



Pharmacologie

Biodisponibilité

Date : 11/03/2019

Heure : 1

Prof. : Bousquet-Mélou

T : TALOU - DEMOOR

C : HABSIGER-HAURINE

Table des matières

I.	Définition	1
II.	Biodisponibilité absolue et relative	2
A.	Définitions	2
B.	Méthodes de calcul	2
1.	Pour la biodisponibilité absolue	2
2.	Gestion de la variabilité interindividuelle	3
III.	Vitesse d'absorption	3
A.	Importance de la vitesse d'absorption	3
B.	Quantification de la vitesse d'absorption	4
IV.	Biodisponibilité et voie orale	5

I. Définition

La **biodisponibilité** décrit comment un médicament devient disponible pour produire son action biologique. Il produit son action biologique au niveau de ses cibles, donc on considère que le médicament est disponible quand il est dans le sang (puisqu'ensuite il sera acheminé jusqu'à ses cibles).

La biodisponibilité traduit donc la **quantité** de la molécule disponible et la **vitesse** du processus.

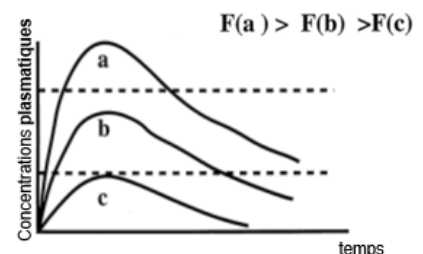
La quantité disponible est celle qui atteint la circulation sanguine et non celle qui est présente dans la formulation.

On injecte une dose et la **quantité biodisponible** correspond à la **fraction de la dose** appelée **F**. Quand la totalité de la dose dans un comprimé arrive dans le sang, $F = 100\%$.

La **vitesse du processus d'absorption** compte aussi dans la notion de biodisponibilité.

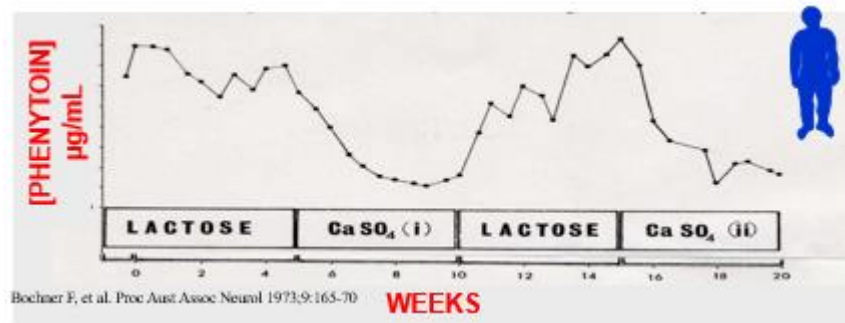
Pour une même dose administrée, la fraction qui entre dans la circulation plasmique ne sera pas toujours la même : elle est plus grande en **a** qu'en **b**. Les profils de concentrations sont donc différents.

Ici, les pointillés donnent la fenêtre thérapeutique, il faut faire en sorte que la concentration du médicament y soit insérée le plus possible.



Exemple de la Phénytoïne : c'est un anticonvulsivant utilisé dans les troubles du rythme cardiaque. Cette molécule a une fenêtre thérapeutique étroite : la gamme des concentrations possibles pour être efficace est serrée. Il y a donc un enjeu à être au bon endroit, et chaque patient était "calibré" avec sa propre dose. On donnait une formulation dont l'excipient était du sulfate de calcium (CaSO_4) et le fabricant voulu faire une nouvelle formulation contenant un autre excipient le lactose.

Pour une même dose, la formulation avec l'excipient lactose a donné des concentrations plus élevées : certains des patients en sont morts, alors qu'avec l'excipient CaSO_4 ils étaient bien traités. Depuis lors, il est obligatoire de vérifier la biodisponibilité de nouvelles formulations.



Lorsque l'on donne la même dose de médicament pour des excipients différents, les fractions ne sont pas les mêmes, la biodisponibilité est différente.

Dans la réglementation de la mise sur le marché des médicaments, il faut montrer une équivalence biologique (=bioéquivalence) pour vérifier que le médicament générique produit les mêmes concentrations dans le sang que le médicament original.

II. Biodisponibilité absolue et relative

A. Définitions

Biodisponibilité absolue : fraction de la dose qui atteint la circulation sanguine associée à la vitesse d'accèsion à la circulation générale.

Biodisponibilité relative : on compare deux formulations et on regarde si la fraction qui rentre dans la circulation est la même ou pas. C'est le cas de la vérification de bioéquivalence pour la mise sur le marché de générique ou encore de la comparaison d'un comprimé et d'une gélule du même médicament.

B. Méthodes de calcul

1. Pour la biodisponibilité absolue

On veut connaître la quantité biodisponible par une voie d'administration précise, ce qui revient à connaître F, la fraction de la dose administrée qui atteint la circulation générale.

On compare, au cours du temps, les concentrations plasmatiques du médicament injecté par voie extravasculaire aux concentrations administrées par voie IV (car la biodisponibilité est de 100% par cette voie d'administration).

On accepte la propriété suivante : « **L'aire sous la courbe (AUC) entre T1 et T2 est proportionnelle à la quantité de médicament éliminé entre T1 et T2** »



Par exemple, si on se place entre $T_1 = 0$ s et $T_2 = \text{infini}$, l'aire sous la courbe IV correspond à la dose totale administrée.

Pour la voie extravasculaire on a alors : $F \times \text{Dose}_{EV}$ **proport.** à $\text{AUC}_{TOT, EV}$

et pour la voie intraveineuse on a : $F_{IV} \times \text{Dose}_{IV}$ **proport.** à $\text{AUC}_{TOT, IV}$

En faisant le rapport des deux, on peut obtenir F, la formule finale se trouvant ci-contre, car F_{IV} vaut 1 par définition.

$$F = \frac{\text{AUC}_{EV}}{\text{AUC}_{IV}} \times \frac{D_{IV}}{D_{EV}}$$

La formule ci-dessous a un intérêt pour la détermination de schémas posologiques :

$$\text{Dose}_{\text{par unité de temps}} = \frac{\text{Clairance} \times \text{Conc. efficace}}{\text{Biodisponibilité}}$$

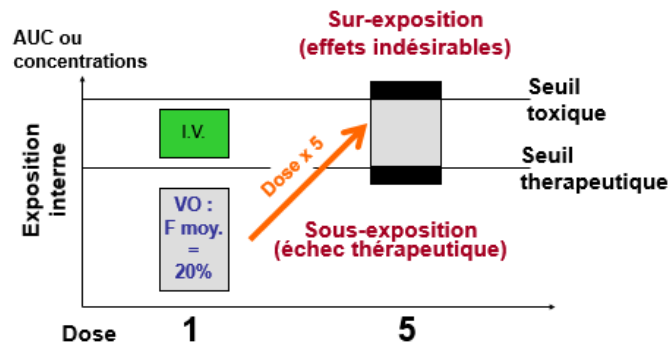
En général la dose extravasculaire doit être plus forte que la dose en IV. Le médicament n'étant pas injecté directement dans la circulation générale, sa biodisponibilité est plus faible.

2. Gestion de la variabilité interindividuelle

Le **processus d'absorption** est une source majeure de variabilité interindividuelle de l'exposition au médicament, en particulier pour la voie orale.

Plus la biodisponibilité est élevée, moins il y a de variabilité interindividuelle de l'exposition puisque le médicament se retrouvera facilement dans le sang pour l'ensemble des patients.

A l'inverse, plus la biodisponibilité est faible, plus il y a de variabilité interindividuelle d'exposition car il y aura alors des étapes qui s'opposeront au passage du médicament. Et cette opposition sera plus ou moins importante selon les patients.



Les variations observées par voie intraveineuse s'expliquent par **l'élimination** (reins et foie), mais globalement on reste dans la fenêtre thérapeutique. Pour la **voie orale** (ou extravasculaire en général) la variation est liée à **l'élimination** mais aussi à la **distribution**, la biodisponibilité est plus faible et l'exposition plus variable. Pour atteindre la fenêtre thérapeutique il faut augmenter les doses (x5), cependant on conserve la variabilité interindividuelle : on peut donc se retrouver en dehors de la fenêtre thérapeutique avec des **sous-expositions** ou des **sur-expositions** entraînant des effets indésirables ou des résistances.

Remarque 1 : La distribution change la forme du profil des concentrations plasmatiques mais pas l'AUC qui est calculée en fonction de l'entrée et de la sortie du médicament dans l'organisme. Ces médicaments sont difficiles à gérer car il faut une surveillance du patient pour adapter les doses.

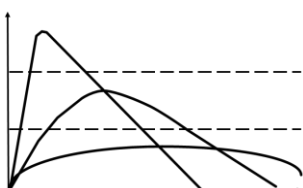
Remarque 2 : Explication de la diapo 13

Chez l'Homme, la prise concomitante d'aliments contenant des inhibiteurs d'enzymes hépatiques (par ex. du jus de pamplemousses) peut entraîner pour un médicament dont la biodisponibilité est faible des concentrations plasmatiques supérieures à celles attendues, d'où une possible toxicité pour l'organisme. Cette interaction n'est pas possible quand la biodisponibilité est forte.

III. Vitesse d'absorption

A. Importance de la vitesse d'absorption

Sur ce graphique les **3 AUC (et donc biodisponibilité) sont identiques** mais les **vitesse d'absorption sont différentes** à cause de la vitesse avec laquelle la formulation relargue le médicament.

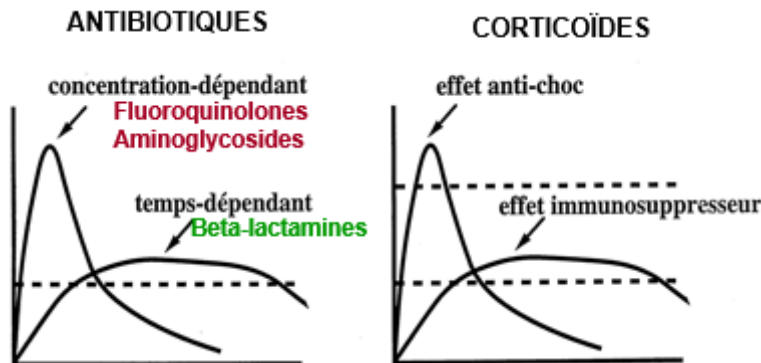


La courbe avec le pic le plus haut présente l'absorption la plus rapide et celle avec le plateau présente l'absorption la plus lente.

On fabrique des formulations avec des vitesses d'absorption qui permettent d'obtenir la concentration que l'on souhaite.

Si l'absorption est rapide, les effets sont rapides mais le pic de concentration ne doit pas être trop élevé afin d'éviter les effets indésirables (on sort de la fenêtre thérapeutique). Si elle est lente, la concentration reste faible mais l'exposition à la substance active est plus longue.

Différents profils peuvent être recherchés en fonction du mode d'action du principe actif et de l'effet souhaité.



Par exemple, ils existent différents types d'antibiotiques :

- Les **antibiotiques concentration-dépendants** : plus on est au-dessus de la **concentration minimale inhibitrice** (la **CMI**, à partir de laquelle ils inhibent la croissance bactérienne), plus ils vont tuer rapidement les bactéries. Ils nécessitent donc une formulation qui libère rapidement sa substance active pour obtenir des pics de concentrations très élevés. C'est le cas par exemple des Fluoroquinolones (ex.: la marbofloxacine) et des Aminoglycosides (ex. : la gentamicine).
- Les **antibiotiques temps-dépendants** : une fois qu'on a atteint la CMI, il faut y rester le plus longtemps possible pour tuer les bactéries. Ils nécessitent donc une formulation qui libère lentement sa substance active. C'est le cas par exemple des β -lactamines avec la pénicilline.

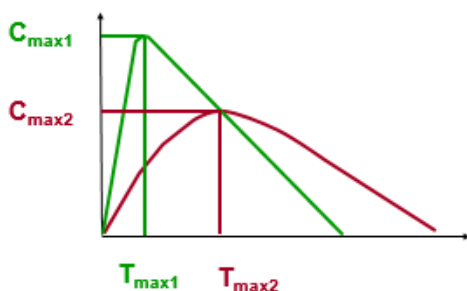
Il existe également différentes utilisations des corticoïdes : un effet anti-choc en situation d'urgence (à forte concentration) ou un effet immunosuppresseur pour une concentration plus faible mais présente sur le long terme (chronicité dans l'effet, utilisé notamment pour éviter un rejet de greffe).

La vitesse d'absorption idéale est donc différente en fonction de l'objectif voulu. La formulation du médicament doit être adaptée.

B. Quantification de la vitesse d'absorption

On utilise pour cela les paramètres descriptifs vus dans le cours précédent : C_{max} , T_{max} .

Pour un générique (essai de bioéquivalence) ils doivent être équivalents au médicament original : il est important de le vérifier. Ce sont des **paramètres « hybrides »** influencés **par l'absorption et l'élimination**. (2 molécules peuvent être éliminées à la même vitesse mais pas absorbées à la même vitesse)



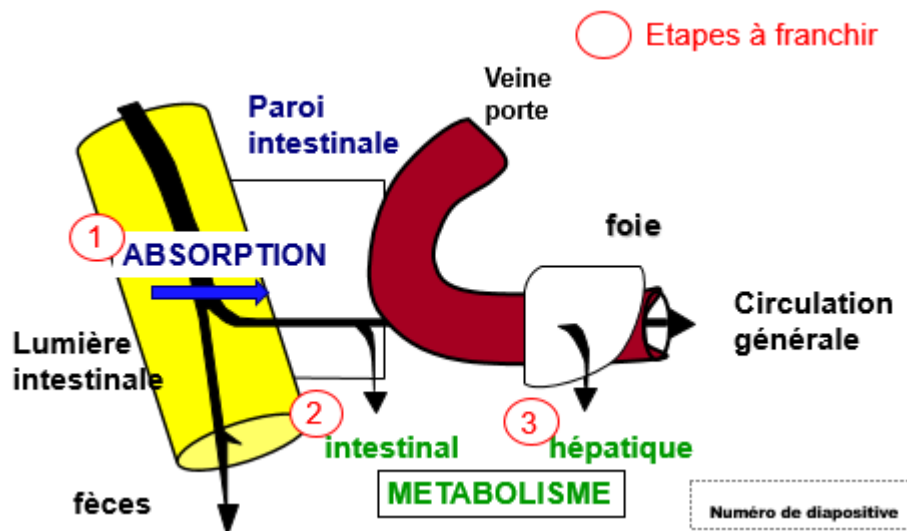
Si pour deux formulations du même médicament, C_{max} et T_{max} sont différentes mais qu'elles ont la même AUC alors la vitesse d'absorption est différente.

IV. Biodisponibilité et voie orale

Avant d'être biodisponible, une molécule subit les étapes suivantes :

- Elle arrive dans l'estomac, et est mise en solution.
- La vidange gastrique a lieu : l'ensemble du contenu stomacal passe dans l'intestin grêle où va avoir lieu l'absorption. Ce qui n'est pas absorbé sera éliminé dans les fèces.
- Dans les entérocytes sont présentes les mêmes enzymes que dans le foie (cytP450, cf cours sur les biotransformations). Une première métabolisation du PA (principe actif) a lieu.
- Passage dans le sang, puis par l'intermédiaire de la veine porte arrivée dans le foie où a lieu une nouvelle métabolisation.
- Ce qui échappe au foie passe dans le cœur droit puis dans les poumons (il existe des molécules qui sont dégradées dans les poumons, dernière mobilisation), puis dans le cœur gauche et est donc expulsé par l'aorte : la molécule devient donc biodisponible dans le sang.

Cette biodisponibilité va donc être plus ou moins totale en fonction de ce qui est éliminé à chaque stade (intestin, foie...) : avec la voie orale, on obtient des biodisponibilités qui se retrouvent très



rapidement basses.

Animation à regarder : http://www.icp.org.nz/icp_t6.html

En + :

$$F\% = f_{abs} \cdot F_{\text{first-pass}}$$

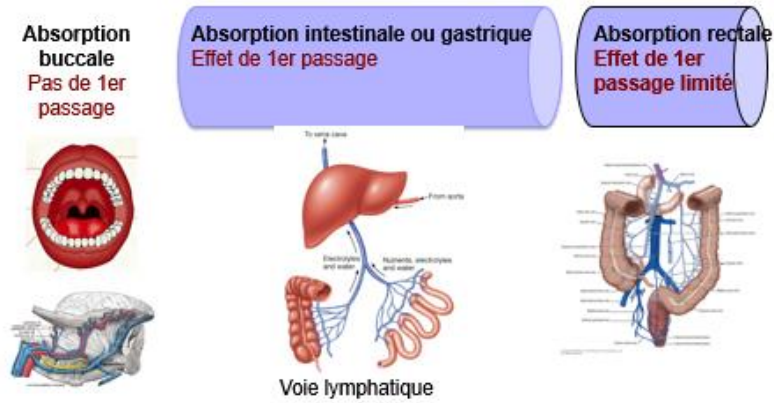
$$F\% = f_{abs} \cdot F_{\text{Intestinal}} \cdot F_{\text{Hépatique}}$$

avec f_{abs} : fraction absorbée

$F_{\text{first-pass}}$: fraction qui échappe aux métabolismes de « 1^e passage »

A vous de déterminer quel opérateur (x, /, +, -) doit être placé entre les termes

Les effets de « premier passage » sont différents selon l'endroit où le médicament est absorbé :



Sont représentés les effets de court-circuitage des effets de premier passage hépatique.

Le médicament qui a échappé au foie passe au cœur droit par la VC inférieure. Entre le cœur droit et le cœur gauche, il doit passer par le poumon : **premier passage pulmonaire** (peu de médicaments concernés).

S'il existe un effet de « premier passage » pulmonaire, il concernera toutes les voies d'administrations.