
On remarque que  $1/K_{10}$  est également le temps moyen de résidence (MRT) avec :

$$\bar{C} = \frac{C_0 \times MRT}{\tau}$$

Remarque 1 : la concentration moyenne à l'état d'équilibre peut être évaluée très simplement à partir d'une mono-administration en divisant l'AUC totale (de 0 à l'infini) par l'intervalle de dosage.

Remarque 2 : en cas de difficulté analytique liée à une LOQ trop élevée, c'est-à-dire un manque de sensibilité de la technique analytique, on pourra plus facilement déterminer les paramètres pharmacocinétiques d'un médicament en étant à l'état d'équilibre qu'après une dose unique car à l'état d'équilibre, une plus grande partie de l'AUC se trouvera au-dessus de la LOQ, qu'après une administration unique (voir la fig. 2 pour une explication).

**Figure 2 :** Avec une LOQ = 5, l'AUC qui ne serait pas mesurable est plus grande sur la première administration que sur la 9<sup>ième</sup> (zones hachurées) pour une même surface totale sous la courbe (l'AUC d'une dose unique de 0 à l'infini est égale à l'AUC de 0 à  $\tau$  avec  $\tau$  l'intervalle de dosage) (voir la figure 3)



5) **Question 5 : définition et évaluation de l'accumulation.**

On va rechercher un indice pouvant donner une idée de l'accumulation des médicaments lors de la répétition des administrations ; en considérant la concentration maximale ( $C_{1max}$ ) on peut définir un indice d'accumulation (noté R) comme étant :

$$R = \frac{C_{\infty max}}{C_{1max}} = \frac{C_{1max} \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right)}{C_{1max}} = \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \quad \text{Eq. 8}$$

Le rapport peut également s'exprimer avec des quantités (A) de médicaments, égal aux quantités maximales ( $A_{max}$ ), moyennes ( $A_{moy}$ ) et minimales ( $A_{min}$ ) avec :

$$R = \frac{Ass_{max}}{A_{1max}} = \frac{Ass_{moy}}{A_{1moy}} = \frac{Ass_{min}}{A_{1min}}$$

Il existe une seconde façon d'exprimer un index d'accumulation en considérant les quantités moyennes ( $\bar{X}$ ) de médicament sur l'intervalle d'administration (comme précédemment) et la dose administrée ( $X_0$ ). On démontre aisément que :

$$\bar{X} = \frac{AUC}{\tau} = \frac{X_0}{K_{10}\tau}$$

D'où

$$R = \frac{\bar{X}}{X_0} = \frac{\frac{X_0}{K_{10}\tau}}{X_0} = \frac{1}{K_{10}\tau} \quad \text{Eq. 9}$$

Ce rapport (équation 9) est différent des précédents (équation 8) :

$$R = \frac{\bar{X}_{ss}}{\bar{X}_1} \neq \frac{\bar{X}_{ss}}{X_0}$$

On remarquera que le facteur d'accumulation donné par l'équation 9 est égal à  $MRT/\tau$ ,  $MRT$  étant le temps moyen de résidence.

A l'équilibre, la quantité moyenne de médicament dans l'organisme est de :

$$\text{quantité moyenne} = \frac{Dose \times MRT}{\tau}$$

Ce qui veut dire que si  $\tau = MRT$ , la quantité moyenne de médicament sur l'intervalle de dosage sera égale à la dose d'entretien.

Considérons maintenant l'équation 9 en remplaçant  $K_{10}$  par le temps de demi-vie, c'est-à-dire  $t_{1/2} = 0.693/K_{10}$  on obtient :

$$R = \frac{\bar{X}}{X_0} = \frac{t_{1/2} \times 1.44}{\tau}$$

Donc si  $\tau$  est égal au temps de demi-vie, l'accumulation sera de 1.44. Si  $\tau$  est nettement inférieur au temps de demi-vie, l'accumulation augmente rapidement.

*Remarque* : Il importe de bien comprendre la définition de ce qu'est un index R d'accumulation. En reprenant notre première définition de R (équation 8) un taux d'accumulation exprime un rapport entre 2 quantités ou 2 concentrations : la quantité (ou la concentration) maximale, moyenne ou minimale qui sera obtenue à l'équilibre, par rapport à ces mêmes quantités obtenues après la première administration. Un taux d'accumulation dépend donc d'un paramètre ( $K_{10}$ ) et d'une variable ( $\tau$ ) qui est décidé par le thérapeute. Un taux d'accumulation n'est donc pas un paramètre mais une variable hybride dont la valeur est



décidée par le thérapeute. De plus, on remarquera que toutes choses étant égales par ailleurs (même  $K_{10}$ ), R sera d'autant plus grand que  $\tau$  sera petit.

Il ne faut pas confondre cet index d'accumulation avec le niveau des concentrations effectivement obtenues à l'équilibre (voir l'exercice à la fin du chapitre), c'est-à-dire un index d'accumulation comme étant un index de plus ou moins grande exposition. Nous verrons un exemple de différents index d'accumulation correspondants aux mêmes expositions.

### 6) Question 6:

Calculer le temps nécessaire pour obtenir une concentration moyenne sur un intervalle de dosage qui soit égal à un pourcentage donné de la concentration obtenue à l'équilibre ( $C_{ss}$ ).

Rappelons que  $\bar{C} = AUC / \tau$  (équation 7) et que  $\bar{C}_n$  est la concentration moyenne sur le  $n^{\text{ème}}$  intervalle de dosage.

$$\bar{C}_n = \frac{(AUC_n)_0^\tau}{\tau} = \frac{\int_0^\tau C^{\text{nième}} dt}{\tau}$$

Or en considérant l'équation 3 avec  $Q_1 \max / V = C_0$ , la concentration initiale (maximale) après la première administration, nous avons :

$$C^{\text{nième}} = C_0 \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] e^{-K_{10}t}$$

$$\bar{C}_n = \frac{\int_0^\tau C^{\text{nième}} dt}{\tau} = \frac{C_0 \left[ \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right] \int_0^\tau e^{-K_{10}t} dt}{\tau}$$

$$\text{Posons : } \frac{\bar{C}_n}{\bar{C}_\infty} = \frac{\frac{C_0 \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \int_0^\tau e^{-K_{10}t} dt}{\tau}}{\frac{C_0 \frac{1 - e^{-\infty K_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \int_0^\tau e^{-K_{10}t} dt}{\tau}}$$

$$\text{Après simplification on obtient : } \frac{\bar{C}_n}{\bar{C}_\infty} = \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1} = 1 - e^{-nK_{10}\tau}$$

Nous allons nous poser maintenant la question de savoir avec quelle vitesse nous atteignons l'équilibre.

$$\text{Soit } f_{SS} = \frac{\bar{C}_n}{\bar{C}_\infty} = 1 - e^{-nK_{10}\tau}$$

$f_{SS}$  exprime la fraction entre la concentration moyenne après la n<sup>ème</sup> administration et celle qui sera obtenue à l'état d'équilibre :

La fraction qu'il reste à atteindre est  $1 - f_{SS} = e^{-nK_{10}\tau}$  Prenons le Log népérien de part et d'autre :

$$\ln[1 - f_{SS}] = \ln e^{-nK_{10}\tau}$$

$$\ln(1 - f_{SS}) = -nK_{10}\tau \quad \text{Eq. 10}$$

Nous allons réécrire cette équation en introduisant le temps de demi-vie ( $0.693/K_{10}$ ) pour remplacer  $K_{10}$  c'est-à-dire  $K_{10} = 0.693/t_{1/2}$ .

Nous pouvons réécrire l'équation  $\text{Log}(1 - f_{SS}) = -n \frac{0.693}{t_{1/2}} \tau$  ou encore

$$\ln(1 - f_{SS}) \times t_{1/2} \times 1.44 = -n\tau \quad \text{Eq.11}$$

On remarquera que dans l'équation 11,  $n\tau$  est un temps. C'est le temps écoulé depuis le début du traitement jusqu'à la n<sup>ème</sup> administration. L'inspection de l'équation 10 montre que pour obtenir une certaine fraction de la  $C_{ss}$ , le temps nécessaire,  $n\tau$ , est fonction uniquement du temps de demi-vie et non pas de  $\tau$ . C'est donc uniquement une propriété de la substance et cette valeur ne peut pas être contrôlée par le thérapeute.

### 7) Question 7 :

Quel est le nombre d'administrations nécessaire pour atteindre 90% de la  $C_{ss}$  si  $\tau$  est égal au temps de demi-vie.

En considérant l'équation 11 avec  $\log(1 - f_{SS}) = \text{Log } 0.1 = -2.3$ , on obtient  $n = 3.31$  soit un délai égal à 3.3 fois le temps de demi-vie. Pour atteindre 95% de la  $C_{ss}$ , il faudra 4.31 fois le temps de demi-vie et 6.64 fois le temps de demi-vie pour atteindre 99% de la  $C_{ss}$ .

### 8) Question 8: Définition et calcul d'une dose de charge (loading dose).

Pour certains médicaments dont le temps de demi-vie est très long, on ne peut pas attendre d'être à l'état d'équilibre et le thérapeute peut souhaiter avoir d'emblée des concentrations plasmatiques qu'il obtiendra également à l'état d'équilibre. Cela exige d'administrer une première dose, notée  $X_0^*$  qui est plus élevée que la dose d'entretien notée  $X_0$ . On souhaite que :

$$C_1 \text{ min} = C_\infty \text{ min}$$

C'est-à-dire que dès la première dose, on ait la même concentration qu'à l'état d'équilibre.

Or  $C_1 \text{ min}$  peut être obtenu à partir de  $C_1 \text{ max}$  avec :

$$C_1 \text{ min} = C_1 \text{ max} \cdot e^{-K_{10}\tau} \text{ avec } C_1 \text{ max} = X_0/V$$

A l'infini nous avons :

$$C_\infty \text{ min} = \frac{X_0}{V} \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) \times e^{-K_{10}\tau} \quad \text{d'où} \quad X_0^* = X_0 \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right)$$

La dose de charge sera fonction de la dose d'entretien ( $X_0$ ) et du facteur d'accumulation (donnée par l'équation 8)

$$X_0^* = R \cdot X_0$$

### Exercice d'application :

Pour retrouver toutes les équations du cours nous allons faire un premier exercice qui peut être résolu avec des calculs très simples faits à la main (ou avec Excel).

Soit un médicament ayant un temps de demi-vie de 24h. Il est administré toutes les 24h à la dose de 10 mg/kg. Le volume de distribution est de 1 L/kg.

Question 1 : calculez les  $Q_{\text{max}}$  et  $Q_{\text{min}}$  sur les 15 premières administrations. Le tableau 1 donne les résultats. Pour obtenir les valeurs, il suffit de diviser par 2 un  $Q_{\text{max}}$  pour obtenir le  $Q_{\text{min}}$  suivant et d'ajouter ce  $Q_{\text{min}}$  à la dose d'entretien pour obtenir le  $Q_{\text{max}}$  suivant.

L'inspection des données nous montre que la série des  $Q_{\text{max}}$  tend vers 20 mg/L et celle des  $Q_{\text{min}}$  vers 10 mg/L.

Le ratio traduisant l'accumulation est donc de 2 ( $Q_{15\text{max}}/Q_{\text{max}1}$  ou  $Q_{15\text{min}}/Q_{\text{min}1}$ ).

Toujours en inspectant les données, on peut vérifier qu'à l'équilibre, l'amplitude entre  $Q_{15\text{max}}$  et  $Q_{15\text{min}}$  est bien égale à  $Q_{1\text{max}}$ .

A l'équilibre, on peut estimer simplement la concentration moyenne par la méthode des trapèzes géométriques. La moyenne géométrique des  $Q_{\text{max}}$  et  $Q_{\text{min}}$  est de :

$$Q_{moyen} = \sqrt[2]{20 * 10} = 14.142 \text{ mg/L}$$

La moyenne arithmétique correspondante est de 15 mg/L.

L'inspection du tableau nous permet de voir quel est le délai nécessaire pour atteindre 95% de l'état d'équilibre c'est-à-dire un  $Q_{max}$  de 19 mg/L. Il est compris entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> administration, soit entre la 4<sup>ème</sup> et la 5<sup>ème</sup> fois le temps de demi-vie. De façon similaire, on atteint 99% de l'état d'équilibre après 7 fois le temps de demi-vie. La dose de charge peut être calculée de façon très simple en considérant que l'on veut un premier  $Q_{1min}$  qui sera de 10 mg/L, c'est-à-dire la valeur à l'équilibre. Pour cela il suffira d'administrer à la première administration, une dose de 20 mg/kg puis de continuer avec une dose de 10 mg/kg.

Nous allons vérifier tout cela avec les équations du cours.

**Tableau 1** : quantité maximale ( $Q_{max}$ ) et minimale ( $Q_{min}$ ) après  $n$  (1 à 15) administrations

Temps (h)	Nbre administrations	$Q_{max}$	$Q_{min}$
0	1	10	5
24	2	15	7.5
48	3	17.5	8.75
72	4	18.75	9.375
96	5	19.375	9.688
120	6	19.688	9.844
144	7	19.844	9.922
168	8	19.922	9.961
192	9	19.961	9.981
216	10	19.981	9.990
240	11	19.990	9.995
264	12	19.995	9.998
288	13	19.998	9.999
312	14	19.999	9.999
336	15	19.999	10.000

$$1. \quad Q_1 \min = Q_1 \max \cdot e^{-K_{10}\tau} = 5 \text{ mg/L}$$

$$2. Q_n \text{ max} = Q_1 \text{ max} \left( \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) \text{ d'où pour } n=4 \quad Q_n \text{ max} = 18.75 \text{ mg/L}$$

$$3. Q_n \text{ max inf} = Q_1 \text{ max} \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) = Q_1 \text{ max} \times 2 = 20 \text{ mg/L}$$

$$4. \text{ le facteur d'accumulation est : } R = \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} = 2$$

$$5. \text{ la concentration moyenne à l'état d'équilibre est : } \bar{C} = \frac{C_0}{K_{10} \times \tau} = \frac{10}{0.693} = 14.426 \text{ Cette}$$

valeur est légèrement différente de celle calculée par la moyenne géométrique.

6. Le temps nécessaire pour obtenir une quantité égale à 99% de la quantité à l'état d'équilibre est :  $n\tau = 1.4427 \times t_{1/2} \log(1 - 0.99) = 6.63$  c'est-à-dire 6.64 fois le temps de demi-vie.

7. La dose de charge est la dose d'entretien (10 mg/L) multipliée par le facteur d'accumulation (R=2) c'est-à-dire 20 mg/kg.

Nous allons refaire le même exercice mais en coupant la dose d'entretien en 2 (soit 5 mg toutes les 12 heures). Le but de ce second exercice est de montrer que (i) le temps pour atteindre l'état d'équilibre est exactement le même que pour l'exercice précédant (ii) que les concentrations moyennes à l'état d'équilibre seront exactement les mêmes (iii) que les excursions de Qmax et Qmin sont moindres (iv) que le facteur d'accumulation est maintenant augmenté par rapport à la stratégie précédente ce qui peut paraître déroutant dans la mesure où les concentrations moyennes restent strictement inchangées (voir le commentaire sur ce qu'est exactement le ratio d'accumulation).

Le tableau 2 donne les valeurs obtenues (les calculs sont plus faciles à faire avec Excel) car

il convient de faire le calcul avec une exponentielle ( $Q_{\text{min}} = 5 \exp\left(\frac{-0.693}{24} \times 12\right) = 3.536$ )

**Tableau 2**

Temps	Nbr administrations	Qmax	Qmin
0	1	5	3.536
12	2	8.536	6.036
24	3	11.036	7.803
36	4	12.803	9.053
48	5	14.053	9.937
60	6	14.937	10.562
72	7	15.562	11.004
84	8	16.004	11.317
96	9	16.317	11.538
108	10	16.538	11.694
120	11	16.694	11.804
132	12	16.804	11.883
144	13	16.883	11.938
156	14	16.938	11.977
168	15	16.977	12.004
180	16	17.004	12.024
192	17	17.024	12.038
204	18	17.038	12.048
216	19	17.048	12.054
228	20	17.054	12.059
240	21	17.059	12.063
252	22	17.063	12.065
264	23	17.065	12.067
276	24	17.067	12.068
288	25	17.068	12.069
300	26	17.069	12.070
312	27	17.070	12.070
324	28	17.070	12.070
336	29	17.070	12.071

Nous allons maintenant ré-administrer le même médicament toutes les 12 heures avec une dose d'entretien divisée par 2 (5 mg toutes les 12h). On vérifiera que les concentrations moyennes à l'équilibre sont strictement identiques aux précédentes mais que l'amplitude des variations est diminuée ( $Q_{\max} - Q_{\min} = 5 \text{ mg/L}$ ).

On notera que l'index d'accumulation est maintenant de 3.41 c'est-à-dire supérieur à la valeur de 2 ce qui était l'index obtenu en administrant toutes les 24h.

L'inspection du tableau 2 nous montre que les concentrations à l'état d'équilibre sont de 17.07 mg/L pour  $C_{\max}$  et 12.07 mg/L pour  $C_{\min}$ .

La concentration moyenne obtenue par la moyenne géométrique est de

$\bar{C} = \sqrt[3]{17.07 \times 12.07} = 14.35 \text{ mg/mL}$  c'est-à-dire une valeur très proche de la valeur théorique (14.42). On notera que 99% de l'état d'équilibre ( $C_{\max} = 16.899 \text{ mg/L}$ ) est obtenu entre la

13<sup>ème</sup> et 14<sup>ème</sup> administration soit entre 144 et 156h c'est-à-dire 6.64 fois le temps de demi-vie.

La valeur théorique de l'index d'accumulation est de :  $R = \frac{1}{1 - e^{\frac{-0.693}{24} \times 12}} = 3.414$

Cet index d'accumulation ne doit pas être assimilé à un index global de « sur-exposition plasmatique ». L'exposition moyenne au médicament est exactement la même avec les deux stratégies d'administration ; l'index d'accumulation se contente d'établir un rapport entre l'état lors de la première administration et l'état à la n<sup>ème</sup> administration. Il est à noter que pour une perfusion à débit constant, l'index d'accumulation, avec cette définition, tend vers l'infini !

Si maintenant nous considérons le second index d'accumulation que nous avons démontré (équation 9) à savoir :

$$R = \frac{\bar{X}_{ss}}{X_0}$$

Avec  $X_0$  la dose d'entretien et  $\bar{X}_{ss}$  la quantité moyenne sur l'intervalle de dosage. Pour notre exemple, la quantité moyenne à l'état d'équilibre est de  $\sqrt[3]{17.07 \times 12.07}$  soit 14.353 mg/kg avec  $X_0 = 5$  mg/kg, et l'index d'accumulation  $R=2.87$ .

Cette valeur étant proche de la valeur théorique de  $1/K_{10}\tau = 2.886$ .

Il est à noter que ces deux index estimant l'accumulation se rapprochent progressivement lorsque l'intervalle de dosage diminue (pour un temps de demi-vie donné).

## II- Cinétique d'un médicament administré de façon réitérée par une voie extravasculaire (modèle mono-compartmental).

Les résultats obtenus avec la voie IV peuvent être généralisés à la voie extravasculaire (EV) en considérant que n'importe quelle équation décrivant le sort d'un médicament pour une administration unique peut être transformée en une équation décrivant le sort de ce médicament pour des administrations répétées en multipliant chacun des termes ayant un exponentiel par une fonction dite « Doses multiples ». Cette fonction est :

$$DM = \frac{1 - e^{-nK_i\tau}}{1 - e^{-K_i\tau}}$$

Avec  $n$  le nombre d'administrations,  $\tau$  l'intervalle d'administration et  $K_i$  la constante du terme exponentiel en question.

Reprenons l'équation de Bateman décrivant le sort d'un médicament administré par voie EV.

$$C_{(t)} = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} [e^{-K_{10}t} - e^{-Kat}]$$

Après la  $n^{\text{ème}}$  administration :

$$C_{(t)_{n\text{ème}}} = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ \left( \frac{1 - e^{-nK_{10}\tau}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) \times e^{-K_{10}t} - \left( \frac{1 - e^{-nKa\tau}}{1 - e^{-Ka\tau}} \right) \times e^{-Kat} \right]$$

Avec  $t$ , un temps entre 2 administrations. A l'infini on aurait :

$$C_{(t)_{\infty}} = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) \times e^{-K_{10}t} - \left( \frac{1}{1 - e^{-Ka\tau}} \right) \times e^{-Kat} \right] \quad \text{Eq. 12}$$

Cette équation peut être intégrée en 0 et  $\tau$

Posons  $A = \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}}$  et  $B = \frac{1}{1 - e^{-Ka\tau}}$

$$\begin{aligned} AUC_{(0-\tau)} &= \int_0^{\tau} C_{\infty} dt = \int_0^{\tau} \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} [Ae^{-K_{10}t} - Be^{-Kat}] dt = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \int_0^{\tau} (Ae^{-K_{10}t} - Be^{-Kat}) dt \\ &= \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ A \int_0^{\tau} e^{-K_{10}t} - B \int_0^{\tau} e^{-Kat} \right] dt = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ A \left[ \frac{-e^{-K_{10}\tau} + e^0}{K_{10}} \right] - B \left[ \frac{-e^{-Ka\tau} + e^0}{K_a} \right] \right] \end{aligned}$$



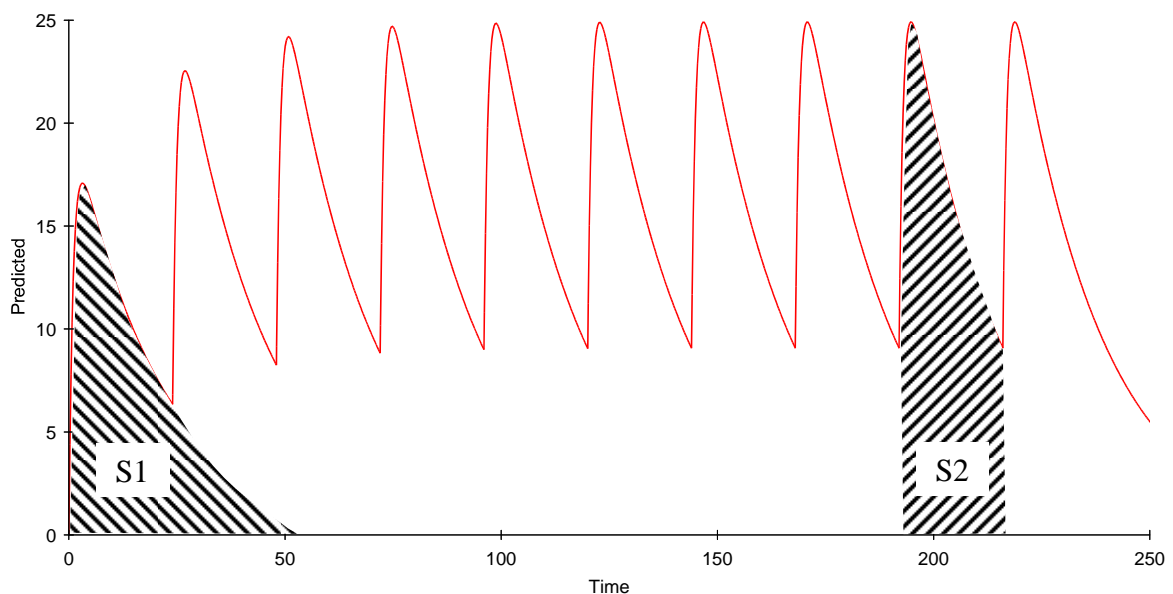
$$\begin{aligned}
&= \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ A \left( \frac{1 - e^{-K_{10}\tau}}{K_{10}} \right) - B \left( \frac{1 - e^{-Ka\tau}}{K_a} \right) \right] \\
&= \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ \frac{Ka \times A(1 - e^{-K_{10}\tau}) - K_{10}B(1 - e^{-Ka\tau})}{K_{10} \times K_a} \right] = \\
&= \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ \frac{Ka \times \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) (1 - e^{-K_{10}\tau}) - K_{10} \left( \frac{1}{1 - e^{-Ka\tau}} \right) (1 - e^{-Ka\tau})}{K_{10} \times K_a} \right] = \frac{FX_0}{V(Ka - K_{10})} \times \frac{Ka - K_{10}}{K_{10}} \\
&= \frac{FX_0}{VK_{10}} \quad \text{d'où : } \bar{C} = \frac{FX_0}{V \cdot K_{10}\tau}
\end{aligned}$$

Cette concentration moyenne est exactement la même que celle qui a été prédite pour la voie IV au facteur de biodisponibilité près.

La figure 3 montre l'évolution des concentrations plasmatiques lors d'administrations répétées par voie EV. A l'équilibre, on retrouve la même situation que pour la voie IV à savoir que l' $AUC_0^\tau$  à l'équilibre est exactement la même que l' $AUC(0-\text{inf})$  après une dose unique (sous réserve que la biodisponibilité reste inchangée).

**Figure 3 :** La surface sous la courbe après une dose unique (S1) est égale à la surface obtenue sur l'intervalle de dosage après l'atteinte de l'équilibre (S2).

Modèle monocompartimental ;  $V = 0.5$  ;  $K_{10} = 0.02$  ;  $K_{01} = 1$  ; Dose de 10 toutes les 24h pendant 20 jours. La concentration maximale est obtenue 3.25h après la première administration, 2.776h après la 2<sup>ème</sup> administration et 2.7h après la 10<sup>ème</sup> administration.



Question : à quel temps la concentration plasmatique est-elle maximale lorsque l'on est à l'état d'équilibre ?

Reprenons l'équation 12

$$C_{\infty} = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ \left( \frac{1}{1 - e^{-K_{10}\tau}} \right) \times e^{-K_{10}t} - \left( \frac{1}{1 - e^{-Ka\tau}} \right) \times e^{-Kat} \right]$$

Prenons la dérivée et calculons  $t = t_{max}$  pour lequel la dérivée est =0

$$\frac{dc_{\infty}}{dt} = \frac{KaFX_0}{V(Ka - K_{10})} \left[ \frac{-K_{10} \cdot e^{-K_{10}t \max}}{1 - e^{-K_{10}\tau}} + \frac{Ka \cdot e^{-Kat \max}}{(1 - e^{-Ka\tau})} \right] = 0$$

D'où :

$$\frac{Ka \cdot e^{-Kat \max}}{1 - e^{-Ka\tau}} = \frac{K_{10} \cdot e^{-K_{10}t \max}}{1 - e^{-K_{10}\tau}}$$

$$\frac{-e^{-Kat \max}}{-e^{-K_{10}t \max}} = \frac{K_{10}(1 - e^{-Ka\tau})}{Ka(1 - e^{-K_{10}\tau})}$$

$$e^{(Ka - K_{10})t \max} = Ka(1 - e^{-K_{10}\tau}) / K_{10}(1 - e^{-Ka\tau})$$

$$t \max(Ka - K_{10}) = \ln Ka(1 - e^{-K_{10}\tau}) / K_{10}(1 - e^{-Ka\tau})$$

$$\text{A l'équilibre, } t \max = \frac{1}{Ka - K_{10}} \ln \frac{Ka(1 - e^{-K_{10}\tau})}{K_{10}(1 - e^{-Ka\tau})} \quad \text{Eq.13}$$

Remarque :

$$T_1 \max = \frac{\ln Ka - \ln K_{10}}{Ka - K_{10}} \text{ c'est-à-dire le Tmax de la première administration est plus précoce}$$

que le Tmax de la n<sup>ème</sup> administration avec une différence qui est de :

$$\Delta = \ln \frac{1 - e^{-Ka\tau} / 1 - e^{-K_{10}\tau}}{Ka - K_{10}}$$

Il apparaît que le temps des concentrations plasmatiques maximales arrive toujours plus tôt lorsque l'on est à l'état d'équilibre.

La figure 4 (qui correspond aux 48 premières heures de la figure 3) donne un exemple pour illustrer le fait que le pic des concentrations plasmatiques est toujours observé plus tôt lors d'une dose multiple que pour une dose unique. Tmax est observé 3.25h après la 1<sup>ère</sup> administration mais seulement après un délai de 2.77 h après la 2<sup>ème</sup> administration.

**Figure 4** : L'atteinte d'un Tmax est toujours plus rapide lors de la seconde administration.

