



**HAL**  
open science

# Les systèmes multiparticulaires par voie orale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Fatima Mario

► **To cite this version:**

Fatima Mario. Les systèmes multiparticulaires par voie orale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Sciences pharmaceutiques. 2012. hal-01733355

**HAL Id: hal-01733355**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733355>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**

**2012**

---

FACULTE DE PHARMACIE

**THESE**

**SYSTEMES MULTIPARTICULAIRES PAR VOIE ORALE**

**DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN**

Présentée et soutenue publiquement

*Le 27 avril 2012*

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Fatima MARIO

Née le 04 mai 1978 à Luxeuil Les Bains (70)

### **Membres du Jury**

*Président : M. Stéphane Gibaud, Maître de Conférence, Faculté de Pharmacie de Nancy*

Juges : M. Alf Lamprecht, Professeur des universités, Faculté de Pharmacie de Besançon  
Mme. Houria Hallage, Pharmacien praticien hospitalier, Centre hospitalier de Montereau  
Mme Kahina Hassani, Pharmacien assistant spécialiste, hôpital central du CHU de Nancy

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Francine KEDZIEREWICZ

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Président du Conseil de la Pédagogie

Bertrand RIHN

Président de la Commission de la Recherche

Christophe GANTZER

Président de la Commission Prospective Facultaire

Jean-Yves JOUZEAU

Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle

Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :

Responsable de la filière Officine :

Responsables de la filière Industrie :

Responsable du Collège d'Enseignement

Pharmaceutique Hospitalier :

Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :

Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :

Francine KEDZIEREWICZ

Francine PAULUS

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Jean-Michel SIMON

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Maurice HOFFMANN

Michel JACQUE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

François MORTIER

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Dominique NOTTER

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Louis SCHWARTZBROD

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ ♪	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Yves JOUZEAU	80	Bioanalyse du médicament
Jean-Louis MERLIN ♪	82	Biologie cellulaire
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Max HENRY	87	Botanique, Mycologie
Pierre LABRUDE	86	Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

## MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Mariette BEAUD	87	Biologie cellulaire
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie clinique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie

Faculté de Pharmacie

Présentation

ENSEIGNANTS (suite)

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

Raphaël DUVAL	87	Microbiologie
Béatrice FAIVRE	87	Hématologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Caroline GAUCHER-DI STASIO	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Frédéric JORAND	87	Santé publique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie
Blandine MOREAU	86	Pharmacognosie
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Francine PAULUS	85	Informatique

Christine PERDICAKIS	86	Chimie organique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV ✉	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT ✉	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGE

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

# SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.





« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

## *A mon directeur de thèse, Alf Lamprecht*

Professeur des universités, faculté de pharmacie de Besançon, pour m'avoir accompagné tout au long de la rédaction de cette thèse, pour ses conseils et remarques pertinentes qui m'ont permis de mener à terme cet écrit.

Merci d'avoir accepté d'être mon directeur de thèse.

## *A mon président de jury, Stéphane Gibaud*

Maître de conférence à la faculté de pharmacie de Nancy, pour m'avoir fait l'honneur d'accéder de présider le jury. Recevez cet ouvrage comme reconnaissance de ma profonde gratitude.

## *A Houria et Kahina*

Je tiens à vous remercier pour le plaisir et l'intérêt dont vous avez fait preuve en acceptant d'être membres du jury.

Merci également de vous être rendues disponibles malgré vos emplois du temps chargés.

## *A ma famille,*

Recevez cet ouvrage en témoignage de mon amour.

A mes parents, pour m'avoir soutenu durant tout mon cursus scolaire, et pour les valeurs que vous m'avez transmises.

A mes frères et sœurs pour leur amour et leur soutien.

A mon mari et mes enfants, pour leur patience et leur support au quotidien

## *Et à mes amis*

Qui ont su se rendre disponibles à tout moment.

## ABREVIATIONS

µm	: Micro mètre
5-ASA	: Méسالazine
CRP	: Creactive protein
CS	: Corticostéroïdes
Da	: Dalton
GI	: Gastro intestinale
h	: Heure
ICAM	: Intercellular adhésion molecule
IFN	: Interferon
iL	: Interleukine
INF	: Interferon
LP	: Libération prolongée
MC	: Maladie de Crohn
MC	: Microcapsule
MHC	: Complexe majeur d'histo-compatibilité
MICI	: Maladie inflammatoire chronique de l'intestin
MII	: Maladie inflammatoire de l'intestin
mm	: Millimètre
MP	: Multiparticulaire
MS	: Microsphère
NC	: nanocapsule
NS	: nanosphère
PA	: Principe actif
PM	: poids moléculaire
PRR	: Pattern Recognition Receptor
PU	: polyuréthane
RCH	: Rectocolite hémorragique
SASP	: Salazosulfapyridine
SMP	: Système multiparticulaire
TGI	: tractus gastro-intestinal
TNFα	: Tumor Necrosis Factor
VCAM	: Vascular cell adhesion molecule

## Liste des figures

- Figure 1 : Rappel anatomique du tube digestif : principaux organes (Vandanme et al, 2001)
- Figure 2 : Anatomie du côlon (Brahma P Gupta et al, 2010)
- Figure 3 : Représentation schématique de la mucine
- Figure 4: Anatomie des plaques de Peyer
- Figure 5: Schéma générale de la physiopathologie des MICI (Actualités pharmaceutique n°363, 1998)
- Figure 6: Equilibre entre les cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires dans les MICI. (Hépatogastro, volume 6 hors série - mars 1999)
- Figure 7 : Actions pro-inflammatoires du TNF- $\alpha$  dans la maladie de Crohn
- Figure 8: Hydrolyse du sulfasalazine (i) en acide 5 aminosalicylique(ii) et sulfapyridine (iii) (Chourasia et al, 2003)
- Figure 9 : Structure des différentes prodrogues de sulfasalazine (Chourasia et al, 2003)
- Figure 10 : Dexaméthasone-21-  $\beta$ -D-glucose (la flèche montre le site d'action des glucosidases)
- Figure 11: Structure chimique de la pectine
- Figure 12: Structure chimique de l'amylose.
- Figure 13: Schéma représentative du comportement du CODESTM le long du tractus gastro-intestinal (Patel et al, 2011)
- Figure 14: Représentation schématique de la synthèse d'un hydrogel lié par des ponts à des précurseurs polymériques (Vincent H et al. 2002).
- Figure 15: Représentation schématique de la libération PH-dépendante (Brahma P Gupta et al. 2010)
- Figure 16: Molécule de l'acide acrylique(a), acide méthacrylique (b), méthacrylate de méthyle(c)
- Figure 17 Structure chimique de l'Eudragit® (Vandamme et al, 2002)
- Figure 18 : Vitesse de dissolution différents copolymères de méthacrylate et de leur mélange (Brogmann et al, 2001)
- Figure 19 : Représentation schématique du Pulsinacp TM (Vandamme et al. 2002)
- Figure 20 : Représentation schématique de l'OROS TM « push-pull » (Kothawade, 2011)
- Figure 21: GI transit times (Abrahamsson, B et al., Int. J.Pharm. 1996, 140, 229)
- Figure 22 : Dispersion des systèmes multiparticulaires le long du côlon (Christensen et al. 1987).
- Figure 23: Représentation schématique du mécanisme de libération contrôlée du 5-ASA à partir du comprimé de Pentasa® (Christensen et al. 1987)
- Figure 24 : Structure d'un comprimé composé de granules à libération contrôlée (Nykanen, 2001)
- Figure 25: Structure de pellet d'Eudracol® (Skalsky B. et al.)
- Figure 26: Schéma de libération du PA à partir de micronoyaux de chitosane enrobé d'un film d'Eudragit® (Vincent H et al., 2002).
- Figure 27: Vecteurs particuliers utilisés pour la délivrance de médicaments nanosphères de polymère(C), nanocapsules de polymère (D) (Wawrezynieck A. et al. 2008)
- Figure 28: Transfert des particules à travers l'épithélium intestinal (à gauche, muqueuse non inflammatoire, à droite, muqueuse inflammatoire). (Goracinova et al. 2012)
- Figure 29: Nombre de particules liées dans les différentes régions de l'intestin (groupe atteint de colite) intestin grêle (croix), zones saines du côlon (diagonales), zones inflammatoires du côlon (en noir). (Lamprecht et al, 2001)
- Figure 30: Schéma des différentes stratégies par voie orale (Lamprecht. 2003)

## **Liste des tableaux**

Tableau 1 : Valeurs de pH dans le TGI

Tableau 2: Eléments du diagnostic différentiel entre MC et RCH

Tableau 3: Drug metabolizing enzymes in the côlon that catalyze hydrolic reactions (Vincent H et al., 2002).

Tableau 4: Drug metabolizing enzymes in the human colon that catalyze reductive reactions (Vincent H et al., 2002).

Tableau 5: différentes prodrogues pour une libération ciblée au côlon

Tableau 6: pH de dissolution des différents polymères entériques (Wasnik S, Parma P, 2011)

Tableau 7: Formules chimiques des principaux polymères utilisés pour la conception de vecteurs pharmaceutiques. (Wawrezynieck A. et al., 2008)

# SOMMAIRE

<i>INTRODUCTION</i> .....	3
<b>1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU CÔLON</b> .....	<b>5</b>
<b>1.1 Anatomie du côlon</b> .....	<b>5</b>
<b>1.2 Physiologie du côlon</b> .....	<b>6</b>
1.2.1 La muqueuse .....	6
1.2.2 Le mucus .....	7
1.2.3 La flore bactérienne.....	7
1.2.4 Le système immunitaire associé à l'intestin .....	10
1.2.5 La motilité .....	11
<b>1.3 Facteurs influençant la performance de la libération ciblée des médicaments dans le côlon</b> .....	<b>12</b>
1.3.1 Le pH dans le tube gastro-intestinal.....	12
1.3.2 Vidange gastrique.....	12
1.3.3 Temps de transit.....	14
1.3.4 Absorption .....	14
<b>2. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTION (MICI)</b> .....	<b>15</b>
<b>2.1 Description</b> .....	<b>15</b>
<b>2.2 Physiopathologie</b> .....	<b>17</b>
<b>2.3 Traitement: PA et approche thérapeutique</b> .....	<b>19</b>
2.3.1 Dérivés salicylés.....	19
2.3.2 Corticoïdes .....	20
2.3.3 Immunosuppresseurs .....	22
<b>3. STRATEGIES CONVENTIONNELLES DE LIBERATION CIBLEE AU CÔLON</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1 Liaison covalente entre le PA et un transporteur : Prodrogues</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2 Systèmes dégradés par flore microbienne</b> .....	<b>30</b>
3.2.1 Enrobage avec des polymères biodégradables .....	30
3.2.1.1 A base d'azopolymères .....	30
3.2.1.2 A base Oligosaccharides et polysaccharides .....	30
3.2.2 Systèmes matriciels et hydrogels.....	33
<b>3.3 Systèmes basés sur les variations de pH</b> .....	<b>35</b>
3.3.1 Enrobage d'un noyau de PA avec des polymères pH-dépendants .....	36
3.3.2 Systèmes matriciels pH-dépendants .....	39
<b>3.4 Systèmes "time-dépendants" (ou retards)</b> .....	<b>40</b>
<b>3.5 Inconvénients de ces systèmes</b> .....	<b>42</b>
<b>4. APPROCHE POUR DE NOUVEAUX TRAITEMENTS</b> .....	<b>43</b>
<b>4.1 Application aux systèmes multiparticulaires</b> .....	<b>43</b>
4.1.1 Avantages des systèmes multiparticulaires.....	43
4.1.2 Conception de formes multiparticulaires pour une libération ciblée au côlon .....	44
4.1.2.1 Systèmes multiparticulaires pH et « temps-dépendant » .....	45
4.1.2.2 Systèmes multiparticulaires dégradés par la microflore colique .....	46
4.1.2.3 Inconvénient de ces systèmes.....	46
<b>4.2 Microsphères</b> .....	<b>47</b>
4.2.1 Description .....	47
4.2.2 Conception de microparticules pour une libération ciblée au côlon.....	48
4.2.2.1 Encapsulation dans un polymère pH-dépendant .....	48
4.2.2.2 Encapsulation à l'aide de polymère biodégradable .....	49

4.2.2.3	Association de polymère pH-dépendant et de polymère dégradé par la microflore .....	49
4.2.2.4	Autre formulation .....	49
<b>4.3</b>	<b>Ciblage des zones inflammatoires.....</b>	<b>50</b>
4.3.1	Fixation au niveau du tissu lymphoïde associé a l'intestin.....	50
4.3.2	Concentration spécifique des micro et nanoparticules dans les tissus inflammatoires .....	51
4.3.3	Optimisation de l'efficacité thérapeutique .....	54
4.3.4	Comparaison avec les autres systèmes .....	55
5.	<i>CONCLUSIONS</i> .....	56
6.	<i>BIBLIOGRAPHIE</i> .....	57

## INTRODUCTION

---

Les traitements utilisés dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite ulcéraire hémorragique), ont pour objectif de contrôler les poussées et de maintenir les patients en une rémission la plus prolongée possible. Ils reposent sur l'utilisation d'agents anti-inflammatoires (5-ASA, corticoïdes), immunosuppresseurs et/ou d'antibiotiques. Une meilleure connaissance de la physiopathologie des MICI a permis l'introduction de nouveaux traitements tels que des immunomodulateurs.

Les traitements conventionnels des MICI demandent une prise quotidienne d'anti-inflammatoires, par voie orale et à forte dose ce qui provoque l'apparition d'effets secondaires, en raison de leur absorption dans l'intestin. La voie orale est sans conteste la voie d'administration privilégiée et la plus aisée pour administrer un médicament à un patient. Afin d'optimiser l'absorption d'un principe actif par cette voie d'administration, depuis plusieurs années, un grand nombre de recherches ont été entreprises. Parmi celles-ci, l'application d'enrobages à dissolution pH-dépendante permet par exemple d'assurer une libération ciblée dans certaines parties du tube digestif (fenêtres d'absorption) et d'éviter une libération prématurée du principe actif.

Bien que beaucoup de progrès technologiques aient été réalisés pour améliorer les formes galéniques destinées à être administrées par cette voie, un des enjeux majeurs qui reste à surmonter est celui de pouvoir assurer une libération intacte de principes actifs au niveau du côlon. Seules des formes pharmaceutiques innovantes peuvent répondre à cette problématique puisque celles-ci devront parcourir l'estomac, l'intestin et par conséquent différentes zones de pH (1,5 à 6,8) et résister à différentes enzymes sans dommage pour le principe actif qui pourrait ainsi être libéré soit brutalement soit de manière prolongée lorsque ces dernières arrivent dans le côlon ascendant.

De nombreuses molécules appartenant à des classes thérapeutiques différentes sont concernées par une délivrance ciblée dans le côlon : des anti-inflammatoires, des anticancéreux, des protéines, des peptides, des vermifuges, des agents de diagnostics, des antibiotiques, etc.

Pour répondre à la problématique décrite ci-dessus, la forme pharmaceutique idéale à développer est une forme pharmaceutique solide (comprimé, gélule, minigranule, ...) comprenant un enrobage qui se dégradera ou se solubiliserait spécifiquement dans le côlon et qui restera intact jusqu'à ce qu'il arrive à ce niveau du tube digestif. De plus, cet enrobage ne doit pas présenter de toxicité, d'irritabilité ou d'effets indésirables chez le patient auquel cette forme pharmaceutique est administrée.

Depuis quelques années, différentes stratégies ont été développées pour permettre une libération ciblée au côlon : les systèmes sensibles au pH, les systèmes dégradés par la flore microbienne du côlon, les systèmes à libération retardée (« temps-dépendants »). Ils se basent donc sur les paramètres physiologiques le long du tractus gastro-intestinal (rétention gastrique, motilité intestinale, variation de PH, variation de l'activité enzymatique).

Un autre défi dans le développement de produits thérapeutiques efficaces pour le traitement des pathologies du côlon est l'impact de la maladie sur la performance du système. Par exemple, le pH luminal de l'intestin distal chez les patients atteints de la maladie inflammatoire de l'intestin (MII) peut être inférieur à celui observé chez des volontaires sains. De même, le transit intestinal varie chez les patients atteints de MICI en raison d'une inflammation de la muqueuse et de diarrhée. En dépit de ces contraintes physiologiques à la libération ciblée du PA au côlon, plusieurs formulations ont été commercialisées avec succès sur les marchés américains et européens (Ali Asghar L.F. et al. 2006).

L'utilisation des systèmes pH-dépendant n'est pas suffisant car le PA peut être libéré immédiatement après la vidange gastrique, ou à l'inverse il peut ne pas être libéré du tout. Pour les systèmes « temps dépendants », une variation importante de la vidange gastrique rend difficile leur fiabilité. Les systèmes basés sur la dégradation par le microbiote du côlon sont les plus prometteurs en termes de spécificité du site de libération.



Pour optimiser cette libération ciblée au côlon, les chercheurs se sont intéressés aux systèmes multiparticulaires. En effet, ces formes présentant une variabilité inter et intra-individuelle moindre du transit le long du tube digestif, avaient une distribution plus uniformes dans le côlon et y circulaient plus lentement (Torres et al 2003).

Une autre voie de recherche, plus prometteuse, a été la démonstration que les microsphères et les nanosphères étaient capturées par les macrophages et donc par extension s'accumulent de façon sélectives aux niveaux des zones inflammatoires (Lamprecht, 2001).

# 1. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU CÔLON

## 1.1 Anatomie du côlon

Le côlon fait partie du tube digestif ; c'est la partie terminale de l'intestin.

Le tube digestif peut être décomposé en différentes régions qui se différencient par des propriétés d'absorption différentes (figure 1).

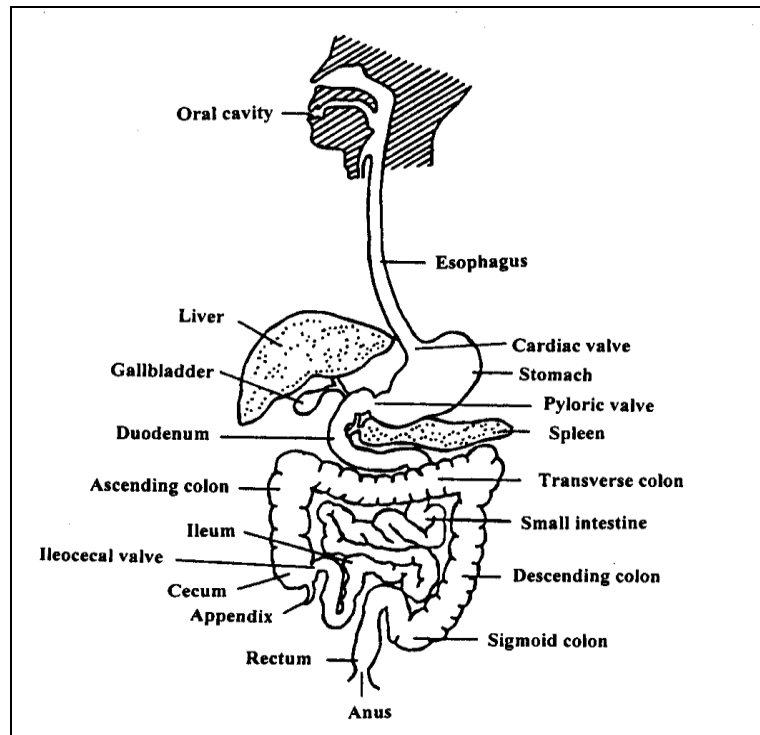


Figure 1 : Rappel anatomique du tube digestif, principaux organes (Vandanme et al, 2001)

L'intestin grêle débouche dans le gros intestin à environ 3 cm de l'extrémité inférieure de celui-ci.

L'orifice de l'intestin grêle est commandé par un sphincter qui empêche le contenu du côlon de refluer en amont (c'est la valvule de Bauhin). La première partie du côlon est appelée cæcum. C'est un cul-de-sac à l'extrémité duquel émerge un tube mince de 5 cm de long : l'appendice.

Le premier segment du côlon commence au-delà du cæcum. C'est le côlon ascendant, encore appelé côlon droit car il remonte sur le flanc droit de l'abdomen. A la hauteur du foie, le côlon fait un coude vers la gauche.

Le deuxième segment commence : le côlon transverse, qui passe sous le foie, sous l'estomac et sous le pancréas. Le côlon fait alors un deuxième coude, à l'opposé du premier, et là recommence le troisième segment colique : le côlon descendant ou côlon gauche, car il redescend vers le bas du ventre. A la hauteur de la hanche gauche, le côlon fait un coude vers le centre de l'abdomen, un coude en forme de S, d'où le nom de cette partie : le côlon sigmoïde.

Enfin, le côlon sigmoïde se prolonge par le rectum, ainsi appelé parce qu'il est rectiligne ("droit" en latin). C'est un conduit d'une dizaine de centimètres qui se termine par l'orifice de l'anus, lequel est commandé par un sphincter.

Au total, du cæcum à l'anus, le côlon mesure environ 1,50 mètre (Figure 2).

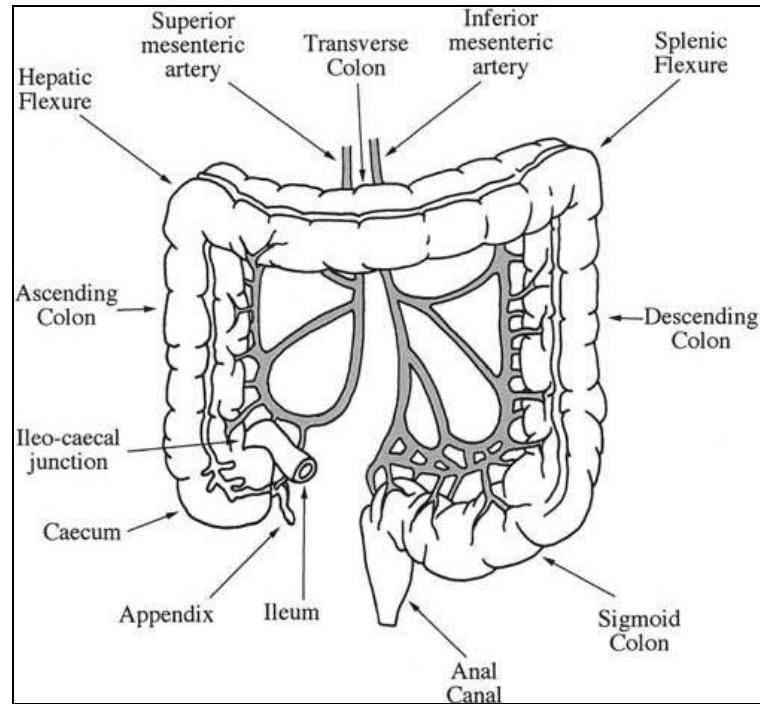


Figure 2 : Anatomie du côlon (Brahma P Gupta et al, 2010)

## 1.2 Physiologie du côlon

Le côlon joue 4 fonctions majeures :

- Créé un environnement favorable pour la croissance de microorganismes
- Sert de réservoir de stockage pour les matières fécales
- Expulse le contenu du côlon en temps voulu
- Permet l'absorption d'eau et de  $\text{Na}^+$  (concentration des matières fécales), et sécrète du  $\text{K}^+$  et d' $\text{HCO}_3^-$  (la sécrétion active du  $\text{K}^+$  est stimulée par les minéralocorticoïdes).

### 1.2.1 La muqueuse

La paroi du côlon présente quatre couches fondamentales présentes dans les autres organes creux du tube digestif : une tunique séreuse, une tunique musculaire formée de deux couches de fibres lisses (une profonde à fibres circulaires et une superficielle à fibres longitudinales), une sous muqueuse ou lamina propria et une muqueuse. Elle se distingue aussi par plusieurs caractéristiques importantes. Ainsi, la muqueuse n'a pas les villosités trouvées dans l'intestin grêle et présente un aspect relativement lisse, mais elle est parsemée de nombreuses glandes qui s'ouvrent à la surface. Le type cellulaire à la surface ainsi que les glandes ressemblent à celles de l'intestin, mais le nombre de cellules caliciformes y est beaucoup plus élevé.

La muqueuse est creusée de cryptes formées par des cellules indifférenciées qui se divisent rapidement ; les cellules ont une durée de vie de 6 jours et sont très vite remplacées. Elles sont séparées par les cellules caliciformes sécrétant la mucine.

L'irrigation sanguine du côlon se fait par les artères mésentériques et le retour veineux par les veines mésentériques puis par les veines spléniques qui se jettent dans la veine porte, amenant directement le sang dans le foie. Par conséquent les médicaments absorbés au niveau du côlon n'échappent pas à l'effet de premier passage hépatique.

Le réseau lymphatique est localisé dans la lamina propria, servant de réservoir pour les macrophages et les cellules immunitaires, sécrétant localement des anticorps IgA.

### 1.2.2 Le mucus

Le côlon ne sécrète aucun suc digestif, à l'inverse des autres parties du tube digestif. Il sécrète simplement un abondant mucus qui facilite le glissement des matières mais qui n'intervient pas dans la digestion des aliments. La connaissance complète du contenu de la lumière permet de comprendre les mécanismes d'absorption du côlon. Cet organe étant exposé à l'environnement extérieur protège son épithélium en sécrétant une couche de gel : mucus.

Le mucus est sécrété par les cellules caliciformes par un mécanisme d'exocytose. Pour remplir ses rôles premiers (protection, lubrification, élimination de débris cellulaire), il doit posséder certaines propriétés : haut pouvoir adhérent, bonne prévention des contacts entre la muqueuse et les corps étrangers, résistance importante aux enzymes et capacité de tamponner des substances acides ou basiques présentes en faible quantité.

Le mucus est essentiellement composé de 4 éléments : eau (95%), lipides et glycoprotéines (0,5 à 5%), sels minéraux (0,5 à 1 %) et protéines libres (1%). Cette composition peut varier en fonction du site de sécrétion, du rôle mécanique, des conditions physiologiques ou pathologiques.

Les propriétés gélifiantes du mucus sont assurées par des glycoprotéines de haut poids moléculaires nommées mucines. Ces macromolécules sont constituées d'un corps polypeptidique (riche en serine, thréonine, alanine, glycine) lié à des chaînes latérales oligosaccharidiques (figure 3). Ces chaînes latérales souvent ramifiées, contiennent de 2 à 20 résidus sucres. Les monosaccharides de bases de ces chaînes, la N-acétylgalactosamine, N-acétylglucosamine et le galactose sont parfois complétés par des résidus ester sulfates en positions intermédiaires, et des résidus glucose ou acide sialique en positions terminales. Au pH supérieurs à 2,6, les résidus acides sialiques et sulfates sont ionisés, apportant une charge négative à la couche de mucus.

Les molécules de mucines vont interagir entre elles physiquement (enchevêtrement des chaînes) et chimiquement (pont disulfures, interactions électrostatiques, hydrogène et hydrophobes) pour conférer ses propriétés rhéologiques viscoélastiques au mucus.

De nombreux facteurs peuvent altérer cette viscoélasticité : la proportion d'eau, la force ionique et le pH ou les modifications biochimiques liées à certaines pathologies.

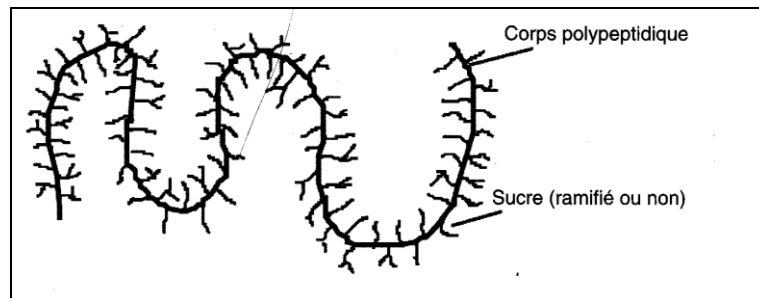


Figure 3 : Représentation schématique de la mucine

### 1.2.3 La flore bactérienne

La flore bactérienne doit aussi être prise en compte, car elle est impliquée dans les mécanismes de libération du PA à partir d'une prodrogue ou d'un système d'administration.

La flore intestinale dans le cæcum est très active ; la différence entre l'iléum et le cæcum en nombre de bactéries par ml est de  $10^3$  à  $10^{12}$ . L'intestin grêle n'est pas stérile, mais la différence de concentration bactérienne est très importante particulièrement entre la fin de l'intestin grêle et le cæcum

Ceci s'explique par :

- les mouvements des contractions
- La diminution du péristaltisme dans le gros intestin qui rend cette région propice à l'installation de la microflore.

La flore microbienne digestive se caractérise par sa complexité et sa diversité. Des variations dans le temps et l'espace caractérisent la composition de la flore digestive d'un individu. Ainsi, les flores digestives du nouveau-né, du nourrisson puis de l'adulte sont différentes. De même, la composition de la flore varie selon les segments du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal. En revanche, une fois établie, la flore intestinale est relativement stable chez un même individu dans des conditions normales, bien qu'elle puisse être influencée par les facteurs environnementaux tels que l'alimentation et les traitements antibiotiques.

Chez l'homme la microflore intestinale renferme environ  $10^{14}$  bactéries, soit plus de dix fois le nombre de cellules de l'organisme. Les espèces bactériennes composant cette flore appartiennent à plus de quatre cent espèces différentes. Il s'agit d'une biomasse considérable dont les activités sont multiples.

Colonisation digestive : interactions flore-hôte et bactérie-bactérie :

On peut définir de façon simplifiée une flore normale par l'ensemble des espèces présentes dans l'écosystème et assurant des relations symbiotiques avec l'hôte.

Dans la flore digestive colique, on distingue une flore endogène résidente ou autochtone et une flore de transit ou allochtone. La flore endogène résidente ou autochtone comprend l'ensemble des espèces microbiennes présentes de façon permanente dans l'écosystème du tube digestif. Ces espèces ont colonisé un site spécifique et sont capables de se multiplier dans cet environnement ; ces souches présentant un tropisme cellulaire et tissulaire spécifique sont isolées de façon répétée dans la flore sur une longue période de temps et sont caractéristiques d'un individu. En revanche, les espèces bactériennes en transit ou à pouvoir d'implantation transitoire correspondent à la flore allochtone ou flore de passage ; ces souches ne sont retrouvées que dans un laps de temps court dans le tube digestif. Ces espèces bactériennes proviennent de l'alimentation et appartiennent à différents genres bactériens. Chez l'adulte certaines souches d'*Escherichia coli* persistent de façon prolongée (mois, voire année) dans la microflore colique, alors que d'autres souches d'*Escherichia coli* disparaissent entre deux prélèvements différents

Composition et répartition topographique de la flore intestinale de l'homme adulte :

La flore intestinale varie longitudinalement tout au long de l'intestin, mais aussi transversalement entre lumière et muqueuse intestinale. En fonction des niveaux de l'intestin, une flore différente est retrouvée, correspond à des habitats différents ou niches écologiques spécifiques.

Les méthodes classiques de cultures ont montré que la flore bactérienne se densifie de l'intestin grêle à motricité importante au côlon à motricité réduite.

### **Dans l'intestin grêle**

Après le passage de l'estomac à pH acide, le pH redevient neutre, l'oxygène se raréfie et la flore bactérienne qui a survécu au passage gastrique va augmenter progressivement du duodénum à l'iléon. La flore du duodénum jéjunum n'excède pas  $10^4$  à  $10^6$  UFC/g de contenu intestinal et est composée d'espèces aérobies anaérobies facultatives (*Streptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterbacteriaceae*) appartenant à la flore de passage. La flore iléale est plus importante, atteignant  $10^5$  à  $10^7$  UFC/g de contenu intestinal avec une flore anaérobie stricte appartenant au genre *Bacteroides* associée à une flore anaérobie facultative. Cette flore bactérienne ne dépassant pas  $10^7$  UFC/g n'assurerait pas de fonctions majeures en dehors de situations pathologiques.

### **Dans le côlon**

Le côlon est le segment le plus riche en bactéries. Les taux atteignent  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de contenu. Dans le côlon, le transit, très fortement ralenti et associé à un très bas potentiel d'oxydoréduction, est à l'origine de l'augmentation importante de la population bactérienne anaérobie. Le côlon, où la compétition pour l'espace et les nutriments contribue à maintenir l'intégralité de la microflore, est la seule zone colonisée de façon permanente par une flore résidente.

La flore microbienne essentiellement anaérobie, véritable organe microbien, assure de multiples fonctions bénéfiques pour l'hôte :

Fonctions métaboliques telles que fermentation des résidus alimentaires non digestibles, des constituants endogènes de l'hôte avec production d'acides gras à chaînes courtes source d'énergie, de vitamines ;

Fonction trophique sur la muqueuse intestinale, développement de l'angiogenèse intestinale via les cellules de Paneth, développement du système immunitaire local; fonction de barrière contre l'implantation de bactéries pathogènes.

### **Dans le Fèces**

La flore fécale a été le plus étudiée et contient  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g de fèces. La flore fécale est un reflet imparfait de la flore colique.

A coté de la flore résidente ou autochtone, comprenant la flore dominante et la flore sous-dominante, on trouve aussi une flore de passage ou allochtone.

La flore dominante présente à des taux de  $10^9$  à  $10^{11}$  UFC/g est essentiellement composée de bactéries anaérobies strictes, parmi lesquelles des bacilles à Gram négatif du genre *Bacteroides* en nombre important, des bacilles Gram positif des genre *Eubacterium*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, ainsi que des cocci à Gram-positif comme des *Peptostreptococcus*, *Ruminococcus*.

La flore sous dominante, présente à des taux de  $10^6$  à  $10^8$  UFC/g, se compose de bactéries aéro-anaérobies facultatives. Ces bactéries appartiennent à différentes espèces de la famille d'*Enterobacteriaceae* (surtout *Escherichia coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, etc. Une multiplication exagérée et non contrôlée des bactéries de cette flore, appelée pullulation bactérienne, peut être à l'origine d'effets pathogènes.

La flore de passage est variable et ne s'implante pas au sein du tube digestif, sauf lors de circonstances pathologiques. Cette flore se trouve à des taux inférieurs à  $10^6$  UFC/g. Très polymorphe, elle est représentée par des entérobactéries du genre *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Proteus* ou *Entérobacter* mais aussi par des *Pseudomonas*, des staphylocoques et des levures essentiellement du genre *Candida*.

Vers les années 1980, de multiples travaux ont montré que, si l'équilibre de la flore fécale semblait inchangé par l'alimentation, certaines activités enzymatiques de la flore fécale telles que la  $\beta$ -glucuronidase ou la  $7\alpha$ -deshydroxylase pouvaient être significativement influencées, ce qui reflète sans doute l'activité de la flore du côlon droit.

### Modification de la flore endogène au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Les études portant sur la flore intestinale de patients souffrant de maladie de Crohn ont été jusqu'à maintenant réalisées à partir de prélèvements fécaux. Elles ont montré une augmentation des concentrations fécales de bactéries anaérobies et notamment de *Bacteroides vulgatus* et de certains cocci Gram-positif (*Eubacterium*, *peptostreptococcus*, *Coproccoccus*).

Ces modifications pourraient être génétiquement déterminées : dans une étude prospective, Van de Mervwe et al. ont montré qu'un tiers des enfants asymptomatiques de patients atteints de la maladie de Crohn avaient des concentrations fécales de bactéries anaérobies augmentées par rapport à des contrôles ; ces résultats n'ont jusqu'à maintenant pas été confirmés. Keighley et al. ont observés une augmentation significative des populations d'*Escherichia coli* et de *Bacteroides fragilis* dans la lumière iléale et colique de patients avec maladie de Crohn.

Peu d'études ont concerné la flore adhérente au cours des MICI. Sur une série de vingt cinq rectocolites hémorragiques en première poussée, vingt en rechute et quarante-quatre en rémission, Hartley et Al ont observé une réduction du nombre des *bifidobacterium* et une augmentation de la colonisation par *Escherichia Coli* au niveau des zones malades pendant la poussée. Dans un autre travail sur la flore associée à la muqueuse iléale, les entérobactéries étaient plus souvent isolées à partir de biopsies de maladie de Crohn que chez des témoins. L'analyse de la flore associée à la muqueuse iléale dans la maladie de Crohn permet d'étudier la zone d'atteinte préférentielle de la maladie, tout en éliminant les interférences avec la flore de fermentation abondante dans le côlon. Les premiers résultats sont en faveur d'une baisse de la fréquence d'isolement des bacilles gram+ anaérobies non sporulés (*Eubacterium*, *Bifidobacterium*) alors que les entérobactéries, et surtout *escherichia coli*, sont plus fréquemment isolées.

Une autre approche possible pour l'étude de la flore est l'étude de ses fonctions métaboliques. Plusieurs travaux ont montré une réduction des activités exoglycosidasiques ( $\beta$ -galactosidase, N-acétyl- $\beta$ -glucosaminidase,  $\alpha$ -mannosidase) dans les selles de patients avec une maladie de Crohn active. Cette

diminution était corrélée à une baisse des *Bifidobacterium* dans la flore fécale. Les enzymes dégradant les mucines sont augmentés dans la rectocolite hémorragique, mais inchangés dans la maladie de Crohn.

#### 1.2.4 Le système immunitaire associé à l'intestin

Le système immunitaire intestinal, également appelé système immunitaire associé à l'intestin, constitue une barrière efficace contre l'entrée des micro-organismes pathogènes et autres agents dans l'organisme. Ainsi, il n'est pas surprenant de constater que la muqueuse située sous l'épithélium digestif est très largement constituée de cellules immunitaires. En effet, compte tenu du nombre de cellules immunitaires et de la quantité d'immunoglobulines produites, la muqueuse intestinale est l'organe immunologique le plus important. Il est maintenant établi que le système immunitaire muqueux est distinct du tissu lymphoïde périphérique qui contribue à la production d'immunoglobulines retrouvées dans la circulation générale.

##### Anatomie du système immunitaire intestinal

Le tissu lymphoïde associé à l'intestin est formé d'une part d'un tissu lymphoïde diffus et d'autre part d'un tissu lymphoïde organisé. Le tissu lymphoïde diffus est constitué de cellules matures isolées : des lymphocytes retrouvés au sein de l'épithélium et appelés lymphocytes intra épithéliaux, des lymphocytes B et des plasmocytes situés dans la lamina propria qui produisent les IgA sécrétoires ainsi que des lymphocytes T et des cellules présentatrices d'antigènes comme les macrophages et les cellules dendritiques. Le tissu lymphoïde associé à l'intestin contient d'autre part des formations lymphoïdes organisées, appelées plaques de Peyer qui s'échelonnent du duodénum à l'iléon voire au côlon. Ces formations lymphoïdes qui sont des sites d'inductions de la réponse immunitaire vis-à-vis d'un antigène pénétrant par voie muqueuse à travers l'épithélium contiennent des lymphocytes T et B. Les deux types de tissus lymphoïdes diffus et organisé sont très importants et interagissent pour permettre la défense de l'organisme.

Les plaques de Peyer constituent un tissu lymphoïde organisé et regroupé majoritairement au niveau de l'intestin grêle. Chaque plaque de Peyer est constituée d'un ou de plusieurs follicules. La structure d'un follicule est très proche de celle d'un centre germinatif ganglionnaire. Le follicule est composé d'une couche cellulaire exposée en permanence à l'environnement de la lumière intestinale, appelée épithélium associé au follicule (EAF), d'un dôme et d'un centre germinatif (figure 4).

L'EAF diffère morphologiquement de l'épithélium général par la présence des cellules M, des lymphocytes intra-épithéliaux caractéristiques, l'absence de récepteur des IgA et un faible nombre de cellules caliciformes. L'EAF est responsable de la capture des macromolécules hydrosolubles (protéines) et des microorganismes (bactéries, virus), de leur transport de la lumière intestinale vers les niveaux intra- et sous-épithéliaux sans entraîner de dégradation des molécules ou de destruction des agents pathogènes. En effet, les cellules M qui sont aussi présentes au niveau de l'épithélium nasale et bronchique jouent un rôle déterminant dans la capture. Les cellules M sont morphologiquement et fonctionnellement différentes des cellules épithéliales. Morphologiquement elles sont caractérisées par la présence à leur surface de microvillosités courtes et régulières. Au niveau intracellulaire, se trouvent de nombreuses vésicules cytoplasmiques. Dans la cavité centrale basolatérale peuvent se loger une ou plusieurs cellules intruses, généralement des lymphocytes des lymphoblastes ou des macrophages, des cellules dendritiques mais aussi occasionnellement des cellules sanguines comme les leucocytes.

Du point de vue fonctionnel, des études ont démontré que les cellules M captent les antigènes solubles ou particulaires de la lumière intestinale par pinocytose, les transportent par l'intermédiaire de vésicules intracytoplasmiques et les libèrent par exocytose dans l'espace extracellulaire où se trouve le tissu lymphoïde (figure 4). Comme ces vésicules ne possèdent pas de lysosomes, l'antigène n'est pas dégradé à l'intérieur des vésicules pendant ce processus de transcytose.

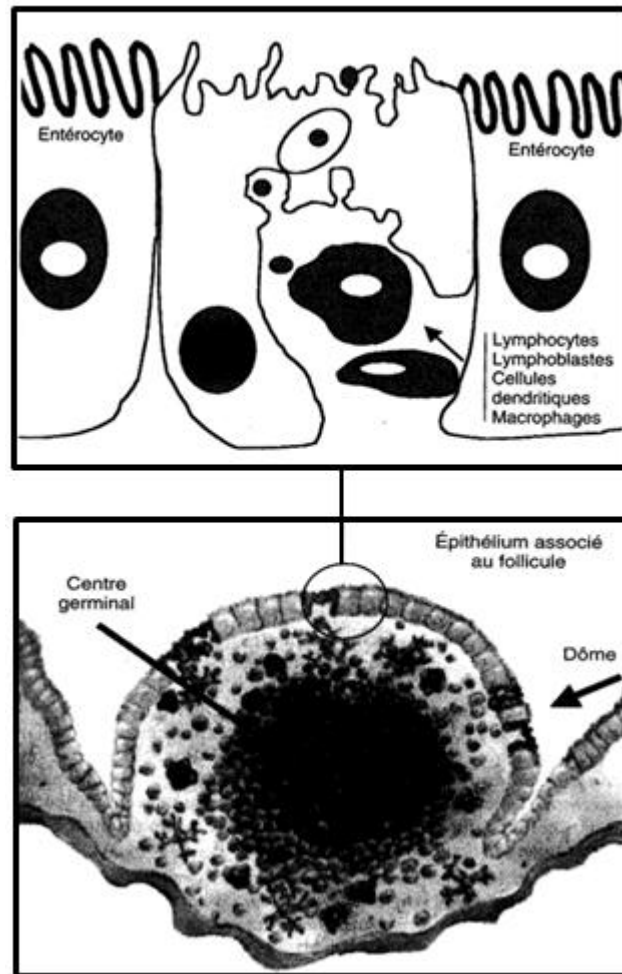


Figure 4: Anatomie des plaques de Peyer

L'EAF joue un rôle important dans la défense immunitaire au niveau des muqueuses et par l'intermédiaire des cellules immunitaires situées à ce niveau, une réponse immunitaire ou tolérance peut être initiée. Les cellules M qui se trouvent au sein de l'EAF peuvent jouer un rôle prédominant dans ces phénomènes.

### 1.2.5 La motilité

Le mouvement des matières fécales du cæcum au rectum est un processus lent qui demande quelques jours. Sur le plan fonctionnel, les caractéristiques de contraction dans le côlon droit (cæcum et côlon ascendant) produisent un brassage important qui facilite l'absorption d'eau, alors que dans le côlon gauche (sigmoïde et rectum), elles ralentissent le mouvement des selles formées, ce qui constitue un réservoir jusqu'à ce que les réflexes stimulent les contractions pour faire avancer et évacuer les selles.

Il existe plusieurs types fondamentaux de contraction dans le côlon.

Les contractions annulaires sont dues à la contraction du muscle circulaire et peuvent être toniques ou rythmiques. Les contractions toniques sont maintenues pendant des heures et produisent les haustrations mises en évidence par radiographie au baryum; elles semblent jouer un rôle dans le brassage.

Les contractions rythmiques peuvent être intermittentes ou régulières. Les contractions régulières sont non occlusives, durent quelques secondes et se déplacent en direction céphalique (côlon droit) et en direction caudale (côlon gauche). Vraisemblablement, elles jouent aussi un rôle dans le brassage.



Les contractions annulaires intermittentes se produisent à quelques heures d'intervalle, obstruent la lumière colique et se déplacent en direction caudale : ceci représente un mouvement de masse des selles pour effectuer le remplissage du sigmoïde et du rectum.

Les contractions du muscle longitudinal produisent les saillies de la paroi colique entre les *tænia coli*, mais l'importance de ce phénomène demeure mal comprise. L'origine de ces contractions est également mal connue mais semble reliée aux propriétés d'ondes lentes du muscle lisse (contractions rythmiques régulières) dans certaines situations, et à des facteurs principalement neuraux (contractions rythmiques intermittentes) dans d'autres situations.

À leur tour, ces facteurs sont modulés par des interactions avec les voies paracrine et humorale, et d'autres voies neurales. Les caractéristiques de contraction du côlon dépendent de l'état alimentaire. L'activation du réflexe gastrocolique à l'ingestion de nourriture en est le meilleur exemple. Les aliments dans le duodénum, en particulier les aliments gras, déclenchent dans le côlon des contractions rythmiques intermittentes réflexes et un mouvement de masse correspondant des selles. Cette activité, à médiation humorale et nerveuse, explique que l'ingestion d'aliments provoque le besoin de déféquer, observation faite par de nombreuses personnes.

## 1.3 Facteurs influençant la performance de la libération ciblée des médicaments dans le côlon

### 1.3.1 Le pH dans le tube gastro-intestinal

Le tube digestif peut être décomposé en différentes régions qui se différencient par leur pH (Tableau 1). Destiné à la digestion des aliments, l'estomac présente un pH acide (1 à 3,5).

Relié à l'estomac par le pylore le duodénum est un court fragment de l'intestin (20-30 cm, 2m<sup>2</sup>), de pH 4 à 6,5 il a pour fonction de neutraliser les acides.

Suivent le jéjunum (240 cm) et l'iléon (360 cm) destinés à l'absorption des nutriments, et présentent de ce fait une superficie considérable (180 et 280 m<sup>2</sup> respectivement) ainsi que des pH plus proches de la neutralité (5 à 8).

La partie terminale de l'intestin est le côlon, dédié à l'absorption (1,3 m<sup>2</sup>), compensée par un temps de résidence prolongé des substances en transit. Le pH du côlon droit, transverse et gauche est approximativement et respectivement de 6,4 ; 6, 6 et 7. Le pH du côlon est donc plus bas que celui de l'intestin grêle.

Estomac	A jeun	1.5-2
	Après un repas	2 - 6
Intestin grêle		6.6 - 7.5
Côlon	Ascendant	6.4
	Transverse	6.6
	Descendant	7.0

Tableau 1 : Valeurs de pH dans le TGI

Ces valeurs peuvent être modifiées par l'alimentation ou par une pathologie. Certaines études montrent que le profil du pH gastro-intestinal peut être altéré en cas de MICI, des valeurs inférieures aux sujets sains ont été démontrées chez les patients atteints de MC et de RCH (Friend, 1998).

### 1.3.2 Vidange gastrique

Durant la phase de digestion des aliments, l'estomac est le siège de contractions péristaltiques contribuant à malaxer le bol alimentaire avec des sécrétions digestives, jusqu'à le transformer en une pâte épaisse. Les phases solides et liquides du contenu gastrique sont amenées à se séparer et seront évacuées de l'estomac à des vitesses différentes.

Ainsi, les liquides quittent l'estomac assez rapidement et de façon exponentielle (c'est-à-dire avec un débit d'autant plus élevé que le volume de liquide ingéré est grand), sous le contrôle d'un gradient de pression de part et d'autre du pylore. Les liquides froids ou chauds sont vidangés plus lentement.

A l'opposé, les solides alimentaires ont un temps de séjour gastrique prolongé, variable selon leur valeur calorique, mais aussi leur volume, leur viscosité, leur osmolarité, leur acidité...

Ils sont évacués vers le duodénum après un temps de latence, lentement et de façon régulière. Des facteurs comme le stress, l'obésité, le sexe, l'âge, la posture... peuvent modifier la vitesse de vidange gastrique.

Quand aux solides non digestibles, auxquels s'apparentent les formes pharmaceutiques solides, ils ne déclenchent pas de phase de digestion de l'estomac. Néanmoins il faut savoir que l'estomac à jeun est parcouru de vagues contractiles cycliques se répétant toutes les 1h30 à 2h. Il s'agit des complexes myoélectriques moteurs qui présentent 4 phases se propageant de l'œsophage au cæcum :

- Phase I, caractérisée par une activité contractile très faible durant 45 à 60 minutes ;
- Phases II, au cours de laquelle la fréquence et l'intensité des contractions péristaltiques augmentent, pendant 30 à 45 minutes
- Phase III, où l'activité motrice est maximale avec 3 contractions par minute, pendant une durée totale de 5 à 15 minutes
- Phase IV, phase de transition courte (moins de 5 minutes) permettant de revenir à l'état basal de la phase I
- Les solides non digestibles peuvent ainsi quitter l'estomac au cours de la phase III, pendant laquelle le pylore reste ouvert

Paramètres conditionnant la vidange gastrique des formes pharmaceutiques :

Dans le cas des solides non digestibles, le premier paramètre conditionnant l'évacuation des formes pharmaceutiques est leur taille. En effet, si leur taille est suffisamment faible, les solides seront évacués avec les liquides, y compris pendant la phase de digestion. Au-delà d'une certaine taille, il faudra attendre l'ouverture complète du pylore, soit en fin de digestion, soit au cours de la phase III des complexes myoélectriques moteurs quand l'individu est à jeun. Compte tenu des variations possibles d'un jour à l'autre et d'un sujet à l'autre des forces contractiles, le degré d'ouverture du pylore varie et l'on comprend qu'il soit difficile de déterminer précisément une taille seuil au-dessus de laquelle les formes pharmaceutiques seront retenues dans l'estomac. Il existe néanmoins un consensus pour dire que les solides de 7 mm de diamètre peuvent être rapidement évacués de l'estomac, alors que des comprimés de 13 mm le seront plus lentement. En conséquence, il est communément admis que les solides doivent présenter un diamètre supérieur ou égal à 15 mm pour séjourner plus longtemps dans l'estomac, notamment en dehors des phases de digestion.

Dans le cas où la prise du médicament a lieu au cours d'un repas, certains auteurs préconisent au contraire de recourir à des formes particulières dispersées (minigranules par exemple) pour éviter de courir le risque du « tout ou rien ». En effet, en fonction du positionnement dans le bol alimentaire, un comprimé pourrait être évacué prématurément, notamment si sa taille n'est pas très supérieure à 15 mm. Les minigranules étant dispersées de façon statistique, il a été montré que leur évacuation vers le duodénum était soit linéaire, soit en bolus en fin de digestion.

Le second paramètre conditionnant le temps de résidence gastrique des solides non digestibles est leur densité.

Il est assez intuitif d'imaginer que des systèmes présentant une densité inférieure à celle des fluides digestifs pourront flotter à leur surface et se trouveront ainsi éloignés du pylore, donc seront évacués plus tardivement. Si au contraire le système solide présente une densité supérieure à celle des fluides biologiques, il peut en principe être également retenu dans l'estomac plus longtemps, car maintenu dans une zone éloignée du pylore. Le développement des formes pharmaceutiques a pris pour base ces différents critères (taille, densité).

### 1.3.3 Temps de transit

Bien que de nombreuses études sur le sujet aient été menées, l'estimation du temps de transit des formes pharmaceutiques à travers les différentes parties du TGI, demeure très controversée. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que le temps total de transit à travers le TGI est très variable. Il est compris entre 0,4 à 5 jours ; la plus grande partie du séjour se faisant dans le côlon.

Le temps de transit le long de l'intestin grêle est relativement constant, entre 3 et 4 heures, et n'est pas influencé par certains paramètres comme l'état physiologique, taille de la forme galénique, présence ou absence de nutriments dans l'estomac.

D'après Metcalf et al. et Chaussade et al. (1998), la durée transit du cæcum vers le mi-côlon transverse est d'environ 7 à 11h, du mi-côlon transverse au sigmoïde il est compris entre 9h et 11h, et le temps de résidence dans le sigmoïde est de 12,5 à 18,5h.

Quand la forme galénique arrive dans le côlon, le temps de transit dépend de sa taille ; les petites particules passent plus lentement le long du côlon que les grosses particules. Le temps de transit dans le côlon est réduit sous l'effet de stress et chez les patients atteints de diarrhée.

### 1.3.4 Absorption

Les nutriments et les médicaments sont principalement absorbés au niveau de l'intestin grêle.

En effet, sa grande surface d'absorption avec les nombreux plis, villosités, microvillosités, ainsi que la présence d'enzymes dans le suc intestinal sont les éléments prérequis pour la digestion et l'absorption des nutriments et des xénobiotiques.

A l'inverse, la fonction du gros intestin est différente. Jusque récemment, on pensait que la fonction du gros intestin était uniquement de consolider le contenu de l'intestin en retirant l'eau et les électrolytes.

En effet, l'absorption y est moins favorable : La muqueuse du gros intestin avec moins de plis et villosités présente donc une surface d'absorption inférieure à celle de l'intestin grêle. De plus, la consistance du contenu de l'intestin devient de plus en plus solide au fur et à mesure de son parcours dans le côlon. L'absorption des médicaments sera donc influencée par cette consolidation et par la diminution de la vitesse de diffusion.

Toutefois, il a été démontré que le taux d'absorption de certains médicaments (ex l'oxprenolol, metoprolol, isosorbide-5-mononitrate et glibenclamide) était équivalent dans l'intestin grêle et le gros intestin.

De plus, il est connu depuis plusieurs années que les vitamines lipophiles, les sels biliaires, les stéroïdes, qui subissent un passage entero-hépatique ont montré une absorption satisfaisante dans le côlon. Etant donné la petite surface d'absorption du gros intestin, il n'est pas surprenant que les chercheurs ont supposés la présence de pores ou de zones perméables dans la membrane, comme les plaques de Peyers, pour expliquer cette bonne absorption. En plus de l'absorption au travers de ces membranes perméables, il ne peut être exclus que l'absorption de principes actifs hydrosolubles soit facilitée par le flux de déshydratation dans le côlon. Etant donné une absorption satisfaisante au niveau du côlon, des systèmes à libération ciblée dans le côlon ont été développés.

De nombreux facteurs influencent l'absorption du PA via la muqueuse du côlon : le temps de résidence dans le côlon, les mouvements du côlon, l'activité enzymatique, le temps nécessaire pour arriver dans le côlon, caractéristique de diffusion de la molécule, état de l'épithélium, état pathologique.

Les facteurs qui peuvent diminuer l'absorption du médicament, sont relativement peu importants et dépendent surtout des propriétés physicochimiques du PA.

Le facteur le plus important est sûrement le renouvellement du mucus car :

- Le PA peut se lier de façon spécifique ou non spécifique au mucus.
- La couche de mucus qui tapisse la muqueuse peut jouer un rôle de barrière de diffusion quelque soit le processus d'absorption.
- Et enfin, l'environnement enzymatique doit être pris en compte. Mais ceci dépendra plus de la nature du PA.

## 2. LES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L'INTESTIN (MICI)

---

### 2.1 Description

En France, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin touchent environ 200000 sujets (120000 personnes sont atteintes de maladie de Crohn et 80000 de rectocolite hémorragique).

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les principales MICI.

Les MICI sont des affections extrêmement complexes. Malgré de nombreux travaux qui leur sont consacrés depuis des décennies, la pathogénie de ces infections reste inconnue.

On peut la concevoir comme une association précoce de facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux menant au déclenchement et à la persistance de la maladie par une cascade d'événements stéréotypés comprenant activation et amplification des cellules inflammatoires non spécifiques, production de cytokines et d'autres médiateurs, lésions et réparation tissulaire ( Figure 5). Ces phénomènes tardifs semblent représenter un processus commun quelle que soit la façon dont la maladie a été induite. Les données provenant de l'étude des modèles expérimentaux étayent fortement une hypothèse: les MICI sont dues à une réponse immunitaire muqueuse mal régulée, en particulier la réponse cellulaire TCD4+, à des antigènes de bactéries intestinales chez un individu génétiquement prédisposé. Les sujets atteints de MICI ont une forte réponse immunitaire à des antigènes bactériens intestinaux ; mais elle a été considérée comme secondaire à l'inflammation plutôt que causale.

La (les) cause(s) de la recto-colite hémorragique (RCH) et de la maladie de Crohn (MC) est (sont) toujours inconnue(s). Les tentatives de traiter ces affections par des traitements étiologiques spécifiques tels que les antituberculeux ou d'autres cocktails antibiotiques au cours de la MC ont jusqu'ici échoué; les traitements médicaux de ces deux affections ne sont donc encore à ce jour que symptomatiques ou "physiopathologiques", cherchant à interrompre la cascade de l'inflammation ou celle des réactions immunitaires dans la paroi digestive. Le thérapeute doit connaître, pour chaque situation, l'efficacité et les risques des différents traitements, afin d'opter pour celui au meilleur rapport efficacité/risque (le coût intervenant également pour des stratégies de rapport efficacité/risque voisin). Ces dernières années, des efforts importants ont été faits pour tenter de limiter le recours à la corticothérapie et aux immunosuppresseurs (deux classes thérapeutiques très actives mais au risque thérapeutique élevé) à des situations précises et volontairement limitées.

- RCH (rectocolite ulcéro-hémorragique)

La localisation des lésions est différente de ce celle de la maladie de Crohn : uniquement le rectum et le côlon, jamais au-delà. Les lésions inflammatoires débutent constamment au niveau du rectum et peuvent remonter sur le côlon en réalisant au maximum une pancolite. L'iléon est toujours normal.

Les lésions affectent uniquement la muqueuse et pas la paroi : il s'agit d'une fragilité de la muqueuse enflammée et à un stade plus avancé d'érosions et d'ulcérations.

Les lésions sont continues, sans intervalle de muqueuse saine. Le pronostic des poussées dépend de la profondeur des ulcérations coliques et de l'extension de la maladie sur le côlon.

La topographie des lésions au cours de la RCH est schématiquement la suivante :

- Rectite : 40%
- Rectosigmoidite : 30%
- Atteinte dépassant l'angle gauche : 15%
- Pancolite : 15%

Les symptômes consistent en diarrhée avec présence de mucus (glaires) et de sang, et en coliques précédant les émissions. Une anémie avec altération de l'état général peut survenir, surtout dans les formes étendues au côlon gauche ou à tout le côlon.

Des symptômes extra-intestinaux peuvent survenir comme dans la maladie de Crohn : douleurs dans les articulations, manifestations cutanées (notamment une infection grave et localisée de la peau : Pyoderma gangrenosum).

Les complications sont rarement une dilatation toxique du côlon (due à un toxique secondaire à l'inflammation) et dans les formes étendues à tout le côlon ou au côlon gauche, la survenue après plus de 10 ans de lésions précancéreuses (dysplasie) et parfois de cancers du côlon (d'où intérêt d'une surveillance avec suivi régulier).

Le diagnostic est basé sur l'aspect des lésions à l'endoscopie (rectosigmoïdoscopie, colonoscopie) et à l'examen microscopique (biopsies) après avoir exclu initialement une recto-colite infectieuse (par culture des selles).

- Maladie de Crohn

Elle peut intéresser tout le tube digestif. Les atteintes iléo-coliques sont les plus fréquentes (50% des cas). L'iléon est atteint isolément dans 30% des cas et le côlon dans 20% des cas. Dix pour cent des patients ont une localisation anorectale spécifique. Contrairement à la RCH, les lésions sont volontiers discontinues, segmentaires (des segments malades alternant avec des zones saines) et hétérogènes (coexistence d'ulcérations de forme et de profondeur variables).

Il s'agit d'aphtes ou d'ulcères de la muqueuse digestive accompagnés d'une inflammation qui a tendance à s'étendre à toutes les couches de la paroi et qui peut se transformer à la longue en un tissu fibreux, cicatriciel.

L'aspect macroscopique est différent de celui de la RCH: les ulcérations sont plus profondes, la paroi très épaissie avec une importante sclérolipomatose des mesos.

Les complications sont des abcès, des fistules avec les segments d'intestin voisin, des sténoses (rétrécissements) qui peuvent causer des obstructions intestinales.

Les symptômes en cas de poussée inflammatoire sont des douleurs abdominales, de la diarrhée et un amaigrissement. Parfois la maladie évolue de façon insidieuse, sans symptômes et peut se révéler par une complication, notamment une occlusion, sur sténose, qui affecte le plus souvent l'intestin grêle. La maladie de Crohn peut causer aussi des abcès, fissures et fistules de l'anus. La maladie peut aussi s'arrêter d'évoluer, notamment suite à un traitement efficace et les lésions peuvent régresser partiellement ou totalement.

Le diagnostic sera basé sur les caractéristiques des lésions observées par endoscopie (iléocolonoscopie pour le côlon et l'iléon) ou par radiographie (pour l'ensemble de l'intestin grêle). Des prélèvements de la muqueuse (biopsies) sont utiles pour déceler la présence éventuelle de granulome et caractériser le type d'inflammation. Mais le diagnostic final repose sur l'ensemble de tous les éléments.

Comme pour la RCH, des symptômes extra-intestinaux peuvent survenir : douleurs dans les articulations, manifestations cutanées (érythème noueux) et oculaires.

- Diagnostic différentiel entre MC et R6CH

	MC	RCH	
Topographie des lésions	Iléon, côlon, anus	Côlon, rectum	
Atteinte rectale	Inconstante	constante	
Localisation anopérinéale	Possible	Jamais	
Sténoses	Possible	Rares	
Fistules	Possibles	Jamais	
Granulome (histologie)	30-50%	jamais	
Distribution des lésions	Discontinue transpariétale	Continue, superficielle	hétérogène homogène,
Présence de p-ANCA sérique*	0-10%	50-70%	

Tableau 2: Eléments du diagnostic différentiel entre MC et RCH

\* Les p-ANCA sériques sont des anticorps anticytoplasmes des polynucléaires neutrophiles avec une fluorescence périmucléaire ; leur signification pathogénique et leur cible antigénique sont inconnues

## 2.2 Physiopathologie

La physiopathologie des MICI est caractérisée par des anomalies de la régulation de la réponse immunitaire intestinale. Des études récentes ciblées sur les mécanismes inflammatoires aigus dans les MICI ont mis en évidence une diapédèse des PNN et des monocytes du sang circulant vers la muqueuse et la sous-muqueuse. Bien que ces cellules inflammatoires aient la capacité de synthétiser de nombreux médiateurs cytotoxiques, la majorité passe sans dégranuler à travers la paroi intestinale jusque dans la lumière intestinale.

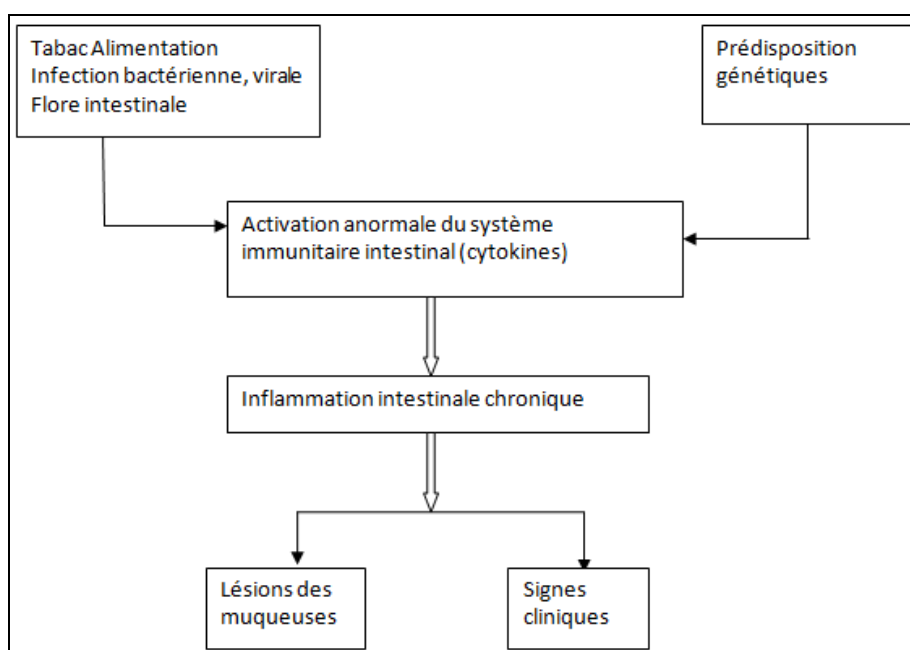


Figure 5: Schéma générale de la physiopathologie des MICI (Actualités pharmaceutique n°363, 1998)

Au cours de la MC, les bactéries commensales (normales) sont à l'origine de la réponse inappropriée de l'hôte. En départ de diverses modifications de la composition de la flore bactérienne commensale observables chez certains patients atteints de la MC, ou de la présence inattendue de bactéries telles *Escherichia coli* adhérente-invasive et *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* dans la muqueuse iléale, la MC ne peut pas être considérée stricto-sensu comme une maladie infectieuse.

Les bactéries, ou plutôt, certains composants bactériens peuvent déterminer une réponse inflammatoire de deux façons. Ils peuvent :

- Pénétrer la muqueuse et interagir directement avec les cellules immunitaires de sous muqueuse, cellules dendritiques ou lymphocytes (réponse immunitaire adaptative)
- Stimuler directement l'épithélium de surface, notamment par le biais de récepteurs apparentés aux récepteurs de reconnaissance de motifs (pattern recognition receptors (PRR)) : il s'agit de la réponse immunitaire innée.

Quel que soit le mode initial d'activation, il aboutit à la prolifération et à la différenciation de lymphocytes de type T-helper1 (Th1) et à la stimulation de macrophages, dont les produits de sécrétions (notamment IL-12, IL-1 et surtout TNF $\alpha$ ) agissent à leur tour sur plusieurs types cellulaires, dont les cellules endothéliales, qui contribuent alors en boucle au recrutement local de leucocytes circulants.

La physiopathologie de la rectocolite hémorragique est moins bien connue. Aucun gène de susceptibilité n'a été identifié à ce jour. Par ailleurs le profil cytokinique rencontré dans la RCH serait plutôt de type Th2 (contrairement à la MC, clairement Th1).

Un défaut de production du récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\gamma$ ) par les cellules épithéliales coliques des malades atteints de RCH, en réponse à la flore commensales, a été évoqué.

### Cytokines anti-inflammatoires

Les cytokines anti-inflammatoires jouent un rôle important dans la régulation physiologique de l'inflammation. L'IL4, cytokine synthétisée par les lymphocytes T, est capable d'inhiber *in vitro* la production par les monocytes humains d'IL1 $\beta$  et de TNF $\alpha$ . De plus, l'IL4 induit l'expression de l'antagoniste du récepteur de l'IL1 (IL1ra) qui a également des propriétés anti-inflammatoires. La quantité d'IL4 nécessaire à la régulation de la réponse immunitaire muqueuse est mal connue.

L'IL10, qui a été récemment identifiée comme un facteur inhibant la synthèse de cytokines (CSIF), a de multiples effets biologiques. Elle inhibe les principales fonctions des monocytes et macrophages activés et diminue la synthèse d'IL1 $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL6, IL8, TNF $\alpha$  et de G-CSF synthétisés par les monocytes activés. L'IL10 inhibe également la production d'IFN et à un moindre degré d'IL2 par les cellules Th1 Elle n'a pas d'effet sur la synthèse de cytokines Th2 telles que l'IL4 et l'IL5. Chez l'homme, l'IL10 à un rétrocontrôle négatif sur sa propre synthèse par le monocyte. Nous avons montré dans les MICI que l'IL10 avait la capacité de réguler la sécrétion de la protéine et de l'ARNm du TNF et de l'IL1 $\beta$  synthétisée par les monocytes circulants, les cellules mononuclées et les granulocytes.

Les cytokines anti-inflammatoires limitent l'inflammation en régulant la synthèse des cytokines inflammatoires.

### Immunorégulation et inflammation

L'augmentation des cytokines inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , IL8 et IL12) joue un rôle majeur dans l'initiation et la perpétuation de la réaction inflammatoire intestinale. L'équilibre entre les cytokines inflammatoires, leurs inhibiteurs endogènes (antagoniste du récepteur de l'IL1 ou IL1ra), récepteurs solubles du TNF ou TNF-R) et les cytokines anti-inflammatoires (IL4, IL10, IL13) serait perturbée dans les MICI.

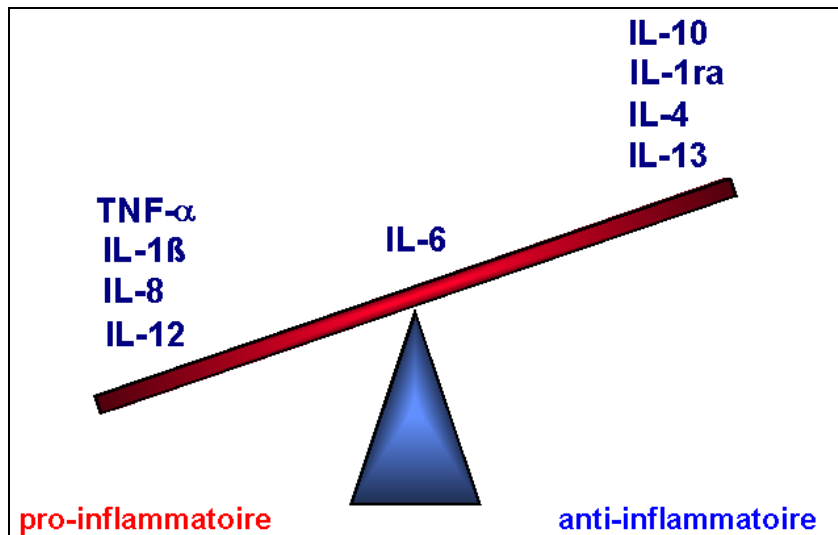


Figure 6: Equilibre entre les cytokines inflammatoires et anti-inflammatoires dans les MICI. (Hépatogastro, volume 6 hors série - mars 1999)

L'interleukine-4 et l'interleukine-10 sont des cytokines anti-inflammatoires qui régulent l'activation des monocytes et des lymphocytes T. Les principales sources cellulaires de l'IL4 sont les cellules TH2 alors que l'IL10 est principalement sécrétée par les monocytes

## 2.3 Traitement: PA et approche thérapeutique

### 2.3.1 Dérivés salicylés

#### SULFASALAZINE®

La sulfasalazine est composée de deux molécules jointes par une liaison azoïque : la sulfapyridine et le 5-ASA (acide 5-aminosalicylique ou mésalazine).

Cette liaison est clivée par les bactéries de la partie basse du tube digestif. Le 5-ASA est responsable de l'activité thérapeutique, la sulfapyridine étant responsable de la majorité des effets secondaires. La mésalazine est la moitié thérapeutiquement active de la sulfasalazine. Elle exerce une action anti-inflammatoire globale dont le mécanisme d'action reste encore incertain.

Plusieurs hypothèses ont été avancées, dont la principale est une action sur le métabolisme de l'acide arachidonique par une inhibition par inhibition de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase.

Après ingestion orale, la sulfasalazine n'est que partiellement absorbée au cours du trajet dans l'intestin grêle, de sorte qu'elle atteint en grande partie le côlon. A ce niveau, les bactéries intestinales libèrent :

Le 5-ASA qui est partiellement absorbé puis éliminé dans les selles.

D'autre part, la sulfapyridine qui est presque totalement absorbée par le côlon, puis métabolisée par le foie et éliminée dans les urines.

Effets indésirables :

Augmentation des enzymes hépatiques, hépatite, pancréatite, troubles neurologiques, induction d'auto-anticorps, troubles digestifs et cutanés, céphalées, fièvre, macrocytose.

Rarement : syndrome néphrotique, troubles pulmonaires et respiratoires, péricardite, syndrome d'hypersensibilité, cyanose, syndrome de Lyell-Johnson.



Le PENTASA® à libération contrôlée, théoriquement pH non dépendant (granules d'éthyl-cellulose) est absorbé tout le long de l'intestin grêle et du côlon.

Le ROWASA® et le FIVASA® sont à libération dite iléocolique, pH dépendante.

	PENTASA®	ROWASA®	FIVASA®
présentation	-comprimé 250 et 500mg Formés de microgranules enrobés d'une membrane semi-perméable d'éthyl-cellulose protectrice, à délitement chrono dépendant et indépendant du pH, du temps de transit et de la flore colique ; -granulés 1g	comprimé 250 et 500mg constitués d'un noyau de mésalazine, entouré d'un film protecteur et d'un enrobage gastro-résistant (LP), à délitement pH-dépendant (pH6)	Comprimés de 400 mg enrobés par une résine de type acrylique (Eudragit® S12, 5P) gastro-résistants, libérant le principe actif à pH>7 (7,2).

### 2.3.2 Corticoïdes

Deux classes de corticoïdes sont utilisées :

- Les corticoïdes classiques, par voie orale et voie topique.

Depuis près de 50 ans, les corticostéroïdes (CS) constituent un traitement de référence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qu'il s'agisse de la recto-colite hémorragique (RCH) ou de la maladie de Crohn (MC).

Leur activité thérapeutique a été parfaitement établie lors d'essais contrôlés déjà anciens d'abord pour la RCH, puis pour la MC. L'utilisation des stéroïdes classiques est cependant limitée par leurs effets secondaires, si bien que la recherche a été orientée vers de nouveaux dérivés conservant ou améliorant l'activité thérapeutique, mais réduisant ces effets secondaires.

L'action topique des CS peut être obtenue de manière « classique » en introduisant le corticoïde par voie rétrograde au niveau du recto côlon distal sous forme de lavement, de mousse, de gel, en sachant que ces produits sont distribués surtout au niveau du rectosigmoïde, mais peuvent, dans 75% des cas, atteindre l'angle gauche. Pour les lésions très distales, rectales basses en particulier, l'utilisation de suppositoires peut se révéler suffisante.

En revanche, lorsque les lésions inflammatoires intéressent le côlon transverse, le côlon droit et à plus forte raison l'iléon terminale en cas de MC, ce mode de traitement n'est pas utilisable ou insuffisant pour agir sur l'ensemble des zones pathologiques. Il faut alors proposer une préparation galénique susceptible de libérer le PA selon les cas au niveau du grêle ou du côlon.

1. Corticoïdes oraux		
	CORTANCYL® (prednisone)	SOLUPRED® (prednisolone)
Présentation	Comprimés 1,5, 20 mg	Comprimés effervescents 5 et 20 mg

2. corticoïdes topiques			
	BETNESOL® (bétaméthasone)	COLOFOAM® (hydrocortisone)	PROCTOCORT® (hydrocortisone)
Présentation	Solution rectale Poche 100ml avec canule Boîte unitaire 5mg de bétaméthasone/poche	Mousse rectale Flacon pressurisé de 20g (14 doses) avec applicateur doseur. Boîte unitaire. 2g d'hydrocortisone/flacon.	Mousse rectale Flacon pressurisé 20 doses avec applicateur muni d'un piston et d'une canule. Boîte unitaire. 2,85g d'hydrocortisone/flacon.

- Les corticoïdes à faible effet systémique, par voie orale (budésone).

Les nouveaux corticoïdes diffèrent des précédents par 2 propriétés : une activité anti-inflammatoire plus forte pour la majorité d'entre eux. De plus après absorption par l'intestin, ils sont détruits à 90% par le foie n'arrivant donc qu'en très faible quantité dans la circulation générale ; de ce fait, ils n'ont que peu d'effets indésirables. Leur action est seulement locale, et ils peuvent être utilisés efficacement dans les formes rectales de MICI.

Il reste un problème à résoudre pour les utiliser par la bouche : en effet, si on les donne tels quels, ils seront absorbés dans la partie haute de l'intestin, sans atteindre l'iléon et le côlon (siège habituels des MICI), passeront dans le sang, seront inactivés lors de la traversée hépatique et n'atteindront pas la circulation générale : l'intestin malade ne recevra pas ou peu de médicament. Pour résoudre ce problème il suffit d'inclure le corticoïde dans un enrobage qui empêche son absorption dans la partie supérieure de l'intestin et le libère au contact des lésions.

Du fait de leur grande affinité pour les récepteurs glucocorticoïdes, Entocort® \_ budésone \_ à dégagement contrôlé dans l'iléon (CIR en anglais) - et Budenofalk®- avec enrobage différent - ont montré que l'amélioration de la sélectivité intestinale et la réduction significative des complications systémiques représentent des progrès majeurs dans le contrôle de l'inflammation intestinale. Dans la colite ulcéraire, le Budésone Enemas, et dans une moindre mesure, le Tixocortol Pivalate (un nouveau corticostéroïde topique dont l'affinité est moins grande à l'endroit des récepteurs corticostéroïdes) a démontré l'importance du traitement local de la colite ulcéraire du côté gauche. Ces préparations sont d'une importance cruciale pour les patients présentant des allergies ou des intolérances aux préparations 5-ASA. Dans la phase aiguë de la maladie de Crohn, les capsules d'Entocort® et de Budenofalk® permettent de maîtriser la flambée en l'espace de 8 semaines de traitement, ce qui est comparable aux résultats obtenus avec la Prednisolone. En ce qui concerne la maintenance de la rémission, Entocort® a fait la preuve de son efficacité au cours de la première année. Pour cette raison, ces « nouveaux » glucocorticoïdes doivent être considérés comme aussi efficaces que la Prednisolone dans le traitement des patients traversant la phase aiguë d'une maladie inflammatoire de l'intestin. Quoi qu'il en soit, ces médicaments ont des qualités supérieures en ce qui concerne la rémission, étant donné qu'ils permettent une réduction appréciable des effets secondaires.

Les gélules d'ENTOCORT® à libération iléocolique droite contrôlée (lieu de prédilection de l'inflammation dans la MC, puisque 40 % de l'inflammation se situe au niveau du carrefour iléocœcal et 25% au niveau du côlon) contiennent 3mg de budésone répartis dans une centaine de microgranules de 1 mm de diamètre, permettant une libération contrôlée du produit.

Un noyau central sucré est entouré d'une membrane contenant les particules de budésone. Cette membrane est recouverte d'une couche externe à délitement entérique (Eudragit®), assurant le délitement à un pH compris entre 5 et 5,5

	ENTOCORT® (budésone micronisé)
présentation	Gélule 3mg (microgranules gastrorésistants) Excipients : éthylcellulose, acétylcitrate de tributyle, Eudragit® L30D, citrate de triéthyle, siméthicone, polysorbate 80, talc. Microgranules neutres : saccharose, amidon de maïs.

#### Effets indésirables

Dans un essai versus prednisolone, il a été observé que :

78% des patients traités par budésone 1 prise par jour ont présenté des effets secondaires, Contre 90 % chez les patients traités par budésone 2 prises par jour, ou par prednisolone.

Les effets indésirables type Cushing des glucocorticoïdes administrées par voie générale sont possibles (cf. corticoïdes classiques).

Le profil de tolérance du budésone est meilleur que celui de la méasalazine, responsable d'un taux supérieur d'effets indésirables (céphalées, douleurs, nausées, rares diarrhées sécrétoires...).

### 2.3.3 Immunosuppresseurs

Azathioprine (AMM) et 6-mercaptopurine (hors AMM)

L'azathioprine se convertit rapidement en 6-mercaptopurine à près de 90% dans les érythrocytes par un mécanisme enzymatique non saturable. Pour être cytotoxique, la 6-mercaptopurine est transformée dans la cellule, par voie enzymatique, en métabolites actifs : les nucléotides thioguanidiques ou 6-TGN qui sont aussi cytotoxiques.

Une partie de la 6-mercaptopurine est également transformée en métabolites inactifs, par la thiopurine méthyltransférase (TPMT).

En cas de déficit constitutif de l'activité de la thiopurine méthyltransférase ou de prise d'allopurinol, voire de dérivés aminosalicylés, une plus grande quantité de 6TGN est formée, exposant le patient à un risque accru de toxicité, notamment hématologique.

Les dérivés 6-TGN sont les principaux responsables de l'activité immunosuppressive de l'azathioprine et de la 6-mercaptopurine : effet antagoniste sur la biosynthèse des acides nucléiques lors de la prolifération des cellules de la réponse immunitaire, réponse qui est ainsi inhibée.

	Imurel® (azathioprine)	Purinethol® (6-mercaptopurine)
Présentation	Comprimés 1, 5, 20mg	Comprimés effervescents 5 et 20 mg

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine semblent n'avoir qu'un effet suspensif, la plupart des malades rechutant à l'arrêt du traitement. La rémission étant obtenue et le traitement maintenu, le taux de rechute est de 5 à 10% par an.

Aussi, certains auteurs concluent en faveur d'une utilisation au long cours de 6MP une fois que la rémission a été obtenue. Il semble toutefois que les patients arrêtant le traitement après 4 ans, ou plus, en rémission prolongée, ont un taux de rechute faible, similaire, à celui des malades le poursuivant.

Il est possible de doser l'activité de la thiopurine méthyltransférase, ce qui peut permettre d'adapter la posologie de l'azathioprine (réduction en cas d'activité basse).

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine peuvent exposer à un certain nombre d'effets indésirables lors de leur utilisation dans le traitement des MICI : Intolérance, Troubles hématologiques, Troubles hépatiques, Effet carcinogène, Immunosuppression

#### ➤ METHOTREXATE (hors AMM)

Le méthotrexate est un antinéoplasique cytotoxique du groupe des antifolates. Il agit comme un antimétabolite. Le principal mode d'action du méthotrexate est une inhibition compétitive de l'enzyme dihydrofolate réductase (DHFR), enzyme qui permet de réduire l'acide dihydrofolique en différents acides tétrahydrofoliques, nécessaire à la synthèse de l'ADN.

A faibles doses (5-25 mg/semaine), le méthotrexate agit par ses propriétés anti-inflammatoires (diminution de la production des cytokines). A fortes doses, il agit par ses effets antiprolifératifs et immunosuppresseurs liés à l'inhibition compétitive de la dihydrofolate réductase.

Posologies :

La posologie d'attaque utilisée dans les MICI est de 25 mg/semaine en IM ou SC, pendant les 3 premiers mois. Lorsque le traitement s'avère efficace, la posologie peut être réduite à 15 mg/semaine.

Le passage à la voie orale, avec diminution des doses, peut être tenté, mais au prix d'une perte importante d'efficacité.

	LEDERTREXATE®	NOVATREX®
présentation	Solution injectable à : 5mg/2ml 25mg/1ml 50mg/2ml	Comprimé à 2,5mg

Le méthotrexate est actuellement réservé en cas d'échecs ou d'intolérance à l'azathioprine. Les différentes études permettent de plus de mettre en évidence son efficacité dans le traitement de la MC réfractaire aux autres thérapeutiques, et notamment dans les cas de corticodépendance ou corticorésistance.

Il facilite en effet le sevrage en corticoïdes et permet de maintenir la maladie en rémission.

Le méthotrexate à l'avantage sur l'azathioprine d'offrir une réponse plus rapide (4 à 6 semaines), ce qui est particulièrement utile en cas de MC corticorésistante traitée par nutrition entérale continue ou parentérale.

La toxicité du méthotrexate est surtout hépatique (fibrose hépatique), nécessitant une surveillance biologique régulière.

La prise d'acide folique (SPECIAFOLDINE®) 1 comprimé par jour les deux jours suivant l'administration du méthotrexate diminue sa toxicité, sans diminuer son efficacité.

➤ CICLOSPORINE (hors AMM) :

	SANDIMMUN®	NEORAL®
Présentation	Formes orales : -Capsules 25mg, 50 mg et 100mg -Solution buvable 100mg/ml fl 50ml  Formes injectables Solution pour perfusion IV 50 mg/ml Ampoule de 1ml et 5ml.	Formes orales : -Capsules 25mg, 50 mg et 100mg -Solution buvable 100mg/ml fl 50ml

La ciclosporine agit exclusivement sur les lymphocytes T activés et en particulier les CD4+.

Son mécanisme d'action comporte l'inhibition de la transcription de l'IL2 et de la chaîne légère du récepteur de l'IL2, de la synthèse de l'IL3 et de celle de l'interféron gamma.

Elle possède ainsi une activité immunosuppressive synergique de celle des corticoïdes qui inhibent la synthèse de l'IL1 et l'IL6 par les cellules présentatrices d'antigènes, et de l'IL2 par les lymphocytes T.

La ciclosporine n'a aucune action sur l'hématopoïèse. Elle n'entraîne pas la destruction des lymphocytes, et son action est réversible à l'arrêt du traitement.

Dans les colites expérimentales induites par le dextran, la ciclosporine prévient ou réduit l'inflammation intestinale, en inhibant la sécrétion d'IL2 par les lymphocytes CD4+ et l'expression des récepteurs à l'IL2 par les cellules impliquées dans la réponse immunitaire. Elle pourrait ainsi réduire les conséquences pathologiques d'une réponse immunitaire inadaptée.

L'absence de prolifération des cellules effectrices B et T qui en résulte pourrait supprimer la cascade des cytokines impliquées en partie dans la pathogénie des phénomènes inflammatoires.

Le **NEORAL**<sup>®</sup> est une micro-émulsification de ciclosporine qui reproduit la phase du processus de digestion de la forme classique.

L'absorption de ciclosporine est rendue moins dépendante du débit biliaire, de la motilité gastro-intestinale et de la prise concomitante d'aliments. Il en résulte ainsi une moindre variabilité des paramètres pharmacocinétiques du **NEORAL**<sup>®</sup> et une meilleure biodisponibilité (29% supérieure à celle de **SANDIMMUN**<sup>®</sup>).

Les études rapportant l'utilisation de ciclosporine dans le traitement des poussées ou la prévention des rechutes de la MC ne permettent pas de dégager une efficacité supérieure lorsque la ciclosporine est ajoutée à un traitement conventionnel, notamment aux corticoïdes.

La ciclosporine est un immunosuppresseur puissant et d'action rapide. Administrée à faible dose par voie orale, elle s'avère inefficace dans le traitement de la MC chronique active.

La ciclosporine sera réservée aux formes sévères de MC notamment avec lésions anopérinéales et colites graves. Par voie IV, la ciclosporine est utilisée dans le traitement médical intensif des poussées graves de la MC.

Des effets indésirables, le plus souvent bénins et réversibles sont fréquemment observés : paresthésie, hypertrichose, hypertension artérielle, tremblement, insuffisance rénale modérée, nausées ou vomissements, céphalées, anomalies réversibles des tests hépatiques, hypertrophie gingivale.

Des accidents plus sérieux ont été également rapportés : épilepsie en cas de surdosage, infections opportunistes (aspergillose, pneumocystose, infection à CMV).

Il faut prévoir une prévention des infections opportunistes notamment de la pneumocystose (cotrimoxazole ou en cas de contre indication, aérosol de pentamidine), surtout en cas de traitement prolongé.

➤ ANTICORPS Anti-TNF $\alpha$  : INFLIXIMAB

Renseignement galénique

Nom déposé	REMICADE <sup>®</sup>
Forme galénique	Poudre pour solution à diluer pour perfusion A reconstituer avec 10ml d'EPPI
Dosage	100mg

L'infliximab (A2c) est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin de type IgG1, spécifiquement dirigé contre le TNF- $\alpha$  humain, également appelé A2.

L'infliximab neutralise spécifiquement l'effet cytotoxique du TNF- $\alpha$ , naturel et recombinant, de façon dose-dépendante.

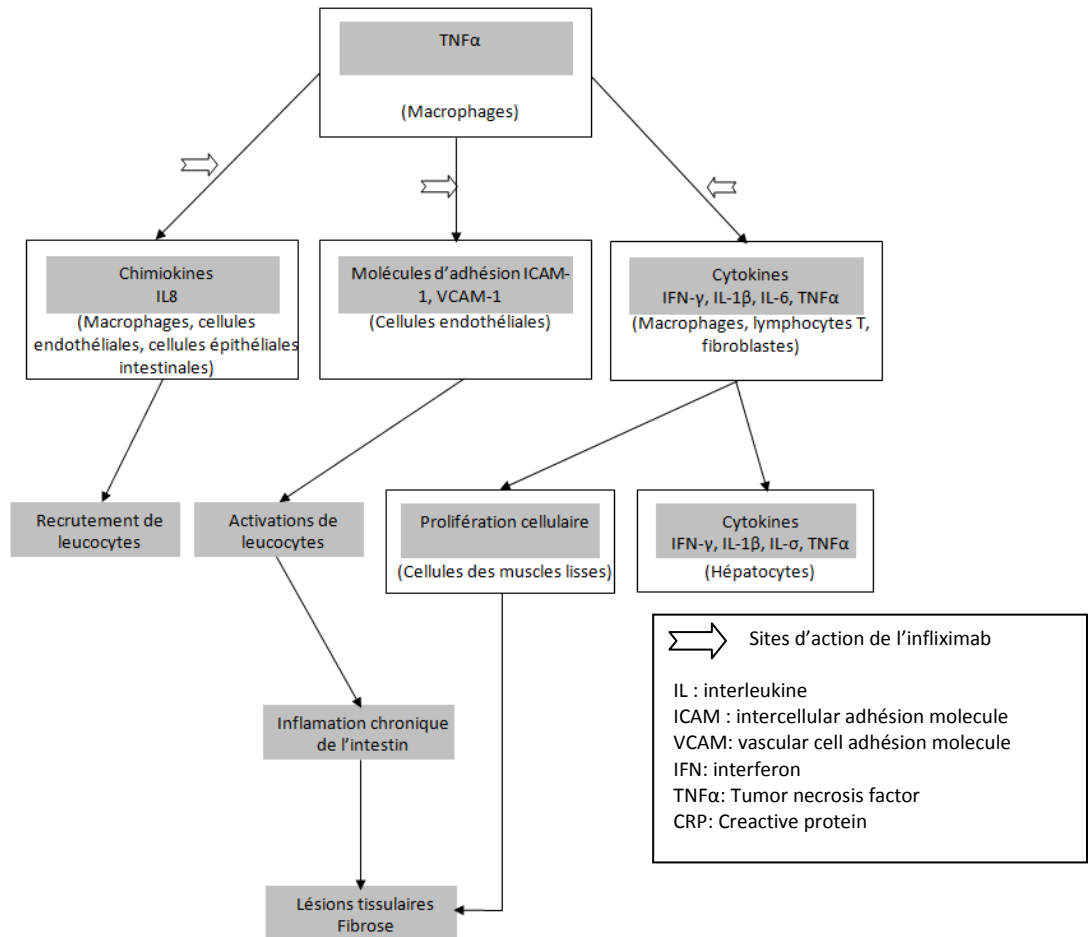


Figure 7 : Actions pro-inflammatoires du TNF-α dans la maladie de Crohn

Comme nous l'avons vu, le côlon est atteint aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la RCH. Or, il s'agit de la partie la plus difficile à traiter.

Une connaissance de l'anatomie et des paramètres physiologiques du côlon est nécessaire pour développer des formes galéniques capables de cibler le côlon, ou d'améliorer celles présentes sur le marché.

### 3. STRATEGIES CONVENTIONNELLES DE LIBERATION CIBLEE AU CÔLON

#### 3.1 Liaison covalente entre le PA et un transporteur : Prodrogues

Une prodrogue est un dérivé pharmacologiquement inactif d'une molécule parente qui requiert une transformation in vivo pour libérer la forme active. Cette biotransformation est soit spontanée (chimique) soit enzymatique. Cette démarche implique la formation d'une liaison covalente entre le PA et le transporteur.

Le composé non actif est clivé par les enzymes bactériennes du côlon et la partie active est libérée localement.

Ces systèmes reposent sur l'existence spécifique d'enzymes produites par les microorganismes du côlon. En effet, cette microflore produit différentes enzymes, dont des azoréductases, des glycosidases, des glucuronidases et à une moindre concentration des estérases et des amidases (Tableau 3 et 4).

Enzymes	Microorganism	Metabolic reaction catalyzed
Esterases and amidases	<i>E. coli, P. vulgaris, B. subtilis, B. mycoides</i>	Cleavage of esters or amidases of carboxylic acids
Glucosidase	<i>Clostridia, Eubacteria</i>	Cleavage of $\beta$ -glycosidases of alcohols and phenols
Glucuronidase	<i>E. coli, A. aerogenes</i>	Cleavage of $\beta$ -glucuronidases of alcohols and phenols
Sulfatase	<i>Eubacteria, Clostridia, Streptococci</i>	Cleavage of <i>O</i> -sulfates and sulfamates

Tableau 3: Drug metabolizing enzymes in the côlon that catalyze hydrolic reactions (Vincent H et al., 2002).

Enzymes	Microorganism	Metabolic reaction catalyzed
Nitroreductase	<i>E. coli, Bacteroids</i>	Reduce aromatic and heterocyclic nitro compounds
Azoreductase	<i>Clostridia, Lactobacilli, E. Coli</i>	Reductive cleavage of azo compounds
<i>N</i> -Oxide reductase, sulfoxide reductase	<i>E. coli</i>	Reduce <i>N</i> -Oxides and sulfoxides
Hydrogenase	<i>Clostridia, Lactobacilli</i>	Reduce carbonyl groups and aliphatic double bonds

Tableau 4: Drug metabolizing enzymes in the human colon that catalyze reductive reactions (Vincent H et al., 2002).

La libération ciblée au côlon requiert certaines conditions, en effet la prodrogue ne doit pas être absorbée dans l'estomac et l'intestin grêle et la vitesse de libération de la forme active doit être plus rapide dans le côlon que dans les autres régions du TGI.

PA	TRANSPORTEUR	GROUPE DE LIAISON
5-ASA	- Sulphapyridine (SP) - 5-ASA - 4 aminobenzylβalanine	Liaison azoïque
Dexamethasone; prednisolone hydrocortisone, fludrocortisone	Glucose/galactose/ cellobioside	Glycosidique
Naloxone/nalmefene	Acide glucuronique	Glucuronique
Budesonide	Acide glucuronique	Glucuronique
Acide salicylique	- glycine - Tyrosine/methionine	Amide
Naproxène, 5-ASA	dextran	Ester
Biphenyle d'acide acétique	cyclodextrine	Ester/Amide

Tableau 5: différentes prodrogues pour une libération ciblée au côlon

▪ Azoprodrogue

L'exemple le plus connu est la sulfasalazine utilisée dans la maladie de Crohn depuis les années 60, commercialisée sous le nom de Salazopyrine®.

La sulfasalazine ou salazosulfapyridine (SASP), est une molécule composée d'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) et d'un sulfonamide, la sulfapyridine. Ces deux molécules sont liées entre elles par un pont diazote. Quand la prodrogue arrive dans le cæcum, elle est clivée par les azoréductases.

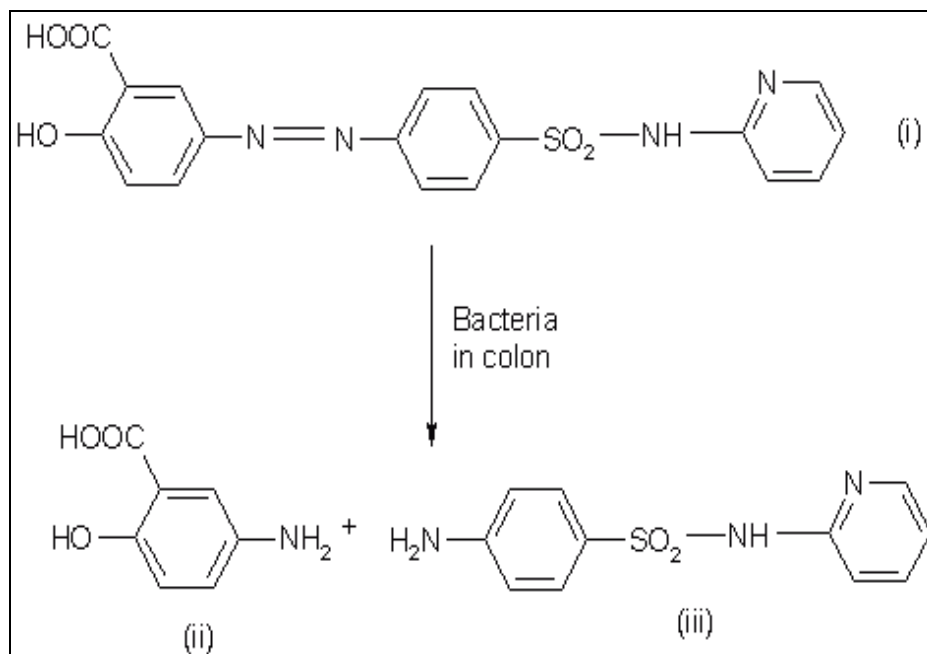


Figure 8: Hydrolyse du sulfasalazine (i) en acide 5 aminosalicylique(ii) et sulfapyridine (iii) (Chourasia et al, 2003)

Le 5-ASA utilisé seul serait absorbé dans la partie haute de l'intestin grêle, et n'atteindrait pas les zones inflammatoires situées généralement plus bas.



On a longtemps pensé que le sulfonamide avait une action anti-inflammatoire, mais plus tard il a été démontré que ce composé était inactive, seule la mésalazine était active. Sa seule fonction est d'être le vecteur de la mésalazine.

De plus il a été démontré que le sulfonamide était largement responsable des effets secondaires. Jusqu'à 50% des patients traités par la sulfasalazine ont montrés des réactions allergiques imputées à la fonction sulfonamide de la sulfapyridine.

En vue de minimiser cet effet indésirable, des investigations ultérieures ont conduit à fixer par un lien diazoïque la mésalazine à une molécule vectrice inerte, le 4-aminobenzoyl-β-alanine (4-ABA). Cette prodrogue, le balsalazine (Colazide®), a été introduite sur le marché sous forme de sel disodique. Ce nouvel anti-inflammatoire intestinal à action locale est indiqué dans le traitement de l'iléite de Crohn et de la colite ulcéreuse.

Sur le même principe, d'autres produits ont été développés comme l'olsalazine (deux molécules de 5-ASA) et l'ipسالazine (figure 9).

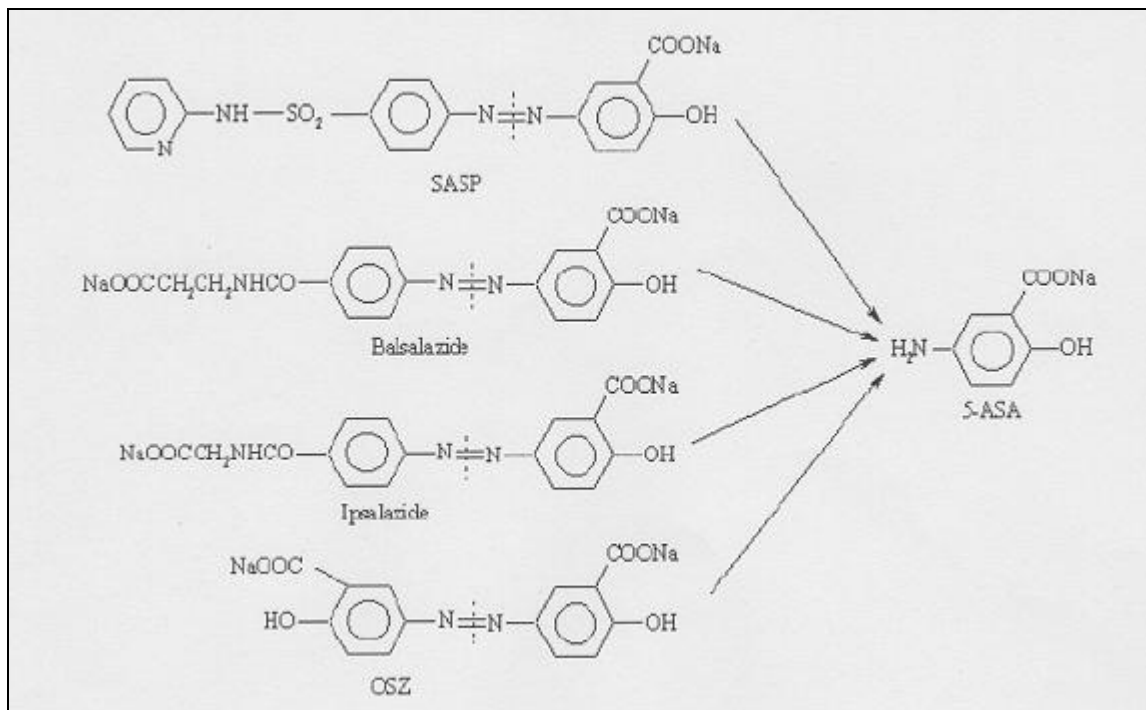


Figure 9 : structure des différentes prodrogues de sulfasalazine (Chourasia et al, 2003)

- Glucuronide prodrogue

La partie basse du TGI héberge des bactéries sécrétant des β-glucuronidases. Haeberlin et al, ont préparé une prodrogue de β-D glucuronide dexaméthasone. L'efficacité clinique de cette prodrogue a été confirmée sur des rats atteints de MC et de RCH.

- Glycoside prodrogue

L'existence d'une forte activité des β-glycosidases au niveau du côlon, a permis de concevoir ce type de prodrogue. Dans les fèces humaines nous trouvons majoritairement des β-D-galactosidases, des β-D-glucosidases, des α-L-arabinofuranosidases, β-D xylopyronidases. Ces enzymes étant localisées en bordure de brosse, l'accès au substrat est donc facilité.

Ce concept a été appliqué avec succès à certains corticoïdes : (Friend et Chang ,1984) ont préparé dexaméthasone-21-β-D-glucoside (figure 10), prednisolone-β-glucoside. Il a été démontré que ces prodrogues arrivaient intact (avec une efficacité supérieure pour le dexaméthasone) dans le côlon chez certains rongeurs, permettant ainsi de diminuer les doses d'administration.

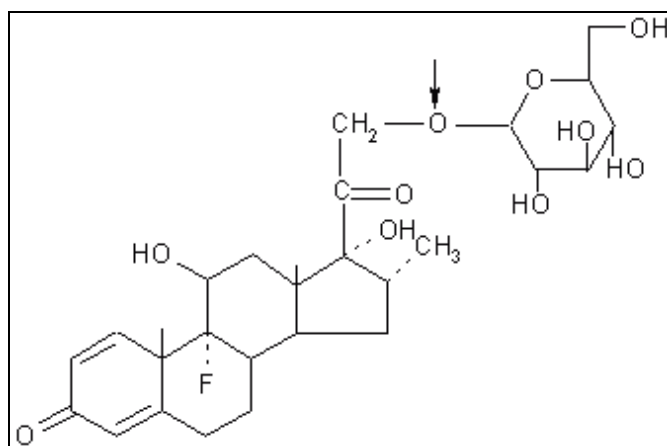


Figure 10 : dexaméthasone-21- β-D-glucose (la flèche montre le site d'action des glucosidases)

- Dextran prodrogue

En raison d'une forte activité de dextranases dans le côlon, un autre groupe de prodrogue consiste à conjuguer le PA à du dextran. Celle-ci est obtenue en liant directement le groupement hydroxyl du PA à la fonction carboxyl du dextran.

A l'origine, ces prodrogues ont été développées pour des applications parentérales. Néanmoins, il a été proposé comme un candidat potentiel pour la délivrance spécifique des PA dans le côlon, car il reste sous forme inchangé et n'est pas absorbé dans le TGI, jusqu'à ce qu'il atteigne le cæcum. A ce niveau les dextranases du côlon clive la liaison ester de la prodrogue, libérant ainsi le PA.

Sur ce principe, le dexaméthasone et le méthylprednisolone ont été étudiés, et il a été démontré que ces ester de dextran étaient stables et étaient dégradés spécifiquement par les enzymes du côlon (McLeod A, Friend D, Tozer T, 1993).

- Les cyclodextrines

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques constitués de 6 à 8 unités de glucose pour les α, β et γ cyclodextrines. L'intérieur de ces molécules est relativement lipophile et l'extérieur est hydrophile.

L'étude in vivo des prodrogues de 5-ASA conjugué au α, β et γ cyclodextrines a montré leur efficacité pour une libération ciblée au côlon. Elles sont capables d'être hydrolysées, sont très peu absorbées lors de leur passage dans l'estomac et l'intestin grêle mais sont fermentées par le microbiote du côlon en petits saccharides (Zou et al, 2005).

- Liaison à un polymère (le N<sub>2</sub> hydroxypropyl-méthacrylamide) (Ponchèle, Duchène)

Pour certaines bactéries, il a été démontré que leur adhérence peut être inhibée par la présence de certains sucres de surface.

De plus, les cellules épithéliales du côlon de cochon d'inde, ont montré la présence de lectines intestinales qui fixent du glucose et du fucose. Ainsi, kopecek et al. ont synthétisés différents copolymères hydrosolubles de N<sub>2</sub> hydroxypropyl-méthacrylamide. Ces polymères portent différents sucres de surface, comme le fucosylamine, galactosamine, mannosamine. La fixation aux tissus du côlon était toujours supérieure que dans l'intestin grêle, et la fixation la plus importante se faisait avec le fucosylamine.

La mucoadhésion est obtenue par la fixation au mucus, et par extension aux enterocytes.

L'association entre ce polymère et le 5-ASA a été testé.

Le 5-ASA est fixé au copolymère par un lien azoté aromatique. On obtient ainsi une prodrogue avec des propriétés adhésives. Les liens azotés permettent le ciblage du PA au côlon. La réduction de ce lien ce fait par des azoréductases produites par des bactéries du côlon comme *Streptococcus faecium*.

## 3.2 Systèmes dégradés par flore microbienne

Ces dernières années, les chercheurs se sont intéressés à l'utilisation de la microflore gastro-intestinale comme mécanisme de libération du médicament dans la région du côlon.

La majorité des bactéries se trouve dans le côlon, elle est de l'ordre de  $10^{11}$  à  $10^{12}$  CFU/ml.

Elle est constituée essentiellement de bactéries anaérobies et sécrètent des enzymes qui sont capables de métaboliser différents substrats.

### 3.2.1 Enrobage avec des polymères biodégradables

#### 3.2.1.1 A base d'azopolymères

Les chercheurs ont mis longtemps pour réaliser les bénéfices de la production de systèmes basés sur la présence de bactéries.

Saffran et ses collaborateurs (1986) ont été les premiers à démontrer ce principe.

Ils ont utilisé des greffons de groupement azoté aromatique pour envelopper des pellets et délivrer de l'insuline et la vasopressine dans le côlon. Ces pellets ainsi pelliculés résistaient à la dégradation dans l'estomac et l'intestin grêle.

Mais il s'est avéré que l'absorption était très variable, en raison d'une variation intra et interindividuelle de la dégradation microbienne de l'enveloppe.

La dégradation microbiologique des polymères azotés était souvent lente (et donc une libération du PA incomplète et irrégulière).

Kumara et al ont démontré que seuls les polymères suffisamment hydrophiles peuvent être dégradés sur une période acceptable. Toutefois si le polymère est trop hydrophile, le risque d'une libération prématurée du PA est attendu.

La libération de composés azotés aromatiques connus pour être potentiellement cancérogènes, a conduit à délaisser ce type de polymères au profit de polymères plus naturels tels que les polysaccharides.

#### 3.2.1.2 A base Oligosaccharides et polysaccharides

Les polysaccharides sont hydrophiles, hydrosolubles et peuvent former des gels. Un grand nombre d'entre eux sont résistants aux bactéries gastriques et intestinales et sont spécifiquement hydrolysés par les bactéries du côlon. Ils ont montré avec succès leur capacité de délivrer spécifiquement le PA dans le côlon.

De plus, leur propriété intrinsèque filmogène, permet de les utiliser dans l'enrobage de certains médicaments (autres que les comprimés et les capsules), comme les microsphères, microcapsules, les granulés, les liposomes, et de libérer le PA dans le côlon.

Dans le cæcum il y a une activité relativement élevée des glycosidases, en particulier les endoglycosidases. Celles-ci, clivent et dégradent les polysaccharides à l'intérieur des chaînes du polymère, alors que les exoenzymes clivent unité par unité le polymère. Ainsi avec la présence des endoglycosidases, les enveloppes à base de polysaccharides, perdent plus rapidement leur propriété mécanique et filmogène.

Un grand nombre d'entre eux, trop hydrophile, ont tendance à gonfler dans le TGI et devenir poreux entraînant une libération prématurée de la substance active.

Ils nécessitent donc une modification chimique : on les associe à des polymères hydrophobes ou à de l'Eudragit®, ce qui permet de limiter leur dégradation dans les parties hautes du TD par les enzymes pancréatiques (donc pas de libération prématuré du PA), tout en restant dégradé dans le côlon.

Un grand nombre de polysaccharides ont été étudiés, notamment, amylose, pectine, gomme de guar, inuline..., nous allons en détailler quelques uns.

#### ➤ Pectine

La pectine est un polysaccharide qui se trouve dans les parois des cellules végétales. Il est totalement dégradé par les bactéries du côlon, et n'est pas digéré dans les parties hautes du TGI. (Ashford et al 1994). L'inconvénient majeur avec la pectine est sa solubilité. Toutefois, il est possible de l'ajuster par modification du degré de méthylation, ou en préparant du pectinate de calcium.

Deux sortes de pectine selon le degré de méthylation (DM=nombre de groupement methoxy pour 100 unités d'acide galacturonique) :

- Pectine hautement méthylée (HM : High Methoxy) dont le DM varie entre 50 et 80 %. Elle est peu soluble dans l'eau et forme des gels en milieu acide ( $\text{pH} < 3,6$ ) ou en présence de sucre
- Pectine faiblement méthylée (LM : low Methoxy) DM entre 25 et 50%, plus soluble dans l'eau que la pectine HM et donne des gels en présence de cations divalents comme le  $\text{Ca}^{2+}$ . Le calcium forme des ponts entre les groupements carboxyles libres des acides galacturoniques.

Il existe des pectines amidées. Par traitement par de l'ammoniaque certains groupements carboxylate de Me ( $-\text{COOCH}_3$ ) peuvent être transformés en groupements carboxamides ( $-\text{CONH}_2$ ). Cette amidation confère de nouvelles propriétés aux pectines notamment une meilleure résistance aux variations de pH.

Les propriétés filmogène de la pectine ont été améliorées par l'utilisation d'éthylcellulose. (Wakerly et al. 1999).

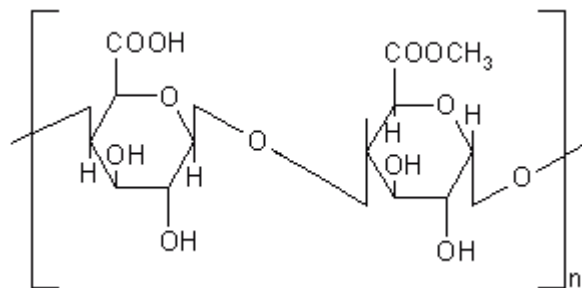


Figure 11: structure chimique de la pectine

#### ➤ Amylose

Amidon, un constituant abondant dans l'alimentation, est composé de deux polysaccharides, l'amylose (linéaire) et l'amylopectine (ramifié), lié par une liaison glucidique  $\alpha$  (1-4).

On pensait que l'amidon était totalement hydrolysé par les enzymes pancréatiques et était absorbé dans l'intestin grêle. Or, on sait aujourd'hui, que l'amylose n'est pas digéré dans l'intestin grêle et subit une fermentation dans le côlon.

L'amylose a donc été exploité comme composé d'enrobage des formes galéniques pour cibler le côlon.

Il s'est avéré que le film de l'amylose avait un inconvénient majeur : il gonfle et devient perméable en présence d'un environnement aqueux. Pour remédier à ce problème, on incorpore dans l'enveloppe un polymère hydrophobe, l'éthylcellulose.

COLAL™ est un enrobage à base d'amylose sous sa forme cristalline et d'éthylcellulose pouvant être appliqué à des pellets ou comprimés. L'état vitreux de l'amylose apporte une résistance vis-à-vis des  $\alpha$ -amylases salivaires et pancréatiques.

L'enveloppe ainsi préparée est résistante in vitro, aux sucs gastriques et intestinaux, et reste sensible à la digestion des enzymes bactérienne du côlon. Ceci a été confirmé in vivo.

Des pellets de 5-ASA, enrobé d'un film d'amylose /éthylcellulose. L'étude porte sur une série de pellet dont on fait varier la proportion d'amylose/éthylcellulose et l'épaisseur du film (Siew, Basit, 2000).

L'exploitation des données montre que la proportion des différents polymères est le facteur qui permet le plus de contrôler la libération du PA :

- La résistante maximale aux sucs digestifs est obtenue avec l'épaisseur la plus importante du film, et/ou la proportion la plus faible d'amylose
- La libération du PA, sous les conditions simulant celle du côlon, est optimale avec la proportion la plus élevée d'amylose

Donc, le ciblage du côlon peut être obtenue et amélioré par un mélange judicieux d'amylose/ éthylcellulose et de l'épaisseur du film.

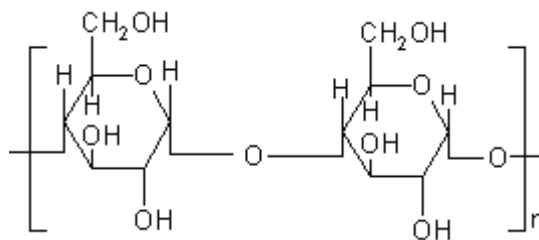


Figure 12: structure chimique de l'amylose.

#### ➤ Maltose

La première tentative a été d'utiliser des copolymères de polyuréthane (PU) et de maltose (ou d'oligo ou polysaccharides). Il s'agissait d'utiliser la propriété filmogène du PU et son insolubilité dans l'eau, alors que le maltose ou l'oligo ou polysaccharides sont biodégradables dans le côlon.

Il a été démontré que le maltose était trop court pour une dégradation enzymatique. De plus, il faut que la chaîne de sucres soit linéaire et soit composée d'au moins 5 unités de glucoses ou d'hexose pour être dégradée de façon satisfaisante. Ces courtes chaînes linéaires d'oligosaccharides dérivent des galactomannanes naturels après une acétylation ou éthylation complète, suivit d'une purification et d'une hydrolyse. Ainsi sont obtenus les oligomères d'acétyle ou d'éthylgalactomannanes avec un groupement OH terminal qui peut être substitué par du PU après une réaction d'isocyanate.

Il a été démontré que les deux produits acétyle et ethylgalactomannane sont insolubles dans l'eau et sont suffisamment résistants aux sucs gastriques et intestinaux. Mais seul l'éthylgalactomannane est biodégradable par la microflore du côlon. Ceci s'explique par le fait que l'acétylation est complète alors que l'éthylation est incomplète ce qui facilite la biodégradation. En effet la dégradation enzymatique nécessite des groupements OH libres.

#### ➤ Les dextrans

Bauer et Kesselhat (1995) ont étudié l'enrobage à base d'acide gras de dextran.

Les esters d'acide gras de dextran se sont révélés être les excipients les plus intéressants, aussi bien écologiquement qu'économiquement, de leur qualité filmogène, de leur stabilité dans les sucs gastriques et intestinaux. De plus, ils ne sont pas toxiques.

Purs, les dextrans ont une propriété filmogène suffisante quand leur poids moléculaire PM est supérieur à 1000000, mais sont encore solubles dans l'eau. C'est pourquoi il faut masquer un nombre suffisant de groupements OH par substitution. Or, si le choix se porte sur une réaction d'acétylation, le nombre de groupements OH masqués serait trop important. D'où l'idée d'utiliser une autre réaction d'hydrophobisation du dextran : une alkylation partielle avec des acide gras. Dans ce cas, pour avoir une qualité filmogène suffisante, le PM des dextrans ainsi substitués doit être d'au moins 200000.

Pour obtenir le produit le plus stable et biodégradable, il faut déterminer le rapport longueur chaîne hydrophobe et nombre de groupements OH optimum. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les

substituants lauryl. Le produit le plus stable et ayant une qualité filmogène dérive des dextrans de PM de l'ordre de 250000, avec un degré de substitution (DS) entre 0,1 et 0,25.

➤ Association de saccharides et d'Eudragit®

CODES™ (figure 13) est un nouveau système développé pour répondre aux limitations liées aux approches pH dépendant et temps-dépendant. La libération du médicament à partir de ce système est déclenchée par la microflore colique couplée à un enrobage avec des polymères sensibles au pH.

Il s'agit d'un comprimé dont le noyau contient un PA et du lactulose. Le lactulose est un oligosaccharide métabolisé dans le côlon par le microbiote. Ce comprimé est ensuite recouvert successivement d'Eudragit® E (polymère gastrosoluble et insoluble à pH supérieur à 5) et d'une couche de polymère entérique, l'Eudragit® L. Après administration orale, le polymère entérique protège le comprimé contre les conditions acide de l'estomac puis se dissout rapidement quand il entre dans l'intestin grêle. A ce niveau, l'Eudragit® E joue alors son rôle protecteur vis-à-vis des pH alcalins de l'intestin grêle et empêche la libération du PA. Quand le comprimé entre le côlon le lactulose se dissout et diffuse à travers la couche d'Eudragit® E. Les enzymes bactériennes du côlon dégradent alors ce saccharide en acide organiques, permettant de diminuer le pH entourant le comprimé. L'environnement est alors favorable pour la dissolution de l'Eudragit® E et donc la libération de la substance active. (Patel et al, 2011)

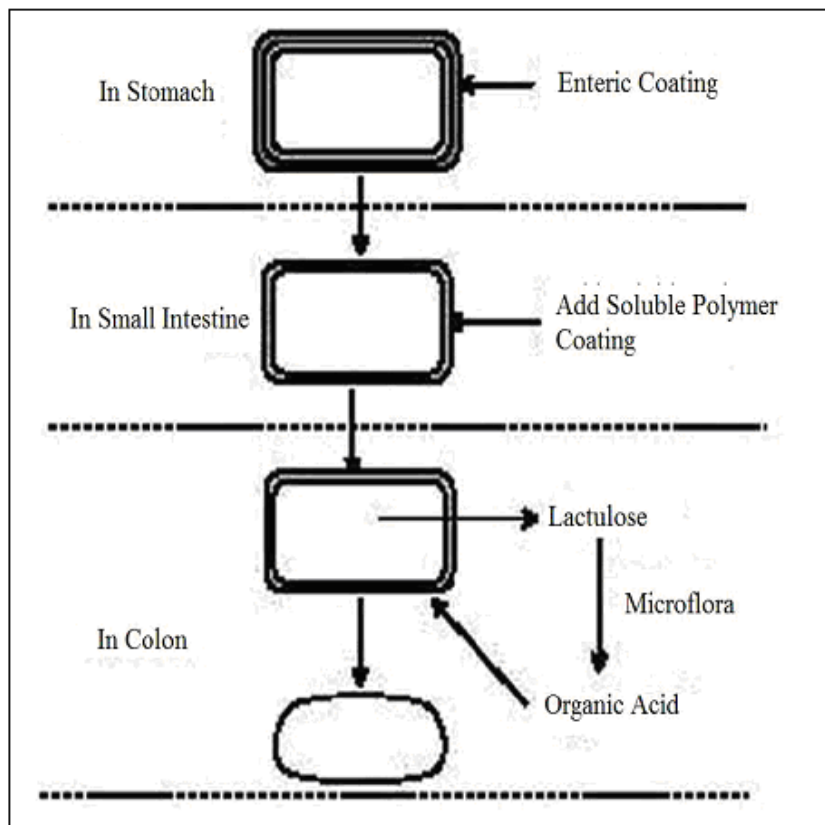


Figure 13: Schéma représentative du comportement du CODES™ le long du tractus gastro-intestinal (Patel et al, 2011)

### 3.2.2 Systèmes matriciels et hydrogels

Dans les systèmes matriciels, le PA, polymère biodégradable et autres excipients sont comprimés pour former une forme monolytique ou un système multiparticulaire.

Les matrices de polysaccharides sont censées rester intactes dans l'environnement physiologique de l'estomac et l'intestin grêle, mais une fois qu'ils atteignent dans le côlon, sont dégradées sous l'action des polysaccharidases.

Un grand nombre de polysaccharides tels que l'amylose, la gomme de guar, la pectine, le chitosan, l'inuline, les cyclodextrines, le sulfate de chondroïtine, le dextrane et la gomme de caroube ont été étudiés pour ce type de systèmes. Comme vu précédemment ces polysaccharides nécessitent l'ajout de composés hydrophobes

Les hydrogels sont des copolymères réticulés qui gonflent tout au long du tractus gastro-intestinal. Ils peuvent être utilisés comme excipients matriciels ou comme excipients d'enrobage pour assurer une délivrance ciblée d'un PA au niveau du côlon.

Kopecek et ses collaborateurs ont développé un nouveau type de capsule d'hydrogel, composé d'un tripolymère d'acide acrylique, N-t-butylacrylamide et N, N-diméthylacrylamide, sur lequel on greffe des composé azoté aromatique comme le 4,4'-di (methacroylamino) azobenzene. (Figure 14).

Dans l'estomac (pH acide), l'hydrogel a un faible taux de gonflement, ce qui permet de protéger le PA (libération et dégradation). L'ionisation progressive, consécutive à une augmentation du pH dans le côlon, permet le gonflement du système. Ainsi, les greffons azotés deviennent accessibles aux azoréductases, conduisant à la dégradation de l'hydrogel.

Le temps de dégradation peut être modulé en faisant varier le degré de substitution et la longueur des greffons.

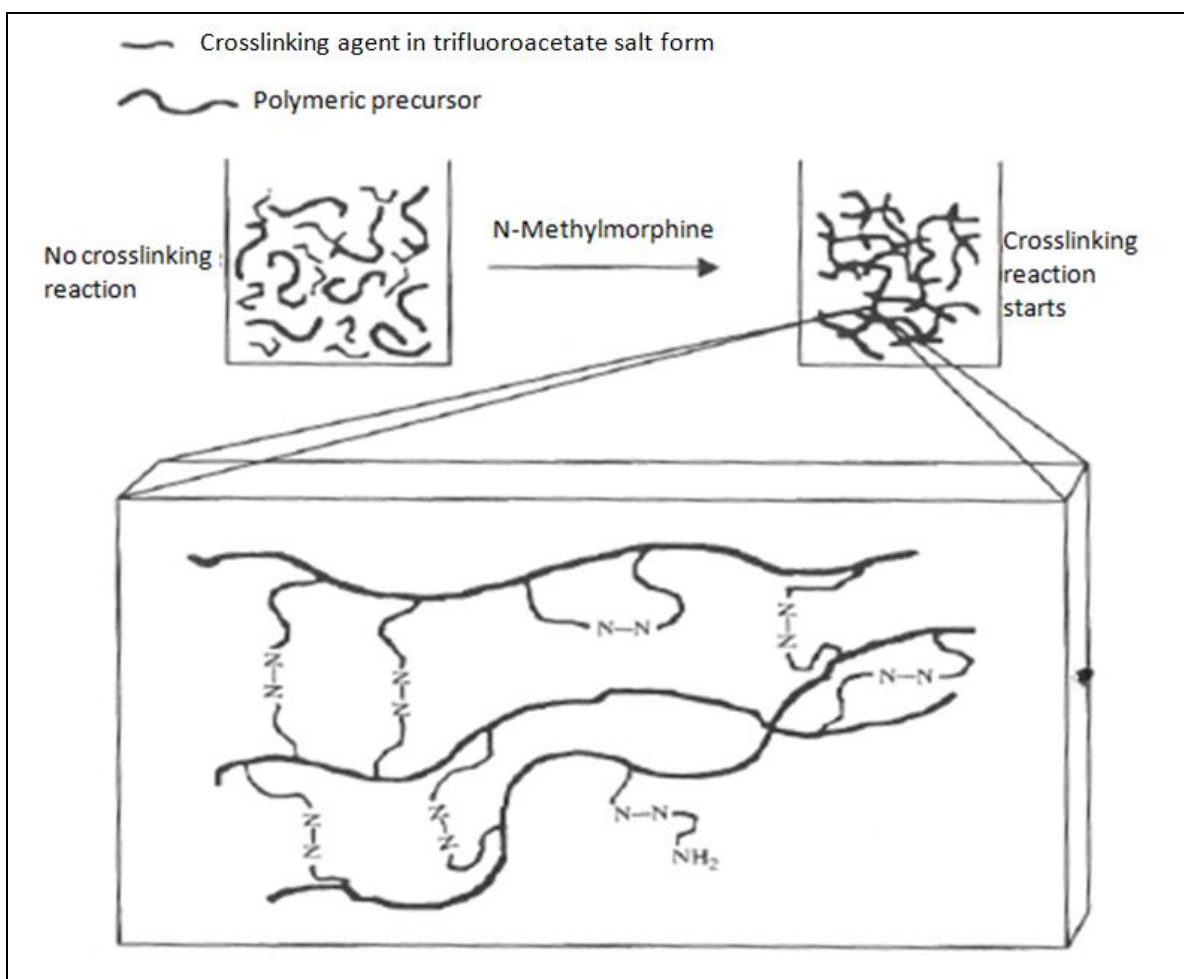


Figure 14: Représentation schématique de la synthèse d'un hydrogel lié par des ponts diazotes à des précurseurs polymériques (Vincent H et al. 2002).

### 3.3 Systèmes basés sur les variations de pH

Le principe de ces systèmes repose sur la présence d'un gradient de pH le long du TD.

Historiquement cette différence de pH entre l'estomac et l'intestin grêle a été exploitée pour libérer la substance active dans l'intestin grêle en utilisant des polymères pH sensibles sous forme d'enrobage. Ces polymères résistent aux conditions acides de l'estomac, s'ionisent et se dissolvent aux alentours d'un pH proche de celui de l'intestin grêle. (Figure 15).

Il est donc possible en appliquant ce principe de libérer la substance active dans l'ileum terminal/côlon en utilisant des polymères ayant un pH de dissolution relativement élevé (Ibekwe et al, 2004).

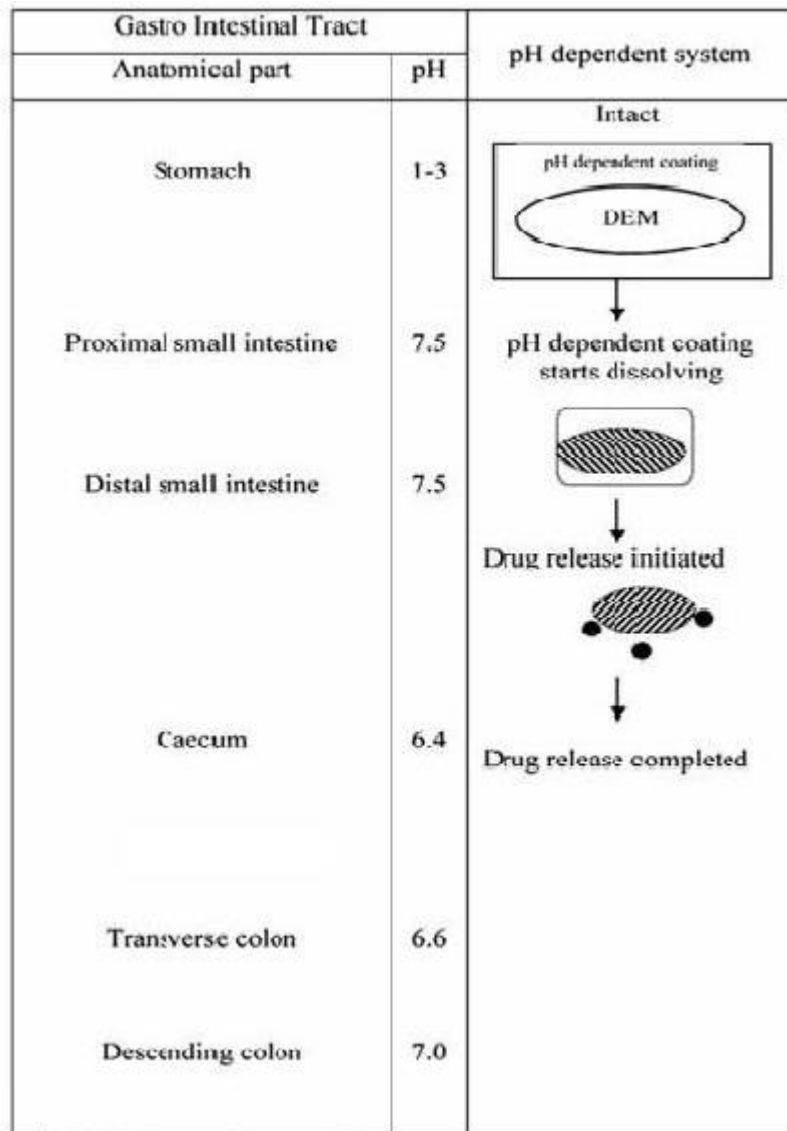


Figure 15: Représentation schématique de la libération PH-dépendante (Brahma P Gupta et al. 2010)



### 3.3.1 Enrobage d'un noyau de PA avec des polymères pH-dépendants

Le principe de base de cette méthode est l'enrobage de comprimé/pellet etc. avec différents polymères pH sensibles, permettant une libération retardée ainsi qu'une protection vis-à-vis des sucs gastriques. Le choix des polymères est très important, pour une libération ciblée au côlon, ils doivent être capables de résister au pH de l'estomac et de l'intestin grêle (Vemula, 2009).

L'enrobage représente la technique la plus simple pour concevoir une formulation pharmaceutique à délivrance spécifique au niveau du côlon. Il offre également un avantage significatif en termes de coût et de facilité de fabrication (Kothawade, 2011).

Les formulations pharmaceutiques peuvent être pelliculées soit d'une couche de polymère (peut être composée soit d'un polymère pH-dépendant soit d'un mélange de polymère pH dépendant et indépendant), soit de plusieurs couches (couches successives de deux polymères entériques ayant un pH de dissolution différent)

Deux familles de polymères entériques sont le plus utilisés (tableau 6):

- les dérivés semi-synthétiques de cellulose
- les dérivés acryliques

Polymères	PH de dissolution
Eudragit® L 100	6.0
Eudragit® S 100	7.0
Eudragit® L 30 D	5.6
Eudragit® FS 30 D	6.8
Eudragit® L 100-55	5.5
Polyvinyl acetate phthalate	5
Hydroxypropyl Methylcellulose phthalate	4.5-4.8
Hydroxypropyl Methylcellulose phthalate 50	5.2
Hydroxypropyl Methylcellulose phthalate 55	5.4
Cellulose acetate trimelliate	4.8
Cellulose acetate phthalate	5.0

Tableau 6: pH de dissolution des différents polymères entériques (Wasnik S, Parma P, 2011)

Les plus appropriés et les plus couramment étudiés pour la délivrance ciblée au niveau du côlon sont les dérivés acryliques.

➤ Les dérivés poly (meth) acryliques : Eudragit®

Les polymères sont obtenus à partir de monomères de type : Methylmethacrylate, Ethylacrylate, acide methacrylique (Figure 16)

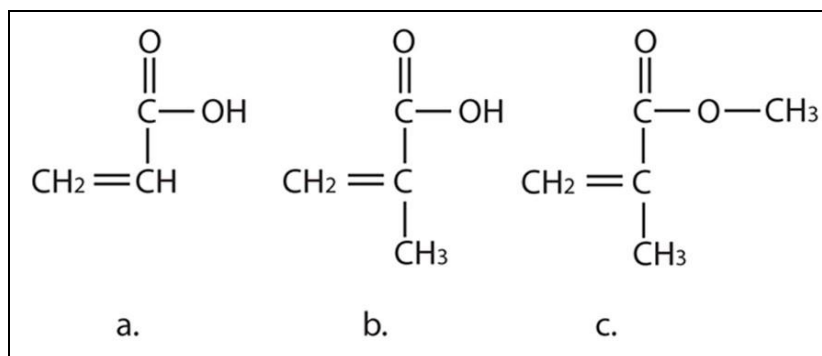


Figure 16: Molécule de l'acide acrylique(a), acide méthacrylique (b), méthacrylate de méthyle(c)

Dans cette catégorie, les polymères entérosolubles sont les Eudragit® S, L et FS (Figure 17).

Ce sont des copolymères anioniques de l'acide methacrylique (AMa) et d'ethylacrylate (EA) ou methylmethacrylate (MMA) :

- Poly (AMa-EA) 1:1 : Eudragit® L100-55
- Poly (AMa-MMA) 1:1 : Eudragit® L100
- Poly (AMa-MMA) 1:2 : Eudragit® S100
- Poly (AMa-EA) 1:2 : Eudragit® FS

Les Eudragit® S, L sont des copolymères d'acide méthacrylique et de méthyle méthacrylate. Le rapport groupement carboxyl libre / groupement estérifié est d'environ 1/1 pour Eudragit® L100 et ½ pour l'Eudragit® S100.

L'hydrosolubilité dépendant du pourcentage de groupements estérifiés. Leur instabilité est due à leur fonction ester qui tend à s'hydrolyser ; ce qui arrive plus facilement avec les phtalates de cellulose qu'avec les copolymères d'acide méthacrylique. Le nombre de groupement carboxyl estérifié permet de modifier son pH de dissolution. Tous les polymères sont susceptibles de perdre leur fonction carboxylique lors de réaction de stérilisation par radiations ou ionisation. Les polymères avec des groupements ionisables d'acide phtalique se dissolvent plus rapidement et à des pH plus bas.

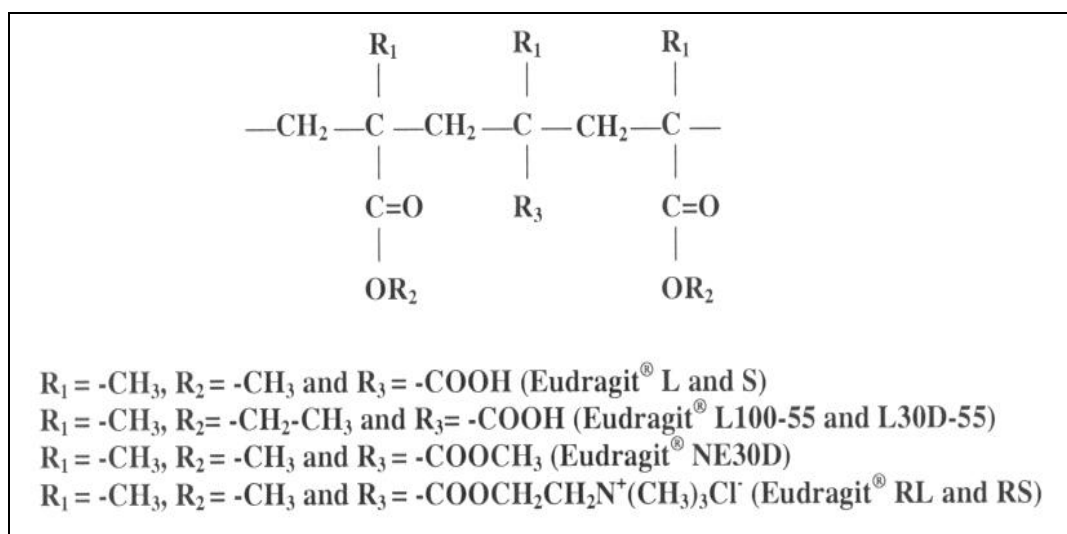


Figure 17 : structure chimique de l'Eudragit® (Vandamme et al, 2002)

➤ PH de dissolution

La structure chimique variable des dérivés acryliques engendre des solubilités et des comportements différents en fonction du pH. Ainsi il est possible de contrôler la cinétique de libération du PA et/ou le site de dissolution du polymère filmogène au niveau du tractus gastro-intestinal.

La dissolution du polymère dépend du pH du milieu de dissolution. Elle peut être influencée par la composition du polymère, ou du type et degré de substitution.

Le profil de dissolution peut être modifié par l'ajout d'un autre polymère, comme il a été démontré pour le mélange composé d'Eudragit® L100 et d'Eudragit® S100 (figure 18).

Ce type de mélange permet d'avoir différents profils de pH de dissolution, ce qui suppose la possibilité de cibler n'importe qu'elle partie allant du pylore au côlon.

Khan et al. (1999) ont préparé des comprimés de lactose (un placebo), enrobé d'un mélange de deux polymères d'acide méthacrylique, l'Eudragit® L100-55 avec l'Eudragit® S100. Les différentes proportions (rapport d'Eudragit® L / Eudragit® S) étudiés étaient : 1/0 ; 4/1 ; 3/2 ; 1/1 ; 2/3 ; ¼ ; 1/5 ; 0/5.

Les comprimés enrobés ont été testés in vitro pour leur capacité à cibler le côlon.

Les mêmes formulations d'enrobage ont été appliqués à des comprimés de mésalazine afin d'évaluer, in vitro, leur vitesse de dissolution, sous différentes conditions.

Les résultats obtenus pour les placebos ont démontré que la vitesse de désintégration des comprimés dépend de la combinaison de polymères utilisés pour l'enrobage, du pH du milieu de désintégration et de l'épaisseur de l'enrobage. Ces résultats ont été confirmés par les études réalisées sur les comprimés de mésalazine ; en effet, le profil de libération du PA peut être modulé par modification des proportions des deux polymères, sur une zone de pH 5,5 et pH 7 (ces valeurs correspondent au pH de dissolution de chacun des polymères).

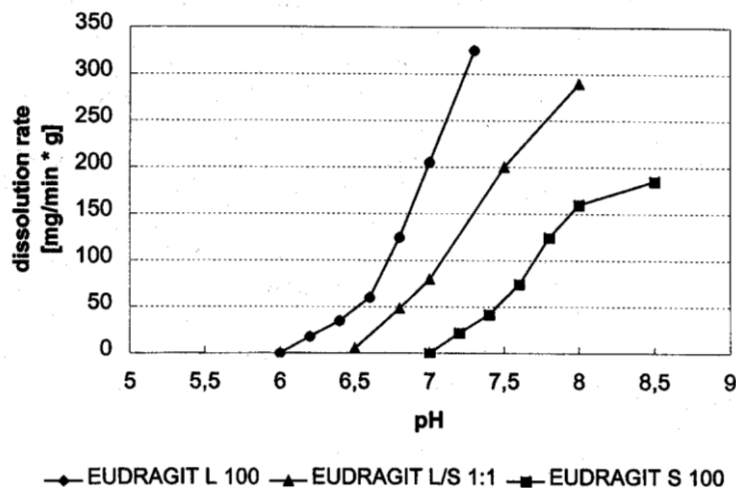


Figure 18 : vitesse de dissolution différents copolymères de méthacrylate et de leur mélange (Brogmann et al ,2001)

Le polymère idéal devrait pouvoir résister au pH bas de l'estomac et de la partie proximale de l'intestin grêle et être capable de se désagréger au pH neutre ou légèrement alcalin de la partie terminale de l'iléon et de préférence dans la jonction iléo-caecale. L'Eudragit® S et L sont largement utilisés car ils sont respectivement soluble au alentour du pH 7 et pH 6 (voir tableau 6).

L'enrobage à base d'Eudragit® S protège mieux contre une libération du PA dans les parties hautes du tube digestif. Il a été utilisé dans la conception de forme à libération colique. (Dew et al. 1982, Ashford et al. 1993, Zahiral et al. 1999).

Toutefois, le pH dans le côlon proximal est de l'ordre de 6,4 donc plus bas que celui de l'intestin grêle distal. Par conséquent ce type de formulation expose à un risque de libération prématurée de la substance active dans l'iléon terminal, d'autant plus que le transit dans cette région est lent (Ibekwe, 2003).

Les polymères pH-dépendant devraient permettre à la forme galénique de rester intact dans l'estomac et l'intestin grêle, toutefois une dissolution prématurée dans l'intestin grêle peut survenir (Fukui et al.2001). Inversement, une absence de désintégration de ces formes galéniques (surtout vraies pour les formes unitaires) peut être observée (Bussemer et al.2001).

L'évaluation de la performance de l'Eudragit® S dans l'enrobage des comprimés chez l'homme par gamma-scintigraphie, a permis d'observer que le site de désintégration était variable (de intestin grêle à l'anse splénique). Pour certains individus, il n'y avait aucune libération.

Ces problèmes ont été attribués au fait que le PH intraluminal pour les sujets malades peut être plus bas que celui mesuré chez les patients sains. Lors des phases aiguës des maladies inflammatoires du côlon, le pH est significativement plus bas que chez les sains (Leopold et Eikener 2000).

Dans la RCH, la valeur du pH se situe entre 2,3 et 4,7 dans le côlon proximal (Fallingborg et al. 1989).

Par conséquent le pH de dissolution du polymère n'étant pas atteint, la libération du PA ne se fera pas de façon adéquate, aboutissant ainsi à une inefficacité du système.

Pour contrer les problèmes inhérents rencontrés avec les autres polymères entériques, l'Eudragit® FS a été développé. Il s'agit d'un copolymère d'acide méthacrylique, le méthylméthacrylate et méthylacrylate, ayant un pH de dissolution identique à celui de l'Eudragit® S mais présentant une vitesse de dissolution plus lente. L'étude par gamma scintigraphie a révélé que l'Eudragit® FS était supérieure à Eudragit® S car il retardait la libération du PA dans l'intestin grêle. (Ibekwe et al., 2004)

#### **Exemples de produits :**

<b>PA</b>	<b>DCI</b>	<b>Polymères d'enrobage</b>
Budesonide	Entrocort®	Eudragit® L 100-55, ethyl cellulose
	Budenofalk®	Eudragit® S (dissolution pH 7)
Mesalazine	Claversal®	Eudragit® L 100(dissolution pH 6)
	Asacolitin®	Eudragit® S (dissolution pH 7)
	Salofalk®	Eudragit® S (dissolution pH 6)
	Mesazal®	Eudragit® L 100(dissolution pH 6)
	Rowasa®	Eudragit® L 100(dissolution pH 6)
	Asacol®	Eudragit® S (dissolution pH 7)
Sulfasalazine	Azulfidine®	CAP (dissolution pH 6.2-6.5)
	Colo –Pleon®	Eudragit® L 100-55 (dissolution pH 5.5)

### **3.3.2 Systèmes matriciels pH-dépendants**

Les molécules de médicament sont noyées dans la matrice polymère. La technique de sphéronisation/extrusion peut être utilisée pour préparer des pellets de taille uniforme. Les excipients ont un impact significatif sur les caractéristiques physiques des granulés.

### 3.4 Systèmes “time-dépendants” (ou retards)

Principe : la libération du PA a lieu après un laps de temps déterminé correspondant ou supérieure au temps de transit bouche-côlon, afin que le PA soit libéré dans le gros intestin. Pour ce type de système le délai de libération est fonction de l'épaisseur de l'enveloppe et la libération du PA survient après un changement de pression osmotique ou par rupture de l'enveloppe par gonflement du noyau.

Le transit le long de l'intestin grêle ne varie pas en fonction des formes galéniques : il a été démontré que le temps de transit le long de l'intestin grêle, aussi bien pour les formes unitaires que pour les formes multiples, est de 3 à 4h. (Davis et al.1986, Parker et al.1998, Wilson et al.1989a, Adkin et al.1993).

De plus ce transit ne varie pas en fonction de la taille et de la densité des particules, ou même par le régime alimentaire. Alors que le transit des formes pharmaceutiques administrées par voie orale à travers l'estomac et le côlon est très variable et fortement influencées par de nombreux facteurs exogènes et/ou endogènes. En raison de la variation du temps de résidence dans l'estomac, le temps d'arrivée de formes galéniques dans le côlon, ne peut donc être définie.

Le temps de résidence variable dans l'estomac peut être minimisé par l'utilisation de polymères entériques. Ainsi, il est possible de cibler le côlon, avec des systèmes qui libèrent leur PA juste après leur vidange gastrique. Ces systèmes passent alors dans l'estomac puis dans l'intestin grêle puis libèrent leur PA à la fin de l'intestin grêle ou au début du côlon. (King et al. 1998).

L'inconvénient de ces systèmes : le temps de transit le long du côlon peut être plus rapide que la normale chez les patients atteints d'une pathologie telle que diarrhée, colite ulcéreuse, syndrome de l'intestin irritable.

Le premier système mis au point a été le Pulsincap®. Il s'agit d'une gélule dont le corps est rendu imperméable à l'eau (exposition à des vapeurs de formaldéhyde), renferme le PA et son extrémité est recouverte d'un bouchon d'hydrogel. La tête de la gélule est perméable à l'eau. L'ensemble de la gélule est recouvert d'un film de polymère entérique. Quand la capsule arrive dans l'intestin grêle, le polymère entérique se dissout et le bouchon d'hydrogel commence à gonfler. La quantité d'hydrogel est ajustée de sorte que le bouchon soit expulsé après une période définie et ainsi libère le PA (Figure 19).

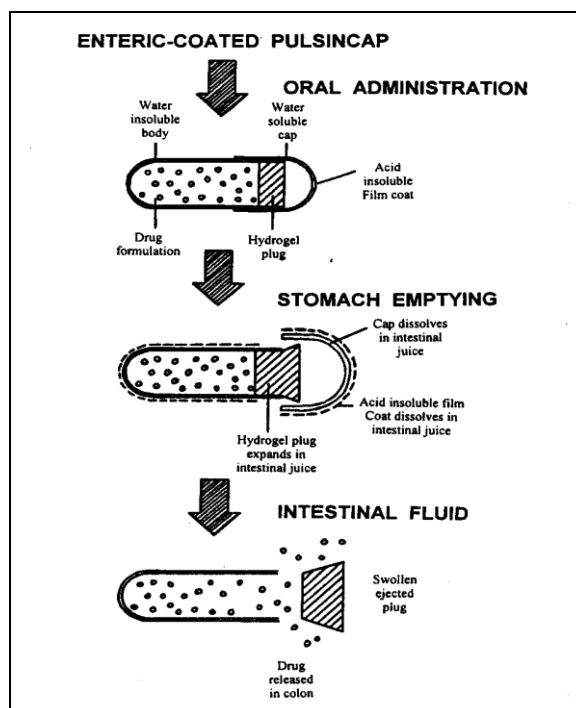


Figure 19 : représentation schématique du Pulsincap™ (Vandamme et al.2002)

La combinaison de polymère hydrophile (HPMC) et hydrophobe, a été utilisée pour enrober des comprimés, et ainsi permettre la libération du PA à partir d'un certain délai (Pozzi et al. 1994).

Le suivi de ces comprimés, in vivo, par gamma-scintigraphie a montré que la désintégration a lieu dans le côlon proximal, au bout de 5,5h. Ce délai peut être ajusté par modification de l'épaisseur de la couche de polymère. Dans cette formulation, un enrobage gastro-résistant peut être utilisé ; Sangalli et al. (2001) ont étudié, in vivo, le devenir des comprimés dont le noyau est enrobé d'HPMC et d'Eudragit® L30D. Le délai (en tenant compte du temps d'absorption) était de  $7,3 \pm 1,2$ h avec la couche de polymère la plus importante. De plus, cette formulation s'est désintégrée dans le côlon pour la totalité des sujets volontaires.

Les systèmes osmotiques est une autre approche pour une libération ciblée au côlon.

Voici la description du système OROS™ « push-pull » (figure 20): il est composé d'une ou de 5 unités push-pull contenu dans une gélule de gélatine. Chaque push-pull est constitué de deux compartiments séparés par une membrane flexible. Le compartiment supérieur renferme le PA en solution ou en suspension. Un pore permet la communication avec l'extérieur. La partie inférieure contient l'agent osmotique solide. L'ensemble est entouré d'une membrane semi-perméable (elle est perméable à l'eau et aux fluides gastriques et imperméable au PA). La membrane est percée à l'aide du laser. La surface externe est enrobée avec de l'Eudragit® S100.

Le compartiment osmotique attire l'eau et engendre une certaine force de pression sur la membrane médiane. Cette dernière se déforme et pousse la solution de PA vers l'extérieur à travers le pore (Brahma N. Sing, 2007).

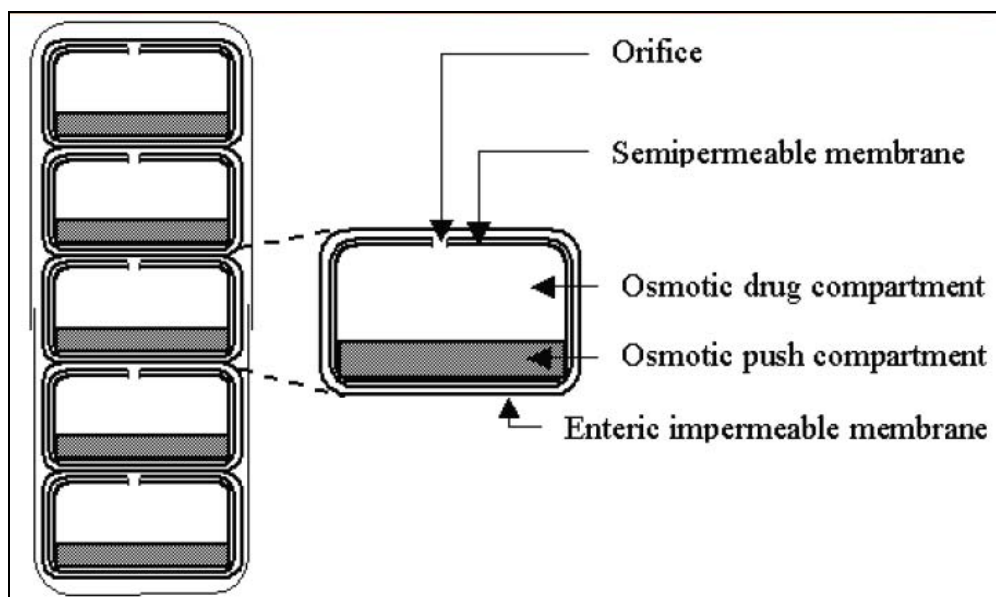


Figure 20 : représentation schématique de l'OROS™ « push-pull » (Kothawade, 2011)

### 3.5 Inconvénients de ces systèmes

Les formes pH-dépendants et surtout les formes à libération retardée, sont particulièrement sensibles à la variation du temps de transit :

Ashford et al. ont montré que les polymères pH-sensibles ne sont pas adéquats pour cibler le côlon en raison de leur manque de spécificité.

Des études in-vivo sur des volontaires sains (Ibekwe, 2006) et sur des sujets souffrant de RCH (Fallinborg 1996, Schroeder et al.1987), ont démontrées que bien que le côlon soit le site de désintégration des formes galéniques prises par voie orale, le temps et le lieu de délitement est extrêmement variables allant de la jonction iléo-cæcale jusqu'à l'anse splénique. Et, certaines fois étaient expulsées intact du TGI.

Ces problèmes sont attribués à la baisse des valeurs de pH dans le côlon des sujets souffrants d'inflammation, soit parce que les formes administrées sont influencées par d'autres facteurs physiologiques tel que le temps de latence à la jonction iléo-cæcale, ou encore à la composition du fluide GI.

La durée du transit le long du TGI peut varier d'un individu à l'autre et il est difficile de le déterminer en raison de sa longueur variable, et en cas de pathologie. Dans le cas des IBD, cette variation s'explique par une inflammation de la muqueuse, et surtout par la présence d'une diarrhée (symptôme fréquent dans les MICI).

Pour les polymères azotés, inclus dans systèmes à libération « enzymes control », certains problèmes ont été soulevés, tels que :

- une toxicité résultant de la réduction des composés azotés en amine primaires aromatiques.
- Une réduction relativement lente, ce qui pose problème en cas de diarrhée.

De plus l'activité enzymatique dans le côlon varie en cas de pathologie, et peut être affectée également en cas de variation de pH. En règle générale, le type et la concentration de la microflore intestinale reste relativement inchangée en comparaison avec les personnes saines.

Toutefois, il existe une petite différence de l'activité des glucosidases chez les patients atteints d'une RCH. En ce qui concerne la maladie de Crohn, des différences aussi bien dans la concentration des microorganismes que dans l'activité enzymatique (l'activité des glucosidases est diminuée) ont été mentionnées. Par conséquent, ces systèmes devraient être moins efficaces dans la MC que dans la RCH.

Les différents paramètres influençant le transport des formes galéniques à travers le TGI jusqu'au côlon doivent être pris en compte.

Si le passage à travers l'intestin est trop rapide, une libération insuffisante du PA peut survenir et par conséquent une inefficacité thérapeutique peut être attendue.

## 4. APPROCHE POUR DE NOUVEAUX TRAITEMENTS

---

### 4.1 Application aux systèmes multiparticulaires

Les formes unitaires peuvent souffrir de désintégration involontaire de la formulation en raison d'une déficience dans la fabrication ou d'une valeur de pH inhabituelle.

Les études montrent que les formes galéniques de taille  $> 200 \mu\text{m}$  possèdent un temps de transit gastrique très bas en raison des conditions physiologique de l'intestin atteint de colite.

Récemment, l'accent a été mis sur le développement de formes multiparticulaires par rapport aux formes unitaires, en raison de leurs avantages.

Les systèmes multiparticulaires le plus généralement étudiés pour la livraison spécifique de PA dans le côlon incluent des granules, des pellets, des microsphères, nanosphères.

#### 4.1.1 Avantages des systèmes multiparticulaires

La gamma scintigraphie a permis de comprendre le comportement in vivo des formes galéniques à libération colique. Les divers paramètres comme le temps de transit gastro-intestinal, temps de résidence dans le petit intestin, temps d'arrivée dans le côlon, et le temps de séjour dans le côlon constituent des informations essentielles pour l'évaluation in vivo et l'établissement de la corrélation in vitro-in vivo des formes galéniques à libération spécifique dans le côlon.

Ils atteignent le côlon rapidement et sont retenus dans le côlon ascendant plus longtemps (Hardy et al.1985).

Le temps de rétention des formes pharmaceutiques dans l'estomac est une cause importante de variabilité. La vidange gastrique dépend en effet de la quantité, de la nature, de la taille et de la digestibilité des éléments solides présents dans l'estomac. Contrairement aux formes unitaires, les formes particulières auront toujours un temps de rétention en milieu gastrique nettement moins affecté par la présence de nourriture et devraient présenter des biodisponibilités plus reproductibles que les formes monolithiques classiques.

Par contre, dans l'intestin, les études chez des sujets normaux ont montré que le transit moyen duodénum à cæcum pour différentes formulations est de trois à cinq heures quelle que soit la nature de la forme galénique.

Dans une étude, Abrahamsson et al. ont comparé le temps de transit d'une forme galénique multiparticulaire sous forme de pellet et d'un comprimé de métoprolol. Les deux formulations ont été administrées avec un petit déjeuner à huit sujets humains masculins en bonne santé. Une différence statistiquement significative a été rapportée entre le temps de vidange moyen gastrique des granules (3.6h) et de celui du comprimé (9.6 h). Cependant, le temps de transit moyen dans l'intestin grêle n'a pas changé de manière significative pour les deux formulations - les pellets (3.1 h) et le comprimé (2.0 h). Les pellets se sont avérés avoir un temps de résidence dans le côlon plus long, chez tous les sujets, par rapport au comprimé : temps moyen de transit dans le côlon est de 28 h pour les pellets et de 15 h pour le comprimé. Cette étude a permis de différencier le comportement in vivo des formes multiparticulaires et des formes monolithiques (Figure 21).



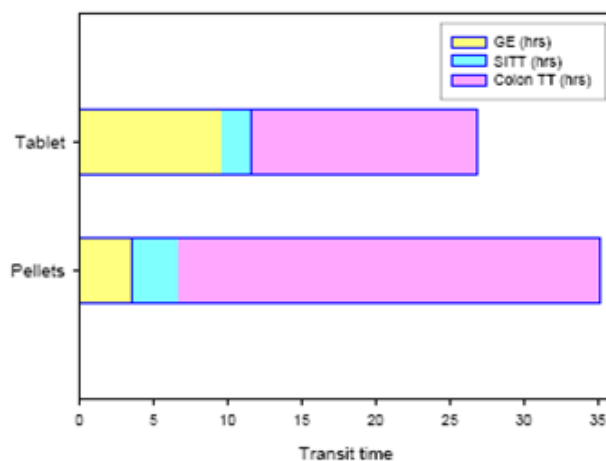


Figure 21: GI transit times (Abrahamsson, B et al., *Int. J.Pharm.* 1996, 140, 229)

En raison de leur petite taille, les systèmes multiparticulaires passent le long du TGI facilement, engendrant moins de variabilité intra- et interindividuelles, sont plus uniformément dispersés dans le TGI ainsi que dans le côlon (figure 22)

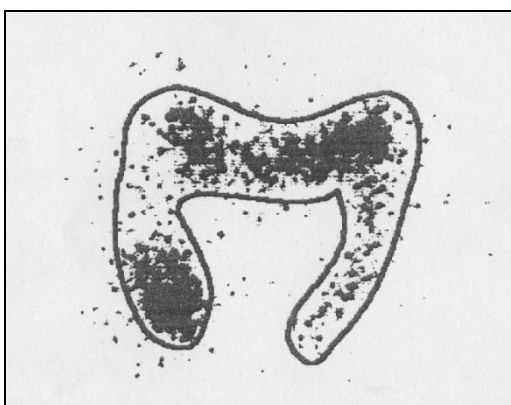


Figure 22 : dispersion des systèmes multiparticulaires le long du côlon (Christensen et al. 1987).

#### 4.1.2 Conception de formes multiparticulaires pour une libération ciblée au côlon

Le but de la conception des systèmes MP est de développer une formulation fiable ayant tous les avantages d'une forme unitaires et dépourvus de risque d'altération du profil de libération, de variabilité d'une unité à l'autre.

Pour exemple nous pouvons citer les comprimés de Pentasa® (figure 23), qui est une nouvelle présentation orale de 5-ASA et qui permet une libération du PA à la fois dans l'intestin grêle distal et dans côlon. Chaque microgranule, libéré lorsque les comprimés se désintègrent dans l'estomac, permet une libération lente et continue de 5-ASA (Christensen et al. 1987). Cependant, la libération de 5-ASA est sensiblement réduite en cas de diarrhée.

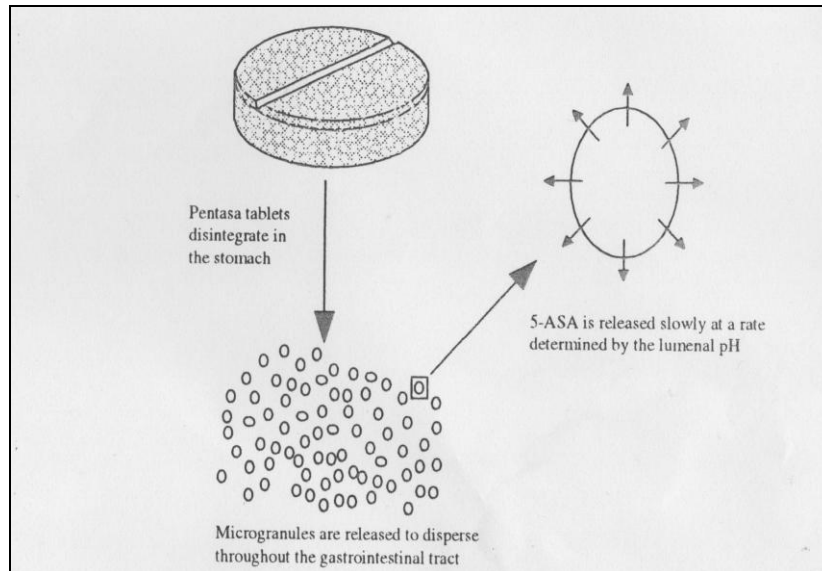


Figure 23: Représentation schématique du mécanisme de libération contrôlée du 5-ASA à partir du comprimé de Pentasa® (Christensen et al. 1987)

#### 4.1.2.1 Systèmes multiparticulaires pH et « temps-dépendant »

- Une des approches les plus simples est de formuler des granules enrobés d'un polymère pH-dépendant (Eudragit® L100 et/ou d'Eudragit® S100). L'incorporation d'un acide organique (acide citrique) aussi bien dans les granules entériques que dans la matrice du comprimé, retardent la libération in vitro. (Figure 24)

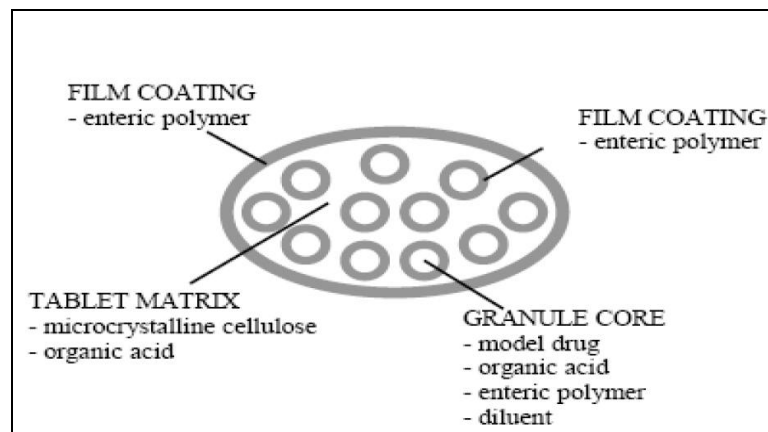


Figure 24 : Structure d'un comprimé composé de granules à libération contrôlée (Nykanen, 2001)

- Le budesonide est encapsulé dans un nouveau système microparticulaire dans le but d'obtenir une libération spécifique du PA dans le côlon. Les microparticules permettent à la fois une libération pH-dépendante et contrôlée par la combinaison d'un noyau lipidique retardant la libération et d'une enveloppe pH-dépendante. Le polymère utilisé est l'hydroxypropylmethylcellulose acétate succinate (HPMC-AS). Le noyau est composé du budesonide et d'un lipide. La nature du lipide, glycerol behenate ou tetraglycerol pentastearate, influence les caractéristiques de libération du budesonide. Il a été démontré qu'une fois l'enveloppe pH-dépendante dissoute (approximativement à pH 6,5), le budesonide est libéré du noyau lipidique en suivant un profil biphasique. La première phase correspond à la diffusion du PA à travers les pores et les canaux de la matrice lipidique, alors que la deuxième phase correspond à la diffusion lente du PA à travers le corps lipidique.

Ces particules permettent de contrôler la libération du PA après une certaine période bien spécifique, une fois l'enveloppe entérique dissoute, évitant ainsi la libération prématurée.

- Gupta et al. (2001), ont développé des pellets de 5-ASA recouvert d'une première couche d'Eudragit®RS/RL (pH-indépendant) puis d'une seconde couche d'Eudragit®FS30D (pH-dépendant). L'étude in-vitro n'a montré aucune libération en dessous de pH 6,5 et la combinaison d'Eudragit®RS/RL a permis une libération prolongée du 5-ASA quand le pH était équivalent à celui du côlon.

Le même système, l'Eudracol® a été évalué in vivo sur 12 volontaires sains (figure 25).

Les résultats ont été meilleurs que ceux obtenus avec le comprimé ou le pellet enrobés d'une seule couche de polymère (pH-dépendant). Ce type de système a montré moins de variabilité interindividuelle, une libération prolongée qui permettait alors une diminution de la fréquence d'administration.

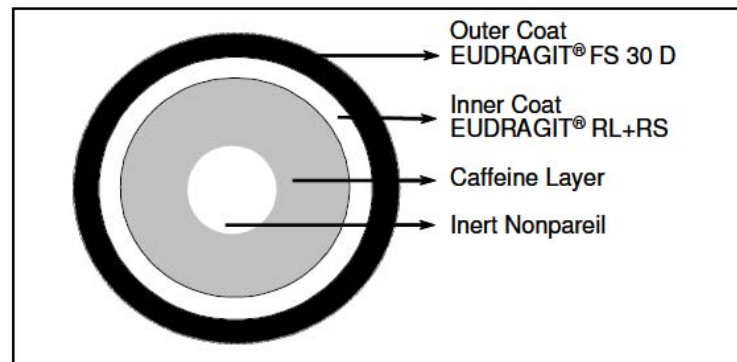


Figure 25: Structure de pellet d'Eudracol® (Skalsky B. et al.)

#### 4.1.2.2 Systèmes multiparticulaires dégradés par la microflore colique

Une approche, plus pointue, permet de cibler spécifiquement le côlon descendant (in vitro) :

Un système matriciel a été recouvert d'une première couche d'Eudragit®S et d'une seconde couche de Chitosan HCl, puis mis dans une gélule. Quand le corps de la gélule se dissout après hydratation la couche forme un gel acide de chitosane qui génère un environnement acide autour du film d'Eudragit® de sorte qu'il ne se dissout pas dans le côlon ascendant. Dans le côlon ascendant, le gel acide de chitosane est dégradé par la microflore, exposant ainsi l'Eudragit® à l'environnement colique. Or, le côlon ascendant étant faiblement acide (pH<7), le polymère ne se dissout pas. Arrivé dans le côlon descendant, le pH est supérieur à 7, l'Eudragit® se dissout, libérant ainsi le PA des matrices. (Zambito et al ; 2005)

#### 4.1.2.3 Inconvénient de ces systèmes

Une libération prolongée et spécifique au côlon à partir de comprimés, gélules ou pellets ont montrés dans de nombreux cas une efficacité réduite en raison d'un symptôme fréquents dans les MICI, la diarrhée.

Il a été démontré que les vecteurs de taille supérieure à 200 µm seraient soumis à un temps de transit intestinal plus court dû à la diarrhée, réduisant ainsi leur efficacité (la diarrhée augmente leur élimination et réduit le temps total nécessaire pour la libération du PA. Par conséquent les systèmes multiparticulaires appropriés pour les MICI doivent être de l'ordre du micron (Watts et al.1992).

## 4.2 Microsphères

### 4.2.1 Description

Selon la pharmacopée française, les microsphères sont décrites sous la rubrique des microgranules : « les microgranules sont des sphères de diamètre inférieur à 1 mm, ils sont généralement obtenus par un procédé tel qu'ils s'individualisent au sein d'un liquide à une ou plusieurs phases, renferment initialement tous les composés nécessaires à leur formations».

Les microparticules sont composées d'un matériau enrobant constitué de polymères synthétiques naturels ou encore de lipides et, en général, d'une matière active. Elles présentent une taille comprise entre 1 et 1000  $\mu\text{m}$ . Leur distribution granulométrique est de type gaussien, varie avec le procédé de fabrication choisi et est déterminée par granulométrie à variation de résistance électrique ou diffraction laser. La morphologie des microparticules peut être observée par microscopie optique ou électronique. Deux structures peuvent exister : Les microsphères et les microcapsules. Les premières sont formées d'une matrice continue de polymère ou de lipide au sein de laquelle le principe actif est dissous ou dispersé. Les microcapsules sont quant à elles des réservoirs constitués d'un cœur de principe actif sous forme liquide, solide ou éventuellement gazeux, entouré par une membrane de matériau enrobant.

Les polymères formant le matériau enrobant peuvent être d'origine naturelle (gélatine, chitosan, alginate de sodium, agarose ...), hémisynthétique (dérivés de la cellulose...) ou synthétique comme les polymères des acides lactique et glycolique couramment utilisés. Selon le domaine de l'application des microparticules, des propriétés de biocompatibilité et/ou de biodégradabilité sont requises (Tableau 7)

Les lipides (acides gras, alcools gras, glycérides, cholestérol) seront plutôt utilisés sous forme solide, de même que les cires naturelles ou minérales. D'autres matériaux tels que des stabilisants (tensioactifs, dispersants, antimottants) ou des cryoprotecteurs peuvent être ajoutés à la formulation des microparticules. L'ensemble des composés va intervenir dans le profil de libération de la matière active.

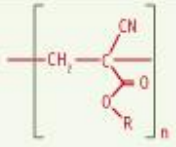

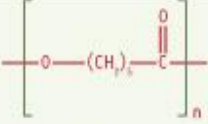
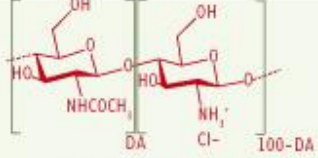
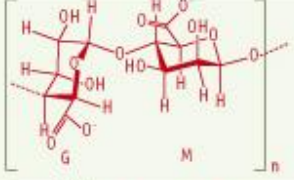
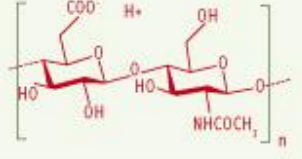
	Polymère	Formule chimique
Polymères synthétiques	poly (cyanoacrylate d'alkyle)	
	poly(acide lactique-co-acide glycolique) <i>m</i> : fraction d'acide lactique <i>n</i> : fraction d'acide glycolique	
	poly-ε-caprolactone	
Polymères naturels	chitosane <i>DA</i> : degré d'acétylation	
	alginate <i>G</i> : acide glucuronique <i>M</i> : acide mannuronique	
	acide hyaluronique	

Tableau 7: Formules chimiques des principaux polymères utilisés pour la conception de vecteurs pharmaceutiques. (Wawrezinieck A. et al., 2008)

## 4.2.2 Conception de microparticules pour une libération ciblée au côlon

### 4.2.2.1 Encapsulation dans un polymère pH-dépendant

Dans une étude faite par Lamprecht et al., Eudragit® P-4135 F, un nouveau polymère pH-sensible a été employé pour préparer des microparticules à libération colique de tacrolimus, un immunosuppresseur. Dans une étude précédente par les mêmes auteurs, l'utilisation d'Eudragit® P-4135 F dans la microencapsulation du 5-fluorouracil pour le traitement du cancer colorectal a été rapportée. Eudragit® P-4135 F appartient au groupe des polyacrylates pH-sensible et se dissout à pH légèrement au-dessus de 7.2. Intéressant du cas de colite ulcéreuse qui affecte principalement les parties distales du côlon et une perte prématurée de PA dans les tissus sains serait indésirable. La plupart des systèmes pH-dépendant à libération colique actuellement utilisés, utilisent Eudragit® S et L qui se dissolvent dans la zone de pH de 6-7 et libère donc le PA dans l'iléum terminal, ce qui peut diminuer l'efficacité et augmentent les risquer effets indésirables. Eudragit® P-4135 F pourrait être une alternative pour l'optimisation de libération ciblée du PA dans le côlon.

#### 4.2.2.2 Encapsulation à l'aide de polymère biodégradable

Le chitosan a été utilisé dans encapsulation de microsphères pour ces propriétés bioadhésives. Cette bioadhésion permettrait une libération prolongée du PA et donc une diminution de la dose.

Mooren et al. (1998), ont donc proposés des microsphères de chitosan chargées de prednisolone.

Mais, les propriétés d'adhésion du polymère ne sont pas limitées au côlon et donc manquerait de spécificité.

#### 4.2.2.3 Association de polymère pH-dépendant et de polymère dégradé par la microflore

Pour palier au problème évoqué précédemment, des microsphères d'acétate-butyrate de cellulose (CAB) renfermant du budesonide, ont été recouverte d'un polymère entérique (Eudragit® S) (Rodriguez et al., 1998). L'étude in vitro n'a montrée aucune libération de PA en dessous de pH=7. De plus, comparée à la formulation de budésionide en solution, elle s'est avéré être plus efficace d'un point de vue thérapeutique (diminution de l'activité des myeloperoxydases et des dommages macroscopiques histologiques des zones inflammatoires).

Lorenzo-Lamosa et al ont mis au point et étudié un nouveau système qui combine à la fois des propriétés de libération pH-dépendant et biodégradable (figure 26). Il s'agit de microsphères de micro-noyaux de chitosane recouvert de polymère acrylique. Le principe actif, diclofenac, est enfermé dans les micronoyaux de chitosan, suivit d'une microencapsulation d'Eudragit® L100 et S100.

La libération du PA peut être modulée en jouant sur le PM du chitosane ou le type de sel de chitosane utilisé. Ce système a permis d'obtenir de très bons résultats.

Une libération continue de 8 à 12h a été obtenue à la valeur de pH de dissolution du polymère.

Le mécanisme de libération du PA proposé par les chercheurs est le suivant :

1. Dissolution du film d'Eudragit® suivit du « gonflement » des microsphères de chitosan
2. puis, diffusion du PA à travers le gel de chitosan après dissolution du PA.

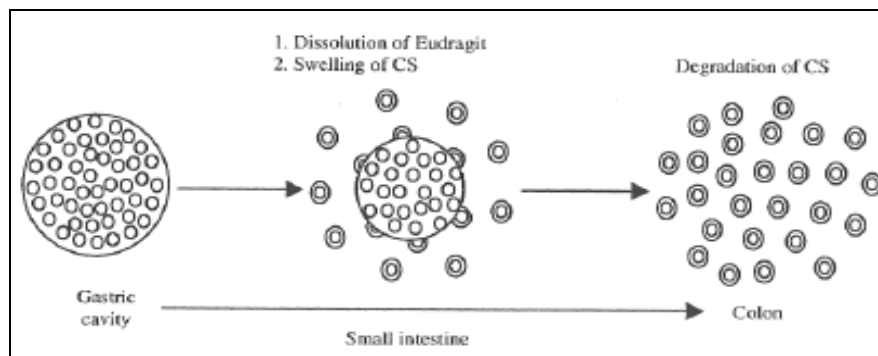


Figure 26: schéma de libération du PA à partir de micronoyaux de chitosane enrobé d'un film d'Eudragit® (Vincent H et al., 2002).

#### 4.2.2.4 Autre formulation

Outre ses propriétés anticoagulantes, l'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) s'est révélée avoir aussi des propriétés inflammatoires et d'être efficace dans le traitement de la RCH par voie sous-cutanée. Mais son administration à long termes augmenterait le risque d'hémorragie. Pour diminuer ce risque, cette héparine a été incluse dans un système multiparticulaire (microsphères) afin d'assurer une libération spécifiques aux tissus inflammatoires (Pellequer et al. 2007). Des microsphères d'énoxaparine ont été administrées à des souris BALB souffrant de colite expérimentale, alors que le groupe contrôle reçoit l'énoxaparine sous forme de solution par voie rectale ou par voie sous-cutanée.

Les résultats de l'étude démontrent que l'administration orale d'héparine-MS est aussi efficace que la solution d'héparine administré par voie rectale (la voie rectale est considéré comme la voie d'excellence car elle reflète le dépôt local du PA sans perte ni dégradation pendant son transport le long du tube digestif), et

est supérieure à celle de héparine administrée par voie sous-cutanée ; De plus le passage systémique est faible pour l'héparine-MS (donc peu d'effets secondaires).

### 4.3 Ciblage des zones inflammatoires

Une autre voie de recherche bien plus prometteuse consiste à utiliser des systèmes qui délivrent le PA spécifiquement et exclusivement aux régions inflammatoires après administration orale ainsi qu'une libération prolongée.

#### 4.3.1 Fixation au niveau du tissu lymphoïde associé à l'intestin

Au niveau des plaques de Peyer, les cellules M capturent diverses molécules, bactéries, virus, protozoaires et les transportent aux zones folliculaires pour être capturés par les macrophages.

Les antigènes de la lumière intestinale sont transportés à travers l'épithélium vers le tissu lymphoïde associé au tube digestif (GALT: « gut-associated lymphoid tissue). Selon leur calibre, les molécules traversent l'épithélium via les cellules M (cellules à replis membranaires) de l'épithélium associées aux follicules lymphoïdes ou via les micro-villosités entérocytaires (diamètre inférieur à 5 000 Da). Les peptides antigéniques se lient aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (MHC) présent dans les entérocytes génétiquement contrôlés. L'ensemble antigène et molécules MHC classe II est présenté aux lymphocytes T auxiliaires CD4+, lesquels induisent la différenciation des lymphocytes B. Les cellules M incorporent les macromolécules par endocytose selon un mode de transport non contrôlé par MHC et les véhiculent jusqu'aux macrophages sous-jacents ou aux cellules réticulaires dendritiques MHC classe II positives.

L'existence d'organes lymphoïdes avec des cellules M au niveau du côlon a été démontrée et les antigènes peuvent être capturés de la même façon qu'au niveau des plaques de Peyer de l'intestin grêle (Owen 1991).

- Particules capables d'atteindre le tissu lymphoïde associé à l'intestin :

De nombreux travaux ont montré que des particules de nature différentes se concentrent après administration orale, au niveau des plaques de Peyer. Ces études ont essentiellement porté sur des particules polymériques. Elles ont pu montrer qu'il existait un certain nombre de paramètres physicochimiques importants pour que cette capture soit optimale.

Ces paramètres sont constitués par la nature, la charge de surface ainsi que le diamètre des particules.

Dès 1978 Joel et al. ont mis en évidence la capture de particules de charbon ou de latex par les plaques de Peyer après administration orale chez la souris. Lefevre et al. ont montré que des particules de latex de 2 µm de diamètre, administrées per os à la souris pendant deux mois, s'accumulaient aussi dans les plaques de Peyer et pouvaient encore être visibles six semaines après la dernière administration. Des différences existent cependant dans la capacité des particules, de composition différente mais de diamètre identique, à se concentrer dans les plaques de Peyer. Lefevre et al. ont étudié la distribution de cinq types de particules (la chrysolite, le quartz, la carmine, le carbone et l'oxyde de fer) administrées pendant trois mois à la souris. Seules les particules de carbone et d'oxyde de fer ont été retrouvées en quantité importante dans les plaques de Peyer. La capture préférentielle de ces particules s'explique par leur plus grande hydrophobie comparativement aux autres particules testées qui sont plus hydrophiles.

Lors d'une étude plus récente, Eldridge et al ont effectué les mêmes observations. Ils ont utilisé des particules composées de différents polymères et possédant des diamètres variant de 1 à 10µm. Cette étude a permis de conclure que les microsphères préparées à partir de polymères les plus hydrophobes (polystyrène, polyméthylmétacrylate, polyhydroxybutyrate) ont été qualitativement et quantitativement mieux capturées par les plaques de Peyer. Les particules composées d'acide polylactique ainsi que des copolymères de l'acide lactique et glycolique (PLGA), qui sont moins hydrophobes, ont aussi été identifiées dans les plaques de Peyer,

tandis que les particules préparées à partir de polymères cellulosiques plutôt hydrophiles n'étaient pas retrouvées.

Enfin, le rôle de la charge électrique de surface des particules dans la capture par les plaques de Peyer a été montré par Jani et al. Au cours de cette étude, il a été observé que les particules non ionisées se concentraient davantage dans les plaques de Peyer que des particules chargées négativement.

Eldridge et al. ont démontré que le diamètre des particules jouait un rôle déterminant dans le ciblage des plaques de Peyer. Après administration de particules composées de PLGA de diamètre différent, ils ont pu remarquer que les particules qui étaient inférieures à 5µm, après un bref séjour dans les plaques de Peyer migraient vers les ganglions lymphatiques mésentériques et la rate, tandis que les particules de 5 à 10 µm demeuraient pendant un temps plus long dans les plaques de Peyer. Ces résultats ont été confirmés par Ebel, qui a démontré que le ciblage des plaques de Peyer dépend de la dose de particules ingérées, de la taille des particules, et de l'état nutritif de l'animal. Les plus grosses particules n'ont pas été retrouvées dans la rate, ou dans les ganglions mésentériques indiquant que ces particules ne sont pas capables de migrer au-delà des plaques de Peyer.

Enfin il a été aussi démontré que le ciblage des plaques de Peyer par des particules suit une cinétique qui varie en fonction de leur diamètre. Jani et al. ont administré par gavage à des rats, une dose unique de particules fluorescentes de polystyrène de différents diamètres (50 nm, 500 nm et 1 µm). A des intervalles donnés, après l'administration, un examen histologique des tissus a permis de mesurer semi-quantitativement la capture des particules par les plaques de Peyer. Il a été démontré que cette capture est relativement rapide et importante. En outre, il été observé que les particules les plus petites atteignaient les plaques de Peyer le plus rapidement. Une concentration maximale de particules de 500nm et de 1µm était retrouvées dans les plaques de Peyer 18 heures après leur administration orale alors que les particules d'un plus petit diamètre (50 nm), ne mettaient que 6 heures pour atteindre ces tissus.

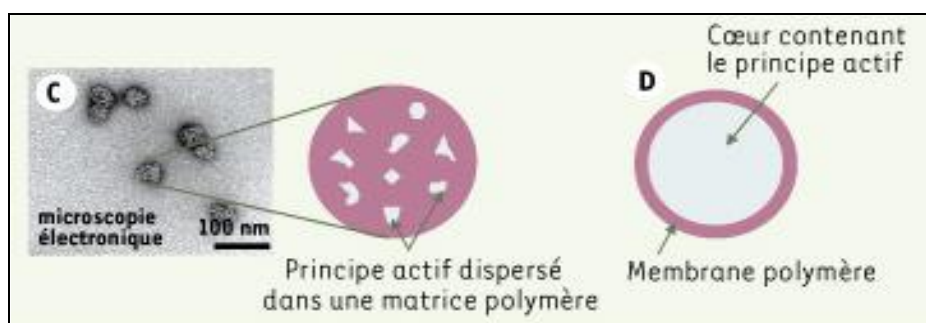
#### 4.3.2 Concentration spécifique des micro et nanoparticules dans les tissus inflammatoires

Il a été observé que les microsphères se déposaient de façon sélective dans les zones inflammatoires et seraient capturées par les macrophages (Tabata et al. (1988)).

Les nanoparticules (figure 27) sont des systèmes colloïdaux dont la taille est comprise entre 10 et 1000 nm, à base de polymères généralement biodégradables, ou de lipides capables de retenir une ou des molécules actives par séquestration et/ou adsorption.

Les nanoparticules peuvent être de type matriciel (le principe actif est dispersé ou dissous dans la matrice de polymère, ou de lipides) : on parle alors de nanosphères (NS).

Les nanoparticules peuvent aussi être de type réservoir, il s'agit alors de nanocapsules (NC).



- Les changements physiques spécifiques aux tissus inflammatoires expliquent la fixation passive des nanoparticules :



Dans la muqueuse des maladies inflammatoires intestinales, en particulier en cas d'inflammation active, il y a augmentation des entérocytes exprimant les molécules classe II. Cette modification active les lymphocytes T cytotoxiques et induit la modification immunologique en cascade, avec activation des cellules B et production d'immunoglobulines.

Les entérocytes perdent leurs micro-vilosités, montrent des zones d'invagination en contact avec les cellules M. Les lymphocytes localisés aux parois latérales des entérocytes montrent des protusions en contact étroit avec le sommet des membranes plasmiques. Le nombre de cellules M couvrant les lymphocytes et les macrophages est accru. Ces cellules contiennent de nombreuses vésicules apicales.

Bien que l'étiologie des maladies inflammatoires intestinales reste inconnue, l'accroissement de l'expression molécule classe II des entérocytes et le nombre total de cellules M indiquent un transport antigénique accru dans la paroi intestinale. (Cuvelier et al, 1991).

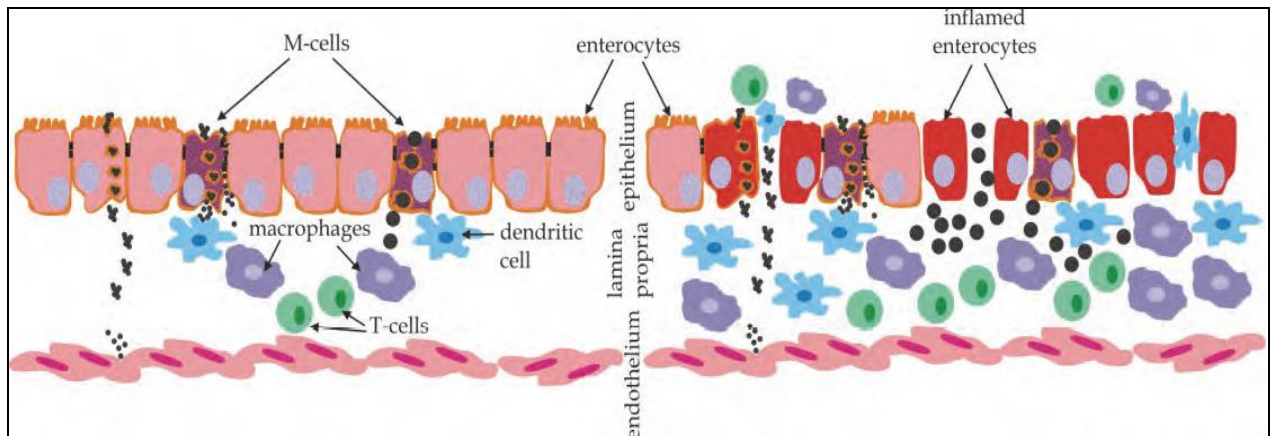


Figure 28: Transfert des particules à travers l'épithélium intestinal (à gauche, muqueuse non inflammatoire, à droite, muqueuse inflammatoire). (Goracinova et al., 2012)

La muqueuse intestinale des patients atteints de MICI présentent une perméabilité anormale (Brewer et al.2003).

La présence accrue de cellules immunitaires telles que macrophages, neutrophiles, cellules natural killer, mastocytes, cellules T régulatrices jouent un rôle dans la physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin.

Ainsi l'hypothèse d'une capture possible par ces cellules immunitaires ou au niveau des zones endommagées de la barrière intestinale (zones ulcérées) permettrait alors une accumulation des particules aux niveaux des zones désirés.

- Mécanisme de fixation

Plusieurs études ont montré la capture des microsphères et nanosphères par les macrophages et les cellules M.

Tabata et al. (1988) ont étudié la phagocytose des microsphères biodégradables par les macrophages de souris. L'observation au microscope a clairement indiqué que les microsphères ont été phagocytées et dégradées progressivement à l'intérieur des macrophages avec le temps d'incubation, conduisant à la libération d'un colorant fluorescent encapsulé dans des microsphères.

Le taux de dégradation des microsphères dans les cellules pourrait être contrôlé en changeant le poids moléculaire et la composition des monomères des copolymères comprenant des microsphères.

L'un des premiers travaux ayant permis le développement des nanoparticules dans les MICI, a été conduit par Nakase et al. (2000). Il a été démontré que des microparticules de dexaméthasone avaient donné de bons résultats sur des souris malade : La dexaméthasone a été incorporée à des microsphères de poly (acide lactique) et administrée à des souris ayant des colites expérimentales. Le niveau de dexaméthasone dans

sérum n'a pas été augmenté après l'administration par voie orale des microsphères de dexaméthasone alors qu'une réparation de la muqueuse des souris fut observée.

De plus, l'effet de ces nouveaux systèmes a été étudié par évaluation de la réponse immunitaire systémique et mucosale après administration orale de microsphères biodégradables (Tabata et al, 1996). La production d'anticorps sériques anti-OVA(IgG) et d'anticorps sécrétoires(IgA) spécifiques de l'OVA dans l'intestin des souris a été évaluée après l'administration orale de microsphères biodégradables d'acide poly lactique contenant un antigène modèle, l'ovalbumine OVA. L'étude est réalisée sur des microsphères de différents diamètres allant de 0,6 à 26,0  $\mu\text{m}$ . La quantité de microsphères capturées dans les plaques de Peyer augmentent avec l'augmentation du diamètre jusqu'à 11  $\mu\text{m}$  puis régresse et est enfin nulle pour les diamètres supérieurs à 21  $\mu\text{m}$ . De plus pour les microsphères dont le diamètre est inférieur à 5  $\mu\text{m}$  elles sont transportées vers la rate après leur capture par les plaques de Peyer, y libèrent l'antigène et stimule ainsi une réponse immunitaire systémique. Au contraire, les microsphères de diamètre supérieur à 5  $\mu\text{m}$  ne sont pas transportées vers la rate après leur capture par les plaques de Peyer. Elles restent à cet endroit et engendrent une réponse immunitaire sérique.

A en juger par ces résultats, l'absorption directe d'agents anti-inflammatoires par les macrophages, obtenus avec l'utilisation de microsphères, apparaît avoir un effet immunosuppresseur supérieure plus utile pour le traitement des patients atteints de MICI.

D'autres études ont donné des résultats encourageants. Lamprecht et al. ont développé et étudié des nanoparticules de poly (acide lactique et glycolique), renfermant un anti-inflammatoire, le rolipram.

Les résultats de cette étude ont montré les avantages de l'administration du PA sous la forme de nanoparticules par rapport au PA sous forme de solution. En effet, Les nanoparticules s'accumulent spécifiquement au niveau du site inflammatoire, le passage systémique du PA actif est moindre et par conséquent les effets secondaires sont moindres.

Dans les études précédentes, il a été démontré que le dépôt des particules le long de la muqueuse digestive dépendait de leur taille. Lamprecht et al 2001, ont observé le même phénomène au niveau des zones inflammatoires, mais l'influence de la taille dans ce dernier cas était bien plus prononcée.

La fixation des systèmes particuliers est plus importante au niveau des zones inflammatoires actives et au niveau des zones ulcérées qu'au niveau des zones saines et la diminution du diamètre des particules permet très clairement une augmentation de leur fixation au niveau des zones inflammatoires (Figure 29)

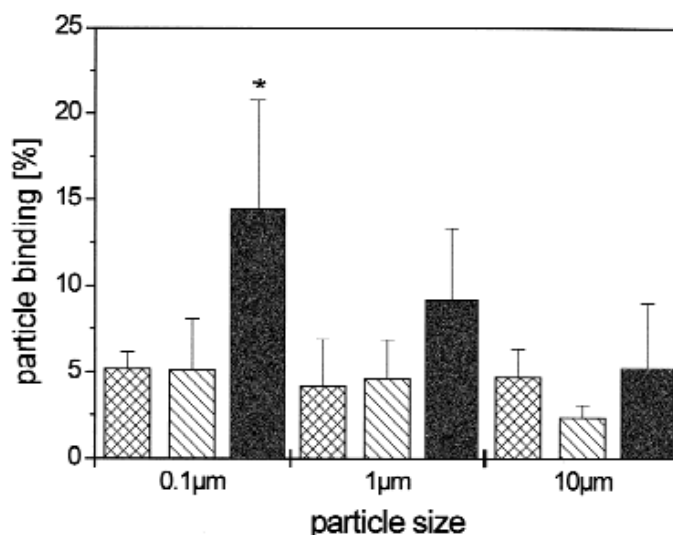


Figure 29: Nombre de particules liées dans les différentes régions de l'intestin (groupe atteint de colite) intestin grêle (croix), zones saines du côlon (diagonales), zones inflammatoires du côlon (en noir). (Lamprecht et al, 2001)

Ces observations s'expliqueraient par le fait que dans le cas des MICI, la forte présence de neutrophiles, cellules natural killer, mastocytes, cellules T au niveau des sites inflammatoires peut être observée. Donc une

augmentation de la capture des particules par ces cellules peut être attendue. Ce qui conduirait à leur accumulation dans les zones inflammatoires. De plus, les petites particules sont plus facilement capturées par les macrophages dans les zones inflammatoires. Les particules  $>4\mu\text{m}$  sont plus difficilement capturés par les macrophages mais paradoxalement elles se déposent de façon remarquable dans les tissus inflammatoires dans cette expérience. D'autre part, La forte augmentation de production de mucus conduit à la formation d'une couche épaisse de mucus dans les zones inflammatoires ce qui conduit à une augmentation du nombre de particules attachées et les plus petites peuvent s'y attacher plus facilement car elles ont une meilleure pénétration. (Il est préférable que ces particules adhèrent au mucus plutôt que d'être capturées par les macrophages en raison du risque accru que ces vecteurs soient dégradés après internalisation, conduisant à une diminution de l'activité de ces vecteurs.)

Une autre explication de l'augmentation de la fixation des particules aux zones inflammatoires est que les charges négatives des particules adhèrent aux zones inflammatoires car il a été reporté que les tissus ulcérés contenaient une grande concentration de protéines chargés positivement.

Les nanoparticules demeurent au niveau des zones inflammatoires et ulcérées pendant plusieurs jours (Lamprecht et al, 2001).

L'utilisation de ce type de vecteurs présentent donc deux avantages, d'une part une concentration de la molécule active au niveau du site d'action ce qui permet de réduire les effets secondaires et d'améliorer l'efficacité de la dose administrée, d'autre part il permet une libération prolongée du PA et donc un effet thérapeutique prolongée.

En raison de la présence prolongée au niveau du site d'action, il est donc préférable d'utiliser des polymères biodégradables pour la conception de ces vecteurs.

#### 4.3.3 Optimisation de l'efficacité thérapeutique

Pour ces systèmes pris par voie orale et afin d'optimiser l'efficacité thérapeutique il est important d'éviter la perte précoce durant le passage de nanoparticules le long du tube gastro-intestinale. L'absorption de particules par des plaques de Peyer et / ou de la dégradation enzymatique peut provoquer la libération de médicament dans les zones non désirées et donc d'engendrer des effets secondaires systémiques.

Afin de surmonter ce problème, les nanoparticules chargées de médicaments ont été piégés dans les microsphères sensibles au pH. L'efficacité de nanoparticules de tacrolimus incluses dans un polymère pH-dépendant (Eudragit® P-4135F) a été étudié. En comparaison avec la solution de tacrolimus et de nanoparticules de tacrolimus sous sa forme simple, ces systèmes pH-dépendants en plus d'une libération de médicaments sélectives dans le côlon, ils ont permis une réduction systémique du PA.

Meissner et al (2006) ont étudié l'effet thérapeutique de deux types de formulation de nanoparticule. : Tacrolimus enfermé dans des nanoparticules de poly (acide lactique co glycolique) et du tacrolimus enfermé dans des nanoparticules d'Eudragit® P-4135F. Les deux types de nanoparticules ont montré des avantages par rapport à la solution de tacrolimus (effet secondaires réduits, pas de néphrotoxicité pour les groupes ayant reçus les nanoparticules). Toutefois, l'efficacité des deux types de nanoparticules est comparable.

Moulary et al. (2008) ont développé un système qui combine à la fois une libération ciblée et une libération dépendante du microbiote du côlon (une prodrogue). Le 5-ASA a été lié de façon covalente à des nanoparticules de silice. In vivo, les nanoparticules de silice sélectivement dans les tissus inflammatoires. Leur potentiel thérapeutique a été démontré par réduction considérable de la dose thérapeutique de médicament nécessaire.

Un autre type de nanoparticule a été développé, il s'agit de nanoparticules auxquelles ont fixe un ligand. L'expression de molécules d'adhésion aux cellules endothéliales (ECAM, endothelial cell adhesion molécules) est amplifiée au niveau des sites inflammatoires. Ces molécules jouent un rôle dans le recrutement des

leucocytes (ex. VCAM-1, E-Selectin, P-selectin, ICAM-1). Cette observation a suscité un intérêt et peut être une voie de recherche pour le développement de nouveau vecteur. Ainsi, cette augmentation de l'expression des ECAM peut être utilisée pour délivrer spécifiquement le PA au niveau des tissus endommagés.

Les vecteurs à base de polymères biodégradables sont faciles à préparer, ont une longue  $\frac{1}{2}$  vie, et peut transporter plus de PA que les anticorps monoclonaux, et la vitesse de libération du PA peut être maîtrisée.

Sakhalkar et al. (2005) ont démontré que des particules à base de copolymères biodégradables d'acide polylactique et de polyéthylène glycol [PLA-PEG], auxquelles est fixé un ligand aux ECAM (anticorps anti ECAM) adhéraient à l'endothélium inflammatoire de façon plus spécifique et plus abondante que sur l'endothélium sain.

Ce type de particules a été développé sur le principe d'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales.

Ce principe peut être exploré dans le cas des MICI ; en effet, il a été démontré que dans les côlons atteints d'une pathologie inflammatoire, l'expression des VCAM est augmentée. Inflammation dans les MICI est caractérisé par une rapide et prolongée infiltration des leucocytes via une cascade d'adhésion bien décrite impliquant plusieurs ECAM(ex VCAM) et d'une libération de médiateurs comme les protéases, cytokines, métabolites de acide arachidonique et de radicaux libres ; ces médiateurs facilitent l'activation des leucocytes.

#### 4.3.4 Comparaison avec les autres systèmes

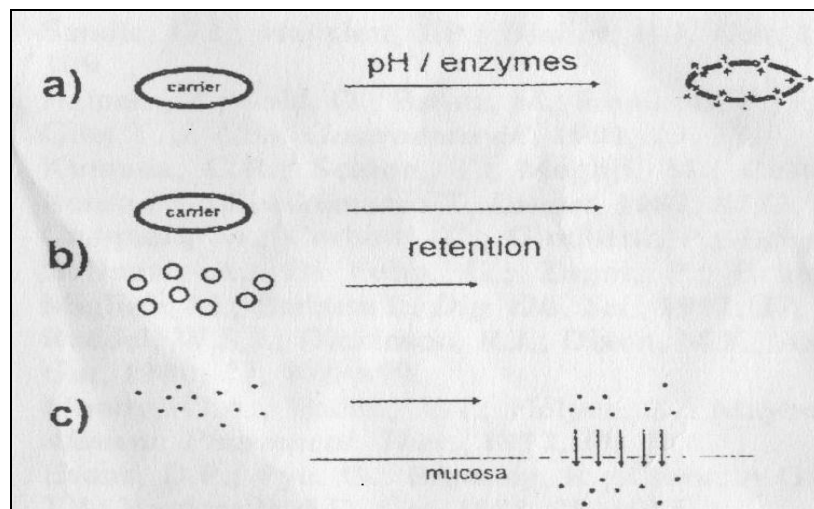


Figure 30: Schéma des différentes stratégies par voie orale (Lamprecht. 2003)

- a) Les systèmes macroscopiques basés sur les variations de pH, la dégradation enzymatique.
- b) Diminution de la taille des vecteurs, de l'ordre du micron (petits pellets, microsphères).
- c) Vecteurs de l'ordre de 10  $\mu\text{m}$  (diamètre) qui ciblent directement les zones inflammatoires.

## 5. CONCLUSIONS

---

La voie orale est la voie d'administration de choix des médicaments car elle est la voie naturelle et la plus confortable pour le patient, permettant de garantir au mieux le suivi des prescriptions.

Durant cette dernière décennie, des études ont été menées dans le but de développer la formulation idéale qui permettrait une libération spécifique des principes actifs dans le côlon. Différentes stratégies ont fait leurs preuves, or toutes ont des inconvénients car trop dépendantes des paramètres physiologiques.

Une alternative technologique consiste à piéger la molécule dans des vecteurs particuliers afin de modifier leur devenir *in vivo* et d'améliorer leurs performances. Des résultats précliniques prometteurs ont été obtenus grâce à cette technologie qui rend envisageable l'administration orale de ces PA. L'enjeu consiste maintenant à optimiser ces assemblages PA/transporteur afin d'améliorer les propriétés biopharmaceutiques de ces molécules tout en conservant des procédés de fabrication simples et industrialisables.

Au regard de nombreux articles de recherches scientifiques publiés, d'études de preuves de concepts chez l'animal et chez l'homme, la mise sur le marché de nouveaux médicaments par voie orale reposant sur une stratégie de vectorisation particulières devrait devenir une réalité. Mais ces technologies innovantes doivent démontrer une amélioration nette du service médical rendu pour des PA à fort potentiel, tout en conservant un niveau de complexité compatible avec l'industrialisation du procédé de fabrication et les exigences d'une procédure d'enregistrement auprès des autorités réglementaires.

D'autre part, diverses molécules, issues pour la plupart de la biotechnologie, sont aujourd'hui disponibles (anti-TNF) pour le traitement des MICI. La place de ces nouveaux traitements au sein des stratégies classiques reste encore imprécise en raison d'inconnues sur l'efficacité et la sécurité sur le long terme. Des schémas thérapeutiques combinant ces nouveaux traitements aux immunosuppresseurs classiques sont actuellement à l'étude, des résultats encourageants ayant été obtenus dans d'autres affections.

Malgré ces avancées récentes et significatives, la guérison des MICI est encore hors de portée des traitements médicamenteux. Leur but reste donc moins ambitieux : contrôler les phases symptomatiques et prévenir ensuite les rechutes, évitant ou retardant ainsi les échéances chirurgicales.

## 6. BIBLIOGRAPHIE

---

- .Ali.Ashgar L.F., Chandran S , *Multiparticulate formulation approach to colon specific drug delivery current perspectives*, *J. Pharm Pharm Sci*, 2006, 9 (3) :327-338
- Ankita Patel\*, Dhruvita Patel, Trupti Solanki, Dr. P. D. Bharadia, Mr. V. M. Pandya and Mr. D.A. Modi (2011), *Novel Approaches for Côlon Targeted Drug Delivery System*, *Journal of Pharmaceutics and Cosmetology*, 1(5) : 86-97
- *Actualités thérapeutiques dans les maladies inflammatoires digestives: Symposium international, Paris, Septembre 1987 / comité scientifique, L. Discos... [Et al]. – Londres : J libbey Eurotext, 1988.*
- Allouache S., *Application de la veille technologique pour le développement de vecteurs médicamenteux administrés par inhalation* , 2005, *CRRM et faculté de pharmacie, Marseille* 53p
- Amighi K., *Etat nutritionnelle et administration des formes pharmaceutiques à libération programmée*, *Dieta 1998, dossier aliments et médicaments* 14 : 19-21
- Ashford.M, Fell. J.T. *Targeting drugs to the colon: delivery systems for oral administration. J Drug Target*, 2(3), 1994; 241-257.
- Barbier J.PH., cellier C., Landi B., *maladie de l'appareil digestif, Abrégés Masson*, p173-185
- Barrow and Wilson, *Behavior of multiparticulate systems versus monolithic systems in the gastrointestinal tract : colon*, Chapter8 1994
- Basit A , Bloo Jr, *Perspectives on Colonic Drug Delivery*, *PharmaTech* 2004
- Benoît, Briançon, Fattal, Fessi, Legrand, Passirani, *Sphéroïdes et forms vectorisées*, livre p220-250
- Brahma N. Singh, *Modified-Release Solid Formulations for Colonic Delivery Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 2007, 1, 53-63
- Brahma N. Singh, *Modified Release solid formulations for colonic delivery. Recent patents on drug delivery and formulations.*
- Brahma P Gupta , Navneet Thakur , Surabhi Jain, Priyanka Patel , Deepak Patel , Nilesh Jain, Nishi P Jain.(2010) *A Comprhensive Review On: Colon Specific Drug Delivery System (CSDDS)*,*Journal of Pharmacy Research*, 3(7):1625-1629
- Calanchi, Massimo (IT),Zema, Marco (IT)Brunetti, Gabriele (IT),Giorgetti, Enzo (IT) ,1991,*Pharmaceutical composition for the targeted controlled release of an active principle within the intestine, and particularly within the colon. European Patent Application EP0453001*
- Chaussade S., *Mesure du temps de transit colique (TTC): Modalités pratiques, indications et interprétations*, *Actualités en gastroentérologiques*, 1998.
- Chourasia M.K, Jain S.K, *pharmaceutical approaches to colon targeted drug delivery system.*, *J Pharmaceut*, 2003,N°6 (1:33-66)
- Chourasia M.K, Jain S.K, *Design and development of multiparticulate system for targeted drug delivery to colon*, 2004, vol.11, N° 3, p.201-207
- Dey NS, Majumdar S., Rao M., *Multiparticulate drug delivery systems for controlled release. Tropical Journal of pharmaceutical research*.2008. 1067-1075
- Schreier H., *Drug and the pharmaceutical sciences : Drug targeting technology*, vol115, 2001

- *Drug targeting technology: physical, biochemical, biological methods / ed. By Hans Schreier. – New York / M. Dekker, 2001. – X-294 p: ill. ;24 cm. ISBN 0-8247-0580-7*
- *Flore microbienne intestinale, Physiologie et pathologie digestive, Jean Claude Rambaud, Jean Claude Bat*
- *Friend, Issues in oral administration of locally acting glucocorticosteroids for treatment of inflammatory bowel disease, Alimant Pharmacol Ther, 1998 ;12 :591-603*
- *Friend D. Chang G W,1984,A côlon-specific drug-delivery system based on drug glycosides and the glycosidases of colonic bacteria, J. Med. Chem., 1984, 27 (3), p261–26*
- *Goracinova M., Glavas-Dodov M., Simonoska-Crcarevska M. and Geskovski N., Drug Targeting in IBD Treatment –Existing and New Approaches, 2012, Inflammatory Bowel Disease - Advances in Pathogenesis and Management*
- *Healey JN. Gastrointestinal transit and release of mesalazine tablets in patients with inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol Suppl 1990; 172: 47-51.*
- *Hiroshi Nakase, Kazuichi Okazaki, Yasuhiko Tabata, Suguru Uose, Masaya Ohana, Kazushige Uchida, Development of an Oral Drug Delivery System Targeting Immune-Regulating Cells in Experimental Inflammatory Bowel Disease 2000: A New Therapeutic Strategy, the journal of pharmacology and experimental therapeutics 292:15–21,*
- *Hodsdon and Melia, multiparticulates formed by extrusion/spheronisation, chapter 2, 1994*
- *Hogan, Film coatings for controlled release multiparticulate dosage forms, chapter 4, 1994*
- *Hua Zhang, Ibrahim A. Alsarra and Steven H. Neau, An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule delivery to colon, Elsevier science, 2002*
- *Ibekwe V.C, Kendall A K., Basit A W, drug delivery to the colon. PharmaVentures Ltd 2004*
- *Kashappa Goud H.Desai, Preparation and characteristics of High-Amylose Corn Starch/pectin blend Microparticles: A technical Note. AAPS PharmSciTec. 2005*
- *Kothawade P. D, Gangurde H. H, Surawase R.K, Wagh M.A, Tamizharasi S., 2011, Conventional And Novel Approaches For Côlon Specific Drug Delivery: A Review, Journal Of Science & Technology (2), 6, .:*
- *Kopecek, J., Kim, S.W., Brondsted, H., Kopeckova, P US5415864 (1995)*
- *Kunihiro Minami, Fumitoshi Hirayama Kaneto Uekama, 1998, Colon-specific drug delivery based on a cyclodextrin prodrug: Release behavior of biphenylacetic acid from its cyclodextrin conjugates in rat intestinal tracts after oral administration Journal of Pharmaceutical sciences 87,6 :715-720*
- *Lamprecht A, Hiromitsu Yamamoto, Hirofumi Takeuchi, Yoshiaki Kawashima ,2005, Nanoparticles Enhance Therapeutic Efficiency by Selectively Increased Local Drug Dose in Experimental Colitis in Rats, JPET, vol. 315 no. 1 196-202*
- *Lamprecht A, Scaffar U, Lehr C-M. a. Size dependent targeting of micro and nano- particulate carriers to the inflamed colonic mucosa. Pharm Res 2001; 18: 788-93.*
- *Lamprecht A., Ubrich N., Yamamoto H., Schafer U., Takeuchi H., Maincent P. et al., Biodegradable nanoparticles for targeted drug delivery in treatment of inflammatory bowel disease. 299, 775-781*
- *Lamprecht A, Yamamoto Hiromitsu, Takeuchi Hirofumi, Kawashima Yoshiyaki. Design of pH-sensitive tablets for the colonic delivery of the immunosuppressive drug tacrolimus. Eur. J. pharm and biopharm, 58, 2004; 37-43.*
- *Lamprecht, multiparticulate systems in the treatment of inflammatory bowel disease, current Drug Targets- Inflammation & Allergy, 2003, vol2, N2*

- Lamprecht A, Scaffier U, Lehr CM. Size dependent targeting of micro and nano-particulate carriers to the inflamed colonic mucosa. *Pharm Res* 18: 788–793, 2001.
- Lamprecht, A., Yamamoto, H., Takeuchi, H., Kawashima, Y., A pH-sensitive microsphere system for the colonic delivery of tacrolimus containing nanoparticles, *J Control Rel*, 104:337-346, 2005.
- Lamprecht, A., Yamamoto, H., Takeuchi, H., Kawashima, Y., Microsphere design for the colonic delivery of 5-Fluorouracil, *J Control Rel*, 90: 313-322, 2003.
- Lecomte F, J.Siepmann, M.Walther, R.J.MacRae and R. Bodmeier, *Blends of enteric and GIT-insoluble polymers used for film coating: physicochemical characterization and drug release patterns*. Elsevier Science 2003.
- Le Hir A., *Pharmacie galénique, bonne pratique de fabrication des médicaments, 8ème édition Masson, Actualités pharmaceutiques vol 363, 1998, p34-34.*
- Lorenzo-Lamosa ML, Remuñán-López C, Vila-Jato JL, Alonso MJ, Design of microencapsulated chitosan microspheres for colonic drug delivery, 1998, *J Control Release*,52(1-2):109-18.
- McLeod A, Friend D, Tozer T, 1993 Synthesis and chemical stability of glucocorticoid-dextran esters: potential prodrugs for colon-specific delivery, *International Journal of Pharmaceutics Volume 92, Issues 1-3, Pages 105-114*
- Meissner, Y., Pellequer, Y. & Lamprecht, A. 2006 Nanoparticles in inflammatory bowel disease: particle targeting versus pH-sensitive delivery. *Int. J. Pharm.* 316,138–143. (doi:10.1016/j.ijpharm.2006.01.032)
- Ming-Cai Li, Shao-Heng He, IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease, *World J Gastroenterol* 2004;10(5):620-625
- *Moniteur en pharmacie* 2002, n°2446, 1:16
- Moulari, B., Pertuit, D., Pellequer, Y. & Lamprecht, A. 2008 The targeting of surface modified silica nanoparticles to inflamed tissue in experimental colitis. *Biomaterials* 29, 4554–4560.
- Nakase H.; Okazaki K., Tabata Y., Uose s., Ohana M., Uchida k. et al., Development of an oral drug delivery system targeting immune-regulating cells in experimental inflammatory boweldisease: a new therapeutic strategy, *The journal of pharmacology and experimental therapeutic* 2000, 292 : 15-21
- Navnit H. Shah and Hoffmann La-Roche, *Multiparticulate Dosage Form for oral controlled release: development Considerations ( powwerpoint internet)*,
- Nykänen P, Lempää S, Aaltonen M, Jürjenson H, Veski P, M Marvola, Citric acid as excipient in multiple-unit enteric-coated tablets for targeting drugs on the còlon, 2001, *Int J Pharma*, 229 : 155-162
- Falson-Rieg F., Faivre V., Pirot F. *Nouvelle Formes médicamenteuses – Paris : Ed. Tec& Doc; Cachan : Ed.médicales internationales, 2004.*
- Ozturk A.G, Ozturk S.S., Palsson B.O, Wheatley T.A., Dressman J.B, Mechanism of release from pellets coated with an ethylcellulose-based film, *Journal of Controlled Release*, 14 (1990) Elsevier Science Publishers B.V.: 203-213
- Pellequer, Meissner, Ubrich, Lamprecht, *Epithelial heparin delivery via micropspheres mitigates experimental colitis in mice. the journalof pharmacology and experimental therapeutics* 2007
- *Pharmaceutical technology: controlled drug release / Editor Michael H. Rubinstein, James I. Wells. 6 chichester : Horwood, 1987-1991*
- *Physiologie humaine, les fondements de la médecine, Gillian pocock, Christopher D Richards*
- Ponchel G., Duchene D., *Carriers or site specific delivery systems, In. The Role of the expipients in new galenical forms. – Saint-Priest : Gattefossé, 1994.116*








- *Progrès en hépato-gastroentérologie, maladie inflammatoire de l'intestin, 1998, M. Lemann, R Modigliani*
- *Revue du praticien 1995, n°297 p10-12*
- *Skalsky B., Markus Rudolph, Gerhard Renner, In-vivo evaluation of EUDRACOL™A novel pH- and time-controlled multiple unit colonic drug delivery system, 2003*
- *Sakhalkar H., Hanes J., Fu J., Benavides U., malgor M., Borrusso C.L. et al, Enhanced adhesion of ligand-conjugated biodegradable particles to colitic venules., The FASEB Journal, 2005.*
- *Seiller M, Marie-Claude Martini Formes pharmaceutiques pour application locale;/ préf. Du Professeur J.Cotte ; introd. du prof. A. Le Hir. – Paris : Tech & Doc-Lavoisier, 1996*
- *These Muschert S, Enrobages polymériques pour des formes orales solides : caractérisation et optimisation, pharmacie, Lille 2008*
- *Tiziano Alighieri, Stefano Berlini, Serozh Avanesian, Piergiorgio Deluigi, Multiparticulate Dosage forms from non-pareil coating, In Livre 1994*
- *Torres D, Rodriguez M., Cuna M., Microencapsulated lipid cores for site specific delivery of corticoid and peptid drugs to the colonic region, In STP pharrma sciences, vol13 N°1,2003 :49-56*
- *Tozaki H, Fujita T, Yamamoto A, MURANISHI s, SUGIYAMA T, Terabe A et al, (1997). Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: Improvement of insulin absorption from the rat colon. Journal of Pharmaceutical Sciences 86, 1016-1021.*
- *Tozaki H, Odoriba T, Okada N, Fujita T, Terabe A, Suzuki T, Okabe S, Muranishi S, Yamamoto A. "Chitosan capsules for colon-specific drug delivery: enhanced localization of 5-aminosalicylic acid in the large intestine accelerates healing of TNBS-induced colitis in rats", J Controlled Release., 82(1):2002; 51-61.*
- *Tozaki H., Nishioka J, Komoik J, Okada N, Fujita T (2001), Enhanced absorption of insulin and (Asu1,7)eel-calcitonin using novel azopolymer-coated pellets for colon-specific drug delivery Journal of Pharmaceutical Sciences 90,89-97*
- *Ulbrich and Lamprecht, Targeted drug-delivery approaches by nanoparticulate carriers in the therapy of inflammatory diseases. 2009*
- *Ulcerative colitis: focus on topical treatment / ed by Stephen B. Hanauer, Philippe Marteau. – Montrouge: John Libbey Eurotext, 2000. - 99 p*
- *Vandamme Th.F, A. Lenourry, C. Charrueau, J-C. Chaumeil (2001). The use of polysaccharides to target drugs to the côlon. Elsevier Sciences Ltd 2002. P219-231*
- *Vincent H.L. Lee and Suman K. Mukherjee, drug delivery – Oral côlon specific. Encyclopedia of pharmaceutical technology, second edition vol I 2002, p871-881*
- *Watts, P.J., Barrow, L., Steed, K.P., Wilson, C.G., Spiller, R.C., Melia, C.D., Davies, M.C., The transit rate of different-sized model dosage forms through the human colon and the effects of a lactulose-induced catharsis. Int J Pharmacol, 87: 215-221, 1992.*
- *Wawrezinieck A. , Pean Jm, Wüthrich P., Biodisponibilité et vecteurs particuliers par la voie orale, Medecine/ Science, 2008; 24:659- 664*
- *Wasnik S, Parma P, (2011) The design of colon-specific drug delivery system and different approaches to treat colon disease, SLT Institute of Pharmaceutical Sciences, 6 (2) : 167-177*
- *Wilsonand Washington, Behavior of multiparticulate systems versus monolithic systems in the gastrointestinal tract : intestinal transit, Chapter7 livre 1994*

- Yoshito Ikada and Tsutomu Chiba, *Development of an Oral Drug Delivery System Targeting Immune-Regulating Cells in Experimental Inflammatory Bowel Disease: A New Therapeutic Strategy* JPET January 1, 2000 vol. 292 no. 1 15-21
- Zhang H, Alsarra I.A., Neau S.H, *An in vitro evaluation of a chitosan-containing multiparticulate system for macromolecule*, In *J of Pharm*, 2002, 239 (1) : 197-205.
- Zou M j, Cheng G, Okamoto H, Hao X, Feng, Cui, Danjo, 2005 *Côlon-specific drug delivery systems based on cyclodextrin prodrugs: In vivo evaluation of 5-aminosalicylic acid from its cyclodextrin conjugates*, *World J gastroenterol*, 11 (47)
- Zambito Y, Baggiani A, Carelli V, Serafini MF, DiColo G. *Matrices for site-specific controlled delivery of 5-fluorouracil to descending colon*. *J Control Rel* 2005; 102 (3): 669-77.

## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 27 avril 2012

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Fatima MARIO</p> <p><u>Sujet</u> : SYSTEMES MULTIPARTICULAIRES PAR VOIE ORALE DANS LES MICI</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : M. Stéphane GIBAUD, Maître de Conférences      Directeur : M. Alf LAMPRECHT, Professeur</p> <p>Juges : Mme Houria HALLAGE, Pharmacien Hospitalier      Mme Kahina HASSANI, Pharmacien Assistant</p>	<p align="center">Vu,      Nancy, le 5.04.2012</p> <p>Le Président du Jury      Le Directeur de Thèse</p> <p align="center">   </p> <p>M. Stéphane GIBAUD      M. Alf LAMPRECHT</p>
<p align="center">Vu et approuvé,      Nancy, le 5.04.2012</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie      de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center">   <b>Francine PAULUS</b>   </p>	<p align="center">Vu,      Nancy, le 10.04.2012</p> <p align="center">L'Administrateur Provisoire de l'UDL,</p> <p align="center">   <b>Jean-Pierre FINANCE</b> </p> <p align="center">N° d'enregistrement : 3948.</p>

N° d'identification :

TITRE

Systemes multiparticulaires par voie orale  
Dans les MICI

Thèse soutenue le 27 avril 2012

Par Fatima Mario

RESUME :

Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, les lésions au niveau du côlon sont communes à la RCH et MC. Le traitement préconisé dans ces maladies consiste généralement en l'administration d'agents anti-inflammatoires.

Pour atteindre le côlon et pour être libérée et absorbée, la forme galénique doit être formulée en tenant compte des obstacles du TGI. Les différentes stratégies développées pour atteindre ce but, ce sont basées sur les caractéristiques spécifiques de cet organe, par exemple le PH, la micro flore bactérienne du côlon, et le temps du transit intestinal.

Néanmoins, ces paramètres peuvent varier d'un individu à un autre, mais aussi en cas de pathologie. Ainsi, la plupart des modèles proposés ne protègent pas de la libération prématurée du principe actif ou sa dégradation avant d'atteindre le côlon.

Dans le but d'obtenir une libération spécifique dans le côlon plus fiable, des systèmes multiparticulaires ont été développés. Il a été démontré que les formes multiparticulaires avaient une distribution plus uniforme dans le côlon, un temps de transit moins influencé par la prise alimentaire, présentent moins de variations inter et intra-individuelles et circulent plus lentement à travers le côlon.

Une autre voie de recherche, plus prometteuse, est le ciblage des zones inflammatoires par les micro et nanoparticules.

MOTS CLES : libération contrôlée, microparticules, nanoparticules

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Lamprecht Alf	Sciences séparatives, biologiques et pharmaceutiques	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> 3 Thème <input type="checkbox"/>

Thèmes      1 – Sciences fondamentales                      2 – Hygiène/Environnement  
                  3 – Médicament    4 – Alimentation – Nutrition  
                  5 - Biologie    6 – Pratique professionnelle