

LE MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE UNIVERSITE

SAAD DAHLAB - BLIDA 1

FACULTE DE MEDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE



**ELABORATION D'UN FILM ORAL A DESINTEGRATION
RAPIDE POUR LA DELIVRANCE DU SUMATRIPTAN
PAR VOIE BUCCALE**

Thèse d'exercice de fin d'études

Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en

Pharmacie Soutenue publiquement le : 13/09/2020

Présentée par :

- DJOUABI Selma
- BOUSLIMANI Meriem
- GUERMITI Assia

Encadré par :

- Dr. H.BENGUERGOURA

Devant le jury :

- **Présidente : Pr. O. BENAIZ** Maître de conférences en Pharmacie Galénique (Université de Blida1)
- **Examineur : Dr. S. DJELLOULI** Maître-assistant en Pharmacologie (Université de Blida1)
- **Promotrice : Dr. H. BENGUERGOURA** Maître de conférences en Chimie (Université de Blida1)

2019/2020

REMERCIEMENTS

Nous commençons par remercier ALLAH le tout puissant de nous avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.

A notre maitre et directrice de thèse,

*Docteur **H. BENGUERGOURA***

Pour l'honneur d'avoir dirigé notre travail et de l'avoir jugé.

Pour votre disponibilité, vos critiques constructives et vos encouragements.

Pour tous les enseignements que vous nous avez prodigués au cours de nos études et au-delà.

Veillez recevoir nos plus sincères remerciement.

A notre présidente du jury,

*Professeur **O. BENAZIZ***

Pour nous avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail.

Pour tous les enseignements que vous nous avez prodigués au cours de nos études.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect. Sincères remerciements.

A notre maitre et juge

*Docteur **S. DJELLOULI***

Ayant pu bénéficier de l'une des meilleures approches de la pharmacologie via vos enseignements, nous tenons à vous en remercier pour avoir accepté de faire partie du jury et d'examiner ce travail. Merci énormément.

*Nous tenons aussi à remercier vivement Monsieur **Dj. BENANI** le directeur technique du laboratoire GROUPE SANTE de nous avoir procuré le **SUCCINATE DE SUMATRIPTAN**, ainsi Monsieur **O. YAHIAOUI** le superviseur de laboratoire contrôle qualité du TABUK Pharmaceuticals qui nous aide pour obtenir l'**HPMC**.*

On adresse nos remerciements à la cheffe du laboratoire de chimie, de nous accueillir au sein du laboratoire.

Dédicace :

*Ce travail est pour l'amour de Dieu, Au prophète Muhammad
'La paix de Dieu soit sur lui'.*

*A mes parents, Ce travail était grâce à vous et c'était pour vous,
Vous êtes ma force, ma sérénité, vous êtes tout pour moi. Que
Dieu m'aide à rendre la pareille un jour.*

*A mes frères et sœurs : Mohamed, Khadidja et son mari,
Lokman, Houdaïfa, Younec, Hala, Nour Elhouda et ma petite
nièce Hibat Errahmane, Merci pour votre amour, votre
tendresse, votre soutien et vos prières tout au long de mes
études, Merci d'être toujours là pour moi.*

*A ma chère grand-mère, à mes chers oncles, tantes, leurs époux
et épouses, à mes chers cousins et cousines, Merci pour vos
encouragements permanents, et vos soutiens moral, merci
énormément.*

*A mes amies, plutôt ma deuxième famille : Assia, Fadila,
Meriem, Zineb, Chaima, Khadoudj et Maroua. Aucune dédicace
ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour vous, Votre joie
et votre gaieté me comblent de bonheur. Puisse Dieu vous
garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour
vos vœux les plus chers.*

*Ce travail est dédié à tous ceux que je connais, À tous ceux qui
lisent cette thèse.*

Selma

Dédicace

En premier lieu je dois dire hamdolliah .je remercie le dieu le tout puissant pour tous ce que j'arrive maintenant mais aussi ce que je n'arrive pas encore et je le prie pour me donner le courage. L'espoir et aussi la volonté de continuer.

A l'homme de ma vie mon exemple éternel celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir à toi mon père je dédie cet évènement marquant de ma vie. Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es.

À la mémoire de mon père j'espère qu'il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour lui, puisse dieu le tout puissant l'avoir en sa miséricorde.

Elle qui ma données la vie, elle fait partie de moi. Elle est tout ce que j'ai de plus cher au monde ma raison d'être, ma raison de vivre près d'elle je serai jusqu'à la dernière seconde ma mère

Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte ,avec ton âge et avec mon âge je n'arrive et je n'arriverai jamais à vivre sans toi mon bonheur . Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance : Mes frères Mouhamed, Ahmed, mon cher frère Bilal vous êtes toujours dans mon cœur, je vous remercie infiniment.

Mes adorables sœurs Houria, Souad et Razika en témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous.

A mon soutien moral, source de joie et de bonheur mon fiancé Ismail pour l'encouragement et l'aide qu'il m'a accordé que dieu réunisse nos chemins pour une longue vie pleine de joie et de réussite.

A tous mes amis et ainsi mes trinôme Assia et Selma, pour le soutien moral, et leur compréhension tout au long de ce travail.

Meriem

Je dédie ce travail :

A ma mère, merci d'avoir continuellement cru en moi et d'avoir su trouver les mots justes dans les moments de doute. Merci d'avoir tout fait pour me permettre de réussir dans mes études. Voici l'aboutissement de tes nombreuses nuits de prières, de tes sacrifices et de ta générosité. Merci d'être là chère maman qu'ALLAH te protège pour moi ainsi pour notre famille.

A mon père, merci de m'avoir soutenu tout au long de mes études, ta présence et ton amour sont la source d'un immense réconfort. Ton encouragement permanent m'a motivé toutes ces années. Merci pour tous Papa.

A ma chère tante Feraiha paix à son âme qu'Allah l'accueille en son vaste paradis

A mes sœurs Marwa et Roufaïda merci pour tous les moments de bonheur et de complicité que nous partageons. Votre amour, votre sincérité et votre joie de vivre sont, pour moi, indispensables. Je suis très fière de vous et je vous souhaite un bonheur immense dans vos futures études.

A Ismail et Mustapha, merci pour votre aide, soutien et amour ; Dieu vous bénisses chers frères.

A Zineb et Nacira, merci pour avoir toujours été présentes à mes côtés, merci pour votre soutien et encouragements. Je vous souhaite tous mes vœux de bonheur. Que les joies d'une merveilleuse vie soient vôtres chères cousines.

A mes grands-pères et mes grand-mères, j'espère que vous avez fières de moi, je vous aime.

A mes amies Fadhila, Selma et Meriem, je ne vous dis que " ELhamdoulilah qui m'a réuni avec vous "

A Zahra mon amie d'enfance et pour toujours In Chaa Allah.

A Meriem.B et encore une fois **Selma mes trinôme,** merci pour tous vos efforts dans ce travail, bravo les filles, je suis fière de vous.

A Sidra, mon petit ange et ma source de bonheur aux moments difficiles.

A Selma, Hanane et Mustapha je vous aime.

A mes cousins Fathi, Mohamed et Said, merci pour vos encouragements, je vous souhaite une vie heureuse plein de succès et d'amour.

A mes amis Ali et Kamel

Merci pour votre soutien, votre aide et votre amitié, je vous souhaite le bonheur et le succès dans votre vie professionnelle ainsi personnelle.

A Chaima, Kahina, Khadoudj, Khalida merci pour tous mes amies.

A mon oncle Zayane et sa famille merci pour vos encouragements.

A ma tante Zehaira, merci pour votre encouragement et soutien ainsi pour l'intérêt que vous portez à mes études, je vous en suis vraiment reconnaissante.

Assia

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	V
LISTE DES FIGURES.....	VIII
LISTE DES TABLEAUX.....	IX
INTRODUCTION GENERALE	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I. Le Sumatriptan et la prise en charge de la migraine aigue	
I.1. La migraine.....	4
I.1.1. Définition.....	4
I.1.2. Épidémiologie et impact global des troubles migraineux.....	4
I.1.3 Aspect clinique et diagnostique	6
I.1.3.1. Classification des migraines.....	6
I.1.3.2. Diagnostic	7
I.1.3.2.1. Migraine sans aura.....	9
I.1.3.2.2. Migraine avec aura.....	10
I.1.3.2.3. Notes à prendre pour le diagnostic.....	12
I.1.4. Physiopathologie de la migraine	13
I.1.4.1. Mécanisme de la maladie migraineuse	14
I.1.4.2. Mécanisme de l'aura migraineuse	16
I.1.4.3. Mécanisme de la céphalée	17
I.1.4.4. La migraine est une affection héréditaire	19
I.1.4.5. La sérotonine et la pathologie migraineuse.....	20
I.1.5. La prise en charge thérapeutique de la migraine	22
I.1.5.1. Traitement de la crise de migraine	24
I.1.5.1.1. Les traitements non spécifiques	25
I.1.5.1.2. Les traitements spécifiques.....	27
I.1.5.1.3. Mécanisme d'action.....	28
I.1.5.1.4. Stratégie et évaluation de traitement de crise.....	30
I.1.5.1.5. Traitements des populations et situations particulières	33
I.1.5.1.6. Sources de variabilité de la réponse aux médicaments de la crise	33
I.1.5.2. Le traitement de fond	34
I.1.5.2.1. Les classes des médicaments prescrits.....	35
I.1.5.2.2 Mécanisme d'action.....	37
I.1.5.2.3. Stratégie et évaluation du traitement.....	38
I.1.5.2.4. Traitements des populations et situations particulières	39
I.2. Place de Sumatriptan dans la prise en charge de la migraine.....	40
I.2.1. Introduction.....	40
I.2.2. Présentation.....	41
I.2.3. Efficacité	41
I.2.4. Tolérance.....	43

I.2.5.	Propriétés pharmacodynamiques	44
I.2.6	Propriétés pharmacocinétiques	44
I.2.7.	La relation entre forme galénique, efficacité et tolérance.....	46

CHAPITRE II : ADMINISTRATION BUCCALE DES MEDICAMENTS

II.1.	Généralités	48
II.2.	Etude de la muqueuse buccale	53
II.2.1.	Anatomie et physiologie	53
II.2.2.	Caractéristiques de l'épithélium buccal	57
II.2.2.1.	Les jonctions intercellulaires	58
II.2.2.2.	L'espace intercellulaire	59
II.2.2.3.	Le film salivaire	60
II.3.	Absorption des principes actifs à travers la muqueuse buccale.....	63
II.3.1.	Mécanismes d'absorption	66
II.4.	Considérations générales pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale	67
II.4.1.	Influence des caractères physiologiques	67
II.4.2.	Influence des propriétés de PA administré	69
II.4.3.	Influence de la formulation	70
II.4.3.1.	Théories de la bioadhésion et de la mucoadhésion.....	71
II.4.3.2.	Facteurs liés aux polymères	72
II.5.	Conclusion du chapitre II.....	73

CHAPITRE III : LES FILMS ORODISPERSIBLES

III.1.	Généralités.....	75
III.2.	Systèmes d'administrations orodispersibles	76
III.2.1.	Les systèmes lyophilisés	76
III.2.2.	Les comprimés	76
III.2.3.	Les films minces orodispersibles	76
III.3.	Mécanisme d'action et profil de libération d'un PA	77
III.3.1.	Mécanisme d'action	77
III.3.2.	Profil de libération du PA	78
III.4.	Types de films oraux	78
III.5.	Principales caractéristiques des films oraux	79
III.6.	Propriétés idéales des ODF	79
III.7.	Avantages et inconvénients des ODF	79
III.7.1.	Avantages	79
III.7.2.	Inconvénients	81
III.8.	Composition standard d'un film orodispersible.....	81
III.8.1.	Polymères	82
III.8.2.	Principes actifs	86
III.8.3.	Plastifiants	87
III.8.4.	Stimulants salivaires	88

III.8.5.	Aromatisants.....	88
III.8.6.	Edulcorants	89
III.8.7.	Agents tensioactifs.....	89
III.8.8.	Colorants.....	90
III.8.9.	Épaississants et stabilisants.....	90
III.9.	Excipients à effets notoires	90
III.10.	Choix des excipients et leurs effets sur les films orodispersibles.....	90
III.11.	l'Évaluation de l'ODF	92
III.11.1.	Caractérisation mécanique	92
III.11.2.	Résistance au pliage.....	92
III.11.3.	Evaluation organoleptique	93
III.11.4.	Détermination du PH de surface	93
III.11.5.	Propriété de gonflement	93
III.11.6.	La transparence	93
III.11.7.	Etude de comptabilité médicament / excipient	93
III.11.8.	Caractérisation in vitro	94
III.11.8.1.	Temps de désintégration in vitro	94
III.11.8.2.	Test de dissolution in vitro	94
III.11.9.	Etude de stabilité	94
III.11.10	Etude de la perméation in vitro	95
III.12.	Conservation des ODF	95
III.13.	Approches conventionnelles pour la fabrication des ODF	97
III.13.1.	Méthode de la coulée de solvant	98
III.13.1.1	Avantages de la méthode	98
III.13.1.2	Inconvénients de la méthode	99
III.13.2.	Méthode de la coulée semi-solide	99
III.13.3.	Méthode d'Extrusion à chaud	99
III.13.3.1	Avantages de la méthode	99
III.13.3.2	Inconvénients de la méthode	100
III.13.4.	Méthode d'extrusion de dispersion solide	100
III.13.5.	Méthode de roulement	100
III.13.6.	Autres technologies utilisées dans la formulation de films par voie orale.	100
III.14.	Conditionnement des ODF	101
III.15.	Etat de l'art de la technologie des ODF	102

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV : PARTIE EXPERIMENTALE

IV.1.	Formulation d'un ODF de succinate de sumatriptan.....	104
IV.1.1.	Objectifs	104
IV.1.2.	Choix des différents constituants	105
IV.1.2.1.	Succinate de sumatriptan	105
IV.1.2.1.1	Caractères physico-chimiques	105
IV.1.2.1.2	Données spectrales	107
IV.1.2.1.3	Contrôle du sumatriptan	108
IV.1.2.1.4	Conservation	108
IV.1.2.2.	Hydroxy propyl méthyl cellulose HPMC	108
IV.1.2.3.	Poly (alcool vinylique) ou polyvinylalcool PVA	110
IV.1.2.4.	Polyéthylène glycol 400 (PEG-400)	111
IV.1.2.5.	Crospovidone	112
IV.1.2.6.	Autres constituants	113
IV.1.3.	Etude de comptabilité Sumatriptan avec les autres excipients par spectrométrie infra-rouge à transformée de fourrier (FT-IR)	113
IV.1.3.1.	Résultats	113
IV.1.4.	Matériels et Méthodes	115
IV.1.4.1.	Matériels	115
IV.1.4.2.	Matières.....	116
IV.1.4.3.	Mode opératoire	116
IV.1.5.	Caractérisation physique des films obtenus	119
IV.2.	Modélisation par les plans d'expériences	121
IV.2.1.	Notions générales	121
IV.2.1.1.	Notion d'espace expérimental	121
IV.2.1.2.	Surface de réponse	122
IV.2.1.3.	Résolution matricielle d'un plan d'expérience	123
IV.2.2.	Exemples d'optimisation par les plans d'expérience	124
	CONCLUSION GENERALE	130
	BIBLIOGRAPHIE	X

LISTE DES ABREVIATIONS :

°C : Degré Celsius

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindolacétique

5-HT : 5-hydroxytryptamine

AAS : Acide acétylsalicylique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APR : Applied Pharma Research

ATC : Anatomique Thérapeutique et Chimique

BAV bloc auriculo-ventriculaire

BPCO bronchopneumopathie chronique obstructive

CCQ : Céphalée chronique quotidienne

CGRP : Peptide relie au gène de la calcitonine

C.I : contre indiqué

CLHP : chromatographie en phase liquide à haute performance

cm² : Centimètre carré

C_{max} : Concentration maximale

CMC : Carboxy méthyl cellulose

C_p : Comprimé

DCE : Dépression corticale envahissante

DCI : Dénomination commune internationale

DHE : Dihydroergotamine

DSC: Differential Scanning Calorimetry

DT : temps de désintégration

EHS : Etablissement Hospitalier spécialisé

FT-IR: Fourier Transform Infrared Spectroscopy

FDA: Food and Drug administration

g/mol : Gramme/mol

HPMC: Hydroxy propyl methyl cellulose

HEC: Hydroxy ethyl cellulose

HTA: hypertension artérielle

ICHD-3: International Classification of Headache Disorders-3

IHS: *International Headache Society*

IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

INSP : Institut national de santé publique

IR : Infra Rouge

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

MAO-A : Monoamine oxydase de type A

MCG : *Membran- ccoating granules*

MHF : Migraine hémiplégique familiale

MHS : Migraine hémiplégique sporadique

Mg : Milligramme

Mm, Masse molaire

µm : micromètre

m/m : Masse par masse

mPa.s : Mili pascale. Seconde

MS : La spectrométrie de masse

m/v : masse/volume

NB : Nota bene (latin)

NMDA : N-méthyl-D-aspartate du glutamate

NO : monoxyde d'azote

ODF : orodispersible film

ORL : Oto-rhino-laryngologie.

PA : Principe actif

PAG: Periaqueductal gray

PEG : Polyéthylène glycol

PH : Le potentiel hydrogène

P/P : poids/poids

P/V : poids / volume

PVA : polyvinylalcool

PVP : polyvinylpyrrolidone

S: seconde
SC : Sous-cutané
SCR : Substance Chimique de Référence
SERT : Transporteur de sérotonine
SL: Spray lingual
SNC : Système nerveux centrale
SS : Succinate de sumatriptan
STV : Système trigeminovasculaire
t_{1/2} : Temps demi vie
T_{max} : Temps maximum
TEP : Tomographie par émission de positrons
TDDS : transdermal drug delivery system
η : Viscosité
VIP : Peptide intestinal vasoactif

LISTE DES FIGURES

Figure I.1 : Topographie de douleur migraineux et de céphalée de tension	8
Figure I.2 : Aura visuelle typique	11
Figure I.3 : Structures et voies neuronales impliqué dans la transmission et la modulation de la douleur céphalique	18
Figure I.4 : Représentation schématique de la physiopathologie de la migraine	20
Figure I.5 : Les sites d'action des traitements de crise	29
Encadré I.1 : Résumé du médicament	41
Figure II.1 : Comparaison entre l'absorption de médicaments par la voie buccale et la voie orale.	49
Figure II.2 : Anatomie de la cavité orale	54
Figure II.3 : Coupe de la muqueuse buccale	54
Figure II.4 : Coupe histologique d'un épithélium kératinisé	56
Figure II.5 : Coupe histologique d'un épithélium non kératinisé	56
Figure II.6 : Illustration des différentes jonctions présentes dans l'épithélium buccal	58
Figure II.7 : L'emplacement des glandes salivaires	61
Figure II.8 : Les mécanismes d'absorption par la muqueuse buccale	66
Figure III.1 : Schéma d'administration d'un film orodispersible.	78
Figure III.2 : Exemples de films orodispersibles dans des alternatives d'emballage à dose unique (gauche) et à doses multiples (droite)	96
Figure IV.1: schéma représente la structure du sumatriptan et de la sérotonine.....	105
Figure IV.2 : Structure chimique du succinate de sumatriptan	106
Figure IV.3 : Schéma des principaux fragments du sumatriptan	107
Figure IV.4 : Schéma représente la Structure chimique du HPMC	109
Figure IV.5 : Schéma représente la Structure chimique du PEG	112
Figure IV.6 : Spectre FTIR du Sumatriptan pur	114
Figure IV.7 : Spectre FTIR du HPMC pur	115
Figure IV.8 : Préparation d'un film à base de HPMC.....	117
Figure IV.9 : Préparation d'un film à base de PVA.....	118
Figure IV.10 : Photo de la préparation à base de HPMC avant le séchage	119
Figure IV.11 : Représentation en coordonnées centrées réduites d'une variable	122
Figure IV.12 : Représentation d'un domaine expérimentateur à 2 facteurs	122
Figure IV.13 : Représentation d'une surface de réponse pour un plan à 2 facteurs	123
Figure IV.14: A : Surface de réponse d'un film HPMC E15-P407. B : tracé du contour pour le film HPMC E15-P407	127
Figure IV.15: A : Surface de réponse d'un film Maltodextrine-P407. B : tracé du contour pour le film Maltodextrine-P407	129

LISTES DES TABLEAUX

Tableau I.1 : Classification des migraines d'après l' <i>International Headache Society</i> (ICHD-3)	7
Tableau I.2 : Facteurs déclenchant une crise de migraine	9
Tableau I.3 : Critères diagnostiques de la migraine sans aura.....	10
Tableau I.4 : Critères diagnostiques de la migraine avec aura.....	12
Tableau I.5 : Les médicaments non spécifiques ayant l'AMM dans le traitement de la crise migraineuse	26
Tableau I.6 : Les traitements spécifiques de la crise ayant l'AMM	28
Tableau I.7 : Médicaments du traitement de fond de la migraine	36
Tableau I.8 : Échantillon de données d'essais cliniques en double aveugle contrôlés par rapport au placebo avec le sumatriptan pour des traitements de migraine modérés à sévères	43
Tableau I.9: Principales caractéristiques pharmacocinétiques utiles des différentes formes galéniques du sumatriptan	46
Tableau II.1 : Avantages et inconvénients associés à la voie trans-buccale	51
Tableau II.2 : Variation régionale de l'épaisseur épithéliale et du modèle de perméabilité dans la muqueuse buccale	58
Tableau II.3 : Les caractéristiques physiologiques de la muqueuse buccale avec la muqueuse du tractus gastro-intestinal.	63
Tableau II.4 : Considération liées à la formulation pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale.....	70
Tableaux III.1. : Composition générale et conditions de dosage de formulation d'un ODF	82
Tableau III.2 : Polymères naturels et synthétiques les plus couramment utilisés dans les ODFs	83
Tableau III.3 : Les polymères couramment utilisés dans la fabrication des ODFs, ainsi que leurs propriétés	84
Tableau III.4 : Liste de quelques PA pouvant être incorporés dans les ODFs	87
Tableau III.5 : Différents arômes sont utilisés dans la bande orale	89
Tableau III.6 : Exemple d'excipients et leurs effets notoires	90
Tableau III.7 : Les films buccaux à dissolution rapide approuvés par la FDA	97
Tableau IV.1 : Paramètres physicochimiques du succinate de sumatriptan	106
Tableau IV.2 : Les différentes quantités utilisées pour les formulations.	118
Tableau IV.3 : Tableau des résultats expérimentaux	123
Tableau IV.4: Optimisation du temps de désintégration pour les films HPMC E 15-P407 par un plan factoriel 3 ² : facteurs, leurs niveaux transformés, valeurs et réponse.	125
Tableau IV.5 : Optimisation du temps de désintégration pour les films maltodextrine-P407 par un plan factoriel 3 ² : facteurs, leurs niveaux transformés, valeurs et réponse.....	125

INTRODUCTION GENERALE

Introduction générale

La migraine est l'une des affections neurologiques les plus fréquentes affectant plus d'un milliard de personnes dans le monde. Cette maladie épisodique est la 3ème maladie la plus répandue dans le monde et se classe également au 6ème rang dans la liste des maladies les plus invalidantes. En règle générale, la migraine est une douleur persistante et lancinante qui dure généralement longtemps (4 à 72 h), associée à des symptômes dévastateurs et invalidants accompagnés de troubles de la vision, de nausées, de vomissements et d'étourdissements. Indéniablement, ce trouble évolutif est l'un des principaux problèmes de santé publique et est activement associé à des souffrances personnelles considérables, à la dépression, à une diminution du bien-être, à une incapacité temporaire et à un impact sérieux sur le fardeau socio-économique.

Le traitement existant de la migraine implique une thérapie aiguë (abortive), préventive et comportementale. Différentes catégories de médicaments sont utilisées dans la thérapie aiguë de ce trouble neurovasculaire multifactoriel. Une meilleure compréhension de la neurobiologie de la migraine conduit à l'émergence de certains agonistes sélectifs et spécifiques des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1B} / 1D) à savoir les triptans. Le développement des triptans est une révolution majeure dans la prise en charge de la migraine aiguë [1].

Le sumatriptan a été le premier triptan commercialisé en 1991 et est de loin le triptan le plus utilisé dans le monde, il est administré par voie orale, à des doses de 25, 50 ou 100 mg en une seule dose, par voie nasale à des doses de 10 mg ou 20 mg et également par voie sous-cutanée en deux doses de 6 mg sur 24 heures. Cependant, une proportion substantielle de patients souffre de nausées ou de vomissements sévères pendant leur crise migraineuse, une faible biodisponibilité orale (14-15%) due à un métabolisme de premier passage élevé peut rendre le traitement oral insatisfaisant. La voie nasale et la voie sous-cutanée ont leurs propres limites [2].

En fait, Aucune dose et aucune voie d'administration donnée ne donnent des résultats adéquats chez tous les individus [3]. Les formulations actuelles de sumatriptan ne traitent pas l'hétérogénéité de patient à patient et d'attaque à attaque. Elles peuvent être associées à des limitations qui peuvent entraîner le retard ou l'évitement du traitement [4]. Ainsi, l'efficacité clinique de sumatriptan pourrait être atteinte soit en développant des formulations appropriées, soit en le délivrant par des voies alternatives.

Différentes voies d'administration et formulations de sumatriptan sont développées, elles offrent des alternatives non seulement pour aborder la fiabilité de la dose ou la commodité du patient, mais également pour modifier le profil pharmacocinétique afin de maximiser l'équilibre "efficacité-tolérance" [4]. La voie buccale est optimale pour l'administration des substances médicamenteuses puissantes qui sont destinées à une thérapie aiguë avec un début d'action rapide ainsi qu'un effet prolongé et ce qui est évident pour le sumatriptan, qui est un traitement abortif de la crise migraineuse. D'autres avantages sont : une auto-administration non invasive, site pratique et facilement accessible et une meilleure observance [5]. De plus les propriétés physicochimiques de succinate de sumatriptan telles que le faible poids moléculaire, et l'administration de faible dose sont idéales pour l'administration buccale.

Compte tenu de tous les aspects de la voie buccale et des propriétés physico-chimiques de succinate de sumatriptan, l'utilisation thérapeutique de ce médicament pourrait être améliorée par voie buccale, tout en surmontant les problèmes biopharmaceutiques. Le système de délivrance de médicaments par voie buccale sous forme d'un film orodispersible (ODF) mucoadhésif a attiré beaucoup d'attention au cours des dernières années parce que la membrane de la muqueuse buccale est plus perméable et permet un passage rapide du principe actif dans la circulation systémique [1].

L'ODF consiste à une bande très fine qui est simplement placée sur la muqueuse buccale, il adhère au site d'application, il s'hydrate rapidement, puis se désintègre et se

dissout pour libérer le PA qui est ensuite absorbé. Il est constitué de matrice à base de polymères qui forme une couche réservoir contenant le principe actif. Cette matrice doit répondre à de nombreuses exigences pour être utilisée efficacement comme plate-forme de libération de médicament.

La présente étude porte sur la formulation de films buccaux à dissolution rapide (ODF) contenant le succinate de sumatriptan. On va préparer des films par la méthode de coulée de solvant, en utilisant différentes quantités d'hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC) et de polyvinylalcool (PVA), utilisés comme polymères filmogènes, ainsi que celles du polyéthylène glycol (PEG 400) employé comme plastifiant. Les films ainsi préparés devraient être évalués pour leur épaisseur, leur endurance au pliage, leur pH de surface, leurs propriétés mécaniques ainsi que le pourcentage de médicament contenu dans ces films. Un plan factoriel a été adopté pour l'optimisation de l'effet des différentes variables indépendantes, à savoir la quantité du polymère et du plastifiant.

Ce travail comporte un premier chapitre traite l'épidémiologie de la migraine ainsi que les différentes méthodes de prise en charge de la crise migraineuse parmi lesquels la classe des triptans et notamment le Sumatriptan, le deuxième chapitre concerne la voie d'administration buccale son mécanisme, ses avantages et ses inconvénients, un troisième chapitre aborde l'utilisation des films buccaux orodispersibles (ODF), leur composition en passant par les différents polymères hydrophiles les plus utilisés. Le quatrième chapitre expose de façon détaillée les matériaux et les méthodes expérimentales utilisés ainsi que les différents résultats obtenus. A la fin de ce mémoire, nous présentons les principales conclusions auxquelles nous avons abouti.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :
SUMATRIPTAN ET LA
PRISE EN CHARGE DE LA
MIGRAINE AIGUE

I.1.La migraine :

I.1.1. Définition :

La migraine est une maladie invalidante qui se caractérise par la survenue répétitive de crises qui se traduisent essentiellement par une céphalée plus ou moins associée à des nausées voire des vomissements et une hyperesthésie sensorielle (photophobie et phonophobie) [6].

Selon l'*International Headache Society* (IHS), la migraine est définie comme une céphalée primaire paroxystique chronique qui constitue l'une des treize variétés de céphalées répertoriées à ce jour et l'un des quatre types de céphalées chroniques [7].

Le terme « migraine » est la conjonction du grec « hémi » et « kraníon » (hémicrânie) qui signifie que la douleur est le plus souvent unilatérale affectant la moitié de la tête. Elle peut durer de quelques heures à quelques jours avec une intensité modérée à sévère et une fréquence très variable d'une personne à l'autre. Dans 20 % des cas, des troubles neurologiques transitoires essentiellement visuels peuvent précéder ou accompagner le mal de tête : c'est ce qu'on appelle l'aura [8].

Les crises migraineuses sont spontanément résolutive, en dehors des crises, le migraineux n'a pas de symptôme et peut vivre normalement (intervalle libre) [6].

La migraine apparaît le plus souvent pendant la puberté ou chez l'adulte jeune et elle s'améliore souvent après l'âge de 50 ans [9].

I.1.2. Épidémiologie et impact global des troubles migraineux :

L'épidémiologie de la migraine a été étudiée dans de nombreux pays sur la base de la classification internationale des céphalées [10]. La migraine est l'une des affections neurologiques les plus fréquentes affectant plus d'un milliard de personnes dans le monde. Cette maladie épisodique est la 3ème maladie la plus répandue dans le monde et se classe également au 6ème rang dans la liste des maladies les plus invalidantes [1].

La migraine est une maladie commune dont la prévalence est comprise entre 12 et 16 % de la population avec une prédominance féminine de 3 femmes pour un homme [11]. Chez la femme, la prévalence augmente à l'adolescence, présentant une prévalence maximale à 30 ans, diminuant fortement après la ménopause puisque 50 à 60% des femmes déclarent avoir des migraines pendant leurs menstruations [12].

C'est une maladie qui demeure sous-diagnostiquée, environ 50 % des patients traitent leurs symptômes tout en ignorant ou négligeant leur statut de migraineux et que 40 % des patients n'ont jamais consulté [13].

La migraine est une pathologie qui affecte toutes les tranches d'âge mais de façon variable. La prévalence des migraines chez l'enfant est comprise entre 5 et 10 %, sans différence de sexe. La classe d'âge la plus affectée est celle des adultes de 30 à 45 ans, puis la prévalence décline avec l'âge. Le caractère génétique de la migraine est maintenant bien établi [14]. Environ 70 % des migraines seraient ainsi associées à un terrain familial et le risque de transmission aux enfants atteindrait environ 60 % lorsque les deux parents sont atteints.

La migraine apparaît, au travers des études épidémiologiques, comme une maladie handicapante avec un retentissement sur la vie quotidienne et un impact socioprofessionnel important. Une récente enquête menée sur un échantillon représentatif de la population française apporte un nouvel éclairage sur les répercussions de la migraine sévère sur la vie personnelle et professionnelle. Les résultats de cette enquête, menée en juillet 2017 sur 15 000 français adultes grâce à un sondage en ligne, 63 % des migraineux sévères estiment que la migraine impacte leur vie professionnelle, 81 % déclarent que la migraine altère leur efficacité au travail, 59 % rapportent des perturbations dans leurs études (absentéisme, échec aux examens, arrêt des études) , Les conséquences de la migraine sévère sur la vie personnelle sont toutes aussi négatives, avec notamment, plus de 75 % des migraineux sévères interrogés déclarent souffrir de troubles du sommeil et ne pas pouvoir profiter de leur temps de loisirs, plus de 10 % ont dû demander de l'aide à un proche ou recourir à une aide extérieure, Plus de la moitié disent avoir souffert ou souffrir encore de dépression ou d'anxiété [15]. L'anxiété altère la qualité de vie du patient migraineux mais handicape également l'efficacité des traitements de crise [16].

Un tel impact de la migraine, à la fois sur le plan personnel et professionnel, entraîne également des conséquences économiques non négligeables [15]. Les coûts économiques directs et indirects de cette pathologie sont élevés, estimés à 17 milliards de dollars en 2005 aux Etats-Unis [17] et plus récemment à 50 milliards d'euros en Europe [18]. Malgré sa prévalence élevée et son impact négatif la prise en charge médicale de la migraine est insuffisante [15]. Trois quarts des migraineux ne reçoivent pas un traitement efficace selon les critères déterminés par la Haute Autorité de Santé [16]. Ces constatations plaident en faveur

d'une prise en charge plus large et plus performante de cette pathologie, d'autant que des traitements efficaces sont disponibles.

En Algérie, une étude est réalisée par l'Institut national de santé publique (INSP), l'établissement Hospitalier spécialisé (EHS) AÏSSAT-Idir et le laboratoire " Pfizer Pharm Algérie " sur la prévalence de la migraine à travers douze wilayas, les résultats de cette étude montrent que 13,5% de la population algérienne souffre de migraine dont plus de 70% sont des femmes. Il est constaté, en revanche, que la migraine disparaît chez les femmes enceintes ou ménopausées. L'étude a concerné un échantillon de 1 275 personnes qui ont été soumises à des examens médicaux dans différentes spécialités (médecine générale, ORL, psychiatrie et neurologie). Elle révèle qu'en Algérie les céphalées constituent le premier motif de consultation en neurologie, 25% concernant la migraine. 85% de la population qui consulte pour des céphalées sont âgées entre 20 et 60 ans. Il est avéré aussi que les migraineux chroniques subissent, au moins, deux épisodes aigus par mois. Pour cette raison, il est établi que la migraine induit un taux d'absentéisme professionnel de l'ordre de 22,2% [19].

I.1.3. Aspect clinique et diagnostique :

La migraine constitue un syndrome neurologique fréquent et de présentation clinique souvent hétérogène [20]. La fréquence, l'intensité et l'expression clinique des épisodes migraineux varient beaucoup d'un sujet à l'autre mais aussi pour un même individu.

I.1.3.1. Classification des migraines [21] :

L'International Headache Society (IHS) a établi une classification des migraines qui définit six types différents (tableau I.1) dont les deux formes principales sont :

- ✓ La migraine sans aura qui est un syndrome clinique caractérisé par des céphalées ayant des caractéristiques spécifiques et des symptômes associés.
- ✓ La migraine avec aura qui est principalement caractérisée par des symptômes neurologiques focaux transitoires qui précèdent ou accompagnent parfois la céphalée.

Tableau I.1 : Classification des migraines d'après l'*International Headache Society (ICHD-3)*

I	Migraine sans aura	
II	Migraine avec aura	
	II.1. Migraine avec aura typique	Aura typique avec céphalée
		Aura typique sans céphalée
	II.2. Migraine avec aura du tronc cérébral	
	II.3. Migraine hémiplégique	Migraine hémiplégique familiale (MHF) : <ul style="list-style-type: none"> • Migraine hémiplégique familiale de type 1 (MHF1) • Migraine hémiplégique familiale de type 2 (MHF2) • Migraine hémiplégique familiale de type 3 (MHF3) • Migraine hémiplégique familiale, autres loci
Migraine hémiplégique sporadique (MHS)		
II.4. Migraine rétinienne		
III	Migraine chronique	
IV	Complications de la migraine	<ul style="list-style-type: none"> • État de mal migraineux • Aura persistante sans infarctus • Infarctus migraineux • Crise épileptique déclenchée par une aura migraineuse
V	Migraine probable	<ul style="list-style-type: none"> • Migraine sans aura probable • Migraine avec aura probable
VI	Syndromes épisodiques pouvant être associés à la migraine	<ul style="list-style-type: none"> • Trouble gastro-intestinal récurrent • Syndrome des vomissements cycliques • Migraine abdominale • Vertige paroxystique bénin • Torticolis paroxystique bénin

I.1.3.2. Diagnostic :

Le diagnostic de la migraine se fait le plus souvent en dehors de la crise, il s'agit donc d'un diagnostic rétrospectif portant uniquement sur l'interrogatoire du patient puisque l'examen

clinique et en particulier neurologique est normal [22]. Le diagnostic de migraine repose sur le trépied clinique suivant [23] :

- ✓ Une évolution par crises récurrentes séparées par des intervalles libres de toute douleur.
- ✓ Des caractéristiques sémiologiques propres (il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques établis en 2018 par IHS).
- ✓ Un examen clinique normal.

Donc le diagnostic est facile et ne nécessite aucun examen complémentaire. Il ne sera pratiqué qu'en cas de céphalée brutale ou de présentation clinique inhabituelle chez un migraineux connu afin d'éliminer une autre cause possible aux céphalées ou de mettre en évidence une pathologie associée ou surajoutée.

La migraine doit être distinguée de la céphalée de tension qui est plus diffuse qu'en cas de migraine, continue et non pulsatile, peu ou moyennement intense et sans signes digestifs associés. La céphalée de tension, plus répandue que la migraine, affecterait 20 à 40 % des adultes. Une personne migraineuse peut avoir des céphalées de tension entre deux crises. Il est important de discerner entre les deux, car le traitement spécifique de la migraine n'a pas d'effet sur la céphalée de tension [24].

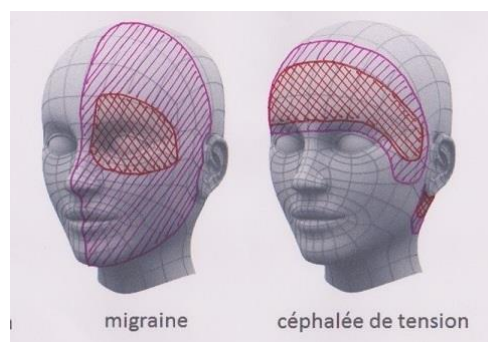


Figure I.1 : Topographie de douleur migraineux et de céphalée de tension [25].

Les crises migraineuses peuvent être favorisées par des facteurs déclenchant (tableau I.2) qu'il convient de les rechercher soigneusement lors de l'anamnèse [20]. Le caractère souvent familial de la migraine et son apparition chez la personne jeune suggèrent fortement l'existence d'un facteur génétique.

Selon l'étude susmentionnée qui était réalisée en Algérie, parmi les facteurs déclenchant les crises, le stress figure en première place. Il déclenche 68% des crises de migraine. Il est suivi

par les changements de temps (40% des cas recensés), les stimulations sensorielles (34.5 %), le cycle menstruel (25,5%), les troubles du sommeil (32.2 %). La consommation de certains aliments tels que le chocolat, les œufs ou certains fromages (16.5%). Une histoire familiale, positive, est trouvée dans 54,8 % des cas [19].

Tableau I.2 : Facteurs déclenchant une crise de migraine [26].

Les facteurs psychologiques	Les facteurs alimentaires	Habitudes alimentaires	Les stimulations sensorielles
-Une contrariété -Une émotion -Anxiété, un stress	-Chocolat et les boissons alcoolisées -Plats gras ou en sauce	-Repas sautés ou irrégulier -Hydratation insuffisante -jeûne	-Certaines odeurs -le bruit ou des lumières fortes ou clignotantes
Les changements de rythme de vie	Les facteurs Climatiques	Les facteurs hormonaux	Autres facteurs
-Le manque de sommeil ou à l'inverse l'excès de sommeil. -Une relaxation soudaine, -Un effort trop violent	-Vent -Chaleur humide (temps orageux) -Froid -Changement de pression atmosphérique	- Règles -Contraceptifs oraux	-Traumatisme crânien -altitude

I.1.3.2.1. Migraine sans aura :

a) Description :

Elle concerne 70 à 80 % des épisodes migraineux. Elle se traduit par une céphalée récurrente se manifestant par des crises durant de 4 à 72 heures. Les caractéristiques typiques de la céphalée sont la topographie unilatérale, le type pulsatile, l'intensité modérée ou sévère, l'aggravation par l'activité physique de routine et l'association à des symptômes comme la nausée et/ou la photophobie et la phonophobie.

b) Critères diagnostiques :

Elles sont représentées dans le tableau ci-dessous (tableau I.3)

Tableau I.3 : Critères diagnostiques de la migraine sans aura [21]

A	Au moins cinq crises répondant aux critères B-D
B	Crises de céphalée durant 4 à 72 heures (sans traitement ou avec un traitement inefficace)
C	Céphalée ayant au moins deux des quatre caractéristiques suivantes : <ol style="list-style-type: none">1. topographie unilatérale2. type pulsatile3. intensité douloureuse modérée ou sévère4. aggravée par ou entraînant l'évitement de l'activité physique de routine (<i>par ex.</i>, marche ou montée des escaliers)
D	Durant la céphalée, au moins l'un des symptômes suivants : <ol style="list-style-type: none">1. nausées et/ou vomissements2. photophobie et phonophobie
E	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3

La présence des cinq critères (A à E) conduit au diagnostic de migraine sans aura au sens strict du terme (groupe 1.1) de la classification IHS, l'absence d'un des critères A à D conduit au diagnostic de migraine sans aura probable.

I.1.3.2.2. Migraine avec aura :

a) Description :

Elle est moins fréquente puisqu'elle ne concerne qu'environ 25 % des épisodes migraineux, elle se manifeste par des crises récurrentes, durant plusieurs minutes, de symptômes unilatéraux totalement réversibles, visuels, sensitifs ou autres, qui se développent habituellement de façon graduelle (la phase d'aura) et sont généralement suivis par la céphalée et les signes associés de la migraine. L'aura migraineuse est parfois associée à une céphalée qui ne remplit pas les critères de la migraine sans aura, mais cette céphalée est considérée comme migraineuse en raison de sa relation avec l'aura. Dans d'autres cas, l'aura migraineuse peut survenir sans céphalée.

La phase d'aura consiste en un dysfonctionnement neurologique transitoire, Ce trouble neurologique est d'abord focal puis s'étend progressivement en plus de 4 minutes, constituant la " marche migraineuse ". Cet élément est essentiel au diagnostic car il permet de distinguer l'aura migraineuse d'autres troubles neurologiques focaux (accidents ischémiques transitoires par exemple).

Les symptômes constituant l'aura migraineuse sont par ordre de fréquence décroissante :

- ✓ Des troubles visuels (migraine ophtalmique 99 %) : touchant les deux yeux à type de :
 - Scotome : zone de champ visuel ou la vision est floue ou absente.
 - Scotome scintillant : tache scintillante bordée par une ligne brisée au travers de laquelle le sujet ne distingue plus rien.
- ✓ Des troubles sensitifs : de type paresthésie (30 %) avec fourmillements et engourdissement débutant de façon localisée au niveau d'un ou plusieurs doigts puis s'étendant au bras et à la moitié du visage.
- ✓ Des troubles du langage : aphasie (18 %) qui est une difficulté d'expression orale ou écrite et/ou de la compréhension.
- ✓ Des troubles moteurs rares (6 %) : faiblesse musculaire ou suppression de la motricité de la moitié du corps.

La céphalée fait le plus souvent suite à l'aura après un intervalle libre mais elle peut parfois être concomitante à l'aura voire être totalement absente.



Figure I.2 : Aura visuelle typique [27]

b) Critères diagnostiques :

Elles sont représentées dans le tableau ci-dessous (tableau I.4)

Tableau I.4 : Critères diagnostiques de la migraine avec aura [21]

A	Au moins deux crises répondant aux critères B et C
B	Au moins un symptôme entièrement réversible d'aura : 1. visuel 2. sensitif 3. parole et/ou langage 4. moteur 5. tronc cérébral 6. rétinien
C	Au moins trois des six caractéristiques suivantes : 1. au moins un symptôme d'aura se développe progressivement sur ≥ 5 minutes 2. deux ou plusieurs symptômes d'aura surviennent successivement 3. chaque symptôme d'aura dure 5-60 minutes ¹ 4. au moins un symptôme d'aura est unilatéral ² 5. au moins un symptôme d'aura est positif ³ 6. l'aura est accompagnée, ou suivie dans les 60 minutes, d'une céphalée
D	N'est pas mieux expliquée par un autre diagnostic de l'ICHD-3.

I.1.3.2.3. Notes à prendre pour le diagnostic :

- ❖ De nombreux patients ayant des crises de migraine avec aura ont également des crises sans aura.
- ❖ Certains patients décrivent également une phase prodromique qui survient des heures ou des jours avant la céphalée, et/ou une phase postdromique qui survient après la résolution de la céphalée. Les symptômes prodromiques et postdromiques comprennent : hyperactivité, hypoactivité, dépression, envie irrésistible de certains aliments (fringales), bâillements répétés, fatigue et raideur et/ou douleur cervicale. Les symptômes prodromiques peuvent commencer des heures, voire un jour ou deux avant les autres symptômes d'une crise de migraine. Les symptômes postdromiques peuvent persister jusqu'à 48 heures [21].

- ❖ La migraine de l'enfant se distingue de celle de l'adulte par [28] :
 - Des crises plus courtes (un à 48 heures chez l'enfant de moins de 15 ans).
 - Une localisation bilatérale plus fréquente.
 - Des troubles digestifs souvent au premier plan.
 - Une pâleur inaugurale fréquente.

- ❖ La migraine est habituellement frontotemporale. Certains patients ont une migraine typique mais avec une douleur localisée à la face et dénommée dans la littérature "migraine faciale". Il n'existe aucune donnée factuelle prouvant que ces patients constituent un sous-groupe distinct de migraineux.

- ❖ Les crises migraineuses très fréquentes sont individualisées en tant que migraine chronique, on distingue [26] :
 - La migraine épisodique : (< 15 jours par mois) : à basse fréquence (< 8 jours par mois) ou à haute fréquence (8 à 14 jours par mois).
 - La migraine chronique : qui fait partie des céphalées chroniques quotidiennes CCQ : céphalées au moins 15 jours par mois depuis au moins 3 mois, dont au moins 8 jours avec des caractéristiques migraineuses, souvent avec abus médicamenteux (80 %).

- ❖ L'intensité de la céphalée, la durée de la crise, la présence de signes associés peuvent fluctuer au cours de la vie. De même, les auras peuvent se modifier au cours de la vie. Les crises tendent le plus souvent à diminuer voire cesser après 50–60 ans.

I.1.4. Physiopathologie de la migraine :

Une compréhension des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les diverses pathologies permettra de développer des agents pharmacologiques dotés d'une grande spécificité et comblera un besoin thérapeutique. De grands progrès au cours des trente dernières années ont permis de découvrir les mécanismes neuronaux spécifiques du déclenchement de la migraine. Aujourd'hui on comprend un peu mieux la physiopathologie de cette maladie, bien qu'elle ne soit pas totalement élucidée.

Historiquement, de nombreuses théories se sont succédé sur les mécanismes des crises de migraine. Dans la théorie vasculaire, l'aura était liée directement à une vasoconstriction artérielle et la céphalée à une vasodilatation. Dans la théorie neuronale, l'aura était liée à une

dépression corticale envahissante (DCE) ou « *spreading depression* » de Leao, mais les mécanismes de la céphalée n'étaient pas expliqués. De plus, les théories précédentes concernaient uniquement les mécanismes des crises de migraine et non pas les mécanismes de la maladie migraineuse c'est-à-dire, de la répétition de crises chez un patient pendant une certaine période de sa vie. La théorie actuelle intègre les données les plus récentes : la migraine est une maladie neurovasculaire sous-tendue par une susceptibilité génétique complexe [29]. La migraine résulterait plutôt d'interactions intergéniques et environnementales (facteurs exogènes et endogènes). Le mécanisme physiopathologique sous-tendant la genèse des migraines par ces facteurs exogènes ou endogènes est inconnu, et il existe de nombreuses théories découlant des hypothèses physiopathologiques de la migraine elle-même. Très brièvement, on pense que ces facteurs pourraient soit moduler le fonctionnement de différents sites neuronaux le long de voies nociceptives ascendantes ou descendantes, soit induire une cascade biochimique d'événements agissant en synergie ou séparément, et aboutissant à une dépression corticale envahissante (DCE), chez un patient dont le cortex cérébral est «hypersensible» du fait de facteurs génétiques le prédisposant à développer des migraines [20]. Cette prédisposition préalable est habituellement dénommée un terrain migraineux [30].

1.1.4.1. Mécanisme de la maladie migraineuse [30] :

La notion de terrain migraineux est longtemps restée un concept théorique, purement clinique. Depuis quelques années, il existe de nouvelles données qui nous orientent dans deux directions différentes, mais qui ne s'excluent pas forcément entre elles :

- ✓ Hyperexcitabilité du cortex cérébral
- ✓ Dysfonctionnement du tronc cérébral

a) Hyperexcitabilité du cortex cérébral :

Ce concept repose d'abord sur des arguments cliniques : les crises migraineuses sont souvent déclenchées par un stress ou par une stimulation sensorielle intense, en particulier une stimulation visuelle (hyperexcitabilité du cortex occipital). Beaucoup de migraineux gardent entre les crises une sensibilité exacerbée, parfois permanente, à la lumière, aux bruits ou aux odeurs. Ils ont un seuil d'inconfort visuel et auditif abaissé par rapport à des non-migraineux.

La magnétoencéphalographie met en évidence des zones d'hyperexcitabilité dans le cortex de migraineux soumis à une stimulation visuelle ; après 30 jours de traitement préventif (valproate ou topiramate), ces anomalies tendent à disparaître en même temps que la

fréquence des crises diminue. En synthèse, le cortex cérébral du migraineux, tout particulièrement le cortex visuel, est hyperexcitable, dans le sens où il répond de façon plus intense aux stimulations intenses, répétitives ou de longue durée. Cela semble également vrai dans la migraine avec ou sans aura, bien que la plupart des études aient porté sur des sujets présentant des auras. Plusieurs mécanismes explicatifs ont été proposés, dont un déficit intracellulaire en magnésium, mais l'explication la plus en pointe à l'heure actuelle est celle d'une canalopathie, c'est-à-dire une perturbation fonctionnelle génétiquement déterminée de certains canaux ioniques transmembranaires : les neurones seraient hyperexcitables à cause d'une libération excessive dans la fente synaptique de glutamate, un neuromédiateur excitateur.

b) Dysfonctionnement du tronc cérébral

On ne connaît pas encore le point de départ, dans le cerveau, de la crise migraineuse, mais des arguments cliniques suggèrent qu'il pourrait se situer dans l'hypothalamus et la partie supérieure du tronc cérébral. Certains migraineux ressentent quelques heures, voire quelques jours avant le début de leur crise, des manifestations stéréotypées qui leur permettent de prévoir la survenue d'une crise : ce sont les prodromes. Il s'agit du dérèglement transitoire des grandes fonctions homéostatiques de l'organisme : faim, soif, température corporelle, vigilance, humeur. Or, ces fonctions sont régulées par des noyaux situés dans l'hypothalamus et le mésencéphale. Des patients non migraineux ont développé des céphalées ressemblant à des crises de migraine après implantation d'électrodes dans la substance grise périaqueducale du mésencéphale pour le traitement de douleurs chroniques. Des patients porteurs de cavernomes ou de malformations artérioveineuses situées dans cette même région font état de l'apparition tardive de céphalées migraineuses après saignement de ces lésions.

Plusieurs études réalisées avec la tomographie par émission de positrons (TEP) au cours de crises spontanées de migraine sans aura ont mis en évidence une hyperperfusion de la calotte mésencéphalique, controlatérale à la douleur, dans une région correspondant au raphé dorsal et au locus coeruleus, ainsi que pour l'une d'entre elles une hyperperfusion de la substance grise périaqueducale, des noyaux rouges et de l'hypothalamus. Ces hyperperfusions traduisent une activation neuronale intense dans le tronc cérébral et l'hypothalamus, qui persiste après traitement par un triptan des symptômes de la crise. La persistance de cette activation neuronale expliquerait pourquoi la céphalée réapparaît souvent lorsque le médicament a cessé

d'agir. On ne dispose pas encore d'études séquentielles réalisées au tout début de la crise, voire durant les prodromes, qui pourraient indiquer dans quel ordre ces différentes structures s'activent et quel est le point de départ précis du processus. L'ensemble de ces résultats suggère l'existence de centres générateurs de la crise migraineuse dans le tronc cérébral et l'hypothalamus.

I.1.4.2. Mécanisme de l'aura migraineuse :

a) Dépression corticale envahissante (DCE) :

L'aura migraineuse est sous-tendue par un phénomène proche de la dépression corticale envahissante (DCE) décrite dans les années 1940 chez l'animal. Une DCE expérimentale peut être provoquée par différents types de stimulations corticales. Elle débute par une dépolarisation massive et brève neuronale et gliale, suivie d'une dépression prolongée de l'activité neuronale. La vague de dépolarisation se déplace lentement sur le cortex à une vitesse de 3-5 mm/min. Une DCE peut également toucher le cervelet, les ganglions de la base, le thalamus et l'hippocampe. Des vagues de DCE ont pu être enregistrées directement sur le cortex humain grâce à des électrodes implantées au cours d'interventions neurochirurgicales. Chez les migraineux, des anomalies corticales similaires à des vagues de DCE ont été mises en évidence par TEP et en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) dans le cortex occipital au cours de crises de migraine avec aura visuelle [26.31]. Le cortex occipital est le plus propice au développement d'une DCE, car il est très dense en neurones, eux-mêmes très riches en récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate [30].

Il est maintenant accepté que l'aura soit sous-tendue par des vagues de dépolarisation corticale proche de la DCE expérimentale. Les symptômes dits positifs de l'aura (phosphènes, lignes brisées scintillantes, paresthésies) seraient dus à la phase de dépolarisation et les phénomènes négatifs (scotome, hypoesthésie, aphasie et parfois déficit moteur) à la phase de dépression de l'activité neuronale [31].

b) Hypoperfusion cérébrale postérieure [30] :

Les premières mesures de débit sanguin cérébral, réalisées chez l'homme dans les années 1960, ont montré que l'aura visuelle s'accompagnait d'un hypodébit au niveau du cortex occipital. L'hypoperfusion cérébrale reste dans les limites d'une oligohémie : entre 16 et 53 % du débit sanguin cérébral normal en IRM de perfusion. Il n'y a pas d'arguments en faveur

d'une ischémie tissulaire selon l'hypothèse d'Olesen et de Goadsby, l'hypoperfusion est la conséquence directe de la dépression neuronale, de nombreux faits expérimentaux montrent au contraire que l'aura et l'oligohémie corticale sont souvent dissociées : l'oligohémie peut débuter avant l'aura, elle peut persister après l'aura pendant la phase céphalalgique et surtout elle peut apparaître dans des crises de migraine sans aura. Plusieurs études en TEP ont confirmé cette possibilité. Deux hypothèses peuvent être envisagées :

- L'hypoperfusion est la conséquence d'une dépression neuronale qui parfois peut rester cliniquement silencieuse. Toutefois, la densité neuronale très élevée dans le cortex occipital rend la possibilité d'une DCE asymptomatique peu vraisemblable. Par ailleurs, la durée prolongée de l'hypoperfusion est incompatible avec une seule vague de DCE, et il faudrait imaginer la survenue de vagues de DCE successives restant asymptomatiques ;

- L'hypoperfusion est la conséquence d'un phénomène primitivement vasculaire (vasoconstriction artériolaire). Cette oligohémie postérieure surviendrait dès le début de la crise de migraine, avec ou sans aura, et pourrait selon son intensité et/ou selon le niveau d'excitabilité corticale, provoquer ou non une DCE, responsable alors d'une aura clinique. Cette vasoconstriction artériolaire serait provoquée par l'activation de noyaux vasoconstricteurs du tronc cérébral (locus coeruleus et noyaux du raphé).

I.1.4.3. Mécanisme de la céphalée :

La céphalée migraineuse est due à l'activation du système trigeminovasculaire STV. Ce système assure l'innervation nociceptive des seules structures sensibles du cerveau – enveloppes méningées et vaisseaux – grâce à la branche ophtalmique du trijumeau pour la partie antérieure et aux premières racines cervicales pour la partie postérieure. Une activation antidromique du STV libère divers neurotransmetteurs algogènes (substance P et peptide relie au gène de la calcitonine CGRP) qui déclenchent une inflammation avec vasodilatation [31]. Chez l'Homme, on ne connaît pas le ou les mécanismes d'activation du STV, mais on a pu observer des taux élevés de CGRP dans les veines jugulaires externe et interne pendant des crises de migraine et leur normalisation après traitement par Sumatriptan. La dégranulation des mastocytes et l'activation plaquettaire libèrent dans le sang veineux cérébral du migraineux en crise une quantité importante de sérotonine [30].

La céphalée migraineuse s'accompagne d'une activation du tronc cérébral au niveau mésencéphalo-pontique, visible en imagerie fonctionnelle. En cas de céphalée strictement

unilatérale, l'activation pontique est homolatérale à la douleur. L'activation pontique persiste après soulagement par le Sumatriptan, Il y a également une activation hypothalamique au cours des crises. L'activation des zones profondes est considérée par certains comme le mécanisme déclenchant la douleur, et par d'autres comme la mise en route de zones modulatrices tentant d'atténuer la douleur [31].

Certaines études conduites chez l'animal ont montré que des vagues de DCE pouvaient déclencher l'activation du tronc cérébral via le STV, proposant ainsi un lien entre aura et céphalée migraineuse pour les patients ayant des migraines avec aura [24].

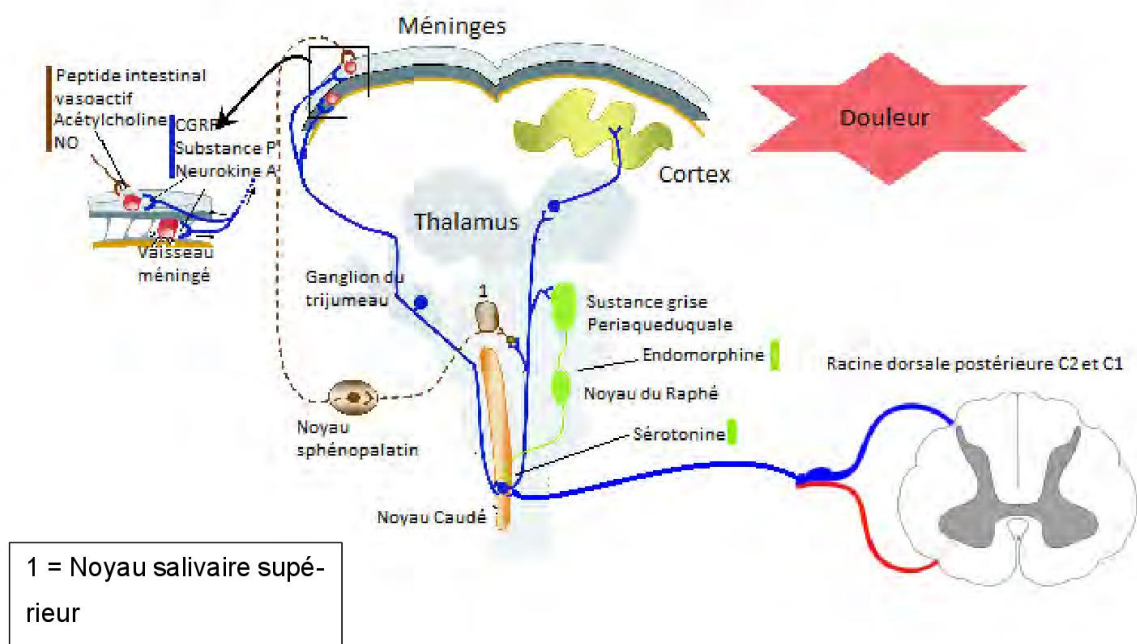


Figure I.3 : Structures et voies neuronales impliquées dans la transmission et la modulation de la douleur céphalique [32].

Le développement de céphalée dépend de l'activation des fibres afférentes nociceptives de neurones de ganglion trijumeau innervant les vaisseaux sanguins dans les méninges et de l'activation ultérieure de second ordre des neurones de la corne dorsale dans le noyau trijumeau caudalis et les neurones dans des structures impliquées dans le traitement et la perception de la douleur comme le thalamus, la substance grise périaqueductale (PAG) caudale et le cortex. Le PAG est impliqué dans la douleur craniovasculaire non seulement par des projections ascendantes vers le thalamus mais aussi par modulation descendante (principalement inhibitrice) des informations nociceptives afférentes via des projections sur les neurones sérotoninergiques dans le noyau raphé magnus. Également montré, un réflexe parasympathique impliquant la stimulation du noyau salivaire supérieur et des efférents

parasymphatiques via le ganglion sphénoalatin supérieur. L'activation des afférents trigéminovasculaires et parasymphatiques efférents conduit à la libération de neuropeptides vasoactifs dans les méninges (encart) : (CGRP, substance P, neurokinine A et le peptide intestinal vasoactif (VIP), et l'oxyde nitrique (NO) et L'acétylcholine, respectivement. Bolay et al. (2002) ont montré que la dépression corticale envahissante (DCE) peut activer les afférents trigéminovasculaires, et ils ont proposé que des substances comme les ions K^+ , les ions H^+ , NO et l'acide arachidonique qui sont libérées pendant la DCE peut activer les terminaisons trijumeau périsvasculaire, qui transmettent ensuite des impulsions aux afférents trijumeaux durs via une bifurcation axonale et aux structures de centre qui sont impliquées dans le traitement et la perception de la douleur[32] .

I.1.4.4. La migraine est une affection héréditaire [33] :

Plusieurs études de familles et de jumeaux ont maintenant permis de démontrer qu'il existait effectivement une composante génétique dans la migraine interagissant avec des facteurs environnementaux. La migraine est polygénique: une combinaison de mutations dans plusieurs gènes de susceptibilité est nécessaire à l'expression du phénotype migraineux chez un individu donné. Les facteurs génétiques sont plus importants dans la migraine avec aura que dans la migraine sans aura. Il existe une seule variété de migraine monogénique, autosomique dominante, la migraine hémiplegique familiale (MHF), dans laquelle l'aura comporte un déficit moteur en plus des autres symptômes plus typiques.

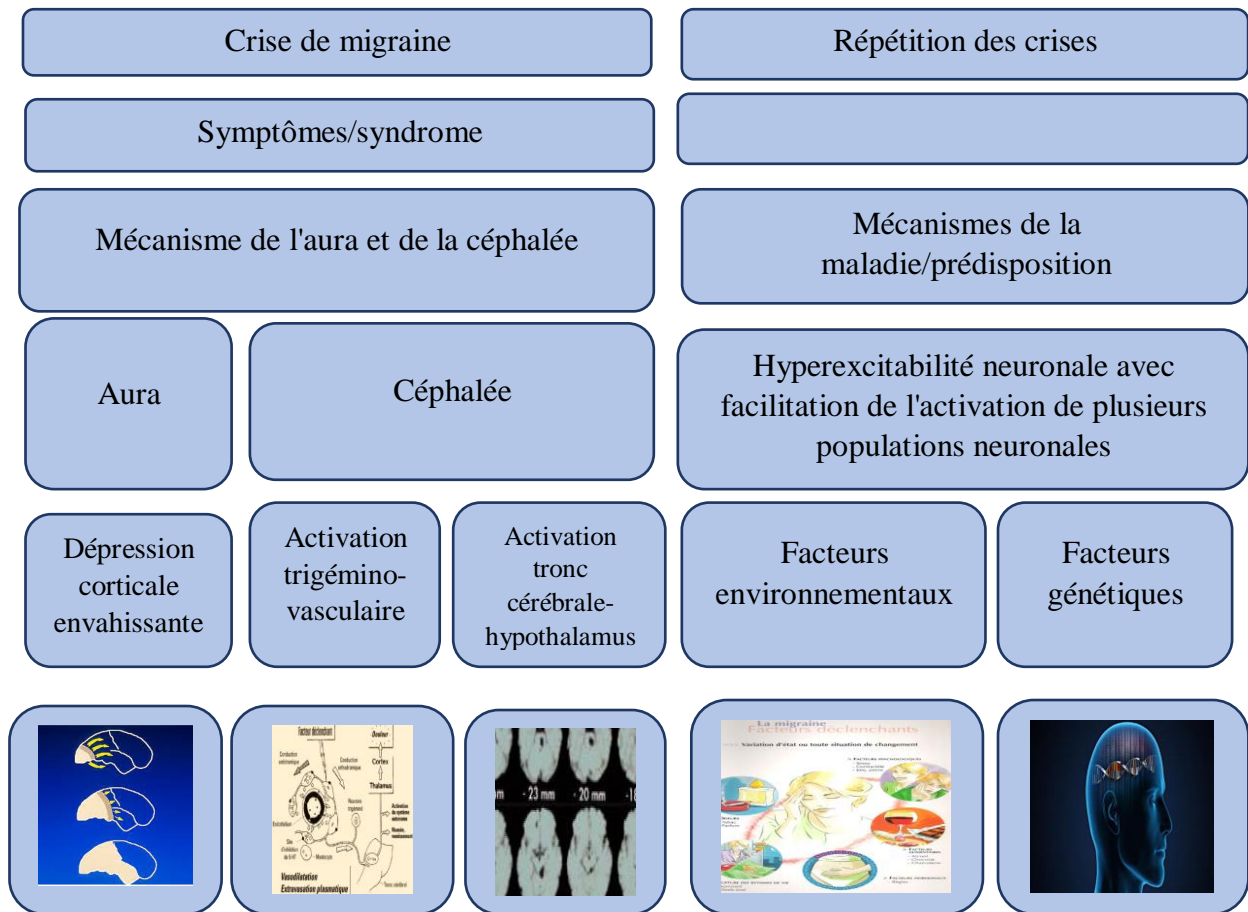


Figure I.4 : Représentation schématique de la physiopathologie de la migraine [31].

I.1.4.5. La sérotonine et la pathologie migraineuse :

La sérotonine encore appelée 5-hydroxytryptamine (5-HT) a été isolée du sérum en 1946, sur la base de ses propriétés puissamment vasoconstrictrices. Dans la circulation sanguine, elle est stockée dans les plaquettes qui contiennent la plus grande réserve de sérotonine qu'elles capturent à partir des cellules d'entérochromaffine. Sa libération, lors d'une atteinte tissulaire, déclenche la vasoconstriction locale, contribuant ainsi à stopper l'épanchement sanguin. Par ailleurs, elle est présente dans les cellules entérochromaffines de l'intestin qui présente le principal lieu de biosynthèse (95 %), à ce niveau, la sérotonine agit comme une molécule de signalisation clé médiatrice de nombreuses fonctions gastro-intestinales, y compris le péristaltisme, la sécrétion, la vasodilatation et la perception de la douleur ou des nausées, des vomissements, qui sont des symptômes courants ressentis par les migraineux [34]. Enfin, cette monoamine est aussi un neuromédiateur dans le système nerveux central SNC (1 % du total présent dans le corps), les neurones qui la synthétisent et la libèrent sont impliqués dans le contrôle de nombreuses fonctions, tels le rythme veille-sommeil, la thermorégulation, la nociception, le stress, etc.

Les multiples actions de la 5-HT s'exercent via la mise en jeu d'une trentaine de récepteurs classés en 7 groupes 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3, 5-HT4, 5-HT5, 5-HT6 et 5-HT7 [30,35]. Ces récepteurs correspondant à des protéines distinctes, elles-mêmes codées par 14 gènes différents. A l'exception du récepteur 5-HT3, qui est en fait un récepteur-canal ionique du même type que le récepteur nicotinique de l'acétylcholine, tous les autres récepteurs de la sérotonine appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés aux protéines G. Sur les 7 types de récepteurs, les récepteurs 5-HT1, 5-HT2 et 5-HT3 (en particulier 5-HT1) ont été identifiés comme étant responsables de la plupart de l'activité migraineuse. Ces récepteurs ont été trouvés sur les terminaisons nerveuses du trijumeau [35].

L'implication de la sérotonine dans la migraine est connue depuis de nombreuses années suite aux observations de Sicuteri d'une augmentation de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA), principal métabolite de la sérotonine, dans l'urine de 15 patients lors de crises de migraine. Depuis lors, de nombreuses études aient été consacrées au suivi de la 5-HT chez des patients migraineux et son implication dans la physiopathologie de la migraine.

Lors d'une attaque, il y a une augmentation de courte durée de la sérotonine dans le cerveau qui exerce un effet vasoconstricteur sur les artères intracérébrales déclenchant la phase d'aura et l'ischémie cérébrale avec des troubles visuels en résultant. La concentration de sérotonine diminue finalement parce que la sérotonine est décomposée et excrétée et cette baisse post-attaque est censée produire une vasodilatation des artères extra cérébrales provoquant des maux de tête et des douleurs. La sérotonine a également été impliquée dans la DCE et la voie trigéminovasculaire. L'appauvrissement expérimental de la sérotonine chez le rat, améliore le développement de la DCE avec les changements cérébrovasculaires qui l'accompagnent et augmente la réactivité et la sensibilité du système trijumeau [34].

La stimulation du récepteur 5HT1Da localisé sur les terminaisons trigéminées périvasculaires entraîne le blocage de la libération des peptides responsables de l'inflammation neurogène. Dans le SNC, en particulier dans les structures de contrôle de la douleur. Les récepteurs 5HT1 sont à ce niveau des inhibiteurs de la transmission de la douleur, les 5HT2, des excitateurs [29]. Des agonistes sérotoninergiques de récepteurs 5HT1 sont utilisés dans le traitement de la crise migraineuse. A l'inverse, des antagonistes sérotoninergiques de 5-HT2B/C sont utilisés dans le traitement prophylactique de la migraine.

La migraine est généralement considérée comme un syndrome de baisse de sérotonine. De faibles taux de sérotonine dilatent les vaisseaux sanguins et déclenchent la migraine. Un apport sérotoninergique insuffisant en raison de changements dans la synthèse, la libération, la fonction / expression des récepteurs, la recapture et le transport dans le cerveau et dans tout le corps peut contribuer à la vulnérabilité à la migraine. Des études montrent que les antidépresseurs tricycliques peuvent également réduire la fréquence des crises de migraine en augmentant la signalisation de la sérotonine soutenant davantage le rôle de la sérotonine dans la pathobiologie de la migraine. Les recherches actuelles sur la biologie du système sérotoninergique dans la maladie se concentrent sur les altérations génétiques qui affectent la neurotransmission sérotoninergique en augmentant ou en diminuant la disponibilité réelle ou effective de la sérotonine dans le SNC. Des études génétiques ont mis en évidence l'implication du gène transporteur de la sérotonine SERT dans la sensibilité à la migraine. Les preuves à ce jour sont insuffisantes pour confirmer qu'un gène spécifique du récepteur de la sérotonine est directement associé au trouble. Les études génétiques continuent de fournir de nouvelles données concernant l'implication de la sérotonine dans la migraine et soutiennent en particulier l'idée que la migraine est un trouble polygénique [34].

I.1.5. La prise en charge thérapeutique de la migraine :

Envisager le traitement d'un migraineux requiert au préalable la certitude que le mal de tête dont il souffre est bien une migraine, et non l'une des multiples autres variétés de céphalées recensées dans la classification internationale réalisée sous l'égide de *l'International Headache Society* (IHS) en 2018. La migraine, qui occupe la première place dans cette classification, constitue un problème majeur de santé publique qui n'a pas été abordé jusqu'ici.

Malgré sa forte prévalence, sa sévérité et ses conséquences, la migraine est une maladie sous-diagnostiquée, de nombreux patients ne sollicitent jamais d'aide médicale pour leurs migraines. Cet état conduit à une automédication importante. Elle est souvent insatisfaisante et peut aussi conduire à un abus incontrôlé d'antalgiques qui est un fort facteur de risque de CCQ [36], il est donc indispensable d'améliorer la prise en charge de cette pathologie. Des efforts sont indispensables pour mieux informer les patients sur les possibilités thérapeutiques qui leur sont offertes.

Le traitement des migraines repose sur trois grands axes [36] :

- ❖ **Eviction des facteurs déclenchant** : L'identification puis l'éviction de certains de ces facteurs peut permettre une réduction des crises. Adopter des horaires de sommeil régulier, ne pas sauter de repas, s'échauffer avant une séance de sport ou éviter des activités trop violentes peut apporter un bénéfice. Les migraineux doivent cependant se garder de conduites d'éviction systématiques ou drastiques : une telle démarche risque en effet de les rendre petit à petit encore plus sensibles à tout changement, même minime [24].

- ❖ **Les traitements de crise** : sont à prendre lors de chaque crise pour obtenir un soulagement de la céphalée et les symptômes associés, ce sont des traitements ponctuels dont le but est de réduire la durée et/ou l'intensité de la crise pour permettre au patient une reprise d'activité. Ils n'empêchent pas une nouvelle crise de survenir et n'agissent pas sur la fréquence des crises.

- ❖ **Les traitements de fond** : pris en continu sur une période déterminée, il vise à rendre le migraineux moins sensible aux facteurs déclenchant, ils sont utiles chez certains patients pour diminuer la fréquence et la sévérité des crises, ces traitements ne vont pas faire disparaître définitivement les crises.

Les recommandations concernant la prise en charge globale de la migraine ont été classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes [37] :

- ❖ **Une recommandation de grade A** est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve comme des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyse d'essais comparatifs randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées.

- ❖ **Une recommandation de grade B** est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, comme des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des études comparatives non randomisées bien menées, des études de cohorte.

- ❖ **Une recommandation de grade C** est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, comme des études cas-témoins, des séries de cas.

En l'absence de précisions, les recommandations proposées sont fondées sur un accord professionnel entre les membres du groupe de travail. L'absence de niveau de preuve ne signifie pas que les recommandations ne sont pas pertinentes et utiles. L'absence de preuve doit inciter à engager des études complémentaires lorsque cela est possible.

I.1.5.1. Traitement de la crise de migraine :

Le traitement de la crise constitue la base du traitement de la migraine, applicable à tous ceux qui souffrent de cette affection. Nombreux sont les migraineux dont l'état est amélioré par quelques gestes simples, tels que presser la tempe du côté douloureux, appliquer sur la tête des compresses glacées ou bouillantes, frictionner le front avec une boule de menthe, porter des verres teintés, boire du café fort ou avaler un morceau de sucre. Couramment le migraineux se couche, à l'abri du bruit et de la lumière, en attendant l'éventuelle délivrance du sommeil.

Toutefois, il est clair que ces méthodes ne sont pas toujours immédiatement applicables et que, de toutes les façons, elles ne procurent en général qu'un soulagement relatif et temporaire, ne dispensant donc qu'exceptionnellement de recourir à un véritable traitement de la crise, qui sera le plus souvent médicamenteux. Le traitement médicamenteux de la crise de migraine fait appel à deux groupes de substances :

- ✓ Des médicaments non spécifiques comme les antalgiques périphériques ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, ils sont souvent utilisés en automédication.
- ✓ Des produits plus spécifiques comme les agonistes 5-HT_{1B/D} (triptans) et plus rarement les dérivés de l'ergot de seigle. Ils sont dits « spécifiques » car utilisés exclusivement ou essentiellement dans la migraine.

D'autres substances (caféine, antiémétiques et psychotropes) sont utiles comme adjuvants.

I.1.5.1.1. Les traitements non spécifiques :

Les traitements non spécifiques suivants ont fait la preuve de leur efficacité [23] :

- ❖ Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) suivants : naproxène, ibuprofène, kétoprofène et diclofénac (méthodologie grade A). Le kétoprofène a une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le « traitement de la crise de migraine avec ou sans aura » et l'ibuprofène a une AMM dans le « traitement de la crise de migraine légère à modérée avec ou sans aura », les autres AINS n'ont pas d'AMM spécifique dans le traitement de la crise migraineuse.
- ❖ L'acide acétylsalicylique (AAS) en monothérapie (méthodologie grade A), en association avec le métoclopramide (méthodologie grade A). Seule l'association AAS-métoclopramide a une AMM dans le « traitement symptomatique de la crise de migraine et des troubles digestifs associés ». L'association du métoclopramide à l'AAS améliore les troubles digestifs, mais ne potentialise pas l'effet antalgique de l'AAS (accord professionnel).
- ❖ Le paracétamol en monothérapie (méthodologie grade C). Le paracétamol n'a pas d'AMM spécifique dans le traitement de la crise migraineuse.
- ❖ L'association de la caféine au paracétamol et à l'aspirine n'a pas fait la preuve clinique d'une potentialisation d'effet et ne peut pas être recommandée, d'autant que la caféine peut induire un abus médicamenteux (méthodologie grade B) voire un comportement addictif (accord professionnel).

Il est recommandé d'éviter les opioïdes (codéine, opium, tramadol, morphine et autres opioïdes forts), seuls ou en association, qui peuvent induire un abus médicamenteux (méthodologie grade A), voire un comportement addictif (méthodologie grade B) et qui peuvent augmenter les nausées (méthodologie grade A). Les traitements non spécifiques de la crise sont exposés dans le Tableau I. 5.

Tableau I.5 : Les médicaments non spécifiques ayant l'AMM dans le traitement de la crise migraineuse : Posologie, effets indésirables et contre-indication [10]

DCI	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication
Paracétamol	*Adulte : 1 g en 1 prise Max :4 g/24 h *Enfant (<15 ans) : 15 mg/kg en1 prise Max : 60 mg/kg/24 h	-Hépatite cytolytique à dose thérapeutique -insuffisance rénale chronique -éruption cutanée...(rare)	Maladie grave du foie-
Acide acétylsalicylique ou acétylsalicylate de lysine	*Adulte : 500 mg – 1g renouveler si besoin Max : 6 g/24 h *Enfant (<10 ans) : 10–15 mg/kg/ prise Renouveler si besoin, Max : 50 mg/kg/j	-Troubles digestifs -syndrome hémorragique -accident de sensibilisation -syndrome de Reye	-Ulcère gastro duodéal en évolution -hypersensibilité aux salicylés - risque hémorragique
Acétylsalicylate De lysine +métoclopramide	900 mg + 10 mg	*Liés au métoclopramide Troubles neuro-psychiques, dyskinésies tardives, syndromes extra-pyramidaux, troubles endocriniens *Liés au salicylé : Troubles digestifs, syndrome hémorragique, accident de sensibilisation, syndrome de Reye	*Liés au métoclopramide : Phéochromocytome, hémorragie gastro-intestinale, sténose ou perforation digestive, antécédents de dyskinésie tardive médicamenteuse, C.I. chez l'enfant *Liés au salicylé : Ulcère gastro-duodéal en évolution, hypersensibilité aux salicylés, risque hémorragique
Ibuprofène	*Adulte >15 ans : 200-400 mg/prise Max 1 200 mg/j *Enfant : 10mg/kg/prise Max 30 mg/kg/j en 3 prises	-effets indésirables digestifs plus ou moins graves (nausées, douleurs ou brûlures d'estomac, ulcère ou hémorragie du tube digestif) -réactions allergiques insuffisance rénale- - maux de tête ou de vertiges	- antécédent d'allergie ou d'asthme provoqué par la prise de ces médicaments - ulcère de l'estomac ou du duodénum -en cas d'insuffisance cardiaque ou insuffisance rénale grave -chez la femme enceinte à partir du 6e mois de la grossesse -en cas de maladie grave du foie
Kétoprofène	Adulte >15 ans : 75–150 mg/prise Max 150 mg/j		
Naproxène	*Adulte (>15 ans) : 500–750 mg/prise Max 1 100 mg/j *Enfant >8 ans : 275 mg en 1 prise.		
Diclofénac	*Adulte >15 ans : 50 mg/prise Max 150 mg/j *Enfant : 25–50 mg en 1 prise selon poids.		

I.1.5.1.2. Les traitements spécifiques [23] :

Les traitements spécifiques suivants ont fait la preuve de leur efficacité :

- ❖ Les triptans (méthodologie grade A) : l'efficacité porte sur la céphalée mais aussi sur les symptômes associés digestifs ainsi que sur la phonophobie et la photophobie (méthodologie grade A). Les sept triptans suivants ont une AMM dans le « traitement de la phase céphalalgique de la crise migraineuse » : Sumatriptan (le chef de file), Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan et Zolmitriptan.
- ❖ Le tartrate d'ergotamine (méthodologie grade B) : Le tartrate d'ergotamine associé à la caféine a une AMM dans le « traitement de la crise de migraine »
- ❖ La dihydroergotamine (DHE) par voie per-nasale et injectable (méthodologie grade B) : La dihydroergotamine par voie per-nasale a une AMM dans le « traitement de la crise de migraine ».

Les traitements spécifiques de la crise ayant l'AMM sont exposés dans le Tableau I.6.

Tableau I.6 : Les traitements spécifiques de la crise ayant l'AMM : Posologie, effets indésirables et contre-indication [10].

DCI	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication
Dérivés de l'ergot de seigle			
Dihydro-ergotamine Mésilate	Adulte: 1 pulvérisation de 0,5 mg dans chaque narine renouveler 1 fois si besoin, après 15 minutes Max 2 mg/24 h	Ergotisme, réactions locales transitoires à type d'obstruction nasale et de rhinorrhée pour la forme endonasale	Hypersensibilité aux dérivés de l'ergot de seigle ; maladie artérielle oblitérante, insuffisance coronaire, choc, hypertension artérielle, infection sévère, insuffisance hépatique sévère
Ergotamine tartrate	Adulte/enfant >10ans *Adulte :2mg/j (jusqu'à 6mg/j max et 10mg/sem max) Enfant >10 ans : ½ dose	Ergotisme, nausées, vomissements	
Agonistes sérotoninergiques 5-HT1 (triptans)			
Sumatriptan	Cp à 50 mg/maximum 300 mg/j Injection SC ampoule 6 mg/maximum 12 mg/j Pulvérisation nasale à 10 et 20 mg/maximum 40 mg/j	Bouffées vasomotrices, vertiges, sensation de faiblesse, asthénie, somnolence, nausées, vomissements, rares cas de spasmes coronariens Hypertension modérée ou sévère, sensation de fourmillement, de chaleur, de pression ou d'oppression	Hypersensibilité, antécédents de : infarctus du myocarde ou pathologie cardiaque ischémique, vasospasme coronarien (Angor de Prinzmetal) pathologie vasculaire périphérique accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire Patients ayant une insuffisance hépatique sévère Hypertension modérée ou sévère et chez les patients ayant une hypertension légère non contrôlée Association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) Allergie croisée aux sulfamides.

I.1.5.1.3. Mécanisme d'action :

Plusieurs structures entrent en jeu lors de la crise migraineuse : le cortex, le système trigémino-vasculaire, le tronc cérébral, les vaisseaux et de nombreux médiateurs. Les traitements de crise agissent à un ou plusieurs niveaux comme montre la figure I.5.

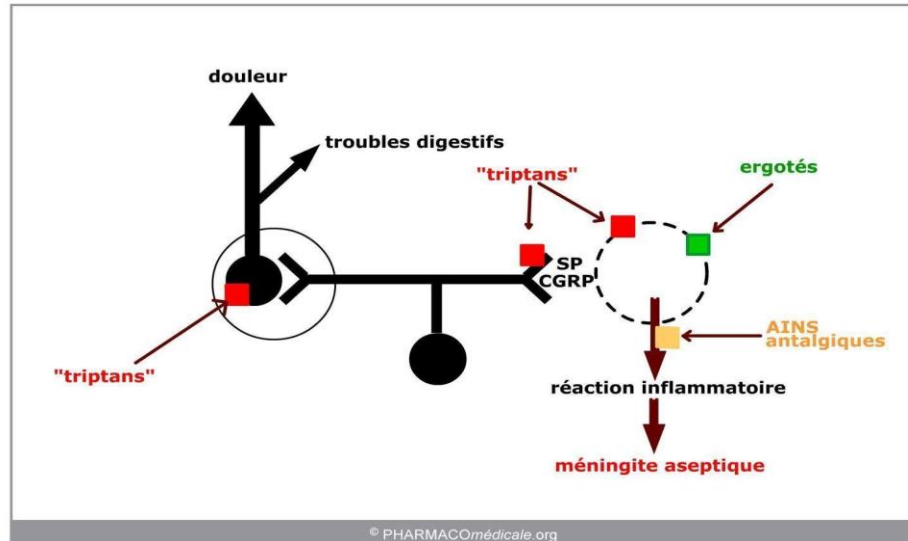


Figure I.5 : Les sites d'action des traitements de crise [38]

❖ **Traitement non spécifique de la crise :**

Leur mécanisme d'action dans le traitement de la crise migraineuse n'est pas vraiment connu. Ils pourraient réduire la réaction inflammatoire locale secondaire à la vasodilatation des artères méningées. Le paracétamol modulerait la transmission nociceptive dans le complexe trigéminal. Les AINS limiteraient également le relargage de sérotonine par les plaquettes. Le métoclopramide est un neuroleptique à effet antiémétique dont l'intérêt est de réduire les troubles digestifs associés à la céphalée [10].

❖ **Traitement spécifique de la crise :**

✓ **Dérivés de l'ergot de seigle :**

Les dérivés ergotés ont une pharmacologie complexe et se comportent comme des agonistes partiels des récepteurs α -adrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques. Dans la crise de migraine, leur efficacité semble surtout liée à leur activité agoniste pour les récepteurs 5HT_{1B/D} de la sérotonine [38]. Ces dérivés provoquent une vasoconstriction des artères cérébrales qui serait à l'origine de leur action antimigraineuse. L'effet pharmacologique vasoconstricteur de la dihydroergotamine est moins intense par rapport aux triptans, la stimulation des récepteurs α -adrénergiques n'est pas indispensable à leur action sur la crise mais explique la plupart des effets indésirables et les contre-indications de ces médicaments. Les dérivés ergotés stimulent l'area postrema et le centre du vomissement rendant compte de l'aggravation des troubles digestifs associés à la migraine chez certains patients [38].

✓ **Triptans :**

Ce sont des principes actifs possédant une structure chimique à noyau indole très proche de celle de la sérotonine. Ce sont des agonistes sélectifs des récepteurs 5-HT_{1B/D} sérotoninergiques vasculaires qui provoquent une vasoconstriction des vaisseaux cérébraux de la dure-mère (l'une des enveloppes de cerveau), une inhibition de l'inflammation nerveuse périvasculaire et une inhibition des fibres sensorielles du noyau trigéminal, à l'origine de leur action ant-migraineuse [10]. Les récepteurs 5HT_{1B/D} existent toutefois également au niveau coronaire rendant compte du risque d'ischémie myocardique chez des patients à risque. En raison d'un risque d'interaction pharmacodynamique avec les dérivés ergotés, les triptans ne seront pas utilisés chez les patients recevant de la DHE. Il existe des règles fixant les modalités de leur utilisation par rapport aux dérivés ergotés pour le traitement de la crise de migraine (délais à respecter entre la prise d'un triptan et la prise d'un dérivé ergoté) [38].

I.1.5.1.4. Stratégie et évaluation de traitement de crise :

Dans le traitement de crise, il n'existe ni remède miracle ni schéma thérapeutique standard, le traitement optimal variant d'un sujet à l'autre et n'étant souvent trouvé qu'après divers tâtonnements et ajustements. De nombreux pays ont émis des recommandations pour le traitement des crises de migraine proposant différentes stratégies : par paliers, par stratification, et combinées. Quelle que soit la stratégie utilisée, le médecin doit prendre en compte les contre-indications liées au patient et porter une attention à l'observance médicamenteuse [10].

- Dans la stratégie par paliers ou pas à pas ascendante au cours de la même crise, le traitement de la crise repose :
 - En 1^{ère} intention sur l'utilisation de médicaments non spécifiques considérés comme moins efficaces mais peu coûteux et facilement disponibles : paracétamol, aspirine, AINS.
 - En 2^{ème} intention sur le recours aux triptans si le traitement initial ne s'est pas avéré suffisamment efficace.
- Dans la stratégie par stratification au sein d'une crise, le choix du traitement repose sur la sévérité des symptômes migraineux initiaux. En cas de crise légère, l'aspirine, le paracétamol ou les AINS sont utilisés en 1^{ère} intention et l'on a recours aux triptans en 2^{ème} intention en cas d'efficacité insuffisante. En cas de crise modérée à sévère, l'utilisation des triptans est d'emblée recommandée.

Le traitement de la crise migraineuse repose sur une seule administration aux posologies indiquées dans les tableaux I.5 et I.6. En cas de soulagement significatif et de bonne tolérance du traitement 2 heures après une prise unique, le traitement ne doit pas être modifié. En cas d'inefficacité, à l'issue de la première administration, une deuxième prise médicamenteuse rapprochée est possible pour la plupart des médicaments, mais il est nécessaire de respecter un intervalle de temps entre deux prises et de se conformer aux doses maximales journalières.

Le traitement est jugé inefficace lorsqu'une absence de soulagement est constatée après 3 crises. Dans le cas contraire, En cas d'efficacité du traitement sur au moins 2 des 3 crises, il sera maintenu.

Une étude a comparé ces stratégies de prise en charge, la stratégie par paliers, largement utilisée en pratique est la moins performante au cours de la même crise et de crise en crise, elle peut avoir aussi comme inconvénient de nécessiter parfois plusieurs consultations médicales. Alors que la stratégie par stratification s'est avérée la plus efficace. Plusieurs arguments médico-économiques sont en faveur de cette stratégie qui se heurte cependant sur le terrain à la difficulté en pratique quotidienne d'évaluation de la gravité de la crise.

➤ Les stratégies combinées prennent en compte les différentes approches préalablement décrites. Le choix du traitement est, dans cette stratégie guidée par l'historique médicamenteux du patient et en particulier par l'efficacité et la tolérance des traitements antérieurs, Il est recommandé d'interroger, lors de la consultation le patient sur son traitement habituel à l'aide des quatre questions suivantes [23] :

1. Êtes-vous soulagé de manière significative 2 heures après la prise ?
2. Votre traitement est-il bien toléré ?
3. La prise de votre médicament vous permet-elle une reprise rapide de votre activité ?
4. Utilisez-vous une seule prise médicamenteuse lors de la crise ?

Le traitement habituel est jugé sur la base des réponses formulées et n'est considéré comme efficace et bien toléré que si les quatre réponses sont positives. La stratégie de traitement est alors la suivante :

a) Si le patient a déjà été traité de façon efficace et bien tolérée par des médicaments non spécifiques : aspirine, paracétamol, AINS ou par des triptans ou des dérivés ergotés, il est recommandé en l'absence d'escalade de dose ou d'une nouvelle contre-indication de ne pas modifier le traitement.

b) Si le patient était insuffisamment soulagé par son traitement ou s'il le supporte mal, celui-ci doit être reconsidéré :

Dans le cas d'un patient ayant eu recours uniquement à des traitements non spécifiques, le médecin prescrira un AINS et un triptan et proposera au patient de débiter le traitement des crises avec un AINS et de prendre en recours un triptan et de tester cette stratégie sur 3 crises. Si l'AINS s'avère efficace sur au moins 2 crises et bien toléré, cette séquence thérapeutique sera retenue et reproduite. Dans le cas contraire, le triptan sera pris en 1re intention pour traiter les crises suivantes et à nouveau, son efficacité sera réévaluée sur 3 crises.

c) Dans le cas d'un patient habituellement traité par ergotamine ou DHE, l'utilisation d'un triptan sera directement proposée.

d) Dans le cas d'un patient déjà traité par triptan, il est nécessaire de tester l'efficacité du triptan sur trois crises différentes pour conclure à son inefficacité, un patient non répondeur pouvant le devenir ultérieurement mais aussi de vérifier l'observance et la tolérance au traitement. En cas d'inefficacité sur au moins 2 des 3 crises ou de mauvaise tolérance, un autre triptan sera prescrit. L'augmentation de posologie d'un triptan n'a pas d'intérêt thérapeutique (pas d'effet-dose sauf pour l'élétriptan). Il existe des différences minimales d'efficacité et de tolérance entre les triptans (méthodologie grade A), mais en pratique, il existe une grande variabilité interindividuelle (accord professionnel). La prise précoce de triptan au stade de céphalée légère est plus efficace que la prise de triptan alors que la céphalée est d'intensité modérée à sévère (méthodologie grade A). En cas d'échec, il sera proposé au patient une association triptan-AINS. A noter que l'association du sumatriptan avec un AINS (le naproxène) s'est avérée plus efficace que chacun des principes actifs pris isolément.

Tous les médicaments de la crise s'avèrent surtout efficaces sur la céphalée migraineuse. Ils n'ont aucun effet sur l'aura migraineuse, il est donc recommandé d'attendre le début de la phase algique pour administrer ces traitements le plus précoce possible [38]. La tenue d'un agenda des crises est recommandée (date de survenue, durée, intensité de la douleur, traitement prescrit ou non). Il est recommandé de comptabiliser le nombre des prises mensuelles d'antimigraineux, spécifiques ou non spécifiques, pour dépister un éventuel abus médicamenteux et pour permettre au médecin traitant de juger de l'efficacité du traitement.

I.1.5.1.5. Traitements des populations et situations particulières :

A) Particularité pédiatrique [28] :

L'ibuprofène 10 mg/kg doit être privilégié en traitement de crise. Le paracétamol 15 mg/kg reste néanmoins un traitement de crise souvent efficace. Si l'ibuprofène pris à bonne dose et en tout début de crise est inefficace, d'autres AINS peuvent être essayés. Dans le traitement de la crise de migraine modérée à sévère, le sumatriptan spray nasal (10 à 20 mg) est efficace et dispose d'une AMM spécifique chez l'adolescent de 12 à 17 ans.

B) Femmes enceintes et allaitantes [10] :

Une amélioration de la migraine est observée chez 50 à 90 % des femmes durant la grossesse et 10 à 20 % constatent même une disparition totale des crises. De nombreux médicaments utilisés dans la prise en charge de la migraine sont contre-indiqués. Compte tenu de sa très bonne tolérance, le paracétamol est préconisé en 1^{ère} intention pour traiter les crises migraineuses. En cas d'échec, le recours aux AINS est envisageable sauf durant le 3^e trimestre de la grossesse ou ils sont contre-indiqués. Les triptans sont également contre-indiqués.

En cas d'allaitement, d'assez nombreux médicaments peuvent être proposés : paracétamol, AINS et même des triptans mais à condition de respecter un délai de 12 à 24 heures après la prise.

I.1.5.1.6. Sources de variabilité de la réponse aux médicaments de la crise [38] :

A) Sources liées à la crise :

- La présence de troubles digestifs (nausées, vomissements) : les troubles digestifs peuvent modifier la cinétique et donc l'effet antimigraineux de tous les médicaments de la crise. Dans ce cas le recours à des formes autres que la voie orale (injectable sous-cutanée ou per-nasale) paraît logique.
- Le délai de la prise par rapport au début de la crise : une prise tardive favorise l'inefficacité et prolonge inutilement la durée de la céphalée et du handicap
- La présence d'une aura : il est recommandé d'attendre l'apparition de la céphalée lors d'une crise avec aura.
- La prise trop fréquente de médicaments de la crise (y compris les antalgiques et les AINS) peut déterminer une modification de la symptomatologie et favoriser la survenue d'une CCQ associée à une véritable pharmacodépendance.

B) Sources liées au médicament :

➤ La forme pharmaceutique conditionne l'intensité et la rapidité de la réponse. Celle-ci est en général plus rapide avec les formes non orales. Les traitements non spécifiques de la migraine (paracétamol, anti-inflammatoires...) sont pris par voie orale. Les triptans sont actifs par voie orale, par voie nasale et en injection sous-cutanée. Des comprimés oro-dispersibles sont disponibles pour certains triptans, pour une prise sans délai et sans eau utile en cas de nausée [39]. A noter qu'il est important d'adapter la forme galénique proposée à la sévérité des signes digestifs [10]. La voie sous-cutanée est réservée aux formes sévères et doit être utilisée en position allongée en raison des risques d'hypotension orthostatique (liée à la position verticale). Les autres effets secondaires sont mineurs (nausées, vomissements). Concernant les dérivés de l'ergot de seigle il existe des formes nasales qui sont mieux absorbées. Parfois, les formes orales sont associées à de la caféine car celle-ci permet d'améliorer l'absorption digestive de l'ergotamine [39].

➤ La biodisponibilité constitue un facteur déterminant de l'intensité et de la rapidité de la réponse. Le Sumatriptan a une absorption médiocre et très variable d'une prise à l'autre expliquant probablement une reproductibilité de la réponse médiocre. Les médicaments dont l'absorption est relativement lente (ex : naratriptan, almotriptan) ont des effets sur la céphalée dont le délai est plus long qu'avec d'autres molécules à absorption plus rapide (élétriptan, zolmitriptan par exemple).

➤ La demi-vie : L'incidence des récurrences des crises paraît directement reliée à la demi-vie. Les molécules à $\frac{1}{2}$ vie longue (dérivés ergotés) sont associées à une fréquence de récurrence moindre que les molécules à $\frac{1}{2}$ vie courte (triptans).

I.1.5.2. Le traitement de fond :

Les médicaments de fond sont des médicaments dont le but principal est de diminuer la fréquence des crises bien qu'il ait été suggéré que ces médicaments peuvent également diminuer la sévérité ou la durée de la crise ou encore améliorer la réponse de la crise aux traitements [38].

Il est recommandé de mettre en place un traitement de fond :

- ❖ En fonction de la fréquence, de l'intensité des crises mais aussi du handicap familial, social et professionnel généré par les crises.
- ❖ Dès que le patient consomme, depuis trois mois, le ou les traitement(s) de crise plus de deux jours chaque semaine et cela même en cas d'efficacité, afin d'éviter l'abus médicamenteux.

I.1.5.2.1. Les classes des médicaments prescrits :

Les médicaments prescrits pour le traitement de fond de la migraine appartiennent aux classes suivantes (Tableau I.7) : des bêtabloquants, des antisérotoninergiques, des antiépileptiques, des antidépresseurs, des antagonistes calciques.

La plupart des molécules proposées dans le traitement de fond de la migraine sont des molécules anciennes n'ayant pas été évaluées dans des études thérapeutiques contrôlées de qualité méthodologique suffisante. Tenant compte de cette fréquente faiblesse méthodologique, les différentes molécules ont été classées en trois catégories : efficacité démontrée, probable ou douteuse [23] :

- ✓ ***Efficacité démontrée (méthodologie grade A)*** : valproate et divalproate de sodium, metoprolol (AMM), propranolol (AMM), topiramate (AMM). Ils sont dits des médicaments majeurs du traitement de fond.

- ✓ ***Efficacité probable (méthodologie grade B ou C)*** : amitriptyline, aténolol, candesartan, flunarizine (AMM), méthysergide (AMM/récemment réévaluée par la Commission de Transparence avec un rapport bénéfice/risque peu favorable), nadolol, naproxène sodique, nebivolol, oxétorone (AMM), pizotifène (AMM), timolol, venlafaxine.
- ✓ ***Efficacité douteuse (méthodologie grade B ou C)*** : dihydroergotamine (AMM), indoramine (AMM), gabapentine.

Tableau I.7 : Médicaments du traitement de fond de la migraine : Posologie, effets indésirables et contre-indication [23]

DCI	Posologie	Effets indésirables	Contre-indication
Bétabloquants			
Propranolol	40–120 mg/j	Fréquents – Asthénie transitoire – Insomnies/cauchemars – Mauvaise tolérance à l'effort Rares – Bradycardie asymptomatique – Bronchospasmes – Syndrome de Raynaud – Hypoglycémie	Asthme/BPCO Bradycardie importante/BAV Syndrome de Raynaud Insuffisance cardiaque non contrôlé NB : possibilité d'aggravation des migraines avec aura
Métoprolol	100–200 mg/j		
Timolol	10–20 mg/j		
Aténolol	50–100 mg/j		
Nadolol	40–80 mg/j		
Néбиволол	5 mg/j		
Antiépileptiques			
Valproate de sodium	500–1 500 mg/j	Fréquents – Troubles digestifs : nausées – Troubles neuropsychiques : somnolence, tremblements, ataxie – Prise de poids, augmentation appétit Rares – Atteinte hépatique sévère	Insuffisance hépatique Antécédents d'hépatites Grossesse +++
Divalproate de sodium			
Topiramate	50–100 mg/j	Fréquents – Troubles neuropsychiques : paresthésies, dépression, trouble de l'équilibre, somnolence-anorexie, perte d'appétit et de poids – Fatigue, nausées, diarrhées	Hypersensibilité aux sulfamides Grossesse (tératogène)
Gabapentine	1 200–2 400 mg/j	Troubles digestifs : nausées/ vomissements – Troubles neuropsychiques : somnolence, ataxie, vertiges – Prise de poids – Infections virales	Hypersensibilité à la gabapentine (anaphylaxie DRESS syndrome) Grossesse
Antagonistes sérotoninergiques			
Pizotifène	Adulte : 1,5 mg en 3 prises/j, dose à atteindre progressivement Enfants (>12 ans) : demi-dose	– Sédation, asthénie, sensations vertigineuses – Nausées – Sécheresse buccale – Augmentation de l'appétit – Prise de poids	Grossesse/allaitement HTA non contrôlée
Oxétorone	60-180 mg/j	Fréquents : somnolence, sédation Rares : diarrhées profuses nécessitant l'arrêt du traitement	Grossesse/allaitement

Antidépresseur			
Amitriptyline	25–50 mg le soir	– Effets anticholinergiques : sécheresse de la bouche, constipation – Effets adrénolytiques : hypotension orthostatique – Troubles neuropsychiques : Somnolence, sédation	Hypersensibilité à l'amitriptyline Glaucome Adénome prostatique Rétention urinaire
Antagoniste calcique			
Flunarizine	Adulte : 10 mg/j en 1 prise le soir Enfants (>12 ans) : 5 mg/j le soir	Fréquents – Prise de poids/augmentation de l'appétit – Somnolence, asthénie – Troubles digestifs : nausées, constipation Rares – Dépression et syndrome Extrapyramidal	Antécédents de syndrome dépressif Antécédents de syndrome extrapyramidal Grossesse

I.1.5.2.2. Mécanisme d'action [38] :

Leur mécanisme d'action antimigraineux reste mystérieux. Cependant, il est probable que par des mécanismes divers les médicaments du traitement de fond interagissent avec les processus régulant le tonus vasculaire en prévenant la vasoconstriction qui semble exister à la phase initiale de la migraine. Un point commun pourrait être la capacité des molécules efficaces à antagoniser les effets de la sérotonine sur les récepteurs 5HT₂.

- **Les sympatholytiques :** désormais seuls les β -bloquants sont utilisés. Ce sont en général ceux dépourvus d'activité sympathomimétique intrinsèque qui sont efficaces. La sélectivité pour les récepteurs β_1 ou β_2 -adrénergiques ne semble avoir aucune importance. Quel que soit leur mécanisme d'action, ce sont les médicaments de référence du traitement de fond.
- **Les antagonistes des récepteurs 5HT₂ de la sérotonine (pizotifène et oxétorone) :** Ils peuvent être considérés comme des vasodilatateurs. Cependant, il s'agit de molécules dérivant des antidépresseurs tricycliques ayant une affinité pour plusieurs récepteurs autres que les récepteurs 5HT₂ ce qui explique leurs effets indésirables. Ils sont antagonistes des récepteurs muscariniques et déterminent donc des effets atropiniques. Tous ces médicaments sont des antagonistes des récepteurs histaminiques H₁ et ont des effets sédatifs et orexigènes.
- **Les antagonistes calciques :** Seule la flunarizine est dotée de propriétés antimigraineuses. Entre autres mécanismes d'action la flunarizine est aussi un antagoniste des

récepteurs dopaminergiques (neuroleptique caché) et peut induire des syndromes parkinsoniens et des dyskinésies tardives. D'autres médicaments comme le vérapamil n'ont pas d'efficacité dans le traitement de fond de la migraine mais sont efficaces dans le traitement de fond de l'algie vasculaire de la face.

- **Les antiépileptiques :** Seuls trois médicaments ont fait la preuve de leur efficacité au cours d'essais cliniques adaptés : topiramate, valproate de sodium et gabapentine.

I.1.5.2.3. Stratégie et évaluation du traitement :

L'instauration d'un traitement de fond doit se faire sur la base d'une monothérapie (un seul médicament) orale en utilisant des doses croissantes de médicament afin de limiter leurs effets indésirables et ce jusqu'à l'obtention d'une posologie efficace et bien tolérée [10].

Considérant le niveau de preuves d'efficacité, la balance bénéfice-risque et l'existence d'une AMM, les molécules à privilégier en première intention sont le propranolol et le métoprolol, en l'absence de contre-indication à l'utilisation des bêtabloquants. En cas de contre-indication, d'intolérance ou d'inefficacité de ces bêtabloquants, le choix de la molécule repose sur le terrain, la comorbidité et la sévérité de la migraine en considérant toujours la balance bénéfice-risque (poids, sédation, asthénie et risque tératogène) et l'existence d'une AMM.). Aucune molécule n'a démontré de supériorité d'efficacité par rapport aux autres (méthodologie grade B) [23].

L'instauration d'un traitement de fond doit s'associer à une démarche d'éducation du patient à qui il faut expliquer que le traitement de fond ne supprime pas les crises mais réduit leur fréquence et leur intensité. La tenue d'un agenda des crises permet de mieux apprécier l'efficacité du traitement de fond [23]. L'évaluation thérapeutique d'un traitement de fond se fait après trois mois, et avec l'aide d'un calendrier bien tenu.

Le traitement est jugé efficace lorsqu'il réduit la fréquence des crises d'au moins 50 %. Il est important de tenir compte également de la diminution de la consommation des traitements de la crise, de l'intensité et de la durée des crises. En cas de succès, le traitement sera poursuivi pendant 6 mois à 1 an, adapté aussi étroitement que possible à l'évolution spontanée de la migraine, puis diminué très lentement avant d'être arrêté. Le même traitement pourra être repris si la fréquence des crises augmente de nouveau. Si ce n'est pas le cas, les posologies

devraient être augmentées, ou la molécule changée pour une autre mieux tolérée ou plus efficace. En cas d'échecs répétés des traitements de fond, il faut rechercher une mauvaise observance, ou encore un abus des traitements de crise dont la fréquence est sous-estimée car il n'est pas mentionné spontanément par le patient.

Les techniques de relaxation (massages, relaxation, phytothérapie), de rétrocontrôle (*biofeedback*), les thérapies cognitives et comportementales de gestion du stress peuvent être proposées aux migraineux car elles ont démontré leur efficacité et sont susceptibles d'apporter des bénéfices en termes de réduction de la fréquence des crises. Ainsi, la technique de *biofeedback*, qui consiste en un contrôle volontaire de fonctions biologiques normalement sous contrôle involontaire, s'est révélée capable, dans un essai clinique de contrôle, d'améliorer la fréquence des crises chez 43 % des patients contre 17 % dans le bras témoin.

Des données récentes ont permis de conclure que l'efficacité de l'acupuncture utilisée seule ou associée à d'autres soins dans la prévention des crises de migraine. Les données de la littérature conduisent en revanche à ne pas recommander l'homéopathie et les manipulations cervicales.

I.1.5.2.4. Traitements des populations et situations particulières :

A) Particularité pédiatrique :

Contrairement aux crises de migraine, le traitement de fond n'est pas bien codifié pour les enfants. Les études sont moins nombreuses et peinent à mettre en évidence l'intérêt de ces traitements. Par contre, les méthodes non pharmacologiques ont fait la preuve de leur efficacité et doivent être utilisées en première (et bien souvent seule) intention [31]. Il est recommandé de faire appel au traitement médicamenteux de fond qu'après échec des traitements non pharmacologiques et en sachant qu'aucun de ces traitements n'a d'AMM dans cette indication pédiatrique [23].

On a recours à l'arsenal thérapeutique de l'adulte aux doses les plus faibles possible, en choisissant les médicaments en fonction des contre-indications liées à l'âge : propranolol, metoprolol, flunarizine et pizotifène à partir de 12 ans [10].

B) Femmes enceintes :

Le traitement de fond s'avère, en fait, rarement nécessaire compte tenu de la fréquente amélioration de la migraine durant la grossesse. Il est souhaitable, lorsqu'il est envisagé, de

recourir à des méthodes non médicamenteuses. La prescription d'un bêtabloquant reste possible.

La prise en charge des patients migraineux débute par une démarche éducative visant à expliquer au patient sa maladie, à reconnaître le début des crises, les éventuels facteurs favorisants ainsi que les principes des traitements médicamenteux et non médicamenteux. Cette démarche doit permettre au patient d'avoir une bonne hygiène de vie, de se traiter suffisamment tôt en cas de crise, d'éviter l'abus médicamenteux et d'améliorer l'observance si un traitement prophylactique est instauré. Les traitements de crise sont principalement représentés par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les triptans. En cas de crises fréquentes, un traitement prophylactique médicamenteux est proposé. Cette démarche est de plus en plus souvent associée à une prise en charge non médicamenteuse.

De nouvelles options thérapeutiques se profilent à l'horizon, comme les molécules visant le CGRP ou son récepteur, et les approches de neuromodulation invasive ou non pourraient voir le jour, à la fois comme traitement prophylactique mais également comme traitement aigu de la crise migraineuse [36].

I.2.Place du Sumatriptan dans la prise en charge de la migraine :

I.2.1. Introduction :

La migraine est l'une des troubles les plus invalidants dans le monde, des efforts considérables sont déployés pour développer des traitements efficaces. Les triptans ont révolutionné le traitement de la crise migraineuse, ils ont changé la vie de nombreux migraineux qui n'étaient pas soulagés par les antalgiques non spécifiques, les anti-inflammatoires, et les ergotés, ou qui les toléraient mal [40].

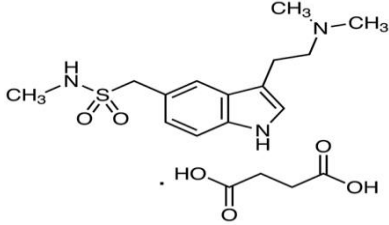
Les triptans sont les traitements de la crise les plus efficaces mais rien ne permet de prédire la réponse d'un patient à un triptan en particulier en raison d'une grande variabilité interindividuelle [10]. Ils sont le traitement de première intention des migraines modérées à sévères dans le cadre d'une stratégie thérapeutique stratifié [41].

Le sumatriptan a été le premier triptan commercialisé en 1991 et est de loin le triptan le plus utilisé dans le monde. Depuis qu'il a été breveté, les formulations génériques ont considérablement augmenté sa disponibilité et le sumatriptan est devenu la norme par rapport à laquelle les nouveaux traitements de la migraine aiguë sont comparés [42]. Le sumatriptan

est efficace comme traitement abortif des crises de migraine, soulageant la douleur, les nausées, la photophobie, la phonophobie et l'incapacité fonctionnelle.

I.2.2. Présentation :

Encadré I.1 : Résumé du médicament [43]

<p>Substance active</p> <p>Indication</p> <p>Classe pharmacologique</p> <p>Les voies d'administration</p> <p>Structure chimique</p>	<p>Succinate de sumatriptan</p> <p>Traitement de la migraine aigue et de la crise d'algie vasculaire de la face(SC)</p> <p>Agoniste sélectif 5-HT1B/D</p> <p>SC,orale,intranasale,rectale,transdermique</p> 
--	--

Le sumatriptan est disponible sous différentes formulations, y compris les options sous-cutanées (SC), intranasales, transdermiques, orales et suppositoires.

- **Sumatriptan SC :**

Imigrane®: indiqué dans crise de migraine, ampoule de 6 mg, 1 injection par crise (possibilité deuxième injection avec intervalle 1 heure).

Imiject®: indiqué dans les algies vasculaires de la face.

- **Sumatriptan spray nasal :**

Imigrane ampoule à 10, 20 mg, Au max 2 ampoules de 20 mg/j, intervalle de 2 heures.

- **Sumatriptan per os :**

Imigrane cp à 50, 100 mg Au max 300 mg/j.

- **Sumatriptan suppositoire :**

Imigrane suppositoire à 25 mg, au max 2 suppositoires de 25 mg/j, intervalle au moins de 2 heures.

I.2.3. Efficacité :

Un échantillon de résultats d'essais cliniques pour diverses formulations de sumatriptan est montré dans le tableau I.8. Ces essais cliniques ont démontré que le sumatriptan est

clairement supérieur au placebo dans le traitement aigu de la migraine dans une large gamme de formulations. Parmi les formulations disponibles, le soulagement le plus rapide et le plus complet se produit avec le sumatriptan injectable. Dans la majorité des études contrôlées, 70 à 80% des patients recevant du sumatriptan 6 mg par voie sous-cutanée ont ressenti un soulagement de la céphalée (c'est-à-dire une réduction de la gravité des céphalées) 1 heure après l'administration, contre 18 à 26% des receveurs du placebo. Le sumatriptan 100 mg administré par voie orale a permis un soulagement des céphalées 2 heures après l'administration chez 61% des patients contre 32% avec le placebo.

Le sumatriptan intranasal à 20 mg (administré dans 1 ou les deux narines) a permis de soulager la migraine chez 43 - 63% des patients 2 heures après l'administration, alors que le soulagement de la céphalée est survenu chez 29 à 35% des sujets ayant reçu le placebo. Le sumatriptan intranasal a un début d'action plus rapide par rapport à la forme orale, le soulagement des maux de tête commençant dans les 15 minutes suivant le traitement.

Le sumatriptan rectal, administré en dose unique de 25 ou 50 mg, s'est avéré significativement plus efficace que le placebo pour soulager les migraines et autres symptômes associés à la migraine [43].

L'efficacité du sumatriptan se compare très favorablement à celle d'autres médicaments utilisés dans le traitement des crises migraineuses aiguës. De plus, contrairement à d'autres médicaments antimigraineux, comme l'ergotamine, qui ne sont considérés comme efficaces que s'ils sont administrés au début d'une crise, le sumatriptan était également efficace lorsqu'il était administré tardivement [44]. Le sumatriptan a soulagé les symptômes associés de nausée, de vomissement et de photophobie / phonophobie plus efficacement que le placebo, et a permis à des pourcentages plus élevés de patients, de reprendre leurs activités quotidiennes normales.

Le sumatriptan est également efficace chez les patients souffrant d'algie vasculaire de la face. Une étude croisée randomisée a rapporté que le sumatriptan sous-cutané à 6 mg entraînait une réduction significative des céphalées 10 et 15 minutes après l'administration. À 15 minutes, la sévérité des céphalées était diminuée dans 74% des crises traitées par sumatriptan par rapport à 26% des crises traitées par placebo [45].

Tableau I.8 : Échantillon de données d'essais cliniques en double aveugle contrôlés par rapport au placebo avec le sumatriptan pour des traitements de migraine modérés à sévères [43]

Formulation	Efficacité en 2h vs placebo	
	Soulagement de la douleur	Absence de la douleur
Sumatriptan per os (Cp 50-100mg)	50mg : 57 vs. 32%	28 vs. 11%
	100mg : 61 vs. 32%	32 vs. 11%
Sumatriptan Sous cutané(6mg)	85 vs. 38%	60 vs. 18%
Liquide en spray intranasale(10-20mg)	43 -- 63% vs. 29 -- 35% (p < 0.05)	20 -- 32% vs. 4 -- 20% (p < 0.05)
Suppositoires (12.5-25mg)	47 -- 68 vs. 25% (p < 0.05)	33 -- 50 vs. 14% (p < 0.05)

Le traitement des crises de migraine aiguë par le sumatriptan oral ou sous-cutané entraîne moins de perte de productivité sur le lieu de travail que les autres traitements antimigraineux. Plusieurs analyses pharmacoéconomiques ont montré que les gains de productivité sur le lieu de travail chez les receveurs de sumatriptan allaient de 12,1 à 89,8 heures par patient et par an. Dans une seule étude de rentabilité, le traitement de la migraine aiguë avec du sumatriptan oral à 50 mg a conduit à une réduction nette du coût de la migraine pour la société de 125 £(pound) par patient et par an, par rapport au traitement habituel. Des améliorations significatives par rapport aux valeurs initiales des scores globaux de qualité de vie liés à la santé ont également été observées chez les receveurs de sumatriptan [46].

I.2.4. Tolérance :

Le sumatriptan est bien toléré dans les essais cliniques. Les événements indésirables étaient généralement mineurs et transitoires et étaient liés à la voie d'administration. Les nausées, les vomissements, les malaises et la fatigue sont les événements indésirables les plus courants avec le sumatriptan oral. Des réactions au site d'injection surviennent chez 10 à 40% des patients recevant le médicament par voie sous-cutanée. Un goût amer se produit fréquemment après une administration intranasale. Le profil de tolérance des suppositoires de sumatriptan

semble similaire à celui du placebo. Des événements indésirables graves surviennent chez environ 0,14% des patients migraineux traités par sumatriptan.

Une oppression thoracique survient chez 3 à 5% des patients migraineux recevant du sumatriptan, mais n'a été associée à une ischémie myocardique que dans quelques cas isolés. Le sumatriptan est contre-indiqué chez les patients présentant une cardiopathie ischémique, une angine de poitrine, y compris une angine de Prinzmetal (variante), antécédents d'infarctus du myocarde et d'hypertension non contrôlée [45].

I.2.5. Propriétés pharmacodynamiques :

De classe pharmacothérapeutique ; agonistes sélectifs des récepteurs 5HT₁ (code ATC : N02CC01). Le sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs vasculaires à la 5-hydroxytryptamine-1 (5HT_{1B/D}) sans effet sur les autres sous-types de récepteurs 5HT. Les récepteurs vasculaires 5HT_{1D} sont localisés principalement au niveau des vaisseaux sanguins crâniens et induisent une vasoconstriction. Chez l'animal, le sumatriptan est responsable d'une vasoconstriction sélective de la circulation artérielle carotidienne. De plus, les résultats des études chez l'animal indiquent que le sumatriptan inhibe l'activité du nerf trijumeau [37].

La liaison des agonistes sérotoninergiques aux autorécepteurs 5HT_{1B/D} pré-synaptiques inhibe la libération de neuropeptides pro-inflammatoires (peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP), peptide vasoactif intestinal (VIP), substance P, facteurs vasodilatateurs impliqués dans la physiopathologie de la crise migraineuse.

I.2.6. Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique du sumatriptan diffère selon la voie d'administration.

a) Comprimé :

Après administration orale, le sumatriptan est rapidement absorbé, 70 % de la concentration maximale survenant en 45 minutes. Les concentrations plasmatiques maximales moyennes sont de l'ordre de 30 ng/ml (16 à 60 ng/ml) après administration d'une dose de 50 mg. La biodisponibilité absolue par voie orale est de 14 % en moyenne du fait d'un intense effet de premier passage hépatique [37]. Il existe une grande variabilité interindividuelle du T_{max} qui s'explique par des pics plasmatiques multiples liés à une absorption précoce au niveau gastrique [47].

b) Solutions pour pulvérisation nasale :

Après administration nasale, le sumatriptan est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en 1 à 1,5 heure. Après une dose de 20 mg, la concentration plasmatique maximale moyenne est de 13 ng/ml. La biodisponibilité moyenne après administration par voie nasale est d'environ 16 % de celle après administration sous-cutanée, à cause en partie du métabolisme présystémique [37].

c) Solution injectable :

Après administration sous-cutanée, la biodisponibilité est en moyenne de 96 % et le pic plasmatique est atteint en 25 minutes. Après une dose de 6 mg, le pic plasmatique est de 72 ng/ml en moyenne [37].

d) Suppositoires :

Après administration rectale, le sumatriptan est rapidement absorbé, la concentration plasmatique maximale étant atteinte en 1,5heures. Après une dose de 25 mg par voie rectale, la concentration plasmatique maximale moyenne est de 25-30 ng/ml. La biodisponibilité moyenne après administration par voie rectale est d'environ 20% de celle après administration sous-cutanée, à cause en partie du métabolisme pré-systémique. Il existe une importante variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique du sumatriptan en suppositoire.

❖ Toutes formes :

La liaison aux protéines plasmatiques est faible (14 à 21 %); le volume de distribution total moyen est de 170 litres. La demi-vie d'élimination est d'environ 2 heures. La clairance plasmatique moyenne est d'environ 1160 ml/min et la clairance plasmatique rénale moyenne est d'environ 260 ml/min. La clairance non rénale représente environ 80 % de la clairance totale.

Le sumatriptan est éliminé tout d'abord par métabolisme oxydatif dû à la monoamine-oxydase A, il ne doit pas être utilisés en association avec les IMAO. Le principal métabolite, l'analogue acide indolacétique du sumatriptan, est principalement excrété dans les urines, où il est retrouvé sous forme d'acide libre ou de glucuroconjugué. Il n'a pas d'activité 5HT1 ou 5HT2 connue. Les métabolites mineurs n'ont pas été identifiés [37].

Les principales caractéristiques pharmacocinétiques utiles sont résumées dans le tableau I.9.

Tableau I.9: Principales caractéristiques pharmacocinétiques des différentes formes galéniques du sumatriptan. [43].

Voie d'administration	Biodisponibilité (%)	Cmax (ng x ml⁻¹)	T_{max} (h)	t_{1/2} (h)
Sous-cutané (6mg)	96	72	0.17	2
Per-os (100mg)	14	54	1.5	2
Intranasale (20mg)	16	13	1.5	1.8
Rectale (25mg)	19	24	1.5	1.8
Transdermique (6mg)	-	24	2	-

I.2.7. La relation entre forme galénique, efficacité et tolérance :

Les formulations de sumatriptan ont des profils pharmacocinétiques, d'efficacité et d'événements indésirables différents [43]. La comparaison des caractéristiques pharmacocinétiques des différentes formes galéniques du sumatriptan permet un constat intéressant en ce qui concerne leur efficacité respective. D'une part, les formes d'absorption rapide ont l'efficacité la plus précoce, ce qui semble évident. L'administration per-nasale n'améliore ni la biodisponibilité (identique à celle de la forme orale), ni la variabilité du T_{max}. Cependant, la vitesse d'absorption s'avère bien supérieure à celle observée après administration orale, puisque 80 % du médicament sont absorbés en 15 minutes. Ces différences par rapport à la forme orale expliquent sans doute l'efficacité plus rapide de la forme per-nasale sur la céphalée migraineuse. D'autre part, il existe une relation entre le délai d'obtention des Cmax et le pourcentage de répondeurs, suggérant qu'au-delà des propriétés intrinsèques de la molécule sur les récepteurs 5HT1B/D, la vitesse d'absorption est un des éléments déterminants de l'efficacité [47].

l'administration orale est généralement préférée par les patients, mais la variabilité avec l'absorption limite l'efficacité, ainsi que la majorité des patients migraineux présentent des symptômes gastro-intestinaux, tels que des nausées et des vomissements, qui peuvent entraîner une absorption retardée ou irrégulière des médicaments administrés par voie orale, et par conséquent, réduire l'exposition précoce aux médicaments, retarder le début de l'action, et diminuer la fiabilité ou la prévisibilité de la réponse. En effet, la présence de nausées a interféré avec la capacité et la volonté du patient de prendre un médicament par voie orale

chez 30% des personnes souffrant de migraines et 42% de celles qui ont des vomissements [48]. En plus, cette voie est associée à une faible biodisponibilité du fait de l'effet de premier passage hépatique. De même, avec l'administration nasale, une partie de la dose nasale de sumatriptan subit une dégradation pré-systémique et une absorption incomplète. La biodisponibilité absolue par cette voie est faible. Le système d'administration nasale peut être aussi limité par la capacité de la cavité nasale pour le volume de médicament (<0,2 ml) [49]. L'administration sous-cutanée de sumatriptan permet d'atteindre rapidement les concentrations plasmatiques maximales, ce qui fournit des résultats cliniquement utiles pour plus d'individus, mais le caractère invasif, la forte incidence d'événements indésirables et le taux de récurrence élevé limitent son utilisation chez de nombreux patients [50].

Quelle voie et/ou forme alternative ?

Les patients doivent utiliser une approche de traitement afin d'équilibrer la vitesse de soulagement, l'efficacité et la tolérance. Aucune dose et aucune voie d'administration données ne donnent des résultats adéquats chez tous les individus. Les formulations actuelles de sumatriptan ne traitent pas cette hétérogénéité du patient à patient et d'attaque à attaque, elles peuvent être associées à des limitations qui peuvent entraîner le retard ou l'évitement du traitement. Pour cela, différentes voies d'administration et formulations de sumatriptan offrent des alternatives non seulement pour aborder la fiabilité de la dose ou la commodité du patient, mais également pour modifier le profil pharmacocinétique afin de maximiser l'équilibre entre efficacité et tolérance.

**CHAPITRE II :
ADMINISTRATION
BUCCALE DES
MEDICAMENTS**

II.1. Généralités :

Le rôle d'un médicament est de soigner un organe ; ou de réparer une fonction altérée. Mais, il est souvent impossible de placer le remède directement en contact avec l'organe ou le tissu où se trouve la lésion. Ainsi, une plaie au niveau cutanée sera traitée par une application d'une substance antiseptique. Par contre, une infection au niveau pulmonaire ne sera traitée que lorsqu'on administre le médicament directement dans les poumons (sous forme d'aérosols) ou si l'on introduit le produit anti-infectieux de telle sorte qu'il puisse atteindre le tissu pulmonaire et agir au niveau précis (cas des antibiotiques oraux par exemple). Ce deuxième cas est, de loin, le plus fréquemment rencontré en pratique.

Il existe plusieurs voies d'administration qui présentent toutes des avantages et des inconvénients. Mais, selon la voie utilisée, les principes actifs n'ont pas le même devenir dans l'organisme et subissent des modifications métaboliques plus ou moins importants, ce qui peut altérer leur activité pharmacologique, surtout en ce qui concerne le début, l'intensité et la durée d'action [51].

L'administration orale est la voie préférée et la plus courante pour l'administration des médicaments. Plusieurs avantages qui lui sont associés comprennent : elle est conviviale pour le patient, indolore, a la facilité de l'automédication et permet un calendrier de dosage flexible et contrôlé par rapport à la plupart des autres systèmes d'administration de médicaments. Bien que la voie orale soit préférée pour l'administration des médicaments, elle présente également des inconvénients majeurs tels que l'effet de premier passage, la dégradation enzymatique gastro-intestinale et le délai entre le moment de l'administration et l'absorption, ce qui est préjudiciable dans le cas de médicaments à début d'action rapide (figure II.1) [52].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

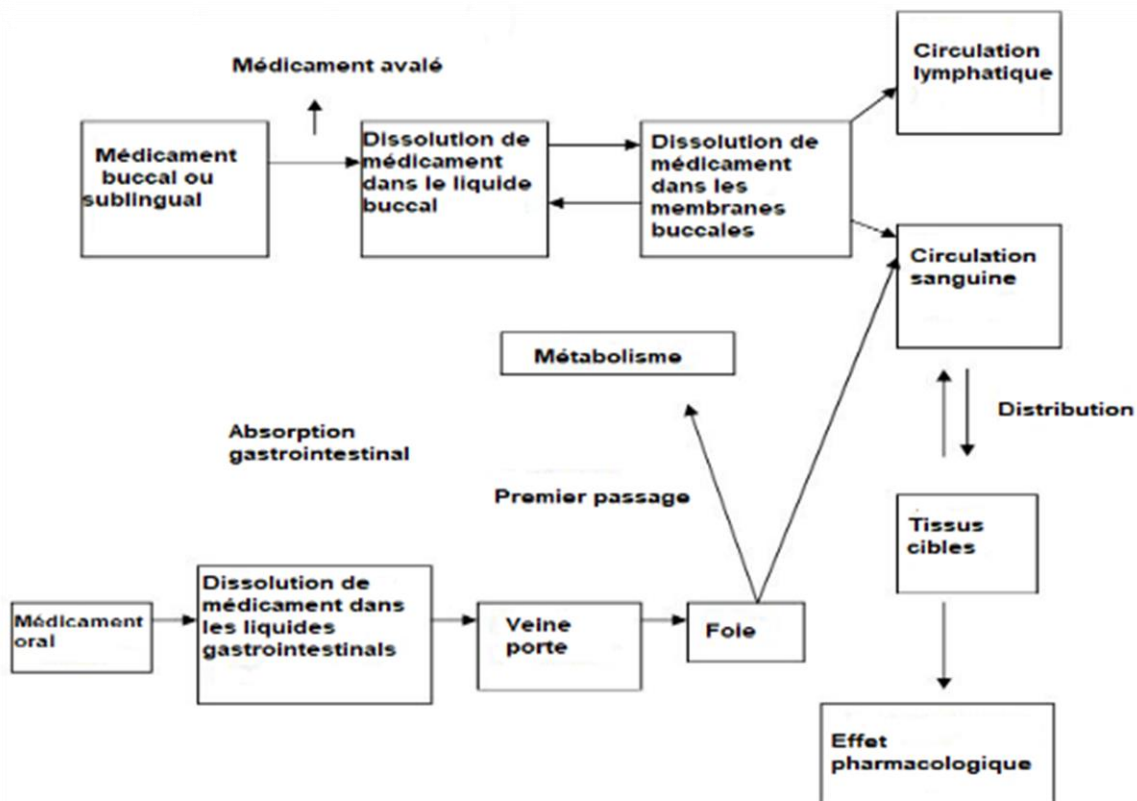


Figure I.1. Comparaison entre l'absorption des médicaments par la voie buccale et la voie orale. [53]

On estime que 25% de la population pense qu'il est difficile d'avaler des comprimés et des gélules et que de cette manière, ne prennent pas leur médicament comme recommandé par leur spécialiste, ce qui entraîne une fréquence élevée d'inobservance. Le trouble est spécifiquement vécu par les patients pédiatriques et gériatriques, mais il s'applique également aux personnes alitées et aux patients actifs qui travaillent ou voyagent, en particulier les personnes qui n'ont pas accès à l'eau [54]. Les injections peuvent surmonter certains de ces inconvénients, mais cela se fait au détriment de l'observance du patient [55].

Des vastes efforts de recherche ont récemment porté sur la mise en place d'un système d'administration de médicaments dans une région particulière du corps pour maximiser la disponibilité biologique des médicaments et minimiser les effets secondaires dose-dépendants. [56].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Les muqueuses représentent aujourd'hui une méthode de choix pour l'administration des médicaments. En effet, ce mode d'administration permet de traiter directement la muqueuse (par exemple le nez, l'oreille, œil) soit de faciliter la pénétration des médicaments au travers des muqueuses, ce qui leur permet d'exercer soit une action générale, soit une action sur un organe différent éloigné du lieu d'administration. Les médicaments sont déposés à la surface de la muqueuse sous une forme galénique adéquate [51].

La cavité de la muqueuse buccale, l'une des voies transmuqueuses, offre une alternative à la voie orale conventionnelle pour l'administration systémique de médicaments en raison de plusieurs propriétés favorables. Elle permet un accès direct des médicaments à la circulation systémique via la veine jugulaire interne, contournant ainsi le métabolisme hépatique. Son épithélium robuste peut résister à l'administration répétée de formes posologiques sans aucun dommage permanent. De plus, elle est facilement accessible et associée à une bonne observance du patient.

La région sublinguale permet une absorption rapide du médicament et convient donc aux formulations à libération immédiate. La région buccale, la zone à l'intérieur de la bouche entre la joue et les dents et les gencives, est une étendue immobile de muscle lisse qui peut être exploitée pour une libération prolongée de médicament en utilisant des formes posologiques rémanentes, appelées systèmes mucoadhésifs ou buccoadhésifs [57].

L'administration des médicaments par la voie buccale est bien établie depuis plus d'un siècle. La nitroglycérine et ses dérivés placés sous la langue pour une action immédiate sont largement utilisés dans le traitement de la crise d'angor [58]. D'autres exemples comme le citrate de Fentanyl (Actiq® ,Fentora®) et la Buprenorphine (Subutex®) utilisés comme analgésique ,la nicotine (Nicorette ®) utilisé comme traitement de substitution [59].

Une des activités de la société Unither Pharmaceuticals consiste à faire bénéficier aux patients et à ses partenaires industriels des innovations issues de nouvelles technologies et de la recherche. Le leader mondial de la formulation et du conditionnement en unidose stérile développe aujourd'hui des solutions nouvelles. C'est par exemple le cas d'Uniflash®, marque enregistrée de la technologie BTR (Buccal Trans-mucous Route). Néanmoins, l'administration des médicaments par la voie buccale présente des limites [58].

Les points forts et les points faibles associés à la voie buccale sont résumés dans le Tableau I.1.

Tableau I.1 : Avantages et inconvénients associés à la voie trans-buccale [60-63]

Avantages	Inconvénients
<ul style="list-style-type: none"> • L'accessibilité de la cavité buccale rend l'application de médicaments facile et acceptable pour le patient. • Les tissus bien vascularisés et les vaisseaux sanguins s'écoulent directement dans la veine jugulaire. Donc, les médicaments pénétrant l'épithélium sont délivrés directement dans la circulation systémique, évitant ainsi l'effet de premier passage hépatique et l'hydrolyse dans le système gastro-intestinal. La muqueuse buccale offre un environnement presque exempt d'acidité et l'activité des protéases rencontrée ailleurs dans le tractus gastro-intestinal. • Un avantage souvent négligé est que le microenvironnement d'une forme posologique placée dans la cavité buccale peut directement et facilement être modifié. Ainsi, les conditions physico-chimiques d'un petit volume de liquide biologique peuvent être changé avec effets secondaires minimes, contrairement à la modification des conditions d'un grand volume de liquide physiologique. 	<ul style="list-style-type: none"> • Les voies sublinguale et buccale peuvent être gênantes pour certains patients car elles peuvent impliquer certaines procédures techniques pour maintenir le médicament en place. • Tous les médicaments ne peuvent pas être livrés via cette voie et généralement que des petites doses seulement peuvent être administrées. • Bien que le risque soit faible, il existe un risque d'aspiration accidentelle du médicament. Par conséquent, il est recommandé aux patients d'être en position verticale lors de l'administration d'une dose. Pour des raisons similaires, les médicaments sublinguaux ou buccaux doivent être évités lorsqu'un patient est inconscient ou non coopératif. • Les médicaments peuvent également être désagréables, amers ou provoquer une irritation de la muqueuse buccale, ce qui peut entraîner une expulsion ou une déglutition volontaire.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

- La salive non adhérente dans les régions buccale et sublinguale contient également moins de mucine et des enzymes limitées (par exemple l'amylase salivaire). Les médicaments peuvent également être plus stables car le pH dans la bouche est relativement neutre par rapport à d'autres parties du tractus gastro-intestinal.

- Les patients peuvent facilement s'auto-administrer des doses et dans la plupart des cas, l'effet du médicament peut être rapidement interrompu, par exemple en crachant ou en avalant le médicament.

- De plus, l'administration orale de médicaments par la voie transmuqueuse offre une alternative lorsque l'administration entérale est impossible (par exemple, chez les patients qui ont des difficultés à déglutition, nausées ou vomissements ou insuffisance intestinale).

- Les médicaments administrés via la muqueuse buccale ne nécessitent pas d'équipement technique (par exemple, pompes à perfusion) et de l'expertise et sont donc plus rentables que les thérapies invasives.

- Amélioration de l'observance du patient en raison de l'élimination de la douleur associée aux injections.

- Par rapport au TDDS, les surfaces muqueuses n'ont pas de couche cornée. Ainsi, la principale barrière couche à l'administration transdermique de médicament n'est pas un facteur dans les voies d'administration transmuqueuses.

- Enfin, les voie buccale et sublinguale peuvent être difficiles dans certaines conditions pathologiques qui affectent l'intégrité de la muqueuse, telle que les cloques ou mucite.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

En fonction de ces inconvénients, plusieurs stratégies sont proposées afin d'atteindre une activité thérapeutique optimale comme :

- Le temps de contact entre la forme médicamenteuse et la muqueuse doit être suffisant pour obtenir une absorption complète du PA. Tout drainage vers le tube digestif est à éviter, sinon la voie buccale perd de son intérêt.
- La surface d'absorption peut être augmentée selon la forme développée.
- Les produits irritants doivent être évités afin de ne pas léser la muqueuse, et ce surtout dans le cas d'un produit nécessitant une administration répétée [58].

Afin de développer une formulation destinée à la voie buccale, une connaissance préalable de la physiologie de l'environnement buccal et de sa muqueuse est nécessaire.

II.2. Etude de la muqueuse buccale :

II.2.1. Anatomie et physiologie :

Une connaissance de la structure de la muqueuse buccale est requise pour comprendre comment les médicaments, après avoir été libérés les principes actifs placés dans la cavité buccale traversent la muqueuse pour pénétrer dans les capillaires sanguins [60].

La cavité buccale débute à la jonction entre la peau et les lèvres (vermillon). Le plafond de la bouche est formé du palais dur. La cavité buccale mène à l'oropharynx, qui comprend le palais mou, l'arrière de la langue et les amygdales. La surface interne des joues forme les côtés de la cavité buccale. La partie inférieure de la cavité buccale est le plancher de la bouche, sur lequel s'appuie la langue voire la figure II.2. Toute la cavité buccale est tapissée d'une muqueuse (figure II.3)[58]

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

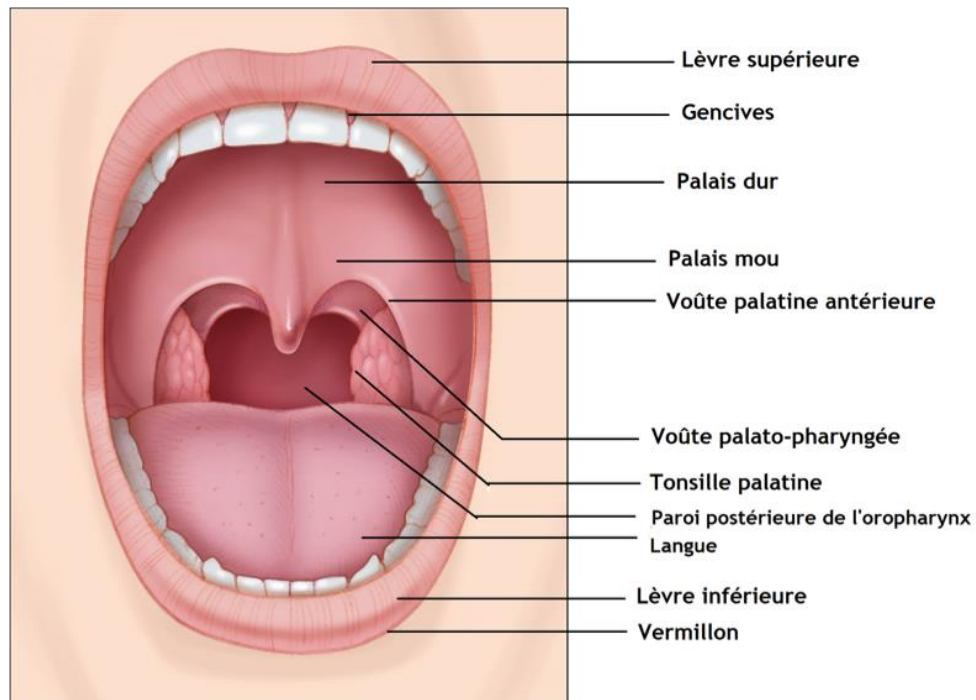


Figure II.2 : Anatomie de la cavité orale [64]

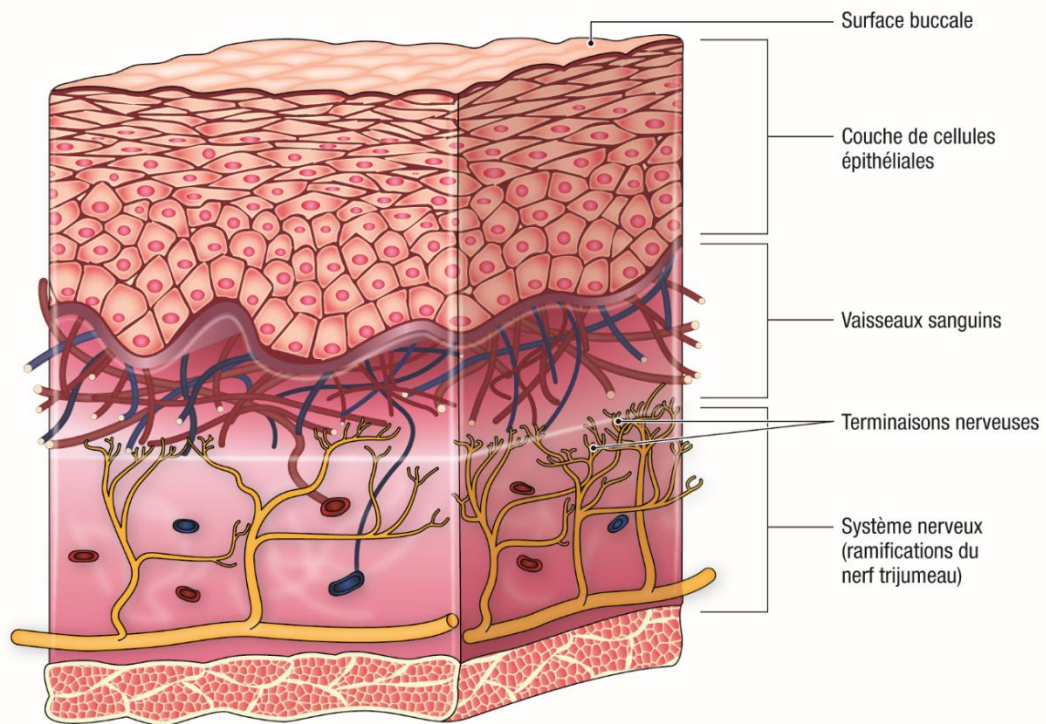


Figure II.3 : Coupe de la muqueuse buccale [65]

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

La muqueuse buccale contient des récepteurs sensoriels qui réagissent à la température et au toucher ainsi que les récepteurs du goût qui se trouvent dans la muqueuse de la langue. Généralement, elle présente la fonction de protection contre les forces mécaniques mises en jeu lors de la préhension des aliments et de leur mastication, ainsi qu'envers les micro-organismes saprophytes présents dans la cavité buccale. Cette flore est principalement constituée par des microorganismes capables d'adhérer à la muqueuse dont certains *streptococcus* (type *mitis*, *sanguinis*, *mutans* ou *salivarius*). La fonction de protection est assurée par le système immunitaire local (organes lymphoïdes, lymphocytes et plasmocytes) et par les sécrétions salivaires, qui sont constituées d'immunoglobulines (IgA, IgG et IgM) et de facteurs bactériostatiques (lysozyme, lactoferrine). Bien que la muqueuse buccale soit protégée par son système immunitaire et par un *turn-over* salivaire important, celle-ci reste fragile. Toute agression, qu'elle soit biologique, physique ou chimique, pourra entraîner une modification de sa structure et donc de son intégrité [58].

Structurellement, la muqueuse buccale se compose de deux couches de tissus :

(1) Tissu épithélial : D'origine ectodermique, divisée en épithéliums kératinisés et non kératinisés.

*L'épithélium kératinisé est stratifié et se compose de couches basales, épineuses, granuleuses (figure II.3).

* L'épithélium non kératinisé est également stratifié mais se compose de couches basales, épineuses, intermédiaires et superficielles (figure II.4).

(2) Tissu conjonctif (lamina propria) : avec une origine mésenchymateuse qui se compose de quelques cellules et d'une matrice cellulaire étendue.

La membrane basale est situé entre le tissu épithélial et le tissu conjonctif et facilite la nutrition entre l'épithélium avasculaire et le tissu conjonctif.

De plus, une troisième couche de tissu conjonctif sub-mucosal est présent dans certaines zones de la muqueuse buccale [66].

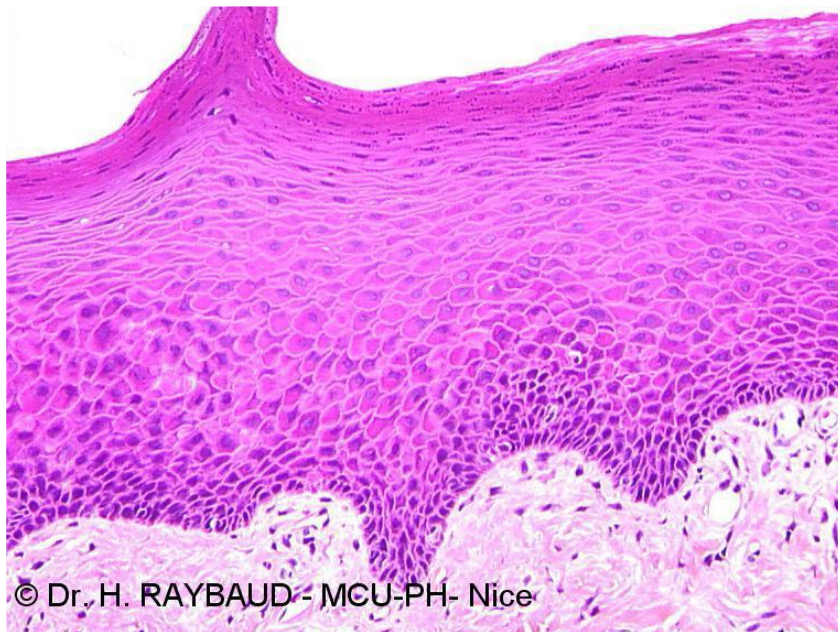


Figure II.4 : Coupe histologique d'un épithélium kératinisé [67]

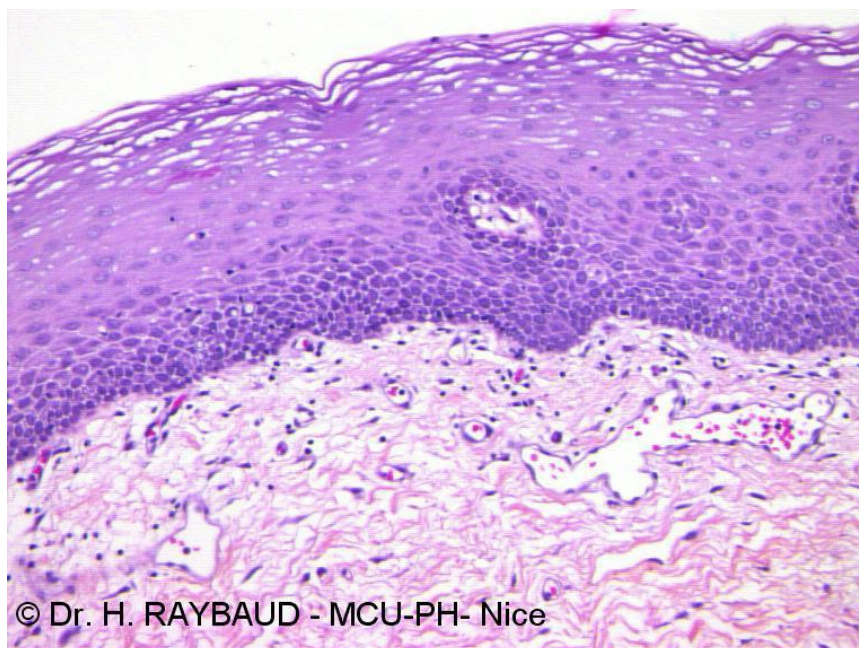


Figure II.5 : Coupe histologique d'un épithélium non kératinisé [67].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

En raison de la spécificité fonctionnelle de certains de ses territoires, la muqueuse buccale présente d'importantes variations morphologiques et structurales la divisant en trois types : la masticatrice, la bordante et la spécialisée [68] :

- **La muqueuse masticatoire** : comprend le palais dur et la gencive, a un épithélium kératinisé et représente 25% du total de la muqueuse buccale. Cette zone est exposée aux forces mécaniques et à la mastication.
- **La muqueuse bordante** : constitue 60% de la muqueuse totale et couvre le plancher de la bouche, la zone sublinguale, lèvres et joues douces. Il est impliqué dans les processus de déglutition et de phonation et possède un épithélium non kératinisé.
- **La muqueuse spécialisée** : est située sur la face dorsale de la langue, participe au goût et représente 15% de la muqueuse buccale [66], elle intervient par l'intermédiaire de ses papilles dans la fonction gustative mais ne peut en aucun cas être envisagée comme un site d'absorption. Cette muqueuse présente un épithélium kératinisé lui conférant une meilleure protection contre l'abrasion, résultat de la mastication [68].

L'irrigation de la muqueuse buccale est assurée par les branches terminales de trois artères issues de l'artère carotide externe : l'artère maxillaire, l'artère faciale et l'artère linguale. Les artères sub-terminales gagnent la sous-muqueuse ou à défaut, si elle est absente, le chorion conjonctif où elles donnent naissance à des artérioles qui forment un réseau plan de vaisseaux anastomosés. De ce dernier, naît un second réseau capillaire se localisant dans la couche papillaire du tissu conjonctif. La circulation de retour est assurée par un réseau veineux adjacent au réseau afférent. Les nombreuses veinules du tissu conjonctif confluent avec les veines linguales, faciales et rétro-mandibulaires ; le sang veineux transite ensuite par la veine jugulaire interne, la veine sous-clavière et la veine cave supérieure avant d'attendre le cœur droit. Un principe actif absorbé à partir de la muqueuse buccale ne sera donc pas soumis à un métabolisme pré-systémique hépatique [68].

II.2.2. Caractéristiques de l'épithélium buccal :

La différenciation épithéliale microscopique fait apparaître trois compartiments fonctionnellement distincts respectivement de la profondeur vers la superficie : un compartiment générateur, un compartiment de maturation et un compartiment externe fonctionnel.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Le renouvellement cellulaire est d'environ 25 jours sauf pour l'épithélium de jonction reliant le tissu gingival à la surface dentaire qui se renouvelle en 5 à 10 jours. En condition physiologique, la vitesse de production de nouvelles cellules contrebalance la vitesse de desquamation, l'épaisseur épithéliale moyenne est ainsi maintenue entre 100 et 600 micromètres selon la région envisagée [68]. Le tableau II.2 présente les variations régionales de structure, d'épaisseur épithéliale et de la perméabilité au niveau de la muqueuse buccale [69].

Tableau II.2 : Variation régionale de l'épaisseur épithéliale et du modèle de perméabilité dans la muqueuse buccale [69].

Tissu	Structure	Epaisseur épithéliale (µm)	Perméabilité
Buccal	NK	500-600	+
Sublingual	NK	100-200	++
Gingival	K	200	--
Palais	K	250	--

+ + signifie « très approprié »; - - signifie «le moins approprié»; NK signifie «non kératinisé»; K signifie «kératinisé»

II.2.2.1. Les jonctions intercellulaires :

Il existe trois types de jonctions dans l'épithélium buccal (figure II.6) :

- **Les desmosomes** : ce sont les jonctions les plus rencontrées dans l'épithélium buccal, ce sont des zones de contact circonscrites, circulaires ou ovales, d'un diamètre de 200 à 500 nm à la hauteur desquelles les membranes plasmiques de deux cellules adjacentes sont juxtaposées par une zone de matériel intercellulaire de 25 à 35 nm de large.
- **Les jonctions communicantes** (encore appelées « *gap junctions* ») sont des régions où les membranes plasmiques des deux cellules adjacentes sont juxtaposées tout en laissant entre elles un espace de 2 à 5 nm qui n'est comblé par aucun matériel spécifique, contrairement aux desmosomes. Elles sont très rares dans les régions non kératinisées ;
- **Les jonctions étroites** (encore appelées « *tight junctions* ») : dans ce type de jonction circulaire, la juxtaposition entre les cellules adjacentes est telle que l'espace intercellulaire a disparu. Elles sont rares dans l'épithélium buccal. [68].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Donc, malgré la variété et la densité, ces jonctions intercellulaires n'ont qu'un rôle secondaire dans la fonction de barrière de la muqueuse buccale du fait de la rareté des jonctions étroites. [68].

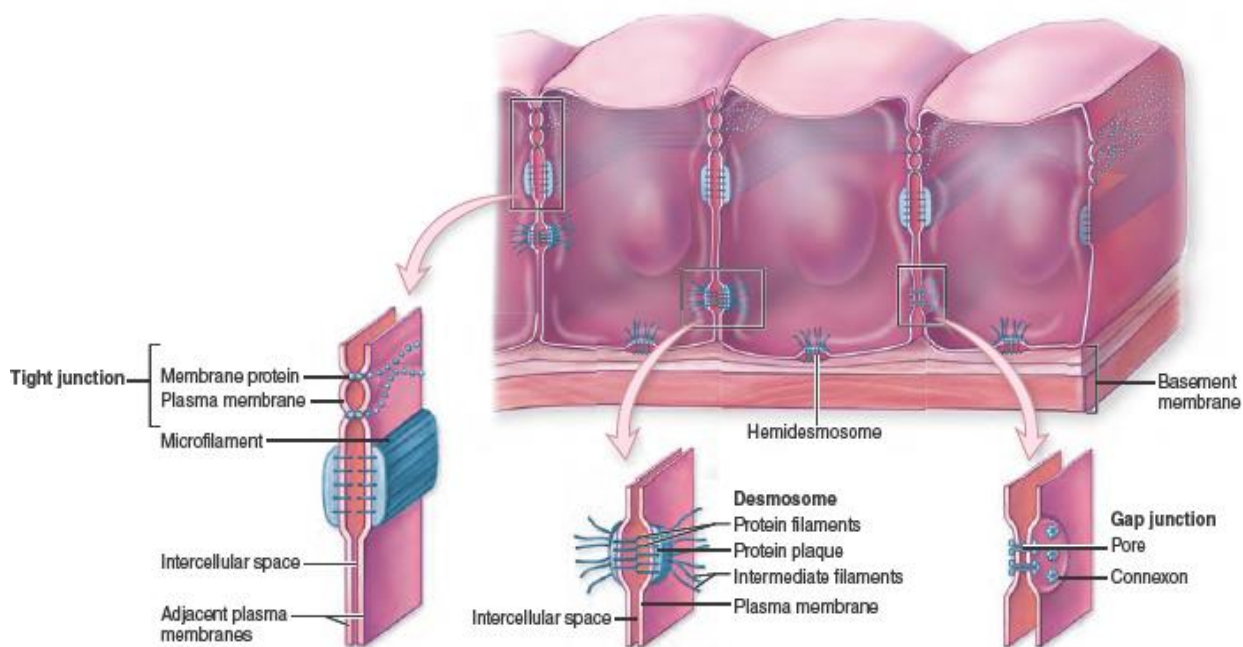


Figure II.6 : Illustration des différentes jonctions présentes dans l'épithélium buccal [70]

II.2.2.2. L'espace intercellulaire :

Le matériel intercellulaire joue un rôle dans la cohésion du tissu épithélial et sert de lubrifiant facilitant le glissement des cellules entre elles. Au sein des compartiments non différenciés, l'espace intercellulaire est constitué principalement par des complexes macromoléculaires de protéines et d'hydrates de carbone de composition chimique similaire à celle des protéoglycanes rencontrés en abondance dans le tissu conjonctif. En utilisant les capacités de liaisons hydrogènes de leurs nombreux groupements hydroxyles, ces protéoglycanes peuvent fixer de grandes quantités d'eau, favorisant ainsi la diffusion de molécules hydrosolubles, on parle de la voie para-cellulaire [68].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Les vésicules intracellulaires appelées « granules de revêtement membranaire » (GRM, MCG en anglais) sont situées dans la plupart des cellules épithéliales superficielles [66]. Les MCG sont des organites sphériques ou ovales de 100 à 300 nm diamètre, et ils ont d'abord été notés dans l'épiderme par Selby et Odland. [69]. Les MCG jouent un rôle clé dans la perméabilité car ils produisent différents types de lipides en fonction de la région de la muqueuse buccale. L'épithélium de la muqueuse buccale présente des changements morphologiques associés au stade final de différenciation cellulaire. Au cours de cette étape, les MCG migrent vers la surface apicale, où leurs membranes fusionnent avec la membrane plasmique, suivie de la décharge de leur contenu lipidique dans l'espace cellulaire. Par conséquent, la perméabilité dépend de type et de la quantité de lipides intercellulaires. Le tissu kératinisé contient principalement des lipides neutres, qui sont apparemment dérivés de MCG lamellaires. En outre, les zones kératinisées contiennent des lipides polaires dérivés de MCG qui sont morphologiquement différent des MCG présents dans les tissus non kératinisés [66]

II.2.2.3. Le film salivaire :

A la différence de la muqueuse gastro-intestinale, la muqueuse buccale ne possède pas de cellules calciformes sécrétant des quantités importantes de mucus [68]. La salive est presque uniquement sécrétée par les glandes salivaires, organes annexes situés à l'extérieur de la bouche, qui déversent leur contenu dans la cavité buccale par des canaux.

Les trois paires de glandes salivaires sont : les glandes parotides, les glandes submandibulaires (submaxillaires) et les glandes sublinguales (figure II.7).

- **Les glandes parotides** : sont logées en dessous des oreilles et en avant de celles-ci, entre la peau et le muscle masséter. Elles déversent leur sécrétion dans le vestibule de la cavité buccale par un canal, le canal parotidien (canal de Stensen). Le canal parotidien traverse le muscle buccinateur et débouche dans le vestibule, en face de la deuxième molaire supérieure.
- **Les glandes submandibulaires** : sont situées sous la base de la langue, dans la partie postérieure du plancher de la bouche. Leurs canaux, les canaux submandibulaires (canaux de Wharton), se trouvent immédiatement sous la muqueuse, de part et d'autre de la ligne médiane du plancher de la bouche, et pénètrent dans la cavité buccale proprement dite de chaque côté du frein de la langue.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

- **Les glandes sublinguales** : sont situées au-dessus des glandes submandibulaires, et leurs canaux, les canaux sublingaux (canaux de Rivinus), s'ouvrent sur le plancher de la bouche, dans la cavité buccale proprement dite. [72]

Les glandes sont entourées d'un système vasculaire accompagné de fibres nerveuses connectées aux systèmes sympathique et parasympathique. Ces glandes sont couplées à un appareil de drainage formé de canaux, notamment un canal excréteur. Ces derniers permettent l'écoulement de la salive vers la cavité buccale tout en modifiant la composition de la salive primaire dans le but de produire la salive définitive. Enfin, au niveau de chaque glande, on retrouve des acini formés de cellules séreuses sécrétant des grains de zymogène (vésicules cytoplasmiques issues de l'appareil de golgi contenant des proenzymes telles que le trypsinogène ou la procarboxypeptidase) et représentant un important lieu d'échanges sanguins.

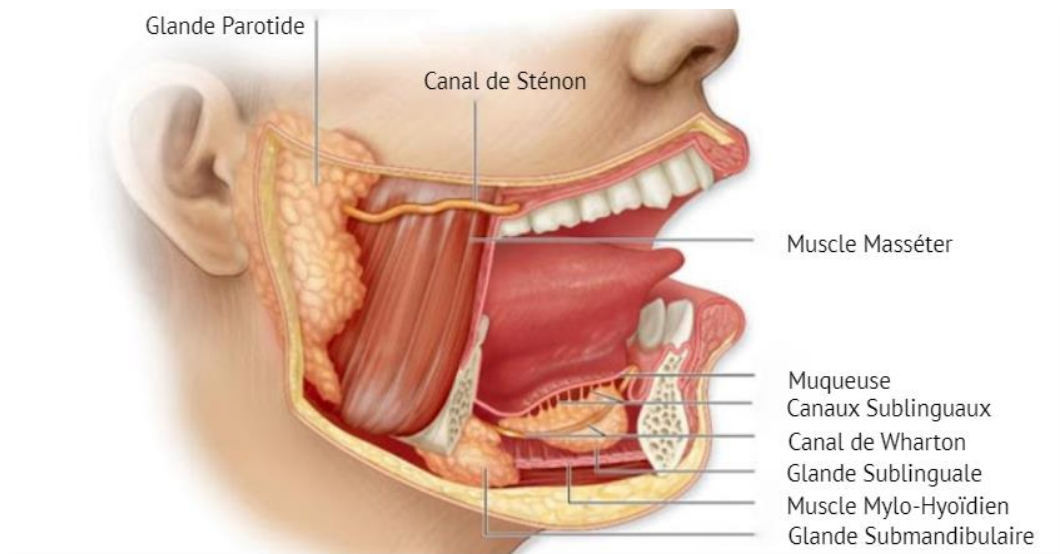


Figure II.7 : L'emplacement des glandes salivaires [71]

Les substances lipophiles passent facilement dans la salive par diffusion à travers les membranes lipidiques. La diffusion des substances polaires est plus limitée et se fait à travers les pores aqueux. [68]. En baignant continuellement la surface de la muqueuse buccale, le liquide buccal protège tous les tissus situés dans la cavité buccale. Il protège les tissus mous de l'abrasion par des matériaux rugueux et des produits chimiques, il permet la minéralisation continue de l'émail dentaire après l'éruption, et il contribue à la reminéralisation de l'émail au stade précoce de la carie dentaire. La

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

salive est principalement composée d'eau (99,5%), matières organiques (0,3%), inorganiques et oligo-éléments (0,2%), contenant des anions, des cations, des électrolytes, acides aminés, protéines, glucides et lipides [69].

Par rapport aux sécrétions du tractus gastro-intestinal, la salive est un fluide relativement mobile avec moins de mucines, niveaux modérés d'estérases, carboxylestérase, les carbohydratases et les phosphatases et pratiquement aucune protéase. La salive peut dégrader certains médicaments et sa déglutition involontaire peut entraîner une perte de médicament du site d'absorption. Un balayage salivaire constant dans la cavité buccale rend très difficile l'obtention de formulations à conserver pendant une période prolongée afin de faciliter l'absorption dans certains sites. En outre, la distribution non uniforme de médicaments dans la salive, à la sortie des systèmes d'administration, implique que diverses zones de la cavité buccale peuvent ne pas recevoir les niveaux thérapeutiques de médicament. D'autre part, l'hydratation des muqueuses, due au contact avec la salive, peut notamment faciliter la perméation des médicaments en raison d'une augmentation de la muco-adhérence des dispositifs transmuqueux. [69]

Il existe des preuves considérables que la salive et les mucines salivaires contribuent aux propriétés barrières de la muqueuse buccale. À un pH physiologique de 5,8 à 7,4, les mucines portent une charge négative (due à résidus d'acide sialique et de sulfate d'ester), qui peuvent jouer un rôle dans la muco-adhérence. À ce pH, les mucines peuvent former une substance fondamentale de type gel fortement cohésive (c'est-à-dire du mucus) qui se liera à la surface des cellules épithéliales, agissant comme une couche gélatineuse [73], de 70-100 μm d'épaisseur, selon les valeurs rapportées par Collins et Dawes [74]. Il semble que le mucus au-dessus de l'épithélium agit comme une barrière de perméation en raison de ses nombreux groupements fonctionnels cationiques et anioniques, qui sont attachés aux mucines. Les molécules chargées peuvent interagir avec les mucines par électro-attraction (par exemple tétracyclines), liaison hydrogène (par exemple urée) ou les interactions hydrophobes (par exemple la testostérone), ce qui pourrait bloquer leur transport à travers les épithéliums [69].

II.3. Absorption des principes actifs à travers la muqueuse buccale :

Contrairement à la muqueuse gastro-intestinale, la muqueuse buccale n'est pas un site d'absorption mais une barrière de protection isolant la cavité orale des tissus sous-jacents. Sur le plan mécanique, cette protection est permanente en raison de l'adéquation existante entre la structure du tissu conjonctivo-épithélial et la fonction digestive de la cavité orale. En revanche, d'un point de vue de perméabilité, cette barrière n'est pas absolue et certaines régions comme la muqueuse sublinguale présentent une forte perméabilité (tableau II.3) [68].

Ces caractéristiques de perméabilité se rapprochant de celles entre la muqueuse intestinale et la peau. Elle ne possède pas de jonctions serrées, fréquentes dans les muqueuses intestinales et nasales, dotée de jonctions lacunaires, des desmosomes et des hémidesmosomes, qui sont des liens intercellulaires faibles ; cela rend la muqueuse buccale plus perméable à la peau. Les valeurs des coefficients de perméabilité à l'eau et la peroxydase de raifort pour la muqueuse buccale sont respectivement 3 à 5 fois et 2 à 7 fois plus grandes que celles de la peau ; cette gamme démontre clairement la présence d'une barrière de perméabilité dans muqueuse buccale. Il est généralement admis que le tissu de la muqueuse buccale n'est pas une barrière efficace à la pénétration des substances. Le tissu conjonctif a une matrice extracellulaire insuffisamment dense pour agir comme une barrière de perméabilité, et sa matrice hydratée doit faciliter le passage des pénétrants hydrophiles. Donc une connaissance approfondie des caractéristiques de perméabilité de la muqueuse buccale est cruciale pour sélectionner le site oral le plus approprié pour l'administration transmuqueuse de médicaments, en fonction des variations locales d'épaisseur des muqueuses, de la kératinisation épithéliale, de la composition lipidique et donc les caractéristiques de la « région barrière » [69].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Tableau II.3 : Les caractéristiques physiologiques de la muqueuse buccale avec la muqueuse du tractus gastro-intestinal. [75-78]

Site d'absorption	Surface estimée (m ²)	% de surface totale	pH local	Volume liquidien moyen (ml)	Activité enzymatique relative	Capacité d'absorption relative
Buccal	0.01 m ²	0.01	5.8-7.6	0.9	Modérée	Élevée
Estomac	0.1-0.2 m ²	0.20	1.0-3.0	118	Élevée	Élevée
Intestin grêle	100 m ²	98.76	3.0-4.0	212	Élevée	Élevée
Gros intestine	0.5-1.0 m ²	0.99	4.0-6.0	187	Modérée	Faible
Rectum	0.04 m ²	0.04	5.0-6.0	-	Faible	Faible

Des recherches récentes ont laissé entendre qu'il peut y avoir deux sites où la fonction de barrière muqueuse peut se produire. L'un d'eux est localisé au complexe basal et le second est dans les espaces intercellulaires des couches épithéliales superficielles. La lame basale de l'épithélium buccal ne peut être que marginalement responsable de la fonction de barrière ; ils peuvent limiter le passage de certaines particules, comme les complexes, et le taux de pénétration des substances polaires à la charge de ses composants. Cependant, sa structure est insuffisamment dense pour exclure des molécules même relativement grandes.

Il existe donc de nombreuses preuves que le seul véritable obstacle à la pénétration des substances polaires et non polaires se situe dans le tiers à un quart supérieur de l'épithélium buccal. La preuve ultra-structurelle concernant l'emplacement de la « région barrière » dans l'épithélium oral a été obtenue auprès de plusieurs expériences, démontrant une augmentation de la perméabilité lorsque les couches superficielles ont été éliminées par décapage.

Des études ont été menées sur plusieurs traceurs, tels que la peroxydase de raifort, une enzyme avec un poids moléculaire de 40 000 Da et une longueur de 5-6 nm, et nitrate de lanthane, un marqueur dense aux électrons de 2 nm. Ces traceurs lorsqu'ils sont placés sur la surface externe de l'épithélium, ne pénètrent que quelques-unes des couches les plus externes ; au contraire, lorsqu'il

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

est appliqué à la surface sous-muqueuse, ils semblent pénétrer jusqu'au tiers supérieur des couches cellulaires de l'épithélium buccal.

Ces modèles de la pénétration sont obtenus pour les épithélium kératinisés et non kératinisés. Selon ces résultats, il existe des preuves considérables que la surface aplatie des couches cellulaires représente la principale barrière à la perméation, tandis que les couches cellulaires inférieures sont relativement perméables. Par conséquent, il est possible de considérer que les molécules traceuses pénètrent dans les espaces intercellulaires des épithéliums jusqu'à la région dans laquelle ils rencontrent une barrière de perméabilité, située dans les espaces intercellulaires ultrapériphériques. Cette « région barrière » peut être considérée comme un résultat strictement lié au produit chimique caractéristique des substances intercellulaires dans les couches superficielles, en particulier pendant le processus de différenciation épithéliale.

La barrière de perméabilité de la muqueuse buccale est principalement due à des matériaux intercellulaires dérivés de MCG. Enfin, nous devons considérer que les MCG sont inversement liés à la perméabilité de la barrière : un plus grand volume de MCG est associé à une baisse de perméabilité. La littérature scientifique suggère que les différences de perméabilité dépendent de l'épaisseur de l'épithélium et la présence éventuelle d'un épithélium kératinisé et le matériau intercellulaire, qui est extrudé par des MCG dans la partie supérieure des couches de l'épithélium [69].

Une augmentation d'environ 100 μm a diminué de manière significative la perméabilité de ces composés ($p < 0,05$). Il est évident que les différences des épaisseurs des tissus sont le résultat de variations de l'épaisseur du tissu conjonctif attaché à l'épithélium [60].

Plusieurs études sont déjà faites pour approuver la perméation du sumatriptan à travers la muqueuse buccale parmi lesquelles une paire d'essais cliniques exploratoires (en utilisant le sumatriptan sous forme d'un spray lingual) a démontré que le sumatriptan peut être absorbé par la cavité buccale, et que la pharmacocinétique initiale de SL se rapproche de celle après le sumatriptan injectable, de plus, les formulations SL étaient bien tolérées. Ces études initiales soutiennent davantage le développement de cette formulation innovante et d'autres nouvelles voies d'administration [79].

II.3.1. Mécanismes d'absorption :

De nombreuses études montrent que le passage résulte d'une diffusion passive, comme dans le cas de la peau.

Deux phénomènes de diffusion passive peuvent coexister (II.8) : l'un à travers les espaces entre les cellules (passage paracellulaire), l'autre à travers les cellules (passage transcellulaire).

Dans le premier cas, les matrices de l'épithélium doivent être suffisamment relâchées pour obtenir une affinité acceptable entre la molécule et le liquide intercellulaire.

La surface d'absorption du passage transcellulaire est beaucoup plus importante que celle du passage paracellulaire ; Cependant, ce passage présente une résistance plus importante du fait que la molécule doit pouvoir traverser les milieux aqueux et lipidique dans les cellules épithéliales. Généralement, ces deux types de passage peuvent simultanément être impliqués. L'un peut être plus important que l'autre en fonction des propriétés physico-chimiques de la molécule, la taille, la liposolubilité et la charge [58].

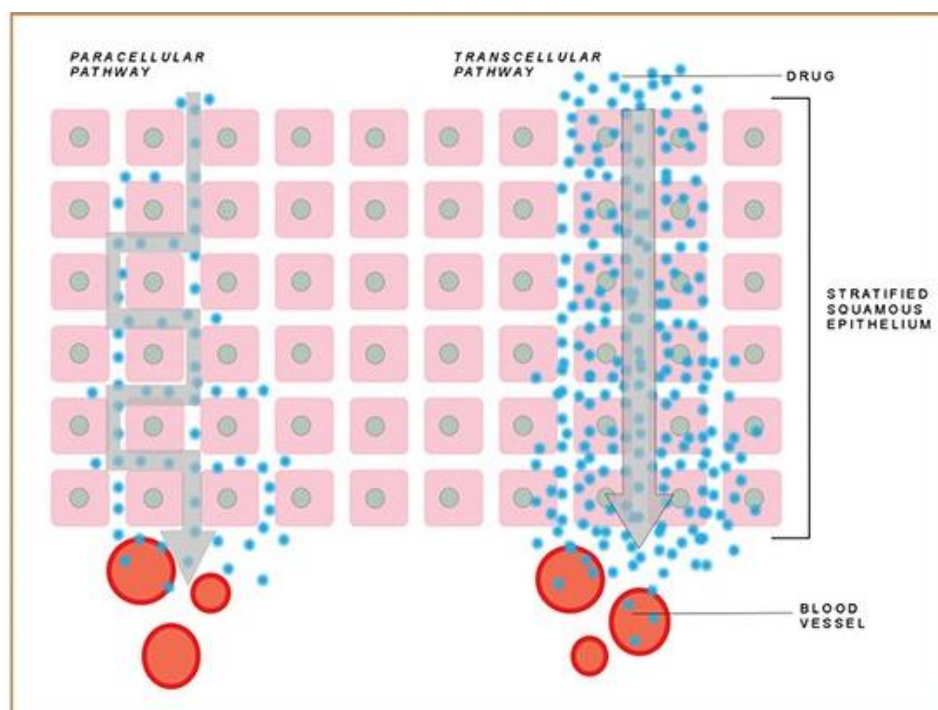


Figure II.8 : Les mécanismes d'absorption par la muqueuse buccale [81]

II.4. Considérations générales pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale :

Dans le développement d'une formulation destinée à la voie trans-buccale, la dynamique de perméabilité peut être différente en fonction de trois principaux facteurs : l'environnement physiologique, la nature de la molécule administrée et la composition de la formulation [80].

L'absorption des médicaments par la muqueuse buccale est un processus de diffusion passive. En simplifiant la muqueuse buccale dans une membrane hydrophobe, la première loi de Fick peut être utilisée pour décrire le processus d'absorption de médicament (équations II.1 et II.2) :

$$P = D \cdot K_p / h \quad (\text{II.1})$$

Où P est le coefficient de perméabilité, D : le coefficient de diffusion du médicament dans la muqueuse buccale, K_p : le coefficient de partage du médicament entre la forme pharmaceutique et la muqueuse buccale et h : l'épaisseur de la muqueuse buccale.

$$A = P \cdot C \cdot S \cdot t \quad (\text{II.2})$$

Où A : la quantité de médicament absorbée, P est le coefficient de perméabilité, C : la concentration de médicament libre dans le milieu de livraison, S est la surface du site de livraison sur la muqueuse buccale et t est la durée de contact de médicament avec la muqueuse buccale.

Des paramètres tels que le coefficient de diffusion, le coefficient de partage et l'épaisseur du tissu sont des propriétés du médicament et de la muqueuse. Autre paramètres, tels que la surface, la durée de la délivrance du médicament et la concentration sont contrôlés par la forme posologique [62].

II.4.1. Influence des caractères physiologiques :

Pour une administration efficace du médicament par la voie sublinguale ou buccale, plusieurs facteurs physiologiques doivent être pris en compte dans la conception et le développement de la formulation du médicament. Ces facteurs peuvent influencer la biodisponibilité, la stabilité, l'efficacité et l'innocuité du médicament [62].

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

➤ **Temps de séjour de la formulation :** L'absorption dépend fortement du temps de séjour du médicament dans la zone sublinguale et buccale. Cela peut varier considérablement en fonction de la formulation et du patient [62]. L'utilisation de polymères mucoadhésifs présente un réel atout dans ce contexte afin de pouvoir maintenir un contact fort et prolongé entre la forme galénique et la muqueuse buccale, une durée d'absorption prolongée peut résulter de leur incorporation [58], la mucoadhésion ainsi que l'influence des caractères des polymères sur le développement des systèmes buccaux seront traités dans la section II.4.3 de ce chapitre.

Les médicaments sublinguaux et buccaux sont généralement formulés sous forme de comprimés, de films, de plaquettes ou de sprays. Les formulations diffèrent en termes de besoin de désintégration et de dissolution avant l'absorption du médicament. De plus, les patients doivent éviter de manger, de boire, de mâcher ou d'avaler jusqu'à ce que le médicament soit absorbé. Avaler le médicament diminuera son efficacité. Cela peut être particulièrement difficile pour certains patients, comme les jeunes enfants [62].

➤ **Absorption du médicament :** pour qu'une absorption efficace se produise, le médicament doit avoir un équilibre entre les propriétés hydrophiles et lipophiles. Autrement dit, le médicament doit être soluble dans les fluides buccaux aqueux et devrait également avoir une solubilité lipidique élevée pour pouvoir traverser la membrane épithéliale dans ces régions, ce qui est généralement par diffusion passive. Cette voie convient également mieux aux médicaments de poids moléculaire faible à moyen. De plus, l'absorption du médicament peut être affectée si les gencives ou les muqueuses ont des plaies ouvertes ou des zones d'inflammation. Cela peut entraîner une absorption accrue ou irrégulière du médicament et doit donc être évité ou utilisé avec prudence. À l'inverse, le tabagisme peut diminuer l'absorption sublinguale ou buccale des médicaments en raison de la vasoconstriction des vaisseaux sanguins.

➤ **pH de la salive:** le pH de la salive peut affecter l'absorption des médicaments en affectant l'état d'ionisation des médicaments , Il convient de noter que le pH de la salive peut être temporairement modifié par des facteurs environnementaux (par exemple, aliments et boissons) ou personnels (par exemple, les maladies bucco-dentaires), qui peuvent affecter l'absorption sublinguale et buccale des PA.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

➤ **Flux de salive :** le flux de salive peut influencer l'administration buccale et sublinguale du médicament en modifiant le taux de désintégration de la formulation et de la dissolution du médicament. Par exemple, si la bouche est sèche, cela peut affecter négativement l'absorption du médicament. Inversement, si le flux de salive est considérable, cela peut conduire à avaler le médicament avant l'absorption. Le flux salivaire peut être affecté par l'âge, les médicaments (par exemple, les médicaments anticholinergiques) et les conditions médicales (par exemple, le syndrome de Sjögren, la chéilose, la glossodynie, la déshydratation, la dysphagie et les problèmes de mastication) [62].

II.4.2. Influence des propriétés de PA administré :

La perméabilité de la muqueuse buccale diminue avec l'augmentation du poids moléculaire. Cependant, l'influence du poids moléculaire ne peut être dissociée de la structure chimique du principe actif et de son degré d'hydrophilie. On considère ainsi que l'absorption buccale chute sensiblement au-delà d'un poids moléculaire de 300Da.

Des études ont montré que la perméabilité épithéliale augmente avec la liposolubilité du principe actif. Cette relation croissante entre le transport et la liposolubilité n'est cependant pas systématique et souvent l'absorption est maximale pour une valeur de solubilité optimale de la substance administrée. Une substance très lipophile tend à se concentrer dans la muqueuse au lieu de la traverser.

Dans le cas des substances ionisables, le transfert des acides et des bases faibles d'une solution aqueuse vers la muqueuse buccale croît avec le pourcentage de forme ionisée et liposoluble. Toutefois, une élévation du degré d'ionisation n'entraîne pas systématiquement une diminution proportionnelle de la perméabilité tissulaire. Ainsi, les substances présentant une solubilité biphasique, c'est-à-dire à la fois aqueuse et huileuse, seraient les plus aptes à pénétrer l'épithélium buccal [68].

L'absorption du médicament, qui se fait principalement par un mécanisme passif, est favorisée pour les acides faibles ($pK_a > 3$) et les bases ($pK_a < 9$). Il convient de noter que de nombreuses substances médicamenteuses entrent dans cette catégorie. En outre, les formulations et excipients ayant un

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

effet sur la valeur du pH local au site d'absorption peut également contribuer à augmenter le transport passif. Molécules de faible masse moléculaire et de petit volume à l'état solvaté, avec un grand nombre des liaisons rotatives (c'est-à-dire les molécules flexibles) et les valeurs de coefficient de distribution élevé (logD) à pH 6 sont les entités privilégiées en termes de perméabilité buccale élevée [80].

II.4.3. Influence de la formulation :

Un système d'administration de médicament (*drug delivery system*) est développé principalement sur la base des propriétés physicochimiques de la molécule active, des conditions physiologiques de la muqueuse buccale, ainsi que de l'objectif thérapeutique.

En fonction de l'action thérapeutique attendue, la formulation peut être développée pour obtenir des propriétés spécifiques vis-à-vis d'un site plus spécifique. Par exemple, une dissolution accélérée de la forme doit être assurée dans le cas d'un médicament d'action rapide, pour cela, des agents effervescents sont souvent présents dans la formulation. La muqueuse sublinguale de faible épaisseur est un site idéal pour cette application. En revanche, quand une action prolongée d'un médicament est recherchée, il est possible de modifier la formulation en variant le type d'excipient, les quantités utilisées, mais également le processus de fabrication. Dans ce cas, la muqueuse jugale moins perméable peut être préférée à la voie sublinguale [58].

L'ensembles de ces considérations est résumé dans le tableau II.4

Tableau II.4 : Considérations liées à la formulation pour le développement d'une formulation destinée à la voie buccale

Molécule active	Environnement physiologique	Action thérapeutique
<ul style="list-style-type: none">• Utilisation de solubilisant• Application d'encapsulation	<ul style="list-style-type: none">• Utilisation de promoteur d'absorption• Utilisation d'inhibiteur d'enzyme• Utilisation de bioadhésif	<ul style="list-style-type: none">• Forme effervescente• Forme à libération prolongée ou ralentie

II.4.3.1. Théories de la bioadhésion et de la mucoadhésion :

L'adhérence peut être définie comme la liaison produite par le contact entre un adhésif sensible à la pression et une surface. Il existe de nombreux sous-ensembles terminologiques d'adhésion différents en fonction de l'environnement dans lequel le processus se produit. Lorsque l'adhésion se produit dans un milieu biologique, elle est souvent appelée « bioadhésion » ; de plus, si cette adhésion se produit sur les muqueuses, on parle de « mucoadhésion ». La bioadhésion est définie comme l'état dans lequel deux matériaux, au moins un de nature biologique, sont maintenus ensemble pendant une période prolongée par des forces interfaciales.

A des fins d'administration de médicament, le terme de bioadhésion implique la fixation d'un système de support de médicament à un emplacement biologique spécifié. La bioadhésion et la mucoadhésion ont été largement promues comme un moyen de parvenir à une administration du médicament ciblée à un site actif de choix par l'incorporation de polymères hydrophiles bioadhésifs dans des formulations pharmaceutiques avec les PA.

Le raisonnement étant que la formulation sera "maintenue" sur ou à la surface biologique et que le PA sera libéré près de la membrane absorbante, avec une amélioration conséquente de la biodisponibilité.

De nombreuses théories ont été proposées pour décrire la mucoadhésion, à savoir la théorie de l'adsorption, la théorie du mouillage, la théorie de la diffusion, la théorie électronique et la théorie de la fracture.

Dans la « théorie de l'adsorption », des liaisons chimiques primaires et secondaires de type covalent et non covalent se forment lors du contact initial entre la muqueuse et le polymère mucoadhésif.

La « théorie du mouillage » est principalement applicable aux systèmes mucoadhésifs liquides ou à faible viscosité et est essentiellement une mesure de la capacité d'étalement du système d'administration des médicaments à travers le substrat biologique.

La base de la « théorie de la diffusion » est l'enchevêtrement de chaînes entre les glycoprotéines de la muqueuse et le polymère mucoadhésif pour créer une liaison adhésive semi-permanente.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

La « théorie électronique » décrit que l'adhésion se produit au moyen d'un transfert d'électrons entre le système muqueux et mucoadhésif résultant de différences dans leurs structures électroniques [52].

La « théorie de la fracture » d'après cette théorie, le lien adhésif entre les systèmes est relié à la force nécessaire pour les séparer [58], elle peut-être la théorie la plus largement utilisée dans les études sur la mesure mécanique de la mucoadhésion [52].

Le phénomène de mucoadhésion ne peut pas être expliqué par une seule de ces théories. En effet, plusieurs mécanismes peuvent interagir. En conséquence, afin de décrire le procédé de mucoadhésion, certains chercheurs préfèrent décomposer le phénomène en phases séquentielles et où chacune d'entre elles est associée à un mécanisme différent.

L'adhésion commence par l'hydratation et le gonflement du polymère (la théorie d'hydratation ou de mouillage), ensuite les liaisons non-covalentes se forment à l'interface mucus/polymère (théories d'adsorption et des interactions électroniques). Pour former des liaisons secondaires, les chaînes de polymère et de mucine s'interpénètrent et s'enchevêtrent ensemble (théorie de diffusion) [58].

II.4.3.2. Facteurs liés aux polymères :

La résistance bioadhésive des polymères augmente avec un poids moléculaires supérieurs à 100 000Da. Par exemple, une corrélation directe entre la résistance bioadhésive des polymères de polyoxyéthylène et leurs poids moléculaires a été observée entre 200 000 et 7 000 000Da.

La flexibilité d'une chaîne polymère améliore la pénétration et la réticulation du polymère. Les polymères hydrosolubles et réticulés ont la capacité d'augmenter leur adhérence à la muqueuse buccale et de diminuer la force de traction bioadhésive. La mobilité et la flexibilité des polymères sont liées à leurs coefficients de viscosité et de diffusion, qui induisent une nouvelle distribution du réseau de polymère dans le mucus.

L'hydratation est essentielle pour la relaxation des chaînes polymères et de leur réticulation avec des mucines. L'hydratation induit un gonflement polymérique, permettant une interpénétration physique entre le polymère et le réseau muqueux via des liaisons d'hydrogène.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Un excès d'humidité peut entraîner une diminution de la mucoadhésion en raison de la formation d'un mucilage glissant. Une association entre la flexibilité du polymère et un potentiel de liaison d'hydrogène a été observé ; par exemple, des polymères tels que l'alcool polyvinylique, le méthacrylate polyhydroxylé et le poly (acide méthacrylique), ainsi que tous leurs copolymères, ont de bonnes capacités à former des liaisons d'hydrogène.

La concentration en polymère est généralement ajustée à 1% –2,5% par poids. Cependant, une concentration critique existe pour chaque polymère, au-dessus de laquelle le polymère produit un état « imperturbable » en raison de sa structure en spirale. Sur d'autre part, la longueur de la chaîne polymère disponible pour pénétrer le réseau muqueux détermine la force de liaison et l'adhésivité au mucus. À de faibles concentrations de polymère, moins de chaînes pénètrent dans le mucus et les liaisons adhésives sont instables. En revanche, des concentrations élevées de polymère n'améliorent pas nécessairement l'adhésivité ; dans certains cas, les propriétés mucoadhésives diminuent. Par exemple, des films des polymères flexibles comprenant de la polyvinylpyrrolidone ou du poly (alcool vinylique) comme des polymères filmogènes n'ont pas montré de propriétés mucoadhésives améliorées. En réalité, la force de mucoadhésion a diminué.

En ce qui concerne la charge ionique, les polymères cationiques présentent les meilleures propriétés mucoadhésives que les polymères neutres ou anioniques. L'influence de la charge de la membrane basale sur la mucoadhésion n'a pas été rapportée, mais le pH du milieu affecte la mucoadhésion, car il peut influencer la formes ionisées et non ionisées des polymères [66].

II.5. Conclusion du deuxième chapitre :

La muqueuse buccale est reconnue depuis longtemps comme un site intéressant pour l'administration des médicaments notamment en cas aigus. Dans ce chapitre, nous avons d'abord présenté les caractéristiques anatomiques de la muqueuse buccale ainsi que l'environnement physiologique notamment les caractéristiques de l'épithélium buccale.

Malgré sa fonction de protection, la muqueuse buccale présente une perméabilité relativement élevée et une vascularisation importante qui offre une plateforme d'absorption intéressante des médicaments.

II. ADMINISTRATION BUCCALE DES MÉDICAMENTS

Comme on a déjà vu dans le premier chapitre ; le sumatriptan malgré son efficacité et sa fiabilité dans la prise en charge des crises de la migraine aiguë ; il présente des limites qui sont liées surtout aux voies d'administration.

L'administration du sumatriptan par la voie buccale a le potentiel de répondre aux besoins non satisfaits en fournissant un accès direct à la circulation systémique à travers la veine jugulaire interne en contournant le métabolisme de premier passage hépatique conduisant à une biodisponibilité plus élevée.

D'autres avantages sont : une administration non invasive, rapide, site pratique et facilement accessible, auto-administrable, faible activité enzymatique, adéquation pour les médicaments ou excipients qui endommagent ou irritent légèrement et réversiblement la muqueuse, administration indolore, retrait facile du médicament, meilleure observance pour le patient.

CHAPITRE III :
FILMS
ORODISPERSIBLES

III.1. Généralités :

Les systèmes de délivrance de médicaments (S.D.M) sont définis comme des procédés par lesquels des médicaments sont délivrés aux tissus, organes, cellules et organes subcellulaires souhaités pour la libération et l'absorption de médicaments à travers une variété de supports de médicaments. Son objectif est d'améliorer les effets pharmacologiques des médicaments et de surmonter des problèmes tels qu'une solubilité limitée, une agrégation de médicaments, une faible biodisponibilité, une mauvaise biodistribution, un manque de sélectivité ou pour réduire les effets secondaires des médicaments thérapeutiques [82].

Les nouveaux systèmes d'administration de médicaments sont conçus selon une conception rationnelle pour améliorer l'administration et les performances des médicaments existants par rapport aux systèmes traditionnels. Les nouveaux systèmes d'administration de médicaments par rapport aux systèmes traditionnels combinent des techniques avancées et de nouvelles formes posologiques afin de cibler, contrôler et moduler l'administration des médicaments. Les formulations traditionnelles n'ont pratiquement aucun contrôle sur la libération du médicament et la concentration efficace au site cible, ce qui peut entraîner des fluctuations de la concentration plasmatique.

« Libérer le médicament au bon moment avec une bonne concentration sur un site cible spécifié » est l'objectif majeur d'un système d'administration de médicaments. Des progrès significatifs dans la recherche sur les systèmes d'administration de médicaments ont été réalisés [83].

Les systèmes d'administration de médicaments ont été développés à la fin des années 1970 pour surmonter les problèmes et les difficultés à avaler les formes solides. Pour les patients pédiatriques et gériatriques.

Les systèmes d'administration de médicaments orodispersibles ont commencé à gagner en popularité et à être acceptés comme un exemple avec un choix accru des consommateurs, pour des raisons de désintégration ou de dissolution rapide, d'auto-administration même sans eau ni mastication [84].

Parmi les différents nouveaux systèmes d'administration de médicaments, les systèmes d'administration de médicaments à dissolution rapide ont acquis une importance remarquable. Aujourd'hui, les films orodispersibles à dissolution rapide sont à la pointe de

la technologie dans les systèmes d'administration des médicaments à dissolution rapide et sont de plus en plus importants ces derniers temps [83].

III.2. Systèmes d'administrations orodispersibles :

Les systèmes d'administration orodispersibles offrent la particularité de se désintégrer rapidement dans la cavité buccale en formant une solution ou une suspension de médicament sous l'action de la salive. Le PA sera alors dégluti progressivement. On peut les rencontrer sous plusieurs formes telles que les lyophilisats oraux, les pastilles, les granules, les comprimés orodispersibles, les mini-comprimés orodispersibles ou encore les films orodispersibles. Selon la formulation, le PA libéré dans la cavité buccale pourra avoir une action locale ou systémique en étant absorbé à travers la muqueuse buccale ou la paroi intestinale. Lors de la dernière décennie, de nombreuses recherches se sont concentrées sur le développement des comprimés orodispersibles et de films orodispersibles car ils sont pratiques à utiliser, faciles à avaler, ne nécessitent pas l'utilisation d'eau et sont préférés aux formes conventionnelles [85]. Pour faciliter la description, les systèmes d'administration orodispersibles peuvent être divisés en trois grands groupes.

III.2.1. Les systèmes lyophilisés :

Ce sont des comprimés caractérisés par une masse compacte ou granuleuse lyophile, de structure généralement poreuse obtenus par sublimation de l'eau après congélation des préparations aqueuses, liquides ou pâteuses, qui contiennent un ou plusieurs principes actifs, de formulation et d'obtention délicate. Ils se dissolvent ou se dispersent très rapidement au contact de l'eau. De plus, ils peuvent être utilisés par voie sublinguale (contact immédiat avec la salive sans apport d'eau extérieur).

III.2.2. Les comprimés :

Ce sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés (Imodium®, Motilium®, Dafalgan®). Leur formulation basée sur l'introduction de « superdésintégrants » (dérivés amylicés, cellulose ou de PVP réticulés) qui accélèrent la dissolution ou la dispersion du principe actif par éclatement du comprimé lors de son contact avec l'eau ou avec la salive [86].

III.2.3. Les films minces oraux :

Généralement, les films minces peuvent être appelés couche mince et flexible de polymère avec ou sans plastifiant. Comme ils sont minces et flexibles par leur nature, ils peuvent être perçus comme moins gênants et plus acceptables par le patient. Le film mince est constitué

de matrices polymères qui répondent à de nombreuses exigences pour être utilisés efficacement comme plate-forme de libération de médicaments. Fondamentalement, les films minces sont d'excellents candidats pour cibler des sites sensibles qui peuvent ne pas être possibles avec des comprimés ou des formulations liquides. Les films minces ont montré la capacité d'améliorer le début d'action du médicament, de réduire la fréquence de dose et d'améliorer l'efficacité du médicament. De même, les films minces peuvent être utiles pour éliminer les effets secondaires d'un médicament et réduire le métabolisme important [87].

La FDA a introduit les films oraux dans la catégorie « film soluble » défini comme « une mince couche ou revêtement susceptible d'être dissous lorsqu'il est en contact avec un liquide, ces films ont aussi fait leur entrée dans la Pharmacopée Européenne dans la monographie « préparation oromucosale ». Ils sont alors définis comme « des feuilles mono- ou multicouches de matériaux appropriés destinées à être déposées dans la bouche où ils se dispersent rapidement ». [85].

III.3. Mécanisme d'action et profil de libération d'un PA :

III.3.1. Mécanisme d'action :

Les films ont été développés sur la base de la technologie du patch transdermique. Le système consiste en une bandelette buccale très fine, qui est simplement placée sur la langue du patient ou sur tout tissu muqueux buccal comme le représente la Figure III.1. Instantanément mouillée par la salive, le film s'hydrate rapidement et adhère sur le site d'application. Il se désintègre ensuite rapidement et se dissout [88], libérant ainsi le PA pour une action locale ou systémique [85]. Ainsi plusieurs types de films considérés comme orodispersibles peuvent être décrits :

- ✓ A dissolution rapide : forme une solution de PA une fois dissous
- ✓ A désintégration rapide : forme une suspension de PA une fois désintégré
- ✓ A désintégration prolongée : adhère à la partie gingivale [85].

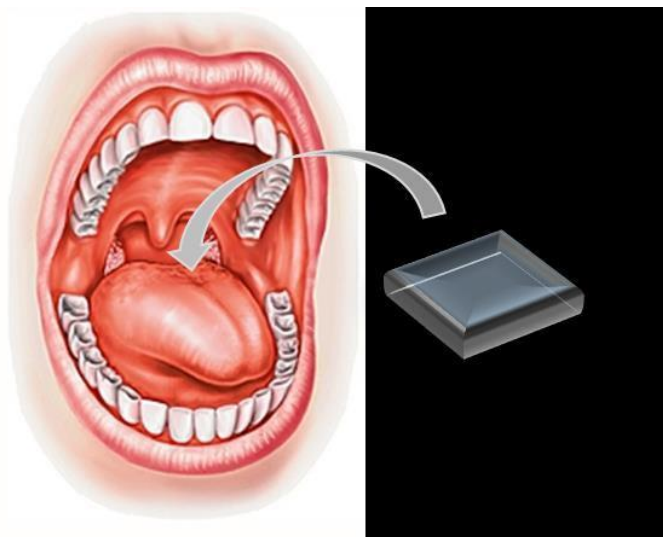


Figure III.1 : Schéma d'administration d'un film orodispersible. [85].

III.3.2. Profil de libération du PA :

Dans une large mesure, la cinétique de libération des PA à partir de la matrice polymère dépend principalement des propriétés physico-chimiques des matériaux utilisés ainsi que de la morphologie du système. La variation du pH ou de la température buccale peut entraîner une augmentation ou une diminution des taux d'érosion ou de dissolution des polymères. Lors du contact avec des fluides biologiques, le film polymère commence à gonfler après que la chaîne polymère se détend, ce qui entraîne la diffusion du PA. La libération de PA a une relation directe avec la structure du polymère ; par exemple, les Polymères amorphes linéaires se dissolvent beaucoup plus rapidement que les polymères réticulés ou partiellement cristallins. Selon plusieurs études, la libération de PA est fortement influencée par l'érosion du film. La vitesse de dissolution du film dépend également des types de plastifiant. Pour que le PA traverse la membrane biologique, il doit être libéré des systèmes d'administration à une vitesse optimale. L'évaluation de la libération de PA à partir du film est essentielle car il s'agit de l'étape déterminant la vitesse du processus d'absorption. [87].

III.4. Types de films oraux :

En fonction de la durée de désintégration et de la conception, la distinction entre les films à dissolution rapide et les films à libération prolongée, les films mucoadhésifs ou les patches buccaux semblent être utile. Cependant, il n'y a pas une ligne de démarcation claire. Les films mucoadhésifs et les patches buccaux sont généralement présents sur le marché sous des formes à libération prolongée. La thérapie systémique pouvant être réalisée

principalement par le biais de l'absorption du PA par la muqueuse buccale, notamment pour les films mucoadhésifs [89].

Les films à dissolution rapide peuvent être classés en films à libération flash, en films mucoadhésifs fondants et en films mucoadhésifs à libération prolongée, qui diffèrent *par exemple* par l'épaisseur, la structure et l'application [83].

Différents domaines d'application sont possibles, Les ODF sont généralement placés sur la langue. Les films mucoadhésifs sont généralement placés sur les joues, mais le palais ou le sublingual sont également possibles [89].

III.5. Principales caractéristiques des films oraux :

- Disponible en différentes tailles et formes
- Libre de toute entrave
- Libération rapide du PA et désintégration rapide
- Excellente mucoadhésion [90]
- Non obstructif
- Peut être administré sans eau [91]
- Film mince et élégant.
- Avoir une sensation agréable en bouche [92]
- Rentable

III.6. Propriétés idéales des ODF :

- Il doit avoir un goût acceptable.
- Il doit être moins friable et avoir une bonne résistance mécanique pour supporter le poste manipulation de la fabrication.
- Il devrait être stable dans les conditions suite à l'administration buccale,
- Il devrait laisser peu ou pas de résidus dans la bouche.
- Il doit se dissoudre rapidement pour libérer le médicament instantanément dans la bouche.

III.7. Avantages et inconvénients des ODF :

III.7.1. Avantages

- Non invasif
- Ils procurent une facilité d'administration pour les enfants, les personnes âgées et les personnes alitées, les patients psychiatriques qui refusent d'avaler les comprimés.

- Ils permettent une amélioration des performances cliniques grâce à une réduction des effets indésirables [84].
- Les ODF peuvent être coupés en petits morceaux séparés pour l'ajustement de la dose, ce qui est important en pédiatrie [94].
- Les ODF sont faciles à administrer et ne nécessitent pratiquement aucune consommation d'eau. Cela fait des ODF une forme posologique appropriée pour les patients qui ont des difficultés à avaler de grandes quantités de liquide, sont incapables d'avaler des (mini) comprimés, ne coopèrent pas et sont enclins à cracher des médicaments ou souffrent d'une maladie nécessitant une consommation de liquide limitée. [94].
- La majorité du PA sera libérée dans la cavité buccale et avalée par la suite, ce qui donnera un profil pharmacocinétique comparable à celui d'une solution buvable [94].
- Ils assurent une meilleure biodisponibilité, peuvent réduire la dose nécessaire et contribuer à une réduction des effets secondaires comme dans le cas du mal des transports, des épisodes soudains d'allergie, de toux, de bronchite ou d'asthme [87].
- La forme de dosage en bandelettes permet un mouillage rapide dans l'environnement buccal humide [89].
- Ils sont plus avantageux car ils sont stables, durables et se dissolvent plus rapidement que les autres formes de dosage conventionnelles [89].
- L'absorption rapide du PA qui entraîne une apparition rapide de l'action [92]
- Ils ne causent aucun risque d'étouffement et d'obstruction.
- Ils permettent une amélioration de l'observance des patients [95].
- Les films à dissolution orale sont souples et facilement transportables.
- Ils présentent une stabilité sur une plus longue période, puisque le médicament reste sous forme de dosage solide jusqu'à ce qu'il soit consommé. Donc, Il combine les avantages de la forme de dosage solide en termes de stabilité et celles de la forme de dosage liquide en termes de biodisponibilité [88].
- La dissolution des films, peut augmenter les possibilités thérapeutiques dans les indications suivantes :
 - Pédiatrie (antitussifs, expectorants, antiasthmatiques)
 - Gériatrie (antiépileptiques, expectorants)
 - Maladies gastro-intestinales
 - Nausées (par exemple, celles dues à la thérapie cytostatique)
 - Douleur (par exemple, la migraine) [96].

III.7.2. Inconvénients

- Les médicaments irritants ne peuvent pas être administrés.
- Les médicaments ne peuvent être administrés qu'à petites doses [92].
- L'uniformité des doses est un défi technique [88].
- Les films oraux ont un emballage coûteux [97].
- Les films sont de nature hygroscopique et doivent donc être conservés dans des endroits secs [95].
- Les médicaments qui sont instables au niveau du pH buccal ne peuvent pas être administrés.
- Le masquage du goût est nécessaire, puisque la plupart des médicaments ont un goût amer.
- Les ODF sont fragiles et doivent être protégés de l'eau, donc ils ont besoin d'un emballage spécial. [91]
- Les ODF doivent être suffisamment résistants aux dommages pouvant être causés par la manipulation.

III.8. Composition standard des films orodispersibles :

Un ODF est un film mince d'une superficie de 1 à 20 cm² (selon la dose et la charge en PA) [88]. La formulation implique l'application d'une méthode esthétique et de prendre en considération les caractéristiques de performance telles que les polymères constituant la matrice, les plastifiants, les principes actifs, les agents édulcorants, des agents stimulant la salive, des agents aromatisants, des colorants, des agents stabilisants et épaississants [95] Les médicaments peuvent être chargés jusqu'à une dose unique de 30 mg. Certains excipients (plastifiants, etc.) sont importants et peuvent affecter les propriétés mécaniques des films [88].

Du point de vue réglementaire, tous les excipients utilisés dans la formulation des ODF doivent être généralement considéré comme sûr et devrait être approuvé pour l'utilisation dans des formes pharmaceutiques orales [98]. La composition générale d'un ODF est comme présentée dans le tableau III.1.

Tableaux III.1. : Composition générale et conditions de dosage de formulation d'un ODF [85].

Ingrédient	Rôle	Teneur (%m/m)	Exemples d'application
PA	Agent responsable de l'effet thérapeutique. Constituant principale	1-25	Antalgique anti nauséux, antiémétique, ...
Polymère hydrophile	Constituant principal des films. Détermine la structure et les propriétés mécaniques mais influence aussi le temps de désintégration et de dissolution.	40-50	Dérivés de la cellulose, PVP, les gommes, ...
Plastifiant	Amélioration de la robustesse, la résistance à la déchirure, la flexibilité des films.	0-20	Polyéthylène Glycol, Glycérol
Désintégrant	Augmente la vitesse de désintégration des films	0-10	Croscarmellose, Crospovidone
Edulcorant	Amélioration du goût.	0-20	Saccharine, Aspartame
Stimulant salivaire	Augmentation de la salivation entraînant une augmentation de la vitesse de désintégration du film.	2-6	Acide citrique, acide malique
Arôme	Amélioration du goût	0-10	Fruits rouges, citron, orange,...

III.8.1. Polymères :

Les polymères sont l'épine dorsale des formulations des ODF. Une variété de polymères est disponible pour la préparation des films oraux à dissolution rapide, aussi bien les polymères naturels que synthétiques (Tableau III.2), leur choix est l'un des paramètres les plus importants et les plus critiques pour le développement réussi d'une formulation. Ils peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour fournir les propriétés souhaitées. Ils doivent aussi répondre aux critères suivants [99] :

- Ils doivent être hydrosolubles à faible poids moléculaires.
- Avoir une excellente capacité de formation de films.
- Ils doivent être non toxiques, non irritants et dépourvus d'impuretés
- Il doit avoir une bonne propriété de mouillage et de capacité d'étalement.
- Le polymère doit présenter une résistance suffisante au pliage, au cisaillement et à la traction.
- Êtres disponibles et ne devraient pas être très coûteux [88].

- Ils ne doivent pas être amères.
- Les polymères doivent être insipides.
- Ils doivent avoir une durée de conservation suffisante.
- Ils ne doivent pas provoquer d'infection secondaire dans la cavité buccale [90].

Tableau III.2 : Polymères naturels et synthétiques les plus couramment utilisés dans les ODF [101].

Type de polymères	Exemples
Naturels	Amidon, colophane polymérisée, pullulane, alginate de sodium, pectine, gélatine et maltodextrines
Synthétiques	Alcool polyvinylique, hydroxy propyl méthyl cellulose, carboxy méthyl cellulose sodique, polyvinyl pyrrolidone et hydroxy propyl cellulose

Les polymères peuvent être utilisés seuls ou en combinaison pour améliorer l'hydrophile, la flexibilité, la sensation en bouche et les caractéristiques de solubilité des films à dissolution rapide. La rigidité de la bande dépend du type de polymère et la quantité de polymère dans la formulation [88]. La liste des polymères couramment utilisés dans la fabrication de films polymères, avec des descriptions et des propriétés supplémentaires, est présentée dans le tableau ci-dessous tableau III.3.

Tableau III.3 : Les polymères couramment utilisés dans la fabrication des ODF, ainsi que leurs propriétés [87].

Polymères	Propriétés	Commentaires
Hydroxy propylméthyl-cellulose (HPMC)	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre blanche, crémeuse, inodore et insipide • M_m 10 000– 1 500 000 g/mol • Soluble dans l'eau froide, mais insoluble dans le chloroforme et l'éthanol • Viscosité (η) 3–100 000 mPa.s • Polymère non ionique avec des propriétés mucoadhésives modérées • Les solutions sont stables à pH 3,0 à 11,0 	<ul style="list-style-type: none"> • Pouvoir filmogène à des concentrations de 2 à 20% • Généralement utilisé pour une libération contrôlée et / ou retardée de la substance médicamenteuse • Une libération initiale du médicament en rafale suivie d'une diffusion lente ou prolongée de la libération du médicament observée dans le système bioadhésif buccal d'hydrogénotartrate de nicotine.
Poly (alcool vinylique) (PVA)	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre granulaire de couleur blanche à crème • M_m 20 000–200 000 g/mol • Polymère synthétique soluble dans l'eau • Polymère non ionique • Propriétés mucoadhésives modérées 	<ul style="list-style-type: none"> • Films très souples • Principalement utilisé dans les préparations ophtalmiques polymères à une concentration de 3 à 5% • Allongement à la rupture plus élevé
Chitosane	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre ou flocons blancs ou crémeux et inodores • Obtenu après désacétylation partielle de la chitine • Biocompatible et biodégradable • Peu soluble dans l'eau ; pratiquement insoluble dans l'éthanol (95%), d'autres solvants organiques et des solutions neutres ou alcalines à un pH supérieur à environ 6,5 	<ul style="list-style-type: none"> • Excellente capacité de formation de film • Le chitosane améliore le transport des médicaments polaires à travers les surfaces épithéliales • Possède une activité de liaison cellulaire en raison de la structure du polyélectrolyte cationique polymère qui se lie à la charge négative de la surface cellulaire
Alginate de sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Se présente sous forme de poudre blanche ou chamois, inodore et insipide • Produit glucidique purifié extrait d'algues brunes à l'aide d'alcali dilué • Insoluble dans d'autres solvants et acides organiques où le pH de la solution résultante est inférieur à 3,0 η 20– 400 Cps (solution aqueuse à 1%) • Anionique avec des propriétés mucoadhésives élevées • Sûr, biodégradable et non allergène • Gonflement et dissolution rapides dans l'eau 	<ul style="list-style-type: none"> • Utilisé comme matrices d'immobilisation pour les cellules et les enzymes, libération contrôlée de substances bioactives • Excellentes propriétés gélifiantes et filmogènes • Compatible avec la plupart des épaississants et résines hydrosolubles

Gélatine	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre légèrement ambrée à légèrement jaune • M_m 15 000–250 000 • Soluble dans la glycérine, l'acide, les solutions alcalines et l'eau chaude • η 4,3–4,7 mPa.s (6,67% (p / v), solution aqueuse à 60 ° C) • Contient 9–11% (p / p) d'humidité. 	<ul style="list-style-type: none"> • Il a une très bonne capacité de formation de film • Utilisable pour la préparation de film stérile, de film ophtalmique et d'une éponge stérile
Pectine	<ul style="list-style-type: none"> • Une poudre blanche jaunâtre, inodore au goût mucilagineux • M_m 30 000–100 000 • Soluble dans l'eau mais insoluble dans la plupart des solvants organiques • Fortes propriétés mucoadhésives 	<ul style="list-style-type: none"> • Peu utile pour les films à dissolution rapide, mais les pectines modifiées ont donné des films avec des vitesses de dissolution rapides • Bonne capacité de formation de film à basse température • Cassant et sans déformation plastique claire
Pullulane	<ul style="list-style-type: none"> • Poudre blanche, inodore et insipide • M_m 8000-2 000 000 • Soluble dans l'eau chaude et froide • η 100–180 mPa.s / s (solution aqueuse à 10% à 30 ° C) • Contient > 6% p / p d'humidité 	<ul style="list-style-type: none"> • Le mélange avec de l'alginate de sodium et / ou du CMC peut améliorer en synergie les propriétés du film • Les films Pullulan – HPMC ont des propriétés thermiques et mécaniques améliorées • La solution à 5–25% (p / p) forme des films flexibles • Film stable avec moins de perméabilité à l'oxygène

En termes communs, les polymères sont considérés comme des excipients , mais sont devenus des composants essentiels lors de la conception et de la formulation de films minces. Par conséquent, la compréhension des propriétés des polymères tels que la chimie, la rhéologie et les propriétés physico-chimiques semble importante pour maximiser leurs utilisations afin de développer un film mince. La sélection du polymère approprié pour le développement de films minces peut être critique ; ainsi, plusieurs points doivent être pris en compte en fonction des exigences. Par conséquent, il est impératif de choisir le polymère approprié pour produire un film mince avec une meilleure performance qui assure un succès thérapeutique important [87].

III.8.2. Principes actifs :

Le principe actif peut être incorporé dans les films sous forme de particules ou de dispersion/dissolution moléculaire. En particulier pour les PA dispersés, la taille des particules, la distribution de la taille des particules et le polymorphisme deviennent des attributs de qualité essentiels. Il est bien connu que ces facteurs peuvent affecter la solubilité, la vitesse de dissolution et en fin de compte, la biodisponibilité. Comme la charge médicamenteuse est limitée, les médicaments à faible dose et à forte puissance sont préférés.

La charge maximale de médicament en PA dépend de sa solubilité et/ou sa compatibilité avec les excipients. Une charge critique de PA peut entraîner une recristallisation ou une influence sur les propriétés mécaniques ou de désintégration des films. D'autres problèmes peuvent survenir en raison du mauvais goût des PA. La stabilité limitée des PA résultant des conditions de fabrication ou la teneur en eau résiduelle des films ainsi que la potentielle de la perméabilité buccale si seulement l'absorption gastro-intestinale est ciblée. [89].

Une composition typique du film contient de 1 à 25 % p/p de médicament. Différents PA peuvent être délivrés par la dissolution des films. Les petites molécules sont les meilleurs candidats à l'incorporation dans les ODF [88]. PA qui sont puissants, subissent un métabolisme de premier passage important sont les meilleurs candidats pour les films buccaux à dissolution rapide [95]. Il est toujours utile d'avoir des PA micronisés qui amélioreront la texture du film et aussi pour une meilleure dissolution et l'uniformité dans les ODFs.

Les propriétés idéales du PA pour le développement de la formulation de bandes orales :

- Avoir une faible dose jusqu'à 40 mg.
- Avoir un goût agréable.
- Avoir un poids moléculaire plus petit et modéré.
- Le médicament doit avoir une bonne stabilité et solubilité dans l'eau ainsi que dans la salive.
- Il doit avoir la capacité de pénétrer les muqueuses buccales [88].

➤ La substance active peut appartenir à n'importe quelle classe de substances pharmaceutiques actives qui peuvent être administrés respectivement par voie orale ou par la muqueuse buccale [95].

Quelques PA qui pouvant être incorporés dans les ODF sont présentés dans le tableau III.4.

Tableaux III.4 : Liste de quelques PA pouvant être incorporés dans les ODF [93]

Principe actif	Catégorie thérapeutique	Dose
Nicotine	Sevrage tabagique	1,0 - 15,0 mg
Nitroglycérine	Vasodilatateur	0,3 - 0,6 mg
Zolmitriptan	Anti migraineux	2,5 mg
Loratadine	Antihistaminique	5 - 10 mg
Desloratidine	Antihistaminique	5,0 mg
Loperamide	Antidiarrhéique	2,0 mg
Famotidine	Antiacide	10,0 mg
Flurazépam	Anticonvulsivant	15,0 - 30,0 mg
Oxycodone	Analgésique opoïde	2,5 - 10,0 mg
Dicyclomine	Relaxant musculaire	25,0 mg
Oméprazole	Inhibiteur de la pompe à protons	10,0 - 20,0 mg
Succinate de sumatriptan	Antimigraineux	35,0-70,0 mg

III.8.3. Plastifiants :

Le plastifiant est un excipient important du film oral, il améliore la flexibilité et les propriétés mécaniques du film comme la traction, la résistance et l'allongement ; il réduit la fragilité de la bande, il améliore considérablement les propriétés des bandes en réduisant la température de transition vitreuse. Un plastifiant doit être sélectionné d'une manière à ce qu'il soit compatible avec le PA, le type de solvant utilisé et le polymère, ainsi qu'avec les autres excipients [90.91]. Le plastifiant peut améliorer le flux et renforcer la résistance du polymère. Les plastifiants sont utilisés dans la concentration de 0 à 20 % en poids de polymère sec [90]. Une utilisation inappropriée de plastifiant peut conduire à la fissuration, au fendage de la bande. Il est également rapporté que l'utilisation de certains plastifiants peut également affecter le taux d'absorption du médicament [93].

Les plastifiants tels que la glycérine, le sorbitol, le propylène glycol, le glycérol, l'huile de ricin et autres citrates peuvent être ajoutés à la formulation pour modifier les propriétés mécaniques du film final [92].

III.8.4. Stimulants salivaires :

Ces derniers sont utilisés pour augmenter la sécrétion de salive de sorte que le film oral se désintègre et se dissolvent plus rapidement dans la cavité buccale, les acides utilisés dans la préparation des aliments sont généralement utilisés comme stimulateurs de salive. Ces agents sont utilisés seul ou en combinaison entre 2 et 6% p/p de la bande orale. L'acide citrique, l'acide maléique, l'acide lactique, l'acide ascorbique, l'acide tartrique. L'acide citrique est le plus apprécié d'entre eux. La stimulation salivaire peut être mesurée en comparant la quantité de flux au repos et la quantité après stimulation en même temps et dans les mêmes conditions [90].

III.8.5. Aromatisants :

De préférence, jusqu'à 10 % p/p de saveurs sont ajoutées dans l'ODF pour renforcer l'acceptation de la formulation et les propriétés d'élégance du film ainsi que le goût [98]. La perception de la saveur varie de l'ethnicité et les goûts personnels de chaque individu. Tout arôme approuvé par la FDA peut être ajouté à la formulation selon le choix des personnes de différents groupes d'âge [94]. Pour la population gériatrique, des saveurs comme la menthe ou l'orange, alors que la jeune génération aime les saveurs comme les fruits (pêche, framboise, etc.). Les agents aromatisants peuvent être sélectionnés d'huiles aromatiques synthétiques, de résines oléo, d'extraits dérivés de diverses parties des plantes comme les feuilles, les fruits et les fleurs (tableau III.5). Les arômes peuvent être utilisés seuls ou en combinaison. Huile de menthe poivrée, huile de cannelle, huile de menthe verte, huile de noix de muscade sont des exemples d'huiles aromatiques tandis que la vanille, le cacao, le café, le chocolat et les agrumes sont des saveurs fruitées. Pomme, framboise, cerise, ananas sont quelques exemples d'essence de fruits [96].

Tableau III.5 : Différents arômes sont utilisés dans la bande orale [90]

Huiles	Huile de menthe poivrée, huile de cannelle, huile de menthe verte, huile de noix de muscade
Arômes de fruits	Pomme, framboise, cerise, fraise, ananas
Sel	Caramel au beurre salé, érable, abricot, pêche, vanille, menthe, anis
Amer	Cerise sauvage, noix, chocolat, menthe, anis
Doux	Vanille, fruits, baies
Saveur	Saveur citronnée, racine d'ours, framboise

III.8.6. Edulcorants :

Les édulcorants sont devenus la partie importante de la formulation destinée à être désintégrée ou dissoute dans la cavité buccale [88], ils sont utilisés pour masquer le goût de PA amères afin qu'ils soient appétissants [90]. En général, les édulcorants sont utilisés dans la concentration de 3 à 6 % p/p, soit seule, soit en combinaison. Sont utilisés aussi bien les édulcorants naturels que les édulcorants artificiels. Les alcools polyvalents tels que le sorbitol, mannitol, et l'isomalt, ils peuvent être utilisés en combinaison car ils peuvent fournir en outre une bonne sensation en bouche et une bonne sensation de refroidissement. Il convient toutefois de noter que l'utilisation des sucres naturels dans ces préparations doit être limitée chez les personnes qui suivent un régime alimentaire ou en cas de diabète. Pour cette raison, les édulcorants artificiels ont gagné en popularité dans les secteurs alimentaire et pharmaceutique. La saccharine, le cyclamate et l'aspartame sont la première génération d'édulcorants artificiels, suivie par l'acésulfame-K, le sucralose, l'alitame et le néotame qui figurent sous la deuxième génération d'édulcorants artificiels. L'acésulfame-K et le sucralose sont 200 et 600 fois plus doux. Le néotame et l'alitame ont plus de 2000 et 8000 fois le pouvoir édulcorant par rapport au saccharose [90].

III.8.7. Agents tensioactifs :

Ils sont utilisés pour améliorer la solubilité et le mouillage, et favoriser la propriété du film de libérer le principe actif en une minute. Il existe de nombreux agents de surface utilisés, par exemple le chlorure de benzalkonium, laurylsulfate de sodium, chlorure de benzathonium, tween et polaxamer [92].

III.8.8. Colorants :

Des colorants agréés par la FDA sont utilisés (ne dépassant pas de 1 % ; p/p) dans la fabrication de films à dissolution rapide par voie orale. Par exemple, le dioxyde de titane [88].

III.8.9. Épaississants et stabilisants :

Ces derniers stabilisent et améliorent la viscosité, on peut citer : la gomme de xanthane, carraghénane et des dérivés de la cellulose [92].

III.9. Excipients à effets notoires :

Le terme excipient a été défini par la FDA comme « tout dans la formulation, sauf le PA ». En effet, ces substances ne sont pas totalement inactives et sont parfois associées à des problèmes de toxicité spécifique, de réaction allergique et d'intolérance ce qui fait que leur sélection dans la formulation des ODF difficile. Ainsi il faut connaître les effets notoires de ces excipients pour éviter d'éventuels accidents Certains excipients et leurs effets notoires sont présentés dans le Tableau III.6 [85].

Tableau III.6 : Exemple d'excipients et leurs effets notoires [85]

Excipient	Effet notoire
Alcool benzylique	Neurotoxique, acidose métabolique
Polysorbate 80	Insuffisance hépatique et rénale
Chlorure de benzalkonium	Irritant, réaction cutané, problèmes respiratoire
Ethanol	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires
Propylène glycol	Neurotoxique, problèmes cardiovasculaires Problèmes respiratoires
Acide benzoïque	Irritant, risque d'ictère chez le nouveau-né

III.10. Choix des excipients et leurs effets sur les films orodispersibles :

Pour les films à libération rapide, le polymère doit permettre d'assurer une libération accélérée du médicament grâce une désintégration rapide de la matrice, mais aussi conférer de bonnes propriétés mécaniques afin que le film soit facilement manipulable. Or, il a été montré qu'une désintégration rapide était permise par des polymères de faibles poids

moléculaires tandis qu'avec des polymères de hauts poids moléculaires les films sont d'avantages résistants dans la cavité buccale. Le degré de substitution du polymère peut aussi avoir un effet sur la dissolution des films. Par exemple, pour un film constitué d'HPMC, un ratio hydroxypropoxyle/ méthoxyle élevé entrainera une libération plus lente du fait de la formation d'un gel hydrophile épais dans les milieux biologiques. Le degré de substitution peut aussi avoir une influence sur les propriétés mécaniques des films. En effet, une proportion élevée de groupements méthoxyles permettra d'obtenir des films plus résistants, rigides et extensibles ainsi, avec un polymère très hydrophile la libération du PA sera plus rapide et ce d'autant plus que sa quantité dans le film sera élevé.

De plus, il a été démontré que la présence d'interactions entre le PA et le polymère rendrait le film plus rigide et diminuerait la vitesse de libération du PA. Le choix de la nature, du grade et de la quantité de plastifiant est aussi une étape importante dans la formulation de films oraux. En réduisant les forces intermoléculaires et en augmentant la mobilité des chaînes de polymères, le plastifiant permet de diminuer la température de transition vitreuse des polymères et d'améliorer la flexibilité des films.

Le choix du plastifiant est important et doit se faire en fonction du polymère utilisé. En effet, l'efficacité d'un agent plastifiant dépend de sa structure, de son poids moléculaire et de sa concentration. La plastification nécessite que des interactions s'établissent entre les chaînes de polymère et le plastifiant, et que ce dernier se répartisse uniformément dans le réseau polymérique induisant un volume libre additionnel. La solubilité et la compatibilité du plastifiant avec le polymère est d'une importance majeure pour que la plastification soit efficace. Par exemple, les polyéthylènes glycols sont de bons plastifiants pour l'HPMC mais ne sont pas adaptés à l'HEC. Cependant, le type de plastifiant, son grade et sa concentration influencent les forces intermoléculaires et l'absorption de l'eau qui régissent la mobilité moléculaire. Le glycérol présente, par exemple, une capacité d'absorption de l'eau plus importante que l'éthylène glycol et le propylène glycol du fait de sa nature hydrophile plus élevée. Ce point n'est pas à négliger, car les molécules d'eau vont d'une part, pouvoir affecter les propriétés rhéologiques/mécaniques du film et d'autre part, avoir une incidence sur la stabilité de certains PA sensibles à l'humidité. Il faudra alors trouver un compromis et choisir un plastifiant permettant à la fois d'améliorer les propriétés mécaniques du film tout en ayant un taux d'absorption de l'eau faible. [85].

Une fois le choix des agents filmogènes et des adjuvants de formulation établi. Une caractérisation plus approfondie des ODF peut être réalisée à différents niveaux [85] :

- **Caractérisations morphologiques et mécaniques** : des films dans leur globalité afin de décrire leurs propriétés organoleptiques (homogénéité du film, coloration, sensation au toucher telle que la rugosité ou le collant), leur épaisseur, leur taux d'humidité résiduelle, ainsi que la maniabilité des films en caractérisant leur flexibilité et leur résistance
- **Caractérisations biopharmaceutiques** : regroupant l'uniformité de dosage en PA et le temps de désintégration des films et de dissolution de PA dans les différents milieux (gastriques et salivaires).
- **Caractérisation de l'état de PA** : afin de définir si celui-ci est présent sous sa forme cristalline ou amorphe. La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) a été utilisée pour observer la présence, ou non, du pic de fusion de PA et la microscopie polarisante a été utilisée pour mettre en évidence la présence de cristaux dans les films.
- **Caractérisation des interactions entre le PA et les excipients** : à l'aide de la spectrométrie infra-rouge à transformée de fourrier (FT-IR)[85].

III.11. L'Évaluation de l'ODF :

III.11.1. Caractérisation mécanique :

Les films oraux doivent avoir des propriétés mécaniques permettant d'assurer l'intégrité des films lors de la manipulation, de l'administration, du transport et du stockage. Ces propriétés se traduisent par une résistance à la traction et un pourcentage d'élongation modérés, ainsi qu'un module d'Young faible. Le module d'Young et le pourcentage d'élongation ont un impact direct sur l'acceptabilité de la forme ; un film trop cassant peut entraîner des risques d'irritation dans la cavité buccale, ou encore, un film trop élastique peut être difficile à manipuler et à administrer. Plusieurs facteurs vont influencer la tenue mécanique des films comme le type et la quantité de polymère, de plastifiant, de solvant et de PA utilisés, ainsi que l'épaisseur du film (mesuré par un micromètre), le procédé de fabrication et les conditions de stockage [85].

III.11.2. Résistance au pliage :

Résistance au pliage (propriété plastique) ou test de fatigue, La résistance au pliage est définie par le nombre de fois où le film est plié au même endroit sans casser. Cette mesure

permet de juger de la fragilité du film. Il existe une relation directe entre la résistance mécanique et la résistance au pliage des films. Comme la résistance mécanique est régie par les concentrations en plastifiant, il est clairement évident que la concentration en plastifiant affecte également de manière indirecte la valeur d'endurance au pliage [85]

III.11.3. Evaluation organoleptique :

C'est une étape essentielle dans la plupart des formulations orales, en raison de plus de temps de séjour dans la cavité buccale, le film doit posséder les caractéristiques souhaitées de douceur et de saveur, pour l'évaluation du goût ; des panneaux spéciaux de goût humain sont utilisés [90].

III.11.4. Détermination du PH de surface :

En utilisant un papier PH dont le changement de couleur de celui-ci a été observé et signalé. [88]

III.11.5. Propriété de gonflement :

Les propriétés de gonflement des films sont généralement observées car les polymères utilisés pour la fabrication des films sont hydrophiles. Dans de nombreux cas, le degré et le taux de gonflement jouent un rôle clé dans le contrôle de la libération du médicament. Le test de gonflement est effectué pour mesurer l'hydratation du polymère. Les polymères hydrophiles avec différentes structures possèdent un degré variable de gonflement basé sur la résistance relative de la structure du réseau matriciel au mouvement des molécules d'eau. Les propriétés de gonflement des films, c'est-à-dire les capacités d'absorption d'eau, sont mesurées en évaluant le pourcentage d'hydratation [87].

III.11.6. La transparence :

La transparence des films peut être déterminée à l'aide d'un spectrophotomètre [88].

III.11.7. Etude de comptabilité médicament / excipient :

Les interactions excipient-excipient et/ou excipient-PA ont un rôle déterminant dans les formes galéniques.

Des techniques spectroscopiques telles que l'Infra-Rouge à Transformée de Fourier (FT-IR) et le Raman permettent d'observer ces interactions d'associations. Ainsi, les composés

présents dans la matrice pourront être détectés et la compatibilité du PA avec les excipients pourra être évaluée [85].

III.11.8. Caractérisation in vitro :

Les ODF doivent répondre aux exigences habituelles des formes galéniques à savoir l'uniformité de masse et l'uniformité de teneur en PA selon les essais décrits à la Pharmacopée Européenne. Ils font, de plus, l'objet de caractérisations particulières adaptées à cette forme pour déterminer le temps de désintégration et de dissolution, ainsi que les propriétés mécaniques. La monographie de la Pharmacopée Européenne sur la caractérisation des ODF n'étant pas encore établie, il faut se référer aux essais réalisés sur les formes orales solides ou uni doses. Or, ces monographies n'étant pas adaptées aux ODF, la littérature fait état de nombreux protocoles s'efforçant de refléter au mieux les conditions in vivo. [85]

III.11.8.1. Temps de désintégration in vitro :

Le temps de désintégration est défini comme le temps (secondes) dont un film se brise au contact de l'eau ou de la salive. Le temps de désintégration typique pour le film est de 5-30 s. [91] la désintégration des films orodispersibles dépend de la composition et du volume salivaire, de la température et du malaxage appliqué par la langue. Il est donc difficile de mimer la cavité buccale et de choisir une méthode adéquate pour caractériser le temps de désintégration des films. Les appareils décrits dans la Pharmacopée pour la détermination du temps de désintégration des formes orales peuvent être utilisés. D'autres approches ont été mises en place pour mimer les conditions physiologiques [85].

III.11.8.2 Test de dissolution in vitro :

Pour étudier la libération du médicament à partir des films orodispersibles. Un milieu tampon phosphate à pH 6,8 a été utilisé comme milieu de dissolution assimilant le pH buccale. La libération du principe actif a été effectuée à 37°C. et l'absorbance est déterminée par spectrophotomètre UV- visible.

III.11.9. Etude de stabilité :

La stabilité d'un médicament a été définie comme la capacité d'une formulation particulière dans un contenant spécifique à respecter ses spécifications physique, chimique,

thérapeutique et toxicologique. L'Etude de stabilité vise à fournir des preuves de la qualité d'une substance médicamenteuse ou d'un produit médicamenteux qui varié avec le temps sous l'influence de divers facteurs environnementaux tels que la température, l'humidité et la lumière. Les conditions de stockages recommandées, les périodes d'essai et les durées de conservations doivent être établies. L'ICH précise la durée de l'étude et les conditions de stockage [93]

III.11.10. Etude de la perméation in vitro :

Généralement, dans la phase précoce du développement de la formulation où de nombreux essais sont effectués lors du « screening », des études *in vivo* ne sont pas nécessaires à ce stade. Dans cette situation, l'évaluation de la perméation de la molécule administrée à travers une membrane biologique permet de prédire son absorption vers la circulation systémique chez l'homme.

Plusieurs méthodes *in vitro* et *ex vivo* ont été développées pour évaluer la perméabilité transbuccale de diverses molécules. D'une façon générale, il existe deux modèles expérimentaux : méthodes *ex vivo* à base du tissu animal et celles *in vitro* à base de culture cellulaire. Le principe est néanmoins le même, il s'agit d'utiliser un système de diffusion sous des conditions contrôlées (température, pH), dans lequel la solution du PA ou la forme est appliquée à la surface biologique. Des prélèvements à intervalle prédéfini sont effectués de l'autre côté de la membrane (compartiment receveur), le PA est ensuite dosé afin de tracer le profil de passage en fonction du temps [58].

III.12. Conservation des ODF

Les ODF sont normalement présentés au patient sous forme de bandelettes, soit dans des sachets uni doses, soit contenus dans des emballages multi doses de préférence, les ODF doivent être scellés individuellement afin d'améliorer la stabilité et de réduire le risque de surdosage dû au collage des films. Potentiellement, des distributeurs multi doses plus sophistiqués pourraient être utilisés lorsque la dose souhaitée est obtenue par le patient ou le soignant en coupant des bandes de longueur appropriée. Cependant, cette approche entraîne des coûts de développement et de production plus élevés et peut également augmenter le risque d'erreurs de dosage. Quelques exemples d'emballages et dosage sont présentés dans la figure III.2.



Figure III.2 : Exemples de films orodispersibles dans des alternatives d'emballage à dose unique (gauche) et à doses multiples (droite) [87].

Le besoin d'équipements de fabrication et d'emballage spécialisés peut réduire la viabilité des ODF. La pertinence des sachets en aluminium, du papier d'aluminium, des papiers ou des sachets en plastiques en tant que matériau d'emballage doit être soigneusement évaluée [94]. En fait, plusieurs produits ODF disponibles dans le commerce ont été abandonnés dans le passé, les problèmes de fabrication et les faibles revenus étant des facteurs potentiels à l'origine de l'arrêt du marché de ces produits.

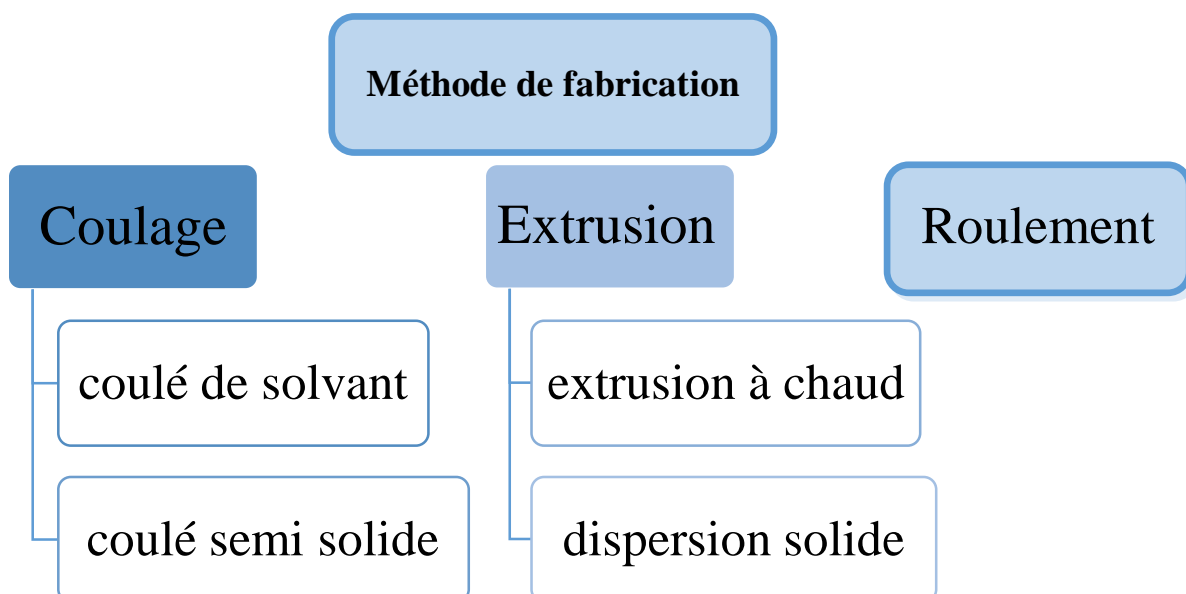
Les médicaments en vente libre dominent le marché des ODF, notamment les vitamines et les compléments alimentaires, les rafraîchisseurs d'haleine, les antihistaminiques et les antitussifs. Le premier ODF sur ordonnance à être mis sur le marché a été le film soluble d'ondansétron, indiqué pour les adultes et les enfants à partir de 4 ans aux États-Unis [95]. Considérés comme une forme posologique (médicament sur ordonnance) unique par la FDA, les ODF ne sont pas substituables par les formes posologiques orales conventionnelles. Le terme officiel défini par l'Agence européenne des médicaments est un film orodispersible (ODF) [89]. Les ODF peuvent être préparés à la fois commercialement et extemporanément à petite échelle en milieu hospitalier sous forme de préparations pharmaceutiques. Selon la huitième édition de la Pharmacopée européenne (Ph. Eur. 8ème édition) [94]. Quelques films orodispersibles approuvés par la FDA sont présentés dans le tableau III.7.

Tableau III.7 : Les films buccaux à dissolution rapide approuvés par la FDA [85.95]

Médicament	Année	Utilisation	Entreprise
Suboxone® (Buprenorphine et Naloxone)	31/08/2010	Film sublingual indiqué pour le traitement de la dépendance aux opiacés	Reckitt Benckiser Pharmaceuticals Inc
Zuplenz®	Janvier 2010	Prévention des maladies post opératoires, des nausées induites par la chimiothérapie anticancéreuse modérément émétisante et par la radiothérapie.	PharmFilm® technology
Ondansetron	23/03/2010	Prévention et traitement de la chimiothérapie et les nausées et vomissements induits par la radiothérapie	APR Applied Pharma Research s.a. ("APR") et Labtec GmbH ("Labtec")
Breakyl®	AMM2011	Douleur (ex. patients atteints de cancer)	Med pharma

III.13. Approches conventionnelles pour la fabrication des ODF

L'un des processus suivants ou une combinaison de ceux-ci peut être utilisé pour fabriquer les films de dissolution buccale [96]. Mais les méthodes industrielles les plus couramment utilisées sont la méthode de coulée au solvant et l'extrusion à chaud [84].



III.13.1. Méthode de la coulée de solvant

Le coulé au solvant est une très ancienne méthode utilisée pour la préparation des ODF, [92] elle est préférable et sans aucun doute largement utilisée, principalement en raison du processus de fabrication simple et du faible coût de traitement [87] dont le protocole est le suivant :

Le principe actif et tous les excipients sont combinés dans un solvant approprié. Le principe actif est de préférence dissous dans l'eau mais peut également être dissous dans un co-solvant, dissous ou finement dispersé sous forme de suspension. Après obtention d'une solution limpide ou d'une suspension homogène, qui doit être exempte de bulles d'air, ne doit pas contenir de morceaux de polymères ou d'agrégats de PA ou d'excipients, et doit posséder une viscosité qui la rend appropriée pour la coulée.

Il est apparu que différents PA et dosages peuvent nécessiter une composition spécifique de la solution de coulée. Les PA peuvent influencer la viscosité de la solution de coulée à un point tel que la solution devient impropre à la coulée et à la production d'ODF. Cela était plus évident pour le maléate d'énalapril. Pour les PA peu solubles dans l'eau comme le diazépam, un co-solvant est nécessaire. L'utilisation d'un co-solvant peut également influencer négativement la viscosité de la solution de coulée. En outre, un test sur le solvant résiduel est nécessaire car l'apport oral du solvant est nocif. En règle générale, ces problèmes peuvent nécessiter une composition différente de la solution de coulée [94]. Les ODF préparés doivent être :

- Faciles à retirer de l'emballage.
- Ne pas coller aux doigts pendant la manipulation, mais adhèrent bien à la langue ou au palais. Ils se désintègrent rapidement.
- Ils répondent aux exigences d'uniformité de masse et d'uniformité de contenu.
- Possèdent des propriétés mécaniques appropriées (ne se cassent pas lors de la manipulation).
- Présentent une stabilité physique, chimique et microbiologique pendant le stockage [94].

III.13.1.1. Avantages de la méthode

Une meilleure uniformité de l'épaisseur et une meilleure clarté que l'extrusion. Le film présente un brillant fin et exempt de défauts tels que les lignes de matrice. Le film a une plus grande flexibilité et une meilleure propriété. L'épaisseur de film appropriée est

généralement de 12 à 100 μm , bien que diverses épaisseurs soient possibles pour répondre aux besoins de chargement et de dissolution des PA [84].

III.13.1.2. Inconvénients de la méthode

La solubilité du polymère dans un solvant organique ou aqueux, la nécessité de former une solution stable avec un minimum d'excipients et une viscosité adaptée [85].

III.13.2. Méthode de la coulée semi-solide

Préparation d'une solution de polymère filmogène soluble dans l'eau, la solution résultante est ajoutée à une solution de polymère insoluble dans l'acide. Par exemple, phtalate d'acétate de cellulose, butyrate d'acétate de cellulose. Une quantité appropriée de plastifiant est ajoutée de manière à obtenir une masse de gel. Enfin, la masse de gel est coulée dans les films ou les rubans à l'aide de tambours à chaleur contrôlée. L'épaisseur du film doit être d'environ 0,015 à 0,05 pouce [95].

III.13.3. Méthode d'Extrusion à chaud

La méthode d'extrusion à chaud est une méthode polyvalente adoptée pour la fabrication de granulés, comprimés, pastilles, ainsi que des films minces. C'est une méthode de substitution à la coulée au solvant pour la préparation du film, particulièrement utile quand aucun système de solvant organique n'est requis. L'extrusion à chaud est un processus de mise en forme d'un mélange de polymères, de substances médicamenteuse et d'autres excipients en un film en faisant fondre tous les composants. Finalement, les films sont découpés dans une forme et des dimensions particulières. Dans cette méthode, un mélange d'ingrédients pharmaceutiques est fondu puis chargé à travers un orifice (la filière) pour obtenir des matrices homogènes. Étant donné que les PA sont soumis à un fonctionnement à haute température en l'absence totale de solvants, cette méthode ne convient pas aux PA thermolabiles. Les étapes pratiques de l'extrusion à chaud sont décrites comme suit :

- Alimentation des composants à l'extrudeuse à travers une trémie.
- Mélanger, broyer et pétrir,
- Faire couler la masse fondue et mélangée vers la filière, [84]
- Extruder la masse à travers la filière et poursuivre le traitement en aval. [87].

III.13.3. 1. Avantages de la méthode

- Sans utilisation de solvant ou d'eau.
- Moins d'étapes de traitement.

- Les propriétés de compressibilité du PA peuvent ne pas être d'importance.
- Meilleure alternative pour les médicaments peu solubles.
- Dispersion plus uniforme grâce à un mélange intense et l'agitation.
- Moins d'énergie par rapport aux méthodes à fort cisaillement [84].

III.13.3.2. Inconvénients de la méthode

- Dégradation thermique due à l'utilisation d'une température élevée.
- Les propriétés d'écoulement du polymère sont essentielles pour le traitement.
- Nombre limité de polymères disponibles.
- Tous les excipients doivent être exempts d'eau ou de tout autre solvant [84].

III.13.4. Méthode d'extrusion de dispersion solide

Le terme de dispersion solide fait référence à la dispersion d'un ou de plusieurs principes actifs dans une substance inerte à l'état solide en présence de polymères hydrophiles amorphes. Le médicament est dissous dans un solvant liquide approprié. Enfin, les dispersions solides sont façonnées dans les films au moyen de matrices. La solution est ensuite incorporée dans la masse fondue de polyéthylène glycol (70 °C).

Le solvant choisi ou le médicament dissous ne doit pas être miscible avec la masse fondue du polyéthylène glycol et la forme polymorphe du médicament précipitée dans la dispersion solide peut être affectée par, le solvant liquide utilisé [95].

III.13.5. Méthode de roulement

Dans la méthode de roulement, une solution ou une suspension de PA avec le polymère filmogène est préparé et soumis au rouleau. La solution ou la suspension doit avoir des considérations rhéologiques. Le solvant est principalement l'eau et un mélange d'eau et d'alcool. Le film est séché sur des rouleaux et découpés aux formes et dimensions souhaitées [88].

III.13.6. Autres technologies utilisées dans la formulation de films par voie orale [84]

- **XGel** : La technologie du film XGel développée par BioProgress provoque une révolution dans le produit et les méthodes de fabrication désormais disponibles pour les l'industrie pharmaceutique. Les systèmes de films XGEL peuvent être réalisés pour encapsuler toute forme de dosage oral, ils peuvent être solubles dans l'eau froide ou chaudes

- Le film XGEL est composé d'une gamme de différents produits hydrosolubles, tous les ingrédients de XGEL sont bien connus et généralement considérés comme sûrs.
- **SOLULEAVES** : Cela s'applique aux produits de libération d'arômes tels que les rafraîchisseurs de bouche, les confiseries et les vitamines. La technologie SOLULEAVES peut être utilisée pour fournir des principes actifs à la cavité buccale de manière efficace et dans une forme agréable et facilement transportable.
- **Wafertab** : WAFERTAB est un système de livraison breveté qui utilise un procédé unique pour préparer des films qui peuvent être utilisés dans le cadre d'une application topique ou orale. Les principes actifs sont incorporés dans le film après sélection.
- **Micap** : Micap plc a signé un accord d'option en 2004 pour combiner son expertise dans la technologie de micro encapsulation avec les films hydrosolubles BioProgress. Le site les développements viseront à fournir de nouvelles prestations.

III.14. Conditionnement des ODF :

Les ODF étant sensibles à l'humidité, le stockage sans emballage doit être évité. Habituellement, les ODF sont scellées individuellement dans des pochettes. Les matériaux d'emballage empêchant l'humidité sont nécessaires.

Les doses multiples et le conditionnement en dose unique est possible, mais les emballages individuels doivent être préférés pour éviter les surdosages accidentels. Un distributeur de rouleaux avec un film continu, qui peuvent être découpées individuellement aux dimensions souhaitées (qui égale à la dose individuelle), offre de nouvelles possibilités de la médecine personnalisée.

Les technologies de conditionnement avancées telles que la Rapidcard (Labtec GmbH), ayant la même taille qu'une carte de crédit avec trois films sur chaque site, soutiennent l'idée d'une médecine idéale à emporter. Les emballages à l'épreuve des enfants et des personnes âgées doivent être pris en compte. Pour satisfaire aux réglementations du secteur, les informations peuvent être imprimées directement sur le film avant l'emballage [89] le matériau sélectionné doit avoir les caractéristiques suivantes :

- ✓ Il doit protéger la préparation des conditions environnementales.
- ✓ Il doit être approuvé par la FDA
- ✓ Il doit répondre aux exigences de résistance aux effractions
- ✓ Il doit être non toxique

- ✓ Il doit être inerte, sans réaction avec le film
- ✓ Il ne doit pas conférer au produit des goûts ou des odeurs [95]

III.15. Etat de l'art de la technologie des ODF :

Nidhi P. Sapkal et al. (2011) ont développé des couches minces orales de chlorhydrate d'Ambroxol, un agent mucolytique et ont étudié l'effet des variables de formulation comme la concentration de polymère filmogène, émulsifiant et plastifiant sur les propriétés physico-chimiques ainsi que l'étude de dissolution in vitro. L'hydroxypropylméthylcellulose était utilisé comme agent filmogène, Tween 80 comme agent émulsifiant et polyéthylène glycol 4000 comme un plastifiant. Le rôle de l'hydroxypropylméthylcellulose dans la détermination des propriétés du film était significatif. Elle a affecté l'endurance au pliage, la résistance à la traction, le pourcentage d'humidité, l'absorption, le temps de désintégration et la vitesse de dissolution in vitro de manière significative. Le Polyéthylène glycol 4000 s'est également révélé jouer un rôle dans la détermination des propriétés des films. Le film qui contenait de l'hydroxypropylméthylcellulose (15 mg / film, soit 2x3 cm²) en faibles quantités et Tween 80 (5 mg / film soit 2x3 cm²) et polyéthylène glycol 4000 (8 mg / film soit 2x3 cm²) à des niveaux élevés s'est avéré approprié pour la formation de film avec des propriétés physicochimiques intéressantes, un temps de désintégration plus rapide et une libération in vitro optimale [100].

Sumitha et al. (2011) ont développé des films oraux de citrate de Seldénafil en utilisant Hydroxypropyl méthylcellulose. Les films ont été préparés par une méthode de coulée au solvant. Polacriline potassique une résine échangeuse d'ions a été utilisée pour masquer le goût amer du médicament en formant un complexe avec le médicament, bien que le mécanisme exact reste à déterminer. Glycérol, menthol et le sucralose ont été incorporés dans les films contenant le médicament comme plastifiant, agent de refroidissement et édulcorant, respectivement. Les films ont été évalués pour l'étude de l'hydratation, l'endurance au pliage et la dissolution in vitro du médicament dans l'eau distillée. Les films contenant la plus forte proportion de glycérol ont montré une absorption d'eau plus élevée et une libération de médicament plus rapide à tout moment de l'échantillonnage in vitro. Une plasticité optimale a été obtenue en utilisant la concentration requise de l'Hydroxypropylméthylcellulose et glycérol [100].

Panchal et al, (2012) : ont formulé et évalué des pellicules de Ropinirole qui se dissolvent dans la bouche, Les films ont été préparés en utilisant des polymères tels que le pullulan et

le PEG 400 comme plastifiant, par une méthode de coulée au solvant. Une nette augmentation du % de libération de PA a été constatée par la bouche, le chlorhydrate de Ropinirole contenant du pullulan comme polymère se désordre à 60 seconde, il a montré une meilleure résistance à la traction.

Shelke et al, (2012) ont formulé et évalué des films à désintégration rapide de bésylate d'amlodipine. Un film à dissolution rapide de bésylate d'amlodipine a été préparé en utilisant l'alginate de sodium comme polymère filmogène. Pour réduire le temps de désintégration. Le glycolate d'amidon de sodium a été utilisé comme agent de désintégration. Les formulations ont été évalués pour leur épaisseur, leur endurance au pliage, leur teneur en médicaments, leur désintégration in vitro [100].

Joshi et.al, (2012) ont formulé et évalué des films de dissolution buccale de Dompéridone. Les dispersions solides de dompéridone ont été préparées à l'aide de la β - cyclodextrines dans divers rapports (1:1,1:2,1:3) et une étude de solubilité a été réalisée pour déterminer dans quelle dompéridone la solubilité était la plus élevée. Le film a été préparé par technique de coulée par solvant utilisant le HPMC E15 comme agent filmogène et le PEG 400 comme plastifiant. Les formulations ont été évaluées en fonction de leur épaisseur, de leur résistance au pliage, du temps de désintégration in vitro et des études de dissolution in vitro [100].

Mashru et al. Ont utilisé un plan factoriel complet pour optimiser la composition ODF avec de l'alcool polyvinylique comme polymère, glycérol comme plastifiant et le mannitol comme agent de remplissage. Une quantité plus importante de polyvinyle l'alcool a permis d'augmenter la résistance à la traction, de réduire la consommation de drogue L'ajout de glycérol a entraîné une diminution de la résistance à la traction, de la libération de médicaments. Une quantité plus importante de mannitol a permis une résistance à la traction plus faible, de libération de médicaments plus élevée [87].

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE IV :
PARTIE
EXPERIMENTALE

IV.1. Formulation d'un ODF de succinate de sumatriptan :

IV.1.1. Objectifs :

Le Sumatriptan est un agoniste sélectif des récepteurs 5HT_{1B} et 1D de la sérotonine, il s'avère le traitement actuel le plus efficace pour la migraine aiguë, il est disponible sous forme de comprimés oraux, de pulvérisation nasale et de formulations posologiques pour injection sous-cutanée. Cependant, l'efficacité thérapeutique du succinate de sumatriptan est entravée chez les patients migraineux en raison d'une stase gastrique, de nausées et de vomissements entraînant une absorption erratique par le tractus gastro-intestinal. De plus, le succinate de sumatriptan n'est pas complètement absorbé après administration orale et subit un métabolisme de premier passage hépatique, entraînant une faible biodisponibilité [102].

La situation clinique de l'épisode migraineux exige une administration immédiate de ce médicament pour offrir un début d'action rapide, ce qui est faisable avec l'administration buccale. Dans la présente étude, nous avons projeté de concevoir des films orodispersibles de succinate de sumatriptan qui permettent une absorption transmuqueuse buccale et ainsi avoir une action plus rapide. Les films orodispersibles font partie des systèmes de délivrance de médicaments par voie buccale. Ils consistent en une bande orale très fine, qui est simplement placée sur la langue du patient ou tout autre tissu muqueux buccal (par exemple la muqueuse sublinguale), mouillé par la salive ; le film s'hydrate rapidement, puis se désintègre et se dissout pour libérer le PA qui est ensuite absorbé.

Ce film mince est constitué de matrice de polymère qui forme une couche réservoir contenant le médicament. Cette matrice doit répondre à de nombreuses exigences pour être utilisée efficacement comme plate-forme de libération de médicaments. Un nombre croissant d'études se sont concentrées sur le développement de cette forme pharmaceutique, y compris l'optimisation de la formulation, la caractérisation, l'évaluation des propriétés mécaniques, le masquage efficace du goût et d'autres paramètres caractéristiques. Le but de ce travail est de développer une formulation d'un ODF par le procédé de coulée au solvant et d'évaluer les différents paramètres caractéristiques : l'épaisseur, l'endurance au pliage, le pH de surface, l'uniformité de la teneur, le temps de désintégration et autres paramètres.

IV.1.2. Choix des différents constituants :

Pour la préparation des films orodispersibles contenant le sumatriptan comme PA, deux polymères à savoir l'hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC) et le polyvinylalcool (PVA) connus pour leurs bonnes propriétés filmogènes ont été sélectionnés. Le propylène glycol (PEG 400) a été utilisé comme plastifiant approprié sur la base de ses propriétés à fournir une bonne résistance mécanique, la flexibilité et l'allongement au film. La crospovidone (PVP) est utilisée comme un agent désintégrant, l'acide citrique a été ajouté pour stimuler la production de salive dans la bouche et donc une dissolution plus rapide, et le mannitol a été utilisé comme édulcorant. Sans oublier l'eau qui est le solvant utilisé pour solubiliser les différents constituants.

IV.1.2.1 Succinate de sumatriptan :

Le DCI de sumatriptan comporte le segment 'triptan' dû à leur structure de type tryptamine, cette molécule possède un noyau indole portant en position 3 un enchainement alkylamine (analogie structurale avec la sérotonine (figure IV.1) [103].

Le succinate de sumatriptan est un sel succinate obtenu par réaction du sumatriptan avec un équivalent d'acide succinique .

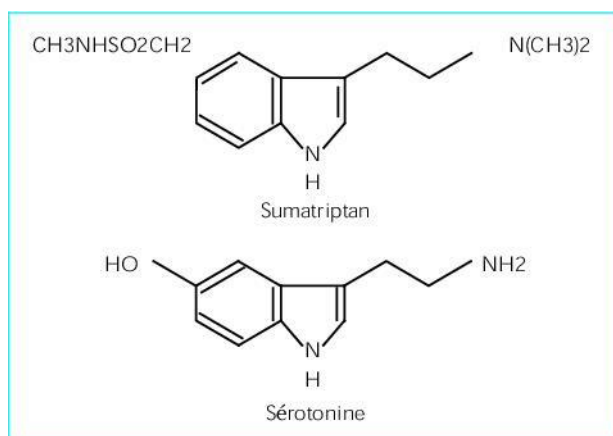


Figure IV.1 : schéma représente la structure du sumatriptan et de la sérotonine

IV.1.2.1.1. Caractères physico-chimiques :

Les caractères physicochimiques du sumatriptan sous forme de succinate sont décrits et résumés dans le tableau IV.1. La structure chimique de la molécule est montrée dans la figure IV.2.

Tableau IV.1 : Paramètres physicochimiques du succinate de sumatriptan [103,104]

Nomenclature IUPAC	Hydrogénobutanedioate [3-[2-(Diméthylamino) éthyle] -1 <i>H</i> -indol-5-yl] – <i>N</i> méthylméthanesulfonamide
Formule moléculaire	C ₁₄ H ₂₁ N ₃ O ₂ S • C ₄ H ₆ O ₄
Masse moléculaire	413,5 g/mol
PKa	Le pH d'une solution aqueuse de succinate de sumatriptan à 1 % p/v est d'environ 4,9. pKa1 (acide succinique) = 4,21, 5,67 pKa2 (amine tertiaire) = 9,63 pKa3 (groupe sulfamide) > 12
Température de fusion	169 °C et °C 171 (pour le sumatriptan base) 166 °C et 167 °C (pour le succinate de sumatriptan)
Forme	Poudre de couleur blanche à blanc cassé
Solubilité	Dans l'eau (4 °C) = 54 mg/mL Dans l'eau (20 °C) = 101 mg/mL Dans une solution saline (0,9 % p/v, 4 °C) = 62 mg/mL Dans une solution saline (0,9 % p/v, 20 °C) = 109 mg/MI
Coefficient de partage	Octanol-eau LogP= 0.7

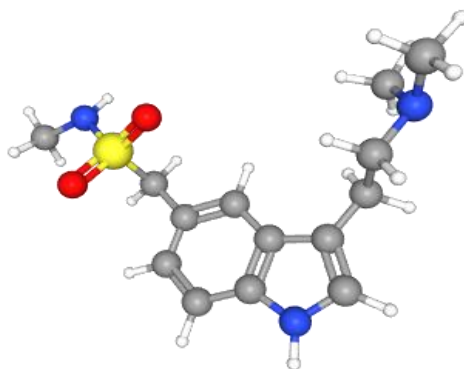


Figure IV.2 : Structure chimique du succinate de sumatriptan [105]

IV.1.2.1.2. Données spectrales [103] :

➤ Spectres UV :

Les spectres de triptans en solution éthanolique présentent deux maximums à 228 nm et 282 nm, caractéristiques du noyau indole.

➤ Spectre de RMN ¹H :

RMN ¹H(DMSO-d₆) δ 2.37 (2H, s, CH₂COOH), 2,40 (6H, s, N(CH₃)₂), 2,58 (3H, s, NHCH₃), 2,7-3,0 (4H, m, CH₂-CH₂N), 4.38 (2H, s, CH₂SO₂), 6.85 (1H, s, NHSO₂), 7,11(1H, s, Ar), 7,22(1H, s, Ar) , 7.36 (1H, d, Ar), 7,55(1H, s, Ar), 10;94(1H, s, NH)

➤ Spectre de masse du sumatriptan :

Les spectres sont obtenus après ionisation par électrocopie en mode positif. Le mécanisme de fragmentation est déduit par MS/MS. Les principaux fragments sont représentés dans la figure IV.3

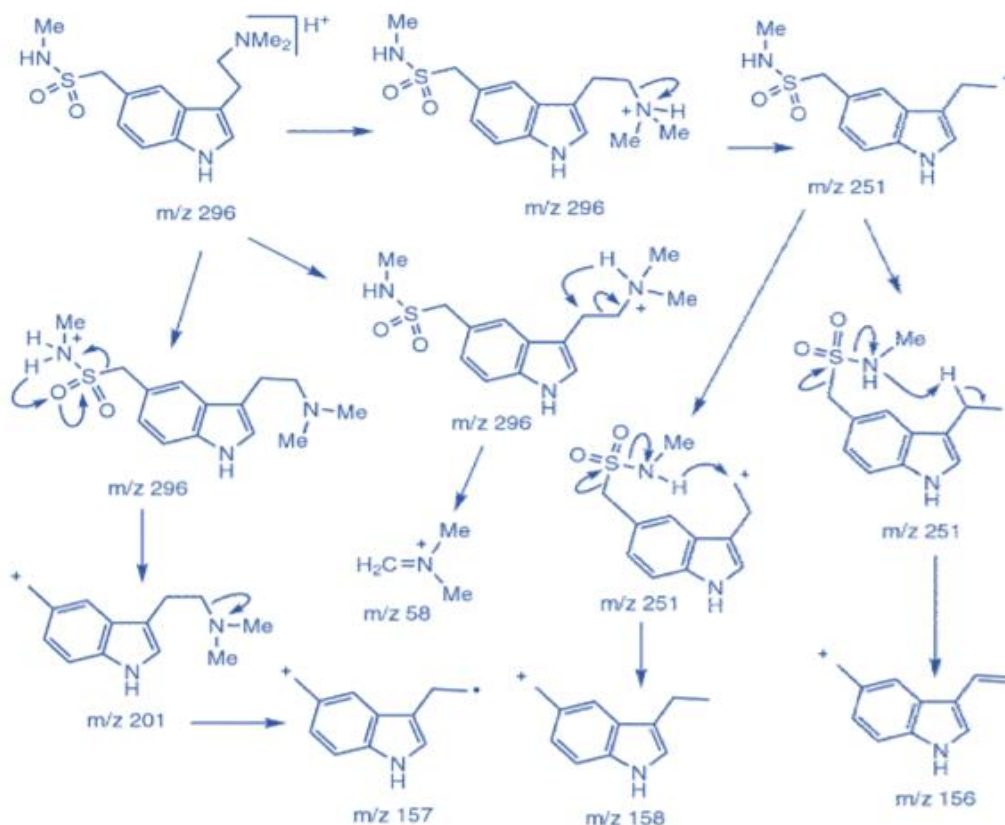


Figure IV.3 : Schéma des Principaux fragments du sumatriptan [103]

IV.1.2.1.3. Contrôle du sumatriptan [103] :

a) Identification :

Vérification des caractères physico-chimiques (température de fusion, solubilité) ; spectre IR, comparé au spectre de la SCR.

b) Essai :

Aspect de solution S (1.0 g de SS dans 25 ml d'eau) ; pH : 4.5-5.5 ; limite de la coloration de la solution S par mesure de l'absorption à 440 nm

Teneur en eau : $\leq 1 \%$; cendres sulfuriques : $\leq 0.1 \%$

Recherche des impuretés et de substances apparentées par CLHP (échantillons en solution dans la phase mobile constituée d'un mélange de méthanol et d'une solution d'acétate d'ammonium) par comparaison à la SCR. La détection s'opère à 282 nm (limite totale en impuretés $\leq 0.60 \%$).

c) Dosage :

Il est réalisé par CLHP, dans les conditions décrites dans l'essai.

IV.1.2.1.4. Conservation [103] :

Le sumatriptan est conservé à l'abri de la lumière.

Hors de son utilité pour le soulagement de la douleur migraineuse, le sumatriptan présente des propriétés rendant possible de le développer sous forme d'un ODF (faible poids moléculaire), la faible liposolubilité qui interfère l'absorption présente le principal problème rencontré.

IV.1.2.2. Hydroxy propyl méthyl cellulose HPMC :

Le HPMC est un polymère cellulosique non ionique soluble dans l'eau ; dans lequel certains des groupes hydroxyle sont substitués par des groupes méthoxy et hydroxy propyle. Différentes qualités d'HPMC sont disponibles en fonction de leur distribution granulométrique, de leur viscosité, de leur poids moléculaire et de la substitution des groupes méthoxy et hydroxypropyle [106]. Un HPMC de type E 2910 par exemple signifie que sa teneur moyenne en groupes méthoxy est de 29% et sa teneur moyenne en groupes hydroxypropyle est de 10%. Ces types de HPMC comprennent une variété de grades E allant de faible à haute viscosité (E3, E5, E6, E15, E50) [107].

L'hydroxy propyl méthyl cellulose (HPMC ou hypromellose) est un éther de cellulose partiellement *O*-méthylé et *O*-2-hydroxypropylé [108].

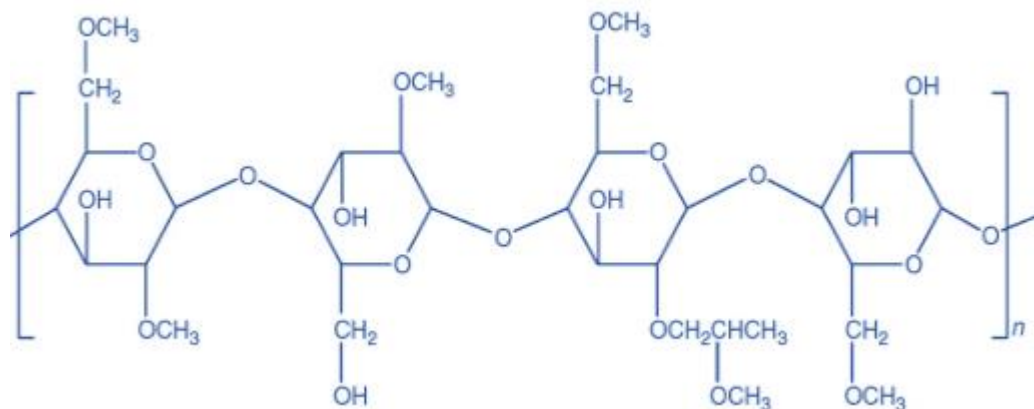


Figure IV.4 : Schéma représente la Structure chimique du HPMC

L'HPMC a été largement utilisé, Il est généralement utilisé dans l'industrie pharmaceutique en tant que matrice d'administration de médicaments dans les films et dans l'industrie alimentaire en tant que filmogène, émulsifiant, stabilisant ou agent épaississant [109]. C'est un polymère non ionique et soluble dans l'eau. Ceci est d'une grande importance en tant que vecteur dans les systèmes de libération de médicaments.

L'HPMC est largement utilisé dans les formes posologiques solides comme liant, agent de pelliculage et matrice à libération contrôlée.

Pour la formulation de films à libération contrôlée, le HPMC fournit des films aqueux solubles, de traitement facile en raison de sa nature non collante, un film transparent, résistant, flexible et résistant à l'abrasion. Cependant, le HPMC de viscosité faible a produit un film avec une résistance à la traction plus faible. Les grades de viscosité plus élevées de HPMC fournissent un film avec une bonne résistance à la traction, mais leurs films ont une mauvaise adhérence à la surface et peuvent facilement se décoller [106].

La taille des particules du HPMC affecte la libération et la dissolution du médicament, une dissolution plus rapide observée avec des tailles de particules HPMC plus élevées en raison de leur

disposition poreuse, a été contrebalancée par des concentrations élevées parce que plus de chaînes de polymère étaient présentes, ne laissant aucun espace pour la pénétration de l'eau [106].

La vitesse de libération du médicament à partir des matrices HPMC était influencée par le rapport médicament / HPMC, la solubilité du médicament, et le degré de viscosité de l'HPMC, le poids moléculaire et la longueur de la chaîne ont un effet significatif sur la viscosité des solutions aqueuses d'HPMC.

Le degré ainsi que le modèle de substitution modifient la libération du polymère en raison des interactions hydrophobes entre le substituant et d'une modification ultérieure de la libération du médicament. Lors d'interaction avec les solutions aqueuses l'HPMC s'hydrate et forme une couche de gel visqueux qui s'épaissit lorsque plus d'eau pénètre.

L'HPMC a été choisi dans ce travail en raison de sa facilité d'utilisation, de sa disponibilité, de sa capacité filmogène élevée, de sa bonne biocompatibilité et de sa biodégradabilité. Le HPMC peut se mélanger avec des polymères hydrosolubles et former ensuite une solution uniforme de viscosité plus élevée, telle que l'alcool polyvinylique.

IV.1.2.3. Poly (alcool vinylique) ou polyvinylalcool PVA:

Le poly (alcool vinylique) (PVA) est un polymère synthétique hydrosoluble produit industriellement par hydrolyse de poly (acétate de vinyle). Un certain nombre de types de PVA sont disponibles, ils peuvent être divisés en deux types : le PVA hydrolysé et le PVA partiellement hydrolysé dépendant sur la quantité de groupes acétate laissés dans le squelette.

Les caractéristiques physiques et les performances de PVA dépendent de la méthode d'obtention du poly (acétate de vinyle), de sa masse molaire et du degré d'hydrolyse. En modifiant la longueur de la chaîne polymère de poly (acétate de vinyle) et le degré d'hydrolyse dans des conditions alcalines ou acides on obtient des produits PVA de différentes masses molaires (20.000-40.000 g.mol⁻¹), de différents degrés de solubilité ainsi qu'une adhésivité et une résistance mécanique variées.

La stabilité chimique du PVA à température ambiante ainsi que ses excellentes propriétés physiques et mécaniques ont conduit à ses applications pratiques. Le PVA a été principalement utilisé dans les produits de fibres et de films. Il a également été utilisé comme revêtement de papier, adhésifs et stabilisant colloïdal. Ces dernières années, beaucoup d'attention s'est concentrée sur les applications biomédicales des hydrogels PVA, y compris les lentilles de contact, les organes artificiels et les systèmes de délivrance de médicaments [110].

Les systèmes de type mélange des hydrogels avec le PVA ont été évalués en ce qui concerne les applications dans le domaine thérapeutique grâce à leurs propriétés non toxiques, non cancérigènes et bioadhésives. Quelques auteurs ont utilisé des plastifiants dans la synthèse des hydrogels basés sur le PVA pour améliorer les propriétés mécaniques comme la résistance à la rupture et à l'allongement [111].

Leurs caractéristiques hydrophile, bio-adhésives, leur élasticité et le fait qu'ils soient biocompatibles en font d'excellents candidats pour le mélange avec d'autres polymères comme l'HPMC. Le mélange d'HPMC avec PVA peut former un système polymère utilisable dans la libération contrôlée de médicament.

IV.1.2.4. Polyéthylène glycol 400 (PEG-400):

Le PEG 400 est une qualité de polyéthylène glycol de faible poids moléculaire. C'est un liquide clair, incolore et visqueux. Le polyéthylène glycol (PEG) est un polymère hydrophile non biodégradable largement utilisé dans les applications biomédicales. Il a une bonne biocompatibilité, est un polymère non immunogène et résiste à l'adsorption des protéines [112].

Il est rapporté que le PEG est soluble dans l'eau, l'éthanol, l'acétonitrile, le benzène et le dichlorométhane, alors qu'il est insoluble dans l'éther diéthylique et l'hexane. Le PEG est disponible dans différentes structures telles que des macromolécules ramifiées, en étoile et en forme de peigne [113].

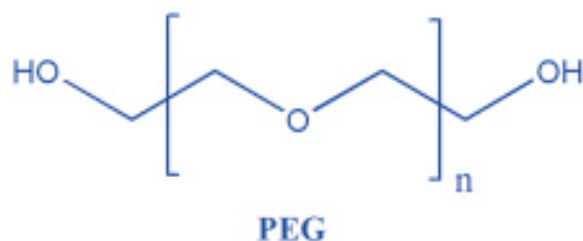


Figure IV.5 : Schéma représente la Structure chimique du PEG

Le PEG est un polymère polyvalent utilisé dans diverses applications, y compris l'industrie pharmaceutique. Le PEG-400 est utilisé dans les systèmes d'administration de médicaments comme plastifiant, il a le rôle d'améliorer la robustesse, la résistance à la déchirure et la flexibilité des films.

IV.1.2.5. Crospovidone

La crospovidone est une PVP (polyvinylpyrrolidone) réticulée synthétique insoluble dans l'eau [106].

Plusieurs qualités de crospovidone sont disponibles, différant par la distribution de la taille des particules (standard, fine, superfine, micronisée), la densité apparente, la capacité d'hydratation et les niveaux de peroxyde.

Chimiquement, la crospovidone est une poudre inerte et insoluble de couleur blanche à jaune clair. Il possède des propriétés hygroscopiques ou attirantes de l'eau avec excellentes caractéristiques de gonflement. C'est cette caractéristique de gonflement qui le rend utile comme désintégrant dans les différentes formes pharmaceutiques [114].

La principale application pharmaceutique de la crospovidone est celle d'un agent désintégrant, bien qu'il puisse également fonctionner comme un liant pour les comprimés [115]. La crospovidone gonfle sans gélifier, propriété qui est avantageuse pour développer des formes à désintégration orale et où la gélification peut retarder le processus de dissolution [106].

La taille des particules de la crospovidone affecte fortement le processus de désintégration, des particules plus grosses permettent une désintégration plus rapide. À mesure que la taille augmente,

la porosité intra-particulaire augmente, conduisant à une plus grande absorption d'eau et une désintégration plus rapide. La crospovidone est utilisée à une concentration de 2% à 5% p / p [115]. Des niveaux de crospovidone supérieurs à 8% du poids du comprimé produisent des comprimés plus friables avec une désintégration plus rapide. Étant de nature non ionique, l'efficacité de désintégration de la crospovidone est indépendante du pH du milieu [106].

IV.1.2.6. Autres constituants

Le mannitol est utilisé comme édulcorant, c'est un polyol (alcool de sucre) naturel ou artificiel. Son pouvoir sucrant est égal à 0,7. Il a également été utilisé comme plastifiant dans des capsules de gélatine molle, en tant que composant des formulations de comprimés à libération prolongée et en tant que diluant dans des formes posologiques orales rapidement dispersantes.

Il est très soluble dans l'eau. Son caractère acide en solution, plus marqué que celui des autres polyols fait qu'on lui adjoint souvent de l'hydrogencarbonate de sodium pour ajuster le pH. On le désigne comme édulcorant par le code E421 [116].

L'acide citrique est utilisé dans la formulation comme stimulant salivaire pour améliorer la vitesse de désintégration du film.

IV.1.3. Etude de la comptabilité Sumatriptan avec les autres excipients par spectrométrie infra-rouge à transformée de fourrier (FT-IR).

La compatibilité du Sumatriptan avec les polymères et autres excipients utilisés dans notre formulation a été étudiée en utilisant la spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (FTIR). Les spectres FTIR ont été enregistrés entre 500 et 4500 cm^{-1} en utilisant un spectrophotomètre Shimadzu FTIR 8900. Les échantillons ont été préparés en utilisant des disques KBr (qualité spectroscopique) au moyen d'une presse à granulés hydraulique à une pression de six tonnes.

IV.1.3.1. Résultats :

Le spectre FTIR du succinate de sumatriptan pur (Figure IV.8) affichent une bande à 2928 cm^{-1} due à l'étirement de la liaison C-H, et à 1710 cm^{-1} celle de l'étirement C = O, à 1649 cm^{-1} relative à l'étirement hétérocyclique C = C. Le spectre a également montré des bandes à 1563 cm^{-1} dues à

la flexion de la liaison C = N, et à 1552 cm^{-1} due à l'étirement N-H, ainsi qu'à 1300 cm^{-1} due à l'étirement de la liaison C-OH.

SHIMADZU

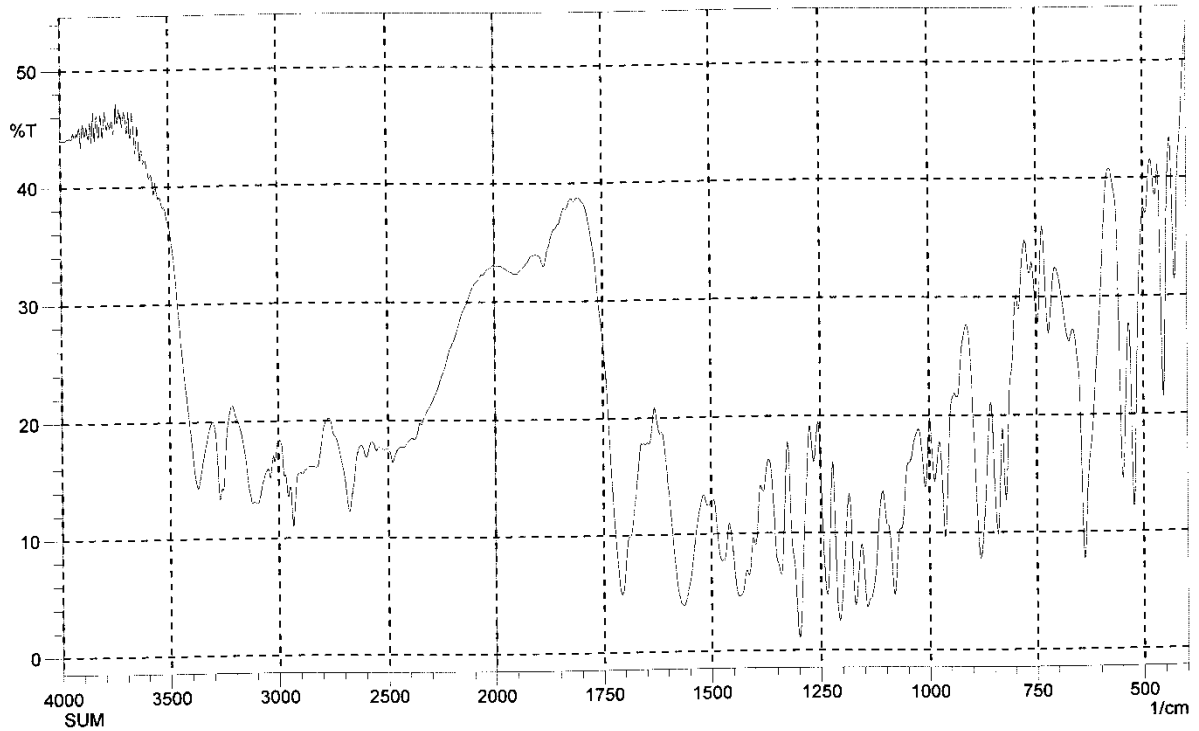


Figure IV.6 : Spectre FTIR du Sumatriptan pur

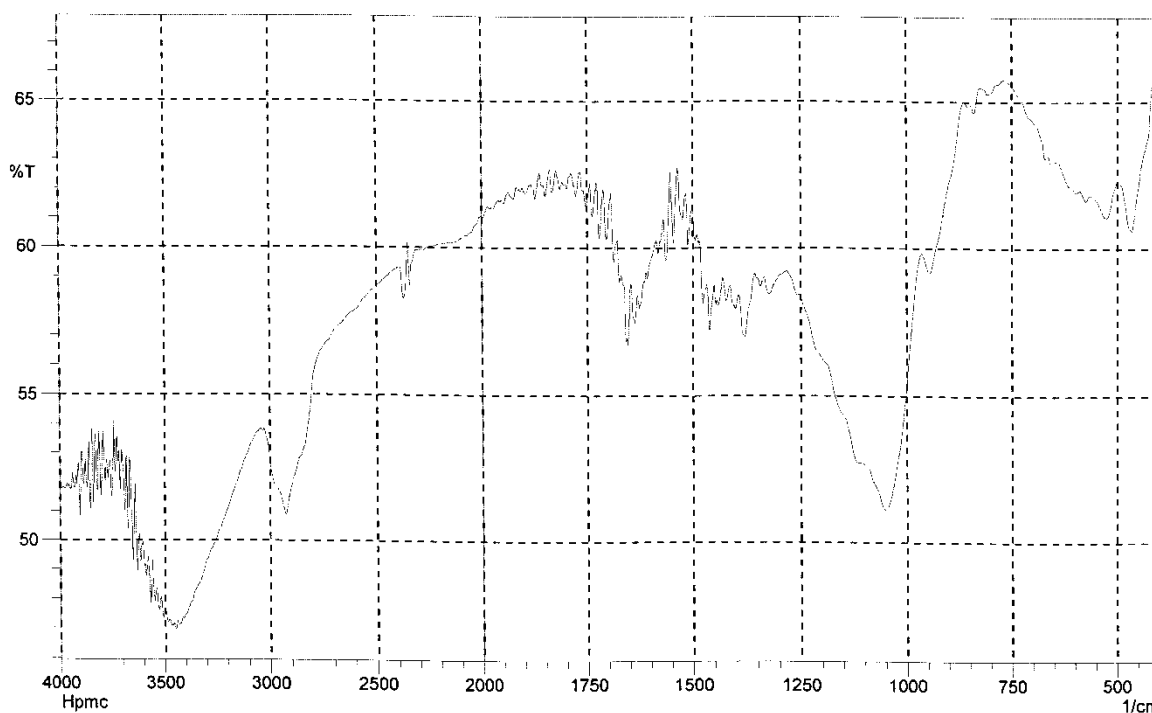


Figure IV.7 : Spectre FTIR du HPMC pur

D'après les travaux de Tayel et al [5], qui ont travaillé sur une matrice similaire, la compatibilité de sumatriptan avec les autres excipients a bien été mise en évidence par la calorimétrie différentielle à balayage DSC.

IV.1.4. Matériels et Méthodes

IV.1.4.1. Matériels :

➤ La verrerie :

- Pipettes graduées de 1ml et 10ml
- Bêchers de 50 ml, 100ml
- Verre de montre
- Tubes à essai
- Fioles jaugées de 50 ml, 100 ml et 250ml.
- Erlenmeyer
- Eprouvette graduée

- Réfrigérant à boules
- Boîte de pétri de 8,8 cm de diamètre
- **Autres :**
- Pissette
- Spatule
- Thermomètre
- Poire à pipeter
- Agitateur magnétique et plaque chauffante (2 MAG/ROBAX)
- Balance électronique (KERN ABS220-4N)
- Etuve
- PH mètre électrique
- Spectrophotomètre UV-visible
- Spectrophotomètre infrarouge FT/IR

IV.1.4.2. Matières :

Le succinate de sumatriptan était un don généreux des laboratoires GROUPE SANTE unité Zeralda. L'hydroxy propyl méthyl cellulose HPMC 2910 E15 a été obtenue auprès de A.T pharma, le mannitol provenait de BIOCHEM Chemopharma, la crospovidone ainsi que l'acide citrique a été approvisionnée par le laboratoire international Sigma-Aldrich.

IV.1.4.3. Mode opératoire :

Des films de 4 cm² ont été préparés en utilisant le succinate de sumatriptan (8 mg de sumatriptan qui correspond à 11.2 mg de succinate de sumatriptan). Pour une boîte de pétri de 8.8 cm de diamètre, la quantité nécessaire de succinate de sumatriptan est 170.19 mg.

- **Méthode 1 : En utilisant HPMC comme polymère :**

Le HPMC de type 2910 a un point de trouble d'environ 65 ° C, ce qui nécessite des températures élevées pour la préparation de sa solution aqueuse. Le HPMC est d'abord hydratée dans la quantité requise d'eau chaude (> 65 ° C) sous forte agitation, suivie par l'addition d'eau froide pour compléter le volume. Des solutions hydroalcooliques, avec un minimum de 10% v/v d'eau, ou des mélanges

d'autres solvants miscibles à l'eau tels que la glycérine peuvent également être utilisés pour solvater l'HPMC [109].

Dans un bécher on introduit 5 ml d'eau, qu'on chauffe à 80°C, ensuite on ajoute le HPMC avec forte agitation. En début, l'HPMC flotte à la surface puis forme progressivement une suspension. Une fois la suspension formée, on arrête le chauffage, on refroidit la suspension puis on ajoute la crospovidone (toujours sous agitation pour le dégazage). Ensuite, on introduit le mélange de PEG-400, mannitol et acide citrique qui ont été dissouts préalablement dans 5 ml d'eau restant toujours sous agitation continue pour homogénéisation. Enfin, on ajoute le sumatriptan qui est un composant très hydrosoluble.



Figure IV.8 : Préparation d'un film à base de HPMC

- **Méthode 2 : En utilisant PVA comme polymère :**

Le PVA est soluble dans l'eau chaude et froide. La solution de PVA a été préparée comme suit : La poudre de PVA est ajoutée lentement à de l'eau froide pour éviter la formation de grumeaux, car elle devient collante et a tendance à former des grumeaux lorsque la température augmente. Une fois la poudre entièrement dispersée, le mélange est chauffé à la température à laquelle le polymère est solubilisé (de 90 à 98°C). Une fois le PVA est complètement solubilisé, on arrête le chauffage, la crospovidone est ajoutée à la solution de polymère qu'on continue d'agiter, et on ajoute aussi le PEG-400, le mannitol et l'acide citrique. Le succinate de sumatriptan est introduit finalement.



Figure IV.9 : Préparation d'un film à base de PVA

La solution obtenue dans chaque formulation a été versée dans une boîte de Pétri en verre et a été laissée sécher dans l'étuve pendant 24h à 40°C. Les quantités utilisées sont regroupées dans le tableau IV.2.

Tableau IV.2 : les différentes quantités utilisées pour les formulations.

	F1	F2	F3
HPMC (mg)	300	200	-
PVA (mg)	-	-	100
PEG400 (mg)	250	250	250
Crospovidone(mg)	5	5	5
Acide citrique (mg)	8	8	8
Mannitol (mg)	20	20	20
Sumatriptan(mg)	170.19	170.19	170.19
Eau (ml)	10	10	10

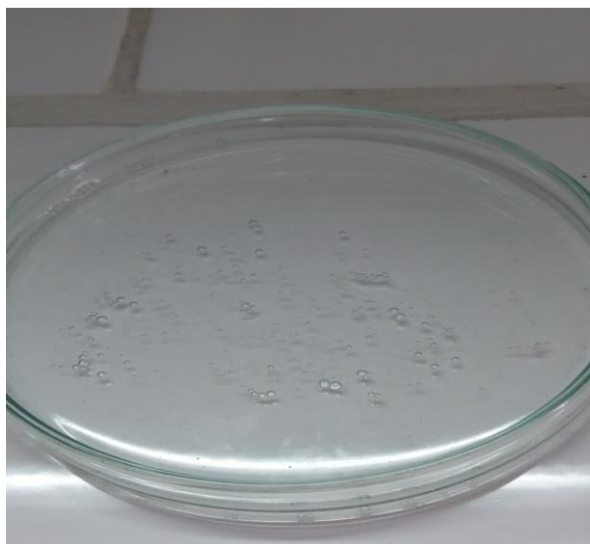


Figure IV.10 : photo de la préparation à base de HPMC avant le séchage

IV.1.5. Caractérisation physique des films obtenus :

La caractérisation physique des ODF peut être effectuée par inspection visuelle des caractéristiques telles que la couleur, épaisseur, fragilité, transparence, douceur de surface, propriété d'adhérence et capacité de formation de film.

Les films préparés devraient être soumis à des paramètres d'évaluation in vitro tels que l'épaisseur du film, la variation de poids, l'endurance au pliage, pH de surface, résistance à la traction, pourcentage d'allongement, temps de désintégration, temps de dissolution et % de teneur en médicament.

- ✓ Le pH de la surface du film est mesuré en plaçant le film sur une boîte de Pétri humidifié avec une petite quantité d'eau distillée en plaçant l'électrode du pH-mètre en contact avec la surface du film.
- ✓ Pour l'évaluation du poids et de l'épaisseur du film, les films sont prélevés et pesés individuellement sur une balance analytique.
- ✓ L'épaisseur du film est mesurée à l'aide d'un micromètre à six endroits différents et la valeur moyenne calculée.
- ✓ L'endurance au pliage du patch est déterminée en pliant à plusieurs reprises une petite bande de film (2 cm X 2 cm) au même endroit jusqu'à ce que le film puisse être plié au même endroit sans se casser qui est enregistré comme la valeur d'endurance de pliage.

- ✓ La résistance à la traction est la contrainte maximale appliquée à un point du film ainsi auquel l'échantillon de bande le pourcentage d'allongement doivent être évalués à l'aide d'un instrument de test universel.
- ✓ La teneur en médicament est estimée en dissolvant une bande d'échantillon de film (2 cm X 2 cm) dans 100 ml de du tampon phosphate pH 6,8 et l'absorbance des solutions est mesurée en utilisant un spectrophotomètre à 283 nm.
- ✓ Le temps de désintégration est le temps où le film se casse ou désintègre. Un film d'une surface de 4 cm² est placé dans un bécher contenant 10 ml de la solution tampon pH 6.8. Ce test est effectué à 37°C. Le temps requis pour que le film se casse est pris comme étant le temps de désintégration *in vitro*. Normalement, le temps de désintégration est en fonction avec la composition du film car il varie avec la formulation, il est généralement de 5 à 30 s [117].

Etant donnée la situation sanitaire pour cause de pandémie du coronavirus, et de ce fait l'impossibilité de faire des expériences au laboratoire, nous avons pris de la littérature des résultats que nous avons optimisés par la méthode des plans d'expérience (plan factoriel).

IV.2. Modélisation par les plans d'expériences :

IV.2.1. Notions générales :

La modélisation par les plans d'expérience est une méthode empirique qui lie des variables ou des facteurs qui ne sont pas forcément de même nature dans une seule équation ou un seul modèle. La forme générale est (exemple d'un modèle à deux facteurs) :

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 + a_{11}x_1^2 + a_{22}x_2^2 + e$$

Un expérimentateur qui lance une étude s'intéresse à une grandeur qu'il mesure à chaque essai. Cette grandeur s'appelle la réponse, c'est la grandeur d'intérêt. La valeur de cette grandeur dépend de plusieurs variables ou facteurs. La réponse dépend donc d'un ou de plusieurs facteurs.

Avec :

y Réponse

x_1, x_2 : Niveaux des deux facteurs compris entre $[-1, +1]$ niveau bas et niveau haut

a_0, a_1, a_2, a_{12} : Les coefficients du modèle mathématique proposé

a_0 : est la valeur de la réponse au centre du domaine d'étude lorsque les niveaux sont nuls.

a_1 : est l'effet (ou effet principal) du facteur 1.

a_2 : est l'effet (ou effet principal) du facteur 2.

a_{12} : est l'interaction entre les deux facteurs 1 et 2.

a_{11} : est l'effet du premier facteur élevé au carré.

a_{22} : est l'effet du deuxième facteur élevé au carré.

e : est l'écart ou l'erreur par rapport aux valeurs expérimentales.

IV.2.1.1. Notion d'espace expérimental :

L'ensemble de toutes les valeurs qui peut prendre un facteur entre le niveau bas et le niveau haut, s'appelle le domaine de variation du facteur ou plus simplement le domaine du facteur. Un domaine expérimentateur peut être représenté pour un plan à deux facteurs par la figure IV.11.

Les niveaux $[-1, +1]$ sont appelés aussi les coordonnées centrées réduites, ils sont donnés par la relation suivante :

$$x_i = \frac{v_i - v_0}{P}$$

Avec :

x_i : est le niveau ou valeur centrée réduite comprise entre $[-1, +1]$

v_i : est la valeur correspondante au niveau x_i

v_0 : est la valeur centrale égale à : $v_0 = \frac{v_1+v_2}{2}$

P le pas, il est égal à : $P = v_2 - v_0 = v_0 - v_1$

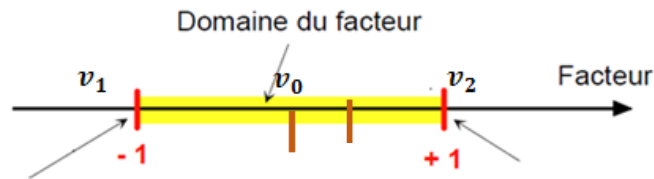


Figure IV.11: Représentation en coordonnées centrées réduites d'une variable [118].

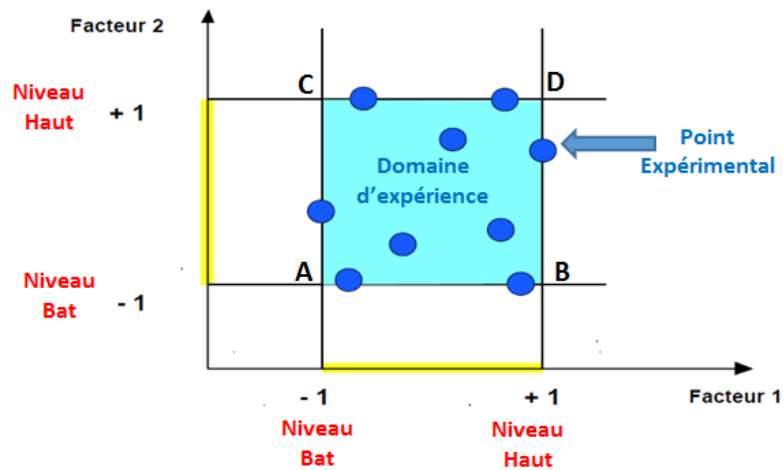


Figure IV.12 : Représentation d'un domaine expérimentateur à 2 facteurs [118].

IV.2.1.2. Surface de réponse

Les niveaux x_1 et x_2 représentent les coordonnées d'un point expérimental et y la valeur de sa réponse en ce point. On définit un axe orthogonal à l'espace expérimental et on l'attribue à la réponse. La représentation géométrique du plan d'expériences et de la réponse nécessite un espace ayant une dimension de plus que l'espace expérimental. Un plan à deux facteurs utilise un espace à trois dimensions pour être représenté ; une dimension pour la réponse et deux dimensions pour les facteurs. A chaque point du domaine d'étude correspond une réponse.

A l'ensemble de tous les points du domaine d'étude correspond un ensemble de réponses qui se localisent sur une surface appelée la surface de réponse (Figure IV.13).

Le nombre et de l'emplacement des points d'expériences est le problème fondamental des plans d'expériences. On cherche à obtenir la meilleure précision possible sur la surface de réponse tout en limitant le nombre d'expériences.

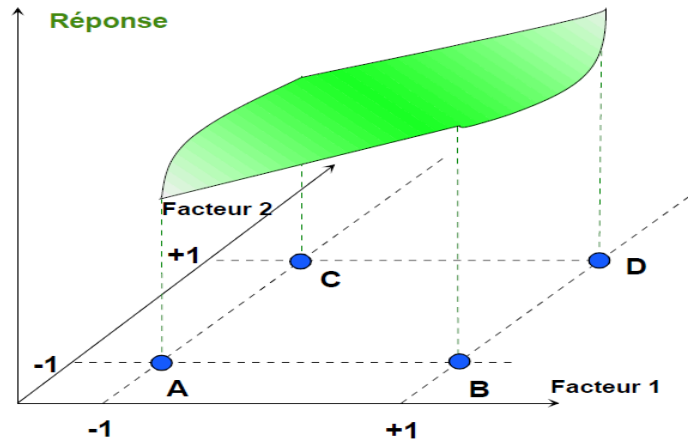


Figure IV.13 : Représentation d'une surface de réponse pour un plan à 2 facteurs [118].

IV.2.1.3. Résolution matricielle d'un plan d'expérience :

Pour déterminer les coefficients d'un modèle choisi, on rassemble les expériences données sur un tableau appelé tableau des résultats expérimentaux. Pour exprimer ce tableau, nous avons choisi un plan d'expérience à deux facteurs qui nécessite quatre expériences au minimum, chaque expérience conduit à une équation mathématique. Le tableau d'expérience est représenté comme suit :

Tableau IV.3 : Tableau des résultats expérimentaux

N° d'expérience	Facteur x_1	Facteur x_2	Réponse
	Niveau	Niveau	y
1	-1	-1	y_1
2	+1	-1	y_2
3	-1	+1	y_3
4	+1	+1	y_4
5	-0,5	-0,5	y_5
6	+0,5	+0,5	y_6
7	-0,5	+0,5	y_7
8	+0,5	-0,5	y_8

Chaque réponse peut s'écrire alors sous une forme matricielle donnée par la formule suivante:

$$Y_i = A_{ij}X_i$$

Cette matrice est résolue en calculant la matrice inverse de X_i par un logiciel (MATLAB, Excel). Ainsi les coefficients A_{ij} du modèle mathématique proposé sont calculés directement.

IV.2.2. Exemples d'optimisation par les plans d'expérience :

L'utilisation des plans d'expérience dans les formulations pharmaceutiques est très utiles pour déterminer les variables les plus importants qui peuvent influencer une réponse c'est-à-dire une caractéristique recherchée. L'utilisation d'un plan factoriel permet de minimiser le nombre d'expériences pour la détermination de l'influence des facteurs étudiés et leurs interactions.

Dans l'étude de Soni et al [102], deux expériences de plan factoriel ont été indépendamment utilisées, un pour le film HPMC E-15 et un autre pour le film de maltodextrine. Dans le film HPMC E-15, l'effet des variables indépendantes, la concentration de HPMC E-15 (X_1), et la concentration de P407 (X_2) sur le temps de désintégration moyen (DT) (Y_1 , variables de réponse) a été étudié.

Un plan factoriel est obtenu lorsqu'au moins un essai pour chaque combinaison de facteur est réalisé. Chaque facteur a été testé à trois niveaux désignés comme -1 , 0 , et $+1$. De même, un plan factoriel à 3^2 a été utilisé dans la formulation d'un film à base de maltodextrine pour déterminer l'effet de deux variables indépendantes, concentration de maltodextrine (X_1) et concentration de P407 (X_2) sur le temps de désintégration du film (DT) (Y_2 , variables de réponse).

Neuf lots ont été préparés selon le plan factoriel 3^2 pour étudier l'effet des deux variables indépendantes (X_1) et (X_2) sur une réponse (Y). Le Tableau IV.4 et Tableau IV.5 résument les neuf essais expérimentaux étudiés, leurs combinaisons de facteurs et la traduction des variables en niveaux ou variables réduites. Les valeurs des facteurs ont été transformées pour permettre un calcul facile des coefficients de l'équation ou du modèle polynomiale proposé. Pour identifier l'effet des variables significatives, le modèle réduit a été généré.

Tableau IV.4. : Optimisation du temps de désintégration pour les films HPMC E 15-P407 par un plan factoriel 3^2 : facteurs, leurs niveaux transformés, valeurs et réponse.

Expérience n°	X ₁	X ₂	HPMC E-15(X ₁) (% m/v)	P407 (X ₂)	Temps de Désintégration (sec)
F1	-1	-1	2	0.5	60
F2	-1	0	2	1	48
F3	-1	1	2	1.5	54
F4	0	-1	4	0.5	46
F5	0	0	4	1	33
F6	0	1	4	1.5	37
F7	1	-1	6	0.5	52
F8	1	0	6	1	36
F9	1	1	6	1.5	40

Tableau IV.5 : Optimisation du temps de désintégration pour les films maltodextrine-P407 par un plan factoriel 3²: facteurs, leurs niveaux transformés, valeurs et réponse.

Expérience n°	X ₁	X ₂	Maltodextrine(X ₁) (% m/v)	P407 (X ₂)	Temps de Désintégration (sec)
MF1	-1	-1	3	0.5	47
MF2	-1	0	3	1	44
MF3	-1	1	3	1.5	42
MF4	0	-1	6	0.5	46
MF5	0	0	6	1	40
MF6	0	1	6	1.5	35
MF7	1	-1	9	0.5	46
MF8	1	0	9	1	39
MF9	1	1	9	1.5	32

Les équations pour les deux réponses ont été calculées en utilisant le polynôme suivant :

$$y = a_0 + a_1x_1 + a_2x_2 + a_{12}x_1x_2 + a_{11}x_1^2 + a_{22}x_2^2 + e$$

La réponse dans l'équation ci-dessus Y est un effet quantitatif des composants de formulation ou des variables indépendantes X1 et X2; ai, aj et aij sont les coefficients des termes Xi.

La résolution du système d'équation a été réalisée à l'aide de Microsoft Excel afin de déduire le facteur ayant un effet significatif sur les propriétés de la formulation.

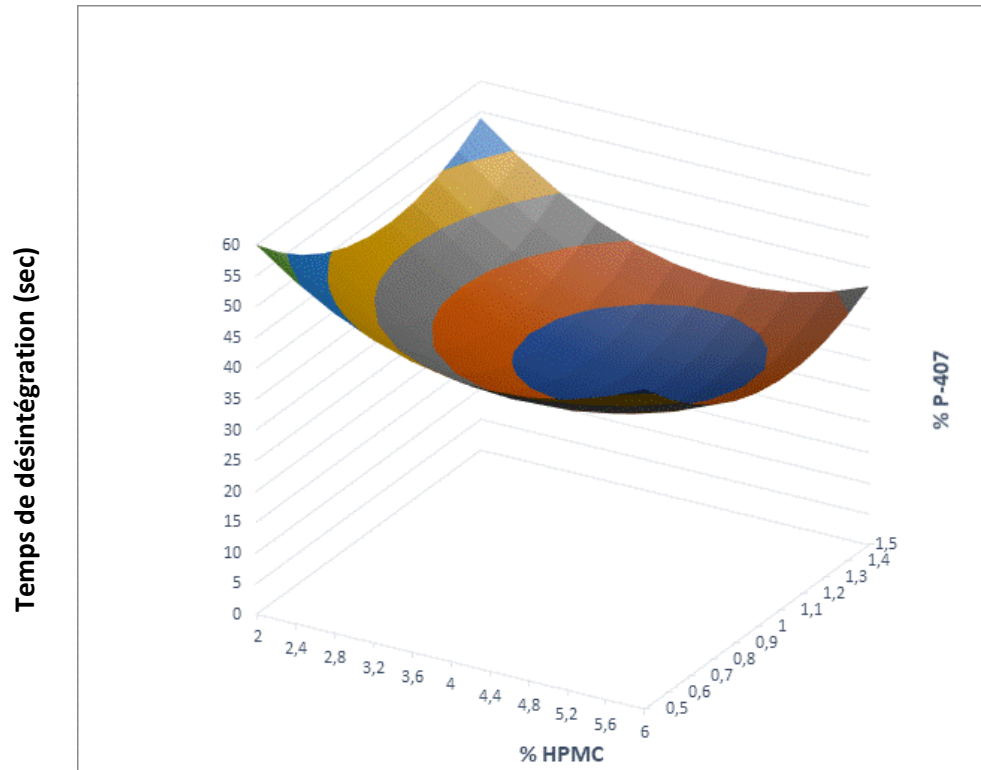
Coefficients	a₀	a₁	a₂	a₁₁	a₂₂	a₁₂
HPMC-P407	33,000	-5,000	-4,000	10,000	9,000	-1,000
Maltodextrine-P407	39,500	-2,500	-5,000	2,000	5,000	-2,500

En considérant les valeurs absolues des paramètres a_1 et a_2 , on peut conclure que dans le cas des films HPMC-P407 l'effet du polymère et du solubilisant sur le temps de désintégration est identique (des paramètres proches), par contre pour les films maltodextrine-P407, l'effet du solubilisant est beaucoup plus important que l'effet du polymère.

Les tracés de contour et les tracés de réponse de surface sont des représentations schématiques des valeurs de la réponse. Ils sont utiles pour expliquer la relation entre les variables indépendantes et dépendantes. La surface de réponse définit une tendance mathématique dans le plan expérimental pour déterminer le niveau optimal des facteurs expérimentaux requis pour une réponse donnée.

Les images visuelles du tracé tridimensionnel de surface de réponse et tracés de contours bidimensionnels pour les films à base de HPMC et maltodextrine sont représentées sur les figures IV.14 et IV.15, respectivement.

A



B

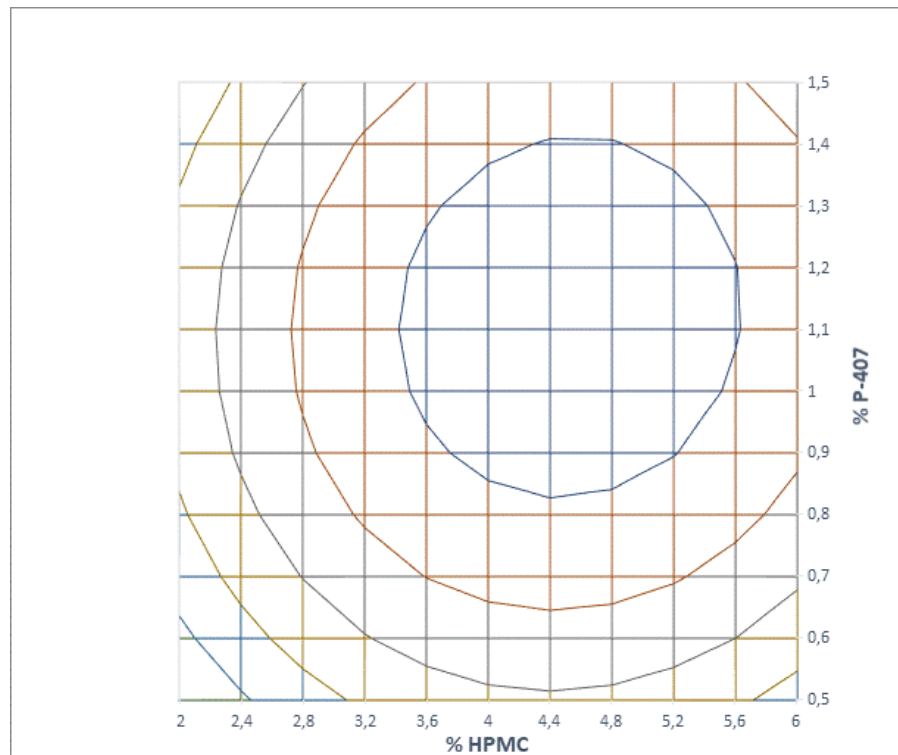


Figure IV.14 : A : Surface de réponse d'un film HPMC E15-P407. B : tracé du contour pour le film HPMC E15-P407

On remarque que le temps de désintégration in vitro de ~ 32 s pourrait être atteint en gardant la plage X_1 de 0,0 à 0,6 (HPMC de 4 à 5% p / v) et maintenir X_2 de 0,0 à 0,6 (P-407 de 1,0 à 1,3% p / v).

En ce qui concerne les films Maltodextrine-P407 la surface de réponse semble être linéaire, ce qui signifie qu'une relation linéaire relie la réponse Y à X_1 et X_2 . Nous avons alors utilisé une autre équation d'ordre 1. La projection de la surface de réponse sur le plan X_1 et X_2 ne permet de localiser la valeur optimale, d'autres expériences sont nécessaires pour localiser la valeur optimale.

Il a été conclu à partir du contour et des courbes de surface de réponse que le temps de dispersion in vitro de 32 s pourrait être obtenu avec une plage X_1 allant de 0,6 (7,5% p / v) à 1,0 (9,0% p / v) et X_2 allant de 0,8 (1,4% p / v) à 1,0 (1,5% p / v). Le temps de dispersion in vitro optimisé pour les deux types de films est ~ 30 s.

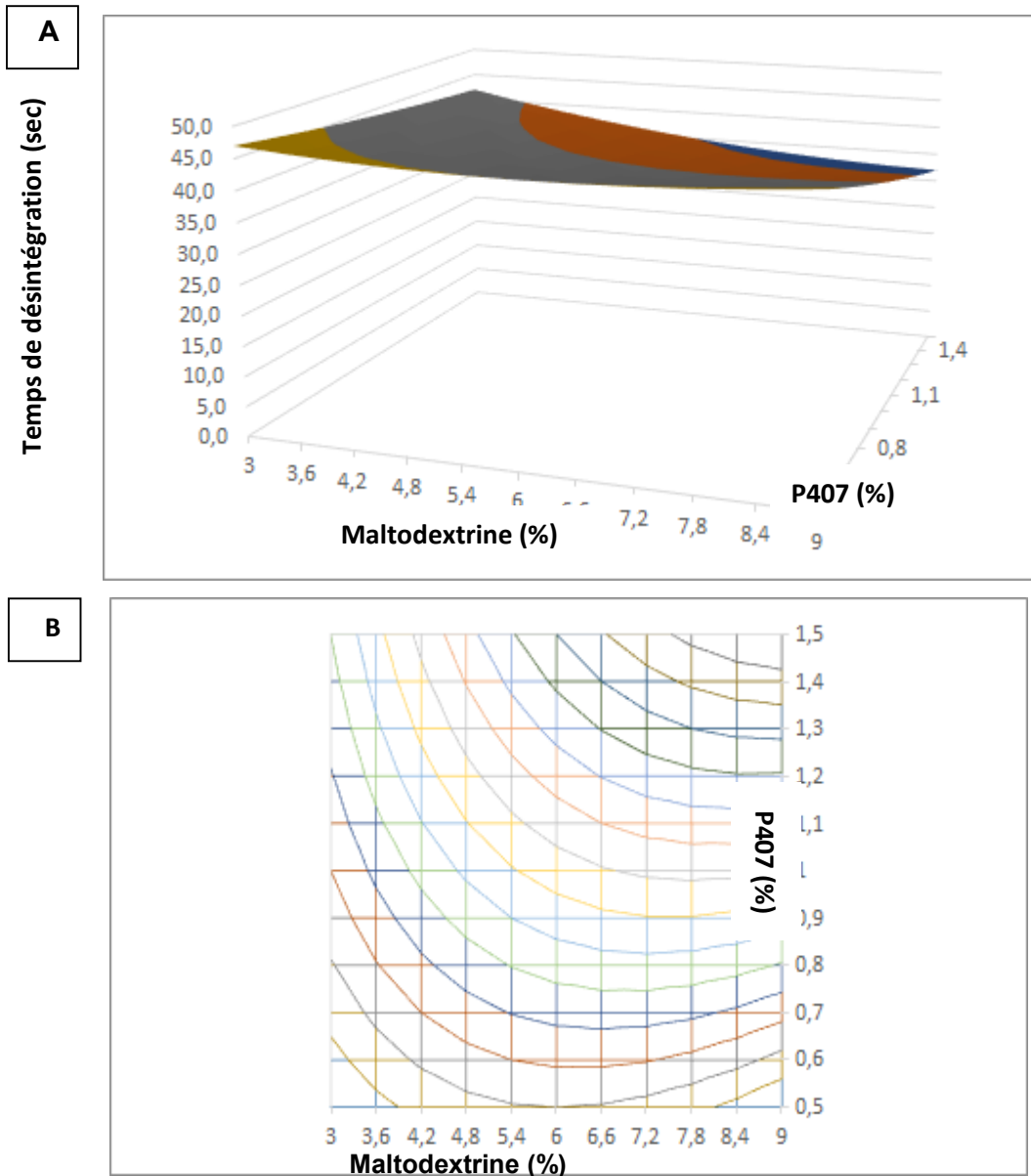


Figure IV.15 : A : Surface de réponse d'un film Maltodextrine-P407. B : tracé du contour pour le film Maltodextrine-P407

L'application de la conception factorielle dans les formulations pharmaceutiques a joué un rôle clé dans la compréhension de la relation entre les variables indépendantes et leurs réponses.

CONCLUSION GENERALE

Conclusion générale

Les formes galéniques disponibles pour le sumatriptan sont associées à plusieurs limites, Aujourd'hui, les films orodispersibles à dissolution rapide sont à la pointe de la technologie dans les systèmes d'administration des médicaments. Plusieurs études sont concentrées sur le développement pharmaceutique de cette forme, y compris l'optimisation de la formulation, la caractérisation, l'évaluation des propriétés mécaniques, le masquage efficace du goût et d'autres paramètres caractéristiques.

Dans ce travail nous avons tenté de préparer une formulation qui répond aux exigences des différentes caractéristiques établies des ODF en utilisant le HPMC et le PVA comme support de notre formulation. Nous avons entrepris de faire quelques pré formulations en faisant varier les quantités de polymères filmogènes et celle du plastifiant qui normalement devait être caractérisés et ensuite optimisées pour déterminer la formulation optimale.

Toutefois la crise sanitaire mondiale par laquelle passe notre pays a entravé l'achèvement de nos travaux, pour pallier à ce problème et enrichir notre mémoire nous avons considéré des travaux de la littérature, qui s'apparente à notre axe de recherche, qu'on a optimisé par les plans d'expériences. Les plans d'expériences consistent à sélectionner et ordonner les essais afin d'identifier, à moindres coûts, les effets des paramètres sur la réponse du produit. Il s'agit de méthodes statistiques faisant appel à des notions mathématiques. L'utilisation des plans d'expérience dans les formulations pharmaceutiques est très utiles pour déterminer les variables les plus importantes qui peuvent influencer une réponse c'est-à-dire une caractéristique recherchée.

BIBLIOGRAPHIE

Bibliographie

- [1] Nair AB, Al-Dhubiab BE, Shah J, et al. Mucoadhesive buccal film of almotriptan improved therapeutic delivery in rabbit model. *Saudi Pharm J.* 2020;28(2):201-209. doi:10.1016/j.jsps.2019.11.022
- [2] Gilhotra RM, Ikram M, Srivastava S, Gilhotra N. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *J Biomed Res.* 2014;28(2):81-97. doi:10.7555/JBR.27.20120136
- [3] Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults - overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(5):CD009108. Published 2014 May 28. doi:10.1002/14651858.CD009108.pub2
- [4] Obaidi M, Offman E, et al. Improved pharmacokinetics of sumatriptan with Breath Powered™ nasal delivery of sumatriptan powder. *The Journal of Head and Face Pain,* 2013;53(8):1323-1333. doi:10.1111/head.12167
- [5] Tayel, Saadya A., et al. "Sumatriptan succinate sublingual fast dissolving thin films: formulation and in vitro/in vivo evaluation." *Pharmaceutical Development and Technology* 21.3 (2016): 328-337.
- [6] J.Mawet. Fiche patient: La migraine. *La Lettre du Neurologue* Vol. XXII - n° 4 (2018)97-98.
- [7] International Headache Society (IHS). International Classification of headache disorders. *Cephalalgia* (2005) ; 25 : 460–5.
- [8] La Société Française d'Etudes des Migraines et Céphalées. *C'est quoi la migraine ?*.Récupéré de : <https://sfemc.fr> (Consulté 10/08/2020)
- [9] Silberstein SD. Migraine (La version professionnelle) Avril 2020.récupéré de : <https://www.msmanuals.com/> (Consulté 09/08/2020)
- [10] Limat S, et al. *Pharmacie clinique et thérapeutique* (5^{ème} édition). Elsevier Masson (2018). ISBN-9782294750779.
- [11] Dousset V, Henry P, Michel P. Epidemiology of headache. *Rev Neurol,* (2000); 156(Supp 4) : 452–9.
- [12] Marcos AD , Daniel AP, et al. *Chronic Migraine in Adolescence* (24/01/2020). Récupéré de : <https://www.intechopen.com.> (consulté 09/08/2020)

- [13] Lanteri-Minet M, Valade D. Migraine and probable migraine –Results of FRAMIG 3, a French Nationwide survey carried out according to the 2004 IHS classification. *Cephalalgia* (2005); 25 : 1146–58.
- [14] Ferrari MD, Klever RR, et al. Migraine pathophysiology : lessons from mouse models and human genetics. *Lancet Neurol* (2015) ; 14(1) : 65–80.
- [15] B Estelle. *Migraine sévère : un lourd impact sur la qualité de vie* (2018). Récupéré de : <https://www.migraine.fr/> (consulté 10/08/2020)
- [16] Bême D, Jesus C. *La migraine: un handicap professionnel, social et familial* (2019). Récupéré de : <https://www.doctissimo.fr> (consulté 11/08/2020)
- [17] Goldberg LD. The cost of migraine and its treatment. *Am J Manag Care* (2005) ; S62–7.
- [18] Olesen J, Gustavsson A, et al. The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* (2012) ; 19 : 155–162.
- [19] *Épidémiologie et profil de la migraine, chez une population consultante, dans le centre de l'Algérie* (Juin 2012). Récupéré de : <http://mediapubsante.com/> (consulté 30/08/2020)
- [20] MAGIS D, Jean S. "Les migraines: des gènes à l'environnement." *Revue Médicale de Liège* 67.5-6 (2012): 349-358.
- [21] Headache classification committee of the international headache society (IHS). The international classification of headache disorders. *Cephalalgia* (2018), Vol. 38(1) 1–211
- [22] Gatt MT, Belin C. Migraines: points de vue d'un neurologue et d'un médecin de la douleur. *Revue française de psychosomatique*, (2), (2008)87-96.
- [23] Lanteri-Minet, et al. "Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la migraine chez l'adulte et chez l'enfant." *J Eur Urgences Réanimation* 25.2 (2013): 92-107.
- [24] *Migraine: Les mécanismes de la crise se dévoilent peu à peu* (2013).Récupéré de : <https://www.inserm.fr/> (consulté 28/08/2020).
- [25] *Céphalées et Migraines* (18/08/2018). Récupéré de : <https://www.lescoursmedecine.com/> (consulté31/08/2020)

- [26] *Migraine, névralgie du trijumeau et algies de la face*. Récupéré de : <https://www.cen-neurologie.fr/>. (Consulté 20/08/2020).
- [27] La migraine sans se prendre la tête !. *Lettre d'information n°92* - Février 2010. Récupéré de : <https://www.saintluc.be/>. (Consulté 30/08/2020)
- [28] Annequin D, Barbara T. "Migraine et céphalées de l'enfant et de l'adolescent." *Archives de pédiatrie* 12.5 (2005): 624-629.
- [29] Ducros A. "Physiopathologie et approche génétique de la migraine." *CNS drugs* 20.1 (2006): 1-11.
- [30] Géraud, G. Physiopathologie de la migraine. *Douleur analg* 23(2010), 126–132.
<https://doi.org/10.1007/s11724-010-0203-y>
- [31] Annequin D, Tourniaire B, Amouroux R. *Migraine, céphalées de l'enfant et de l'adolescent*. Springer Paris(2014). <https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0235-0>.
- [32] Pietrobon D. Migraine: new molecular mechanisms. *The Neuroscientists*. 2005;11(4):373-386.
doi:10.1177/1073858405275554
- [33] Ducros A. "Génétique de la migraine." *Revue Neurologique* 169.5 (2013): 360-371.
- [34] Gasparini CF, Smith RA, Griffiths LR. Genetic and biochemical changes of the serotonergic system in migraine pathobiology. *J Headache Pain* (2017);18(1):20. doi:10.1186/s10194-016-0711-0
- [35] Aggarwal M, Puri V, Puri S. Serotonin and CGRP in migraine. *Ann Neurosci*. 2012;19(2):88-94.
doi:10.5214/ans.0972.7531.12190210
- [36] Elise D. Andreas K. Migraine : des recommandations générales à la prise en charge pratique. *Rev Med Suisse*; volume 12(2016). 1214-1219. Récupéré de: <https://www.revmed.ch/>
- [37] <http://www.vidal.fr> (consulté 20/08/2020)
- [38] ANTIMIGRAINEUX : LES POINTS ESSENTIEL(2017). Récupéré de <https://pharmacomedicale.org/> (consulté 22/08/2020)
- [39] Resplandy F. Les antimigraineux en questions (2014).Récupéré de : <https://www.doctissimo.fr/> (consulté 20/08/2020)

- [40] Massiou H. Traitement de la migraine : présent et avenir. *La Revue de Médecine Interne*, 31(6) 2010, 399–402.
- [41] Lantéri M. Utilisation clinique des triptans dans la prise en charge de la migraine. *CNS Drugs*. 20, 12–23 (2006).
- [42] Moore RA, Derry CJ, Derry S. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5. Art. No.: CD009108.
- [43] Silberstein SD, Marcus DA. Sumatriptan : treatment across the full spectrum of migraine. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(12):1659-1667.
- [44] Subcutaneous Sumatriptan International Study Group*. "Treatment of migraine attacks with sumatriptan." *New England Journal of Medicine* 325.5 (1991): 316-321.
- [45] Dechant, KL, Clissold, SP Sumatriptan. *Drugs* 43, 776–798 (1992).
- [46] Perry CM, Markham A. Sumatriptan. *Drugs* 55, 889–922 (1998).
- [47] Senard JM. Propriétés pharmacocinétiques des agonistes 5HT_{1B/D} utilisés dans le traitement de la crise migraineuse. *La Lettre du Pharmacologue - Volume 13 - n° 9 - 1999.*(230-233)
- [48] Pierce M, Marbury T, et al. Zelrix™: A Novel Transdermal Formulation of Sumatriptan. Headache: *The Journal of Head and Face Pain*, 49(6), (2009). 817–825.
- [49] Omar MM, Eleraky NE, et al. Development and Evaluation of in-situ Nasal Gel Formulations of Nanosized Transferosomal Sumatriptan: Design, Optimization, in vitro and in vivo Evaluation. *Drug Des Devel Ther*. 2019 ;13 :4413-4430.
- [50] Rapoport AM, Freitag F, Pearlman SH. Innovative delivery systems for migraine: the clinical utility of a transdermal patch for the acute treatment of migraine. *CNS Drugs*. 2010;24(11):929-940.
- [51] J.M. Aiache, E. B. (s.d.). *Initiation à la connaissance du médicament* (éd. 5e édition). Elsevier Masson. pages 15-16
- [52] Gilhotra et al. A clinical perspective on mucoadhesive buccal drug delivery systems. *The Journal of Biomedical Research* (2014), 28(2) :81-97

- [53] Debjit Bhowmik et al, "Buccal Drug Delivery System-A Novel Drug Delivery System". *Research J. Science and Tech.* 8(2, 4, 2016)
- [54] Shwetha V et al. Buccal drug delivery- the road less travelled. *Indian Journal of Medical Research and Pharmaceutical Sciences* April 2018 5(4): 48-60
- [55] Kalliopi Dodou. Research and developments in buccal and sublingual drug delivery systems *The Pharmaceutical Journal* April 2012 1, Vol. 288, p446
- [56] Ratha Adhikari et al « Formulation and evaluation of buccal patches for delivery of Atenolol » *American Association Pharmaceutics Sciences PharmSciTech*, Sept 2010 , Vol. II,(3):1038-1048
- [57] Sudhakar Y, Kuotsu K, Bandyopadhyay AK. « Administration de médicaments bioadhésifs buccaux - une option prometteuse pour les médicaments oralement moins efficaces ». *Journal of Controlled Release* 2006 ; 114: 15–40.
- [58] Ni Zeng « Formulation et caractérisation d'une forme buccale mucoadhésive thermo-gélifiante pour administration de sulfate de salbutamol », pharmacologie université Sarbonne Paris, 2015
- [59] NEIL R. et al Non-invasive Systemic Drug Delivery: Developability Considerations for Alternate Routes of Administration. *Journal of Pharmaceutical Sciences* 2010, Vol. 99, 1–20
- [60] Indiran Pather et al Current status and the future of buccal drug delivery systems, *Expert Opin. Drug Deliv.* (2008) 5(5):531-542
- [61] Zhang et al, Oral Mucosal Drug Delivery Clinical Pharmacokinetics and Therapeutic Applications. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41 (9): 661-680
- [62] Susan Hua , advances in Nanoparticulate Drug Delivery Approaches for Sublingual and Buccal Administration. *Frontiers in Pharmacology* 2019. Vol 10, article 1328
- [63] RAJESH MUJORIYA et al A Review on study of Buccal Drug Delivery System. *Innovative Systems Design and Engineering* 2011 Vol 2, No 3
- [64] Med.stanford.edu. Stanford Sleep Surgery: palate surgery d'après le site internet: https://med.stanford.edu/ohns/healthcare/sleepsurgery/treatments/palate_surgery.html
- [65] Virginie DENIS, « Coupe de la muqueuse buccale », *Illustration médicale*, [En ligne], [<http://www.illustration-medicale.fr/biologie.php?action5afficheFolio&id51111&idGal53>]

- [66] Sandra J. Morantesl et al, Composites of Nanoparticles and Hydrogels: A potential Solution to Current Challenges in Buccal Drug Delivery, *Biopolymer-Based Composites* 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-08-101914-6.00005-3>
- [67] Fr.dreamstime.com. Cellule souche hématopoïétique [Internet]. 2017 [visité le 28 Aout 2020]. Available from: <https://fr.dreamstime.com/image-stock-cellule-souchehematopitique-image39448001>
- [68] KUCHARSKI Camille « Apports thérapeutiques des nouvelles formes galéniques des opioïdes dans la prise en charge de la douleur » Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille, 2014 p101-108
- [69] Campisi et al Human buccal as an innovative site of drug delivery. *Current Pharmaceutical Design*, 2010, 16, 641-652
- [70] textfow.mheducation.com visité le 1/09/2020
- [71] <http://www.glandesalivaires.com/> consulté le 28/08/2020
- [72] GJ. Tortora et S.R. Grabowski. - Principes d'anatomie et de physiologie, 2ème éd. 1994, De Boeck p 821
- [73] Senel S, Hincal AA. Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations. *J Control Release* 2001; 72:133- 44.
- [74] Collins LM, Dawes C. The surface area of the adult human mouth and thickness of the salivary film covering the teeth and oral mucosa. *J Dent Res* 1987; 66: 1300-2
- [75] M.R. De Felippis, Overcoming the challenges of noninvasive proteins and peptides delivery, *Am. Pharm. Review*, 6(2003) 21-30.
- [76] E.M. Martí'n del Valle, M.A. Galan, R.G. Carbonell, Drug delivery technologies: The way forward in the new decade, *Ind. Eng. Chem. Res.* 48 (2009) 2475-2486.
- [77] F. Gotch, J. Nadell, I.S. Edelman, Gastrointestinal water and electrolytes. IV. The equilibration of deuterium oxide (D₂O) in gastrointestinal contents and the proportion of total body water(T.B.W) in the gastrointestinal tract, *J. Clin. Invest.* 36 (1957) 289-296.

- [78] J.H. Cummings, J.G. Banwell, I. Segal, N. Coleman, H.N. Englyst, G.T. Macfarlane, The amount and composition of large bowel contents in man, *Gastroenterology*, 98 (1990) A408.
- [79] Enrique Dilone; David Bergstrom; Bernard Cabana; Mercy Nedumpara; Anthony W. Fox; the Sumatriptan Lingual Spray Study Group Rapid Oral Transmucosal Absorption of Sumatriptan, and Pharmacodynamics in Acute Migrainehead_1475 (1445..1453)
- [80] Brandl,et *al* “Oral mucosal drug delivery : trends in in-vitro biophar assessment of new chemical entities and formulations”. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* .2018
- [81] <https://drug-dev.com/buccal-films-better-drug-release-patient-experiences-with-buccal-films/>
- [82] Li C, Wang J, Wang Y, et al. Recent progress in drug delivery. *Acta Pharm Sin B*. 2019;9(6):1145-1162. doi:10.1016/j.apsb.2019.08.003
- [83]Laffleur F, Keckeis V. Advances in drug delivery systems: Work in progress still needed?. *Int J Pharm X*. 2020;2:100050. Published 2020 Jun 12. doi:10.1016/j.ijpx.2020.100050
- [84] Nehal Siddiqui et *al*, « *A Novel Approach in Oral Fast Dissolving Drug Delivery System and Their Patents* », *Advances in Biological Research* **2011**, 5 (6) 291-303
- [85] Zoé Senta-loys « *Films orodispersibles de tétrabénazine pour l’administration pédiatrique* », thèse de doctorat, Université de Lyon, **2016**
- [86]Soltani,ekhamsa « Développement de nouveaux systèmes à base de polymères biodégradables pour la libération prolongée d’antiinflammatoires Cas de l’amidon et de l’acide niflumique », **2011**
- [87]Sandeep Karki a,1 , Hyeongmin Kim a,b,c,1 , Seon-Jeong Na a , Dohyun Shin a,c , Kanghee Jo a,c , Jaehwi Lee a « *Thin films as an emerging platform for drug delivery* » *journal of pharmaceutical sciences* 559–574 , **2016**
- [88] BhupinderBhyan, SaritaJangra, MandeepPreet Singh, « *Orally fast dissolving films; innovations in formulation and technology* », *International Journal of Pharmaceutical sciences and research*, **2011**; 9(2):50-57.
- [89] Eva Maria Hoffmann, Armin Breitenbach «*Advances in orodispersible films for drug delivery* », †Heinrich Heine University, **2011**

- [90] Parul Saini , Anoop Kumar, Pankaj Sharma, Sharad Visht « *Fast Disintegrating Oral Films* », *international journal of drug development and research* 2012, 0975-9344
- [91] Pallavi Patil.1, S. K. Shrivastava « *Fast Dissolving Oral Films* », *International Journal of Science and Research* 412 105, (2012)
- [92] Priyanka,kapilkumar,Deepak teotia« *a comprehensive review on pharmaceutical oral dissolving films*», *journal of drug delivery and therapeutic* 9(5-s):170-174 , 2019
- [93] M. Sri rekha*1, SK. Shaheda Sultana1, K. Mahathi1, P. Parveen1, B. Prathima1, A. Seethadevi1 “*Novel Oral Drug Delivery System : Fast Dissolving Buccal Films*” *American journal of pharmacy and health research* 2014
- [94] J. Carolina Visser, Herman J. Woerdenbag, Lidwien M. Hanff, and Henderik W. Frijlink « *Personalized Medicine in Pediatrics* », February 2017
- [95] Apoorva Mahajan, Neha Chhabra, Geeta Aggarwal « *Formulation and Characterization of Fast Dissolving Buccal Films* », *Scholars Research Library* 3(1): 152-165, 2011
- [96] Arun Arya*1, Amrish Chandra1, Vijay Sharma 2 and Kamla Pathak « *Fast Dissolving Oral Films*», *International Journal of ChemTech Research* 576-583, Jan-Mar 2010
- [97] N. Prudvi Kanth*, G. Prasad and B. Vijay Kumar « *ORAL DISSOLVING FILMS OF CHLORPHENIRAMINE MALEATE* », *international journal of pharmaceutical Sciences and research* 5(5): 1859-1873.2014
- [98] Kaur Mandeep*, A.C. Rana, Seth Nimrata « *Fast Dissolving Films* », *International Journal of Pharmaceutical Research* 14-24 2013
- [99] R.P. Dixit, S.P. Puthli « *Oral strip technology: Overview and future potential*» *Journal of Controlled Release* 94–107 , 2009
- [100] «*Formulation and evaluation of fast dissolving films of isosorbide mononitrate* » *master of pharmacy* 2013
- [101]M. Irfan, S. Rabel, Q. Bukhtar « *Films à désintégration orale* » : Une expansion moderne du système d'administration de médicaments *Arabie Pharm. J*, 2 015 (2015)

- [102] Soni G. Yadav KS. Fast-Dissolving Films of Sumatriptan Succinate: Factorial Design to Optimize In Vitro Dispersion Time. *J Pharm Innov* **10**, 166–174 (2015). <https://doi.org/10.1007/s12247-015-9217-6>
- [103] Berque-Bestel et S.Ongeri. Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central. *Lavoisier* 2011. P 104-110.
- [104] Groupe de sociétés GSK. Monographie de produit IMETREX DF, IMITREX (révision2018). Numéro de contrôle : 212914
- [105] Centre national d'information sur la biotechnologie. Résumé des composés PubChem pour CID 5358,sumatriptan. Récupéré de : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sumatriptan> . Consulté le 8 septembre 2020.
- [106] Hiremath, P., Nuguru, K., & Agrahari, V. (2019). Material Attributes and Their Impact on Wet Granulation Process Performance. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation*, 263–315. doi:10.1016/b978-0-12-810460-6.00012-9
- [107] <https://www.jrspharma.com/> (consulté 07/09/2020)
- [108] Dürig T, Karan K. Binders in Wet Granulation. *Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation (2019)*, 317–349. doi:10.1016/b978-0-12-810460-6.00010-5
- [109] da Silva Júnior, Walter F, et al. Technologies alternatives pour améliorer la solubilité et la stabilité des médicaments peu solubles dans l'eau. In *Multifunctional Systems for Combined Delivery, Biosensing and Diagnostics 2017*(pp. 281-305). Elsevier.
- [110] Zhang, C., Yuan, X., Wu, L., Han, Y., & Sheng, J. (2005). Study on morphology of electrospun poly(vinyl alcohol) mats. *European Polymer Journal*, 41(3), 423–432.
- [111] Bogdan CC. « *De nouveaux biomatériaux polymères complexes pour la modélisation de la cinétique de libération de médicaments* » Soutenue le 25 Septembre 2013
- [112] Nupur K, Vaibhav S, Stuart J.Brown, ElenaGarcía-Gareta « Biomaterials for Skin Repair and Regeneration »2019, Pages 125-14945
- [113] Payam Zarrintaj et al « Compatibilization of Polymer Blends » Morphologies de phase micro et nanométriques, caractérisation et propriétés d'interphase 2020, pages 511 à 537

[114] Dave RH. Vue d'ensemble des excipients pharmaceutiques utilisés dans les comprimés et les gélules. Drug Topics (en ligne). *Advanstar*. 10/24/2008

[115] Brady J, Dürig T. et al. *Polymer Properties and Characterization. Developing Solid Oral Dosage Forms (2017)*, 181–223. doi:10.1016/b978-

[116] analyse toxicologique de mannitol et l'acide citrique (2017). Récupéré de www.ansm.sante.fr (consulté 07/09/2020)

[117] Gowri R, Narayanan N, et al. « Melt in mouth films – an effective alternative drug delivery system », 2014; pp:2666-2680.

[118] Jacques GOUPY ; Revue MODULAD, 2006 N 34 75-116

RESUME :

Le sumatriptan est un agoniste sélectif et spécifique des récepteurs de la sérotonine (5-HT_{1B} / 1D), utilisé pour traiter les crises de migraine aiguës. Il a une absorption irrégulière par le tractus gastro-intestinal après administration orale et subit un métabolisme de premier passage, ce qui explique sa faible biodisponibilité, les autres voies d'administrations possibles tels que la voie sous cutané et l'intra-nasale ont leurs propres limites.

Au cours des dernières décennies, le développement des formes pharmaceutiques innovantes permettant d'améliorer l'efficacité, la sécurité et l'acceptabilité des médicaments ont été étudiées. Les films orodispersibles (ODF) appartiennent à ces nouvelles formes galéniques améliorant la compliance des patients. Ils sont constitués d'une matrice de polymère hydrophile dans laquelle un ou des principe(s) actif(s) (PA) sont dissous ou dispersés. Après dépôt de film au niveau buccal, la matrice se désintègre en libérant le PA pour une action locale ou systémique.

Dans cette étude, la formulation d'ODF, par la méthode de coulée au solvant a été explorée afin d'administrer le sumatriptan en utilisant l'HPMC et le PVA comme polymères, le PEG400 comme plastifiant et la crospovidone comme agent désintégrant.

Mots clés : Migraine, sumatriptan, voie d'administration, métabolisme de premier passage, biodisponibilité, muqueuse buccale, films orodispersibles, polymères hydrophiles, HPMC, PVA, crospovidone.

ABSTRACT:

Sumatriptan is a specific, selective serotonin (5-HT_{1B} / 1D) receptor agonist used to treat acute migraine attacks. It has irregular absorption from the gastrointestinal tract after oral administration and undergoes first-pass metabolism, which explains its low bioavailability. Other possible routes of administration such as the subcutaneous and intra-nasal route have their own limits.

During the last decades, various strategies to develop innovating oral dosage forms were investigated in order to improve treatment efficiency, safety and acceptability. Among these new delivery systems, orally disintegrated films (ODF) present a great potential to enhance patient compliance. In ODF, drug is dissolved or dispersed in a hydrophilic film-forming polymer. Once the ODF is in the mouth, polymeric matrix disintegrates releasing the drug for local or systemic action.

In this study, the formulation of ODF, by the solvent casting method was explored to deliver sumatriptan using HPMC and PVA as polymers, PEG 400 as plasticizer and crospovidone as disintegrating agent.

Key words: Migraine, sumatriptan, administration route, first pass metabolism, bioavailability buccal mucosa, oral dissolving films, hydrophilic polymers, HPMC, PVA, PEG400, crospovidone.