

Partie II : pharmacocinétique/ chapitre : pharmacocinétique, étude quantitative

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, ...), donc de la dose administrée, mais également, d'autres processus d'élimination pré-systémique :

— dégradation dans la lumière intestinale,

— métabolisme au niveau des entérocytes

— **captage hépatique important au premier passage**. Lorsque le médicament a une forte affinité pour l'hépatocyte 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)

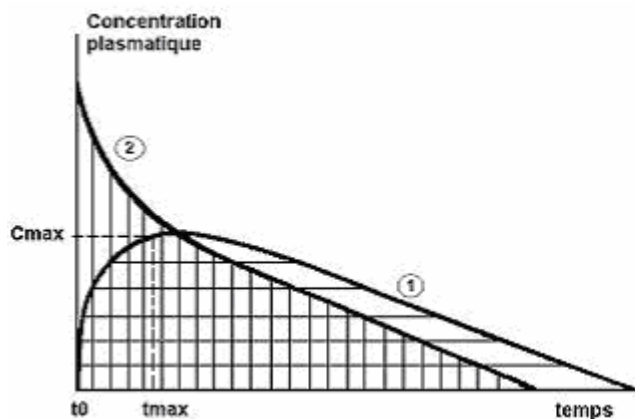
de la biodisponibilité ne peut être apprécié que par rapport à une forme de référence. On distingue ainsi :

— La **biodisponibilité absolue** : une forme extra-vasculaire est comparée à la forme de référence qui est le médicament administré par voie intraveineuse 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 intraveineuse. 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, après administration, atteint la circulation générale est déterminée, en pratique, de la manière suivante : on compare l'évolution 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 aires sous la courbe (Area under the curve = AUC) pour les deux formes d'administration.

La courbe après administration i.v. décrit la disparition du médicament du compartiment plasmatique. Celle-ci est due à la distribution du médicament dans d'autres compartiments et à son élimination. Après administration per os (orale), la courbe est biphasique : elle décrit tout d'abord l'augmentation des concentrations plasmatiques liée à la résorption du médicament puis la diminution de ces concentrations liée à sa distribution et à son élimination. Le point où la concentration est maximale correspond à un équilibre entre la quantité de médicament qui est résorbée et celle qui disparaît du plasma.



Courbe 1 : Concentration plasmatique après prise orale.
 La pente du tracé de l'augmentation des concentrations de t 0 à t max traduit la vitesse de résorption
 Courbe 2 : Concentration plasmatique après injection intraveineuse d'une même dose.

Le rapport de l'aire sous la courbe 1 par os sur l'aire sous la courbe 2 i.v. permet de calculer la biodisponibilité absolue

$$\left(\frac{\text{AUC}_{\text{oral}}}{\text{AUC}_{\text{i.v.}}} \right)$$

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

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

Si l'identité des doses pour les deux voies n'a pas été possible :

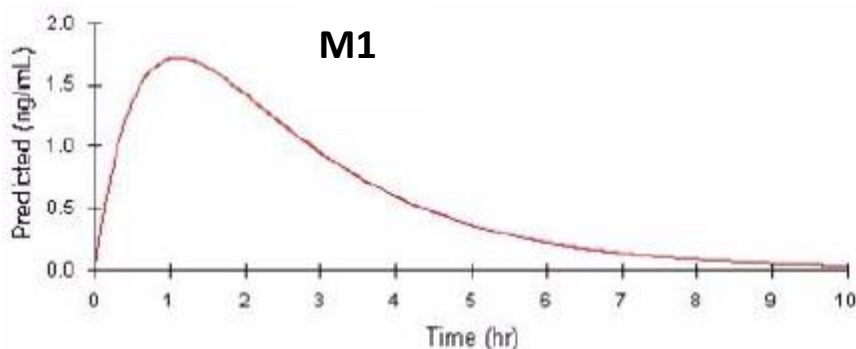
$$F = \frac{\text{AUC orale} \times \text{dose i.v.}}{\text{AUC i.v.} \times \text{dose orale}}$$

SAVOIR INTEPRETER LA BIODISPONIBILITE ABSOLUE :

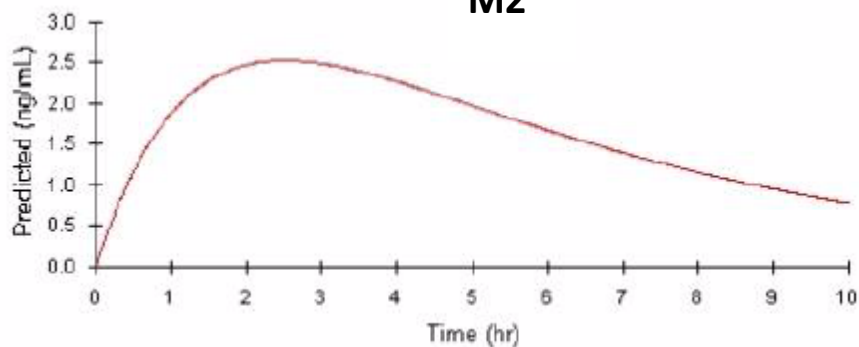
On voit selon cette équation que si toute la dose administrée par voie orale est absorbée (comme en intraveineux) la biodisponibilité absolue de ce produit sera 1. Une biodisponibilité absolue de 0,5 pour un produit signifie que seule la moitié de la quantité administrée est retrouvée dans le circulation 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. La vitesse de passage est un paramètre prépondérant pour les médicaments destinés à une action rapide (antalgique par exemple) en prise unique ou de courte durée. Pour les traitements chroniques, où une imprégnation (pénétration lente) constante est recherchée, la notion de Tmax est moins déterminante.



M2

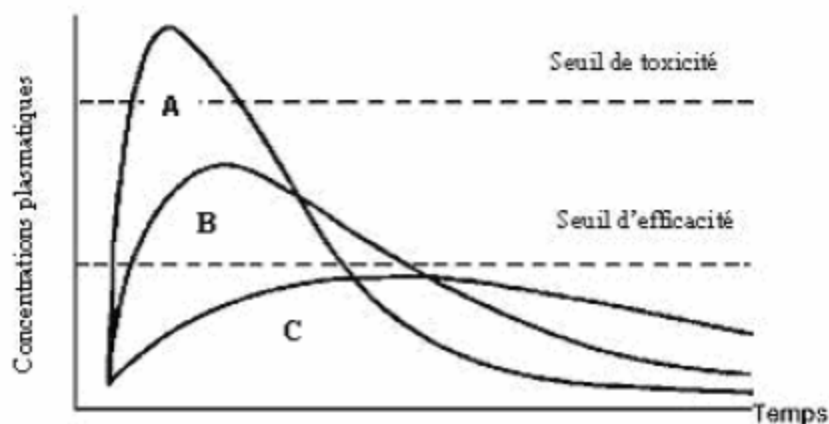


T max : plus rapide pour A que B (1 heure contre 2.5 heures)
C max : plus élevée pour B que A (2.5 ng/ml contre 1.7 ng/ml)

Biodisponibilité et efficacité d'un médicament

Dans l'exemple ci-dessous, la forme A a une résorption 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 statistiquement différentes.

-La quantité est évaluée par l'AUC et la vitesse est évaluée par : T_{max} et C_{max}.

-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.
4. Une faible biodisponibilité ne serait pas gênante en soi si elle était constante pour un même individu et entre les individus. Ceci n'est pas le cas dans la réalité. Plus la biodisponibilité d'un médicament est faible, plus ses variations auront d'effet sur son profil pharmacocinétique.

Exemple : la biodisponibilité d'un médicament varie au maximum de 5 % entre les individus. Si sa biodisponibilité est faible (10 % en moyenne par exemple) elle peut alors passer de 10 % à 15 % = 50 % d'augmentation relative. A l'inverse si sa biodisponibilité est forte (90 % en moyenne par exemple), une variation de 5 % aura beaucoup d'effet relatif.