

Chapitre-II : Devenir du médicament dans l'organisme selon le model (LADMER)

Libération+ **Absorption** + Distribution + Métabolisation + Elimination + Réponse

Evaluation de l'absorption : la biodisponibilité

La **biodisponibilité** se définit comme étant la **fraction** de la dose de médicament administré qui atteint la circulation générale et **la vitesse** à laquelle elle l'atteint.

La quantité de médicament qui atteint la circulation générale (ou systémique) est fonction de la quantité absorbée par l'épithélium (digestif, pulmonaire, buccal, rectal, cutané, ...), mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique (Avant la circulation systémique ou générale) :

— dégradation ou métabolisme dans l'intestin.

— **captage hépatique important au premier passage (voir paragraphe 3-2-Voie orale ou per os page 5, cours Phase galénique et phase d'absorption)** : Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte (cellule du foie) et les enzymes hépatiques, une fraction de la dose absorbée est captée lors du premier passage, c'est à dire avant même d'atteindre la circulation générale. La quantité de médicament retrouvée dans la circulation systémique est alors diminuée. C'est l'**effet de premier passage hépatique**.

Voies d'administration permettant d'éviter l'effet de premier passage hépatique

- Voie intra-veineuse +++
- Voie sub-linguale
- Voie trans-dermique
- Voie inhalée
- Voie nasale

1-Le facteur quantitatif (F)

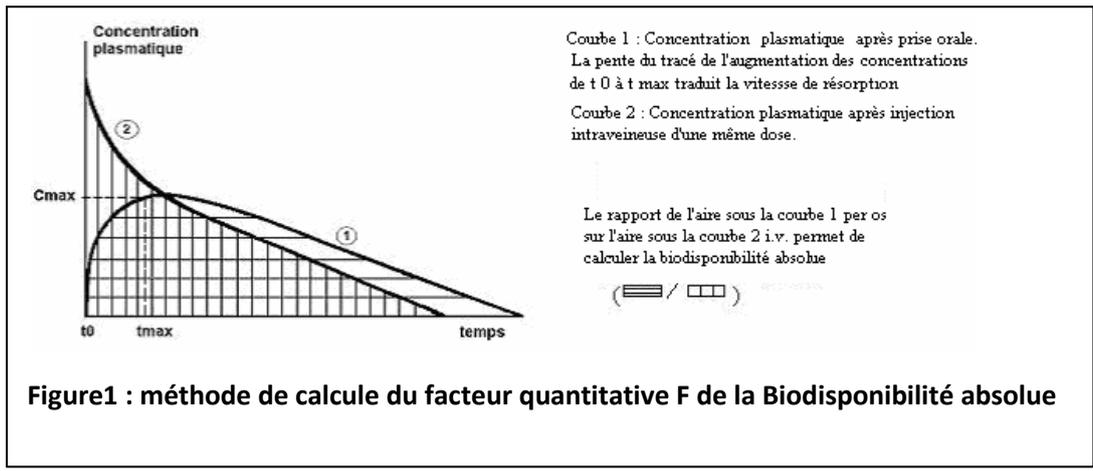
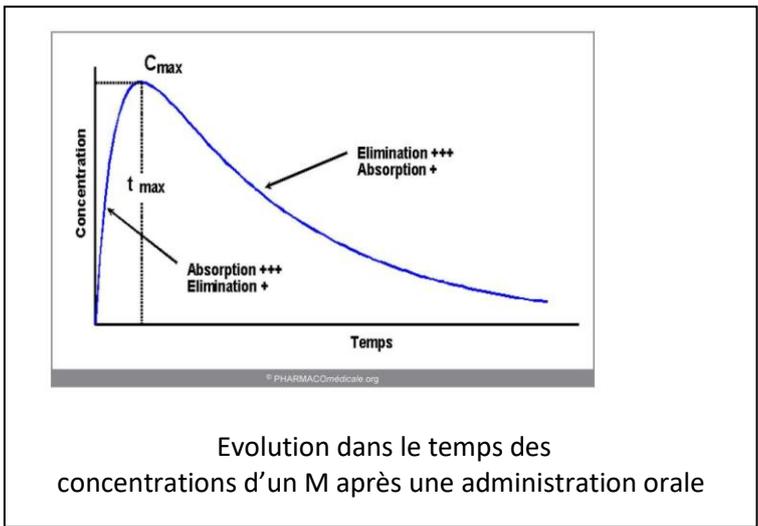
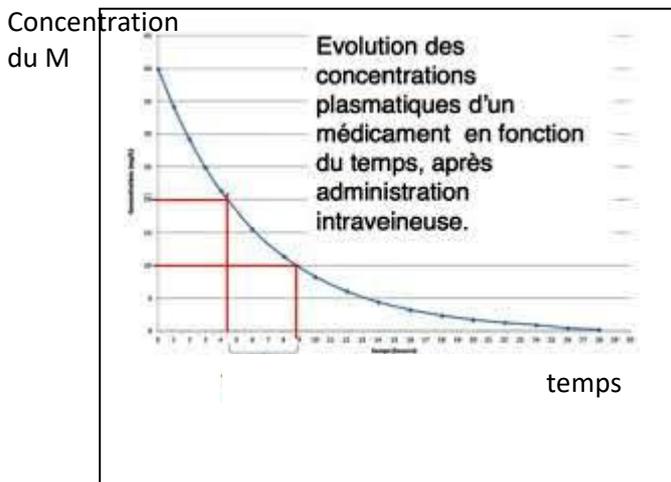
La biodisponibilité ne peut être appréciée que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

— La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire (Comprimé, suppositoire,..) est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse (Injection dans la veine) puisque par définition toute la dose atteint la circulation générale.

— La **biodisponibilité relative** où la forme de référence est administrée par une autre voie que la voie intra-veineuse. Cette forme de référence peut être administrée par la même voie que la forme à tester, mais il s'agit soit d'une autre forme galénique (solution aqueuse, suspension..) soit d'une autre formulation d'une forme commercialisée depuis longtemps (cas des **génériques**).

La fraction de médicament qui atteint la circulation générale est déterminée, en pratique, de la manière suivante : on compare l'évolution (changement) dans le temps des concentrations plasmatiques d'un médicament après une administration d'une même dose par voie intraveineuse (i.v.) et par une autre voie d'administration (orale en général). A partir des courbes représentant l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, on calcule **les surfaces sous la courbe (SSC) ou Area under the curve (AUC)** pour les deux formes d'administration.

La courbe après administration i.v. décrit la disparition du médicament du sang. La disparition est due à la **distribution** du médicament dans d'autres tissus (organes) et à son **élimination**. Après administration *per os* (orale), la courbe est biphasique (composée de deux phases) : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption (**absorption**) du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa **distribution** et à son **élimination**. **Le point où la concentration est maximale (Cmax) correspond à un équilibre entre la quantité de médicament qui est absorbée et celle qui disparaît du plasma.**



Dans cet exemple, la biodisponibilité absolue (F) de la forme orale est déterminée par le rapport :

$$F = \frac{AUC_{orale}}{AUC_{i.v.}} = \frac{SSC_{orale}}{SSC_{i.v.}}$$

De même, la biodisponibilité absolue d'une forme administrée par une autre voie sera déterminée par le rapport AUC « autre voie » / AUC i.v.

Biodisponibilité absolue voie orale :

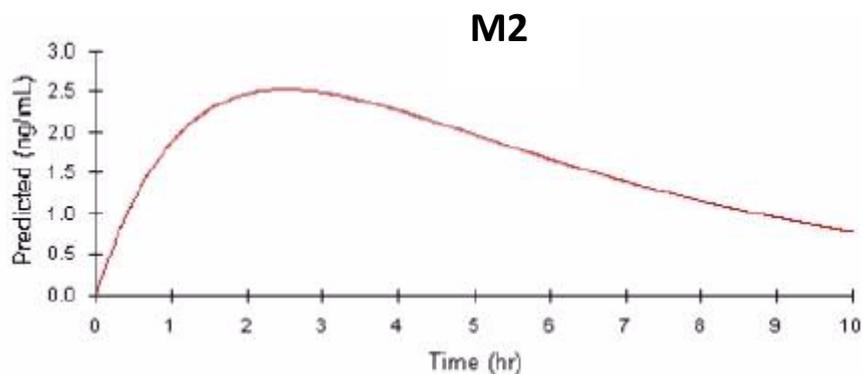
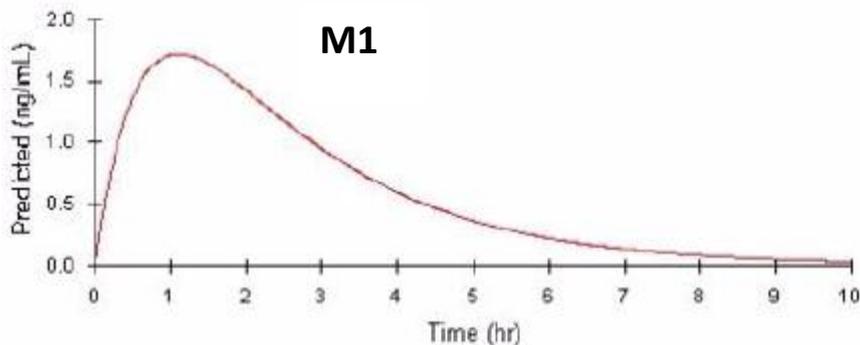
$$F = \frac{AUC_{orale}}{AUC_{i.v.}} \quad \text{pour une même dose administrée pour les deux voies}$$

SAVOIR INTEPRETER LA BIODISPONIBILITE ABSOLUE :

On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intra-veineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1. Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans le circulation générale. Ainsi, la dose contenue dans le comprimé ou la gélule ne reflète pas toujours la dose biodisponible. **F** est donc par définition compris entre 0 et 1.

2-Le facteur vitesse

Est apprécié par la constante de vitesse d'absorption **Ka** ou plus facilement par la **concentration maximale (Cmax)** et le **temps pour atteindre cette concentration (Tmax)**. Au même titre que la quantité absorbée, la vitesse d'absorption d'un médicament est un paramètre significatif pour le délai d'action d'un principe actif



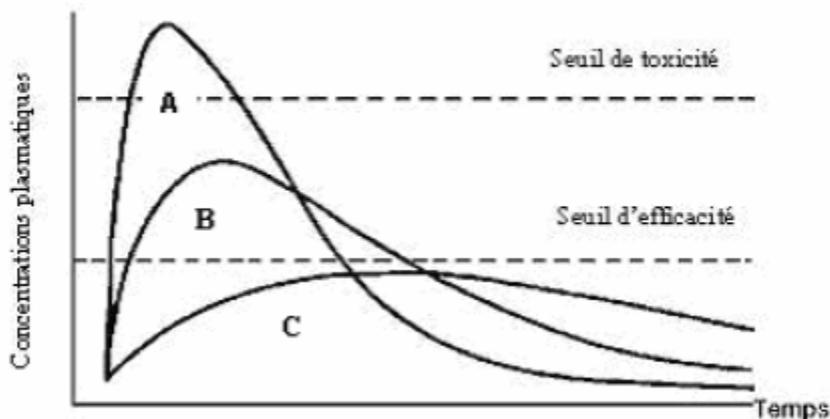
T max : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)

C max : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

Biodisponibilité et efficacité d'un médicament

Dans l'exemple ci-dessous, la forme (A) a une absorption rapide et importante associée à des concentrations plasmatiques trop élevées qui sont susceptibles d'entraîner des effets toxiques alors que la forme (C) qui a une vitesse de résorption très lente n'atteindra jamais des concentrations plasmatiques efficaces. L'intervalle entre les concentrations qui constituent le seuil efficace et les concentrations toxiques est défini comme l'intervalle thérapeutique (ou fourchette thérapeutique). Lorsque cet intervalle est quantifié par le rapport des concentrations toxiques/concentrations efficaces (par exemple dose toxique 50/DE50), on parle d'index thérapeutique (l'index thérapeutique est dit étroit si les concentrations toxiques sont proches des concentrations thérapeutiques).

N.B. : Noter que la notion de biodisponibilité n'est pas équivalente à celle d'efficacité thérapeutique : en effet comme l'illustrent les courbes ci-dessous, trois formes galéniques d'un même médicament peuvent avoir la même biodisponibilité mais pas la même efficacité thérapeutique.



Concentrations plasmatiques obtenues après administration de 3 formes pharmaceutiques d'un même médicament, chacune ayant des quantités de médicament biodisponible identiques mais des vitesses de dissolution différentes

Bioéquivalence

-On considère que deux formes galéniques différentes du même principe actif sont bioéquivalentes si leurs biodisponibilités sont équivalentes c'est à dire si la quantité de principe actif qui parvient au site d'action et si la vitesse avec laquelle il y accède ne sont pas différentes.

-La quantité est évaluée par l'AUC et la vitesse est évaluée par : Tmax et Cmax.

-Pour le développement d'un générique, il faut s'assurer que le générique est bioéquivalent à la spécialité de référence.

Comprendre l'intérêt de l'étude de la biodisponibilité

1. La biodisponibilité absolue est déterminée lors de l'étude d'un nouveau médicament.
La détermination de la biodisponibilité relative est utilisée pour comparer des formes galéniques ; elle est obligatoire pour tout changement de formulation (changement d'excipient...) et avant commercialisation d'un médicament « générique ». Un exemple classique permet de comprendre la nécessité de telles études est la survenue en 1972 en Angleterre d'intoxications digitaliques chez plusieurs patients liées une modification dans le procédé de fabrication de la digoxine (Lanoxine®) qui entraîna un doublement de sa biodisponibilité.
2. Il ne faut pas assimiler obligatoirement mauvaise biodisponibilité et faible efficacité.
En effet, la mauvaise biodisponibilité peut provenir d'un captage hépatique au 1^{er} passage. Il est possible que ce captage aboutisse à la transformation du médicament en métabolite pharmacologiquement actif. Dans ces conditions, malgré une faible biodisponibilité, le médicament administré par voie orale pourrait être aussi actif que par voie intraveineuse. C'est le cas du propranolol dont la biodisponibilité est de 30 % mais qui est métabolisé en 4-OH propranolol dont l'activité bloquante est comparable à celle du propranolol.
A l'inverse, le vérapamil (inhibiteur calcique) avec une biodisponibilité de 15 % est, à dose identique, 7 à 10 fois moins actif par voie orale que par voie intraveineuse : ses métabolites sont beaucoup moins actifs que le produit inchangé.
3. Par définition, les pro-drogues (précurseurs de médicament) ont une biodisponibilité nulle ou très faible puisqu'ils ne sont pas retrouvés dans la circulation générale : ils sont rapidement transformés en molécules responsables de l'activité.