

Objectifs :

- Savoir définir et mesurer la biodisponibilité d'un médicament.
- Citer et expliquer les facteurs influençant la résorption digestive
- Citer les paramètres permettant d'évaluer la bioéquivalence entre un générique et sa spécialité correspondante.
- Comprendre la différence existant entre biodisponibilité et efficacité thérapeutique.
- Etre capable de choisir une forme galénique appropriée pour éviter, si besoin, un effet de premier passage hépatique.
- Etre capable à partir du résumé des caractéristiques du produit (RCP) ou du dictionnaire Vidal d'interpréter les données concernant la biodisponibilité du médicament

Pour atteindre les objectifs, **il est nécessaire de connaître, comprendre et maîtriser les mots clés suivants** : (mots clés soulignés dans le texte)

- AUC
- biodisponibilité
- biodisponibilité absolue
- biodisponibilité relative
- bioéquivalence
- coefficient de résorption
- effet de premier passage hépatique
- effet rebond
- fourchette thérapeutique, index thérapeutique
- résorption
- réabsorption
- seuil d'efficacité
- seuil de toxicité

Plan

Introduction

1. Biodisponibilité des médicaments

1.1. Définition

1.2. Facteurs de variation de la résorption digestive

- *forme galénique,*
- *pH, pK_A, log P, poids moléculaire*
- *métabolisme au niveau du tube digestif*
- *inactivation au niveau du tube digestif*
- *sécrétion gastrique*
- *vidange gastrique,*
- *bol alimentaire*
- *effet de premier passage hépatique*
- *cycle entéro-hépatique*

1.3. Mesure de la biodisponibilité

1.4. Bioéquivalence

2. Les différentes voies d'administration

2.1. Les voies entérales

2.2. Les voies parentérales

2.3. Les administrations locales

Introduction

La résorption se définit comme le processus par lequel le médicament passe dans la circulation générale depuis son site d'administration.

Le terme d'absorption est consacré par l'usage et remplace souvent le terme de résorption. Il s'agit en fait de la résorption du médicament, autrement dit de son passage dans la circulation générale. Un médicament absorbé par voie orale peut ne pas être résorbé.

La plupart des médicaments étant administré par voie orale, ce chapitre traitera essentiellement du phénomène de résorption digestive. Celui-ci associe le franchissement de la muqueuse gastro-intestinale et, éventuellement, un effet de premier passage hépatique.

Les paramètres pharmacocinétiques qui permettent de quantifier le processus de résorption sont :

- le coefficient de résorption, définit comme la fraction du médicament administré qui franchit la membrane gastro-intestinale.
- la biodisponibilité qui décrit l'ensemble du phénomène de résorption (passage de la membrane gastro-intestinale et effet de premier passage hépatique).

1. Biodisponibilité

1.1. Définition

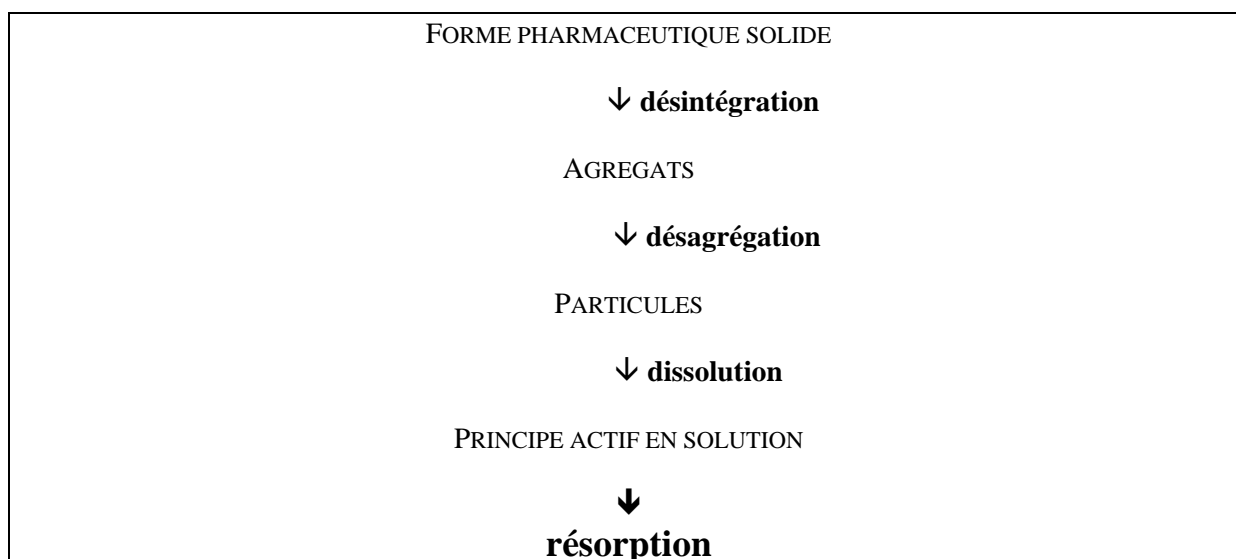
La biodisponibilité se définit par la quantité de principe actif qui parvient à son site d'action et la vitesse avec laquelle il y accède.

La mesure au niveau du site d'action étant difficile à obtenir, on considère plus généralement la biodisponibilité comme la fraction du médicament qui atteint la circulation générale.

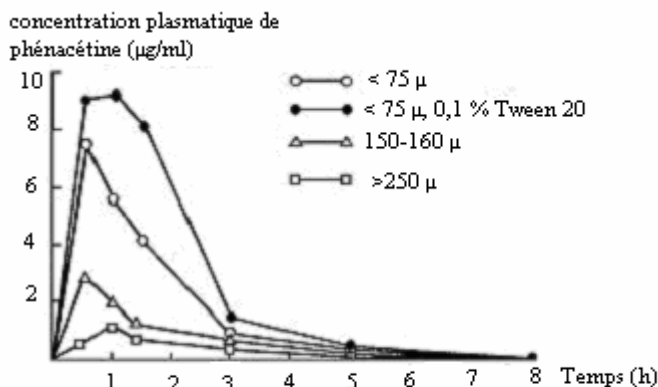
1.2. Facteurs de variation de la résorption digestive

- **forme galénique,**

La galénique, c'est à dire la forme sous laquelle se trouve le médicament (le principe actif + des excipients), joue un rôle important dans les différentes phases qui conduisent à la solubilisation du médicament, condition indispensable à sa résorption.



Exemple de la phénacétine qui montre que, pour cette molécule, la quantité de médicament et la vitesse de résorption dépendent fortement de la taille des particules (ou granulométrie) constituant le comprimé administré.



Influence de la taille des particules de principe actif sur la biodisponibilité de la phénacétine chez 10 sujets sains après administration de doses de 1500 mg de suspension

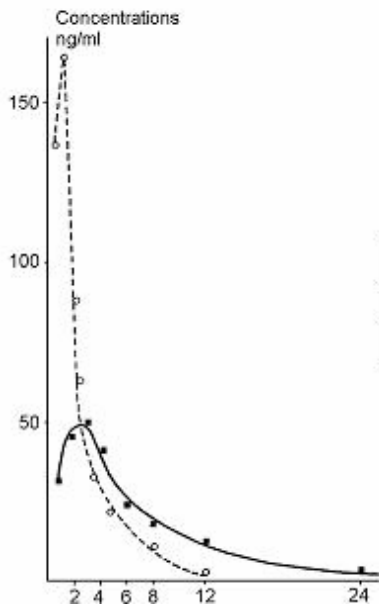
Il existe des formes galéniques particulières dont la dissolution répond à des cinétiques spécifiques :

- forme à libération prolongée (LP) : libère une quantité constante de médicament par unité de temps. Ceci permet de maintenir plus longtemps les concentrations plasmatiques dans la zone d'efficacité thérapeutique.

exemple : Alpress LP® est une formulation qui permet de maintenir les concentrations plasmatiques en plateau de la 6^e à la 24^e heure après l'administration d'un comprimé. Ce plateau de concentration est obtenu grâce à la technologie du comprimé « à pompe osmotique » qui permet de libérer régulièrement le principe actif en supprimant les pics de concentration et en diminuant les variations de concentration sur 24 heures.

- forme à libération retardée : exemple d'un principe actif libéré et résorbé dans l'intestin mais pas dans l'estomac.

Exemple : la nifédipine existe sous deux présentations galéniques : la gélule et le comprimé à libération prolongée (LP). Comme l'illustre la figure ci-dessous, ces deux formes n'ont pas la même biodisponibilité. Cette différence trouve une application pratique car la forme comprimé LP permet d'éviter des pics de concentrations préjudiciables chez des patients hypertendus souffrant d'insuffisance coronaire alors que la gélule est utilisée en cas de crises aiguës d'hypertension.



	Gélule ○	Comprimé LP ■
T _{max} (h)	0,5 - 1	2 - 4
C _{max} (ng/ml)	150 - 180	50 - 80
T _{1/2} (h)	3 - 4	8 - 12

Concentrations plasmatiques en fonction du temps de la nifédipine après administration orale unique de 20 mg sous forme de gélule et de comprimé LP

- **pH, pK_A, log P, poids moléculaire :**

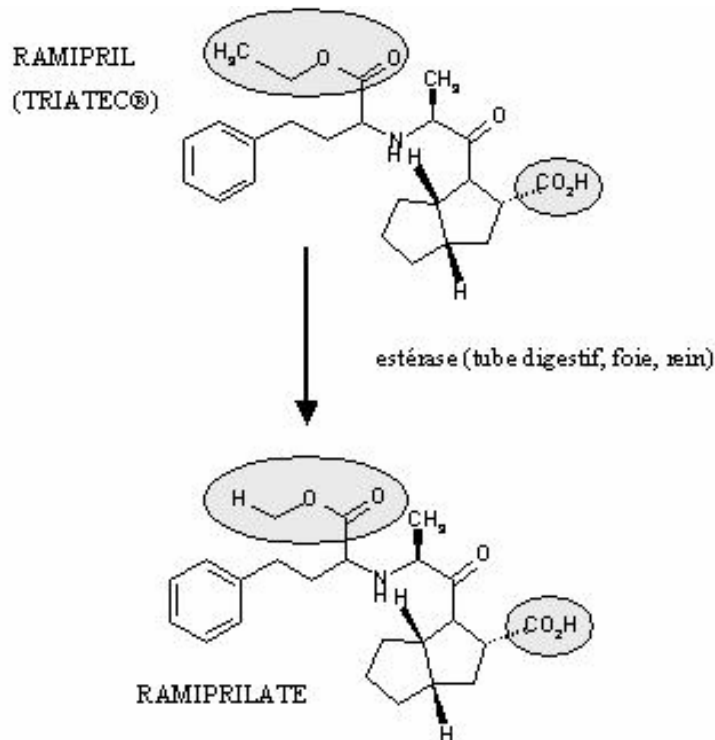
Ces paramètres ont été discutés précédemment, ils sont applicables ici car la résorption digestive se fait essentiellement par diffusion passive ou par transport actif pour certaines substances particulières telles que la L-DOPA.

- **métabolisme au niveau du tube digestif :**

Les enzymes de la muqueuse gastro-intestinale (ex : Cytochrome P450, estérase...) ainsi que celles de la flore bactérienne de la lumière du tube digestif peuvent conduire à la dégradation ou à la transformation métabolique de certains médicaments. C'est par exemple le cas des peptides qui ne peuvent pas être administrés par voie orale en raison de leur dégradation par les micro-organismes du tractus gastro-intestinal.

Pour certains médicaments, la transformation au niveau de la muqueuse du tube digestif conduit à la libération d'un principe actif : le médicament administré n'est pas actif (on parle d'un pro-médicament ou prodrogue) mais sa structure liposoluble permet le passage à travers les membranes de la muqueuse gastro-intestinale où il se trouvera partiellement métabolisé pour libérer un composé actif (moins liposoluble).

Exemple du ramipril, un inhibiteur de l'enzyme de conversion :



- Inactivation au niveau du tube digestif

Exemples :

Les tétracyclines forment un complexe insoluble avec des ions tels le calcium.

L'isoprotérénol perd son activité par sulfo-conjugaison au niveau des cellules digestives.

La pénicilline G perd son activité par hydrolyse acide au niveau gastrique.

- Sécrétion gastrique

La P-glycoprotéine (P-gp) présente au niveau apical de l'épithélium intestinal est impliquée dans la sécrétion de différents médicaments vers la lumière intestinale, digoxine, quinidines, méfloquine, phénytoïne, érythromycine, acébutolol, ciclosporine, inhibiteurs de protéase, c'est un mécanisme d'efflux vers la lumière intestinale d'un médicament résorbé. La P-gp contribue à réduire la résorption mais aussi à augmenter l'élimination de ces médicaments. La P-gp peut être modulée par d'autres médicaments (vérapamil, ciclosporine) ou par la prise de certains aliments, par exemple le jus de pamplemousse (inhibiteur de la P-gp).

Remarque : De nombreux substrats de la P-gp sont aussi des substrats du cytochrome P450 3A4

- Vidange gastrique,

Tout facteur susceptible de ralentir ou d'augmenter la vidange gastrique modifie la vitesse de résorption des médicaments.

- Bol alimentaire

La consommation d'aliments simultanément à l'ingestion de médicaments peut influencer le processus de résorption. En effet, la prise d'un repas entraîne des modifications physiologiques : augmentation du débit sanguin splanchnique, diminution de la vidange gastrique, stimulation de la sécrétion biliaire. Il est difficile d'établir des règles générales permettant de prévoir l'influence de la nourriture sur la résorption d'un médicament. D'une façon générale on peut comprendre que la prise d'un médicament par un estomac vide favorise la résorption. En revanche, la prise d'aliments riches en graisses favorise la résorption de certains médicaments tels que la griséofulvine.

- **Effet de premier passage hépatique**

Dès sa résorption au niveau de la muqueuse gastrointestinale, le médicament se retrouve dans la circulation porte l'amenant au foie où il peut être métabolisé (plus ou moins complètement) avant l'arrivée dans la circulation générale. *Ce processus est appelé « effet de premier passage hépatique » :*



N.B. : D'autres organes sont également capables de métaboliser les médicaments lors du premier passage (poumon, estomac et intestin) mais le foie est quantitativement le plus important .

L'effet de premier passage hépatique peut conduire à une perte importante de médicament et entraîner ainsi une diminution de l'effet thérapeutique. L'effet de premier passage hépatique est surtout marqué pour les médicaments liposolubles. Il est saturable et soumis à des variations interindividuelles importantes. Les conséquences de ce premier passage hépatique sont généralement de diminuer la biodisponibilité. Les posologies utilisées en thérapeutique en tiennent compte.

Le tableau ci-dessous compare les conséquences de l'effet de premier passage hépatique sur la biodisponibilité de deux bêtabloquants ayant des liposolubilités différentes : si une bonne liposolubilité favorise la résorption digestive du propranolol, elle est également liée à un effet de premier passage hépatique important résultant finalement en une biodisponibilité faible.

Bêta-bloquant Log P	Résorption digestive	Premier passage hépatique	Biodisponibilité
Propranolol 0,73	>90%	+++	Faible
Aténolol 0,01	50%	θ	Moyenne

N.B. : Les conséquences de l'effet de premier passage hépatique ne sont pas toujours défavorables : le métabolisme de la substance administrée peut aboutir à la formation de métabolites actifs, faisant ainsi de l'étape de premier passage hépatique un élément favorable à l'activité thérapeutique.

Si le pourcentage de médicament métabolisé lors du premier passage hépatique est très élevé, la biodisponibilité d'un médicament à action systémique sera trop réduite et il sera préférable de ne pas utiliser la voie digestive.

Exemple : la trinitrine n'a pas d'effet thérapeutique si elle est administrée par voie orale en raison d'une forte liposolubilité favorisant un effet de premier passage hépatique élevé. Plusieurs possibilités permettent de contourner cette situation : administrations par voie sublinguale ou par voie

transcutanée qui donnent accès directement à la circulation systémique, saturation des enzymes hépatiques responsables de la dégradation de la trinitrine par l'administration de grande quantité de nitrés à libération retardée.

Cet effet de premier passage hépatique est soumis aux facteurs de variations du métabolisme (voir le chapitre 5).

Exemple des statines (par ex : simvastatine un inhibiteur de la HMG-CoA réductase) : la cible thérapeutique de ces hypolipémiants se trouve au niveau de l'hépatocyte. Ces substances sont administrées sous une forme (lactone) qui est bien résorbée au niveau digestif mais inactive. La transformation en forme hydroxylée, active, se fait essentiellement au niveau des hépatocytes. De plus, leur diffusion hors du foie est limitée par une forte liposolubilité associée à une forte extraction hépatique. Les métabolites étant éliminés par la bile.

- Cycle entéro-hépatique

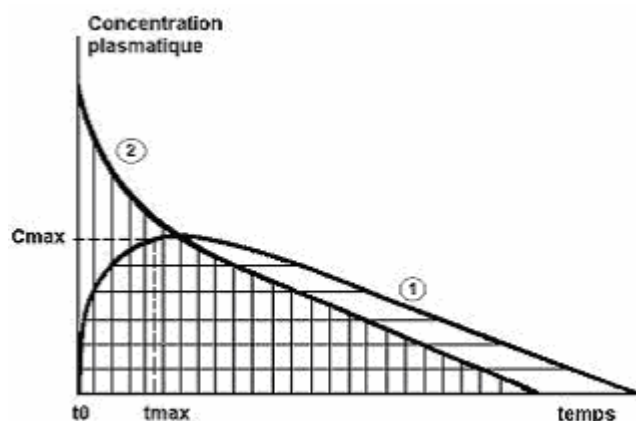
Processus par lequel un médicament éliminé par voie biliaire peut être à nouveau résorbé à son arrivée dans le duodénum et rejoindre la circulation générale. Ce phénomène intervient pour des principes actifs ayant une excrétion biliaire. La molécule est métabolisée au niveau hépatique et après transformation en dérivé conjugué est éliminée par voie biliaire. Au niveau du duodénum, les métabolites conjugués peuvent être hydrolysés et redonner la molécule initiale qui est alors réabsorbée et rejoint la circulation générale. Ce recyclage conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques : c'est l'effet rebond

1.3. Mesure de la biodisponibilité

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 t0 à tmax 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 per os sur l'aire sous la courbe 2 i.v. permet de calculer la biodisponibilité absolue

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

Dans cet exemple, la biodisponibilité absolue (F) de la forme orale est déterminée par le rapport : $(AUC \text{ orale}) / (AUC \text{ i.v.})$.

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

Biodisponibilité absolue voie orale :

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

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

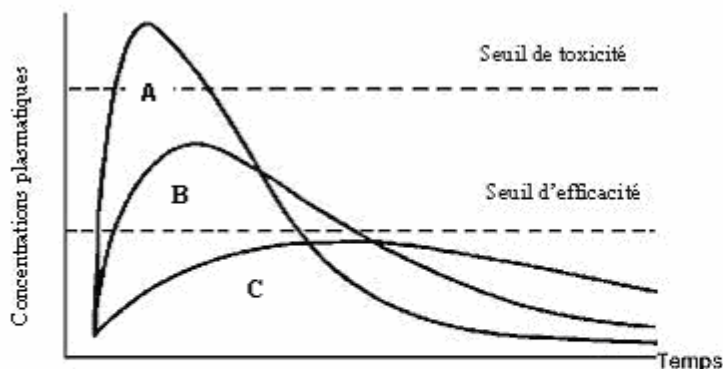
$$F = \frac{AUC \text{ orale} \times \text{dose i.v.}}{AUC \text{ i.v.} \times \text{dose orale}}$$

N.B. : La voie d'administration intra-artérielle permet à la totalité de la quantité administrée de se retrouver dans la circulation générale. Pour la voie intraveineuse, il existe une possibilité de effet de premier passage pulmonaire. Néanmoins pour des raisons pratiques évidentes la voie i.v. est le plus souvent considérée comme la voie de référence.

La biodisponibilité absolue est comprise entre 0 et 1 (ou 0 et 100 %). Une biodisponibilité absolue après administration orale de 0,5 signifie que 50 % de la quantité administrée par voie orale sera retrouvée dans la circulation générale. Il ne faut pas associer faible biodisponibilité et faible efficacité. Ainsi un médicament à faible biodisponibilité orale mais qui est métabolisé en métabolite actif pharmacologiquement peut avoir une bonne efficacité.

La biodisponibilité relative permet de comparer, entre elles, plusieurs présentations galéniques d'un même médicament. Elle est déterminée par le rapport des aires sous la courbe (AUC) des concentrations plasmatiques d'une forme galénique donnée (autre que la solution injectable i.v.) et de la forme habituellement utilisée (= forme de référence).

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

Plusieurs notions complémentaires et importantes doivent être envisagées : celle de vitesse de résorption et celles de seuil d'efficacité et de seuil de toxicité.

Dans l'exemple ci-dessus, 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).

1.4. 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.

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.

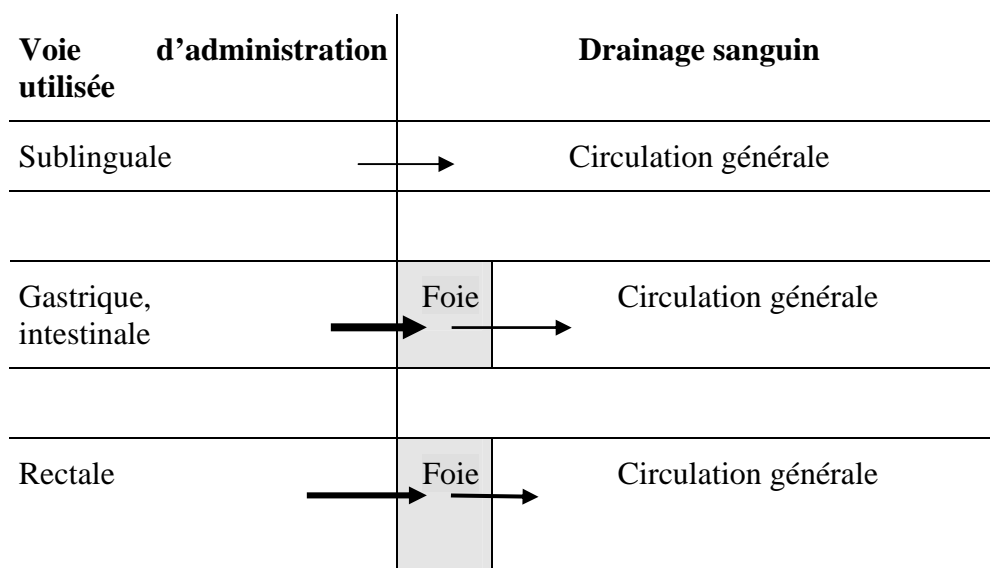
2. Les différentes voies d'administration

2.1. Les voies entérales

Ce sont :

- la voie sublinguale : elle permet souvent une bonne résorption des molécules liposolubles et permet d'éviter l'effet de premier passage hépatique.
- la voie orale fait appel à deux sites de résorption très différents par leur surface de résorption et leur pH : l'estomac et l'intestin,
- la voie rectale, par lavements ou suppositoires.

Le trajet que va suivre un médicament dans l'organisme, et par conséquent son devenir, dépendent de la voie qui est utilisée pour son administration :



(effet de premier passage hépatique plus faible par voie rectale que par voie orale)

2.2. Les voies parentérales

Ce sont :

– **la voie intraveineuse** : elle permet d'obtenir rapidement des concentrations plasmatiques élevées. Mais elle comporte le risque d'atteindre localement des concentrations toxiques en particulier si l'index thérapeutique est réduit et /ou si l'injection est trop rapide comme l'illustre l'exemple ci-dessous :

On administre 500 mg d'un médicament par la voie i.v. La concentration efficace de ce médicament est de 0,01 mg/ml. L'injection des 500 mg se fait par un bolus d'une seconde au niveau de la veine céphalique dont le débit sanguin est de 6 litres/min ou 100 ml/sec. Par conséquence l'injection de 500 mg dans un volume sanguin de 100 ml conduira à une concentration qui pourra atteindre localement 5 mg/ml soit 500 fois supérieure au seuil efficace et risque d'être toxique.

- **La voie intra-artérielle** : privilégiant le territoire vascularisé par le tronc artériel ponctionné.
- **La voie intramusculaire** et **la voie sous-cutanée** qui comme la voie i.v. permettent une résorption rapide s'il existe un lit vasculaire à fort débit sanguin local au niveau de l'injection. L'avantage de ces voies par rapport à une administration per os doit être démontré.
- **La voie transcutanée** : permet de limiter pour certaines molécules liposolubles l'intensité du phénomène de premier passage hépatique. On utilise alors des formes galéniques coûteuses (« patch » transdermique) permettant la libération contrôlée de certains médicaments.

2.3. Les administrations locales (topiques)

Certains médicaments sont administrés en vue d'une distribution locale, par exemple :

- peau
- yeux (cul de sac conjonctival)
- nez (muqueuse nasale)
- oreille externe (risque de passage systémique en cas de perforation tympanique)
- bronches (par inhalation)

Il faut savoir qu'il est souvent difficile de limiter le passage de ces médicaments dans la circulation générale. Des effets indésirables peuvent alors survenir.

Exemples : il est courant d'observer une bradycardie après administration de collyre aux bêtabloquants ; les vasoconstricteurs nasaux sont susceptibles de provoquer une vasoconstriction périphérique avec hypertension.

Pour en savoir plus :

- Pharmacocinétique, Principes fondamentaux. JP Labaune. 2^e édition. Masson, Paris 1988
- La biodisponibilité des formes orales des médicaments. J.L. Imbs et coll. La Revue du praticien. Tome 7, 1993, p 19-22