



**Université  
de Limoges**

**FACULTÉ  
DE PHARMACIE**

# **UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**ANNEE 2012-2013**

**THESE N°**

**FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE:  
APPLICATION AU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE DANS LES  
PAYS EN DEVELOPPEMENT**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

présentée et soutenue publiquement le 07 Mars 2013

par

**JOST Jeremy**

Né le 31 janvier 1986 à Limoges (87)

Thèse dirigée par le Dr Voa RATSIMBAZAFY

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

**Pr BROSSARD Claude**, Professeur des Universités.....**Président**

**Dr RATSIMBAZAFY Voa**, Pharmacien des Hôpitaux.....**JUGE**

**Pr BUXERAUD Jacques**, Professeur des Universités.....**JUGE**

**Pr PREUX Pierre-Marie**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier.....**JUGE**





**Université  
de Limoges**

**FACULTÉ  
DE PHARMACIE**

# **UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE PHARMACIE**

---

**ANNEE 2012-2013**

**THESE N°**

**FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE:  
APPLICATION AU TRAITEMENT ANTIEPILEPTIQUE DANS LES  
PAYS EN DEVELOPPEMENT**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

---

présentée et soutenue publiquement le 07 Mars 2013

par

**JOST Jeremy**

Né le 31 janvier 1986 à Limoges (87)

Thèse dirigée par le Dr Voa RATSIMBAZAFY

**EXAMINATEURS DE LA THESE**

**Pr BROSSARD Claude**, Professeur des Universités.....**Président**

**Dr RATSIMBAZAFY Voa**, Pharmacien des Hôpitaux.....**JUGE**

**Pr BUXERAUD Jacques**, Professeur des Universités.....**JUGE**

**Pr PREUX Pierre-Marie**, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier.....**JUGE**

« Nous aurons le destin que nous aurons mérité »

**Albert Einstein**



# 1 Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté de Pharmacie de Limoges

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Luc **DUROUX**

1<sup>er</sup> VICE-DOYEN : Madame Catherine **FAGNERE**, Maître de Conférences

2<sup>ème</sup> VICE-DOYEN : Monsieur Serge **BATTU**, Maître de Conférences

## PROFESSEURS :

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>BENEYTOU</b> Jean-Louis | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>BOTINEAU</b> Michel     | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE                    |
| <b>BROSSARD</b> Claude     | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>BUXERAUD</b> Jacques    | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>CARDOT</b> Philippe     | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>CHULIA</b> Albert       | PHARMACOGNOSIE                                |
| <b>CHULIA</b> Dominique    | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>DELAGE</b> Christiane   | CHIMIE GENERALE ET MINERALE                   |
| <b>DESMOULIERE</b> Alexis  | PHYSIOLOGIE                                   |
| <b>DREYFUSS</b> Gilles     | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>DUROUX</b> Jean-Luc     | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>MAMBU</b> Len           | PHARMACOGNOSIE                                |
| <b>LOUDART</b> Nicole      | PHARMACOLOGIE                                 |
| <b>ROUSSEAU</b> Annick     | BIOSTATISTIQUE                                |
| <b>VIANA</b> Marylène      | PHARMACOTECHNIE                               |

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :**

|                         |                                  |
|-------------------------|----------------------------------|
| <b>LACHATRE</b> Gérard  | TOXICOLOGIE                      |
| <b>MOESCH</b> Christian | HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT |
| <b>ROGEZ</b> Sylvie     | BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE       |

**MAITRES DE CONFERENCES :**

|                              |   |
|------------------------------|---|
| <b>BASLY</b> Jean-Philippe   | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>BATTU</b> Serge           | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>BEAUBRUN-GIRY</b> Karin   | PHARMACOTECHNIE                               |
| <b>BILLET</b> Fabrice        | PHYSIOLOGIE                                   |
| <b>CALLISTE</b> Claude       | BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE |
| <b>CLEDAT</b> Dominique      | CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE             |
| <b>COMBY</b> Francis         | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>COURTIOUX</b> Bertrand    | PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE                  |
| <b>DELEBASSEE</b> Sylvie     | MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE       |
| <b>DEMIOT</b> Claire-Elise   | PHARMACOLOGIE                                 |
| <b>FAGNERE</b> Catherine     | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>FROISSARD</b> Didier      | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE                      |
| <b>JAMBUT</b> Anne-Catherine | CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE             |
| <b>LABROUSSE</b> Pascal      | BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE                      |
| <b>LEGER</b> David           | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>LIAGRE</b> Bertrand       | BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE             |
| <b>LOTFI</b> Hayat           | TOXICOLOGIE                                   |

**MARION-THORE** Sandrine CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE  
**MARRE-FOURNIER** Françoise BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE  
**MILLOT** Marion PHARMACOGNOSIE  
**MOREAU** Jeanne MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE  
**POUGET** Christelle CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE  
**SIMON** Alain CHIMIE GENERALE ET MINERALE  
**TROUILLAS** Patrick BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE  
**VIGNOLES** Philippe BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE

**PROFESSEUR :**

**ROUMIEUX** Gwenhaël ANGLAIS

**ASSISTANT HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DES DISCIPLINES  
PHARMACEUTIQUES :**

**IMBERT** Laurent CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE

## **2 Remerciements**

**A Monsieur le Professeur Claude Brossard,**

**Monsieur et cher Maître,**

Avec votre expertise des formes pharmaceutiques à libération prolongée, votre présence dans ce jury était incontournable. Je vous suis infiniment reconnaissant d'en avoir accepté la présidence.

Soyez assuré de mon plus profond respect.

**A Monsieur le Professeur Jacques Buxeraud,**

**Monsieur et cher Maître,**

Vous m'avez guidé tout au long de mon cursus universitaire à la découverte du monde complexe des médicaments et de leurs nombreuses interactions.

Votre immense savoir et votre rigueur sont un modèle à suivre. Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail, j'en suis très honoré.

**A Monsieur le Professeur Pierre-Marie Preux,**

**Monsieur et cher Maître,**

Votre connaissance en épidémiologie et votre savoir en tant que neurologue reconnu dans l'épileptologie font de vous un exemple pour nous tous. Je suis très honoré et admiratif d'évoluer à vos côtés.

Vous m'avez permis d'acquérir une vision extrêmement enrichissante de la recherche : très personnelle, avec beaucoup de passion et de rigueur. Votre présence dans mon jury ainsi que la confiance dont vous avez fait preuve à mon égard sont une chance pour moi et je vous en suis infiniment reconnaissant.

Soyez conscient de mon profond respect à votre égard et j'espère qu'à l'avenir nos collaborations seront nombreuses.

**A Madame le Docteur Voa Ratsimbazafy,**

**Madame et chère Maître,**

Vos talents et vos connaissances dans de nombreux domaines font de vous une personne très respectable, source d'inspiration pour bon nombre d'entre nous. Vous me faites l'honneur de diriger cette thèse et je vous en

remercie énormément. Votre grande confiance et votre disponibilité à mon égard sont très encourageantes.

Je serai enthousiaste de poursuivre à vos côtés, d'une part, nos recherches sur l'épilepsie en zone tropicale mais également, d'autre part, de faire évoluer la pharmacie à usage intérieur de l'hôpital Dupuytren et pérenniser la pharmacie clinique à Limoges.

**A ma future femme, Elsa,**

Pour toute tes attentions, ta patience, ta générosité et ton amour infaillible.

**A ma mère, Nicole,**

Pour être à mes côtés quoiqu'il arrive, et m'avoir permis d'en arriver là aujourd'hui.

**A ma sœur, Mélanie, mon beau frère, Guillaume, mes nièces Valentine, Manon et mon neveu, Arthur,**

Pour tous les moments de joie et de bonheur partagés avec vous qui font s'effacer les plus durs.

**A mes beaux parents, Serge et Anne Marie,**

Pour votre soutien et votre aide de tous les instants.

**A mon beau frère, François-Xavier, ma belle sœur, Emmanuelle, ainsi que le tout jeune Baptiste,**

Votre générosité et votre joie de vivre sont précieuses.

**A mes amis de toujours, Christophe, Florian, Mathieu, Yannick, Sophie, Pauline,**

Merci pour tous ces moments inoubliables et votre présence immuable qui sont une aide riche à mes yeux.

**A mes amis des bancs de la faculté, Nicolas, Mathilde, Amandine, Armand, Gautier, Thomas, Célia, David et j'en oublie plein d'autres...**

Même si la distance ne me permet pas de vous voir autant que je le souhaiterai, nos nombreux souvenirs et votre présence me permettent d'aller de l'avant.

**Je dédie ce travail à mon père**

### 3 Tables des matières

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| <b>1</b>   | <b>Liste des enseignants-chercheurs de la Faculté de Pharmacie de Limoges .....</b>        | <b>6</b>  |
| <b>2</b>   | <b>Remerciements .....</b>   | <b>9</b>  |
| <b>3</b>   | <b>Tables des matières.....</b>  | <b>14</b> |
| <b>4</b>   | <b>Liste des tableaux.....</b>   | <b>16</b> |
| <b>5</b>   | <b>Liste des figures .....</b>   | <b>17</b> |
| <b>6</b>   | <b>Liste des abréviations.....</b>   | <b>19</b> |
| <b>7</b>   | <b>Introduction .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>8</b>   | <b>L'épilepsie dans les Pays en Développement .....</b>                                    | <b>24</b> |
| <b>8.1</b> | <b>Généralités sur l'épilepsie .....</b>   | <b>24</b> |
| 8.1.1      | Définition .....   | 24        |
| 8.1.2      | Etiologies.....  | 25        |
| 8.1.3      | Physiopathologie, facteurs facilitant les crises et diagnostic .....                       | 26        |
| 8.1.3.1    | Physiopathologie .....   | 26        |
| 8.1.3.2    | Facteurs facilitant les crises.....  | 29        |
| 8.1.3.2.1  | Facteurs extrinsèques.....   | 29        |
| 8.1.3.2.2  | Facteurs intrinsèques .....  | 29        |
| 8.1.3.3    | Diagnostic .....   | 30        |
| 8.1.4      | Classification .....   | 33        |
| 8.1.4.1    | Crises d'épilepsie généralisées (30%) .....  | 33        |
| 8.1.4.2    | Crises d'épilepsie partielles ou focales (70%).....  | 35        |
| 8.1.5      | Etat de mal épileptique : <i>Status epilepticus</i> .....                                  | 37        |
| 8.1.6      | Epilepsie pharmacorésistante .....   | 38        |
| <b>8.2</b> | <b>Epidémiologie .....</b>   | <b>39</b> |
| <b>8.3</b> | <b>Thérapeutiques existantes .....</b>   | <b>40</b> |
| 8.3.1      | Généralités .....  | 40        |
| 8.3.2      | Pays en développement.....   | 43        |
| 8.3.3      | Pays industrialisés .....  | 45        |
| <b>8.4</b> | <b>Stratégie de prise en charge.....</b>   | <b>48</b> |
| 8.4.1      | Pays industrialisés .....  | 48        |
| 8.4.2      | Particularités de la prise en charge des femmes enceintes .....                            | 51        |
| 8.4.3      | Algorithmes décisionnels.....  | 54        |
| 8.4.3.1    | Epilepsie généralisée idiopathique.....  | 54        |
| 8.4.3.2    | Epilepsie focale idiopathique .....  | 54        |
| 8.4.4      | Pays en développement.....   | 55        |
| <b>8.5</b> | <b>Problématiques de prise en charge thérapeutique dans les pays en développement.....</b> | <b>56</b> |
| 8.5.1      | Des barrières multiples .....  | 56        |
| 8.5.2      | Problématiques de perception et de compréhension .....                                     | 59        |
| <b>9</b>   | <b>Revue de la littérature : formulation LP .....</b>                                      | <b>62</b> |
| <b>9.1</b> | <b>Méthodes .....</b>  | <b>62</b> |
| 9.1.1      | Question de recherche, objectifs et critères de jugement.....                              | 62        |
| 9.1.2      | Bases de données et méthodes de recherche.....   | 63        |
| <b>9.2</b> | <b>Résultats .....</b>   | <b>64</b> |
| 9.2.1      | Généralités sur les formulations à libération prolongée.....                               | 64        |

|             |   |            |
|-------------|---|------------|
| 9.2.2       | Esters .....  | 67         |
| 9.2.3       | Patches (Wehrlé and Bancel, 2007).....  | 69         |
| 9.2.3.1     | Patches Matriciels.....   | 71         |
| 9.2.3.2     | Patches Réservoirs.....   | 71         |
| 9.2.3.3     | Dispositifs transdermiques actifs (Wehrlé and Bancel, 2007).....  | 72         |
| 9.2.3.3.1   | Iontophorèse.....   | 72         |
| 9.2.3.3.2   | Electroporation.....  | 74         |
| 9.2.3.3.3   | Sonophorèse .....   | 74         |
| 9.2.4       | Liposomes (Wehrlé and Bancel, 2007).....  | 75         |
| 9.2.5       | Systèmes polymériques.....  | 78         |
| 9.2.5.1     | Généralités.....  | 78         |
| 9.2.5.2     | Systèmes préformés (Bochot et al., 2011; Grabnar and Kristl, 2011).....                                 | 85         |
| 9.2.5.2.1   | Microparticules.....  | 86         |
| 9.2.5.2.1.1 | Microcapsules .....   | 89         |
| 9.2.5.2.1.2 | Microsphères.....   | 89         |
| 9.2.5.2.2   | Systèmes monolithiques : implants .....   | 90         |
| 9.2.5.2.2.1 | Systèmes non biodégradables .....   | 90         |
| 9.2.5.2.2.2 | Systèmes biodégradables .....   | 93         |
| 9.2.5.3     | Système à solidification <i>in situ</i> (Madan et al., 2009; Packhaeuser et al., 2004).....             | 95         |
| 9.2.5.3.1   | Implants biodégradables <i>in situ</i> .....  | 96         |
| 9.2.5.3.2   | Microparticules <i>in situ</i> .....  | 101        |
| <b>10</b>   | <b>Application de la forme LP aux médicaments antiépileptiques dans les pays en développement .....</b> | <b>104</b> |
| <b>10.1</b> | <b>Intérêt d'une forme LP dans les pays en développement.....</b>                                       | <b>104</b> |
| <b>10.2</b> | <b>Critères physico-chimiques .....</b>   | <b>105</b> |
| <b>10.3</b> | <b>Critères cliniques et pharmacologiques.....</b>  | <b>106</b> |
| <b>10.4</b> | <b>Critères propres aux pays en développement.....</b>  | <b>108</b> |
| 10.4.1      | Critères socioculturels .....   | 108        |
| 10.4.2      | Critères économiques.....   | 109        |
| <b>10.5</b> | <b>Molécules, voies d'administration et matrices idéales .....</b>                                      | <b>110</b> |
| 10.5.1      | Molécules .....   | 110        |
| 10.5.2      | Voies d'administration.....   | 114        |
| 10.5.2.1    | Voie orale.....   | 115        |
| 10.5.2.2    | Voie parentérale.....   | 115        |
| 10.5.3      | Matrices .....  | 116        |
| <b>11</b>   | <b>Conclusion et Perspectives.....</b>  | <b>118</b> |
| <b>12</b>   | <b>Références .....</b>   | <b>123</b> |

## 4 Liste des tableaux

|  |     |
|--|-----|
| Tableau 1 : Outils accessibles pour le diagnostic et le monitoring de l'épilepsie par régions investiguées par l'OMS en 2005 (Dua et al., 2006)..... | 32  |
| Tableau 2 : Dates de commercialisation des antiépileptiques en France .....  | 43  |
| Tableau 3 : Antiépileptiques commercialisés en France en 2013 .....  | 46  |
| Tableau 4 : Principales indications AMM des antiépileptiques .....   | 49  |
| Tableau 5 : Accessibilité de la chirurgie de l'épilepsie en 2005 (Dua et al., 2006) .....  | 55  |
| Tableau 6 : Spécialités existantes utilisant les systèmes polymériques .....   | 83  |
| Tableau 7 : Principaux effets indésirables des antiépileptiques majeurs.....   | 114 |
| Tableau 8 : Comparaison forme LP <i>per-os</i> ou IM/SC.....   | 116 |
| Tableau 9 : Synthèse relative aux différentes matrices LP .....  | 117 |

## 5 Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| Figure 1 : Glutamate .....   | 27 |
| Figure 2 : Acide gamma-amino butyrique .....   | 28 |
| Figure 3 : Classification des crises ILAE, 2010 (Berg et al., 2010). .....   | 37 |
| Figure 4 : Phénobarbital .....   | 42 |
| Figure 5 : Carbamazépine .....   | 42 |
| Figure 6 : Valproate de sodium.....  | 42 |
| Figure 7 : Phénytoïne .....  | 42 |
| Figure 8 : Répartition géographique de la commercialisation de Vimpat® (orange :<br>lancée en 2011 ; violet : lancée avant 2011) ..... | 45 |
| Figure 9 : Taux de fécondité en 2012 (source : Population Bureau Reference 2012, World<br>Population Data Sheet).....                  | 53 |
| Figure 10 : Répartition des DALYs perdues liées à l'épilepsie, 2002 (Leonardi and Ustun,<br>2002) .....                                | 56 |
| Figure 11 : Dépenses de santé par habitant en 2010 (Newton and Garcia, 2012) .....   | 58 |
| Figure 12 : Profil pharmacocinétique en fonction des formes galéniques .....   | 64 |
| Figure 13 : Index thérapeutique.....   | 66 |
| Figure 14 : Flupentixol .....  | 67 |
| Figure 15 : Acide décanoïque .....   | 67 |
| Figure 16 : Décanoate de flupentixol .....   | 67 |
| Figure 17 : Schéma des systèmes transdermiques (Padula et al., 2007) .....   | 70 |
| Figure 18 : Système ionophorétique de fentanyl (Minkowitz, 2007) .....   | 72 |
| Figure 19 : Système ionophorétique transdermique de fentanyl (Miaskowski, 2005) ....   | 73 |
| Figure 20 : Schéma d'un liposome unilamellaire.....  | 75 |
| Figure 21 : Schéma des différents types de liposomes (Rongen et al., 1997) .....   | 76 |

|  |     |
|--|-----|
| Figure 22 : Motif moléculaire d'un système polymérique .....   | 78  |
| Figure 23 : Homopolymère linéaire (a) et co-polymère linéaire (b,c,d) (orange :<br>monomère A, jaune : monomère B) .....   | 79  |
| Figure 24 : Homopolymère ramifié (a) et co-polymère ramifié (b) .....  | 79  |
| Figure 25 : Polymère réticulé .....  | 80  |
| Figure 26 : Motif du polymère lactique .....   | 81  |
| Figure 27 : Motif du polymère glycolique .....   | 81  |
| Figure 28 : Voies de synthèse des polymères PLA, PGA et co-polymères PLGA .....  | 81  |
| Figure 29 : Schéma de dégradation des polymères d'acides lactique et glycolique .....  | 82  |
| Figure 30 : Phénomène d'érosion de surface et dans la masse (Arifin et al., 2006) .....  | 85  |
| Figure 31 : Schématisation des microcapsules et microsphères .....   | 86  |
| Figure 32 : Microcapsules et microsphères au microscope électronique (Yu et al., 2012)<br>.....  | 87  |
| Figure 33 : Cinétiques de libération des microparticules (Richard, 2003) .....   | 88  |
| Figure 34 : Nexplanon ® .....  | 90  |
| Figure 35 : Schéma d'administration d'un implant non biodégradable .....   | 91  |
| Figure 36 : Libération contrôlée journalière et cumulative de phénytoïne d'un système<br>polymérique implanté chez le rat (Tamargo et al., 2002) .....                                     | 93  |
| Figure 37 : Implants de Gliadel ® chargés en carmustine (Lesniak and Brem, 2004) .....   | 94  |
| Figure 38 : Cinétique de libération de leuproréline à partir d'un système à formation <i>in<br/>situ</i> précipitation-extraction dépendante (Patel, 2010) .....                           | 99  |
| Figure 39 : Système de libération Atrigel ® (Sartor, 2006) .....   | 101 |
| Figure 40 : Concentration plasmatique d'halopéridol après administration IM d'un<br>implant <i>in situ</i> (rouge) et de microparticules <i>in situ</i> (bleu) (Ahmed et al., 2012). ..... | 102 |
| Figure 41 : Concentrations plasmatiques après libération immédiate (gauche) et<br>libération prolongée (droite) .....  | 104 |

## 6 Liste des abréviations

|      |  |
|------|--|
| AMM  | Autorisation de Mise sur le Marché         |
| AMPA | Amino-Méthyl-Propionique Acide             |
| ATP  | Adénosine TriPhosphate                     |
| AVC  | Accident Vasculaire Cérébral               |
| CRAT | Centre de Référence des Agents Tératogènes |
| DALY | Disability Adjusted Lifes Years            |
| DCI  | Dénomination Commune Internationale        |
| EEG  | Electro-EncéphaloGramme                    |
| GABA | Gamma Amino Butyrique Acide                |
| GLUT | GLUcose Transporter                        |
| ILAE | International League Against Epilepsy      |
| IM   | IntraMusculaire                            |
| IRM  | Imagerie par Résonance Magnétique          |
| IV   | IntraVeineux                               |
| LP   | Libération Prolongée                       |
| LUV  | Large Unilamellar Vesicle                  |
| MeSH | Medical Subject-Headings                   |
| MLV  | MultiLamellar Vesicle                      |
| MVV  | MultiVesicular Vesicle                     |
| NMDA | N-Méthyl-D-Aspartate                       |
| OLV  | OligoLamellar Vesicle                      |
| OMS  | Organisation Mondiale de la Santé          |
| PGA  | Poly(glycolique) acide                     |
| PLA  | Poly(lactique) acide                       |
| PLGA | Poly(lactoglycolique) acide                |
| SC   | Sous-Cutané                                |
| SUV  | Small Unilamellar Vesicle                  |
| US   | United-States                              |

## 7 Introduction

La prise en charge thérapeutique d'une pathologie donnée est conditionnée par plusieurs éléments ; dans le cas d'un traitement médicamenteux certains sont prépondérants :

- le choix de la bonne molécule et de la voie d'administration qui est fonction de la pathologie, des caractéristiques physiologiques et des constantes clinico-biologiques du patient (insuffisant rénal ou hépatique, homme ou femme, enfant ou adulte, etc.).
- la posologie efficace qui est déterminée par la dose et la fréquence des prises quotidiennes ; ces deux critères étant eux-mêmes conditionnés par la forme galénique et les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament.
- la durée du traitement.

Pour certaines maladies l'effet thérapeutique attendu est basé sur une forte concentration à un instant donné alors que pour d'autres il s'appuie sur des concentrations plasmatiques stables et durables.

Prenons l'exemple des antibiotiques qualifiés de concentration dépendant, comme cela est le cas pour les aminosides : les bactéries sensibles sont lysées par de fortes concentrations plasmatiques en molécules actives. L'augmentation de leur activité bactéricide est liée à l'augmentation de leur concentration. A l'inverse, d'autres molécules sont qualifiées de temps dépendant, comme pour les pénicillines : leur

activité antibiotique est corrélée à la durée pendant laquelle leurs concentrations dépassent la concentration minimale inhibitrice.

Ces notions sont applicables aux médicaments agissant sur des microorganismes mais pas toujours aux autres classes thérapeutiques.

Dans le cas des maladies neurologiques chroniques, les principes thérapeutiques se rapprochent généralement plus de ceux des antibiotiques temps dépendant. En effet, ces molécules ont souvent des marges thérapeutiques étroites et des profils de tolérance complexes.

Dans la majorité des cas, il est essentiel d'obtenir un taux plasmatique le plus stable possible dans le temps, compris dans un intervalle thérapeutique avec une borne inférieure correspondant à la concentration minimale efficace et une borne supérieure, à la concentration minimale toxique.

Dans l'épilepsie, la prise en charge repose en grande partie sur l'utilisation de médicaments appartenant à une seule et unique classe thérapeutique : celle des antiépileptiques.

Parmi ces derniers, un large choix existe qui permet d'adapter au mieux le traitement en fonction du type d'épilepsie, ainsi que de l'efficacité et de la tolérance, entre autres. Un traitement optimal de cette pathologie nécessite des taux plasmatiques constants sur le nyctémère alors que la marge thérapeutique des médicaments utilisables est souvent étroite. Bon nombre d'antiépileptiques nécessitent des dosages plasmatiques pour permettre une adaptation précise de la posologie et obtenir ainsi le rapport bénéfice/risque le plus favorable.

Dans les pays industrialisés, l'offre de soin est importante et de qualité. Ainsi, dans le cas de l'épilepsie un nombre conséquent de molécules, permettant de traiter un spectre large de maladies épileptiques, est accessible. En outre, ces pays disposent des finances nécessaires pour le suivi thérapeutique des antiépileptiques notamment par l'intermédiaire de dosages plasmatiques coûteux.

Les réalités apparaissent sensiblement différentes pour les pays en développement. En effet, les antiépileptiques, surtout les molécules récentes, sont des molécules onéreuses et le coût de traitement journalier dépasse dans beaucoup de situations, les possibilités financières des patients de ces pays à revenus limités. Seulement quelques molécules, les plus anciennes, y sont accessibles. A un panel de médicaments déjà réduit, s'ajoutent de nombreuses problématiques propres aux pays en développement. On citera le manque d'accessibilité des points de vente et, quand ils sont accessibles, leur approvisionnement en antiépileptiques est irrégulier et en très faible quantité.

La contrefaçon est également un frein considérable à une bonne prise en charge de cette pathologie. Ainsi, il est très difficile pour un patient souffrant d'épilepsie d'avoir quotidiennement un antiépileptique pleinement efficace disponible. Or, l'expérience montre qu'une épilepsie mal traitée est l'une des principales causes de décès, notamment ceux dus à l'état de mal épileptique.

L'hypothèse principale de ce travail repose sur une idée selon laquelle l'une des voies d'optimisation thérapeutique dans l'épilepsie serait une adaptation des formes galéniques. Plus précisément, l'élaboration d'une forme galénique à libération « très »

prolongée d'un antiépileptique qui permettrait de résoudre en partie les problèmes d'accessibilité et d'observance prépondérants dans ces pays.

Le travail s'articule selon trois axes. Le premier dresse un état des lieux de la prise en charge de l'épilepsie à l'heure actuelle, en faisant le parallèle entre les pays industrialisés et les pays en développement. Le second axe correspond à une revue de la littérature des formes galéniques à libération « très » prolongée déjà existantes sur le marché ou en phase expérimentale. Le dernier axe recoupe les deux premiers pour apporter des éléments de réponse sur la faisabilité d'une telle forme dans la prise en charge de l'épilepsie et son applicabilité dans les pays en développement. Une conclusion et des perspectives achèvent l'étude.

## **8 L'épilepsie dans les Pays en Développement**

### **8.1 Généralités sur l'épilepsie**

#### **8.1.1 Définition**

L'étymologie grecque du mot épilepsie vient du verbe « *epilambanein* » qui signifie attaque par surprise. Au Moyen Age la maladie était assimilée à une possession démoniaque. Actuellement elle est reconnue comme étant une maladie neurologique et représente la plus fréquente de ces affections.

L'épilepsie est une maladie chronique non transmissible caractérisée par une activité électrique anarchique au niveau du système nerveux central.

Deux notions importantes sont à distinguer, la crise d'épilepsie et l'épilepsie proprement dite.

#### **Crise d'épilepsie**

Elle regroupe toutes les manifestations cliniques provoquées par une activité paroxystique anormale hyper-synchrone transitoire d'un groupe de neurones.

#### **Epilepsie**

Elle est définie par une répétition d'au moins deux crises épileptiques espacées de plus de 24h sans qu'aucune autre cause n'ait été mise en avant. Cependant, la survenue d'une crise isolée avec lésion cérébrale jugée responsable de la crise et survenant à distance de l'épisode aigu constitue également une épilepsie (Fisher et al., 2005).

### **8.1.2 Etiologies**

Il existe deux grandes familles d'étiologies mais, dans tous les cas, il s'agit d'une hyperactivité d'un contingent de neurones pour lesquels l'homéostasie est déstabilisée par un facteur annexe.

#### **Structurelle-métabolique (symptomatique)**

Cette première famille d'étiologies est définie par les crises symptomatiques ou structurelles-métaboliques et représente 30 à 40% des épilepsies. Les crises sont alors provoquées par :

- une lésion du cortex d'origine essentiellement tumorale, traumatique, ou vasculaire,
- la présence d'une substance toxique (alcool, pesticides, toxicomanies),
- des agents infectieux viraux ou bactériens responsables de méningites et encéphalites, des parasites. Parmi les parasitoses, la toxocarose (Quattrocchi et al., 2012), le neuropaludisme (Ngoungou and Preux, 2008; Ngoungou et al., 2006) ou la neurocysticercose (Nicoletti et al., 2002) etc. sont des étiologies majoritairement trouvées dans les pays tropicaux.

#### **Génétique (idiopathique)**

La seconde concerne les crises d'épilepsie idiopathiques (60 à 70%), dites génétiques selon la nouvelle classification (Berg et al., 2010). Dans ce cas, il n'y a pas de cause connue, cependant il existe une notion de contexte familial avec des prédispositions génétiques (canalopathie, déficit en GLUT-1, etc.). Ces crises sont le plus souvent le fruit d'une interaction entre des gènes de susceptibilité et des facteurs environnementaux (Semah et al., 1998).

### **Inconnue (cryptogénique)**

Toutes les crises d'épilepsie ne pouvant être classées dans l'une ou l'autre de ces étiologies sont qualifiées d'inconnues (anciennement cryptogéniques) (Berg et al., 2010). La cause n'est pas retrouvée car ne peut être investiguée avec les méthodes disponibles actuellement. Ces décharges peuvent intéresser l'ensemble du cortex cérébral, il s'agira dans ce cas de crises inconnues généralisées. Quand elles ne touchent qu'un territoire défini du cortex, le terme de crise d'épilepsie inconnue focale est utilisé.

## **8.1.3 Physiopathologie, facteurs facilitant les crises et diagnostic**

### **8.1.3.1 Physiopathologie**

L'épilepsie est une maladie de l'excitabilité du cerveau. Les mécanismes neurobiologiques de l'épileptogenèse sont nombreux et encore mal connus. Cette hyperexcitabilité au niveau moléculaire est provoquée par une dépolarisation membranaire intense des neurones. Lorsque la différence de potentiel membranaire se révèle suffisamment importante, il y a génération de potentiels d'action aboutissant au niveau synaptique à la libération de neuromédiateurs.

Dans la crise d'épilepsie, il y a un déséquilibre complexe entre la proportion de neuromédiateur excitateur, le glutamate, et de neuromédiateur inhibiteur, l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Ce déséquilibre produit une amplification de l'influx nerveux entretenu par le glutamate et l'altération de la transmission inhibitrice GABAergique.

Cette approche théorique n'explique pas en intégralité la genèse des crises. En effet, certains antiépileptiques qui ont pour mécanisme d'action le renforcement de la voie

GABAergique peuvent provoquer une désynchronisation des décharges électriques et aboutir à la survenue d'une crise. D'autres neurotransmetteurs impliqués sont à l'étude notamment l'aspartate qui aurait un rôle excitateur similaire au glutamate.

Les mécanismes de l'épileptogénèse sont encore mal connus, notamment en raison de la rareté des modèles expérimentaux *in-vivo* et *in-vitro* et de leur manque de reproductibilité. Une voie d'étude prometteuse sur l'épileptogénèse s'intéresse au subiculum, pièce opératoire d'exérèse chirurgicale chez les épileptiques qui conserve longtemps un potentiel épileptogène (Stafstrom, 2005).

### **Le glutamate ou acide glutamique (Feldman et al., 1997)**

Le glutamate est le neurotransmetteur excitateur le plus répandu dans le système nerveux central notamment au niveau des cellules thalamocorticales, pyramidales, corticostriées et de l'hippocampe.

Il active surtout des récepteurs ionotropes tels l'AMPA (acide  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazole propionique), le NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les kainates et quelques récepteurs métabotropes. A noter qu'il est le précurseur de l'acide gamma-amino butyrique dans les neurones GABAergiques.

Certains antiépileptiques agissent sur la voie glutamatergique par antagonisme des récepteurs NMDA.

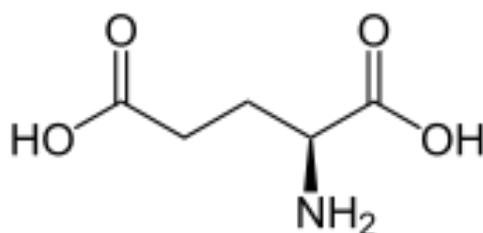


Figure 1 : Glutamate

### **L'acide gamma-amino butyrique ou GABA (Feldman et al., 1997)**

C'est un neurotransmetteur qualifié d'inhibiteur principalement localisé dans les neurones du cortex. Il interviendrait dans environ 30% des synapses du cerveau. On retrouve des neurones GABAergiques principalement dans le cortex cérébral, l'hippocampe, la substance noire, le cervelet, le striatum, le globus pallidus et les bulbes olfactifs.

Il existe trois récepteurs au GABA, deux sont ionotropes, GABA-A et GABA-C (canal chlore tous les deux) et un métabotrope GABA-B. Les médicaments agissant directement sur les récepteurs GABAergiques interagissent surtout avec le GABA-A, c'est le cas des benzodiazépines ou des barbituriques.

Bien qu'il existe une similitude entre le récepteur GABA-A et GABA-C, ces médicaments n'ont aucune action sur le GABA-C.

D'autres mécanismes pharmacologiques agissant sur la voie GABAergique sont évoqués comme la diminution de la recapture du GABA dans la fente synaptique ou une inhibition des enzymes de dégradation comme la GABA amino-transférase.

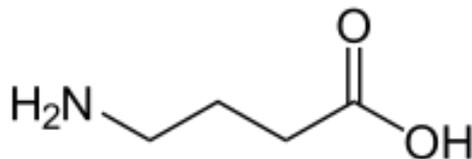


Figure 2 : Acide gamma-amino butyrique

### **8.1.3.2 Facteurs facilitant les crises**

#### **8.1.3.2.1 Facteurs extrinsèques**

Il existe un nombre important de facteurs environnementaux impliqués dans le déclenchement d'une crise d'épilepsie. On retrouve entre autres une consommation chronique d'alcool mais aussi l'alcoolisation aigue de par l'abaissement du seuil épileptogène. Le manque de sommeil, les stimulations lumineuses (reflets du soleil sur l'eau, lumière stroboscopique, etc.), la consommation de drogues, l'hyperventilation, etc., sont également incriminés dans la survenue de crises.

L'arrêt brutal du traitement antiépileptique se révèle être un autre facteur important. De fortes fluctuations des concentrations plasmatiques d'antiépileptiques et des ruptures d'observance soudaines sont pourvoyeuses de crises d'épilepsie souvent graves (Viteva and Zahariev, 2009; Zeber et al., 2010).

#### **8.1.3.2.2 Facteurs intrinsèques**

Les changements hormonaux lors des cycles menstruels, la puberté et la grossesse peuvent jouer un rôle dans la survenue d'une crise d'épilepsie, ce qui renforce l'hypothèse selon laquelle la genèse d'une crise n'est pas le fruit d'un seul et unique mécanisme mais plutôt d'un contexte multifactoriel.

L'état nutritionnel demeure un élément fondamental. Une dénutrition est un facteur prépondérant dans la susceptibilité d'occurrence d'une crise d'épilepsie. La stigmatisation de l'épilepsie accentue l'exclusion sociale et la dénutrition des sujets atteints dans les pays en développement. De plus, les antiépileptiques sont pour certains anorexigènes (felbamate, topiramate) et à l'inverse d'autres induisent une augmentation

de l'indice de masse corporelle (carbamazépine, valproate de sodium) (Crepin et al., 2007, 2009).

### **8.1.3.3 Diagnostic**

Le diagnostic reste difficile. Pour les crises avec une expression clinique franche, comme la crise tonico-clonique, le diagnostic est plus aisé. Cependant, dans de nombreux cas, des atypies cliniques ou des symptomatologies peu bruyantes compliquent celui-ci.

De nombreux diagnostics différentiels existent comme notamment la syncope convulsive, la pseudo-crise épileptique ou crise névrotique, l'accident ischémique transitoire, les migraines avec aura, les manifestations psychogènes, la parasomnie, l'ictus amnésique, etc.

Le diagnostic repose avant tout sur un interrogatoire du patient et sur une interprétation des signes cliniques. L'électroencéphalogramme (EEG) est le seul examen complémentaire pouvant étayer le diagnostic positif d'une épilepsie et aider également au classement de celle-ci. Les enregistrements de l'EEG peuvent durer 24h et/ou être éventuellement couplés avec un enregistrement vidéo (vidéo-EEG), le patient étant soumis à des stimulations auditives et/ou visuelles ou une privation de sommeil. Les enregistrements sont contributifs en période critique et généralement l'allure du tracé se révèle normale en période inter-critique ce qui rend l'utilisation de l'EEG délicate pour le diagnostic d'une épilepsie.

Une crise d'épilepsie s'intègre dans un syndrome épileptique et il n'est pas rare d'observer plusieurs types d'épilepsie chez un même sujet. Certaines d'entre elles ne requièrent pas de traitement et d'autres s'avèrent à l'extrême aggravées par un antiépileptique (Genton, 2000). Il est donc important de pouvoir classer une épilepsie pour proposer la prise en charge thérapeutique la plus adaptée. D'autres méthodes électro-physiologiques s'utilisent plus rarement comme les potentiels évoqués, la stéréo-encéphalographie, etc. De même l'imagerie médicale (imagerie par résonance magnétique, IRM, scanner, etc.) joue un rôle essentiel mais plus dans une recherche d'étiologies que dans une démarche de diagnostic d'épilepsie.

Dans les pays en développement le diagnostic se révèle encore plus difficile en raison de faibles moyens matériels et humains voire de leur inexistence.

Le Tableau 1, ci-dessous, montre le pourcentage de pays (regroupés en fonction des zones définies par l'OMS) possédant un service équipé d'un scanner, d'une IRM, d'un EEG, d'un vidéo-EEG ou réalisant le dosage plasmatique des antiépileptiques. Ces données sont à prendre avec prudence car, un pays est défini comme équipé s'il possède au moins un service spécialisé et équipé. Il est donc utopique de penser que dans certains pays l'accessibilité à des méthodes diagnostiques et de monitoring soit optimale alors que ce dernier ne possède qu'un seul service spécialisé et équipé pour l'ensemble du pays, généralement situé dans la capitale.

Ces données nous permettent cependant de constater que les pays en développement présents majoritairement en Afrique et en Asie du Sud-Est ont une offre de soins bien inférieure à celle des pays industrialisés.

**Tableau 1 : Outils accessibles pour le diagnostic et le monitoring de l'épilepsie par régions investiguées par l'OMS en 2005 (Dua et al., 2006)**

| Régions de l'OMS  | Scanner | IRM    | EEG    | Vidéo-EEG | Dosage plasmatique des antiépileptiques |
|-------------------|---------|--------|--------|-----------|---|
| Afrique           | 61,8%   | 20,6%  | 82,4%  | 25,7%     | 45,1%                                   |
| Amériques         | 96,0%   | 92,0%  | 92,0%  | 58,3%     | 95,8%                                   |
| Asie du Sud-Est   | 66,7%   | 55,6%  | 77,8%  | 33,3%     | 55,6%                                   |
| Europe            | 100,0%  | 100,0% | 100,0% | 80,0%     | 93,3%                                   |
| Ouest Pacifique   | 71,4%   | 47,6%  | 61,9%  | 31,8%     | 54,6%                                   |
| Est Méditerranéen | 100,0%  | 86,7%  | 93,3%  | 57,1%     | 85,7%                                   |

Un autre facteur important est la proportion de neurologues par pays. Théoriquement, il n'y a que ces spécialistes qui sont habilités, car formés, à poser le diagnostic d'épilepsie. Par exemple, l'Afrique ne possède en moyenne que 0,03 neurologue par habitant contre presque cinq en Europe et 0,01 neurochirurgien contre 1,02, soit respectivement près de 170 et 102 fois moins (Baldy-Moulinier, 2009).

Fort de ce constat, il n'est pas difficile de comprendre que, dans les pays en développement, l'épilepsie est une pathologie négligée et que bon nombre de sujets souffrant d'épilepsie ne sont pas ou mal diagnostiqués.

Souvent, le diagnostic d'épilepsie est posé sans recherche d'étiologie ni de classement, ce qui peut aboutir à la prescription d'une mauvaise thérapeutique. La crise généralisée tonico-clonique est bien identifiable par sa clinique évocatrice, elle représente l'épilepsie la mieux connue de la population africaine ainsi que du corps médical, alors que les autres catégories sont mal différenciées voire non diagnostiquées (Ngoungou et al., 2006; Sow, 2008).

### **8.1.4 Classification**

Bien que l'on parle d'épilepsie au singulier, il serait plus opportun de dire les épilepsies tant il existe une variabilité étiopathogénique et clinique.

La classification des épilepsies a été révisée par l'International League Against Epilepsy (ILAE) en 2010. On définit une épilepsie active par la persistance de crises d'épilepsie dans les cinq ans qui précèdent la consultation ou sous un traitement antiépileptique bien conduit ('Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy', 1993). En Afrique, 90% des cas sont des épilepsies actives (Ambroise-Thomas, 2010).

#### **8.1.4.1 Crises d'épilepsie généralisées (30%)**

Ces crises touchent rapidement des réseaux de neurones bilatéraux correspondant à une implication des deux hémisphères cérébraux dans le processus épileptique. On observe sur le tracé de l'EEG des anomalies homogènes et synchrones entre les deux hémisphères comme des décharges de pointes, poly-pointes, pointes-ondes, ou poly-pointes-ondes bilatérales. En fonction des symptomatologies cliniques, elles sont classées en différentes sous-catégories.

- **Crises tonico-cloniques**

Autrefois appelées crises de Grand mal, elles sont caractérisées généralement par trois phases. Une phase tonique qui dure environ 10 à 20 s avec abolition de la conscience entraînant une chute précédée d'un cri caractéristique et d'une contraction tonique de la musculature squelettique. La chute peut entraîner des lésions corporelles importantes

car le sujet a une abolition du réflexe de protection. Elle s'accompagne généralement de signes neurovégétatifs comme une tachycardie, une mydriase, etc.

Il s'ensuit une phase clonique qui dure environ 30 s et d'installation plus progressive accompagnée de secousses corporelles bilatérales. L'individu peut également se mordre la langue dans ces deux phases.

La dernière correspond à la phase résolutive ou postcritique où le sujet reste immobile et hypotonique. Il reprend sa respiration bloquée lors des deux premières phases, présente une salivation importante, éventuellement un relâchement des sphincters urinaires. Dans presque la totalité des cas, le sujet souffre d'amnésie rétrograde, incapable de se souvenir de la crise.

- **Absences**

D'un point de vue clinique, elles sont caractérisées par une rupture de conscience soudaine avec arrêt de l'activité en cours. Parfois nommées crises de Petit mal, on les oppose généralement à la crise généralisée tonico-clonique.

Il peut y avoir une révulsion oculaire, quelques secousses palpébrales ou buccales puis il y a reprise de l'activité là où elle a été interrompue. Le patient ne garde pas de souvenir de l'épisode.

- **Crises cloniques**

Ces crises sont caractérisées par une perte de la conscience accompagnée de secousses corporelles bilatérales, mais sans phases de contractions musculaires, ce qui la différencie de la crise tonico-clonique.

- **Crises Toniques**

Proche de la crise tonico-clonique, elles s'en différencient par l'absence de phase de tremblements généralisés. La conscience est altérée et on peut observer parfois des troubles neurovégétatifs.

- **Crises atoniques**

Le tonus postural est brutalement aboli, entraînant un affaissement du corps plus ou moins limité.

- **Crises myocloniques**

On observe, lors de ces crises, des myoclonies correspondant à des contractions musculaires rapides, involontaires, de faible amplitude, d'un ou plusieurs muscles. Il n'y a pas de modification de la conscience dans cette catégorie d'épilepsie.

Deux formes sont à distinguer, les formes positives avec contractions et les formes négatives avec relâchement musculaire.

#### **8.1.4.2 Crises d'épilepsie partielles ou focales (70%)**

Autrefois subdivisées en crises focales simples ou complexes, il est recommandé de nos jours de les décrire par des symptômes subjectifs (aura), moteurs, végétatifs et dyscognitifs. Il n'y a pas d'altération de la conscience et le patient peut décrire sa symptomatologie dans certains cas (anciennement crises focales simples) mais dans d'autres, il est dans l'impossibilité de les décrire à cause d'une altération partielle de la

conscience (anciennement crises focales complexes). Ces crises sont caractérisées par des décharges concernant une population neuronale localisée dans une partie précise d'un seul hémisphère.

On retrouve ces crises principalement chez les sujets âgés où l'étiologie est principalement structurelle-métabolique (AVC, tumeur, traumatisme) ou multifactorielle (Sundaram, 1989; Sung and Chu, 1990).

- **Avec signes moteurs**

Elles comportent une contraction tonique, suivie de secousses cloniques débutant à une portion limitée d'un membre ou d'une hémiface et s'étendant de proche en proche.

- **Avec signes sensitifs**

Elles comportent des sensations telles que fourmillements, picotements se propageant de proche en proche d'un membre à l'autre ou au visage.

- **Avec signes sensoriels**

Le patient décrit des manifestations hallucinatoires et ou illusionnelles qui peuvent être de nature visuelle, auditive, olfactive, gustative, etc.

- **Avec signes végétatifs**

L'expression des signes végétatifs est variée et peut se traduire par des symptômes comme une pâleur, une rubéfaction du visage, une mydriase, des sensations digestives,

une gêne respiratoire, des troubles du rythme cardiaque, des phénomènes d'horripilation, etc.

▪ **Avec signes psychiques**

Le patient peut avoir des sensations de déjà vu, déjà vécu, d'être en état de rêve, d'avoir des impressions d'étrangeté, d'irréalité, etc.

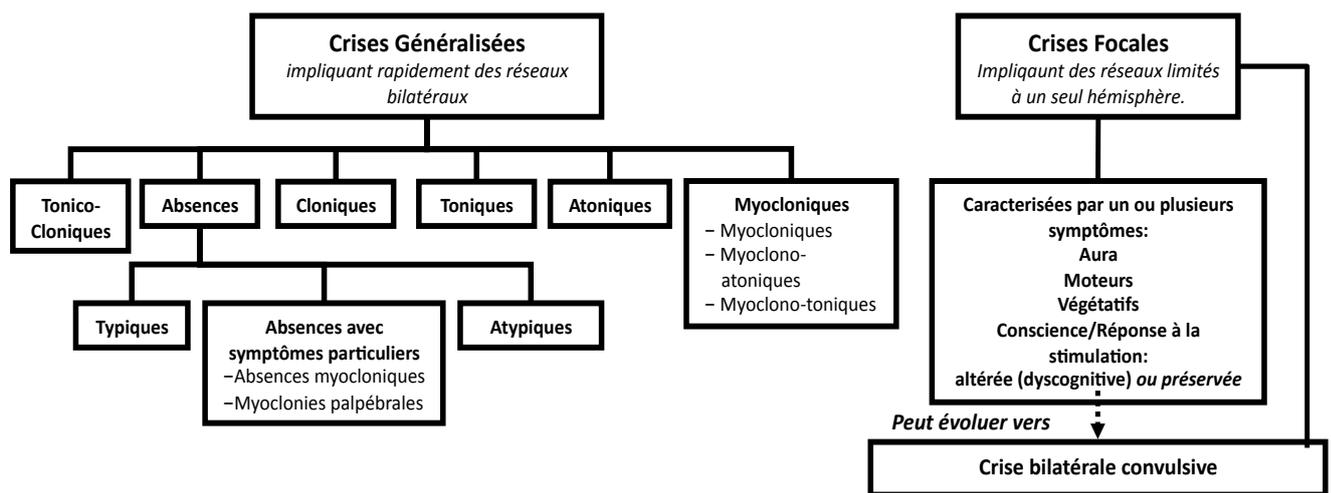


Figure 3 : Classification des crises ILAE, 2010 (Berg et al., 2010).

**8.1.5 Etat de mal épileptique : *Status epilepticus***

Cet état se caractérise par une crise d'épilepsie qui dure suffisamment longtemps pour que l'état épileptogène soit durable et constant. Le temps estimé ne fait pas l'objet d'un consensus précis mais il est compris entre 10 et 30 minutes (cinq minutes pour un état de mal tonico-clonique). Le *status epilepticus* est une urgence médicale mettant en jeu le pronostic vital.

La prise en charge consiste en l'injection, le plus rapidement possible, de benzodiazépines d'action rapide et à demie vie courte (clonazepam : 1 à 6mg/24h) en

intraveineux. On peut y adjoindre d'autres antiépileptiques en intraveineux comme le phénobarbital (jusqu'à 600mg/24h) ou la fosphénytoïne (15 à 20 mg/kg en dose de charge). Dans de rares cas d'état de mal très résistants, certains anesthésiques peuvent être utilisés hors-AMM comme le propofol ou le midazolam (Riviello et al., 2012).

### **8.1.6 Epilepsie pharmacorésistante**

Il existe plusieurs définitions de l'épilepsie pharmacorésistante. Une conférence de consensus (ligue française contre l'épilepsie, fédération française de neurologie, haute autorité de santé) l'a définie comme la persistance de crises, de nature épileptique certaine, suffisamment fréquentes ou invalidantes chez un patient compliant, suivant depuis au moins deux ans un traitement antiépileptique correctement prescrit.

Cette définition suppose que les causes de pseudo-résistance ont été éliminées :

- diagnostic erroné d'épilepsie,
- inadéquation entre le traitement et le syndrome épileptique,
- posologie insuffisante,
- interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique défavorables,
- associations d'antagonistes,
- inobservance thérapeutique,
- autres pathologies associées ou mauvaise hygiène de vie.

Ne fait pas l'objet d'un consensus : le type d'antiépileptique utilisé, le nombre de stratégies médicamenteuses tentées, la notion de polychimiothérapie ou monochimiothérapie. Il est recommandé de ne poser le diagnostic de

pharmacorésistance qu'après l'utilisation préalable en monothérapie séquentielle, d'au moins deux antiépileptiques majeurs de profils pharmacologiques différents, et d'au moins une association de deux antiépileptiques pendant une durée suffisante pour permettre d'en apprécier l'efficacité.

## 8.2 Epidémiologie

L'épilepsie est un fléau mondial car elle touche environ 70 millions de personnes (Ngugi et al., 2010) dans le monde, dont près de 90% vivent dans les pays en développement. Elle fait partie des maladies non transmissibles les plus fréquentes dans le monde et environ 70% des épilepsies peuvent être traitées par un médicament (pharmacosensibles).

Dans les pays industrialisés, l'incidence est d'environ 50 pour 100 000 cas par an (Duncan et al., 2006) et la prévalence de 7 pour 1000 cas par an ( 2,7 à 17,6) (Banerjee et al., 2009).

Les indices épidémiologiques s'avèrent sensiblement différents dans les pays en développement. Les données épidémiologiques disponibles dans ces pays sont rares par manque d'études ou du fait de méthodologies peu reproductives ou de faible puissance.

En outre, l'épilepsie, pathologie très hétérogène, ne répond pas à un consensus global sur l'ensemble de sa prise en charge. On estime approximativement une incidence moyenne de 80 pour 100 000 cas par an et une prévalence moyenne de 15 pour 1000 cas par an en Afrique subsaharienne déterminées par des études de surveillance porte à

porte (Preux and Druet-Cabanac, 2005). L'estimation est plus importante pour les enfants et les jeunes adultes ainsi que dans les zones rurales (Newton and Garcia, 2012). Les valeurs, très variables en fonction des pays, ont une étendue pour les prévalences allant de 10 à 70 pour 1000 en Afrique (Preux and Druet-Cabanac, 2005).

La distribution de l'épilepsie selon l'âge suit une courbe bimodale avec une fréquence plus élevée aux deux âges extrêmes de la vie (Banerjee et al., 2009; Preux and Druet-Cabanac, 2005). On retrouve surtout chez les jeunes enfants et les adolescents des épilepsies d'étiologie génétique alors qu'elles sont plutôt structurelles chez les personnes âgées.

Concernant les épilepsies pharmacorésistantes, on estime qu'elles concernent entre 20 et 30 % des épileptiques (Mann and Pons, 2008).

## **8.3 Thérapeutiques existantes**

### **8.3.1 Généralités**

A l'heure actuelle, la prise en charge de l'épilepsie repose essentiellement sur des traitements médicamenteux. Ces derniers agissent au niveau central en modulant les influx nerveux pour diminuer leur propagation anarchique et « l'embrasement » cérébral, soit en amplifiant l'inhibition GABAergique par différents mécanismes, soit en inhibant la voie excitatrice glutamatergique.

Le nombre conséquent d'antiépileptiques existants traduit la multitude de mécanismes d'action. Dans certains cas, les mécanismes restent inconnus comme avec la gabapentine ou encore hypothétiques dans le cas du valproate de sodium.

Pour les autres molécules les mécanismes impliqués sont les suivants (Thomas, 2004) :

- effet stabilisateur des membranes cellulaires par blocage des canaux sodium voltage-dépendants (phénytoïne, carbamazépine, lamotrigine, topiramate),
- blocage des canaux calciques voltage-dépendants de type T (ethosuximide),
- augmentation de l'action inhibitrice de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) par action agoniste sur le récepteur ionophore-chlore GABA-A (phénobarbital, topiramate), par inhibition de la dégradation (vigabatrin) ou par inhibition de la recapture synaptique (tiagabine) du GABA,
- inhibition de la libération d'acides aminés excitateurs, glutamate et aspartate (lamotrigine),
- blocage du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (felbamate),
- blocage des récepteurs au glutamate de type kaïnate/AMPA (topiramate).

Quatre antiépileptiques sont considérés comme majeurs de par leur spectre d'utilisation et leur rapport bénéfice/risque. Il s'agit du phénobarbital, du valproate de sodium, de la carbamazépine et de la phénytoïne.

Les Figures 4, 5, 6, 7, ci-dessous, représentent les molécules antiépileptiques majeures.

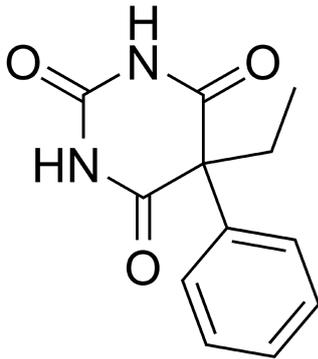


Figure 4 : Phénobarbital

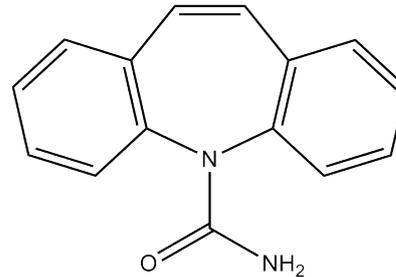


Figure 5 : Carbamazépine

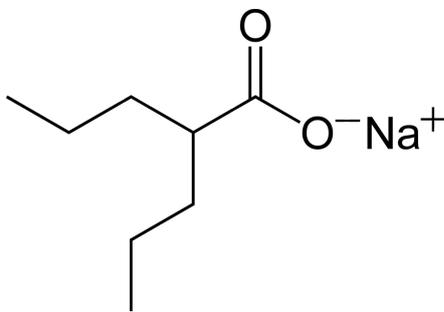


Figure 6 : Valproate de sodium

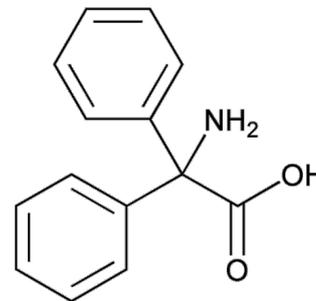


Figure 7 : Phénytoïne

Ils diffèrent par leurs mécanismes d'action mais également par leurs profils de tolérance. En effet la classe des antiépileptiques est connue pour avoir de nombreux effets indésirables et de nombreuses interactions médicamenteuses. Leur marge thérapeutique s'avère étroite et ils nécessitent, pour bon nombre d'entre eux, des dosages plasmatiques pour leur adaptation posologique.

En fonction des dates de commercialisation, on les classe en quatre générations résumées dans le Tableau 2, ci dessous :

Tableau 2 : Dates de commercialisation des antiépileptiques en France

| DCI  | Date | DCI   | Date |
|--|------|---|------|
| <b>Antiépileptiques de première génération</b> |      | <b>Antiépileptiques de troisième génération</b> |      |
| Phénobarbital                                  | 1912 | Vigabatrin                                      | 1991 |
| Phénytoïne                                     | 1938 | Felbamate                                       | 1994 |
| Primidone                                      | 1952 | Gabapentine                                     | 1995 |
| <b>Antiépileptiques de seconde génération</b>  |      | Lamotrigine                                     | 1996 |
| Ethosuximide                                   | 1960 | Tiagabine                                       | 1997 |
| Carbamazépine                                  | 1964 | Fosphénytoïne                                   | 1998 |
| Valproate                                      | 1967 | Oxcarbamazépine                                 | 2001 |
| Benzodiazépine                                 |      | <b>Antiépileptiques de quatrième génération</b> |      |
| - Diazépam                                     | 1960 | Lévétiracétam                                   | 2003 |
| - Clonazépam                                   | 1970 | Zonisamide                                      | 2005 |
| - Clobazam                                     | 1972 | Prégabaline                                     | 2006 |
|  |      | Rufinamide                                      | 2007 |
|  |      | Stiripentol                                     | 2007 |
|  |      | Lacosamide                                      | 2008 |
|  |      | Esclicarbazépine                                | 2009 |
|  |      | Rétigabine                                      | 2011 |

### 8.3.2 Pays en développement

L'Organisation Mondiale de la Santé avait institué au début des années 2000 le phénobarbital comme traitement de première ligne de la prise en charge de l'épilepsie pour les pays en développement (Scott et al., 2001).

C'est la molécule la plus prescrite dans le monde pour le traitement de l'épilepsie, avec une plus grande proportion dans les pays en développement. La principale raison de cette forte prescription découle de son relatif faible coût. Ce critère était alors ce qui a motivé son choix dans le traitement de première ligne de l'épilepsie et préférentiellement aux critères d'efficacité et de tolérance.

Cependant, plusieurs études en Asie (Pal et al., 1998) et en Afrique (Feksi et al., 1991; Placencia et al., 1993) ont comparé respectivement l'efficacité et la tolérance du phénobarbital *versus* phénytoïne et du phénobarbital *versus* carbamazépine. Les

résultats ont rapporté qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre ces antiépileptiques majeurs concernant l'efficacité et la tolérance.

L'OMS l'a classé dans la liste des médicaments essentiels, qui répondent aux besoins de santé prioritaires d'une population. Ils sont sélectionnés en fonction de la prévalence des maladies, de l'innocuité, de l'efficacité et d'une comparaison des rapports coût-efficacité (OMS 2010).

Le classement en médicament essentiel signifie théoriquement un approvisionnement continu en phénobarbital de qualité garantie et sous une forme galénique appropriée, disponible dans tous les pays Membres de l'OMS, dûment accompagné des instructions d'utilisation.

Le phénobarbital, inscrit au tableau IV de la Convention sur les substances psychotropes de 1971 de l'Organe international de contrôle des stupéfiants, est décrit comme une substance ayant un potentiel d'abus et présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande (OMS, 2010b). Ce statut impose une réglementation très contraignante tant en matière d'importation, de distribution que de vente. Du fait de cette législation, cette molécule n'est délivrée que pour des périodes courtes, ce qui impose au patient de venir régulièrement chercher son traitement dans les points de ventes en disposant.

Les médicaments également utilisés dans ces pays sont la carbamazépine, le valproate de sodium, la phénytoïne et le diazepam. Ce dernier est employé dans le traitement chronique des épilepsies ce qui ne rentre pas dans les recommandations de prise en charge.

Les antiépileptiques de dernières générations (3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup>) ne sont pratiquement jamais prescrits dans les pays en développement et la principale raison réside dans leurs coûts.

A titre d'exemple, Vimpat® (lacosamide), antiépileptique de quatrième génération a un coût journalier de 1,5 à 6,5 € en France, soit un coût annuel allant de 550 à 2400 €. La Figure 8, ci-dessous, expose la répartition géographique de la commercialisation de Vimpat® en 2012. On remarque que les pays concernés n'appartiennent pour aucun d'entre eux aux pays en développement.

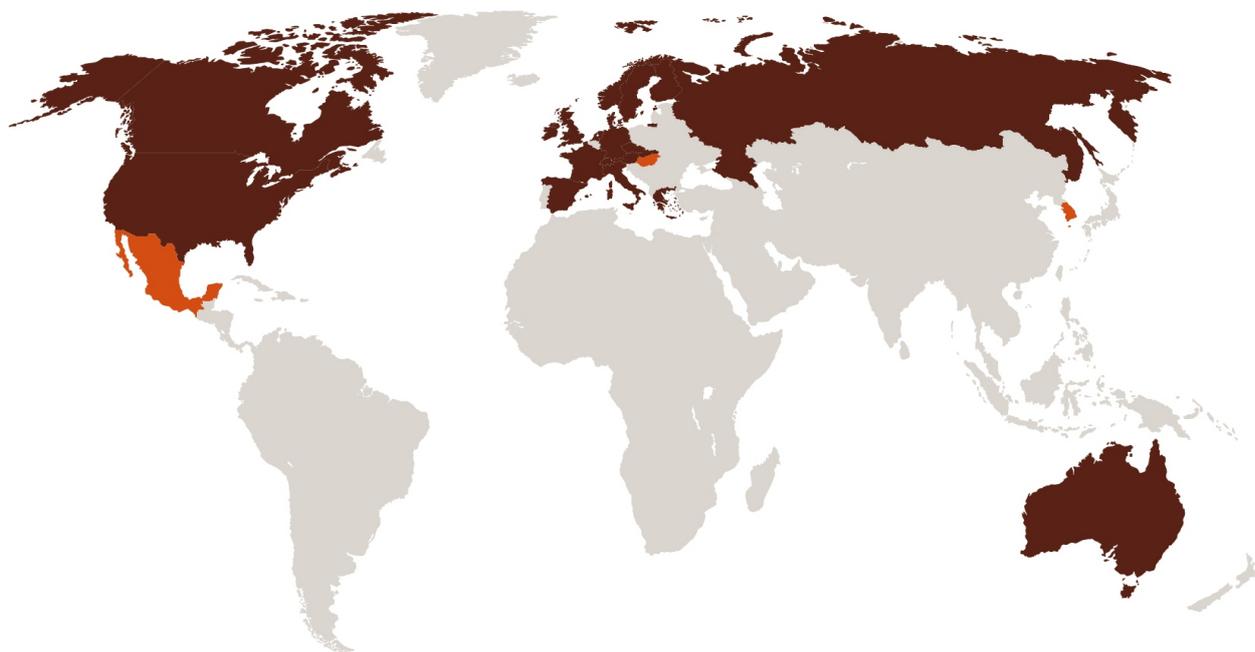


Figure 8 : Répartition géographique de la commercialisation de Vimpat® (orange : lancée en 2011 ; violet : lancée avant 2011)

### 8.3.3 Pays industrialisés

Les thérapeutiques existantes dans les pays industrialisés sont très nombreuses, avec de multiples dosages et formes galéniques. Les prescripteurs disposent ainsi d'un grand nombre d'options thérapeutiques.

A titre d'exemple, la France ne compte pas moins de 26 molécules différentes avec un panel de neuf formes galéniques, résumés dans le Tableau 3, ci-dessous.

**Tableau 3 : Antiépileptiques commercialisés en France en 2013**

| Principes actifs | Spécialités                                  | Formes pharmaceutiques                |
|------------------|--|---------------------------------------|
| phénobarbital    | ALEPSAL <sup>®</sup> , APAROXAL <sup>®</sup> | comprimé                              |
|                  | GARDENAL <sup>®</sup>                        | comprimé, solution injectable         |
|                  | KANEURON <sup>®</sup>                        | solution buvable                      |
| carbamazépine    | TEGRETOL <sup>®</sup>                        | suspension buvable, comprimé          |
|                  | TEGRETOL <sup>®</sup> LP                     | comprimé LP                           |
| valproate        | DEPAKINE <sup>®</sup>                        | solution buvable, solution injectable |
|                  | DEPAKINECHRONO <sup>®</sup>                  | comprimé, sirop                       |
|                  | MICROPAKINE <sup>®</sup> LP                  | comprimé LP<br>granulés               |
| phénytoïne       | DIHYDAN <sup>®</sup>                         | comprimé                              |
|                  | DILANTIN <sup>®</sup>                        | solution injectable                   |
| clobazam         | URBANYL <sup>®</sup>                         | comprimé                              |
| clonazépam       | RIVOTRIL <sup>®</sup>                        | comprimé, solution buvable            |
| diazépam         | VALIUM <sup>®</sup>                          | solution buvable, solution injectable |
| eslicarbazépine  | ZEBINIX <sup>®</sup>                         | comprimé                              |
| éthosuximide     | ZARONTIN <sup>®</sup>                        | sirop                                 |
| felbamate        | TALOXAL <sup>®</sup>                         | comprimé, suspension buvable          |
| fosphénytoïne    | PRODILANTIN <sup>®</sup>                     | solution injectable                   |
| gabapentine      | NEURONTIN <sup>®</sup>                       | gélule                                |
| lacosamide       | VIMPAT <sup>®</sup>                          | sirop, solution pour perfusion,       |
|                  |  | comprimé                              |
| lamotrigine      | LAMICTAL <sup>®</sup>                        | comprimé                              |
| lévétiracétam    | KEPPRA <sup>®</sup>                          | solution buvable, solution pour       |
|                  |  | perfusion<br>comprimé                 |
| midazolam        | BUCCOLAM <sup>®</sup>                        | solution buccale                      |
| oxcarbazépine    | TRILEPTAL <sup>®</sup>                       | comprimé, suspension buvable          |
| prégabaline      | LYRICA <sup>®</sup>                          | gélule                                |
| primidone        | MYSOLINE <sup>®</sup>                        | comprimé                              |
| rétigabine       | TROBALT <sup>®</sup>                         | comprimé                              |
| rufinamide       | INOVELON <sup>®</sup>                        | comprimé                              |
| stiripentol      | DIACOMIT <sup>®</sup>                        | gélule, suspension buvable            |
| tiagabine        | GABITRIL <sup>®</sup>                        | comprimé                              |
| topiramate       | EPITOMAX <sup>®</sup>                        | comprimé                              |
| vigabatrine      | SABRIL <sup>®</sup>                          | comprimé, granulés                    |
| zonisamide       | ZONEGRAN <sup>®</sup>                        | gélule                                |

Les benzodiazépines restent principalement utilisées pour le traitement d'urgence mais très peu pour le traitement de fond en raison d'un rapport bénéfice/risque défavorable sur le long cours. Elles induisent une pharmacotolérance et pharmacodépendance avec un risque de syndrome de sevrage après un arrêt brutal.

De même, il existe de nombreux mécanismes d'action différents, ce qui permet des associations pour les épilepsies résistantes.

Quatre antiépileptiques, le phénobarbital, la carbamazépine, le valproate de sodium et la phénytoïne sont considérés comme majeurs. Cependant à l'inverse des pays en développement, on constate que le phénobarbital et la phénytoïne sont progressivement délaissés au profit des deux autres et des molécules de nouvelles générations.

On notera qu'il n'existe à l'heure actuelle aucune forme à libération prolongée couvrant une période supérieure à 24h.

Seuls le valproate de sodium et la carbamazépine ont une forme à libération prolongée et dans leur cas, cette forme n'est utilisée que pour diminuer les doses administrées et écrêter les pics plasmatiques. En effet l'administration de ces médicaments se fait en deux à quatre prises par jour. Il ne s'agit donc pas strictement d'une forme à libération prolongée mais plutôt d'une forme à libération contrôlée.

## 8.4 Stratégie de prise en charge

### 8.4.1 Pays industrialisés

#### Médicaments

Le traitement par antiépileptiques doit être adapté à chaque patient. Si le principal facteur conditionnant le choix d'un antiépileptique par rapport à un autre est le type d'épilepsie, des considérations de comorbidités, de traitements associés, de tolérance et/ou des contre indications absolues peuvent conduire à d'autres choix.

La monothérapie est la première attitude adoptée, cependant dans le cas d'épilepsie grave ou réfractaire la polychimiothérapie s'impose.

Le traitement est long à équilibrer et de nombreuses adaptations de posologies sont nécessaires pour trouver la dose optimale ; celle associant une efficacité maximale avec la meilleure tolérance.

Dans le Tableau 4, ci dessous, figurent les indications thérapeutiques recommandées en fonction des molécules. Certaines d'entre elles peuvent paradoxalement aggraver un type d'épilepsie. Trois molécules, le felbamate, le rufinamide et le stiripentol ne s'utilisent que pour des syndromes épileptiques particuliers.

On trouve le syndrome de Lennox-Gastaut qui est une encéphalopathie épileptique de l'enfant que l'on classe dans les épilepsies généralisées cryptogéniques.

Le syndrome de Dravet est lui aussi une encéphalopathie épileptique de l'enfant, à ceci près que les crises se révèlent majoritairement de type tonico-clonique, généralisées et unilatérales associées très fréquemment à une fièvre importante.

Tableau 4 : Principales indications AMM des antiépileptiques

|                            | Epilepsies focales      | Epilepsies généralisées | Monothérapie | Risque d'aggravation        |
|----------------------------|-------------------------|-------------------------|--------------|-----------------------------|
| <b>Carbamazépine</b>       | oui                     | oui                     | oui          | Absences, crise myoclonique |
| <b>Clobazam</b>            | oui                     | oui                     | non          |                             |
| <b>Clonazepam</b>          | oui                     | oui                     | non          |                             |
| <b>Esclicarbazépine</b>    | oui                     | non                     | non          |                             |
| <b>Ethosuximide</b>        | non                     | oui                     | oui          |                             |
| <b>Gabapentine</b>         | oui                     | non                     | oui          |                             |
| <b>Lacosamide</b>          | oui                     | non                     | non          |                             |
| <b>Lamotrigine</b>         | oui                     | oui                     | oui          | Crise myoclonique           |
| <b>Lévétiracetam</b>       | oui                     | oui                     | oui          |                             |
| <b>Oxcarbamazépine</b>     | oui                     | non                     | oui          |                             |
| <b>Phénobarbital</b>       | oui                     | oui                     | oui          | Absences, crise myoclonique |
| <b>Phénytoïne</b>          | oui                     | oui                     | oui          | Absences, crise myoclonique |
| <b>Prégabaline</b>         | oui                     | non                     | non          |                             |
| <b>Primidone</b>           | oui                     | oui                     | oui          |                             |
| <b>Rétigabine</b>          | oui                     | non                     | non          |                             |
| <b>Tiagabine</b>           | oui                     | non                     | non          | Absences                    |
| <b>Topiramate</b>          | oui                     | oui                     | oui          |                             |
| <b>Valproate de sodium</b> | oui                     | oui                     | oui          |                             |
| <b>Vigabatrine</b>         | oui                     | non                     | non          | Absences                    |
| <b>Zonisamide</b>          | oui                     | non                     | non          |                             |
| <b>Felbamate</b>           | Lennox-Gastaut          |                         | oui          |                             |
| <b>Rufinamide</b>          | Lennox-Gastaut          |                         | oui          |                             |
| <b>Stiripentol</b>         | Syndrome de Dravet      |                         | oui          |                             |
| <b>Fosphénytoïne</b>       | Etat de mal épileptique |                         | oui          |                             |
| <b>Diazepam</b>            | Etat de mal épileptique |                         | oui          |                             |

## **Chirurgie**

La prise en charge chirurgicale se positionne lors d'épilepsie qualifiée de pharmacorésistante avec des résultats bénéfiques dans 33 à 93% (Rossetti et al., 2005).

La zone épileptogène doit être identifiée le plus précisément possible notamment en utilisant des techniques d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, par stéréo-EEG, par tomographie par émission de positons, etc. L'acte chirurgical curatif consiste en une résection du foyer épileptogène.

Ces interventions chirurgicales peuvent être catégorisées :

- en cortectomie (résection limitée d'une zone identifiée dans le cortex),
- en hémisphérotomie (déconnection d'un hémisphère entier tout en laissant en place le tissu et sa vascularisation),
- en hémisphérectomie (ablation chirurgicale d'un hémisphère cérébral, avec ou sans conservation des noyaux gris centraux),
- en léSIONnectomie (ablation d'une lésion anatomiquement définie) et lobectomie (résection d'un lobe cérébral).

Lorsque cela n'est pas possible (zone trop grande, mal identifiée ou touchant des territoires trop sensibles), on adoptera une approche palliative par callosotomie définie par une section partielle ou totale du corps calleux, reliant les deux hémisphères cérébraux.

## **Stimulation vagale**

La stimulation vagale par un courant électrique est une possibilité moins délabrante dans certains cas d'épilepsies pharmacorésistantes. Elle consiste en une stimulation du nerf vague par une microélectrode implantée et alimentée par un neurostimulateur

sous-cutané. Le mécanisme d'action est inconnu mais les résultats sont positifs pour la moitié des patients traités (Rossetti et al., 2005).

### **Régime cétoène**

Cette prise en charge est rare car difficile et non sans effets indésirables, elle est principalement utilisée en pédiatrie et requiert une hospitalisation. Ce régime est basé sur une consommation importante de graisses, très peu de matières protéiques et de sucres. Il force l'organisme à utiliser une voie métabolique différente du classique cycle de Krebs pour produire de l'énergie. Cette voie est celle de la bêta-oxydation ou hélice de Lynen ayant lieu dans la matrice mitochondriale. Elle oxyde les acides gras en produisant de l'acétyl-coenzyme A. Ce dernier rejoint la voie de la cétoène pour aboutir à la synthèse de corps cétoniques. Les cellules du système nerveux utilisent cette source comme énergie, cependant le rôle exact des corps cétoniques dans la diminution des crises d'épilepsie est encore mal connu.

Les risques majeurs de cette méthode sont la dénutrition et l'acidocétose potentiellement mortelle.

#### **8.4.2 Particularités de la prise en charge des femmes enceintes**

Le recours aux antiépileptiques est problématique pour la prise en charge d'une épilepsie chez la femme enceinte car ils sont pour beaucoup d'entre eux tératogènes. Les études récentes montrent que l'épilepsie n'a pas de rôle propre dans la survenue de malformations fatales. Le valproate de sodium est le plus malformatif des antiépileptiques avec un effet dose et un passage transplacentaire élevé (Koo and Zavras, 2012; Man et al., 2012; Wlodarczyk et al., 2012). Les malformations les plus

souvent observées sont les cardiomyopathies, les spina-bifida, les fentes labiales ou palatines, les hypospadias, les craniosténoses, etc. Il induit chez les épileptiques traités un risque de malformations quatre à cinq fois supérieur à la population générale. Il est également responsable de troubles neuro-comportementaux avec une diminution d'environ 10 points du quotient intellectuel global dès l'âge de un an. Il est recommandé d'avoir un moyen de contraception efficace sous traitement antiépileptique pour les femmes en âge de procréer.

### **Allaitement**

Concernant l'allaitement, la littérature rapporte qu'il y a très peu de passage dans le lait et qu'il n'y a pas eu de risque malformatif chez les enfants allaités par une mère sous valproate de sodium, il n'est donc pas déconseillé d'allaiter sous ce traitement. Les autres antiépileptiques sont retrouvés dans le lait maternel à des concentrations variables. La décision d'allaitement est à prendre au cas par cas mais la pratique courante recommande de réduire les durées d'allaitement de six mois à trois mois.

### **Acide folique**

Longtemps, une attitude thérapeutique a consisté à supplémenter les femmes enceintes souffrant d'épilepsie en acide folique pendant les premiers mois de grossesse (période d'embryogénèse). Plusieurs études (Holmes, 2011; Jentink et al., 2010; Mawer et al., 2010; Veiby et al., 2009) n'ont rapporté aucun effet bénéfique de cette approche sur la diminution des malformations. Il n'est plus recommandé de réaliser cette supplémentation périconceptionnelle (recommandations du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes, CRAT).

## Prise en charge

Le traitement qui soulève le moins d'inquiétude selon le CRAT est pour le moment la lamotrigine. Les autres molécules pouvant être prescrites sans trop de risques sont le lévétiracetam et l'oxcarbazépine. Le CRAT ajoute qu'il est primordial lors d'une grossesse que l'épilepsie soit stabilisée et qu'il ne faut ni modifier ni changer de thérapeutique pendant toute la période de gestation. Le risque étant de déstabiliser l'épilepsie et de voir une résurgence des crises nuisibles pour le fœtus par le risque de chute de la mère mais également par des phénomènes d'hypoxie tissulaire potentiellement létale. La Figure 9, ci-dessous, atteste du très fort taux de fécondité dans les pays en développement notamment au niveau du continent Africain. La forte proportion de sujets épileptiques et le taux de fécondité élevé dans ces pays expliquent en partie la difficile équation dans la prise en charge de cette pathologie chez les femmes enceintes. Pour rappel, la disponibilité de la lamotrigine n'est que très rarement, voire jamais observée dans ces pays.

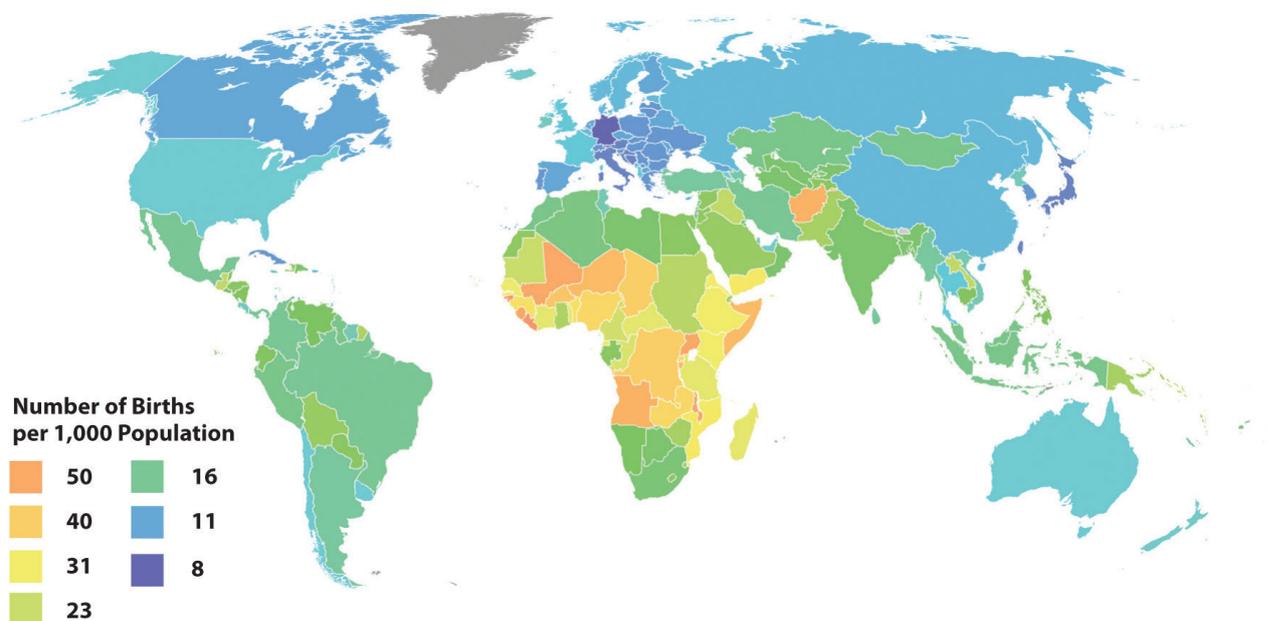


Figure 9 : Taux de fécondité en 2012 (source : Population Bureau Reference 2012, World Population Data Sheet)

### 8.4.3 Algorithmes décisionnels

#### 8.4.3.1 Epilepsie généralisée idiopathique

Ci-dessous figure l'algorithme décisionnel de prise en charge de l'épilepsie généralisée idiopathique (Karceski et al., 2005). Il est bien établi que la première approche repose sur une monothérapie et que le valproate de sodium est la molécule à privilégier (Karceski et al., 2005).

Monothérapie

- ↳ Monothérapie avec un autre antiépileptique
  - ↳ Combinaison de deux antiépileptiques
    - ↳ Combinaison de deux autres antiépileptiques
      - ↳ Combinaison de trois antiépileptiques
      - ↳ Stimulation du nerf vague
      - ↳ Régime cétogène

#### 8.4.3.2 Epilepsie focale idiopathique

Ci-dessous figure l'algorithme décisionnel de prise en charge des épilepsies focales idiopathiques (Karceski et al., 2005). La molécule de choix est la carbamazépine pour la monothérapie de première ligne (Karceski et al., 2005).

Monothérapie

- ↳ Monothérapie avec un autre antiépileptique
  - ↳ Combinaison de deux antiépileptiques
    - ↳ Chirurgie
    - ↳ Combinaison de deux autres antiépileptiques
      - ↳ Stimulation du nerf vague
      - ↳ Combinaison de trois antiépileptiques

#### 8.4.4 Pays en développement

Les stratégies de prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement sont beaucoup moins nombreuses. La chirurgie n'est pratiquée que très rarement et uniquement dans les grands centres de soins situés majoritairement dans les capitales. Cette technique ne concerne donc qu'une infime partie des épileptiques avec seulement 13% des pays investigués par l'OMS possédant un service de chirurgie de l'épilepsie dans les pays en développement (Tableau 5).

Aucune étude ne cite l'utilisation du régime cétogène dans ces pays.

Au final, la prise en charge réside globalement dans une approche médicamenteuse avec uniquement l'utilisation des quatre antiépileptiques majeurs (phénobarbital, valproate de sodium, phénytoïne et carbamazépine) ainsi que des benzodiazépines majoritairement représentées par le diazepam (Cameron et al., 2012; Laroche et al., 2005; Mac et al., 2008).

**Tableau 5 : Accessibilité de la chirurgie de l'épilepsie en 2005 (Dua et al., 2006)**

| Catégories de pays     | Chirurgie |
|------------------------|-----------|
| Revenus faibles (n=46) | 13%       |
| Revenus moyens (n=45)  | 42%       |
| Revenus élevés (n=35)  | 66%       |

## 8.5 Problématiques de prise en charge thérapeutique dans les pays en développement

### 8.5.1 Des barrières multiples

L'épilepsie est un fardeau mondial notamment dans les pays en développement. On évalue à 0,5% la part de l'épilepsie dans la charge mondiale de morbidité ce qui représente 7 307 975 DALYs (Disability Adjusted Life Years) (Newton and Garcia, 2012). Le DALY, ou années de vie ajustées sur l'incapacité, est un outil épidémiologique qui permet de quantifier la charge de morbi-mortalité que représente une maladie sur la société.

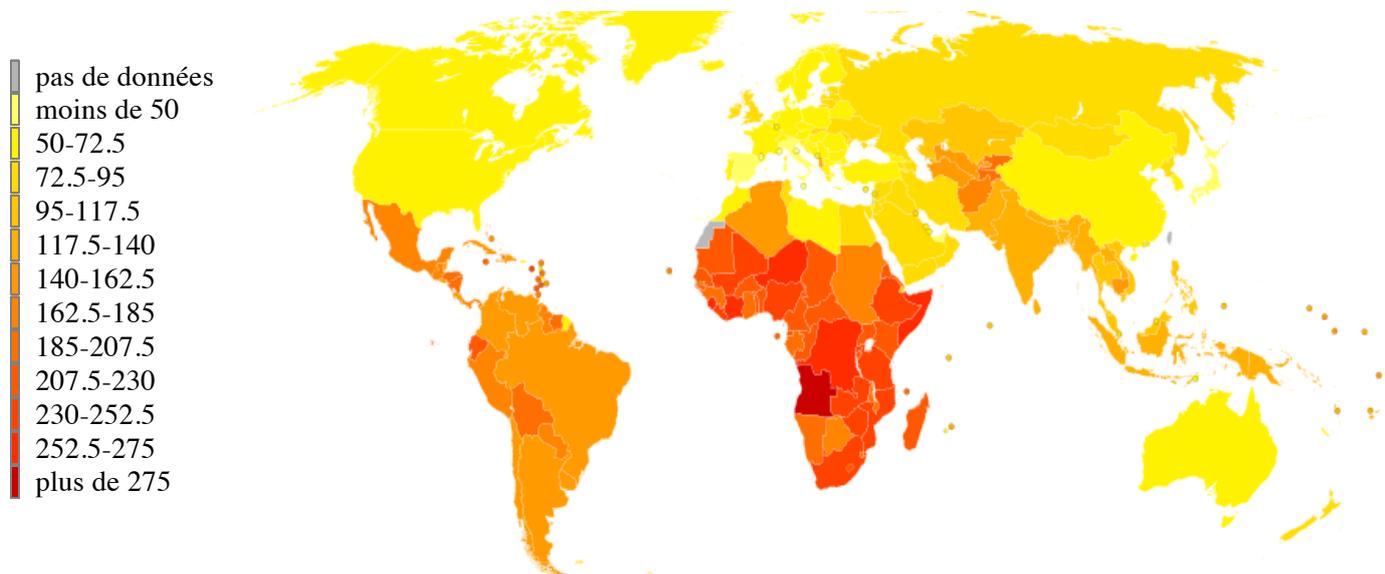


Figure 10 : Répartition des DALYs perdues liées à l'épilepsie, 2002 (Leonardi and Ustun, 2002)

On constate sur la carte ci-dessus (Figure 10) que les principaux pays impactés par une charge de morbi-mortalité importante due à l'épilepsie sont des pays en développement avec les continents africain, sud américain et asiatique.

L'une des principales problématiques concernant la prise en charge thérapeutique de l'épilepsie active est le « treatment gap », qui correspond à la proportion de sujets

atteints d'une épilepsie diagnostiquée et active ayant besoin d'un traitement médicamenteux mais qui n'y ont pas accès. Dans les pays en développement, il touche entre 25% et 100 % des patients et en Afrique neuf personnes sur 10 n'ont pas accès aux traitements comparé à seulement 10% dans les pays industrialisés (Kale, 2002; Meinardi et al., 2001; Newton and Garcia, 2012; Ratsimbazafy, 2011).

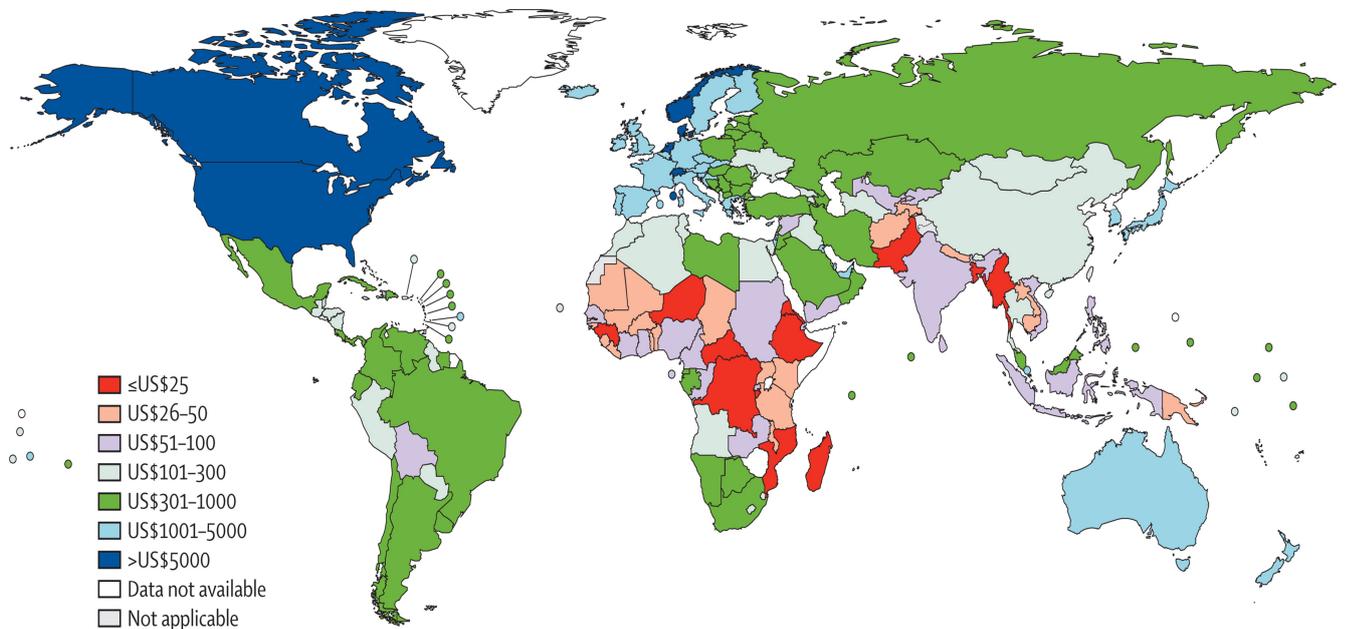
Outre les problèmes d'accessibilité, des études ont montré que dans plusieurs pays, les antiépileptiques disponibles étaient de mauvaise qualité (Cameron et al., 2012; Laroche et al., 2005; Mac et al., 2008). La proportion de médicaments de mauvaise qualité oscille entre 13,7% pour le phénobarbital en Mauritanie (Laroche et al., 2005) jusqu'à 75% pour les principaux antiépileptiques au Vietnam (Mac et al., 2008). Les problèmes majoritairement rencontrés sont des médicaments sous- ou sur-dosés, ou au pire ne contenant pas le principe actif.

La contrefaçon est également un aspect très important à prendre en compte dans les pays en développement. Le trafic de médicaments représente 10% du commerce mondial pharmaceutique et ces pays sont les principales cibles.

Le niveau de vie est une autre source de mauvaise prise en charge de l'épilepsie (Dua et al., 2006). La Banque Mondiale estimait en 2010 les revenus intérieurs bruts par habitant  $\leq$ US\$ 1 005 pour les pays à revenus limités, entre US\$ 1 008 et 3 975 pour ceux à revenus moyens et  $\geq$  US\$ 12 276 pour les pays à revenus élevés.

En 2012, les dépenses annuelles en soins de santé étaient souvent inférieures à US\$ 50 par personne et par année (5,1% du produit national brut) pour les pays à revenus

limités alors qu'il dépasse les US\$ 1000 voir US\$ 5000 pour les pays à hauts revenus (Newton and Garcia, 2012), soit une différence d'un facteur 20 à 50.



**Figure 11 : Dépenses de santé par habitant en 2010 (Newton and Garcia, 2012)**

La Figure 11, ci-dessus, représente la répartition mondiale des dépenses de santé par habitant en 2010. On constate que les continents africain et asiatique sont ceux où le niveau de santé est le plus bas. Ces données confirment que le coût d'un antiépileptique est un frein à une bonne prise en charge thérapeutique.

Le phénobarbital est le traitement de première intention dans les pays en développement (Scott et al., 2001). Cela est dû au fait qu'il est l'antiépileptique le moins cher du marché. L'OMS estime à US\$ 5 le coût par an d'un traitement par phénobarbital dans les pays en développement. Cependant, ces valeurs sont sensiblement différentes

en fonction des pays. En 2010, le coût annuel d'un traitement par phénobarbital était d'environ US\$ 30 au Laos (Chivorakoun et al., 2012).

Cette molécule est peu efficace sur les absences et risque même de les aggraver. Le valproate de sodium est le plus approprié dans cette indication.

D'autre part, la carbamazépine, la phénytoïne et le valproate de sodium sont respectivement 5, 10 et 15 fois plus chers que le phénobarbital (Scott et al., 2001). Les antiépileptiques de troisième et quatrième génération sont très coûteux et on ne les retrouve prescrits que dans les pays à hauts revenus.

Les autorités sanitaires des pays en développement ne considèrent généralement pas l'épilepsie comme une priorité de santé publique (Scott et al., 2001) à l'inverse des pathologies infectieuses. A titre d'exemple, au Laos, un quota annuel d'importation du phénobarbital a été fixé à 25 kg ce qui ne couvre que 2% des besoins du pays (Chivorakoun et al., 2012).

Autre fait marquant, en Guinée la pharmacie centrale du pays, seule structure publique officielle habilitée à importer des médicaments essentiels génériques, ne possède pas de traitement à base de phénobarbital (Sow, 2008). Cette situation est le reflet de la perception non prioritaire de cette maladie par les autorités de ces pays.

### **8.5.2 Problématiques de perception et de compréhension**

Dans les pays à revenu limité, l'épilepsie est une maladie peu et mal connue. L'une des principales problématiques liées à la perception de cette pathologie réside dans son caractère stigmatisant et amenant à l'isolement des individus atteints. Cette

stigmatisation pousse de nombreuses personnes à ne pas se soigner correctement, car prendre un traitement chronique quotidiennement reviendrait à « afficher sa maladie ». Or, dans de nombreux cas, cette pathologie est diabolisée et la population générale rejette ces malades (Ratsimbazafy et al., 2012). Une étude en Guinée (Sow, 2008) a recueilli les différentes appellations de cette maladie auprès de plusieurs ethnies. Dans deux populations, les Peuls et les Soussous, l'épilepsie est qualifiée de Djina Waké « diable de la malédiction », de Sunna Takito « se brûler et faire des excréments », de Koretai furé « maladie du ciel », etc . Au travers de ces différentes appellations, on remarque le caractère superstitieux et divinatoire de la perception de cette maladie dans ces populations.

Les personnes souffrant de cette stigmatisation ont moins d'emplois, se désinsèrent socialement et ont un statut socioéconomique inférieur à la population générale. Des enfants se voient refuser l'accès à l'école en raison de cette pathologie. La détresse psychologique est très importante et le niveau de santé chez ces sujets est inférieur à la normale (Birbeck et al., 2007; Ding et al., 2006).

Cette stigmatisation est accentuée par des blessures corporelles et cicatrices provoquées par les chutes lors des crises. On observe notamment des brûlures importantes et le taux de mortalité chez les sujets épileptiques est augmenté (Preux and Druet-Cabanac, 2005). Il s'agit là de marques facilement identifiables confondant le patient épileptique et souvent considérées comme un critère d'incurabilité (Ngoungou et al., 2006).

Plusieurs études (Carter et al., 2012; Kendall-Taylor et al., 2008; Njamnshi et al., 2010) ont rapporté le fait que dans ces pays, une pratique courante consiste à consulter les

tradipraticiens (ou « traditional healer » en anglais) en première intention. Ces thérapeutes proposent des rituels et des plantes pour traiter la pathologie. En Guinée, certaines peuplades ont pour coutume d'égorger un caneton et de faire inhaler le sang à l'épileptique pendant sa crise. La tribu Soussou laisse dormir le sujet épileptique dans une tombe fraîchement creusée à l'occasion d'un décès avant d'y placer le défunt le lendemain (Sow, 2008). Ces traditions ésotériques renforcent le manque de confiance que les gens ont dans les thérapeutiques conventionnelles (médicament, chirurgie etc.) ce qui n'aide pas à une prise en charge optimale.

## **9 Revue de la littérature : formulation LP**

### **9.1 Méthodes**

#### **9.1.1 Question de recherche, objectifs et critères de jugement**

Cette revue de la littérature a pour but principal d'étudier la faisabilité de la réalisation d'une forme à libération prolongée « longue » pour un antiépileptique, avec une application dans les pays en développement en tenant compte de leurs contraintes. Les solutions obtenues permettront d'apporter des éléments de réponse à l'hypothèse selon laquelle une forme à libération prolongée « longue » permettrait de diminuer le nombre de prises médicamenteuses. La finalité étant de pallier en partie le manque d'observance et d'accessibilité de ces thérapeutiques dans les pays en développement.

#### **Objectif principal**

L'objectif principal de l'étude était de recenser les formes à libération prolongée avec comme critère de jugement principal celles permettant une libération du principe actif sur une durée supérieure à 24 heures.

#### **Objectifs secondaires**

Des études de faisabilité et d'applicabilité d'une telle forme ont été réalisées en tant qu'objectifs secondaires.

- La faisabilité était analysée selon des critères de coût et selon des critères de stabilité physico chimique des molécules antiépileptiques dans ces formes galéniques.
- L'applicabilité aux pays en développement a été étudiée selon des critères imposés :

- ceux concernant la perception socio-culturelle à la fois de la maladie et en lien avec une forme à libération prolongée,
- ceux s'attardant sur les contraintes économiques, matérielles et humaines inhérentes dans les pays à revenus limités.

### **9.1.2 Bases de données et méthodes de recherche**

La base de données majoritairement consultée a été la base MEDLINE, thésaurus biomédical de référence et outil d'indexation, de catalogue et d'interrogation des données scientifiques de la US National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda. Nous avons également consulté Science directe (bases de données scientifiques de l'éditeur Elsevier) ainsi que Google Scholar et le catalogue du Système Universitaire de Documentation (SUDOC).

Pour la base MEDLINE, la recherche a été réalisée via l'interface PubMed et plusieurs mots clefs appartenant à la Medical Subject Headings (MeSH) ont été employés : « sustained release preparation », « long release », « extended release », « drug form », « drug delivery system », « parenteral drug delivery system », « controlled drug release ».

Des opérateurs Booléens ont également été utilisés notamment « AND » et « OR » pour y associer des terminologies provenant du domaine de l'épileptologie : « epilepsy », « antiepileptic drug », « phenobarbitone », « valproate », « carbamazepine », « phenytoine », « epilepsy treatment ».

Pour les autres bases de données, la méthodologie a été la même en y appliquant les spécificités propres à leur moteur de recherche et leur interface en ligne.

Pour chaque résultat obtenu, le critère d'exclusion était une forme à libération inférieure à 24 heures.

## 9.2 Résultats

### 9.2.1 Généralités sur les formulations à libération prolongée

La vitesse de libération d'un principe actif dans le corps humain conditionne en grande partie l'activité thérapeutique de ce dernier. Pour un médicament ayant une libération prolongée (LP), le principe actif est retenu dans un dispositif qui permet le contrôle de la concentration plasmatique. Ainsi on observe un étalement dans le temps de la cinétique du principe actif schématisée dans la Figure 12, ci-dessous.

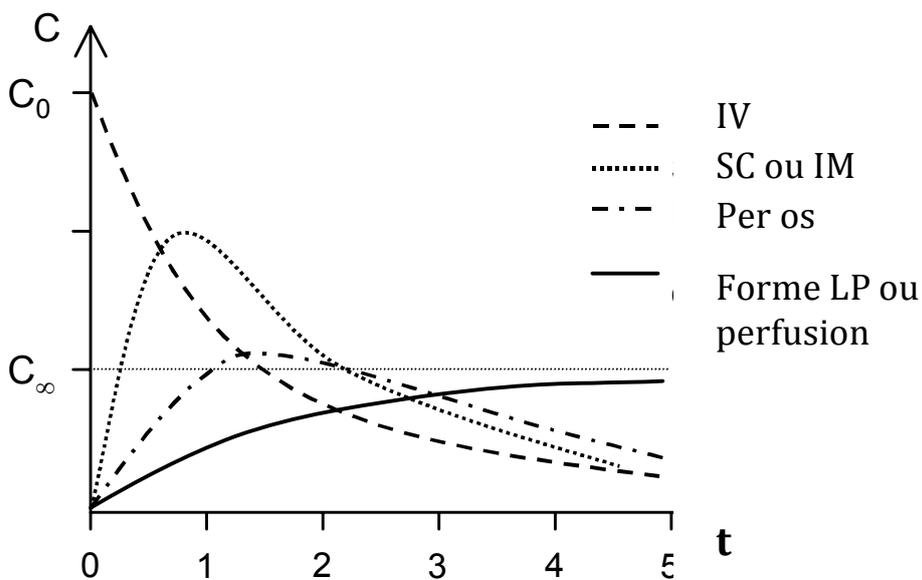


Figure 12 : Profil pharmacocinétique en fonction des formes galéniques

On observe sur ces différents profils pharmacocinétiques que les concentrations les plus stables dans le temps s'observent avec les formes LP et les perfusions.

Dans notre cas, la perfusion ne rentre pas dans les critères de sélection et il n'est pas envisageable de traiter une épilepsie chronique par des perfusions au long cours notamment dans les pays en développement.

Les avantages de la libération prolongée sont nombreux :

- diminution du nombre de prises, ce qui tend à améliorer le confort du patient et l'observance du traitement,
- diminution de la dose délivrée par unité de temps, ce qui tend à diminuer les effets indésirables,
- diminution des fluctuations des concentrations plasmatiques.

Il faut néanmoins tenir compte d'un certain nombre de paramètres. Tout d'abord s'assurer que les concentrations plasmatiques restent comprises dans l'intervalle thérapeutique tout au long de la libération. Une fois la concentration plasmatique optimale atteinte, il faut déterminer précisément le temps au bout duquel celle-ci décroît par épuisement en principe actif du système de libération. L'idéal est de faire coïncider l'administration suivante de façon à ce qu'il n'y ait pas de concentration inférieure à la concentration minimale efficace. Ainsi, une forme à libération prolongée permettrait dans des conditions optimales de maintenir une concentration en principe actif stable pendant toute la période de traitement. Dans le cas de l'épilepsie cette attitude est en théorie la plus adaptée à une bonne prise en charge.

Il est ensuite important de tenir compte du risque d'accumulation. En effet, si la vitesse de libération du principe actif est supérieure à la clairance de l'organisme vis à vis de cette molécule, on s'expose à un risque d'accumulation. La conséquence peut être une concentration maximale supérieure au seuil de toxicité, ce qui amènerait à des effets indésirables liés à un surdosage. A noter que la quantité de principe actif présente dans le dispositif de libération prolongée est potentiellement toxique voir létale si elle est libérée en une seule fois.

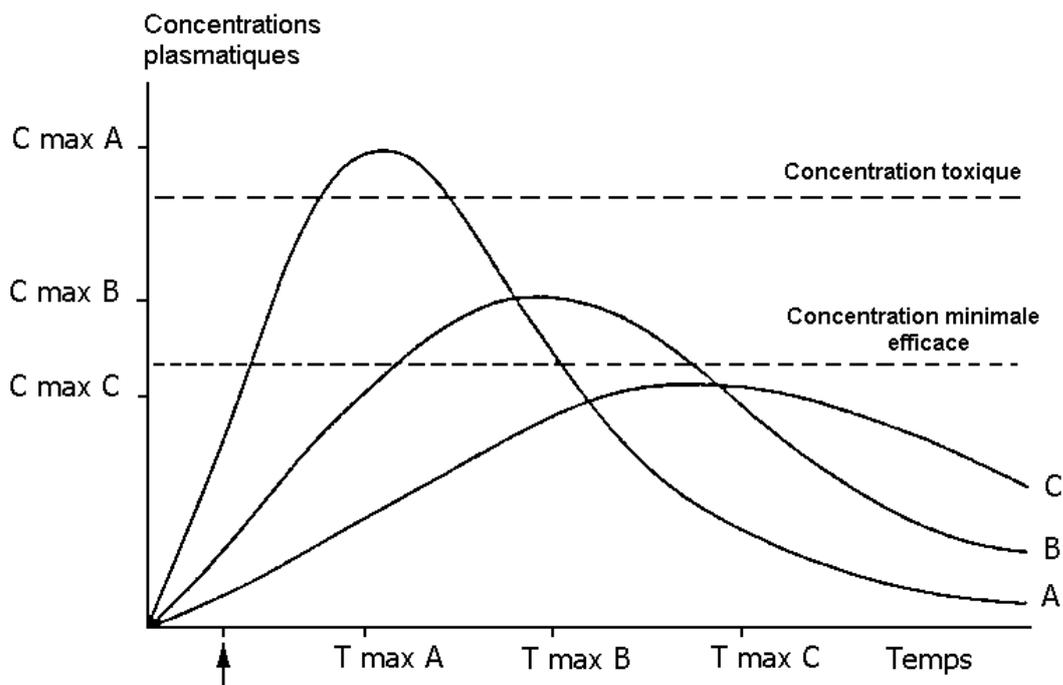


Figure 13 : Index thérapeutique

La Figure 13, ci-dessus, illustre les différentes situations possibles de libération d'un principe actif. On constate que dans le cas de l'épilepsie où les index thérapeutiques sont étroits, il faudra réaliser une forme suffisamment reproductible d'un point de vue pharmacocinétique pour éviter que la concentration dépasse le seuil de toxicité (courbe A) ou qu'au contraire elle ne soit en deçà de la concentration minimale efficace (Courbe C).

### 9.2.2 Esters

L'une des solutions pour prolonger la libération d'un principe actif consiste à greffer un radical (généralement un acide gras) sur la molécule active. Prenons l'exemple d'un antipsychotique, le décanoate de flupentixol (Figure 16), son estérification permet une libération lente du principe actif et donc une activité thérapeutique prolongée.

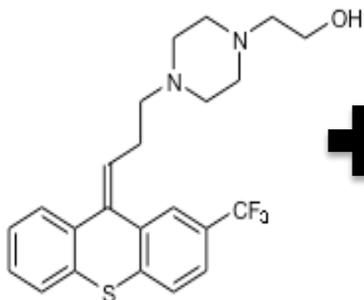


Figure 14 : Flupentixol

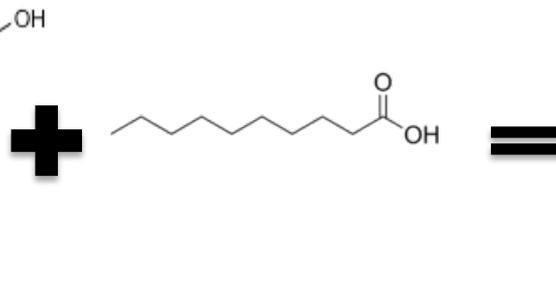


Figure 15 : Acide décanoïque

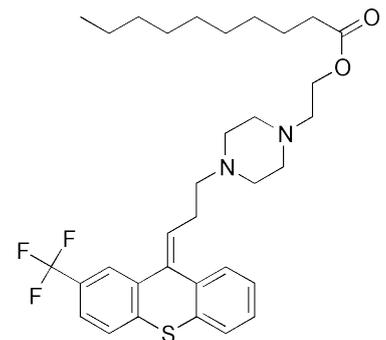


Figure 16 : Décanoate de flupentixol

Une liaison ester résulte de la condensation d'un radical hydroxyle (OH) avec un groupement fonctionnel carboxylique (COOH). Dans le cas du flupentixol, le radical OH est situé sur la molécule active que l'on estérifie avec un acide gras, l'acide décanoïque (10 atomes de carbone). Une fois injecté, le produit est lentement hydrolysé avec libération de la molécule active d'un côté et de l'acide gras de l'autre. Ce dernier est sans aucune activité thérapeutique et non toxique, il est bio-assimilé par l'organisme (Jann et al., 1985; Spanarello and La Ferla, 2013).

L'un des facteurs limitant de cette technique réside dans le fait qu'il faut un radical hydroxyle libre sur la molécule. De même, il faut s'assurer que la liaison ester ne modifie pas l'activité pharmacologique de la molécule mère. Les molécules antiépileptiques ne

possèdent pas toutes un radical hydroxyle. En ce qui concerne celles majoritairement présentes dans les pays en développement, aucune ne possède un groupement OH disponible pour une éventuelle estérification.

Le valproate de sodium et la phénytoïne possèdent un groupement hydroxyle (page 42). Cependant il est fonctionnalisé dans le groupement carboxylique par mésomérie avec la fonction C=O des aldéhydes. Ainsi, il ne peut pas participer à une liaison ester avec un autre groupement carboxylique. Une liaison est néanmoins possible mais on parlera dans ce cas d'anhydride d'acide. Ces derniers sont plus réactifs que les acides standards et sont très peu utilisés dans le domaine pharmaceutique. Des expérimentations de stabilité, de toxicité et d'innocuité sont indispensables pour ces formes car, de même que pour les esters, le risque est de modifier l'activité pharmacologique du principe actif.

Un aspect supplémentaire à retenir est le fait qu'en fonction de la longueur de la chaîne aliphatique de l'acide gras greffé, le système global aura un tropisme plus ou moins lipophile. Ainsi, l'administration peut être plus douloureuse qu'une forme à tropisme hydrophile (Spanarello and La Ferla, 2013).

Haldol ® décanoas (halopéridol), est un antipsychotique à libération prolongée. La spécialité se présente sous la forme d'un ester solubilisé dans de l'huile de sésame destiné à la voie intramusculaire (Bochot et al., 2011). Les paramètres de viscosité et d'osmolarité rendent son administration douloureuse.

Cette notion conditionnant en partie l'observance, est à prendre en compte dans l'acceptabilité d'une telle forme.

### 9.2.3 Patches (Wehrlé and Bancel, 2007)

Selon la *Pharmacopée Européenne*, « les patchs ou dispositifs transdermiques sont des formes pharmaceutiques souples de dimension variable servant de support à un ou plusieurs principe(s) actif(s). Placés sur la peau non lésée, ils diffusent en continu pendant plusieurs jours le ou les principe(s) actif(s) dans la circulation sanguine à une vitesse constante après passage de la barrière cutanée ».

#### Avantages

Cette méthode permet de maintenir des taux plasmatiques de principes actifs efficaces et stables dans le temps. L'utilisation en est simple et permet de diminuer notablement le nombre de prises. La voie transcutanée est utile pour éviter l'effet de premier passage hépatique et les doses administrées par unité de temps sont inférieures à la voie orale, ce qui tend à diminuer théoriquement les effets indésirables par rapport à la voie orale. De même, en cas d'intolérance il est facile de retirer le dispositif pour arrêter la diffusion du principe actif.

#### Inconvénients

Les principaux inconvénients de ces systèmes sont liés :

- au fait que la quantité de molécules actives diffusant dans l'organisme dépend de nombreux facteurs comme l'état et l'épaisseur de la peau, la pilosité, la sudation, etc.
- au fait que les pays en développement sont en grande partie des pays tropicaux et subtropicaux où l'ensoleillement, la température et l'humidité sont importants. Une exposition répétée et intense aux deux premières variables expose à un risque de

dégradation de la molécule (photodégradation et/ou thermolabilité). L'humidité augmente quant à elle le risque de décollement du patch.

En outre, ces dispositifs sont visibles, d'autant plus sur des peaux noires. Le phénomène de stigmatisation préexistant pourrait ainsi être accentué mais il existe cependant des procédés pouvant minimiser cet inconvénient. Les supports externes sont en majorité à base de polyester, polyéthylène ou complexe plastique aluminium pouvant être colorés (couleur chair ou noire) mais le coût de fabrication en est impacté.

On distingue plusieurs types de systèmes transdermiques. La Figure 17, ci-dessous, schématise les trois grandes catégories de systèmes transdermiques. L'image (a) illustre les systèmes réservoirs, l'image (b) les systèmes matriciels où l'adhésif prend part à la cinétique de libération du principe actif et l'image (c) où l'adhésif et la matrice contenant le principe actif ne font qu'un.

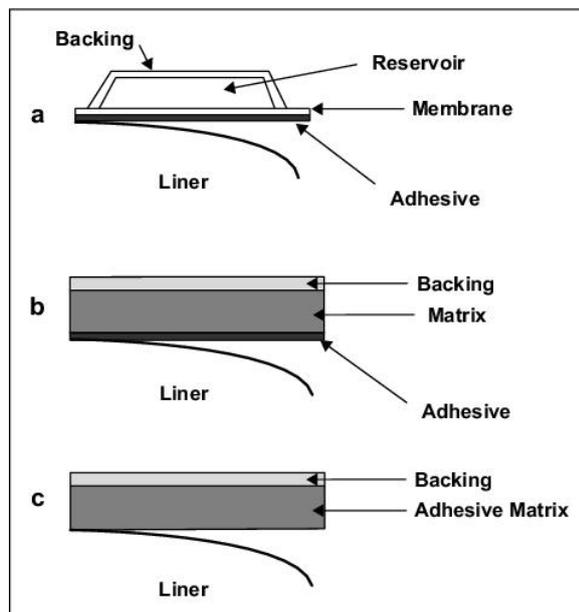


Figure 17 : Schéma des systèmes transdermiques (Padula et al., 2007)

A noter que l'adhésif est soit localisé à la périphérie de la zone d'échange avec la peau, soit sur la totalité du système. Il prend alors part à la cinétique de diffusion du principe actif et on le qualifiera d'actif.

### **9.2.3.1 Patchs Matriciels**

Ils sont constitués d'un substrat polymérique contenant le ou les principes actifs sous forme solide. Le degré de réticulation du polymère conditionne la vitesse de diffusion de la molécule à travers ce dernier. Les polymères utilisés sont nombreux et divers, on retrouve la gomme guar, les polymères acryliques, polyisobutylène, polybutylène, etc.

Ces dispositifs ont l'avantage de pouvoir être découpés grâce à une répartition homogène du principe actif sur l'ensemble de la surface. Ainsi on peut adapter la posologie sans avoir recours à un nombre important de dosages différents.

### **9.2.3.2 Patchs Réservoirs**

Les feuillets du patch renferment un réservoir qui contient sous forme liquide (solution ou suspension) le ou les principe(s) actif(s). La membrane qui sépare la solution de la peau conditionne la vitesse de transfert des molécules et la libération suit généralement une cinétique d'ordre zéro.

L'avantage de ces formes est qu'elles sont utilisables pour des molécules nécessitant une mise en solution obligatoire. Cependant, ces patchs ne peuvent pas être découpés pour adapter la posologie.

### 9.2.3.3 Dispositifs transdermiques actifs (Wehrlé and Bancel, 2007)

Ces dispositifs sont utilisés pour le passage transcutané de molécules ayant un fort encombrement stérique ( $PM > 5000$  daltons) et ne pouvant franchir la barrière cutanée que par transport actif et non passif.

#### 9.2.3.3.1 Iontophorèse

Le principe consiste à appliquer un courant électrique de faible intensité (0,05 à 4 mA) à la surface de la peau entraînant le transport actif et orienté des molécules ionisées. Le dispositif est ainsi conçu :

Deux électrodes de charges opposées sont en contact avec la peau, l'une d'entre elle est en lien avec le réservoir contenant les molécules actives en solution (Minkowitz, 2007). Le principe du mécanisme d'action est schématisé dans la Figure 18.

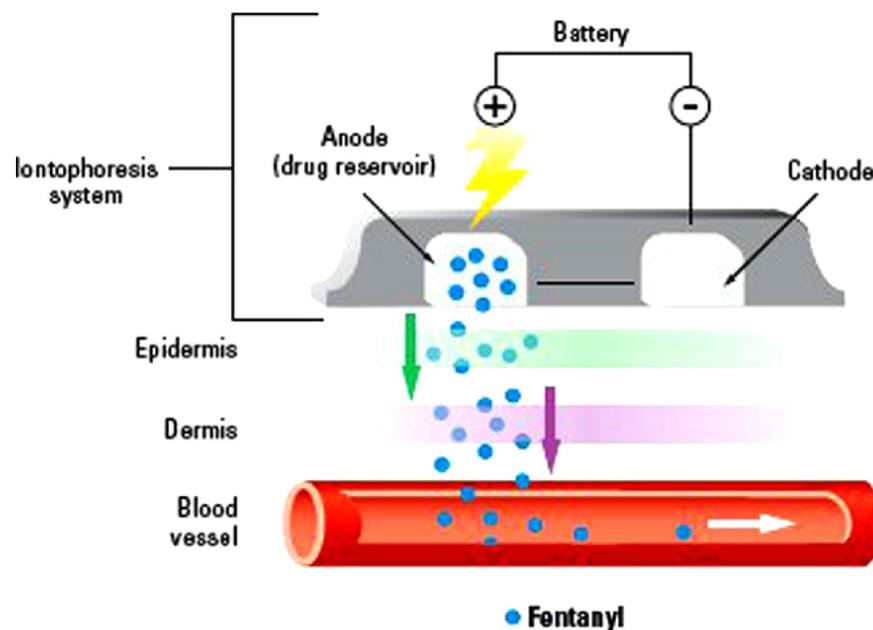


Figure 18 : Système iontophorétique de fentanyl (Minkowitz, 2007)

Ce système fut utilisé pour l'administration ponctuelle et à la demande de fentanyl (Lane, 2013), il s'agit d'IONSYS<sup>®</sup>, indiqué dans le traitement des douleurs post-opératoires aiguës modérées à sévères. Le mécanisme de libération est détaillé dans la figure 19, ci-dessous.

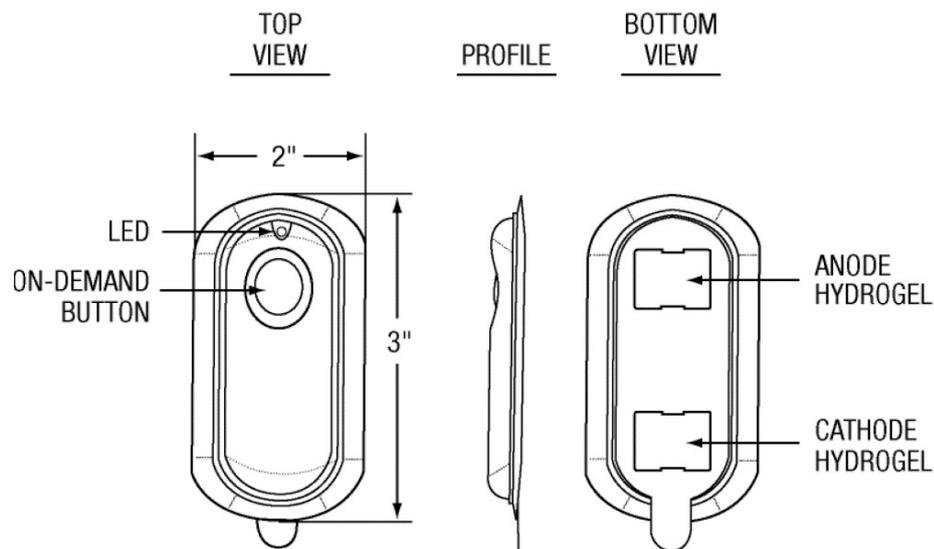


Figure 19 : Système ionophorétique transdermique de fentanyl (Miaskowski, 2005)

Le système était disposé sur le bras du patient et ce dernier appuyait sur le bouton à la demande pour obtenir la libération d'une dose de fentanyl. Ce dispositif a été retiré du marché car un phénomène d'oxydation des électrodes avait entraîné des libérations de fentanyl sans demande du patient.

Ce principe est difficilement adaptable pour une maladie comme l'épilepsie où les traitements sont à marge thérapeutique étroite et des administrations de doses supplémentaires seraient dangereuses.

De plus, cette pathologie ne possède pas de signes cliniques clairement évocateurs d'une probable crise d'épilepsie à l'inverse de la douleur qui est facilement interprétable par le

malade. De ce fait le patient pourra facilement omettre une administration et les problèmes d'observance ne seront que partiellement résolus par ce système.

#### **9.2.3.3.2 Electroporation**

Cette technique repose sur l'application de brèves décharges électriques (100 – 1500 V pendant 1 à 100 ms) provoquant la création transitoire de pores aqueux dans la couche lipidique de la peau et augmentant ainsi sa perméabilité.

Cette technologie n'en est pour le moment qu'à l'état expérimental et aucun médicament n'est encore administré par ce procédé. Cependant, dans le cas des antiépileptiques, l'électroporation proche de la iontophorèse a les mêmes inconvénients que cette dernière et n'est pas envisageable pour une administration optimale dans le cadre de cette pathologie.

#### **9.2.3.3.3 Sonophorèse**

Comme pour l'électroporation le principe vise à augmenter la perméabilité de la peau à cette différence près que l'énergie utilisée est l'énergie ultrasonique (20 kHz). Les ultrasons perturbent les lipides du *stratum corneum* par cavitation (libération de gaz dissous sous forme de petites bulles) et augmentent la perméabilité.

Tout comme les deux méthodes précédentes, celle-ci n'est pas applicable aux antiépileptiques.

### 9.2.4 Liposomes (Wehrlé and Bancel, 2007)

Les liposomes sont des structures vésiculaires avec pour membrane externe une bicouche de molécules amphiphiles. Cette structure est identique à la bicouche lipidique de Singer et Nickolson (mosaïque fluide) des cellules humaines. On obtient au final deux compartiments, un central pouvant contenir des éléments hydrophiles et un compartiment à tropisme lipophile présent au niveau des deux couches de lipides (Tiwari et al., 2012). Ces structures sont représentées dans le schéma ci dessous (Figure 20).

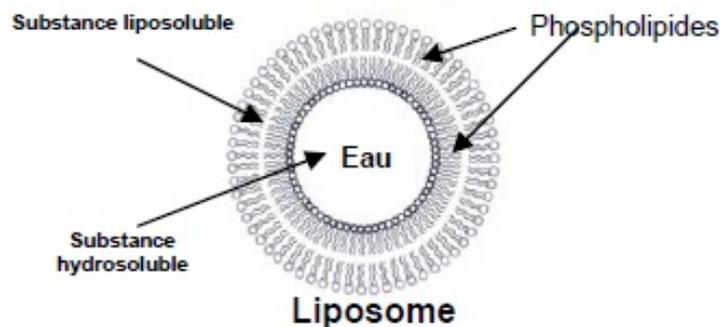


Figure 20 : Schéma d'un liposome unilamellaire

Selon le procédé de fabrication, il est possible d'obtenir plusieurs types de liposomes en fonction de leur taille, de leur capacité d'encapsulation et de leur structure (Rongen et al., 1997).

Les liposomes unilamellaires sont subdivisés en deux catégories, les « large unilamellar vesicles », LUV, d'un diamètre allant de 80 à 1 000 nm et les « small unilamellar vesicles », SUV, avec un diamètre allant de 20 à 80 nm.

Il est également possible d'avoir des liposomes multilamellaires qui permettent d'encapsuler une plus grande proportion de molécules lipophiles. Leur diamètre oscille

entre 100 (oligolamellar vesicles, OLV) et 4000 nm (multilamellar vesicle, MLV). On trouve une dernière catégorie classée à part, formée par les multivesicular vesicles, MVV, constituées de plusieurs vésicules de tailles variables contenues dans une plus grande. Ces différents liposomes sont schématisés dans la Figure 21, ci dessous.

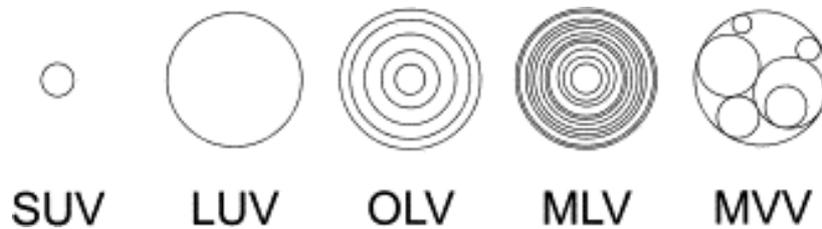


Figure 21 : Schéma des différents types de liposomes (Rongen et al., 1997)

Il est possible de vectoriser ces liposomes en incorporant dans la bicouche amphiphile, des protéines (anticorps monoclonaux par exemple) caractéristiques d'un site de reconnaissance au niveau du lieu d'action thérapeutique souhaité.

Cependant la vocation première d'un liposome n'est pas d'augmenter le temps de présence d'un principe actif dans l'organisme, même s'il est possible de l'envisager (Allen and Cullis, 2013). Ces procédés sont intéressants pour administrer des doses plus importantes de principes actifs tout en minimisant les effets indésirables comme cela est le cas pour l'amphotéricine B liposomale (Ambisome ®) ou la doxorubicine liposomale (Myocet ®).

Les liposomes ont une stabilité dans le temps relativement médiocre. La plupart des médicaments existant sous forme liposomale sont soit conservés entre +4 et +8 °C, soit reconstitués extemporanément dans des conditions très précises.

Prenons l'exemple de la doxorubicine liposomale (Tagami et al., 2011; Zhan and Xu, 2013): celle-ci doit être reconstituée juste avant administration en chauffant le flacon de doxorubicine à +76 °C pendant 10 minutes. Parallèlement il faut prélever 1,9 ml d'une solution de liposomes inactifs puis l'injecter dans une solution tampon. Une fois le pH des liposomes ajusté, on peut procéder à l'étape d'encapsulation en mélangeant la solution de doxorubicine à température et la solution liposomale à pH ajusté pendant 10 minutes précisément.

Toutes ces étapes étant réalisées en respectant les bonnes pratiques de fabrication avec des conditions d'asepsie rigoureuses.

D'autre part, le taux d'encapsulation est variable d'un procédé de fabrication à l'autre, allant de moins de 1% à environ 50% (Allen and Cullis, 2013).

Pour des molécules anticancéreuses à fort dosage comme la doxorubicine, ces variations sont « tolérables » mais les enjeux ne sont pas les mêmes quand on manipule des traitements antiépileptiques à marge thérapeutique étroite nécessitant des taux plasmatiques stables.

Au vu de la complexité et de la faible reproductibilité de la reconstitution ainsi que du coût très élevé, la solution des liposomes ne semble pas adaptée pour les pays en développement. A titre d'information, le prix d'un flacon de doxorubicine liposomale est 45 fois supérieur à celui de la doxorubicine simple (prix en France, décembre 2012).

## 9.2.5 Systèmes polymériques

### 9.2.5.1 Généralités

Un polymère est une structure macromoléculaire. Les systèmes polymériques utilisés dans le domaine médical s'articulent tous autour d'un polymère biocompatible constitué d'une répétition de  $n$  motifs moléculaires monomériques, comme dans la Figure 22, ci-dessous :

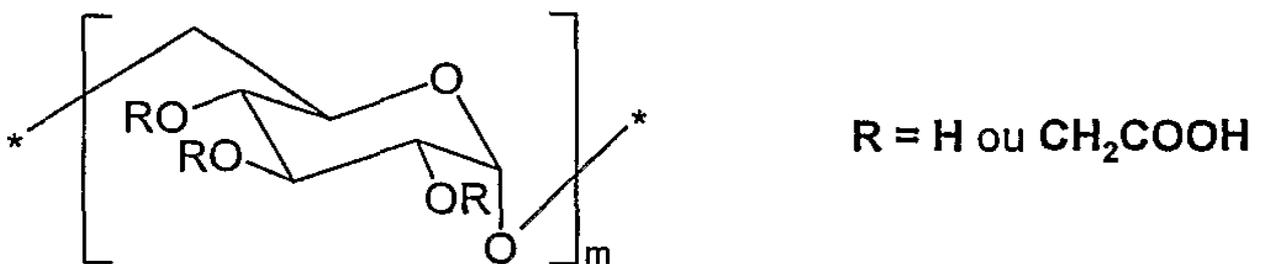


Figure 22 : Motif moléculaire d'un système polymérique

Les monomères sont liés entre eux par des liaisons covalentes. Lorsque le polymère est constitué de monomères identiques on parle d'homopolymère, quand il s'agit de deux motifs moléculaires différents on le qualifie de co-polymère.

Sur chaque monomère doit figurer au minimum un groupement fonctionnel capable de réaliser une liaison avec le groupement du monomère suivant. Le nombre de groupements fonctionnels, ou nombre de fonctionnalités détermine la structure finale du polymère. Cette notion est importante car elle permet, en fonction de la structure finale, d'obtenir des profils de libération de molécules actives différents.

Ainsi on distingue trois grandes familles structurelles :

- Les polymères linéaires composés de monomères à nombre de fonctionnalité unitaire représentés sur la Figure 23 ci-dessous. Les chaînes linéaires sont liées entre elles par des liaisons faibles de type Van der Waals ou hydrogène formant ainsi un maillage facilement destructurable.

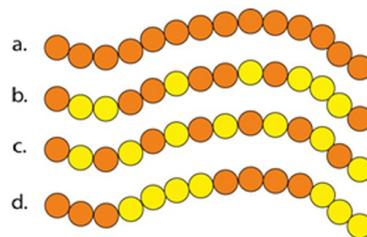


Figure 23 : Homopolymère linéaire (a) et co-polymère linéaire (b,c,d) (orange : monomère A, jaune : monomère B)

- Les polymères ramifiés (Figure 24) où le nombre de fonctionnalité est supérieur à un sur une unité monomérique et permettant ainsi d'obtenir un maillage polymérique structuré par des liaisons fortes covalentes.

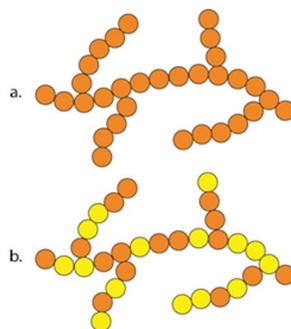


Figure 24 : Homopolymère ramifié (a) et co-polymère ramifié (b)

- Les polymères réticulés forment un réseau tridimensionnel de densité supérieure à celle des polymères ramifiés. Dans la Figure 25, ci-dessous, les liaisons entre les chaînes sont matérialisées par des ponts di-sulfures après vulcanisation, mais il existe d'autres types de liaison pouvant former un tel réseau.

Ces polymères sont presque en permanence à l'état solide et peuvent être difficilement solubilisés dans un solvant.

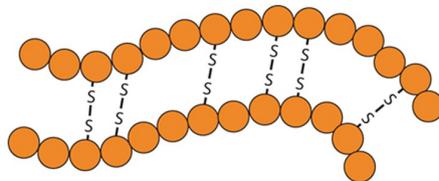


Figure 25 : Polymère réticulé

Ces systèmes sont de plus en plus utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

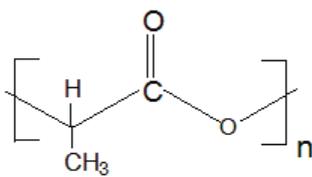
Idéalement, un polymère utilisable pour l'administration de médicaments devrait :

- être métabolisé dans l'organisme sans générer de produits de dégradation toxiques ou non assimilables,
- être de fabrication facile et peu coûteuse,
- ne pas provoquer de processus inflammatoires au niveau du site d'injection ou d'absorption.

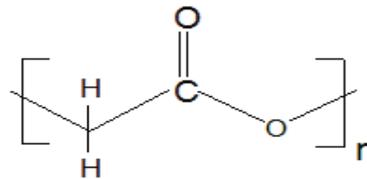
Les principes actifs sont incorporés dans le polymère et ce dernier module la vitesse de libération. Les matériaux utilisés peuvent être d'origine naturelle (gélatine, chitosane, alginate de sodium, agarose, etc.), héli-synthétique (dérivés de la cellulose) ou synthétique (Wehrlé and Bancel, 2007).

Les polymères les plus utilisés sont les synthétiques dont les plus répandus sont les polyglycolides (PGA : polymères d'acide glycolique), les polylactides (PLA : polymères d'acide lactique) et leurs copolymères les polyglycolactides (PLGA : copolymère d'acides lactique et glycolique).

Les Figures 26 et 27, ci-dessous, illustrent respectivement les motifs moléculaires des polymères de PLA et de PGA.



Acide poly ( lactique)



Acide poly ( glycolique)

Figure 26 : Motif du polymère lactique

Figure 27 : Motif du polymère glycolique

La Figure 28, ci-dessous, expose schématiquement les voies de synthèse des polymères PLA, PGA et PLGA.

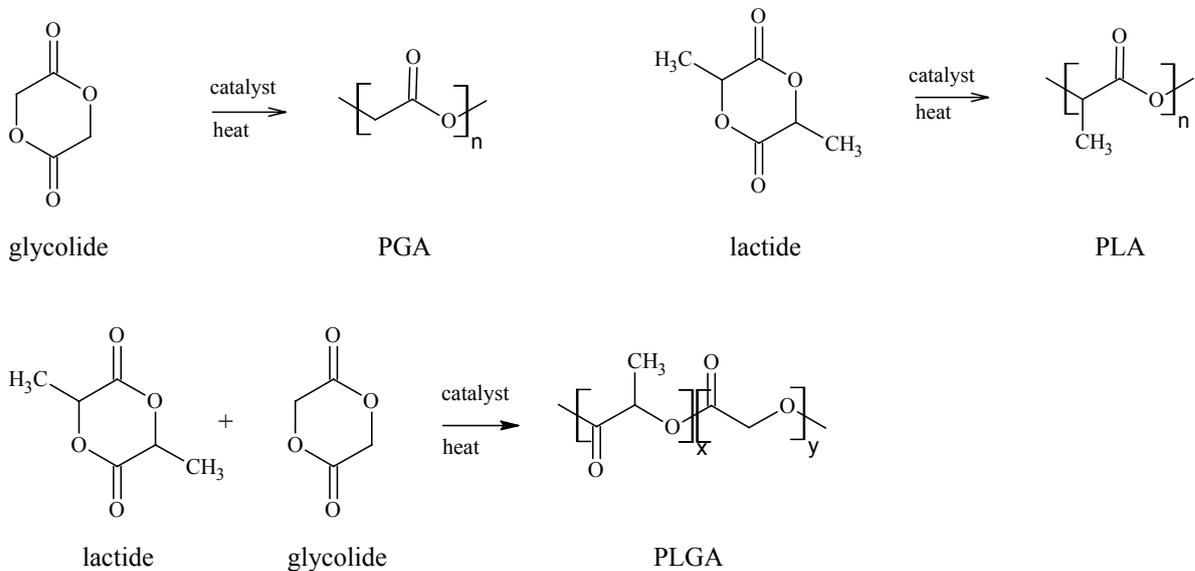


Figure 28 : Voies de synthèse des polymères PLA, PGA et co-polymères PLGA

Ces polymères sont déclinables selon leurs poids moléculaires et la caractéristique du groupement fonctionnel chimique situé en fin de chaîne polymérique. Pour le co-polymère PLGA, une autre variable le caractérise : il s'agit du ratio molaire d'acide glycolique et d'acide lactique.

Ces polymères synthétiques ont l'avantage, en plus de la biocompatibilité (condition *sine qua non* pour l'usage humain), d'être biodégradables et bio-assimilables. L'organisme les dégrade progressivement et les produits terminaux sont le dioxyde de carbone, l'eau et l'ATP (Jain, 2000) (Figure 29). Ils n'exercent donc pas de rôle toxique par accumulation de produits de dégradation non assimilables (Anderson and Shive, 1997).

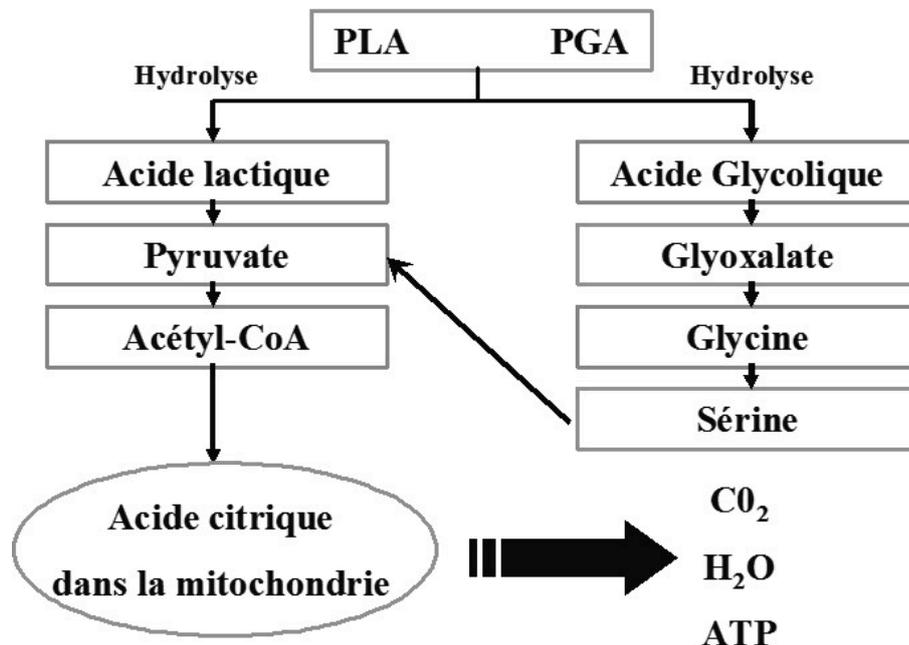


Figure 29 : Schéma de dégradation des polymères d'acides lactique et glycolique

Le choix du polymère conditionne la vitesse de libération du principe actif. Ainsi dans le cas du co-polymère cité ci-dessus, le rapport acide lactique/acide glycolique permet d'avoir une grande variabilité dans les cinétiques de libération obtenues. Les temps de

libération des molécules actives peuvent aller de quelques jours à plusieurs mois, voire années (Jain et al., 2000; Packhaeuser, 2004a)

Plusieurs systèmes à administration parentérale ont été élaborés, c'est le cas des microparticules et des implants non biodégradables ou biodégradables. Ils seront détaillés plus loin.

Le Tableau 6, ci-dessous, (non exhaustif) regroupe les spécialités commercialisées qui utilisent un système polymérique pour prolonger la libération du principe actif sur de longues périodes allant de deux semaines à six mois.

**Tableau 6 : Spécialités existantes utilisant les systèmes polymériques**

| Nom                | Principe actif | Formulation           | Polymère | Durée de relargage (mois) |
|--------------------|----------------|-----------------------|----------|---------------------------|
| Decapeptyl LP ®    | Triptoreline   | Microparticules       | PLGA     | 1 à 3                     |
| Zoladex ®          | Gosereline     | Implant               | PLGA     | 1 à 3                     |
| Lupron depot ®     | Luprorelina    | Microparticules       | PLGA     | 1, 3 à 4                  |
| Profact depot ®    | Busereline     | Implant               | PLGA     | 2 à 3                     |
| Suprecur ®         | Busereline     | Microparticules       | PLGA     | 1                         |
| Sandostatine ®     | Octreotide     | Microparticules       | PLGA     | 1                         |
| Arestin ®          | Minocycline    | Microparticules       | PLGA     | 0,5                       |
| Atridox ®          | Doxycycline    | Implant biodégradable | PLA      | 0,25                      |
| Eligard ®          | Luprorelina    | Implant biodégradable | PLGA     | 1 à 6                     |
| Trelstar depot ®   | Triptoreline   | Microparticules       | PLGA     | 1 à 3                     |
| Somatuline ® LA    | Lanreotide     | Microparticules       | PLGA     | 1                         |
| Luprogel ®         | Luprorelina    | Implant biodégradable | PLGA     | 1                         |
| Risperdal ® consta | Risperidone    | Microparticules       | PLGA     | 0,5                       |

On peut classer ces différents systèmes en deux grandes catégories :

- La première est composée des éléments préformés qui sont des systèmes déjà conçus avant l'administration chez le patient.
- La seconde catégorie regroupe les systèmes dit à formation *in situ* qui signifie que la matrice est constituée au moment de l'administration.

Dans tous les cas, chaque catégorie (préformée ou *in situ*) regroupe deux grandes formes:

- Le système dit monolithique où la matrice et le ou les principe(s) actif(s) sont contenus dans une seule et unique masse solide,
- Le système microparticulaire où la quantité de principe actif est répartie dans une multitude de matrices particulières.

La libération des principes actifs se produit selon deux processus distincts pour les systèmes biodégradables :

- Le premier est un processus de diffusion passive des molécules à travers la matrice,
- Le deuxième, quant à lui, est dû à la dégradation progressive de la matrice par érosion (Arifin et al., 2006). La diffusion est d'autant plus importante qu'il y a une pénétration progressive de l'eau dans la matrice provoquant une solubilisation du principe actif accentuée par la création d'un gradient de concentration.

L'érosion peut également s'opérer de deux manières (Figure 30):

- En surface : diminution progressive des dimensions du système avec dégradation progressive du polymère uniquement en surface.
- Dans la masse : dimension constante du système mais diffusion progressive de l'eau dans la matrice provoquant une dégradation interne.

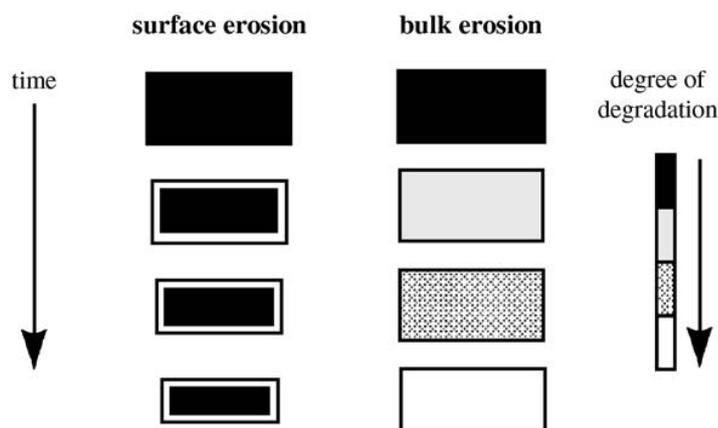


Figure 30 : Phénomène d'érosion de surface et dans la masse (Arifin et al., 2006)

Les systèmes qualifiés de non biodégradables fonctionnent de la même manière sauf que dans leurs cas le processus érosif ne s'opère pas.

### 9.2.5.2 Systèmes préformés (Bochot et al., 2011; Grabnar and Kristl, 2011)

Ce sont les premiers systèmes polymériques mis au point pour la libération prolongée de principes actifs administrés par voie parentérale.

### 9.2.5.2.1 Microparticules

Les microparticules sont des formes pharmaceutiques renfermant un principe actif dans un polymère de structure sphérique. Elles peuvent être ou non biodégradées par l'organisme et ont une taille généralement comprise entre 1  $\mu\text{m}$  et 1 mm.

Elles sont destinées à être administrées par voie intramusculaire ou sous-cutanée. De ce fait, l'intervalle des tailles utilisables en médecine humaine est plus restreint, allant généralement de 1 à 250  $\mu\text{m}$  (Matschke et al., 2002).

Tout comme les liposomes, les microparticules peuvent être fonctionnalisées par l'ajout de molécules sur leurs surfaces externes, susceptibles d'être reconnues par une cible.

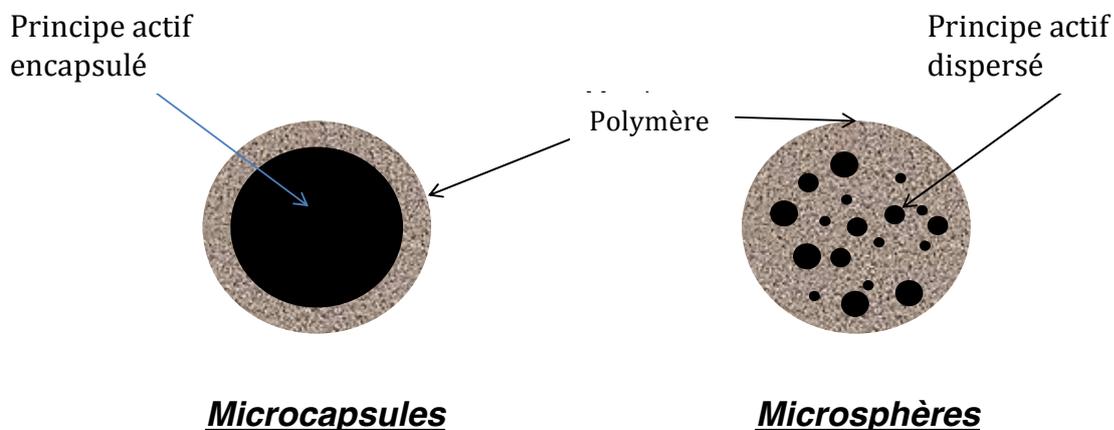


Figure 31 : Schématisation des microcapsules et microsphères

Plusieurs techniques de fabrication existent et permettent d'aboutir à deux microparticules différentes : les microcapsules et les microsphères (Figure 31). Leurs morphologies peuvent être observées au microscope électronique. Ainsi sur la Figure 32 ci-dessous, on constate que les microcapsules sont constituées d'une membrane externe entourant un réservoir central creux.

Concernant les microsphères, elles diffèrent des microcapsules par l'absence de réservoir central. Elles forment une matrice pleine sans différence structurale entre le centre et la périphérie.

### Microsphère



### Microcapsule

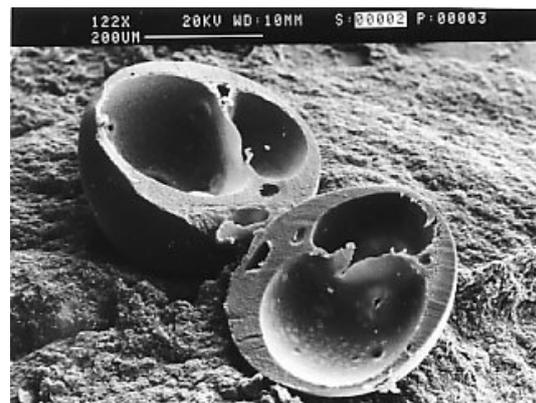


Figure 32 : Microcapsules et microsphères au microscope électronique (Yu et al., 2012)

Lors d'une libération prolongée on se base sur deux mécanismes : la diffusion passive ou la dégradation/dissolution du matériau enrobant (polymère) (Wehrlé and Bancel, 2007). Les cinétiques de libération pour la diffusion passive sont d'ordre zéro ou un (en suivant la loi de diffusion de Fick) (Wehrlé and Bancel, 2007). Par la suite deux phénomènes différents peuvent être observés et recherchés:

- Soit une libération massive dès l'administration, on parlera d'effet « burst like ». Dans ce cas là, la substance active devra être localisée en majorité au niveau de la surface de la particule.

- Soit une libération plus progressive voire prolongée, effet « lag-time like » ou effet de latence. Le principe actif devra alors être situé en majorité au niveau du centre de la particule.

Dans le cas des antiépileptiques, la seconde situation paraît plus propice, car elle permettrait d'avoir des allures de courbes des taux plasmatiques aplanies, stables, sans pic, ce qui est l'inverse de l'effet « burst like ».

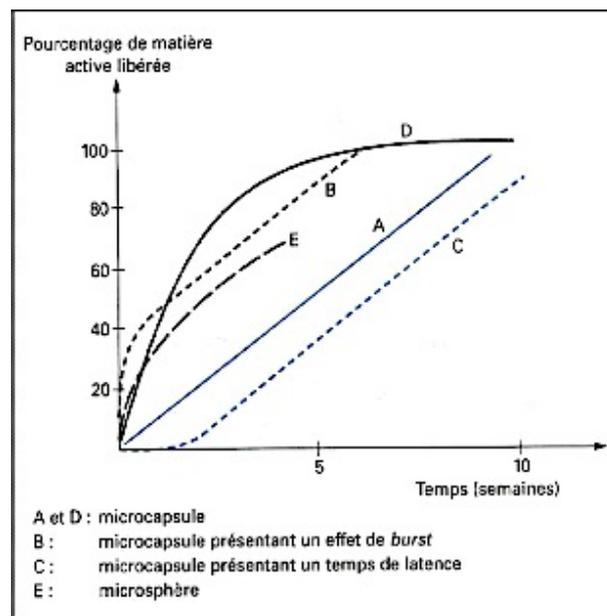


Figure 33 : Cinétiques de libération des microparticules (Richard, 2003)

La Figure 33 ci-dessus expose schématiquement des cinétiques de libération de principes actifs inclus dans des microcapsules ou microsphères. L'effet « burst like » et l'effet « lag-time like » sont représentés respectivement par les courbes B et C.

Un des avantages de ces formes par rapport aux implants préformés est que l'administration ne nécessite pas de geste chirurgical ni même de dispositif d'administration spécifique, une simple seringue suffisant dans la majorité des cas (Park et al., 2005).

Plusieurs notions sont à prendre en compte pour l'utilisation des microparticules. La première et l'une des plus importantes est que le principe actif doit être stable chimiquement et conserver son activité thérapeutique tout au long du processus de fabrication. En effet certains procédés utilisent des techniques avec contraintes physiques ou chimiques (émulsion/extraction double ou simple, coacervation, séchage par dispersion ou « spray-drying », etc.). D'autre part, il est important d'obtenir un bon taux d'encapsulation reproductible d'une préparation à une autre. L'effet « burst like » doit être réduit au maximum, surtout dans le cas de la prise en charge de l'épilepsie. Enfin, il est important au final que la préparation soit sous une forme pulvérulente stable pouvant être facilement remise en suspension extemporanément au moment de l'administration. Certains principes actifs, en fonction de leur hydrophilie ou lipophilie nécessiteront une remise en suspension dans un véhicule aqueux ou huileux. En sachant que les véhicules huileux sont douloureux à l'injection et exposent à un risque de fibrose.

#### ***9.2.5.2.1.1 Microcapsules***

Les microcapsules peuvent être définies comme des systèmes polymériques réservoirs. La substance est encapsulée sous forme liquide (solution, émulsion, suspension), solide voire gazeuse dans un réservoir central creux délimité par une membrane polymérique.

#### ***9.2.5.2.1.2 Microsphères***

Les microsphères diffèrent des microcapsules. La substance active est dispersée dans une matrice polymérique. Dans certains cas il est possible d'enrober cette matrice sphérique d'un polymère différent pour apporter un élément de modulation supplémentaire.

Une spécialité, Enantone<sup>®</sup> LP (leuproréline), utilisée dans les cancers de la prostate localement avancés ou métastatiques, l'endométriose et la puberté précoce centrale, est composée de microsphères d'acide polylactique. Une injection permet la libération de principe actif pendant une durée de trois mois. Cette administration requiert une seringue standard (18, 21 et 23 Gauges), mais nécessite cependant une reconstitution de la solution extemporanément par l'intermédiaire d'un solvant particulier.

Concernant les effets indésirables imputables à la forme galénique, on peut citer des intolérances locales de type réaction inflammatoire ou des nodules sous-cutané au point d'injection (Vieu et al., 2007).

#### **9.2.5.2.2 Systèmes monolithiques : implants**

##### ***9.2.5.2.2.1 Systèmes non biodégradables***

Ce sont des implants solides auxquels a été ajouté lors de leur fabrication le principe actif. Leur administration est sous-cutanée ou intramusculaire. Elle nécessite une légère intervention chirurgicale ou l'utilisation d'un trocart pour leur implantation. Prenons l'exemple de Nexplanon<sup>®</sup>, un contraceptif à durée d'action longue qui est un implant pour usage sous-cutané (Bochot et al., 2011; Mommers et al., 2012). Il se présente sous la forme d'un bâtonnet blanc flexible radio-opaque de 4 cm de long et 2 mm d'épaisseur (Figure 34).



**Figure 34 : Nexplanon<sup>®</sup>**

La matrice de l'implant se compose d'un co-polymère non biodégradable d'éthylène et d'acétate de vinyle. Le principe actif, l'étonogestrel y est dispersé. Ce système a la capacité de libérer progressivement la molécule active sur une période de 3 ans. Le taux de libération de l'étonogestrel est approximativement de 60 à 70  $\mu\text{g}/\text{jour}$  en 5 à 6 semaines puis diminue pour atteindre approximativement 35 à 45  $\mu\text{g}/\text{jour}$  à la fin de la première année, environ 30 à 40  $\mu\text{g}/\text{jour}$  à la fin de la deuxième année et environ 25 à 30  $\mu\text{g}/\text{jour}$  à la fin de la troisième année (Mommers et al., 2012).

L'implant Nexplanon® nécessite l'utilisation d'un trocart à usage unique pour son administration au niveau de la face interne du bras non dominant, à environ 8 à 10 cm au-dessus de l'épitrachée (Figure 35).

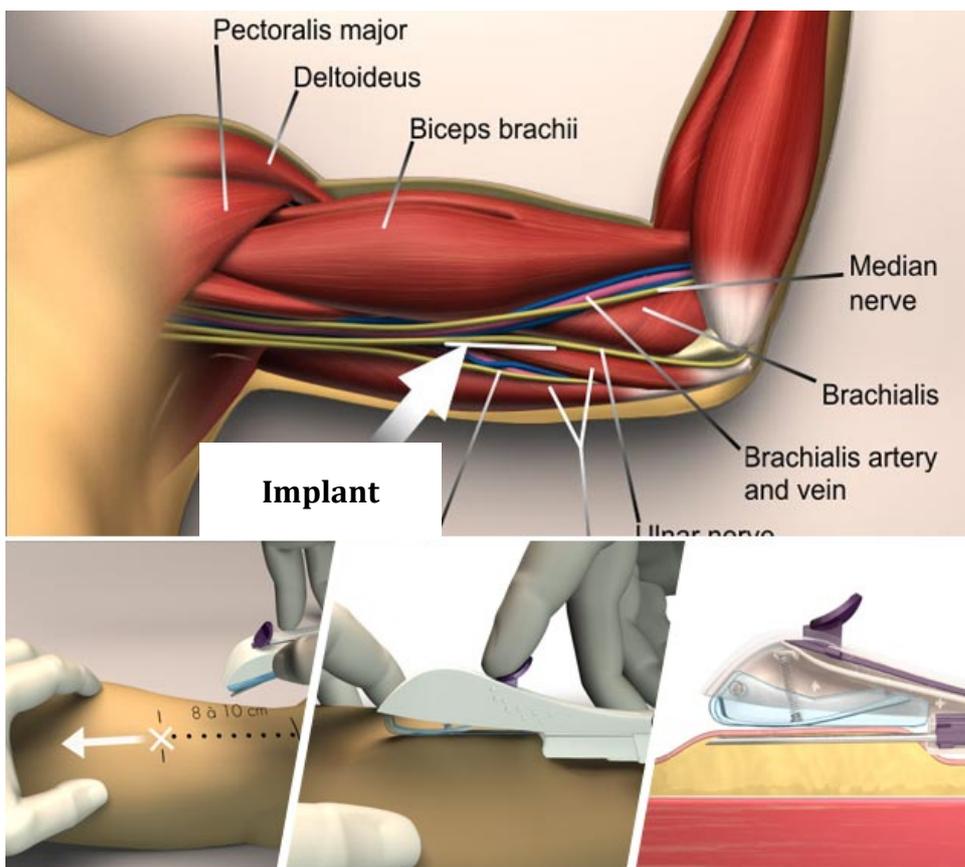


Figure 35 : Schéma d'administration d'un implant non biodégradable

Outre l'avantage d'une contraception efficace sur trois ans évitant les risques de mauvaise observance, ce système possède plusieurs inconvénients. Le premier est qu'il nécessite une administration par un personnel qualifié et dans de bonnes conditions d'asepsie. Dans les pays en développement, les ressources humaines formées à ce type d'administration manquent, il est donc difficilement concevable d'utiliser cette forme dans ces conditions. De plus, il y a un certain nombre d'effets indésirables comme la migration de l'implant pouvant causer des paresthésies ou une réaction inflammatoire locale intense.

Une fois la période de libération du principe actif terminée, il faut réaliser une ablation chirurgicale de l'implant à l'aide d'une localisation radiologique grâce à la présence de sulfate de baryum, radio-opaque, dans la composition de l'implant. Si cette exérèse n'est pas réalisée, on s'expose au risque de développement d'une fibrose.

Même si cette forme galénique apparaît séduisante au première regard, devant ces multiples inconvénients, elle ne semble pas appropriée à une utilisation optimale dans les pays en développement.

Certains travaux sont néanmoins en cours concernant le traitement de l'épilepsie. Il s'agit notamment d'une utilisation des implants pour une administration directement dans la zone épileptogène au niveau du système nerveux central. Des implants de phénytoïne ont été administrés en intracérébral chez le rat avec des profils de libération intéressants (Figure 36) et proches de nos critères, à ceci prêt que dans notre cas il s'agit d'un usage systémique (Tamargo et al., 2002).

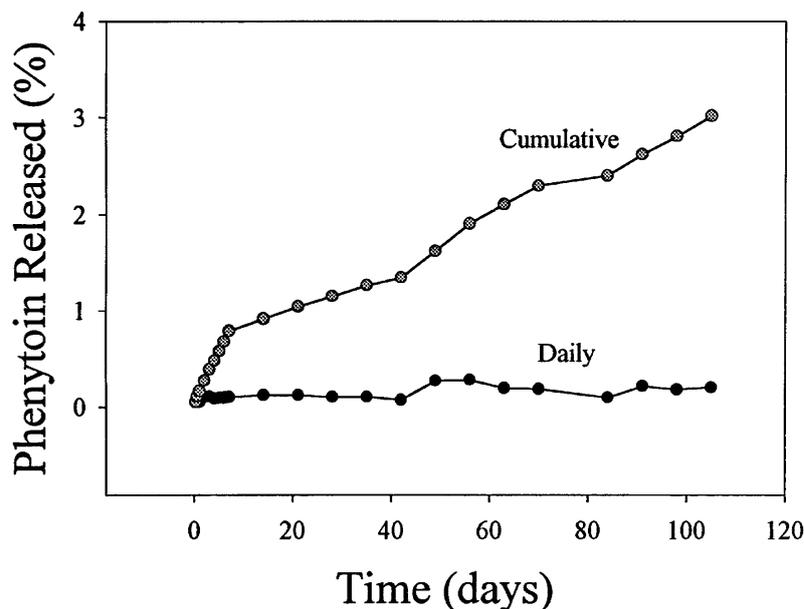


Figure 36 : Libération contrôlée journalière et cumulative de phénytoïne d'un système polymérique implanté chez le rat (Tamargo et al., 2002)

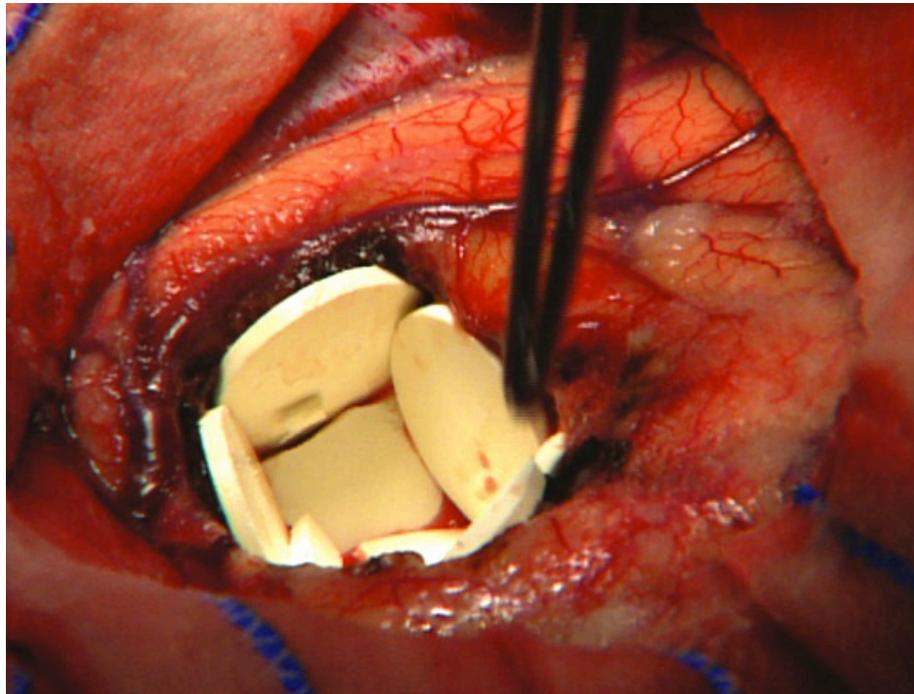
#### 9.2.5.2.2 Systèmes biodégradables

Le processus de libération du principe actif est identique que ce soit dans les systèmes biodégradables ou ceux préformés non biodégradables. La différence réside dans le fait qu'ils ne requièrent pas d'ablation chirurgicale à la fin du traitement. De plus, la stabilité de la cinétique est plus difficile à maintenir sur des périodes dépassant plusieurs mois contrairement aux implants non biodégradables comme Nexplanon® (Bochot et al., 2011).

Deux spécialités existent sur le marché utilisant cette technique. La première est un implant copolymérique lactoglycolique contenant de la gosérelène : Zoladex ®. Il est utilisé dans le cancer du sein métastatique hormono-dépendant à la dose d'un implant de 10,8 mg tous les trois mois et dans le cancer de la prostate métastatique à la dose d'un implant de 3,6 mg tous les 28 jours.

La deuxième spécialité est un implant polymérique de polifeprosan, Gliadel® contenant de la carmustine en traitement d'appoint des gliomes et glioblastomes malins après résection chirurgicale (Guerin et al., 2004).

La Figure 37, ci-dessous, représente la disposition de plusieurs implants (disques) de Gliadel® au niveau de la zone de résection tumorale. La carmustine est libérée pendant trois semaines assurant des taux de principe actif stables durant la période et limitant le passage systémique pour au final moins d'effets indésirables.



**Figure 37 : Implants de Gliadel® chargés en carmustine (Lesniak and Brem, 2004)**

La forme galénique de ces deux thérapeutiques innovantes est très intéressante pour le traitement de l'épilepsie. Elle remplit les critères imposés, à savoir une libération prolongée sur une longue période et ne nécessitant pas d'ablation en fin de traitement.

La problématique ne réside pas dans le mode de libération mais dans le mode d'administration. En effet ce dernier nécessite dans le cas de Zoladex® un système de seringue particulière pré-remplie, aux dimensions suffisantes pour pouvoir injecter l'implant préformé. Cela se révélant douloureux, il s'avère nécessaire d'employer des anesthésiques locaux. Cette contrainte est un obstacle pour une utilisation dans les pays en développement car elle nécessite l'utilisation d'un traitement supplémentaire pour l'administration (un anesthésique) par comparaison avec les formes d'antiépileptiques déjà proposées. De plus, si l'injection est accompagnée d'un phénomène douloureux, le risque que les patients refusent le traitement les fois suivantes n'est pas négligeable. Concernant la carmustine, l'extrapolation à l'administration d'antiépileptique dans les pays en développement est difficilement envisageable en raison de son administration chirurgicale.

### **9.2.5.3 Système à solidification *in situ* (Madan et al., 2009; Packhaeuser et al., 2004)**

Les systèmes préformés posent certains problèmes de stabilité et de préparation. De plus, leur administration nécessite souvent des dispositifs particuliers ou une intervention chirurgicale. Pour pallier ces différentes contraintes, les systèmes à solidification *in situ* ont été développés. Il existe différents procédés de formation du polymère mais dans tous les cas cette étape a lieu une fois le système injecté au patient. Ainsi, on distingue les pâtes thermoplastiques, les systèmes à réticulation *in situ*, les systèmes de gélification induite par la température et les systèmes par précipitation *in situ*. La grande majorité de ces systèmes sont des implants plutôt que des microparticules.

### 9.2.5.3.1 Implants biodégradables *in situ*

Ces implants ont le même comportement, concernant la libération du principe actif une fois le système administré, que les implants biodégradables préformés. La différence réside dans le fait que la formation définitive du polymère s'opère au niveau du site d'injection selon différents procédés. De même que pour les implants préformés, il existe un effet « burst » même s'il est légèrement différent.

#### Effet « burst »

Dans le cas d'un implant à solidification *in situ* l'effet « burst » correspond au temps nécessaire au polymère pour se former au niveau du point d'injection. Ce temps est plus ou moins long en fonction des caractéristiques physico-chimiques du polymère mais aussi en fonction du mode de formation de l'implant.

Il existe plusieurs procédés de solidification *in situ*, ce qui permet l'obtention de différents polymères aux comportements variables.

- **Pâtes thermoplastiques** (Hatefi and Amsden, 2002)

La solidification est basée sur le refroidissement du polymère liquide provoqué par la température corporelle. Cela permet d'obtenir des pâtes thermoplastiques, polymères semi-solides. La solubilisation du principe actif avec le polymère nécessite une élévation de température qui est dépendante de ce dernier. Deux paramètres sont à prendre en compte : tout d'abord la thermostabilité du principe actif à la température de solubilisation du polymère. Le second est le risque d'injection douloureuse et de nécrose

tissulaire si la température est trop importante. Cette méthode paraît peu appropriée au regard de nos critères imposés.

- **Systèmes de réticulation *in situ*** (Hatefi and Amsden, 2002)

Le phénomène de réticulation permet d'aboutir à la formation d'une structure solide pouvant être de deux sortes : une forme gélifiée ou plastique.

La forme gélifiée est induite par la mise en présence du système polymérique solubilisé avec des ions de charge opposée. Physiologiquement, il n'existe pas d'ions en concentration suffisante pour observer ce phénomène excepté dans l'œil. Il n'est pas envisageable dans les pays en développement de réaliser une forme injectable oculaire où l'administration requiert des qualifications médicales.

La réticulation permet également la formation de systèmes plastiques ; on parle alors de polymères qualifiés de « thermoset ». A la différence des pâtes thermoplastiques, le processus n'est pas réversible et la solidification est due à des phénomènes de liaisons covalentes entre les chaînes polymériques par chauffage et non refroidissement. Cette solidification n'est pas satisfaisante dans notre cas car elle nécessite le contrôle de nombreux paramètres. La température de solidification n'est pas physiologiquement acceptable. Cette méthode impose un milieu humide, riche en oxygène et une vitesse d'injection précise. De surcroît la quantité résiduelle de solvant ou de monomère peut être toxique. Devant toutes ces considérations, ce procédé n'est pas optimal pour notre forme LP.

- **Système de gélification *in situ***

A la base, ces structures ont une faible viscosité ce qui permet une manipulation aisée notamment pour une administration *via* des seringues conventionnelles. Dès lors que le système est injecté en sous-cutané ou intramusculaire, il y a gélification du polymère due à une modification de température (transition sol-gel). Ainsi, les principes actifs contenus initialement dans le polymère liquide sont piégés dans le maillage macromoléculaire du gel. Tous les polymères ne possèdent pas cette propriété, on la retrouve principalement chez les poly(oxydes d'éthylène) et poly(oxydes de propylène). Ces polymères ont une biocompatibilité contestable et sont faiblement biodégradables révélant ainsi les principaux inconvénients de cette technologie. Pour minimiser ces phénomènes, certains procédés incorporent des polymères de PLGA pour améliorer la biocompatibilité (Ghahremankhani et al., 2008).

- **Système par précipitation pH dépendante**

Le phénomène de précipitation permettant la formation d'un complexe solide peut s'observer avec certains polymères dès lors qu'il y a une variation du potentiel hydrogène (pH). Cette variation est imaginable lorsque le système est implanté dans l'organisme. Elle est due principalement à la présence de radicaux basiques ou acides faibles. A l'heure actuelle, aucun implant n'utilise cette méthode de formation *in situ* principalement car peu de polymères ont cette capacité de précipitation liée au pH et que ceux la possédant ne sont pas autorisés pour l'administration parentérale. De plus, des variations de pH dues à certaines atteintes cutanées comme des mycoses peuvent modifier la formation de l'implant. Par ailleurs, il existe déjà une variabilité intrinsèque et physiologique de pH en fonction des sites d'injections. Tous ces éléments ne sont pas

optimaux pour une bonne reproductibilité d'une forme à libération prolongée dans la prise en charge de l'épilepsie.

#### ▪ Système par précipitation-extraction dépendante

Cette méthode est pour le moment la plus utilisée pour la formation de polymères *in situ*. Le principe est simple, il repose sur la différence de solubilité en fonction du milieu environnant. Dans ce cas, le polymère utilisé doit être insoluble en milieu aqueux. Ainsi, avant administration il est solubilisé dans un solvant organique biocompatible ainsi que le principe actif. Par la suite, le système à l'état liquide est injecté en sous-cutané ou intramusculaire. Dès l'administration, le solvant diffuse dans l'espace interstitiel aqueux au niveau du site d'injection ce qui a pour conséquence une augmentation de la teneur en eau dans le système polymère contenant le principe actif. On observe une séparation de phase et le polymère hydrophobe précipite en emprisonnant le principe actif dans le maillage macromoléculaire de la matrice formée *in situ*.

Dans ce cas, l'effet « burst » peut être conséquent. En effet, le temps de diffusion du solvant (plus ou moins long) détermine la vitesse de formation de l'implant. La Figure 38 ci-dessous permet de rendre compte de cet effet « burst » à travers la présence d'un pic important au début de la libération.

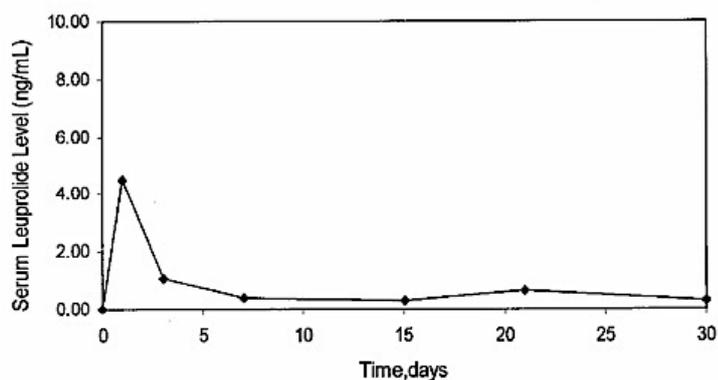


Figure 38 : Cinétique de libération de leuproréline à partir d'un système à formation *in situ* précipitation-extraction dépendante (Patel, 2010)

Il s'agissait d'une étude cinétique préclinique chez le chien. Ainsi, il n'y avait pas d'objectif de minimisation de cet effet d'où un effet « burst » important. Il est possible de moduler cette caractéristique de par le choix du polymère et du solvant. Ce dernier doit être choisi en fonction des critères de toxicité, de biocompatibilité et de solubilité du polymère ainsi que du principe actif. En outre, il doit permettre l'obtention d'une solution de viscosité convenable pour permettre l'administration *via* des seringues conventionnelles.

Parmi les solvants les plus utilisés on retrouve la N-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le propylène glycol, le diméthylsulfoxyde (DMSO), etc., (Hatefi and Amsden, 2002).

Plusieurs spécialités pharmaceutiques utilisent ce procédé. Dans le cas de l'acétate de leuproréline (nonapeptide utilisé pour le traitement du cancer de la prostate avancé) commercialisé sous le nom de spécialité Eligard ®, il existe trois dosages permettant une couverture de un, trois ou six mois (Berges, 2005; Sartor, 2006).

Cet éventail très large est possible grâce à un système polymérique breveté, le système Atrigel ® (Perez-Marrero and Tyler, 2004; Tunn, 2011). Ce dernier est composé d'un copolymère d'acide lactique (75%) et d'acide glycolique (25%) (PLGA 75/25) dissous avec le principe actif dans le solvant NMP.

La Figure 39, ci-dessous, illustre le mécanisme de formation de l'implant par la technologie Atrigel ®.

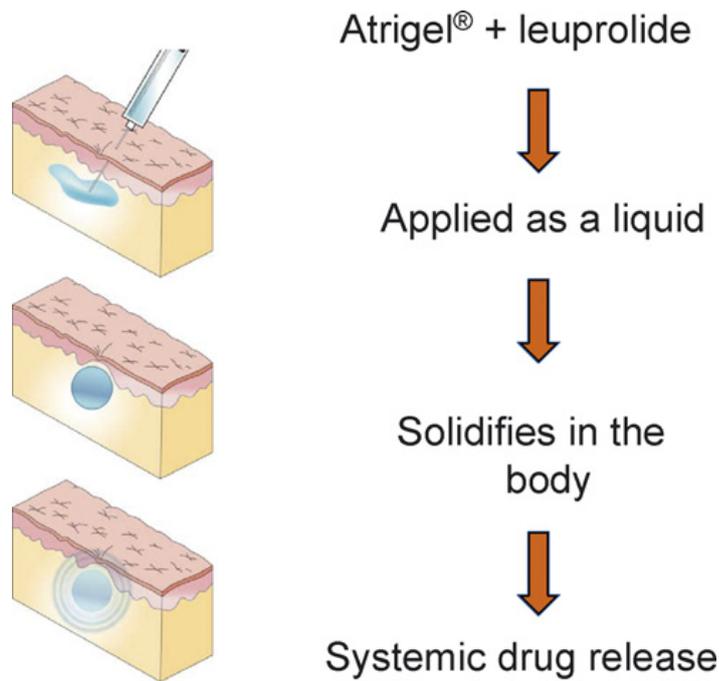


Figure 39 : Système de libération Atrigel® (Sartor, 2006)

Cette technologie semble une bonne alternative pour les formes à libération prolongée dans le traitement de l'épilepsie. A première vue, le principal problème à résoudre est l'importance de l'effet « burst ». En effet, une importante libération de molécules actives peut amener à des concentrations toxiques. Rappelons que les antiépileptiques ont un index thérapeutique étroit.

### 9.2.5.3.2 Microparticules *in situ*

Cette catégorie de formes galéniques permet entre autres de palier les problèmes liés aux formes préformées ainsi qu'à ceux liés aux implants monolithiques *in situ* (Kranz and Bodmeier, 2008). Il existe deux procédés pour leur obtention, la coacervation et l'extraction de solvant. Ces deux méthodes aboutissent à la formation d'une émulsion de microparticules qui pourra être administrée facilement.

La Figure 40, ci-dessous, montre l'intérêt certain des microparticules *in situ* par rapport aux implants grâce à un effet « burst » moindre et une libération dans le temps plus stable (Ahmed et al., 2012; Kranz and Bodmeier, 2008; Rungseevijitprapa and Bodmeier, 2009).

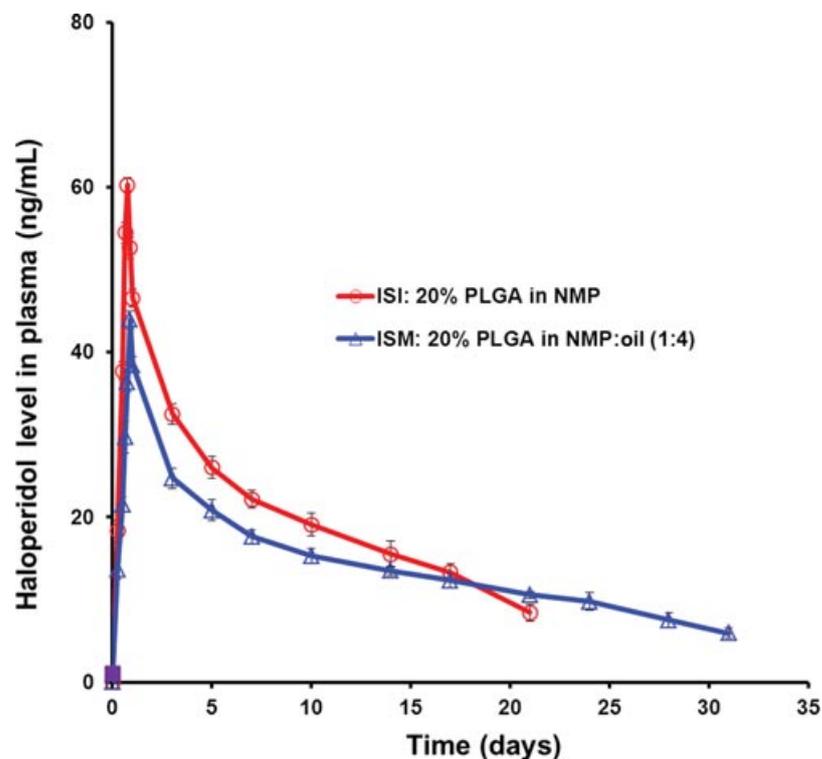


Figure 40 : Concentration plasmatique d'halopéridol après administration IM d'un implant *in situ* (rouge) et de microparticules *in situ* (bleu) (Ahmed et al., 2012)

Une fois administrée, il y a une séparation de phase de l'émulsion avec diffusion de la phase dispersante dans le milieu environnant générant ainsi un complexe microparticulaire contenant le principe actif.

Ces structures sont moins toxiques que les implants *in situ* grâce à la nature des solvants utilisés. Dans les microparticules *in situ* les solvants sont généralement de natures

organique et végétale (huile d'arachide, huile de sésame, huile de soja) donc plus biocompatibles, mieux assimilés et d'un coût inférieur. De plus, la viscosité est faible ce qui rend l'injection moins douloureuse. Au niveau de la tolérance au point d'injection, une étude (Rungseevijitprapa and Bodmeier, 2009) a évalué la myotoxicité des microparticules versus implants, chez le rat, avec une supériorité en terme de tolérance pour les microparticules.

Ces systèmes sont donc intéressants pour une forme à libération prolongée avec des tolérances, des coûts limités et des manipulations relativement faciles.

## 10 Application de la forme LP aux médicaments antiépileptiques dans les pays en développement

### 10.1 Intérêt d'une forme LP dans les pays en développement

Les formulations à libération prolongée ont été utilisées depuis longtemps pour améliorer la réponse thérapeutique avec des taux plasmatiques en principe actifs stables et constants par rapport à ceux obtenus avec les formes à libération immédiate. La Figure 41, ci-dessous, illustre ce propos.

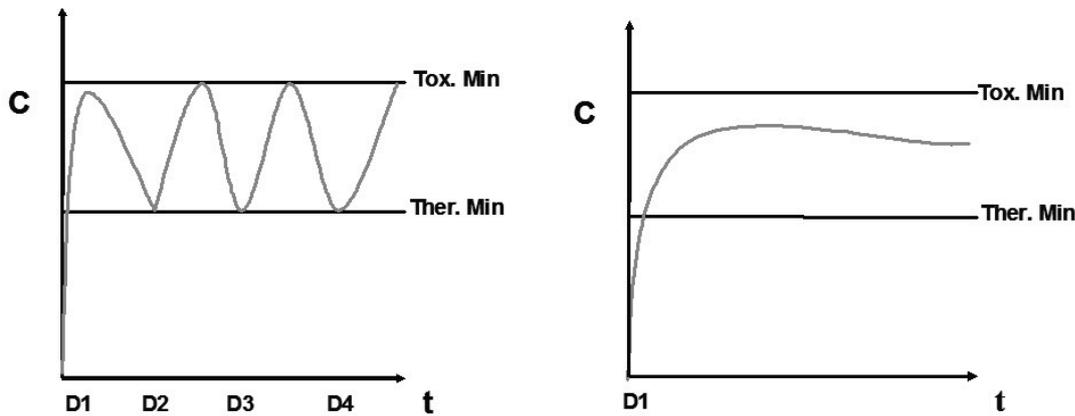


Figure 41 : Concentrations plasmatiques après libération immédiate (gauche) et libération prolongée (droite)

Cette diminution des variations de la concentration plasmatique est importante dans le cadre de l'épilepsie. Il existe déjà des formes à libération prolongée pour les antiépileptiques. Il s'agit du valproate de sodium et de la carbamazépine commercialisés sous le nom de spécialité, Micropakine® et Dépakine Chrono® pour le premier et Tégrétol® LP pour le second. Elles permettent de réduire les pics plasmatiques en assurant des concentrations plus régulières dans le nyctémère. Elles ne remplissent cependant pas tous les critères imposés avec notamment une posologie usuelle de une ou deux prises par jour.

La forme LP présente un autre intérêt indéniable : la diminution des effets indésirables qui s'explique facilement par des doses moindres administrées à un instant  $t$ . En effet, l'écrêtage des pics plasmatiques permet de diminuer les effets indésirables dose dépendants comme notamment les troubles hématologiques fréquents avec les antiépileptiques.

L'observance s'en trouve également améliorée par une prise mensuelle voire semestrielle face à une prise quotidienne de médicament.

Plusieurs critères vont guider le choix de la forme finale. Il faut déterminer la bonne molécule candidate et la technique de formulation galénique adéquate pour optimiser au mieux la libération prolongée de l'antiépileptique dans le contexte de pays en développement.

## 10.2 Critères physico-chimiques

Quel que soit le système choisi, la molécule devra être stable et conserver son activité thérapeutique dans le véhicule. En effet, si le principe actif est dégradé ou si sa conservation dépend également de contraintes complexes propres à la matrice, le risque de voir sur le marché des médicaments de mauvaise qualité est élevé.

Le risque d'altération n'est pas uniquement retrouvé lors de la conservation du produit fini. Comme nous l'avons vu en amont, beaucoup de procédés d'obtention des matrices ont recours à des mécanismes pouvant induire des modifications du principe actif. On notera les élévations de température, les modifications de pH, l'utilisation de solvants.

De plus, dans le cas des systèmes polymériques, le risque de réaction chimique entre le principe actif et le polymère existe, qui peut amener soit à l'inactivité thérapeutique de la molécule soit à l'extrême à la génération de composés toxiques.

Le volume, pour les formes injectables, est un paramètre à considérer. En effet si nous partons sur une forme administrable en sous-cutanée ou intramusculaire l'exemple du valproate de sodium est pertinent. La dose en libération immédiate *per os* est de un à deux grammes par jour. Or, on accepte pour les formes parentérales un volume maximal de 3 ml en sous-cutané et variable en intramusculaire en fonction du site d'injection. Pour le muscle dorso fessier le volume maximal est de 5 ml, pour le muscle vaste externe il est de 5ml et pour le muscle deltoïde de 2 ml.

Les pays en développement ont des contraintes climatiques importantes. Les températures élevées, les luminosités intenses et l'humidité ambiante sont autant de causes de dégradation ou d'altération des médicaments. De même, ces éléments peuvent potentialiser des réactions intrinsèques et aboutir à la formation de composés annexes potentiellement délétères.

Il est donc primordial de considérer ces éléments pour le choix de la forme galénique mais aussi pour celui de la molécule.

### 10.3 Critères cliniques et pharmacologiques

Plusieurs questions se posent quant à l'utilisation d'une forme LP dans la prise en charge de l'épilepsie. La première concerne les systèmes implantables (préformés ou *in situ*). En effet, en cas d'intolérance soit au principe actif soit à un ou plusieurs des

excipients, quelle conduite tenir ? Pour les implants préformés radio-opaques il faut procéder à une ablation chirurgicale. Le retrait de l'implant est donc possible même si la méthode nécessite une opération particulière et sera difficilement réalisable en urgence dans les pays en développement. Il n'en est pas de même pour les systèmes microparticulaires ou encore les liposomes et les esters pour lesquels l'ablation est impossible. Concernant les systèmes transdermiques la réponse à une intolérance est plus simple, il suffit d'enlever le dispositif dès la survenue d'effets indésirables nécessitant retrait.

L'adaptation de dose est également un aspect à ne pas négliger dans la conception d'une telle forme galénique. Elle peut être source d'un surcoût important par une multiplication des dosages nécessaires. Les formes injectables peuvent s'adapter par des administrations de volumes différents, ne nécessitant qu'un seul dispositif d'injection. Dans les formes per os, une astuce pour diminuer le nombre de prises consiste à rendre les comprimés sécables mais cette technique n'est pas applicable sans limite pour les formulations LP. Il peut éventuellement être possible de diviser en deux des comprimés matriciels LP mais guère plus.

Un autre problème inhérent à ces formes est le risque d'accumulation du principe actif. La cinétique de libération doit être parfaitement connue et maîtrisée pour éviter ce risque.

## 10.4 Critères propres aux pays en développement

### 10.4.1 Critères socioculturels

La perception de l'épilepsie et de sa prise en charge est complexe dans les pays en développement. Il est difficile pour des sujets atteints d'accepter leur maladie comme un vrai processus physiopathologique. Certaines personnes ont une perception non cartésienne de cette pathologie en l'associant notamment à une possession diabolique (Ratsimbazafy et al., 2012).

La prise quotidienne d'un médicament entretient l'idée chez le patient qu'il est toujours atteint de la maladie. L'utilisation d'une forme injectable LP expose au risque de voir les patients croire à un médicament aux effets « magiques ». En effet si aucune éducation thérapeutique n'accompagne ces traitements, la frontière au delà de laquelle le patient croit qu'il est guéri de sa maladie est facilement franchissable. Ce qui peut avoir pour principale conséquence une perte de vue des patients, résultat contre productif par rapport à un objectif d'amélioration de l'observance.

Un autre aspect est le risque d'oublis. En effet, il est plus facile de penser à la prise d'un médicament que l'on prend tous les jours qu'à un traitement injecté une fois par mois voire de manière plus espacée encore.

Les formes pour application externe comme les patchs sont une marque de stigmatisation évidente qui amène à exclure cette idée sauf si le site est discret comme ceux habituellement couverts par les vêtements.

Les formes injectables sont mal perçues. On y associe souvent la douleur lors de l'administration.

Mise à part ces notions de perceptions, de nombreuses contraintes sont inhérentes aux pays en développement. Pour la réalisation d'une forme pharmaceutique applicable dans ces pays, il est primordial d'y intégrer des notions de coût. En effet, la forme finale devra avoir des coûts de fabrication, de distribution et de stockage les plus faibles possibles.

De même, le procédé de mise en forme devra être reproductible et nécessiter des matières premières d'obtention facile.

#### **10.4.2 Critères économiques**

Le coût du traitement quotidien est l'un des facteurs les plus limitant pour le développement d'un médicament dans les pays à revenus limités.

Si la nouvelle forme mise en œuvre est d'un coût trop élevé pour une utilisation dans ces pays, elle perd tout son intérêt.

Il faut considérer le coût de fabrication propre de la forme pharmaceutique mais également les coûts annexes. Ces derniers sont composés des coûts d'importation si la technologie de fabrication n'est pas applicable dans ces pays et de stockage si le volume que représente la nouvelle forme est conséquent. Ce facteur peut amener à un manque d'accessibilité du traitement.

## 10.5 Molécules, voies d'administration et matrices idéales

### 10.5.1 Molécules

Le phénobarbital est la molécule la plus utilisée et surtout la moins chère du marché pour le traitement de l'épilepsie (Scott et al., 2001).

Cependant deux aspects sont à considérer :

- Le premier concerne le spectre d'activité du phénobarbital qui ne couvre pas les absences et les crises myocloniques, or ces catégories d'épilepsie ne sont pas négligeables.
- Le second réside dans le fait que cette molécule possède déjà un prix de vente extrêmement faible, il apparaît difficile de pouvoir diminuer encore plus le coût.

En revanche, le valproate de sodium est, en terme de prescription et d'utilisation, une molécule importante. De plus, c'est presque la seule molécule (avec les benzodiazépines antiépileptiques) active sur tous les types de crises y compris les absences et les myoclonies.

Deux grands problèmes rendent son utilisation dans les pays en développement difficile, il s'agit du coût de la molécule et de son hépatotoxicité. Une forme à libération prolongée avec administration par voie parentérale permettrait de palier en partie à ces inconvénients. En effet, la minimisation du nombre d'administrations permet en théorie de diminuer le coût de traitement journalier. De même, la forme LP injectable est un moyen de diminuer les doses administrées par une biodisponibilité augmentée et une plus grande stabilité dans le temps, ce qui tend à une réduction des effets indésirables.

L'administration parentérale permet également de shunter l'effet de premier passage hépatique. Ce qui, associé à une diminution des effets indésirables par réduction des fluctuations plasmatiques, contribue à réduire l'hépatotoxicité de cette molécule qui aurait des effets néfastes sur des populations déjà fragilisées au niveau hépatique. Dans les pays en développement la forte prévalence des hépatites virales ainsi qu'un fort taux d'alcoolisme chronique (Hall and Wild, 2003; Kew, 2012) représentent des facteurs de fragilité hépatique indéniables.

Par ailleurs, le valproate de sodium est la molécule antiépileptique la plus tératogène de toutes celles couramment utilisées dans les pays en développement. Cela implique que si le choix s'oriente vers cette molécule, les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes ne pourront être incluses dans la population cible.

La carbamazépine ainsi que la phénytoïne sont des molécules également utilisées dans les pays en développement mais en proportion moins importante. De plus, elles ne sont pas efficaces dans les épilepsies généralisées de type absence ou crise myoclonique et peuvent même les aggraver.

Au total, le valproate de sodium apparaît comme un bon candidat pour cette nouvelle forme. Cependant la population cible ne sera pas la plus large possible du fait de l'exclusion des femmes enceintes ou en âge de procréer.

Plusieurs réflexions découlent de ce constat : faut-il choisir le valproate de sodium ? Le phénobarbital, la carbamazépine ou la phénytoïne ne sont-elles pas des molécules plus appropriées ?

Pour répondre, au moins en partie à ces questions, le phénobarbital aurait un avantage certain du fait qu'il représente la molécule la plus largement prescrite dans les pays en développement. Le principal problème lié à cette molécule n'est pas son prix, déjà extrêmement bas, mais plutôt un problème d'approvisionnement notamment dû à son classement dans la catégorie des psychotropes voire des stupéfiants, qu'une formulation à libération prolongée ne lèvera pas.

La carbamazépine et la phénytoïne quant à elles ne sont pas efficaces sur toutes les catégories d'épilepsies. De plus leur caractère inducteur enzymatique puissant les rend difficilement employables chez des patientes utilisant une contraception oestro-progestative.

Ces molécules passent facilement la barrière hémato-placentaire : les concentrations maternelles et néonatales sont équivalentes. En théorie, l'effet inducteur enzymatique pourrait être responsable de troubles de la coagulation chez le nouveau-né (hémorragie néonatale précoce) par diminution des facteurs vitamine-K dépendants.

Ces éléments permettent de relativiser la supériorité de l'utilisation de la carbamazépine ou de la phénytoïne sur le valproate de sodium chez la femme enceinte. Même si elles présentent beaucoup moins d'effets malformatifs elles provoquent néanmoins une augmentation de la fréquence des anomalies de fermeture du tube neural.

Un autre fait marquant est le prix. Le valproate de sodium s'avère la molécule la plus chère sur le marché dans les pays en développement. Ainsi, la justification d'une forme à libération prolongée prend tout son sens si elle permet en plus d'en minimiser le coût.

Les molécules de 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> générations ayant un coût très important ne peuvent être retenues pour cette formulation.

### **Effets indésirables importants**

Les effets indésirables sévères et graves sont indispensables à prendre en compte dans le choix de la molécule candidate :

- La phénytoïne possède un effet indésirable non grave mais potentiellement stigmatisant. Il s'agit de l'hypertrophie gingivale qui touche environ 20% des patients traités.
- La carbamazépine induit des troubles hématologiques potentiellement graves, de type agranulocytose, doses dépendantes.
- Le valproate de sodium peut provoquer des atteintes hépatiques pouvant être graves ainsi que des pancréatites aiguës.
- Le phénobarbital expose principalement à un risque de somnolence, d'éruption cutanée et des problèmes articulaires

Le Tableau 7, ci-dessous, regroupe les principaux effets indésirables des quatre antiépileptiques majeurs.

**Tableau 7 : Principaux effets indésirables des antiépileptiques majeurs**

| Médicaments                | Dose-dépendant   | Idiosyncrasiques  | Chroniques   |
|----------------------------|--|---|--|
| <b>Phénobarbital</b>       | Somnolence, nausées, hyperkinésie, céphalées,                    | Rash hématologique  | Hyperkinésie, déficit intellectuel, anomalies du tissu conjonctif  |
| <b>Phénytoïne</b>          | Troubles du comportement, céphalées, nausées, somnolence, ataxie | Anomalies hématologiques, rash, syndrome d'hypersensibilité | Hyperkinésie, syndrome cérébelleux, anomalie du tissu conjonctif, hirsutisme, hypertrophie gingivale, déficit intellectuel |
| <b>Carbamazépine</b>       | Diplopie, somnolence, vertiges, nausées                          | Anomalies hématologiques, rash                              | Hyponatrémie   |
| <b>Valproate de sodium</b> | Anomalies comportementales, sédation                             | Hépatite aiguë, pancréatite aiguë, thrombocytopénie, rash   | Trouble de la coagulation, tremblements, sédation, prise de poids, ovaires polykystiques, hyperamoniémie                   |

### 10.5.2 Voies d'administration

Le choix de la voie d'administration est primordial car il conditionne en premier lieu la forme galénique à utiliser et indirectement le mode de stockage, lui-même fortement influencé par le type de galénique notamment dû au volume qu'occupera le médicament entier. Pour illustrer ce propos, le stockage d'un patch prendra une place très modeste. A l'extrême, les formes injectables nécessitant un solvant ainsi qu'un dispositif d'administration occuperont un volume bien plus conséquent. D'autre part l'acceptabilité d'une forme pharmaceutique dépend de l'idée que l'individu s'en fait. Certaines formes par la douleur qu'elles occasionnent lors de l'administration, ou par leurs effets indésirables potentiels, peuvent amener à une mauvaise compliance.

### 10.5.2.1 Voie orale

La voie orale est la plus utilisée pour l'administration de médicaments car c'est avant tout la plus facile d'utilisation. Elle est non douloureuse et bien acceptée par la population.

Cependant elle expose à l'effet de premier passage hépatique qui est source de diminution des concentrations sanguines effectives des substances actives métabolisées par le foie. De même la biodisponibilité est inférieure à 100% à cause du facteur ralentissant et/ou de métabolisation que représente la muqueuse digestive. Le pH gastrique peut également être source de modifications, notamment par une ionisation des molécules ou inversement une protonation. Les enzymes gastriques participent aussi à cette altération. Tous ces éléments représentent des facteurs limitants et un risque de variabilité de l'absorption.

### 10.5.2.2 Voie parentérale

La voie injectable permet de s'assurer que l'on respecte bien les deux conditions que sont d'une part une biodisponibilité proche de 100% et d'autre part le shunt de l'effet de premier passage hépatique. Ainsi, la proportion de molécules actives effectives dans le torrent circulatoire est maximale et nettement supérieure à la voie orale.

La notion de premier passage hépatique est importante notamment pour des molécules hépatotoxiques comme le valproate de sodium. Ce dernier est très fortement métabolisé par le système enzymatique hépatique. Ainsi, cette déviation permet de diminuer les doses à administrer et donc de minimiser le risque de toxicité hépatique.

D'autre part, la voie injectable apparaît comme la seule voie possible pour des formes à libération prolongée sur plusieurs semaines. La voie orale est soumise à l'irrémédiable

péristaltisme intestinal qui limite à 24h le temps de séjour digestif. De ce fait, il paraît difficile d'envisager une forme stagnante ou adhésive au niveau du tube digestif qui libérerait les molécules actives sur des durées plus longues que 24h. Le Tableau 8, ci dessous, compare les formes orales et les formes parentérales intramusculaire et sous-cutanée en fonctions de ces différents critères.

**Tableau 8 : Comparaison forme LP *per-os* ou IM/SC**

|  | <i>Per os</i> | IM/SC                            |
|--|---------------|----------------------------------|
| Douleur à l'administration                         | non           | oui +/-                          |
| Stérilité obligatoire                              | non           | oui ++                           |
| Premier passage hépatique                          | oui ++        | non                              |
| Volume de stockage                                 | minime        | minime à moyen                   |
| Influence du bol alimentaire                       | oui           | non                              |
| Libération influencée par la qualité du médicament | oui           | oui                              |
| Modification du passage de la BHE                  | possible      | non                              |
| Biodisponibilité                                   | variable      | >90 %                            |
| Altération par les conditions de stockage          | oui           | oui                              |
| Fréquence d'administration                         | quotidienne   | hebdomadaire,<br>mensuelle, etc. |
| Pics plasmatiques                                  | oui           | non                              |

### 10.5.3 Matrices

La Tableau 9, ci-dessous, récapitule les principales caractéristiques des matrices exposées dans ce travail. A noter qu'il est difficile d'évaluer le coût de la matrice uniquement, car les données accessibles de manière homogène pour chaque forme proviennent de spécialités commercialisées pour lesquelles le coût de la molécule active est compris.

Tableau 9 : Synthèse relative aux différentes matrices LP

| Formes galéniques            | Durée de libération maximale | voie d'administration | Coût            | Nécessite une qualification pour l'administration | Nécessite une qualification pour la préparation | Inconvénient(s) majeur(s)                              |
|------------------------------|------------------------------|-----------------------|-----------------|---|---|--|
| <b>Ester</b>                 | 0,5 à 1 mois                 | per-os/IM/IV/SC       | élevé           | non   | non   | Non applicable à toutes les molécules                  |
| <b>Patch</b>                 |                              |                       |                 |   |   |  |
| Réservoir                    |                              | cutané                | faible à modéré | non   | non   | Stigmatisation éventuelle                              |
| Matriciel                    | Quelques jours               | cutané                | faible à modéré | non   | non   | Stigmatisation éventuelle                              |
| Actif                        |                              | cutané                | élevé           | non   | non   | Stigmatisation éventuelle                              |
| <b>Liposomes</b>             | Quelques jours               | IV                    | élevé           | non   | oui   | Peu reproductible, pas stable                          |
| <b>Systèmes polymériques</b> |                              |                       |                 |   |   |  |
| <b>Préformés</b>             |                              |                       |                 |   |   |  |
| Implant non biodégradable    | 1 mois à 3 ans               | IM/SC                 | modéré          | oui   | non   | Anesthésique + dispositif d'administration +/- douleur |
| Implant biodégradable        | 1 à 3 mois                   | IM/SC                 | modéré          | oui   | non   | Anesthésique + dispositif d'administration +/- douleur |
| Microparticule               | 0,5 à 4 mois                 | IM/SC                 | modéré          | non   | non   | Effet « burst like », stabilité ?                      |
| <b>In situ</b>               |                              |                       |                 |   |   |  |
| Implant biodégradable        | 0,25 à 6 mois                | IM/SC                 | faible          | non   | non   | Effet « burst »  |
| Microparticule               | 0,5 à 4 mois                 | IM/SC                 | faible à modéré | non   | non   | Effet « burst »  |

## 11 Conclusion et Perspectives

Cette revue de la littérature a mis en avant de nombreuses voies d'étude envisageables pour une forme médicamenteuse à libération prolongée dans le cadre de la prise en charge de l'épilepsie.

En tenant compte des critères propres aux pays en développement, l'approche des systèmes polymériques semble la plus prometteuse. Parmi ces derniers les systèmes microparticulaires et les implants biodégradables sont les formes galéniques répondant au plus grand nombre de critères imposés. En effet ces systèmes permettent des libérations de principe(s) actif(s) sur des périodes longues allant de quelques semaines à plusieurs mois. Leur mise en oeuvre est relativement simple et peu coûteuse comparée à d'autres systèmes comme les liposomes.

A première vue le phénobarbital pourrait être intéressant d'autant qu'il représente la molécule de première ligne dans les pays en développement. Cependant, il n'occupe cette position que grâce à son coût avantageux. Il apparaît difficile qu'une forme à libération prolongée puisse encore diminuer plus son coût de traitement journalier. En revanche, sur un objectif d'amélioration de l'observance, une formulation LP du phénobarbital reste intéressante.

La molécule qui semble la plus appropriée pour une telle formulation est le valproate de sodium. Il est important à noter que son spectre d'activité est le plus large de tous les antiépileptiques. Le principal frein à la prescription du valproate de sodium est son prix de vente. Une étude de coûts sera bien entendu nécessaire mais, si avec la réduction de

la fréquence d'administrations une forme LP de valproate de sodium peut permettre une baisse du coût annuel de traitement, la proposition de cet antiépileptique comme molécule candidate serait particulièrement pertinente. L'arsenal thérapeutique pour la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement s'en trouverait fortement amélioré.

La seule ombre au tableau réside dans l'hépatotoxicité de la molécule et sa forte tératogénicité. Dans les pays en développement, le pourcentage de femmes en âge de procréer est très important, les méthodes de contraception ne sont pas toujours adoptées et, lorsqu'elles le sont, elles ne sont pas toujours efficaces pour de multiples raisons.

Concernant l'hépatotoxicité du valproate de sodium, l'Afrique (entre autres) souffre de graves problèmes d'hépatites liées aux différents virus de l'hépatite mais également d'un taux d'alcoolisme très élevé. Ces éléments contre-indiquent, théoriquement, la prescription de cette molécule chez ces individus. La voie parentérale est une alternative intéressante pour permettre de minimiser les doses et surtout un shunt hépatique limitant son potentiel hépatotoxique.

Le développement d'une telle forme galénique n'est pas si simple et nécessitera plusieurs études et des fonds très importants. Un plan de développement galénique devra être réalisé dans un premier temps pour concevoir la forme pharmaceutique. Des études de stabilité du principe actif dans le système choisi ainsi que dans les conditions des pays tropicaux avec des températures, humidité et ensoleillement importants seront nécessaires.

Des modèles expérimentaux *in-vivo* et *in-vitro* permettront ensuite d'établir des profils de libération des molécules actives et des profils cinétiques correspondant aux études évaluatives précliniques.

Une étude pilote, essai clinique de phase II, réalisée sur des sujets souffrant de l'affection visée, sera indispensable pour déterminer la dose optimale et les principaux effets secondaires de la nouvelle forme galénique. Pour être plus précis, une phase IIa ne sera pas nécessairement utile car elle permet d'étudier chez l'homme, la (les) propriété(s) pharmacodynamique(s) dont celles déjà mises en évidence chez l'animal. Or ces propriétés sont déjà bien connues quelle que soit la molécule choisie. Une phase IIb aura cependant un intérêt certain. Les objectifs de cette phase sont multiples et peuvent être:

- la mise en évidence de l'efficacité thérapeutique,
- la détermination de la posologie,
- l'étude des relations effets/concentrations circulantes,
- la mise en évidence des facteurs pouvant modifier la cinétique (affections associées, terrains particuliers),
- la mise en évidence d'effets indésirables à court terme.

Une étude pivotale, étude contrôlée de phase III, permettra enfin d'évaluer la réelle efficacité du traitement dans les conditions normales d'utilisation. Dans notre cas, la comparaison contre placebo ne sera pas éthique en raison de l'existence d'un arsenal thérapeutique conséquent. Un essai d'équivalence ou de supériorité assurera la comparaison de cette thérapeutique dans la prise en charge de l'épilepsie *versus* une forme galénique de la même molécule déjà existante, à libération moins prolongée. Cette phase représente une étape critique dans l'élaboration d'un nouveau médicament

notamment par des coûts extrêmement importants. Ces études nécessitent également de grandes populations d'études (plusieurs centaines voire milliers de patients) avec de longues durées d'exposition au traitement (plusieurs mois voire années).

Pour finaliser le projet, une demande d'autorisation de mise sur le marché sera nécessaire. Cette demande, indispensable pour la commercialisation du médicament, ne sera acceptée que si les différentes phases précédentes sont concluantes. La nouvelle forme devra avoir un rapport bénéfice/risque favorable ou au moins équivalent à celui des médicaments déjà commercialisés et démontrer son efficacité clinique. Outre ces obligations, elle devra également remplir un cahier des charges particulier permettant son utilisation dans les pays en développement, ce qui est sa finalité première.

Les études de phases IV, indispensables, assureront une vigilance pour dépister les effets indésirables rares pouvant découler d'une utilisation à long terme sur un grand nombre de patients.

Une fois ces différentes étapes réalisées, des études épidémiologiques observationnelles permettront d'évaluer l'impact de cette nouvelle thérapeutique sur la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement. La mesure de l'efficacité dans les conditions réelles d'utilisation et l'évaluation des pratiques pourront également être réalisées par le biais de ces études.

Le réel avantage de ce traitement ne bénéficiera à la population cible que s'il s'intègre dans un plan de mise à disposition globale. Cette démarche permettra, si elle s'avère

concluante, une avancée certaine dans la prise en charge de l'épilepsie dans les pays en développement.

Cependant, le meilleur traitement possible s'avérera totalement inefficace sans l'aide des pouvoirs publics de chaque pays qui assureront une impulsion des programmes de prise en charge.

Il sera donc nécessaire, en plus de la conception de cette forme galénique, de penser et d'anticiper autant que possible la diffusion et la mise à disposition du traitement.

## 12 Références

1. Ahmed TA, Ibrahim HM, Ibrahim F, Samy AM, Kaseem A, H. Nutan MT, et al. Development of biodegradable in situ implant and microparticle injectable formulations for sustained delivery of haloperidol. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2012; 101: 3753–3762.
2. Allen TM, Cullis PR. Liposomal drug delivery systems: From concept to clinical applications. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2013; 65: 36–48.
3. Ambroise-Thomas P. Meeting of the Société de pathologie exotique - Limoges Institute of Tropical Neurology, 23rd April 2010. Dementia in the tropics. Epilepsy in the tropics. *Bulletin Société de Pathologie Exotique* 2010; 103: 280–290.
4. Anderson JM, Shive MS. Biodegradation and biocompatibility of PLA and PLGA microspheres. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997; 28: 5–24.
5. Arifin DY, Lee LY, Wang C-H. Mathematical modeling and simulation of drug release from microspheres: Implications to drug delivery systems. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 1274–1325.
6. Baldy-Moulinier M. Compte rendu du 18ème congrès de l'Association panafricaine des sciences neurologiques. *Epilepsies* 2009; 21: 100.
7. Banerjee PN, Filippi D, Allen Hauser W. The descriptive epidemiology of epilepsy—A review. *Epilepsy Research* 2009; 85: 31–45.
8. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Emde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 2010; 51: 676–685.

9. Berges R, Eligard®: Pharmacokinetics, Effect on Testosterone and PSA Levels and Tolerability. *European Urology Supplements* 2005; 4: 20–25.
10. Birbeck G, Chomba E, Atadzhanov M, Mbewe E, Haworth A. The social and economic impact of epilepsy in Zambia: a cross-sectional study. *The Lancet Neurology* 2007; 6: 39–44.
11. Bochot A, Chambin O, Pillon F. Nouvel arsenal galénique pour la voie parentérale. *Actualités Pharmaceutiques* 2011; 50: 12–14.
12. Cameron A, Bansal A, Dua T, Hill SR, Moshe SL, Mantel-Teeuwisse AK, et al. Mapping the availability, price, and affordability of antiepileptic drugs in 46 countries. *Epilepsia* 2012; 53: 962–969.
13. Carter JA, Molyneux CS, Mbuba CK, Jenkins J, Newton CRJC, Hartley SD. The reasons for the epilepsy treatment gap in Kilifi, Kenya: Using formative research to identify interventions to improve adherence to antiepileptic drugs. *Epilepsy and Behavior* 2012; 25: 614–621.
14. Chivorakoun P, Harimanana A, Clavel S, Jousseau S, Barennes H. Épilepsie au Laos : le difficile parcours d'un antiépileptique de première ligne contribue à la forte carence de traitement. *Revue Neurologique* 2012; 168: 221–229.
15. Crepin S, Godet B, Chassain B, Preux P-M, Desport J-C. Malnutrition and epilepsy: A two-way relationship. *Clinical Nutrition* 2009; 28: 219–225.
16. Crepin S, Houinato D, Dismand, Nawana B, Avode GD, Preux P-M, Desport J-C. Link between Epilepsy and Malnutrition in a Rural Area of Benin. *Epilepsia* 2007; 48: 1926–1933.
17. Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *The Lancet Neurology* 2006; 5: 823–827.
18. Dua T, De Boer HM, Prilipko LL, Saxena S. Epilepsy Care in the World: Results of an ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy Survey. *Epilepsia* 2006; 47: 1225–1231.

19. Duncan JS, Sander Josemir W, Sisodiya SM, Walker MC. Adult epilepsy. *The Lancet* 2006; 367: 1087–1100.
20. Feksi AT, Kaamugisha J, Sander J W, Gatiti S, Shorvon SD. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. ICBERG (International Community-based Epilepsy Research Group). *The Lancet* 1991; 337: 406–409.
21. Feldman RS, Meyer JS, Quenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Sunderland, MA, US: Sinauer Associates; 1997.
22. Fisher RS, Boas W van E, Blume W, Elger C, Genton Pierre, Lee P, et al. Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–472.
23. Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain and Development*. 2000; 22: 75–80.
24. Ghahremankhani AA, Dorkoosh F, Dinarvand R. PLGA-PEG-PLGA Tri-Block Copolymers as In Situ Gel-Forming Peptide Delivery System: Effect of Formulation Properties on Peptide Release. *Pharmaceutical Development and Technology* 2008; 13: 49–55.
25. Grabnar PA, Kristl J. The manufacturing techniques of drug-loaded polymeric nanoparticles from preformed polymers. *Journal of Microencapsulation* 2011; 28: 323–335.
26. Guerin C, Olivi A, Weingart JD, Lawson HC, Brem H. Recent advances in brain tumor therapy: local intracerebral drug delivery by polymers. *Invest New Drugs* 2004; 22: 27–37.
27. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34: 592–596.

28. Hall Andrew J, Wild CP. Liver cancer in low and middle income countries. *British Medical Journal* 2003; 326: 994–995.
29. Hatefi A, Amsden B. Biodegradable injectable in situ forming drug delivery systems. *Journal of Controlled Release* 2002; 80: 9–28.
30. Holmes LB MR. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: Different risks from different drug combinations. *Archives of Neurology* 2011; 68: 1275–1281.
31. Jain RA, Rhodes CT, Railkar AM, Malick AW, Shah NH. Controlled release of drugs from injectable in situ formed biodegradable PLGA microspheres: effect of various formulation variables. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2000; 50: 257–262.
32. Jain RA. The manufacturing techniques of various drug loaded biodegradable poly(lactide-co-glycolide) (PLGA) devices. *Biomaterials* 2000; 21: 2475–2490.
33. Jann MW, Ereshefsky L, Saklad SR. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clinical Pharmacokinetics* 1985; 10: 315–333.
34. Jentink J, Bakker MK, Nijenhuis CM, Wilffert B, de Jong-van den Berg LTW. Does folic acid use decrease the risk for spina bifida after in utero exposure to valproic acid? *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2010; 19: 803–807.
35. Kale R. Global Campaign Against Epilepsy:the treatment gap. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 6: 31–33.
36. Karceski S, Morrell MJ, Carpenter D. Treatment of epilepsy in adults: expert opinion, 2005. *Epilepsy & Behavior* 2005; 7, Supplement 1: 1–64.
37. Kendall-Taylor N, Kathomi C, Rimba K, Newton CR. Traditional healers and epilepsy treatment on the Kenyan coast. *Epilepsia* 2008; 49: 1638–1639.
38. Kew MC. Hepatocellular carcinoma in developing countries: Prevention, diagnosis and treatment. *World Journal of Hepatology* 2012; 4: 99–104.

39. Koo J, Zavras A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Diseases* 2012
40. Kranz H, Bodmeier R. Structure formation and characterization of injectable drug loaded biodegradable devices: In situ implants versus in situ microparticles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008; 34: 164–172.
41. Lane ME. The transdermal delivery of fentanyl. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2013.
42. Laroche M-L, Traore H, Merle L, Gaulier J-M, Viana M, Preux P-M. Quality of phenobarbital solid-dosage forms in the urban community of Nouakchott (Mauritania). *Epilepsia* 2005; 46: 1293–1296.
43. Leonardi M, Ustun TB. The Global Burden of Epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 21–25.
44. Lesniak MS, Brem H. Targeted therapy for brain tumours. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 499–508.
45. Mac TL, Gaulier J-M, Le VT, Vu AN, Preux P-M, Ratsimbazafy Voa. Quality of antiepileptic drugs in Vietnam. *Epilepsy Research*. 2008; 80: 77–82.
46. Madan M, Bajaj A, Lewis S, Udupa N, Baig JA. In situ forming polymeric drug delivery systems. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 71: 242–251.
47. Man S-L, Petersen I, Thompson M, Nazareth I. Antiepileptic Drugs during Pregnancy in Primary Care: A UK Population Based Study [Internet]. *PLoS One* 2012; 7 [cited 2013 Jan 29] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3525559/>
48. Mann MW, Pons G. La pharmacorésistance des épilepsies partielles : épidémiologie, mécanismes, pharmacogénétique, perspectives thérapeutiques. *Neurochirurgie* 2008; 54: 259–264.
49. Matschke C, Isele U, van Hoogevest P, Fahr A. Sustained-release injectables formed in situ and their potential use for veterinary products. *Journal of Controlled Release* 2002; 85: 1–15.

50. Mawer G, Briggs M, Baker GA, Bromley R, Coyle H, Eatock J, et al. Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *Seizure* 2010; 19: 112–119.
51. Meinardi H, Scott RA, Reis R, On Behalf Of The Ilae Commission on the Developing World JWASS. The Treatment Gap in Epilepsy: The Current Situation and Ways Forward. *Epilepsia* 2001; 42: 136–149.
52. Miaskowski C. Patient-controlled Modalities for Acute Postoperative Pain Management. *Journal of PeriAnesthesia Nursing* 2005; 20: 255–267.
53. Minkowitz HS. Fentanyl iontophoretic transdermal system: a review. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management* 2007; 11: 3–8.
54. Mommers E, Blum G-F, Gent TG, Peters KP, SørDAL TS, Marintcheva-Petrova M. Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2012; 207: 388.e1–388.e6.
55. Newton CR, Garcia HH. Epilepsy in poor regions of the world. *The Lancet* 2012; 380: 1193–1201.
56. Ngoungou E B, Quet F, Dubreuil CM, Marin B, Houinato D, Nubukpo P, et al. Epidemiology of epilepsy in sub-Saharan Africa: a review. *Sante* 2006; 16: 225–238.
57. Ngoungou Edgard Brice, Koko J, Druet-Cabanac Michel, Assengone-Zeh-Nguema Y, Launay MN, Engohang E, et al. Cerebral Malaria and Sequelar Epilepsy: First Matched Case-Control Study in Gabon. *Epilepsia* 2006; 47: 2147–2153.
58. Ngoungou Edgard Brice, Preux P-M. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49: 19–24.
59. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander Josemir W, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. *Epilepsia* 2010; 51: 883–890.

60. Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A, Bartalesi F, Roselli M, Sofia V, et al. Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology* 2002; 58: 1256–1261.
61. Njamnshi AK, Bissek A-CZ-K, Yepnjio FN, Tabah EN, Angwafor SA, Kuate CT, et al. A community survey of knowledge, perceptions, and practice with respect to epilepsy among traditional healers in the Batibo Health District, Cameroon. *Epilepsy and Behavior* 2010; 17: 95–102.
62. OMS. OMS | Médicaments essentiels [Internet]. WHO 2010a [cited 2013 Jan 28] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs325/fr/index.html>
63. OMS. OMS | Médicaments: accès aux médicaments placés sous contrôle (stupéfiants et substances psychotropes) [Internet]. WHO 2010b [cited 2013 Jan 28] Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs336/fr/index.html>
64. Packhaeuser C., Schnieders J, Oster C., Kissel T. In situ forming parenteral drug delivery systems: an overview. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 2004; 58: 445–455.
65. Padula C, Nicoli S, Aversa V, Colombo P, Falson F, Pirot F, et al. Bioadhesive film for dermal and transdermal drug delivery. *European Journal of Dermatology* 2007; 17: 309–312.
66. Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BG. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *The Lancet* 1998; 351: 19–23.
67. Park JH, Ye M, Park K. Biodegradable polymers for microencapsulation of drugs. *Molecules* 2005; 10: 146–161.
68. Patel DB. A review on atrigel drug delivery system [Internet]. *Journal of Global Pharma Technology* 2010; 2[cited 2013 Feb 1] Available from: <http://www.jgpt.co.in/jgpt/index.php/jgptjournal/article/view/129>

69. Perez-Marrero R, Tyler RC. A subcutaneous delivery system for the extended release of leuprolide acetate for the treatment of prostate cancer. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2004; 5: 447–457.
70. Placencia M, Sander J W, Shorvon SD, Roman M, Alarcon F, Bimos C, et al. Antiepileptic drug treatment in a community health care setting in northern Ecuador: a prospective 12-month assessment. *Epilepsy Research*. 1993; 14: 237–244.
71. Preux P-M, Druet-Cabanac Michel. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *The Lancet Neurology* 2005; 4: 21–31.
72. Quattrocchi G, Nicoletti Alessandra, Marin Benoit, Bruno E, Druet-Cabanac Michel, Preux P-M. Toxocariasis and Epilepsy: Systematic Review and Meta-Analysis [Internet]. *PLoS Negl Trop Dis* 2012; 6[cited 2012 Oct 25] Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419195/>
73. Ratsimbazafy Voa, Rakotovao T, Marin Benoît, Javerliat M, Preux P-M. The dangers of inadequate understanding of epilepsy in Madagascar. *The Lancet Neurology* 2012; 11: 748–749.
74. Ratsimbazafy Voa. Treatment gap for people living with epilepsy in Madagascar. *Tropical Doctor* 2011; 41: 38–39.
75. Richard J-PB, Joël. Microencapsulation. Ed. *Techniques Ingénieur*; 2003.
76. Riviello JJ Jr, Claassen J, Laroche SM, Sperling MR, Alldredge B, Bleck TP, et al. Treatment of Status Epilepticus: An International Survey of Experts. *Neurocritical Care* 2012
77. Rongen HA., Bult A, van Bennekom W. Liposomes and immunoassays. *Journal of Immunological Methods* 1997; 204: 105–133.
78. Rossetti AO, Villemure J-G, Seeck M, Prilipko O, Despland P-A, Jallon P. Current epilepsy treatment in adults. *Revue de Médecine Suisse* 2005; 1: 1220, 1222, 1224–1226.

79. Rungseevijitprapa W, Bodmeier R. Injectability of biodegradable in situ forming microparticle systems (ISM). *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 36: 524–531.
80. Sartor O. Eligard® 6: A New Form of Treatment for Prostate Cancer. *European Urology Supplements* 2006; 5: 905–910.
81. Scott RA, Lhatoo SD, Sander J. W. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? *Bulletin of the World Health Organisation* 2001; 79: 344–351.
82. Semah F, Picot MC, Adam C, Broglin D, Arzimanoglou A, Bazin B, et al. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? *Neurology* 1998; 51: 1256–1262.
83. Sow A. Accès aux soins des épileptiques en Guinée : enquête sur les obstacles liés au contexte socio-anthropologique et à la disponibilité des médicaments. *Epilepsies* 2008; 20: 38–44.
84. Spanarello S, La Ferla T. The Pharmacokinetics of Long-Acting Antipsychotic Medications. *Current Clinical Pharmacology* 2013
85. Stafstrom CE. The Role of the Subiculum in Epilepsy and Epileptogenesis. *Epilepsy Currents* 2005; 5: 121–129.
86. Sundaram MB. Etiology and patterns of seizures in the elderly. *Neuroepidemiology* 1989; 8: 234–238.
87. Sung CY, Chu NS. Epileptic seizures in elderly people: aetiology and seizure type. *Age Ageing* 1990; 19: 25–30.
88. Tagami T, Ernsting MJ, Li S-D. Efficient tumor regression by a single and low dose treatment with a novel and enhanced formulation of thermosensitive liposomal doxorubicin. *Journal of Controlled Release* 2011; 152: 303–309.

89. Tamargo RJ, Rossell LA, Kossoff EH, Tyler BM, Ewend MG, Aryanpur JJ. The intracerebral administration of phenytoin using controlled-release polymers reduces experimental seizures in rats. *Epilepsy Research* 2002; 48: 145–155.
90. Thomas P. Traitement médical des épilepsies. *EMC - Neurologie* 2004; 1: 390–414.
91. Tiwari G, Tiwari R, Sriwastawa B, Bhati L, Pandey S, Pandey P, et al. Drug delivery systems: An updated review. *International Journal of Pharmaceutical Investigation* 2012; 2: 2–11.
92. Tunn UW. A 6-month depot formulation of leuprolide acetate is safe and effective in daily clinical practice: a non-interventional prospective study in 1273 patients. *BMC Urology* 2011; 11: 15.
93. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Pregnancy, delivery, and outcome for the child in maternal epilepsy. *Epilepsia* 2009; 50: 2130–2139.
94. Vieu C, Arnault J-P, Petitpain N, Cuny J-F, Barbaud A, Plenat F, et al. Granulome sur le site d'injection de leuproréline retard : réaction à corps étranger à l'excipient ? *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 2007; 134: 771–773.
95. Viteva EI, Zahariev ZI. Pseudoresistance in patients with epilepsy--characteristics and determining factors. *Folia Medica* 2009; 51: 33–39.
96. Wehrlé P, Bancel VL. Pharmacie galénique: Formulation et technologie pharmaceutique. Maloine; 2007.
97. Wlodarczyk BJ, Palacios AM, George TM, Finnell RH. Antiepileptic drugs and pregnancy outcomes. *American Journal of Medical Genetics Part A* 2012; 158A: 2071–2090.
98. Yu Y-L, Zhang M-J, Xie R, Ju X-J, Wang J-Y, Pi S-W, et al. Thermo-responsive monodisperse core-shell microspheres with PNIPAM core and biocompatible porous ethyl cellulose shell embedded with PNIPAM gates. *Journal of Colloid and Interface Science* 2012; 376: 97–106.

99. Zeber JE, Copeland LA, Pugh MJV. Variation in antiepileptic drug adherence among older patients with new-onset epilepsy. *The Annals of Pharmacotherapy* 2010; 44: 1896–1904.
100. Zhan W, Xu XY. A mathematical model for thermosensitive liposomal delivery of Doxorubicin to solid tumour. *Journal of Drug Delivery* 2013; 2013: 172529.

## SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté 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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.



## RESUME

**Titre : FORMES GALENIQUES A LIBERATION PROLONGEE: APPLICATION AU TRAITEMENT ANTIÉPILEPTIQUE DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT**

L'épilepsie est une maladie neurologique chronique invalidante touchant près de 70 millions de personnes dans le monde, dont près de 80% dans les pays en développement (PED). L'offre de soins y est extrêmement limitée, seuls quatre antiépileptiques majeurs sont utilisés : le phénobarbital, la carbamazépine, le valproate de sodium et la phénytoïne. A ce constat, s'ajoutent des problématiques d'accessibilité, de disponibilité et de qualité des médicaments.

L'hypothèse principale de l'étude repose sur le fait qu'une forme à libération prolongée (LP) « longue » permettrait de diminuer le nombre d'administrations d'antiépileptiques et de minimiser ainsi leurs effets indésirables. La finalité étant de pallier aux problématiques d'observance, d'accessibilité et de permettre une meilleure stabilisation de l'épilepsie.

Une revue de la littérature des formes galéniques LP existantes et applicables à une molécule antiépileptique fut réalisée avec en critère de jugement principal une libération du principe actif sur une période supérieure à 24h.

Plusieurs techniques se sont révélées applicables : l'estérification, les dispositifs transdermiques, les liposomes et les dispositifs polymériques préformés ou à formation *in situ*. Chacune de ces formes a des avantages et inconvénients, à faire coïncider au mieux avec les contraintes propres à la molécule et aux PED. Le valproate de sodium apparaît comme la molécule la plus adéquate par une diminution de son coût et de son potentiel hépatotoxique sous forme LP « longue ». Concernant les matrices, les systèmes polymériques s'avèrent être la meilleure solution en terme de faisabilité et de coût. Néanmoins, des études préclinique et clinique seront indispensables pour obtenir une autorisation de mise sur le marché.

**Mots clés : Antiépileptique, épilepsie, pays en développement, valproate de sodium, libération prolongée**

## ABSTRACT

**Title : SUSTAINED RELEASE FORMS: APPLICATION TO ANTIEPILEPTIC DRUG IN DEVELOPING COUNTRIES**

Epilepsy is a chronic neurological disease affecting more than 70 million people worldwide, including nearly 80% in developing countries (DCs). Primary healthcare is extremely limited, only four major antiepileptic drugs (AEDs) are used: phenobarbital, carbamazepine, sodium valproate and phenytoin. Furthermore, there is also problems of accessibility, availability and quality of drugs.

The main hypothesis of the study is based on the fact that a "long" sustained release form would reduce the number of administrations of AEDs and thus minimize their adverse effects. The aim is to overcome the problems of compliance, accessibility and allow a better stabilization of epilepsy.

A literature review of sustained release forms applicable to an AEDs was performed and the primary endpoint was a duration of active ingredient release greater than 24 hours.

Several techniques were available such as : esterification, transdermal devices, liposomes and polymeric devices preformed or *in situ* formed. Each of them had pros and cons, constraints due to the molecule and those of DCs should coincide with it. Sodium valproate appears to be the most suitable molecule by reducing its cost and its hepatotoxicity with a "long" sustained release form. Concerning the matrices, polymeric systems is the best solution in terms of feasibility and cost. However, preclinical and clinical studies will be required to obtain an approval.

**Key words : Antiepileptic drug, epilepsy, developing countries, sodium valproate, sustained release**