

Apport de la pharmacie galénique à l'amélioration de l'activité des médicaments du cancer



Mounira AMER YAHIA
Pr Rachid DENINE

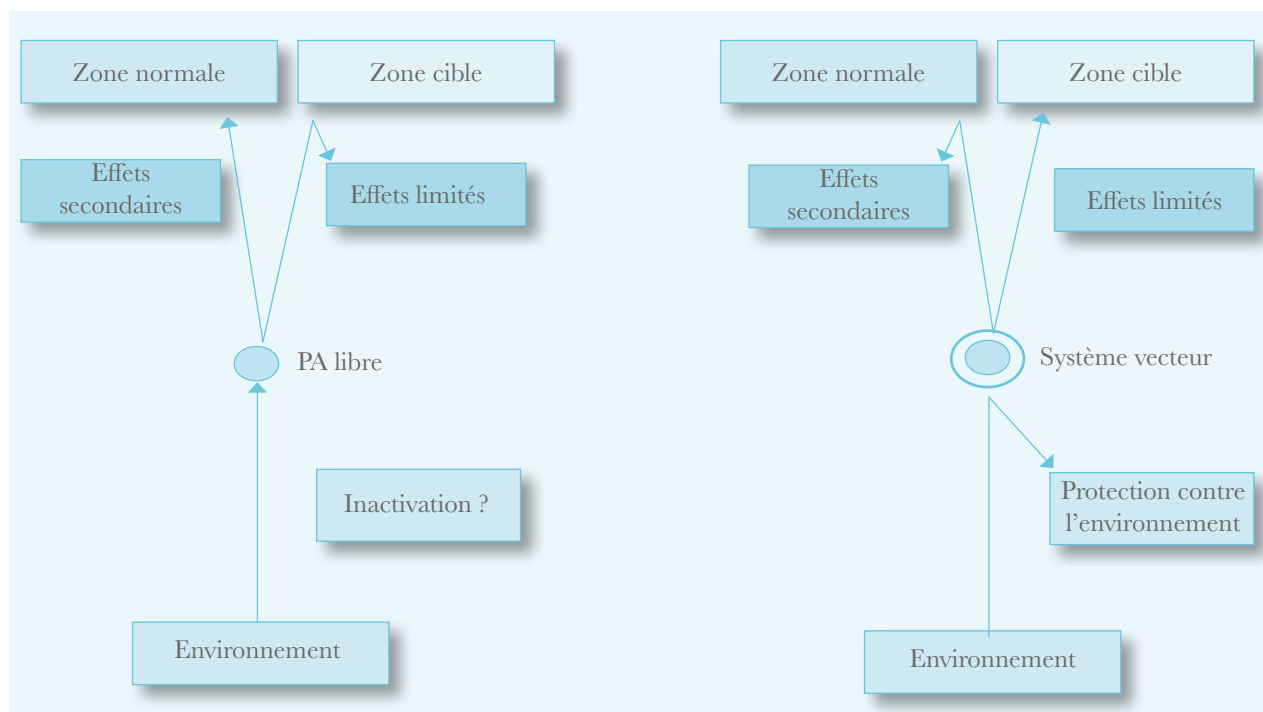
CHU Beni Messous,
Faculté de Pharmacie d'Alger

Lorsqu'une molécule médicamenteuse contenue dans une forme pharmaceutique dite conventionnelle est administrée dans l'organisme, sa diffusion atteint aussi bien la cible pharmacologique que l'ensemble des territoires anatomiques.

Cette déperdition d'une fraction souvent importante de la dose vers des tissus étrangers à l'effet recherché oblige à augmenter cette dernière avec le risque d'entraîner des effets secondaires surtout lorsqu'il s'agit de médicaments à marge thérapeutique étroite.

Pour obtenir une modification du processus pathologique au niveau de la cible sans avoir à administrer des doses très supérieures aux quantités nécessaires et suffisantes de principe actif, des moyens ont été étudiés parmi lesquels l'association des molécules médicamenteuses à une structure inerte appelée vecteur.

Cette association permettra de majorer les concentrations en principe actif au niveau de la cible pharmacologique ou de les minorer dans les territoires sensibles aux effets toxiques.



Vectorisation ou libération d'un principe actif à un site spécifique

Principe de la vectorisation

Le devenir in vivo d'un principe actif administré sous forme libre dépend de sa structure moléculaire qui détermine ses propriétés physicochimiques.

Les formes pharmaceutiques classiques ne permettent de moduler que l'intensité et/ou la vitesse d'entrée d'un principe actif dans la circulation sanguine (absorption). A partir du moment où ce principe actif atteint la circulation générale, ces formes n'ont plus aucune influence sur les étapes ultérieures du devenir in vivo c'est-à-dire sur la distribution extravasculaire et l'élimination.

L'intérêt majeur des vecteurs est de pouvoir influencer l'étape de distribution de la molécule qui devient dépendante des propriétés physicochimiques du vecteur.

Le couple principe actif - vecteur n'a en principe pas d'activité et la liaison doit résister aux divers milieux

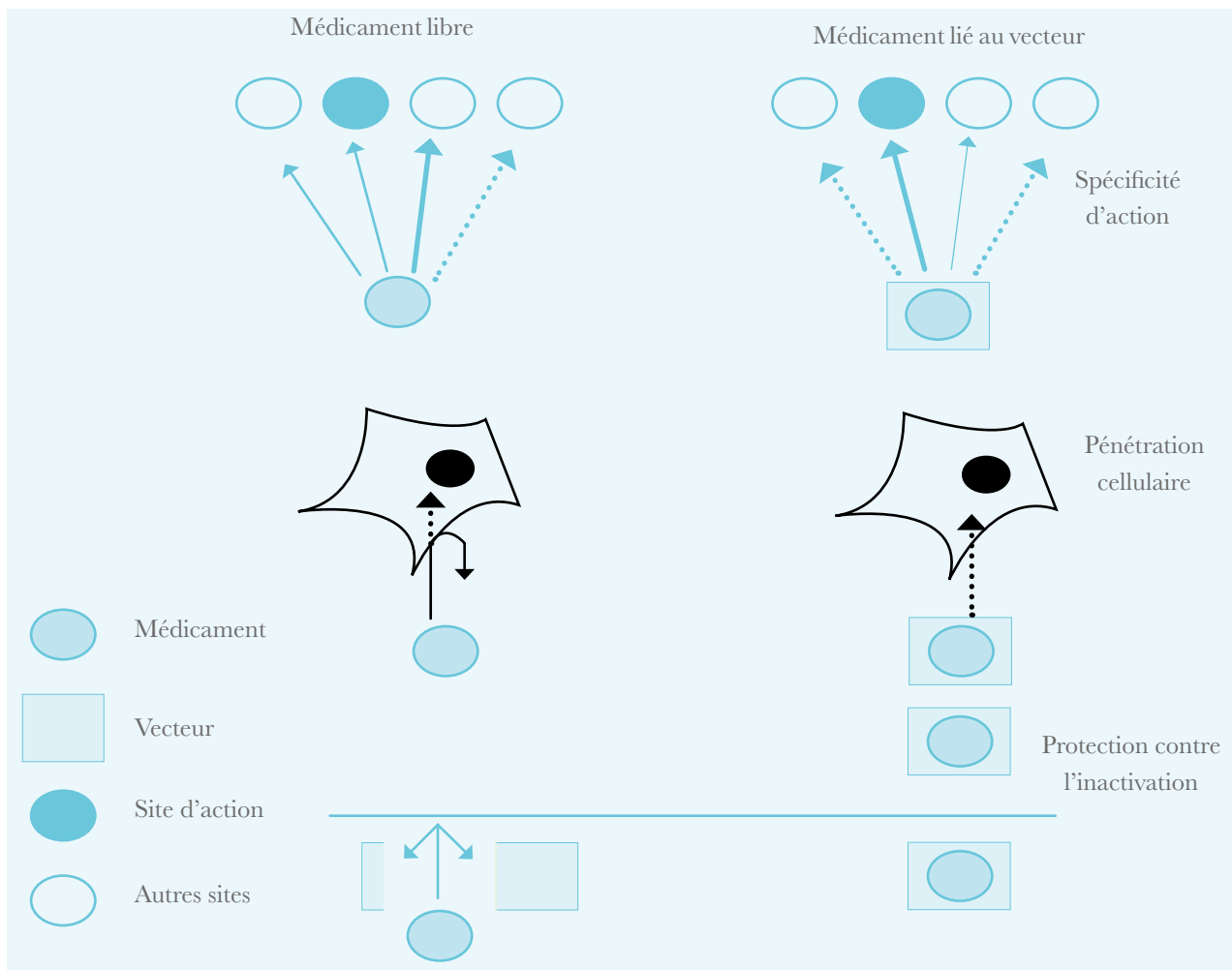
biologiques rencontrés entre le site d'administration et le site d'action. Cependant, le principe actif ne peut exercer son effet que sous forme libre, capable de se fixer à un récepteur biologique et doit donc pouvoir se dissocier du vecteur lorsque la cible est atteinte.

A partir du moment où le principe actif est libéré par le vecteur, son devenir in vivo redevient celui imposé par ses propres caractéristiques physicochimiques.

Rôle de la vectorisation

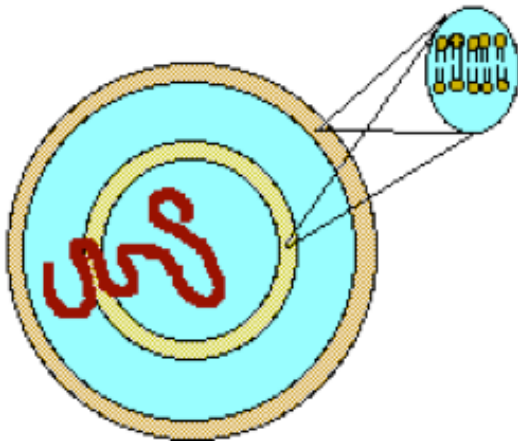
Les vecteurs médicamenteux sont conçus pour tenter d'optimiser les performances thérapeutiques de médicaments déjà connus. Ces formulations qui sont des structures inertes de type particulaire, vésiculaire ou macromoléculaire permettent d'envisager plusieurs avantages :

- Une meilleure spécificité d'action ;
- Une pénétration cellulaire accrue ;
- Une protection, éventuelle, contre une inactivation prématurée de la molécule active.



Avantages de l'association de médicaments à des vecteurs

D'une manière générale, les vecteurs de médicaments doivent être sélectionnés en fonction de leur aptitude à établir un lien suffisamment stable avec le médicament. Cette liaison doit toutefois être réversible au niveau du site d'action afin de libérer le médicament dans les meilleures conditions d'efficacité thérapeutique. L'objectif est une libération du principe actif le plus



Avantages : ils assurent :

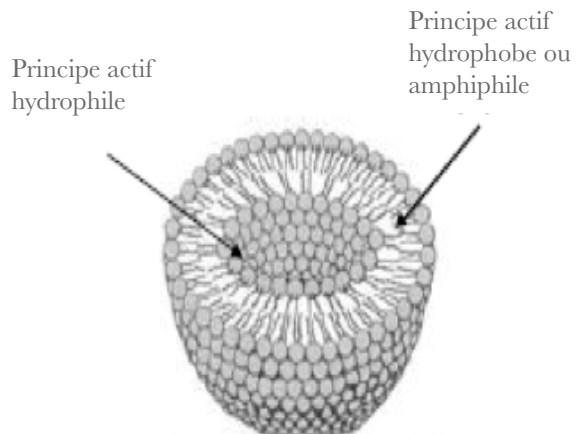
- Une meilleure pénétration cellulaire ;
 - Une diminution de la toxicité ;
 - Une activation des propriétés tumoricides des macrophages.
- Les premiers liposomes ont encapsulé de l'Amphotéricine B. Ils ont obtenu leur AMM en 1998 (Ambisome®, Nextar). La toxicité rénale de l'Amphotéricine B libre a été considérablement diminuée par l'encapsulation. Des liposomes de Doxorubicine (Myocet®, Elan Corp) ont obtenu leur AMM en 2000. La cardiomyotoxicité

près de la cible visée, la reconnaissance spécifique de cette cible, une rémanence plus prolongée de ces vecteurs dans la circulation sanguine.

Actuellement, les vecteurs les plus étudiés sont les systèmes colloïdaux (liposomes, nanoparticules).

Les liposomes

Ce sont de petites vésicules de tailles variables (20 à 1000 nm), lipidiques, à peu près sphériques, constitués de plusieurs bicouches concentriques de phospholipides alternant avec des compartiments aqueux.

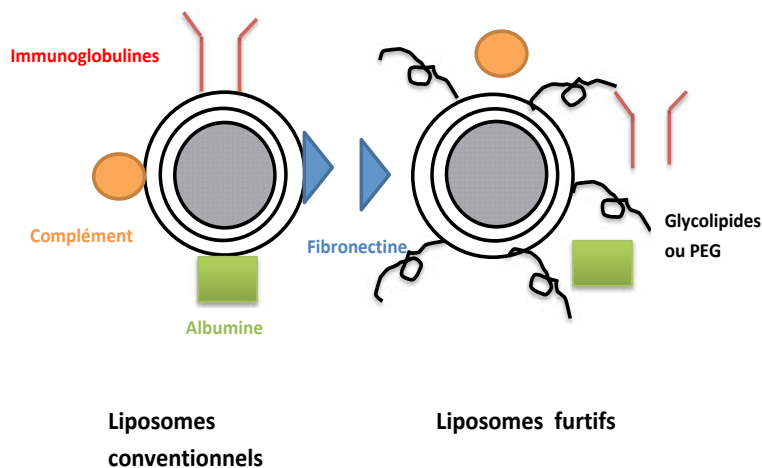


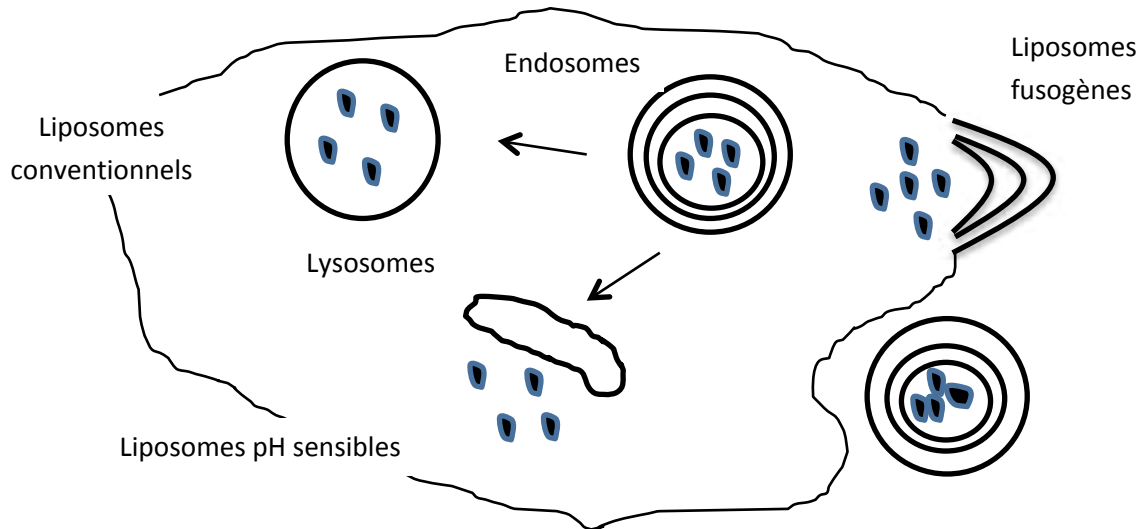
a été considérablement diminuée aussi par l'encapsulation et la pharmacocinétique améliorée :

- Cmax : 15,1 µg/mL au lieu de 0,07 µg/mL
- T1/2 : 27 h au lieu de 1,9h

Au cours de ces dernières années, des recherches ont été effectuées pour accroître le potentiel des liposomes :

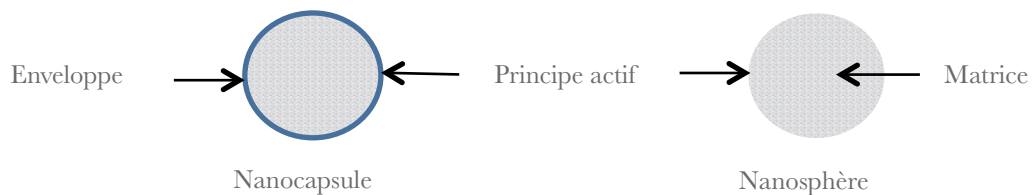
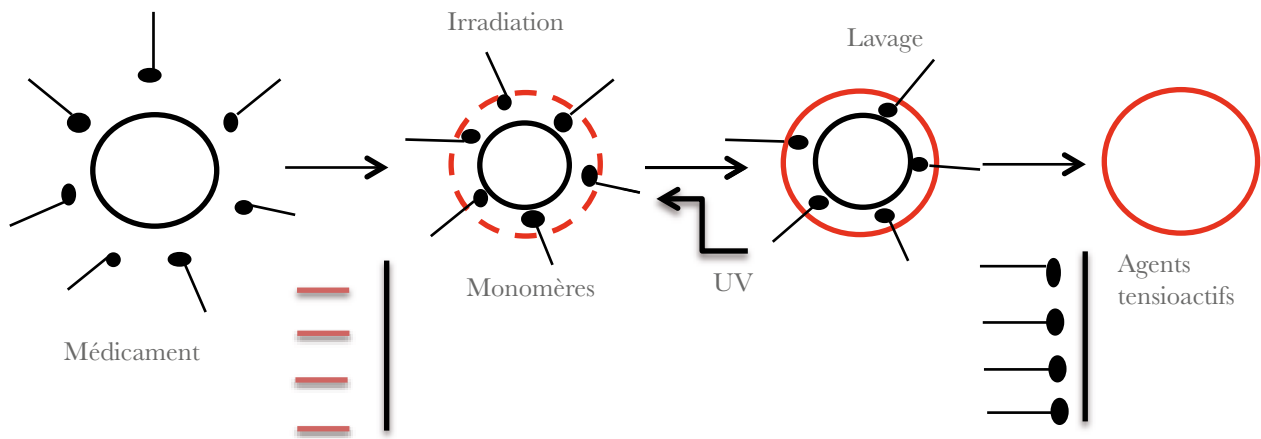
- Conception de liposomes plus difficilement opsonisés par les protéines plasmatiques donc moins vite reconnus et moins rapidement captés par le SPM (système phagocytaire mononucléé) : il s'agit des liposomes dits « furtifs ».





Les nanoparticules et les nanocapsules

Phase lipidique



Les nanoparticules présentent l'avantage d'être plus stables que les liposomes.

Les polymères utilisés doivent être biodégradables pour être utilisés par voie injectable :

- Polyalkylcyanoacrylates
- Polycaprolactone
- Polymères naturels (ex : albumine)

Avantages en oncologie :

- Elles permettent de cibler les organes du SRE
- Elles permettent d'éviter certains autres organes
- Les alkylcyanoacrylates permettent de diminuer les résistances tumorales
- Elles augmentent nettement la stabilité des principes actifs
- Il existe également des nanoparticules pegylées.

Exemple :

Endorem® (suspension de nanoparticules d'oxyde de fer superparamagnétique) utilisée en perfusion intraveineuse lente pour la détection des lésions tumorales du foie en imagerie par résonance magnétique.

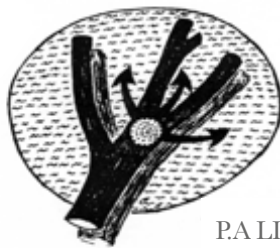
Cas particulier de la chemoembolisation

L'embolisation est une méthode thérapeutique qui a pour but d'oblitérer par voie endovasculaire les vaisseaux alimentant un territoire pathologique donné. Elle s'adresse d'une manière générale à plusieurs types d'affection (hémorragies, malformations vasculaires, tumeurs).

La chemoembolisation n'a qu'un seul champ d'action : la thérapeutique antimittotique en oncologie : les chemoemboloboles (microcapsules, microsphères, nanocapsules, nanosphères) sont des agents occlusifs porteurs d'un principe actif antimittotique.

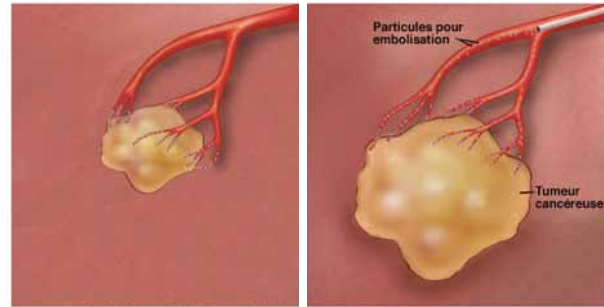


EMBOLISATION



CHIMIOEMBOLISATION

P.A LIBERE



Chimioembolisation

Embolisation

Avantages attribués à la méthode :

- Présence d'une concentration efficace en principe actif pendant un temps plus long au niveau du tissu cible. L'ischémie temporaire de la tumeur, consécutive à l'occlusion du vaisseau nourricier provoque une augmentation du temps de contact de l'agent chimiothérapeutique avec les cellules tumorales.
- Diminution des effets secondaires liée à la localisation de l'agent actif au sein de la tumeur.
- Réduction de la quantité totale de principe actif à administrer et diminution du nombre d'administration.
- Potentialisation de l'activité antitumorale par l'effet mécanique d'oblitération qui entraîne une hypoxie donc une souffrance du tissu embolisé.

La combinaison de la chimiothérapie intraartérielle et de l'embolisation conduit à un arrêt de la croissance de la tumeur voire sa régression ou même sa disparition complète. Exemple de préparation utilisée pour la chemoembolisation :

Lipiodol® (Lipiodol131) : traitement des hépatocarcinomes avec thrombose de la veine porte.

Conclusion

Les médicaments vectorisés ont permis, sans aucun doute, d'améliorer l'activité de molécules connues et anciennes tout en diminuant fortement leurs effets secondaires.

La découverte de nouveaux polymères vont permettre à ces médicaments vectorisés d'offrir de meilleurs avantages notamment en oncologie.

Bibliographie :

- 1 - DEVISSAGUET J.P., COUVREUR P., PUISIEUX F. Colloïdes et vectorisation des médicaments, les systèmes moléculaires organisés en images de la recherche CNRS n° 2 Mars 1994, 217-220.
- 2 - FATTAL E., PUISIEUX F. Applications des liposomes en thérapeutique. Semaine des hôpitaux Paris 1995 ; 71 : n° 21- 22, 648 - 661.
- 3 - COUVREUR P., FATTAL E., ANDREMONT A. Liposomes and nanoparticles in the treatment of infectious diseases. Potential applications and clinical experience. Pharm. Res. 1991 ; 8 : 1079 - 1086.
- 4 - ADLER MOORE J.P., PROFITT T. Development characterisation, efficacy and mode of action of ambisome, a unilamellar liposomal formulation of amphotericin B. J. Liposome Res 1993 ; 3 : 429 - 450.
- 5 - PUISIEUX F., COUVREUR P., DEVISSAGUET J.P. Les nouvelles formes galéniques des médicaments, La science au présent, Encyclopedia universalis, 421 - 423 (1993).

LA RÉÉDUCATION MOTRICE APRÈS UN AVC

La rééducation de la fonction motrice requiert précocité, intensité et continuité.

PRÉCOCITÉ :

- Débuter la rééducation motrice dès que possible en mixant les différentes approches.
 - Stimuler les fonctions sensibles (touchez, température, positionnement articulaire par exemple) chez le patient ne présentant pas d'activité motrice (à la phase aiguë de l'AVC).
 - Débuter la rééducation fonctionnelle de la marche (entre barres parallèles et en contexte naturel, apprentissage avec les cannes, etc.).
- A poursuivre tout au long de l'évolution de l'AVC pour améliorer l'indépendance dans les déplacements.

INTENSITÉ :

- Améliorer la force musculaire (la tonification musculaire ne renforce pas la spasticité).
- Prévoir que le temps consacré aux exercices soit corrélé avec les performances de la marche (plusieurs séances par semaine sont plus bénéfiques qu'une seule).

CONTINUITÉ :

- La rééducation manuelle individuelle (en face à face) est recommandée à tous les stades de la prise en charge.
- L'éducation thérapeutique du patient et de son entourage est à encourager dès le début de la rééducation afin d'optimiser et de pérenniser les résultats. Elle permet d'acquérir des compétences de prévention et de rééducation motrice.
- A chaque transfert, changement d'unité de prise en charge du patient, ou lors de retour au domicile, les objectifs poursuivis, les résultats des diverses évaluations et actions réalisées, les éventuels problèmes rencontrés, sont transmis aux professionnels qui poursuivront la rééducation.



ON DISTINGUE GÉNÉRALEMENT TROIS PHASES D'ÉVOLUTION POST-AVC :

- La phase aiguë : avant le 14^e jour ;
- La phase subaiguë : entre le 14^e et 6 mois ;
- La phase chronique : après 6 mois.

DÉCÈS PAR MALADIES DE L'APPAREIL CIRCULATOIRE

75.484

Décès survenus dans les structures hospitalières

29,4%

21,4%

15,5%

13,6%

06,4%



Maladies Cérébro-vasculaires
 Maladies Hypertensives
 Cardiopathies Ischrémiques
 Cardiopathies Sans Autre Information
 Insuffisance Cardiaque

16.195

Décès dus aux maladies de l'appareil circulatoire



AVC sans autre information

13%

AVC ischrémique

9%

AVC hémorragique

5,4%

• HTA : **18%** des maladies de l'appareil circulatoire

• IDM : **11,6%** des maladies de l'appareil circulatoire