

II.4.3. Les différents types de biodisponibilité

II.4.3.1. Biodisponibilité absolue

Elle est destinée à évaluer l'intérêt d'une voie d'administration par rapport à la voie veineuse qui est considérée comme la voie de référence. La fraction de principe actif absorbée **F** ou la **biodisponibilité absolue** est obtenue par la formule suivante, si la clairance totale est la même pour les deux voies :

$$F = \frac{AUC}{AUC_{iv}} \quad (1)$$

F: Fraction de PA absorbée par la voie extravasculaire (exp. voie orale)

AUC ($mg \cdot L^{-1} \cdot h$) : Area Under the Curve (AUC) ou Surface Sous la Courbe (SSC) des taux sanguins, plasmatiques ou salivaires, de la voie choisie (La quantité de médicament ayant atteint la circulation générale peut être quantifiée par la surface sous la courbe (la surface située sous le tracé d'une fonction).

AUC iv ($mg \cdot L^{-1} \cdot h$): Aire Sous la Courbe des taux sanguins, plasmatiques ou salivaire, du PA administré par voie intraveineuse.

Cette détermination précède d'une façon générale la détermination des paramètres pharmacocinétiques important du PA (comme la constante de vitesse d'élimination, le volume de distribution, la clairance totale, la concentration maximale "**C_{max}**", le temps pour obtenir la concentration maximale "**T_{max}**", air under curve (AUC) et la demie vie d'élimination ($t_{1/2}$)...) et exige l'administration au même sujet, par les deux voies étudiées, de la même dose de PA.

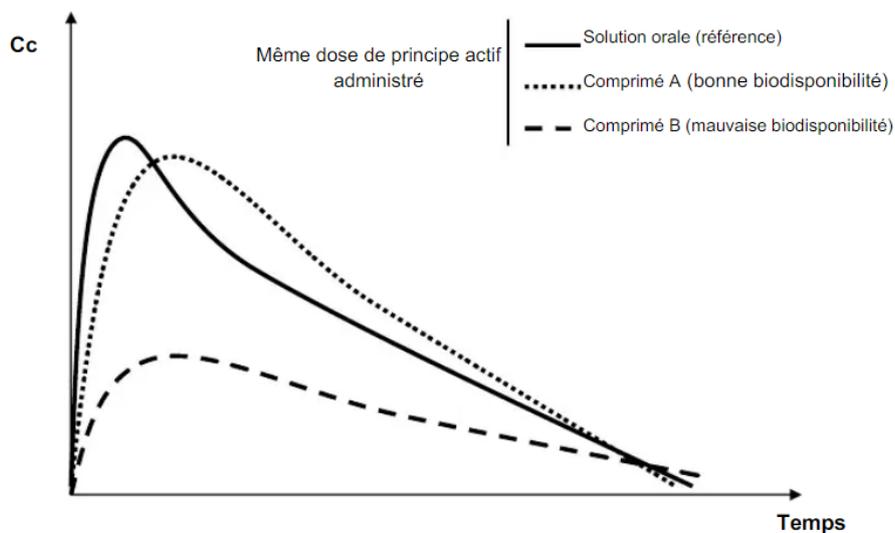


Figure 4 : Différence de biodisponibilité entre deux comprimés A et B

La valeur du rapport de l'équation (1), devrait être la plus proche possible de **1**, ce qui indiquerait une bonne absorption du PA par la voie choisie donc une bonne biodisponibilité absolue, la valeur limite acceptable étant en général de **0.75**, bien que cela dépende de l'index thérapeutique du PA

Dans le cas où l'administration d'une même dose de principe actif est impossible, mais si la pharmacocinétique de ce principe actif est linéaire, il sera possible de corriger l'équation (1) de la façon suivante :

$$f = \frac{AUC\ orale \times Dose\ I.V}{AUC\ I.V \times Dose\ forme\ étudié} \quad (1')$$

II.4.3.1.1 La clairance (Cl): C'est le paramètre qui permet de quantifier le processus de l'élimination. C'est le volume de sang qui est filtré et épuré du médicament par unité de temps. Cela correspond à la capacité de l'organisme à éliminer le médicament. La clairance pourra être modifiée par toute cause affectant l'élimination rénale ou hépatique du médicament.

(une clairance est mesuré en unité de débit par exemple des mL/min ou L/h). On distingue:

- ✓ Clairance hépatique ou biliaire
- ✓ Clairance rénale
- ✓ Clairance plasmatique (ou totale)

Ou une autre définition la clairance d'un organe correspond à la quantité de sang qui traverse cet organe et qui va être totalement débarrassée du médicament par unité de temps

$$Cl = \frac{Dose}{AUC} = Q \cdot E \quad (2)$$

avec Q = débit sanguin irriguant l'organe et E = coefficient d'extraction

Le coefficient d'extraction se calcule selon : $E = (CA - CV) / CA$

où : CA est la concentration du médicament à l'entrée de l'organe,

CV est la concentration du médicament à la sortie de l'organe

Les médicaments peuvent ainsi être divisés en plusieurs groupes selon leur comportement au niveau de l'organe. On définit classiquement les médicaments:

- ✓ fortement extraits si $E > 0,7$
- ✓ moyennement extraits quand $0,3 < E < 0,7$
- ✓ faiblement extraits quand $E < 0,3$

$$AUC = \frac{C_{initiale}}{K_e} = \frac{C_0}{K_e} \quad (3) \quad \text{avec } K_e = \frac{\ln 2}{T_{1/2}} \quad (4)$$

K_e en (h^{-1}) : est la constante de vitesse d'élimination ou la pente d'élimination

II.4.3.1.2 Le volume de distribution (V_d) (mL ou L): est un volume fictif théorique, qui représente le volume dans lequel devrait se distribuer le médicament pour être à l'équilibre à la même concentration que dans le plasma.

$$V_d = \frac{Dose}{C_{initiale}} \quad (5)$$

II.4.3.1.3 La demi-vie d'élimination ($T_{1/2}$): est définie comme le temps nécessaire à la diminution de 50% de la concentration plasmatique. C'est un indicateur de la durée de persistance du médicament dans l'organisme ; elle pourra être affectée par des modifications de clairance ou de volume de distribution.

Sur le plan strictement galénique les solutions utilisées pour cette détermination (la biodisponibilité absolue), sont pour la voie veineuse une solution aqueuse (stérile, isotonique, etc.) Il est alors recommandé d'administrer le PA en solution, peut être en modifiant la concentration du PA, pour la voie à étudier. Mais si le PA n'autorise pas la préparation d'une solution aqueuse pour la voie intraveineuse la détermination de la biodisponibilité absolue ne sera pas possible il faudra déterminer la biodisponibilité relative.

II.4.3.2 Biodisponibilité relative

Elle est utilisée pour déterminer la quantité relative d'un PA, absorbé par une voie quelconque en comparaison avec une autre voie, en cas de défaut d'administration par la voie intraveineuse.

- La biodisponibilité relative est utilisée pour déterminer les performances des formes galéniques identiques ou différentes et administrées soit par la même voie ou par une autre voie.
- Elle permettra alors d'apprécier la bioéquivalence de deux formes semblables (deux comprimés) ou différentes (un comprimé et un suppositoire) et administrées soit par la même voie ou par une voie différente, par l'égalité de leur biodisponibilité.
- La biodisponibilité relative sera exprimée en pourcentage par comparaison des surfaces sous la courbe :

$$\mathbf{Biodisponibilité\ relative} = \frac{AUC\ forme\ (1) \times 100}{AUC\ forme\ réf} \quad (6)$$

Cependant, cette comparaison n'est pas suffisante car deux aires sous la courbe peuvent être égales mais non superposables (fig.5) et peut être même en dessous de la concentration minimale efficace, ou dans la zone toxique. Cette comparaison des aires sous la courbe est insuffisante, il faut comparer la constante de vitesse de biodisponibilité ou d'absorption ou à

défaut de comparer concentration max (C max) et le temps nécessaire pour son obtention (Tmax).

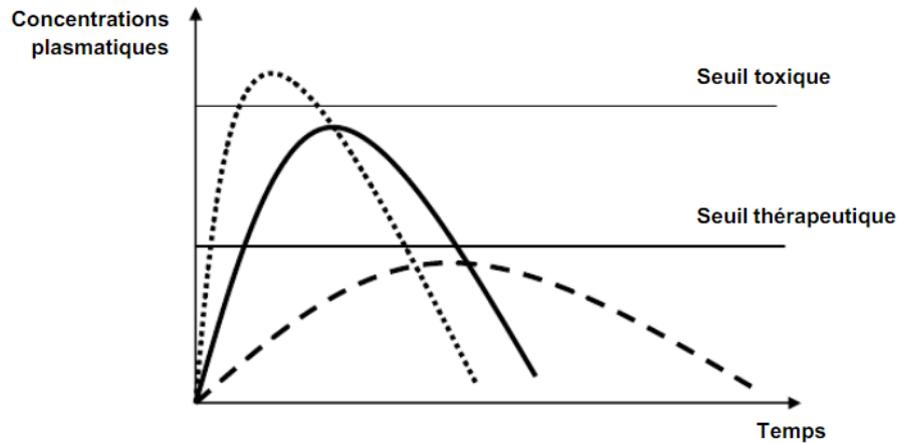


Figure 5 : Cas d'égalité des surfaces sous la courbe (AUC) mais biodisponibilité différente

Pour compléter cette détermination il est important aussi d'apprécier le temps de latence (fig.6), délai d'apparition du PA dans le sang, ce temps de latence (peut être d'origine pharmaceutique (retard dans la libération) ou physiologique (retard dans la vidange gastrique)).

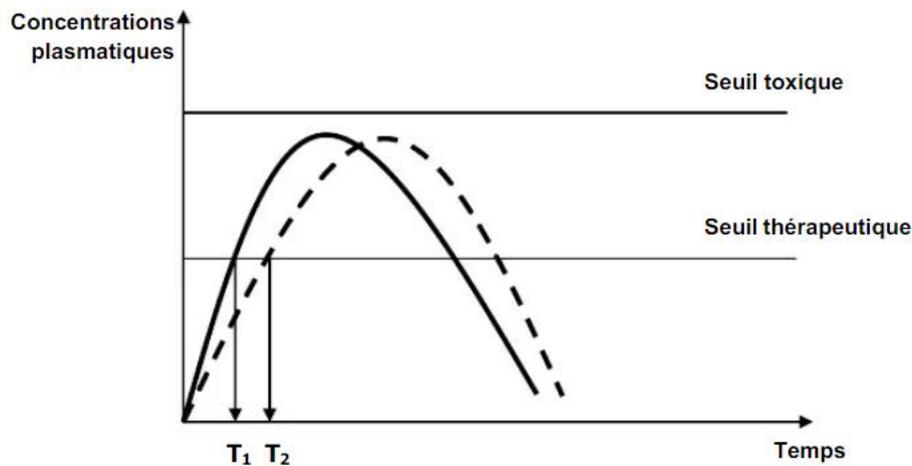


Figure 6 : Cas d'AUC égales mais Temps de latence différents ($T_1 \neq T_2$)

La bioéquivalence de deux formes galéniques pourra donc être déterminée par l'égalité des AUC, des Cmax et des Tmax, ou de la constante de vitesse de biodisponibilité, après une étude statistique convenable.

L'étude de biodisponibilité sera le résultat d'un essai randomisé, réalisé chez des sujets volontaires sains, à jeun et divisés en deux sous-groupes égaux. Le nombre de sujets ainsi que

celui des prélèvements sanguins doivent être suffisants pour permettre une interprétation convenable.

L'étude peut être effectuée, soit après une prise unique, soit en situation d'équilibre après des prises répétées (fig.7). C'est le cas lors de traitements au long cours : il peut y avoir ou non phénomène d'accumulation, la AUC sera alors calculée à l'équilibre c'est-à-dire lorsque le C_{max} ne change plus.

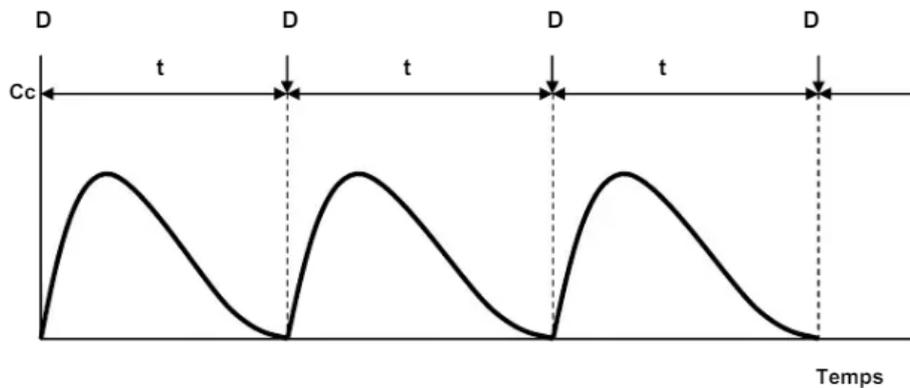


Figure7 : Cas de l'absence d'accumulation du fait de l'espace des prises

Accumulation après administration d'une dose D toutes les $\frac{1}{2}$ vies biologiques du principe actif :

L'état d'équilibre est atteint vers la 4e ou 5e administration avec : C_{max} : concentration plasmatique maximale au plateau ; C_{min} : concentration plasmatique minimale au plateau(fig.8).

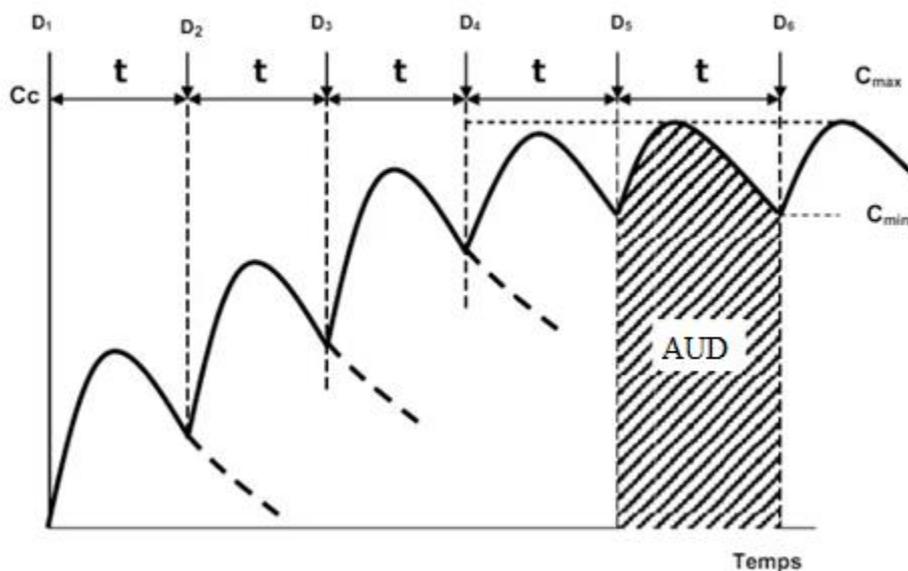


Figure 8: Cas de l'accumulation après administration de D toutes les $\frac{1}{2}$ vies biologiques du PA

II.4.3.3 Biodisponibilité relative optimale

Enfin, dans la formulation des formes galéniques, il est possible de déterminer ce que l'on appelle la biodisponibilité relative OPTIMALE, qui consiste en la comparaison des performances d'une préparation formulée avec une forme de référence qui, théoriquement, serait la meilleure sur le plan de la biodisponibilité mais qu'il faudra déterminer pour chacune des formes. Pour la voie orale on estime que c'est la solution, mais des exemples très nombreux montrent que cela n'est pas toujours vrai et qu'il faudra parfois utiliser une suspension ou une émulsion. Pour les autres voies d'administration comme la voie rectale, la forme de référence pourrait être une solution administrée par voie rectale.

On étudie obligatoirement la biodisponibilité absolue lorsqu'on commercialise un médicament nouveau, et la biodisponibilité relative avant de commercialiser un générique ou une nouvelle formulation

II.4.4. Principaux facteurs influençant la biodisponibilité :

La biodisponibilité dépend de facteurs liés :

- ✓ **Au médicament ;**
- ✓ **A la voie d'administration utilisée ;**
- ✓ **Au sujet.**

II.4.4.1. Les facteurs liés au médicament :

Ces facteurs concernent, d'une part, le principe actif, d'autre part la forme galénique au sein de laquelle celui-ci est incorporé

a /La structure moléculaire du principe actif :

Elle est primordiale car elle implique des propriétés physicochimiques qui lui sont propres: solubilité aqueuse et vitesse de dissolution , pka et donc degré d'ionisation aux différents pH (site d'administration/sang), stabilité chimique, aptitude à être métabolisée. En outre l'état physique du PA influence sa vitesse de dissolution (amorphe/cristallin, granulométrie).

b/ La forme galénique:

Joue également un rôle important puisqu'elle conditionne les deux étapes préliminaires la libération et la dissolution. Interviennent ainsi sa nature (comprimé, gélule..), et dans certains cas son mode de fabrication (exp. compression directe, granulation...) ainsi que les excipients mis en œuvre (propriétés physicochimique et proportions relatives)

II.4.4.2 Facteurs liés à la voie d'administration :

Ces facteurs sont divers :

- a) Le médicament est d'abord en contact avec le milieu biologique du site d'administration. Celui-ci est extrêmement variable d'un site à un autre, d'une part, par son volume (voie orale, voie rectale) qui influence les vitesses de libération et de dissolution d'autre part ses propriétés physicochimiques (pH, enzymes,..) Qui influencent la stabilité du principe actif.
- b) Le PA est ensuite confronté à une barrière biologique qu'il lui faut franchir. La présence ou l'absence dans cette barrière de transporteur spécifique. La surface de la barrière joue un rôle majeur dans la vitesse d'absorption.
- c) Le flux sanguin irrigant la barrière modifie, dans certains cas la vitesse d'absorption.
- d) La durée du séjour du médicament au niveau du site d'administration peut influencer l'intensité d'absorption si cette durée est insuffisante pour assurer une totale libération (dissolution ou absorption)
- e) La présence d'un organe d'élimination entre le sang irrigant la barrière et la circulation générale peut enfin constituer un facteur essentiel de réduction de la dose disponible c'est le cas du foie après administration par voie orale.

II.4.4.3 Facteurs liés au sujet :

- a) Facteurs génétiques : le polymorphisme génétique est à l'origine de la grande variabilité intra individuel du métabolisme des médicaments.
- b) Présence ou non du bol alimentaire : influence sur le pH et la vidange gastrique, sur les sécrétions biliaires et pancréatiques, influence PA-aliment...
- c) Age : motilité gastro-intestinale et la durée du transit, en général la résorption ralentit avec l'âge et l'effet du premier passage hépatique moins important.
- d) Etats pathologiques :**
 - a) Insuffisance hépatique : entraîne une diminution du métabolisme
 - b) Insuffisance rénale: il sera nécessaire d'adapter la posologie dès que la clairance rénale chutera en dessous de 30mL/mn il faudra également veiller à l'éventuelle toxicité des métabolites qui vont s'accumulés faute d'être éliminés par l'urine.
 - c) Perturbations thyroïdiennes: l'hyperthyroïdie semble stimulée la fonction du foie alors que l'hypothyroïdie aura l'effet inverse
 - d) Facteurs liés à l'environnement : le stress sous toutes ses formes est susceptible d'interagir avec le métabolisme du médicament, le froid peut augmenter l'activité du foie, ainsi que l'obscurité.