

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

Soutenue publiquement le 1^{er} Février 2012

Par Mr Julien Quiévreux

**Libération colique des médicaments
dans les maladies inflammatoires
chroniques de l'intestin**

Membres du jury :

Président: Mme Neut Christel, Maître de Conférence en Bactériologie Virologie à la faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : M. Karrout Youness, Maître de Conférence en Pharmacotechnie industrielle à la faculté de Pharmacie de Lille

Membres extérieurs : Mme Casanova Monique, Docteur en Pharmacie, Pharmacien à Hergnies



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



**Université Lille 2
Droit et Santé**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille



Université Lille 2
Droit et Santé

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>

UNIVERSITE LILLE 2 – DROIT ET SANTE

PRESIDENT :	Professeur Christian SERGHERAERT
VICE- PRESIDENTS :	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Thibaut COLICHE
SECRETAIRE GENERAL :	Monsieur Guy BAILLIEUL

FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUE

DOYEN :	Professeur Luc DUBREUIL
VICE-DOYEN, 1^{ER} ASSESSEUR :	Professeur Damien CUNY
ASSESSEURS :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS :	Monsieur André GENY

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Botanique
M.	CUNY	Damien	Botanique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
M.	DUPONT	Frédéric	Botanique
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique

M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LE CURIEUX	Franck	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire et Moléculaire
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUC	Gerald	Physiologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
Mme	MARCINCAL	Annie	Chimie Organique
M.	MARZIN	Daniel	Toxicologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie générale et Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire et Moléculaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et Economie de la Santé
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire et Moléculaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VERMEERSCH	Gaston	Biophysique
M.	VION	Daniel	Droit et Economie de la Santé

M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (à 80%)
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biochimie et Biologie moléculaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Botanique
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie

Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire et Moléculaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique
Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie Hydrologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie et Biologie moléculaire
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie Hygiène
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie (80%)
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN – LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Botanique
Mme	MUSCHERT	Suzanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie et Virologie
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHARAERT	Eric	Droit Pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie et Virologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANACKER	Françoise	Pharmacie Galénique
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

PROFESSEUR AGREGÉ

Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Economie et Gestion

PROFESSEURS CERTIFIES

M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	ABADIE	Eric	Economie et gestion pharmaceutique
----	---------------	------	------------------------------------

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Gestion
M.	FIEVET	Pierre	Gestion
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Economie et gestion pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

Remerciements

A Madame Christel Neut

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Vous avez toujours été disponible et m'avez conseillé lors la réalisation de ce travail. Acceptez mes remerciements les plus sincères.

A Monsieur Youness Karrout

Merci de m'honorer de votre présence et de vos compétences au sein de ce jury. Permettez-moi de vous exprimer ma reconnaissance.

A Monique

Merci vivement d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Ton charisme et ton savoir m'ont fait grandir professionnellement, ton amitié m'a soutenu dans des moments importants.

A Stéphanie

Merci de m'avoir soutenu tout au long de la réalisation de cette thèse. Tes conseils et parfois tes réprimandes m'ont permis d'(enfin) terminer ce travail. Aujourd'hui la boucle est bouclée et de nouveaux projets s'offrent à nous...
Je t'aime.

A mes parents

Vous m'avez donné le goût de l'effort et du travail. La réussite de ces études est le fruit de l'éducation et de l'amour que j'ai reçus. Je vous en serai toujours reconnaissant. Je vous aime.

A Camille

Je trouve toujours soutien et conseils auprès de toi, notre relation m'est essentielle.
Je t'aime.

A mes amis

Merci pour tous les bons moments passés ensemble et pour tous ceux à venir. Votre soutien et votre amitié me sont essentiels.

Introduction	9
I. Maladies ciblées	10
1. La maladie de Crohn	10
a. Introduction	10
b. Epidémiologie	10
c. Cause	13
d. Signes cliniques	15
❶ Manifestations intestinales.....	16
❷ Manifestations générales	17
❸ Complications intestinales	17
❹ Manifestations extra-intestinales	17
e. Traitements.....	19
❶ Traitement médicamenteux	19
◆ Les amino-salicylés	20
◆ Les corticoïdes.....	24
◆ Les antibiotiques	26
◆ Les immuno-modulateurs	27
❷ Traitement chirurgical	30
2. La Recto-colite hémorragique.....	31
a. Description de la maladie	31
b. Signes cliniques	31
❶ Signes principaux	31
❷ Autres signes.....	31
c. Traitements.....	31
❶ Traitements médicamenteux	31
◆ Les amino-salicylés	32
◆ Les corticoïdes.....	32
◆ Les antibiotiques	32
◆ Les immunomodulateurs	33
❷ Traitement chirurgical	33
3. Le cancer colorectal.....	34
a. Description de la maladie.....	34
b. Symptômes.....	34
c. Epidémiologie et facteurs de risque	35
d. Prévention	36
e. Traitements	38
II. Libération colique des médicaments ou Colon Targeting.....	39
1. Agir par une gastroprotection.....	39
2. Agir sur le temps de transit.....	40

a. Pulsincap®	40
b. Acides organiques	42
c. Système OROS	43
d. CTDC.....	44
e. Limites de ces systèmes	44
3. Agir sur les activités métaboliques spécifiques du côlon.....	45
a. Azo-réductases	45
b. Polysaccharidases	45
❶ Formation de systèmes matrice.....	46
❷ Enrobage entérique	47
III. Approche pratique	48
1. Sélection de polysaccharides.....	49
a. Teneur en eau et perte de masse	50
b. Formulation des comprimés	52
❶ Friabilité	53
❷ Agents de désintégration	53
❸ Epaisseur d'enrobage	55
2. Modèle animal.....	55
a. Modèle animal sans inflammation.....	56
b. Avec colite expérimentale	58
3. Essais chez l'homme.....	59
4. Discussion.....	64
Conclusion	65
Bibliographie.....	66

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, ou MICI, regroupent entre autres la Maladie de Crohn, la Recto-colite hémorragique ou le cancer colorectal. Ces pathologies, fréquentes, touchent principalement le côlon mais peuvent également concerner le tube digestif dans son ensemble. Elles évoluent par poussées inflammatoires entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Les mécanismes d'apparition de ces maladies ainsi que les déclencheurs des poussées inflammatoires sont encore peu élucidés. En phase active, la maladie a un très fort impact sur la vie des malades (fatigue, dénutrition, douleurs) et implique parfois un séjour à l'hôpital.

Les molécules utilisées aujourd'hui, tant en curatif qu'en prévention des poussées inflammatoires, sont généralement efficaces et permettent aux malades de récupérer rapidement une activité normale. Ces molécules peuvent néanmoins présenter des effets secondaires importants, notamment pour la muqueuse digestive saine. Il est donc essentiel aujourd'hui pour la recherche de définir une formule galénique permettant d'administrer précisément le médicament au niveau du côlon. Cela s'appelle le Colon Targeting.

Lors de cette thèse nous allons nous intéresser au Colon Targeting. Après quelques rappels sur les différentes maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et leur prise en charge, nous nous intéresserons aux divers systèmes existants et permettant une libération spécifique du médicament au niveau colique.

Après cette partie théorique nous parlerons des différentes étapes nécessaires à l'élaboration d'un système permettant le Colon Targeting par le biais d'une synthèse d'études publiées sur ce sujet.

I. Maladies ciblées

1. La maladie de Crohn

a. Introduction

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique du tube digestif qui se caractérise par l'alternance de poussées inflammatoires, d'intensité et de durée variables, et de phases de rémissions plus ou moins complètes et longues. Ces dernières peuvent durer de quelques semaines à plusieurs années.

La maladie a été décrite pour la première fois en 1932 par un médecin américain nommé Burril B. Crohn. Celui-ci a mis en évidence des lésions similaires de type inflammatoire au niveau de l'iléon de 14 patients.

Il est cependant très probable que la maladie existait bien avant cette date. En effet certains écrits anatomo-pathologiques datant de l'antiquité décrivent des lésions analogues à celles mises en évidence par le scientifique américain.

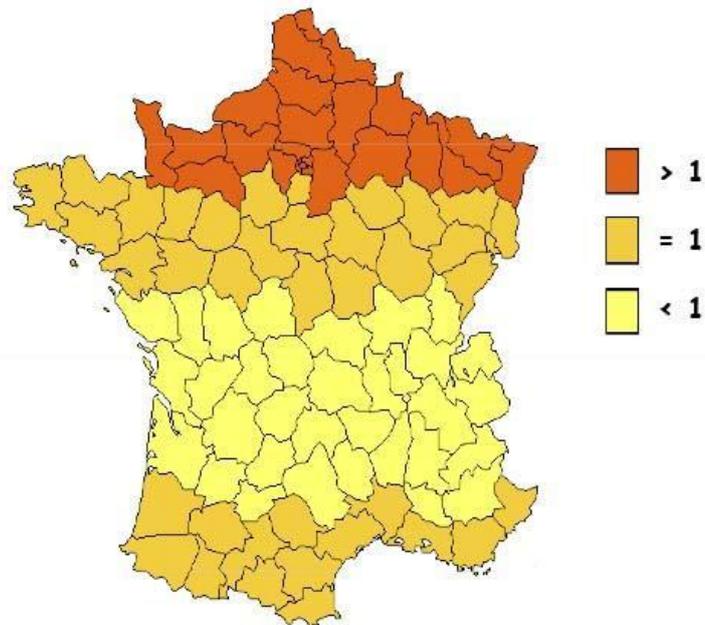
Bien que son origine soit probablement ancienne, la maladie de Crohn reste relativement inconnue et ceci malgré le fait que, depuis plus de 70 ans, de nombreux travaux de recherche ont été entrepris pour essayer de découvrir, non seulement l'origine de cette affection, mais également de nouveaux traitements. [16][17][19]

b. Epidémiologie

Dans le cas de la maladie de Crohn, les données épidémiologiques sont limitées par le fait que la connaissance de la maladie ainsi que les méthodes de diagnostic (en particulier l'imagerie médicale) ont fortement évolués depuis la description des premiers cas. De ce fait il est difficile de dire si les résultats obtenus montrent une évolution réelle de la maladie ou s'ils attestent de l'avancée des méthodes de dépistage.

Néanmoins certains faits semblent bien établis :

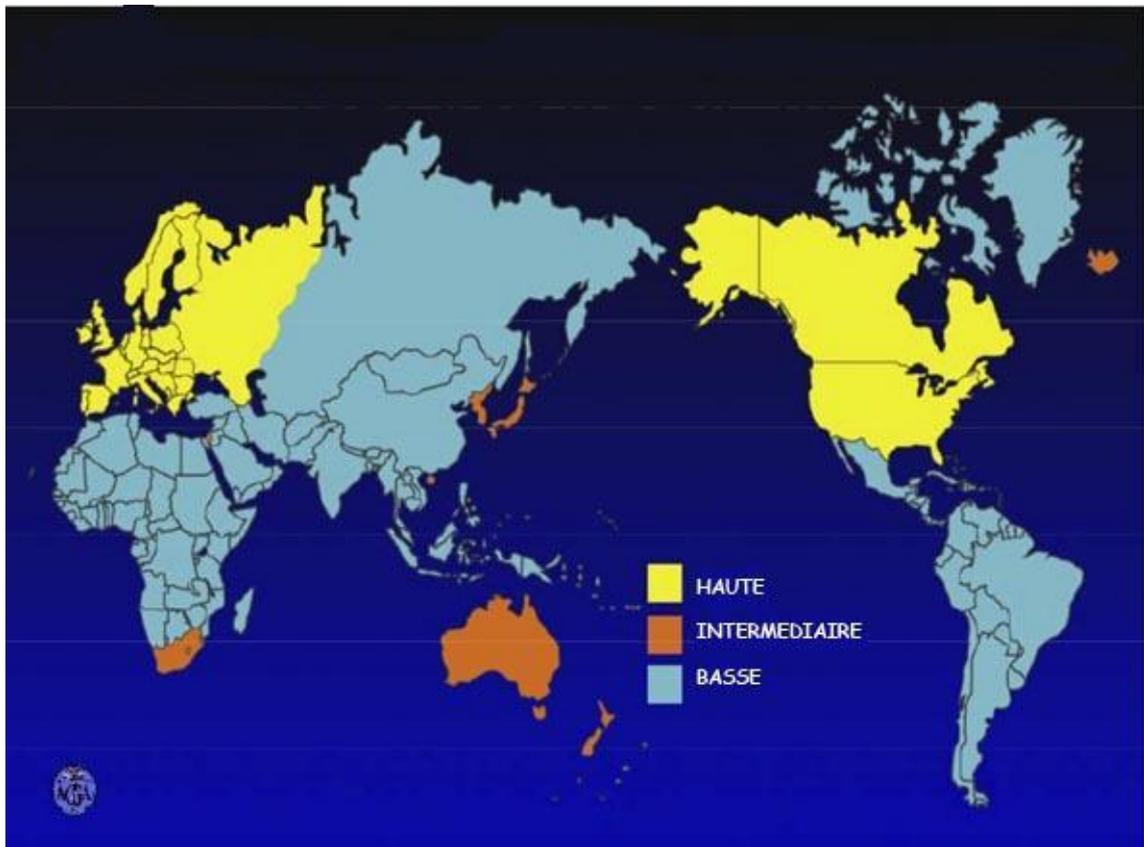
- En France la maladie de Crohn touche environ une personne sur mille avec une incidence de 5 pour 100 000 habitants par an.



Risque relatif de développer
une maladie de Crohn en France selon les régions

- La maladie peut survenir à tout âge mais les formes pédiatriques sont plus rares (moins de 10% des cas déclarés avant l'âge de 17 ans). L'âge moyen de découverte de la maladie se situe entre 20 et 30 ans.
- Il existe une légère prépondérance chez la femme.
- Il existe un gradient Nord/Sud d'apparition de la maladie. Celle-ci est surtout fréquente en Amérique du Nord et en Europe du Nord, de fréquence intermédiaire en Europe du Sud et plutôt rare dans les autres pays du monde.
- La maladie de Crohn est plus fréquente en milieu urbain qu'en milieu rural.

- Il existe des cas familiaux de la maladie (jumeaux ou fratrie) dont la fréquence est nettement supérieure à celle voulue par le hasard. Cela prouve que le patrimoine génétique joue un rôle dans l'apparition de la maladie.
- Certaines pathologies sont fréquemment associées à la maladie de Crohn, en particulier la spondylarthrite ankylosante.
- Enfin le tabagisme est un facteur favorisant l'apparition et l'aggravation de la maladie. [19] [22]



Prévalence dans le monde des Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

c. Cause

La cause de la maladie de Crohn reste aujourd'hui encore inconnue. Plusieurs voies ont été explorées mais aucune n'a permis de mettre en évidence un élément déclencheur de la maladie. Les principales hypothèses mettent en jeu des facteurs alimentaires, infectieux, immunologiques ou génétiques.

Les premières études se sont basées sur la comparaison des habitudes alimentaires de sujets sains et de sujets atteints de la maladie de Crohn. Les différences obtenues semblaient désigner les fibres alimentaires, la margarine, les sucres raffinés, les corn-flakes ou certains additifs comme des aliments susceptibles de favoriser l'apparition d'une maladie de Crohn. Ce type d'études est toutefois très difficile à réaliser car il faut demander aux sujets testés de se souvenir des types d'aliments ingérés avant le déclenchement de leur maladie.

Le rôle du tabac a quant à lui été démontré depuis peu. Le tabagisme actif, surtout chez la femme chez qui il est souvent associé à la prise d'un contraceptif oral, augmente le risque d'apparition de la maladie. Cet effet serait dû à une diminution de la microcirculation au niveau de la paroi de l'intestin.

Depuis longtemps, des agents bactériens sont soupçonnés d'entraîner l'apparition de la maladie de Crohn. Pourtant aucun d'entre eux n'a pu être incriminé de façon formelle. Il est en effet très difficile de réaliser des expérimentations sur le côlon, et ceci pour deux raisons principales :

- premièrement, à l'état sain, le côlon abrite des centaines de milliards de bactéries non pathogènes dont la plupart sont anaérobies. Il est donc difficile de les cultiver en laboratoire afin de réaliser des modèles expérimentaux.
- deuxièmement, les résultats des études menées sont encore plus difficiles à interpréter car les germes pathogènes potentiellement isolés peuvent être responsables d'une surinfection de colite inflammatoire préexistante comme du déclenchement de la maladie.

Parmi les bactéries les plus récemment incriminées, on trouve *Clostridium difficile* ou *Mycobacterium paratuberculosis*. Elles semblent pouvoir induire des poussées inflammatoires de la maladie, toutefois leur rôle initiateur n'est pas démontré.

Aujourd'hui la recherche s'oriente plutôt vers d'autres bactéries telles que *Escherichia coli* entéro-invasif ou vers des toxines secrétées par un virus. Une des pistes de travail concerne le virus de la rougeole. Une infection chez les nourrissons aux premiers jours de leur vie ou même chez le fœtus au troisième mois de grossesse pourrait induire des années plus tard le développement de la maladie.

L'immunologie joue un rôle important dans la maladie de Crohn. Les différents médiateurs de l'immunité (anticorps, macrophages, lymphocytes) peuvent être modifiés. Ils secrètent alors des médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) ou au contraire anti-inflammatoires (IL-2, IL-4, IL-10, IL-12). Cela a pour conséquence de perturber la réponse immunologique.

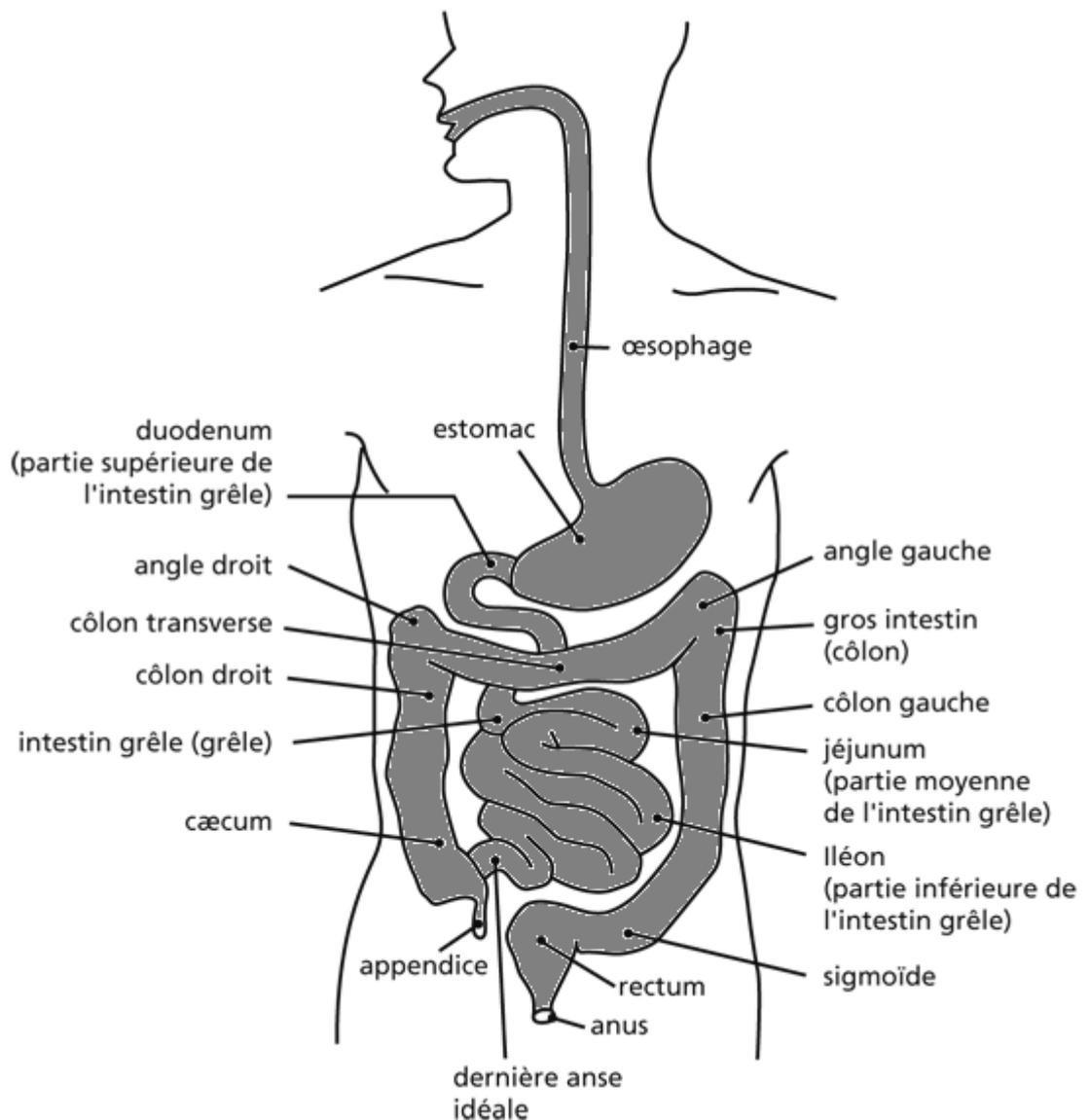
Certains signes cliniques extra-intestinaux permettent d'ailleurs d'affirmer que des facteurs immunologiques entrent en compte dans le développement de la maladie de Crohn. Les plus caractéristiques sont les atteintes articulaires ou cutanées. Enfin certains traitements immunosuppresseurs ou immuno-modulateurs ont un effet bénéfique sur les signes cliniques de la maladie.

Enfin une prédisposition génétique à la maladie à été évoquée. Des études portant sur une comparaison de la cartographie des chromosomes de dizaines de familles, dont plusieurs membres sont touchés par la maladie, ont permis d'identifier certains gènes de susceptibilité. Le candidat le plus probable, appelé NOD 2 ou CARD 15, est situé sur le chromosome 16. Il serait responsable de l'atteinte iléale. D'autres gènes, situés sur les chromosomes 1, 3, 6, 7, 12, et 14, sont encore aujourd'hui à l'étude.

Pour résumer, l'origine de la maladie de Crohn reste encore aujourd'hui assez floue. Les différentes voies étudiées ne permettent pas, à elles seules, d'expliquer l'apparition de la pathologie. On s'achemine plutôt vers une synthèse de ces différentes théories : plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes, les patients contracteraient une infection virale qui se développerait très lentement. Celle-ci induirait une modification de la réponse immunitaire au niveau digestif, de telle sorte que certains aliments seraient reconnus par l'organisme comme des ennemis. Cela entraînerait une réaction défensive. Le patrimoine génétique jouerait un rôle de modulateur de cette réaction de défense. [19]

d. Signes cliniques

La maladie de Crohn, lors des poussées inflammatoires, peut toucher tous les segments du tube digestif, depuis la bouche jusqu'à l'anus, ce qui constitue une de ses particularités. Les lésions peuvent apparaître de façon successive, simultanée ou isolée. Il peut également y avoir des manifestations extra-digestives (articulaires, cutanées, oculaires ...)



① Manifestations intestinales

Ce sont les manifestations les plus fréquentes. On retrouve souvent des douleurs abdominales, voire des crampes, qui peuvent être associées à des nausées ou des vomissements. La localisation et l'intensité de ces douleurs sont variables.

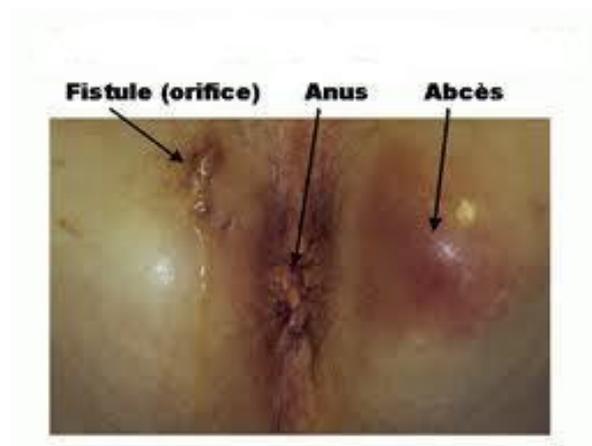
L'autre symptôme majeur des poussées inflammatoires est la diarrhée. Celle-ci peut s'accompagner de l'émission de mucus/glaire ou de sang.

Enfin il peut y avoir des atteintes péri-anales : douleurs, écoulements, fistules ou fissures.



fistule anale

abcès anal



*lésions péri-anales
lors d'une maladie de Crohn*

② Manifestations générales

L'altération de l'état général accompagne les atteintes organiques. Elle peut associer une asthénie plus ou moins intense, de la fièvre, de l'anorexie (favorisée par les douleurs abdominales, les nausées) s'accompagnant d'une perte de poids.

Les atteintes organiques de l'intestin peuvent même entraîner un syndrome de malabsorption des protéines ou de certaines vitamines, ce qui rend la convalescence plus difficile. Les déséquilibres nutritionnels doivent d'ailleurs toujours être recherchés pour éviter un retard staturo-pondéral chez l'enfant.

③ Complications intestinales

L'évolution cicatricielle des lésions de l'intestin grêle peut entraîner une sténose des aliments aboutissant à l'occlusion intestinale.

Il peut également y avoir formation d'abcès intra-abdominaux ou de fistules dus à l'évolution des ulcérations profondes de la paroi intestinale. La collection purulente que constitue l'abcès cherche alors à se déverser, soit par une fistule cutanée, soit dans un organe creux (vessie, vagin).

Dans les deux cas le traitement est chirurgical.

④ Manifestations extra-intestinales

De rares atteintes digestives extra-intestinales sont retrouvées dans la maladie de Crohn. Il s'agit le plus fréquemment d'ulcérations buccales semblables à des aphtes.

Les manifestations extra-digestives les plus fréquentes sont de type articulaire. On distingue deux types d'affections :

- le rhumatisme articulaire périphérique qui touche les articulations des membres (genoux, épaules, poignets, coudes). Les poussées de rhumatisme sont souvent contemporaines des poussées inflammatoires de la maladie de Crohn

- le rhumatisme axial qui touche la colonne vertébrale et le bassin (notamment la spondylarthrite ankylosante). L'évolution de ce rhumatisme est plutôt indépendante de celle de la maladie de Crohn.

Dans les deux cas, les douleurs sont plus fréquentes la nuit et sont associées à une raideur des membres.

Lors des poussées inflammatoires il peut y avoir des atteintes dermatologiques. La plus fréquente est l'érythème noueux. Celui-ci se caractérise par la présence de nodules situés sous la peau des jambes ou des avant-bras. Plus rarement on peut voir des ulcérations cutanées violacées d'évolution extensive touchant surtout les membres inférieurs. Elles sont appelées *Pyoderma gangrenosum*.



Erythème noueux Pyoderma gangrenosum

L'œil peut également être touché lors des crises inflammatoires. Les troubles rencontrés vont d'une simple photophobie à une inflammation des tissus oculaires (uvéite, plus rarement épisclérite).

Le fonctionnement hépato-biliaire peut être perturbé. Ceci est détecté par des analyses sanguines. Il n'y a pas obligatoirement de manifestations cliniques immédiates mais on peut mettre en évidence une stéatose du foie ou la présence de calculs dans la vésicule biliaire (dus à une malabsorption des graisses par manque de sels biliaries).

Enfin il peut y avoir des manifestations urinaires. Elles sont principalement de deux types :

- la formation d'une fistule entéro-vésicale provoque des infections urinaires ainsi que l'émission de gaz et de selles par les voies urinaires
- le syndrome de malabsorption dû à l'inflammation de la paroi intestinale provoque une carence en sels biliaires responsable de la formation de calculs rénaux d'oxalates.

[17][18][19][20]

e. Traitements

① Traitement médicamenteux

Les médicaments utilisés dans la maladie de Crohn ont deux objectifs : soulager les symptômes lors des poussées inflammatoires et agir sur l'origine de la pathologie pour diminuer l'intensité et la fréquence des crises.

➡ Traitement symptomatique

Les principaux symptômes des poussées inflammatoires sont les douleurs abdominales et les diarrhées.

Pour soulager les douleurs abdominales on utilise des antispasmodiques qui agissent en diminuant le tonus musculaire lisse intestinal. Exemple : Spasfon®, Débridat®, Duspatalin®. On peut leur associer des antalgiques de palier 1 ou 2 mais en évitant l'aspirine qui est agressive pour la muqueuse de l'estomac.

La diarrhée peut avoir plusieurs origines :

- elle peut être dite « fausse » c'est à dire résultant d'une constipation. Dans ce cas les laxatifs sont utilisés.
- elle peut n'être constituée que de glaires et de sang. Dans ce cas la cicatrisation des lésions n'est obtenue qu'avec le traitement curatif.

- elle peut être due à une modification du transit intestinal. On utilise alors des anti-diarrhéiques qui ralentissent le transit. Exemple : Arestal®, Imodium®.
- enfin elle peut être due à un défaut d'absorption des acides biliaires. Ceux-ci, très irritants pour la muqueuse colique peuvent entraîner une diarrhée importante. On utilise alors une résine chélatrice de sels biliaires : le Questran®.

A ces deux symptômes principaux s'ajoute fréquemment une altération de l'état général ; asthénie, anorexie, perte de poids ... Cet état peut d'ailleurs être la résultante des symptômes précédemment évoqués. Dans ce cas les éventuelles carences sont traitées par une supplémentation vitaminique. [19]

➤ Traitement curatif d'une poussée aiguë

Il existe aujourd'hui quatre catégories de médicaments qui permettent de lutter contre les poussées inflammatoires par une diminution de l'intensité et de la fréquence des crises :

- les amino-salicylés
- les corticoïdes
- les antibiotiques
- les immuno-modulateurs

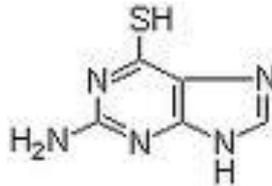
Nous allons nous intéresser successivement à ces classes médicamenteuses.

◆ Les amino-salicylés

Les amino-salicylés agissent au niveau colique par des mécanismes multiples et encore mal élucidés. On a néanmoins mis en évidence des action anti-inflammatoire, anti-prostaglandines et immunosuppressive.[13][14][15]

✂ Sulfasalazine

Le médicament chef de file de cette classe est la Salazopyrine®. Son principe actif, la sulfasalazine, résulte de l'association d'une molécule de 5 amino-salicylate (ou 5-ASA) et d'une molécule de sulfapyridine. Cette dernière constitue un véhicule pour le 5-ASA et permet son administration spécifique au niveau du colon.



Sulfasalazine

Après administration orale, la sulfasalazine atteint presque totalement le côlon. Là les azo-réductases bactériennes coupent le pont azoïque entre 5-ASA et sulfapyridine, libérant la partie active de la molécule. Le 5-ASA est ensuite partiellement résorbé par la muqueuse colique puis éliminé par les selles et les urines. La sulfapyridine, elle, est totalement résorbée, métabolisée dans le foie puis éliminée par les urines.

La Salazopyrine® est indiquée en cas de poussée inflammatoire de la maladie de Crohn avec localisation colique mais aussi dans la recto-colite hémorragique, en poussée ou en prévention des poussées.

Chez l'adulte la posologie d'attaque est de 4 à 6 gr/jour soit 8 à 12 cp répartis en 3 à 6 prises. En entretien on utilisera une posologie de 2 gr/jour soit 4 cp répartis en deux prises.

Chez l'enfant, en attaque, on utilise une posologie de 100 à 150 mg/kg/jour en 3 à 6 prises puis de 50 à 75 mg/kg/jour en 2 prises pour la posologie d'entretien.

Les effets indésirables de cette molécule sont en partie dus à la sulfapyridine. On rapporte :

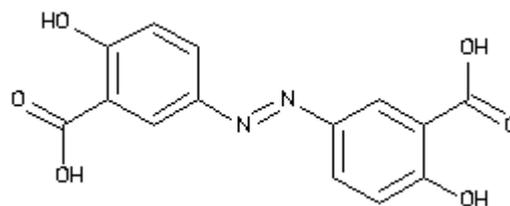
- des troubles d'ordre digestif : nausées, douleurs abdominales, anorexie
- des réactions allergiques : éruptions cutanées, rash, hépatite, néphrite ...
- des atteintes hématologiques : anémie hémolytique, thrombopénie, neutropénie pouvant entraîner l'arrêt du traitement

Le traitement par Salazopyrine® sera en outre associé à une surveillance biologique régulière avec contrôle des lignées sanguines (NFS), créatinémie et enzymes hépatiques ainsi que de la fonction urinaire.

Afin d'éviter les effets secondaires du traitement par la sulfasalazine (surtout dus à la sulfapyridine), on a cherché à administrer le 5-ASA de façon différente.

✧ Olsalazine

On a d'abord associé deux molécules de 5-ASA avec un pont azoïque : la molécule est l'Olsalazine (Dipentum®). Après absorption orale, la quasi-totalité du principe actif (98%) arrive au niveau colique où les azo-réductases présentes dégradent la liaison azoïque et libèrent les deux molécules de principe actif.



Olsalazine

Cette molécule est surtout utilisée pour le traitement de la recto-colite hémorragique mais elle peut être administrée dans les formes modérées de maladie de Crohn.

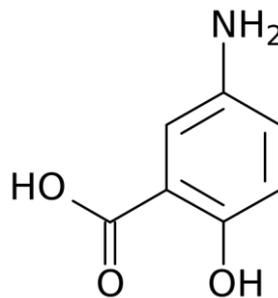
En traitement d'attaque la posologie utilisée chez l'adulte est de 1,5 à 2 gr/jour voire 3 gr/jour en cas de réponse insuffisante. Elle sera de 500mg 2x/jour en entretien.

On peut également l'administrer chez l'enfant de plus de 6 ans à la posologie de 1 à 1,5 gr/jour (en fonction de son poids) en traitement d'attaque, et à la posologie de 500mg 2x/jour en entretien.

Les effets indésirables les plus fréquents sont digestifs : douleurs abdominales, nausées, vomissements... Ils sont en général transitoires. On note également des diarrhées fréquentes cédant en général à la diminution de posologie.

✧ Mésalamine

La mésalamine ou Acide 5-Amino-Salicylé (5-ASA) est la fraction active de la sulfasalazine. Elle est responsable de l'activité thérapeutique.



Mésalamine

La mésalamine peut être administrée soit par voie orale (sous forme de comprimés), soit par voie rectale (sous forme de suppositoires ou de lavements). Les médicaments ayant la mésalamine comme principe actif sont Pentasa®, Rowasa®, Fivasa®.

Dans le Pentasa® la mésalamine est encapsulée dans des microgranules libérés dans l'estomac lors du délitement du comprimé. La mésalamine diffuse ensuite à travers la membrane des granules tout le long des intestins, depuis le duodénum jusqu'au rectum.

Dans le Rowasa® et le Fivasa® la mésalamine est contenue dans un comprimé gastro-résistant. Le comprimé reste donc intact dans l'estomac et le délitement commence en moyenne 3 heures après avoir franchi le sphincter du pylor.

La mésalamine est indiquée dans la maladie de Crohn et la recto-colite hémorragique en poussée ou en prévention. Les suppositoires sont indiqués dans les formes rectales basses et les lavements dans les formes coliques gauches ne dépassant pas l'angle colique gauche.

La posologie utilisée chez l'adulte est de 2 à 4 gr/jour répartis en 3 prises pour le traitement des poussées inflammatoires de maladie de Crohn ou de recto-colite hémorragique puis de 2 gr/jour en posologie d'entretien.

Le Pentasa® suppositoire ou lavement sera administré à une posologie de un suppositoire 1 x/jour au coucher pendant 2 à 4 semaines, Fivasa® et Rowasa® suppositoires seront administrés à une posologie de 1 suppositoire 2 à 3 x/jour pendant 4 semaines.

◆ Les corticoïdes

Ce sont les médicaments les plus efficaces pour lutter contre la crise inflammatoire. Ils agissent par des actions immuno-modulatrice (à forte dose) et anti-inflammatoire très puissantes. [13][14][15]

Ils se présentent sous plusieurs formes :

- comprimés (Solupred®, Cortancyl®), gélules (Entocort®)
- préparations injectables (Solumédrol®)
- lavements (Betnesol®) ou mousses rectales (Colofoam®)

✂ Voie orale

On utilise la voie orale pour prendre en charge les poussées inflammatoires touchant l'ensemble du tube digestif.

La Prednisone (Cortancyl®) et la Prednisolone (Solupred®) sont administrées à une dose variable selon l'intensité de l'inflammation, l'évolution de la poussée et la réponse du patient. A titre indicatif la posologie est de 0,4 à 1,2 mg/kg/jour.

Le Budésone (Entocort®) est un glucocorticoïde indiqué dans le traitement d'attaque de la maladie de Crohn d'intensité légère à modérée.

Il se présente sous forme de micros granules gastro-résistants contenus dans une gélule. Après avoir été libérés dans l'estomac, les micros granules libèrent progressivement le budésone au niveau de l'iléon et du côlon ascendant.

La posologie utilisée est de 3 gélules soit 9 mg de budésone une fois par jour avant le petit déjeuner pendant 8 semaines. La posologie est ensuite progressivement diminuée jusqu'à l'arrêt du traitement.

L'Entocort® peut également être utilisé comme traitement d'entretien, en association avec un immunosuppresseur, dans l'attente de l'efficacité thérapeutique de celui-ci.

✧ Voie injectable

La voie injectable est réservée aux formes sévères nécessitant une hospitalisation. Elle est relayée au bout de 3 à 5 jours par la voie orale. La posologie utilisée est de 0,8 mg/kg/jour.

✧ Voie rectale

Le principe actif du Betnésol® est la bétamétasone. Il s'agit d'un glucocorticoïde à action anti-inflammatoire puissante.

Il est indiqué en cas de poussée de recto-colite hémorragique ou de maladie de Crohn de localisation colique (jusqu'à l'angle colique gauche).

La posologie est d'un lavement par jour de préférence le soir pendant 15 à 20 jours. Le malade, couché sur le côté, introduit la canule dans son anus et enroule progressivement la poche sur elle-même entraînant le passage du lavement dans le rectum. Il doit ensuite rester allongé sur le ventre quelques minutes avant de prendre sa position de sommeil.

Le Colofoam® est une mousse rectale d'hydrocortisone, corticoïde puissant. Il est indiqué dans le traitement des poussées inflammatoires de recto-colite hémorragique et de maladie de Crohn de localisation rectale.

La posologie est d'une administration par jour le soir pendant 15 à 20 jours. Le malade doit réaliser l'administration du médicament en étant allongé sur le côté.

Bien qu'ils soient très efficaces, les corticoïdes possèdent des effets indésirables, d'autant plus importants que le traitement est poursuivi à forte dose et à long terme.

Il a été mis en évidence :

- une atteinte rénale se traduisant par une fuite de potassium dans les urines.
- une prise de poids due à une modification de la répartition des graisses dans les tissus. Cet effet est augmenté par une rétention hydrosodée. Une diminution de l'apport en sel est donc recommandée.
- une action ostéoporotique. Celle-ci peut être prévenue par une supplémentation en calcium et vitamine D, voire par l'administration de biphosphonates.
- une mise au repos des glandes surrénales. Il est donc nécessaire de diminuer très progressivement les doses de corticoïdes lorsque l'on souhaite arrêter le traitement sous peine d'induire une insuffisance surrénalienne aiguë. Dans certains cas il est impossible de diminuer les doses de corticoïdes en dessous d'un certain seuil sans entraîner une reprise évolutive de la maladie de Crohn. On parle alors de forme corticodépendante.

Les corticoïdes sont donc des molécules indispensables dans la prise en charge de la crise inflammatoire. Malheureusement certaines formes de la maladie ne répondent pas au traitement, on les qualifie de corticorésistantes.

◆ Les antibiotiques

Ils agissent sur les germes responsables de l'apparition de la crise ou du risque de surinfection bactérienne ou parasitaire. [13][14][15]

On utilise principalement :

- le métronidazole (Flagyl®) pour son action sur les germes anaérobies et parasites du tube digestif. La posologie est de 1,5 gr/jour en 3 prises. La tolérance est bonne mise à part quelques troubles digestifs (goût métallique dans la bouche, effet antabuse)
- la ciprofloxacine (Ciflox®), fluoroquinolone à large spectre. La posologie est de 500mg à 1 gr/jour en 2 prises. Les effets indésirables majeurs sont une photosensibilisation et un risque de tendinopathie.

◆ Les immuno-modulateurs

Les immuno-modulateurs sont utilisés dans les formes compliquées de maladie de Crohn, cortico-dépendantes ou cortico-résistantes. Ils permettent ainsi d'augmenter l'efficacité thérapeutique et de diminuer les effets indésirables des corticoïdes. Ils peuvent également être utilisés en traitement d'entretien.

Leur efficacité est réelle mais retardée de plusieurs semaines par rapport au début du traitement. Ils sont donc souvent associés aux corticoïdes en début de traitement. [13][14][15]

✧ Anti-métabolites

Les molécules utilisées sont l'azathioprine (Imurel®), la 6-mercaptopurine (Purinethol®) et le méthotrexate.

Ces trois molécules sont des analogues structuraux des bases puriques. Elles entrent en compétition avec les substrats naturels des enzymes synthétisant les bases puriques et pyrimidiques (en particulier la dihydrofolate réductase).

Elles agissent donc par des effets cytotoxique et antiprolifératif, principalement sur les lymphocytes T mais également sur l'ensemble des cellules hématopoïétiques ce qui a pour effet de modifier la réponse immunitaire.

Les effets indésirables rencontrés avec ces médicaments sont essentiellement hématologiques. Ils sont susceptibles d'induire anémie, thrombopénie ou plus fréquemment leucopénie. Une surveillance régulière de l'hémogramme est donc nécessaire. Il est à noter que cette toxicité est dose-dépendante.

✧ Anticorps monoclonaux

Récemment des anticorps monoclonaux ont montré leur efficacité dans le traitement des formes résistantes aux corticoïdes ou aux anti-métabolites, ou dans le cas où ces traitements sont mal supportés. Il s'agit du Rémicade® et de l'Humira®.

- Rémicade®



La molécule active est l'infliximab. Il s'agit d'un anticorps monoclonal chimérique humain/murin dirigé contre un des médiateurs de l'inflammation, le TNF- α . En formant des complexes stables avec lui l'infliximab entraîne une diminution de l'activité pro-inflammatoire du TNF- α .

L'administration de ce médicament se fait par perfusion intraveineuse lente, uniquement à l'hôpital et sous surveillance médicale étroite. La molécule possède en effet de nombreux effets indésirables. Le risque important de réaction anaphylactique nécessite parfois une prémédication par un antihistaminique, voire l'administration de corticoïdes en urgence. L'administration du médicament s'accompagne souvent de nausées, douleurs abdominales, bouffées de chaleur,

fièvre ou asthénie. A la suite de la perfusion le malade peut déclarer une infection virale voire une tuberculose latente.

La posologie utilisée est d'une perfusion à la dose de 5 mg/kg/jour aux semaines 0, 2 et 6 en traitement d'attaque puis d'une perfusion toutes les 8 semaines dans le cas où le médicament est bien supporté.

- Humira®

La molécule active est l'adalimumab. Il s'agit d'un anticorps humain recombinant. Comme l'infliximab cette molécule est dirigée contre le TNF- α .

L'administration du médicament se fait par injection sous-cutanée. Les premières injections se font sous contrôle médical afin de palier à un éventuel choc anaphylactique, puis le patient peut s'auto administrer le médicament.

La posologie est d'une injection à 40mg tous les 15 jours. Elle peut être augmentée à une injection toutes les semaines si nécessaire.

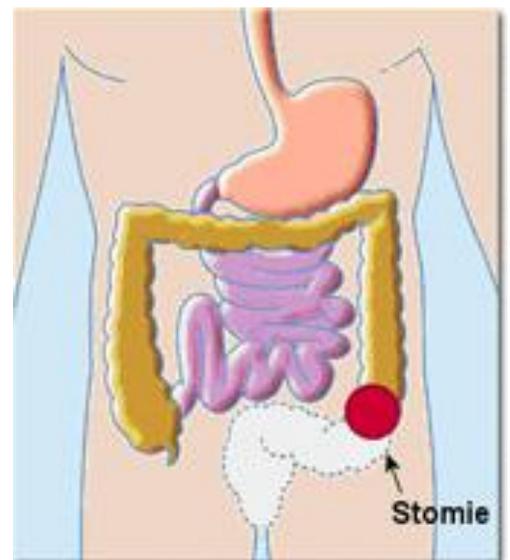
La tolérance au traitement est meilleure que pour le Rémicade®. Les principaux effets secondaires sont une réaction au niveau du point d'injection (douleur, rougeur, prurit), asthénie, syndrome pseudo-grippal, céphalées, nausées, vomissements, éruptions cutanées...

② Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical consiste le plus souvent en une résection plus ou moins étendue d'un segment d'intestin. Ce geste doit être considéré comme une solution de dernière intention ; soit quand le traitement médicamenteux est inefficace, soit quand il existe des complications importantes de la maladie. Cela permet de réduire significativement et rapidement les symptômes mais cela n'évite pas les récives.

Suite à la résection, le chirurgien possède deux options afin de rétablir le transit :

- soit il réalise une anastomose entre la partie distale de l'intestin situé en amont de la résection et la partie proximale de l'intestin situé en aval. Le transit reprend alors normalement.
- soit il réalise une stomie, c'est à dire qu'il fait aboucher la partie de l'intestin situé en amont de la résection directement à la peau. Dans ce cas les selles, plus ou moins liquides et abondantes en fonction de la localisation de la stomie, sont recueillies dans des poches jetables ou vidangeables. [19]



poches de stomie

2. La Recto-colite hémorragique

a. Description de la maladie

La recto-colite hémorragique est comme la maladie de Crohn une maladie chronique inflammatoire du tube digestif se traduisant par une alternance de phases de poussées inflammatoires et de phases de rémission. La différence majeure réside dans la localisation des lésions. Celles-ci sont retrouvées uniquement dans la partie terminale du tube digestif au niveau du côlon et du rectum.

En France la recto-colite hémorragique touche environ une personne sur mille avec une incidence de l'ordre de 5 pour 100 000 habitants par an. L'âge moyen de survenue de la maladie est de 34 ans mais elle peut se déclencher à tout âge. Il existe une faible prédominance chez l'homme.[22]

Tout comme pour la maladie de Crohn, les causes d'apparition de la maladie sont inconnues et mêlent des facteurs génétiques, immunologiques et environnementaux.

b. Signes cliniques

① Signes principaux

Les signes cliniques les plus souvent rencontrés sont des rectorragies qui sont quasi-constantes, des diarrhées, ainsi que la présence de glaires dans les selles.

Lors de fortes poussées, on peut observer des atteintes générales avec fièvre, amaigrissement, douleurs abdominales.

Chez l'enfant il est possible d'observer une cassure des courbes staturo-pondérales ou un retard pubertaire.[22]

② Autres signes

Outre les atteintes sur le tube digestif, la recto-colite hémorragique peut se manifester par des atteintes :

- cutanées : aphtes buccaux, érythèmes noueux, *Pyoderma gangrenosum*
- rhumatologiques : rhumatisme axial (type sacro-iliite ou spondylarthrite ankylosante) dont l'évolution est chronique, ou rhumatisme articulaire périphérique dont l'évolution est corrélée aux poussées inflammatoires.
- oculaires : conjonctivite, uvéite
- hépato-biliaires : stéatose, plus rarement cholangites sclérosantes
- hématologiques : anémies par carence martiale ou inflammatoires accompagnées de thrombocytose
- exceptionnellement atteintes pancréatique, rénale, pulmonaire, thrombose veineuses profonde ou artérielle.[22]

c. Traitements

Les atteintes étant localisées au rectum, il est possible de traiter les poussées inflammatoires de recto-colite hémorragique par voie locale. Il est cependant parfois nécessaire d'associer un traitement par voie orale dans les formes les plus graves.

① Traitements médicamenteux

➔ Traitements symptomatiques

Il est possible d'utiliser des antalgiques de palier I ou II (sauf les AINS pour le risque ulcérogène), des antispasmodiques, des antidiarrhéiques.

➤ Traitements curatifs

◆ Les amino-salicylés

Ce sont les molécules les plus utilisées dans les formes légères à modérées. Leur efficacité thérapeutique et leur meilleure tolérance en font le traitement de première intention des poussées inflammatoires limitées au rectum, devant les corticoïdes.

Les formes d'administration intra-rectale sont plus rapidement efficaces. On peut utiliser des suppositoires dans le cas d'atteintes uniquement rectales ou des lavements dans le cas où les lésions remontent jusqu'à l'angle colique gauche.

Ces traitements locaux doivent cependant être complétés par des traitements oraux si les lésions sont étendues.

Les amino-salicylés sont également utilisés en phase de rémission pour éviter les rechutes. Ils sont alors administrés par voie orale ou rectale (suppositoires, lavements) à une dose définie pour chaque patient. [13][17][22]

◆ Les corticoïdes

Ces médicaments sont utilisés pour traiter les poussées inflammatoires distales dans le cas où les amino-salicylés sont inefficaces ou mal supportés.

Comme pour la maladie de Crohn, différentes formes d'administration peuvent être utilisées (comprimé, suppositoire, lavement...)

Dans tous les cas le traitement doit être le plus court possible pour éviter les effets indésirables à long terme de ces médicaments (prise de poids, ostéoporose) et l'arrêt du traitement doit être progressif pour éviter l'insuffisance surrénalienne. [13][17][22]

◆ Les antibiotiques

Le traitement antibiotique est indiqué en cas d'aggravation brutale ou si l'on suspecte une surinfection bactérienne au niveau des intestins. On traite alors par une quinolone, associée au métronidazole si l'infection est due à *Clostridium difficile*. L'isolement du germe est réalisé grâce à une coproculture. [13][17][22]

◆ Les immunomodulateurs

Comme pour la maladie de Crohn, les immunomodulateurs sont utilisés dans les formes évolutives afin de modifier la réponse immunitaire. On utilise principalement l'azathioprine, la 6-mercaptopurine et le méthotrexate. Comme expliqué précédemment, le risque d'apparition des effets secondaires (hématologique, hépatique et allergique) nécessite une surveillance biologique régulière.

Récemment le Rémicade® a prouvé son efficacité dans le traitement d'attaque ou d'entretien de la recto-colite hémorragique. [13][17][22]

② Traitement chirurgical

Le traitement chirurgical est indiqué dans les formes sévères résistantes au traitement médicamenteux, dans les formes chroniques très invalidantes ou en cas de complications aiguës (hémorragies, perforations ...).

Le traitement consiste en une colectomie totale avec ou sans proctomie, c'est à dire l'exérèse du colon et du rectum le cas échéant.

Deux possibilités s'offrent au chirurgien pour rétablir la continuité digestive :

- soit une anastomose iléo-anale : le rectum est enlevé et on confectionne une poche de remplacement avec une partie de l'intestin grêle
- soit une anastomose iléo-rectale : le rectum est conservé si il est peu atteint. Le confort post chirurgical est meilleur mais il existe un risque de rechute de la maladie sur le rectum.[16]

3. Le cancer colorectal

a. Description de la maladie

Le cancer colorectal est un cancer touchant les régions distales du tube digestif, à savoir le côlon et le rectum. Il s'agit, chez l'homme, du cancer le plus répandu après ceux du poumon et de la prostate. Chez la femme il arrive en deuxième position après le cancer du sein. [11]

Du point de vue physiopathologique, il se caractérise par une prolifération anormale des cellules intestinales qui forment alors des adénocarcinomes. Ces lésions touchent progressivement les différentes couches de la muqueuse colique jusqu'à atteindre le péritoine et les ganglions lymphatiques. Les cellules malignes peuvent alors se disséminer grâce à deux voies :

- lymphatique : les ganglions les plus proches seront atteints
- sanguine : les premiers organes atteints sont le foie et les poumons [12]

Les tumeurs évoluent lentement mais la prise en charge de la maladie est en général assez tardive car les premiers symptômes apparaissent à un stade avancé de la maladie. De ce fait environ 10% des décès dus au cancer sont attribués au cancer colorectal. [11]

b. Symptômes

Les symptômes caractérisant le cancer colorectal sont :

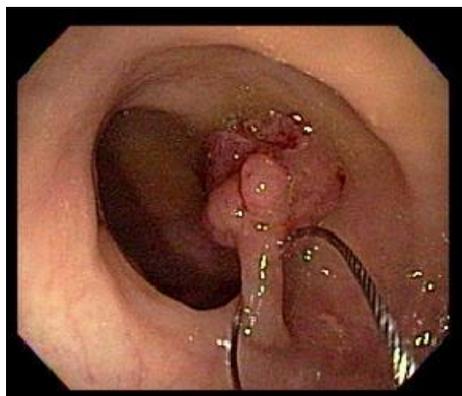
- des troubles du transit : diarrhées, constipation
- des douleurs abdominales avec ballonnements et flatulences
- des hémorragies ou la présence de sang dans les selles (plus ou moins rouge selon la localisation des lésions)
- une perte de poids
- une fatigue chronique

c. Epidémiologie et facteurs de risque

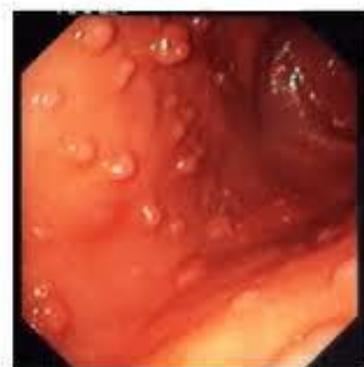
Le cancer colorectal est caractérisé par une légère prédominance masculine. Il se déclare en général après 50 ans sauf dans les cas familiaux. L'incidence augmente rapidement avec l'âge.

Il a été mis en évidence plusieurs populations à risque :

- les parents proches d'un sujet atteint de cancer colorectal (parents, fratrie)
- les sujets ayant des antécédents familiaux d'adénome colorectal
- les sujets ayant des antécédents de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Maladie de Crohn, Recto-colite Hémorragique)
- les femmes atteintes d'un cancer du sein, de l'endomètre ou de l'ovaire
- les sujets atteints de polypose rectocolique familiale : il s'agit d'une prolifération de polypes sur la muqueuse colique et rectale. La transformation en tumeur maligne étant quasi inéluctable, il est préconisé de réaliser une colectomie totale avant l'âge de 20 ans.
- le syndrome de Lynch : dans ce cas 3 personnes ou plus d'une même famille sont atteintes simultanément de cancer colorectal sans polypose. La surveillance est donc accrue avec une coloscopie tous les deux ans dès l'âge de 25 ans. [12]



polype sur la muqueuse intestinale



polypose colique

Outre les facteurs génétiques, il existe des facteurs de risque d'ordre alimentaire et environnemental :

- l'alcool : la consommation régulière de boissons alcoolisées augmente le risque de développer ce type de cancer. Une supplémentation en folates pourrait néanmoins limiter ce risque.
- une anémie par carence martiale
- le tabac (surtout si le sujet fume depuis de nombreuses années)
- la sédentarité
- le manque de lumière naturelle (certainement lié à la production de la vitamine D)
- la consommation de sucre et aliments sucrés
- la cuisson des viandes à très haute température (friture et barbecue) entraînant la formation de composés cancérigènes.

d. Prévention

Une des mesures principales dans la prévention de ce cancer consiste à réaliser, dès l'âge de 50 ans, une recherche de sang dans les selles grâce au test Hémocult®.

En cas de résultat positif ou chez les sujets à risque on pratique une coloscopie. Cet examen constitue une méthode de référence pour visualiser les éventuelles lésions et poser le diagnostic de cancer du colon. Il est totalement indolore et est réalisé après une préparation par lavements. Lors de la coloscopie on recherche la présence d'irrégularités sur la muqueuse colique ou de polypes qui sont en général immédiatement biopsiés et analysés.

Cet examen permet une prise en charge précoce de la maladie, débouche sur une chirurgie limitée et entraîne un taux de guérison quasi total. [12]

L'autre domaine de prévention du cancer colorectal est l'alimentation. Il a en effet été démontré que l'ingestion de certains aliments ou groupe d'aliments pouvait diminuer le risque de développer ce type de cancer : [12]

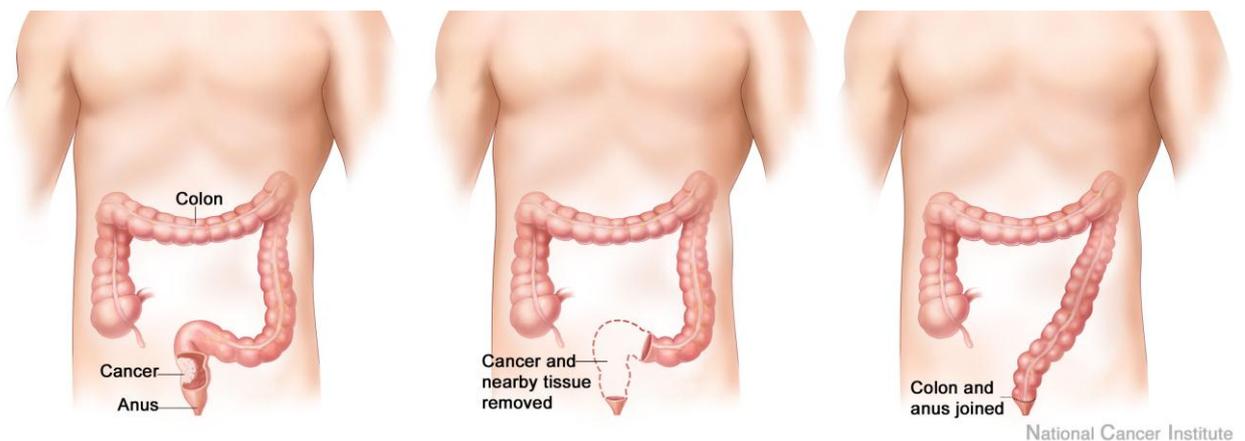
- le calcium apporté par les produits laitiers (pauvres en graisses) réduit la prolifération des cellules anormales sur la paroi intestinale.
- les acides gras oméga 3 apportés par les poissons gras.
- l'ail et les alliés (poireau, oignons, ...)
- les crucifères : le chou, les brocolis, les choux de Bruxelles, le chou-fleur sont riches en indole ce qui aurait une action particulièrement bénéfique sur la prévention de plusieurs cancer dont celui du colon. Ils sont également riches en fibres.
- une alimentation riche en fibres pourrait diminuer l'incidence de ce cancer. Les aliments les plus riches en fibres sont les fruits, les légumes, les légumineuses (pois, fèves...) les céréales...
- l'huile d'olive : elle permet de diminuer les modifications de la muqueuse colique et la formation de polypes.
- les fruits et les légumes riches en caroténoïdes (épinard, laitue, tomate, carotte, orange, légumes verts en général)

e. Traitements

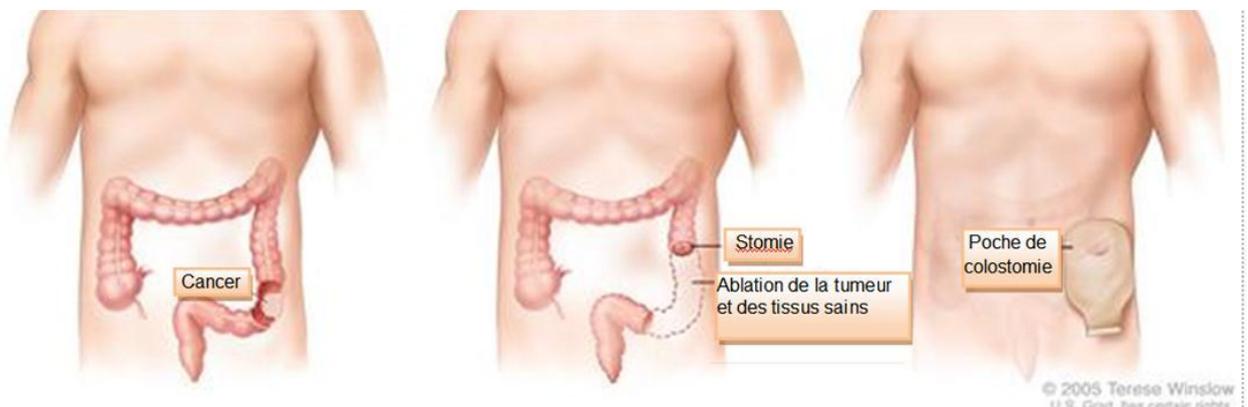
Le traitement du cancer colorectal consiste dans la majeure partie des cas à réaliser une ablation totale de la zone atteinte par le cancer. On pratique ensuite une chimiothérapie ou une radiothérapie afin de diminuer le risque de métastases.

Dans le cas où seul le colon est atteint, on rétablit la continuité digestive après avoir réalisé la colectomie.

Dans le cas où la tumeur touche uniquement le rectum il est possible de conserver le sphincter anal en réalisant une endorésection seulement si la tumeur est bien différenciée, petite et qu'elle ne pénètre pas la graisse péri rectale. Dans le cas contraire le chirurgien confectionnera un rectum artificiel. [12]



Endorésection du rectum



Ablation de la tumeur et réalisation d'une stomie

II. Libération colique des médicaments ou Colon Targeting

La libération du principe actif d'un médicament administré par voie orale peut se faire à différents niveaux du tube digestif et surtout de différentes façons selon la méthode de formulation utilisée.

L'objectif du Colon Targeting est de réaliser une libération ciblée du principe actif au niveau du côlon. Le but est alors de potentialiser l'action du principe actif selon deux axes :

- améliorer l'efficacité thérapeutique en augmentant la concentration du principe actif au niveau du site d'action
- diminuer les effets secondaires dus à l'action du principe actif ou de ses métabolites sur des sites non spécifiques

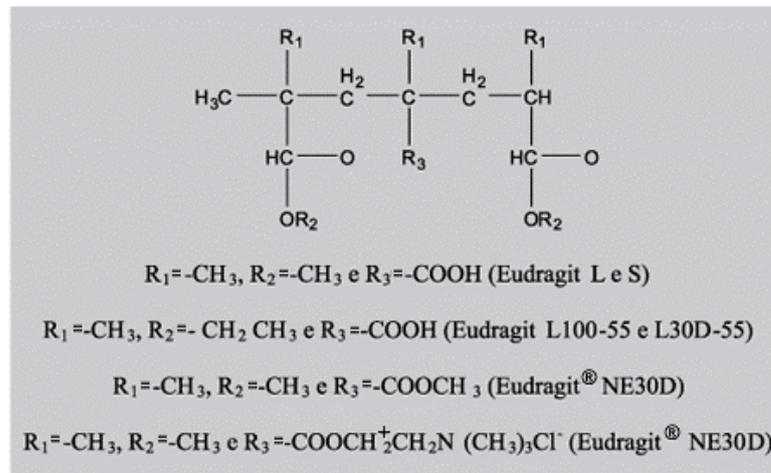
Nous allons tout d'abord nous intéresser aux différents procédés utilisés jusqu'à présent pour administrer les médicaments au niveau colique.

1. Agir par une gastroprotection

La gastroprotection est un procédé galénique qui met à profit les variations de pH que l'on rencontre tout le long du tube digestif. Celui-ci est très acide au niveau de l'estomac (de l'ordre de 1 à 3), augmente progressivement dans l'intestin grêle (entre 5 et 6) jusqu'à atteindre des valeurs proches de la neutralité dans le côlon (entre 7 et 8).

La gastroprotection consiste donc à enrober le principe actif avec un composé dit pH-dépendant, c'est à dire insoluble en milieu acide et soluble à pH neutre.

Les composés les plus utilisés sont les Eudragit®. Ce sont des copolymères d'acide méthacrylique qui entrent notamment dans la formulation des comprimés de Rowasa®. Pour ce médicament le principe actif, la mésalazine, est enrobée par une molécule d'Eudragit qui se dissout uniquement à pH supérieur à 7.[23]



Formule développée des Eudragits

Cette méthode n'est pourtant pas fiable à 100%. Il a en effet été démontré qu'il existait des variations inter et intra-individuelles des valeurs de pH dans le tube digestif, ce qui peut entraîner une libération prématurée ou au contraire tardive du principe actif. De plus l'état inflammatoire de la muqueuse digestive ou la présence de certains médiateurs de l'inflammation peuvent également induire une variation du pH. Enfin il a été constaté par certains patients la présence de comprimés intacts dans les selles prouvant l'échec de la dissolution.

2. Agir sur le temps de transit

Il s'agit cette fois de réaliser une formulation telle que le principe actif est libéré après un laps de temps prédéfini, devant correspondre au temps de transit entre la bouche et le côlon. Il faut donc que les formes utilisées résistent à l'environnement acide de l'estomac et qu'elles respectent une période dite de latence avant de libérer le principe actif au niveau du colon.

a. Pulsincap[®]

L'une des premières formes réalisées a été la Pulsincap[®]. Ce système se présente sous la forme d'une capsule insoluble dans l'eau dont une des extrémités est ouverte. Cette ouverture est scellée par un bouchon d'hydrogel qui permet de

maintenir le principe actif à l'intérieur de la capsule. Le système est enfin recouvert d'un film gastro-résistant.

Lorsque la capsule est administrée, elle arrive intacte dans l'intestin grâce au film gastro-résistant qui permet de lutter contre l'attaque des sucs gastriques. Une fois dans l'intestin, le film se dissout et le bouchon d'hydrogel commence à gonfler. Une fois qu'il atteint un seuil critique, il est éjecté et le principe actif est libéré.

Le principe de ce système est donc de contrôler le temps mis par le bouchon d'hydrogel pour gonfler et être éjecté. L'objectif est que ce temps corresponde au temps de transit entre le duodenum et le côlon. [23][24]

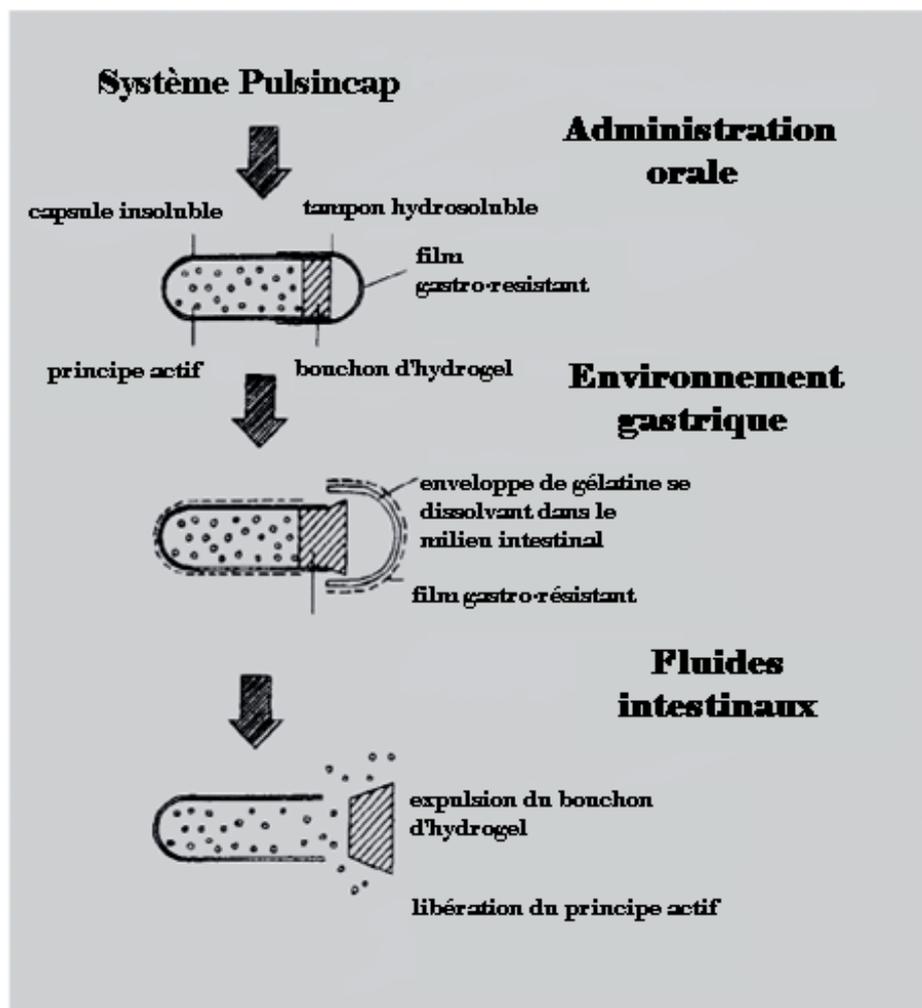


Schéma de dissolution du système Pulsincap®

b. Acides organiques

Un autre système de délivrance consiste à associer dans une gélule le principe actif à des acides organiques. La gélule est ensuite recouverte d'un composé soluble en milieu acide puis d'un film gastro-résistant.

Rapidement après la vidange gastrique, l'enrobage gastro-résistant est dissout et l'eau commence à pénétrer dans la gélule. La dissolution des acides organiques présents à l'intérieur de la gélule entraîne une modification du pH qui aboutit à la dissolution de la couche soluble en milieu acide et donc à la libération du principe actif.

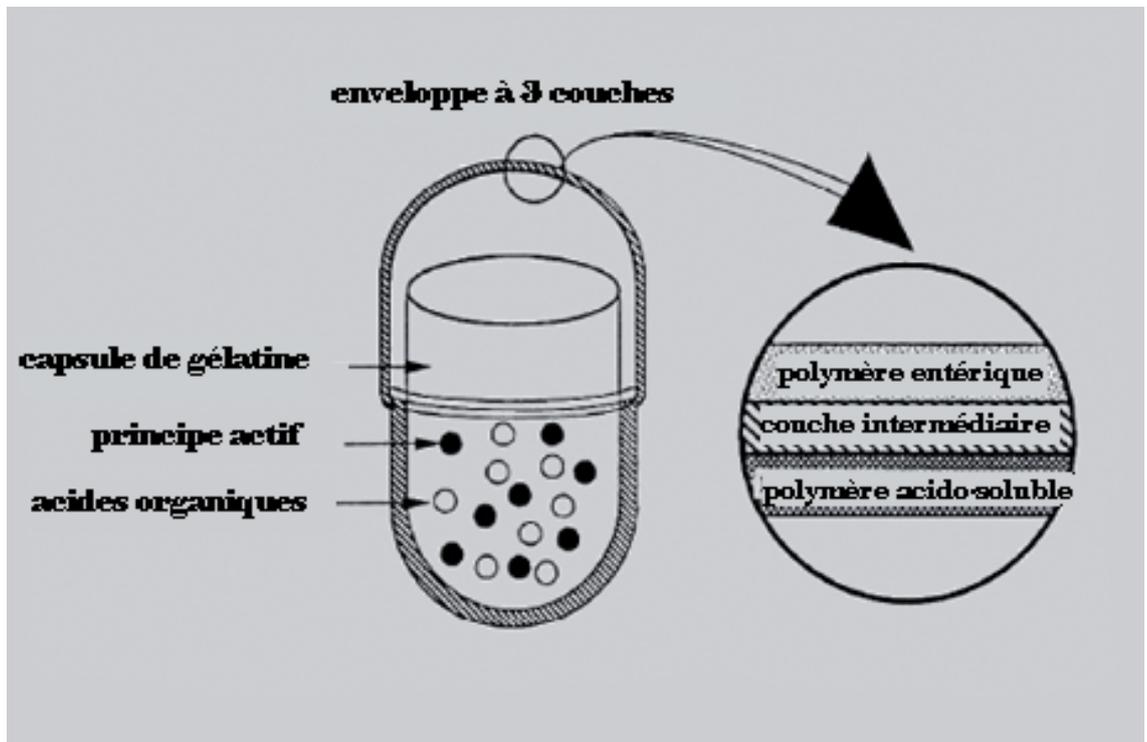


Schéma d'une gélule contenant des acides organiques

c. Système OROS

Un troisième système, appelé push-pull ou OROS, permet d'exercer un contrôle osmotique de la libération du principe actif. Celui-ci est associé à un composé osmotique et ces deux éléments sont entourés par une membrane semi-perméable, c'est à dire perméable à l'entrée d'eau dans le système et imperméable à la sortie du principe actif. Cette membrane est néanmoins percée d'un orifice. Le système est ensuite recouvert d'un film gastro-résistant.

Une fois la vidange gastrique effectuée, l'enrobage gastro-résistant se dissout, l'eau pénètre dans les systèmes push-pull provoquant l'expansion du composé osmotique. Cela a pour conséquence de forcer le principe actif à sortir de la membrane par l'orifice prévu.

Cette formulation permet en pratique de contrôler plus précisément la cinétique de libération du principe actif par le taux d'afflux d'eau à travers la membrane semi-perméable.

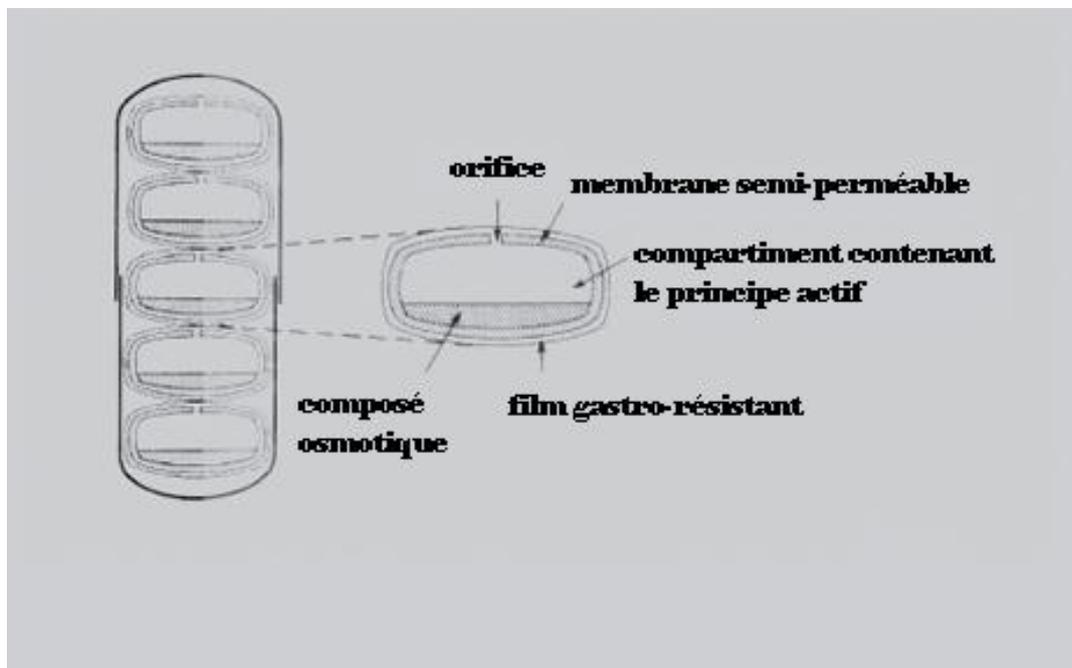


Schéma d'un système OROS®

d. CTDC

Une des formes les plus récemment mise au point est la CTDC ou « Colon Targeted Delivery Capsule ». Dans ce système le principe actif est dispersé dans une base de suppositoire, puis entouré par un polymère hydrophobe et un enrobage gastro-résistant.

Une fois la capsule ingérée, la température interne du corps induit la fonte de la base suppositoire ce qui entraîne une augmentation du volume du système. Celui-ci ressemble alors à un ballon rempli de liquide. Ce ballon est capable de résister à la pression luminale de l'intestin grêle mais le péristaltisme plus intense du côlon entraîne la rupture de la membrane et donc la libération du principe actif. [23]

e. Limites de ces systèmes

Tous ces systèmes présentent néanmoins des inconvénients. On observe en effet des variations interindividuelles du temps de vidange gastrique, du temps de transit. Des phénomènes de rétention au niveau de la valvule iléo-cæcale ont également été constatés. Cela entraîne donc un manque de spécificité en ce qui concerne le lieu de libération du principe actif.

3. Agir sur les activités métaboliques spécifiques du côlon

Le côlon héberge la majorité des espèces microbiennes du tractus gastro-intestinal. On a donc recherché à exploiter la présence spécifique d'enzymes bactériennes capables d'induire la libération d'un principe actif. Les enzymes les plus utilisées sont des azo-réductases et des polysaccharidases.

a. Azo-réductases

Une des premières formulations réalisées consiste à enrober le principe actif avec un polymère azoïque. Le complexe reste intact dans l'estomac et l'intestin grêle où l'activité enzymatique est faible. Les azo-réductases présentes dans le côlon libèrent alors le principe actif. Cette technique a notamment été utilisée pour la formulation de dérivés du 5-ASA. [23]

D'autres formulations ont été réalisées sous la forme d'hydrogels réticulés contenant des liaisons azoïques. Ces systèmes sont en outre pH-dépendants.

Le principe actif est alors libéré suite à la réduction des liaisons azoïques et sous condition de pH spécifique (supérieur à 7).

Pourtant ces systèmes posent quelques soucis. En effet, la dégradation des polymères azoïques peut entraîner la formation d'intermédiaires toxiques tels que des amines aromatiques ou des composés hydrazo. Cette éventuelle toxicité limite donc l'utilisation des polymères azoïques et oriente la recherche vers des dérivés plus naturels tels que les polysaccharides.

b. Polysaccharidases

L'intérêt d'utiliser des polysaccharides dans la formulation des médicaments à destination colique réside dans le fait que ce sont des composés non toxiques pour l'organisme car présents dans le milieu naturel et en particulier dans les aliments ingérés par l'être humain. En outre ces composés sont dégradés par des enzymes bactériennes, les polysaccharidases, présentes spécifiquement au niveau colique. Les souches sécrétant ces polysaccharidases sont principalement des genres *Bacteroides* et *Bifidobacterium*. [23]

Les polysaccharides utilisés peuvent avoir des origines diverses :

- origine naturelle : pectine, gomme guar, inuline
- origine animale : chitosane, chondroïtine sulfate
- origine végétale : alginates
- origine microbienne : dextran

Dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal les polysaccharides ne doivent normalement subir aucune transformation. Seule l'arrivée dans le côlon déclenche l'hydrolyse des liaisons glucidiques. Cependant, les polysaccharides étant des molécules hydrophiles, on peut parfois assister à une dégradation prématurée de ces composés entraînant la libération du principe actif en amont du site d'action.

Pour éviter ce phénomène, les polysaccharides utilisés sont en général modifiés soit par association à des polymères insolubles dans l'eau, soit par association à des composés sensibles aux variations de pH.

❶ Formation de systèmes matrice

Le principe actif est dissous dans une matrice formée par un polysaccharide. La dégradation de la matrice entraîne la libération du principe actif. Plusieurs composés peuvent servir de matrice.

- pectinate de calcium

La pectine est associée aux ions calcium pour former un sel insoluble dans l'eau ; le pectinate de calcium. Le système reste donc intact dans l'estomac et l'intestin grêle mais est dégradé par les enzymes pectinolytiques du côlon.

- pectines amidées

L'amidation de la pectine la rend plus stable et plus tolérante aux variations de pH. Elle est donc dégradée à pH neutre.

- chondroïtine sulfate

Ces composés étant soluble dans l'eau, il a fallu les lier en croix afin d'obtenir une matrice stable.

- matrice de gomme guar

② Enrobage entérique

Ce système est constitué d'un noyau entouré de trois couches de polymères.

Le principe actif est dissous dans une matrice formée par un polysaccharide. Ils constituent le noyau. Celui-ci est entouré par un polymère soluble en milieu acide. La deuxième couche est constituée d'hydroxypropylméthylcellulose. L'ensemble est entouré d'un enrobage entérique, c'est à dire spécifiquement dégradé dans l'intestin grêle.

Ce système est appelé CODES

Le système reste intact dans l'estomac grâce à l'enrobage entérique.

Une fois dans l'intestin grêle où le pH est supérieur, l'enrobage entérique et la couche d'hydroxyméthylcellulose se dissolvent. Dès l'entrée dans le côlon, le polysaccharide formant le noyau se dissout et diffuse à travers le polymère soluble dans l'acide. Les enzymes bactériennes présentes dans le côlon dégradent alors le polysaccharide en acides organiques. La diminution du pH dans la zone environnant le noyau du système entraîne la dégradation du polymère soluble en milieu acide et la libération du principe actif.

III. Approche pratique

Comme nous l'avons vu précédemment, il est aujourd'hui essentiel de trouver de nouveaux traitements pour soigner les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. La recherche possède deux axes principaux : soit trouver de nouvelles molécules actives, soit trouver de nouvelles formes galéniques permettant d'amener le principe actif spécifiquement au site d'action.

C'est cette dernière option que nous allons étudier dans cette partie. Rappelons que la recherche d'un système galénique permettant l'administration spécifique du principe actif au niveau du site d'action présente plusieurs avantages :

- augmenter la concentration en principe actif au site d'action et donc augmenter l'efficacité thérapeutique
- diminuer les effets secondaires des médicaments dus à la libération prématurée du principe actif dans le tractus gastro-intestinal haut

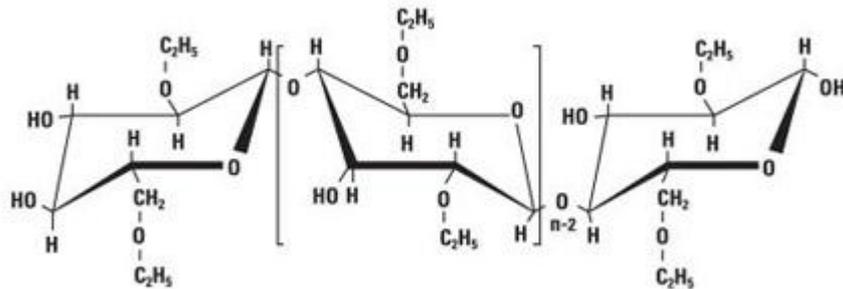
Ces dernières années, les études réalisées s'orientent vers la recherche d'un système constitué d'un noyau (contenant le principe actif), enrobé d'un polymère inerte dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal et permettant la libération du principe actif une fois le colon atteint.

J'ai effectué la synthèse de plusieurs études menées par différentes équipes de recherche (françaises et internationales). Ce travail m'a permis de mettre en évidence le cheminement nécessaire à l'élaboration d'un nouveau procédé galénique pouvant être utilisé pour le colon targeting.

1. Sélection de polysaccharides

Nous avons vu dans la première partie que les polysaccharides sont des molécules de choix pour l'enrobage des médicaments à visée colique. Ce sont en effet des composés non toxiques pour l'organisme, qui servent de substrat aux bactéries présentes dans le colon.

Néanmoins, administrés seuls, les polysaccharides, de part leur forte solubilité dans l'eau, sont rapidement dégradés dans l'estomac. Pour éviter cela on les associe donc à un dérivé hydrophobe (le plus fréquemment de l'éthylcellulose) pour former un polymère.



Structure chimique de l'éthylcellulose

Les études réalisées ces dernières années testent des polysaccharides d'origines diverses (amidon de pois, dextrans, eurylons, nutriose ...) associés dans des proportions variables à de l'éthylcellulose. [2] [3] [4] [5] [7]

On caractérise ensuite ces polymères par leurs propriétés physiques et mécaniques (teneur en eau, perte de masse ...) ainsi que par leur profil de libération du principe actif dans le tractus gastro-intestinal.

a. Teneur en eau et perte de masse

La teneur en eau reflète la perméabilité du polymère à l'eau. Elle est d'autant plus grande que le polymère est hydrophile. Il a été démontré que plus la teneur en eau est importante, plus la diffusion du principe actif à travers le polymère est facilitée (dans la mesure où il est soluble dans l'eau). [2][4]

La perte de masse reflète la perméabilité du polymère aux molécules de principe actif. Elle traduit l'érosion du système. Plus elle est importante, plus le réseau polymérique se dégrade, plus la libération du principe actif est facilitée (surtout lorsqu'il s'agit de molécules de faible poids moléculaire). [2]

Afin de mesurer ces paramètres, on place les polymères dans des milieux de dissolution reproduisant les conditions physiologiques de pH de l'estomac jusqu'au colon. La motilité gastrique puis intestinale est simulée par une agitation plus ou moins forte.



milieu de dissolution

Exemple de protocole [9]:

- 2 heures à pH 1,2 : solution d'HCl (estomac)
- 5 heures à pH 6,8 : solution tampon phosphate (intestin grêle)
- 5 heures à pH 7,4 : solution tampon phosphate (colon)

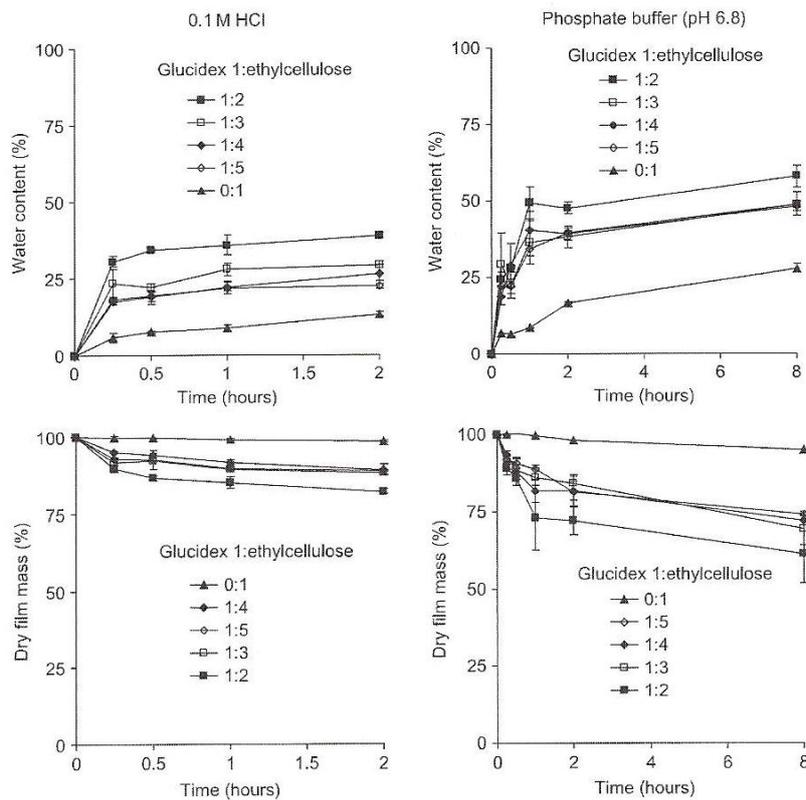
Le film polymérique est pesé à t_0 puis est mis en milieu de dissolution. A des temps prédéfinis on réalise des prélèvements de film que l'on rince délicatement.

On pèse les films mouillés puis on les sèche et on les pèse une fois secs. On calcule la teneur en eau et la perte de masse. [2][3][4]

$$\text{Teneur en eau (t)} = \frac{\text{poids mouillé (t)} - \text{poids sec (t)}}{\text{Poids sec (t}_0)} \times 100 \%$$

$$\text{Perte de masse (t)} = \frac{\text{Masse du polymère sec (t)}}{\text{Masse du polymère sec (t}_0)} \times 100 \%$$

L'étude des valeurs obtenues pour ces deux paramètres permet de caractériser le polymère.



Teneur en eau et perte de masse de polymères de Glucidex et Ethylcellulose en ratios variables après 8 heures en milieu de dissolution [4]

Pour que la libération du principe actif se fasse de façon ciblée dans le colon, il faut donc que le polymère présente les caractéristiques suivantes :

- une teneur en eau et une perte de masse faibles dans le tractus gastro-intestinal haut : ainsi le principe actif reste piégé dans le système
- une teneur en eau et une perte de masse importantes dans le colon : la diffusion du principe actif à travers le polymère est facilitée et l'érosion de ce dernier entraîne une libération massive

Les études réalisées jusqu'à aujourd'hui ont testé différents composés hydrophiles associés en proportions variables à de l'éthylcellulose. Elles ont toutes montré que plus la part de composé hydrophile est importante, plus la libération du principe actif est précoce et importante. Néanmoins il ne faut pas que la part d'éthylcellulose soit trop importante sinon il risque d'exister un phénomène de rétention du principe actif dans le système.

b. Formulation des comprimés

Une fois qu'on a synthétisé un film polymérique intéressant pour réaliser le Colon Targeting, il convient de réaliser des tests de formulation afin d'obtenir des comprimés ayant des caractéristiques physiques compatibles avec l'administration orale de médicaments. Ces caractéristiques sont essentielles. Il faut en effet que les comprimés obtenus traversent la majeure partie du tube digestif (estomac, intestin grêle) en restant intacts. Pour cela ils doivent résister à des forces importantes : pression osmotique, motilité gastrique puis intestinale ... Une fois le site d'action atteint ils doivent entraîner une libération massive du principe actif.

Une étude de 2010 a testé différentes formulations de comprimés de mésalamine. [1] Voici quelques uns des paramètres les plus importants.

❶ Friabilité

Après leur préparation, un échantillon de 10 comprimés est prélevé et pesé. Ces comprimés sont placés dans un testeur de friabilité. Ils sont centrifugés selon une vitesse et un nombre de tours prédéfinis. Ils sont ensuite pesés une deuxième fois. La friabilité est définie comme le pourcentage de perte de masse entre les deux pesées. La Pharmacopée recommande de ne pas dépasser une limite de 1%.



testeur de friabilité

❷ Agents de désintégration

Il s'agit de composés permettant de faciliter la désintégration du comprimé. Ce sont en général des molécules fortement hydrophiles. Une fois en contact avec de l'eau elles gonflent et par un effet mécanique font « exploser » le comprimé.

Cette étude démontre que les agents de désintégration (Explotab ou Avicel ont été utilisés) entraînent une dissolution plus rapide et plus complète du principe actif.

Table 1. Weight compositions (g) of different formulations for pelletization of mesalamine.

Ingredients	Formulation			
	I	II	III	IV
Mesalamine	90.5	90.5	90.5	90.5
Kollidon 90	5	5	5	5.5
Gelucire 44/14	4.5	4.5	4.5	4.5
Explotab	—	10	10	6
Avicel	—	—	10	6
Deionized H ₂ O	Q.S.	Q.S.	Q.S.	Q.S.

Q.S., quantity sufficient.

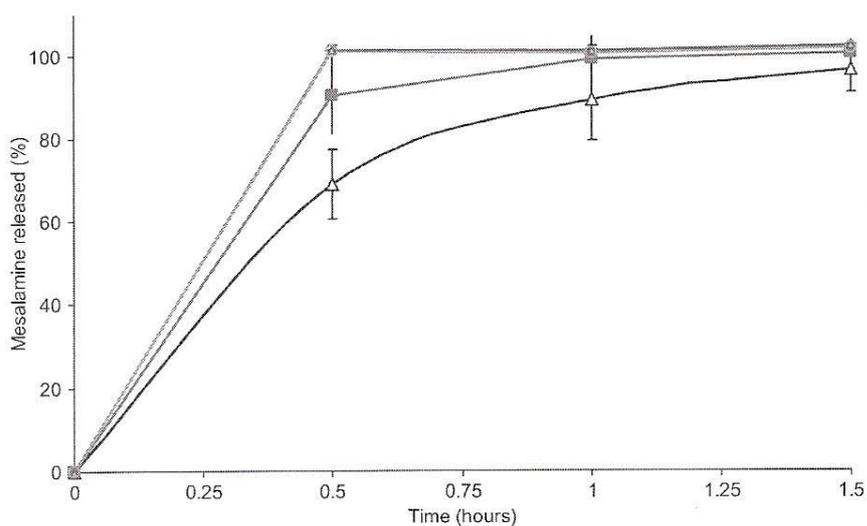


Figure 2. Release profiles of mesalamine from different formulations of mesalamine beads in pH 7.2 [(△) formula I, (■) formula II, (▲) formula III, (○) formula IV].

Libération de la mésalamine en fonction de la présence ou non d'agent de désintégration [1]

③ Épaisseur d'enrobage

Non seulement la composition du film d'enrobage est importante, mais l'épaisseur d'enrobage également. Il a en effet été démontré dans cette étude que si le taux d'enrobage est trop faible, la libération du principe actif est prématurée. Au contraire s'il est trop important il y a un phénomène de rétention. Ici une épaisseur de 30% de gain de poids semblait nécessaire.

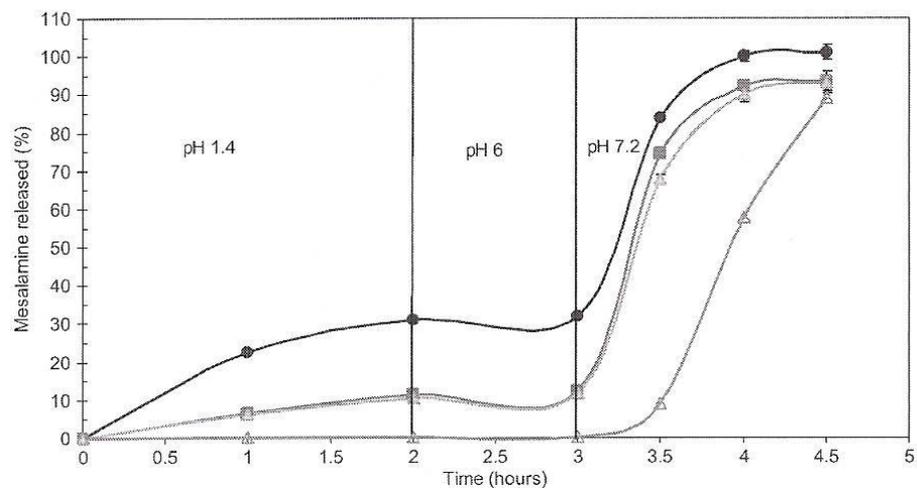


Figure 4. In vitro release of mesalamine from beads coated with Eudragit S [(●) 13% wt. gain, (■) 17% wt. gain, (▲) 20% wt. gain, (△) 30% wt. gain] in different pH media.

Libération de la mésalamine en fonction de l'épaisseur d'enrobage [1]

2. Modèle animal

Après avoir réalisé une formulation, il convient tout d'abord de la tester sur un modèle animal. Une étude iranienne de 2010 a évalué plusieurs matrices de dextran chez le rat.

Cette étude a eu deux objectifs : d'abord définir la composition idéale du polymère de dextran chez le rat sain (en testant plusieurs ratios principe actif/polymère), ensuite tester la dissolution de cette formulation en milieu malade en induisant une colite expérimentale chez le rat. [7]

a. Modèle animal sans inflammation

Pour cette première étude on injecte chaque jour 1mL d'une solution aqueuse de dextran dans l'estomac d'un groupe de rats maintenus à un régime normal. Cela à pour but d'induire l'activité des enzymes spécifiques dégradant le dextran. On réalise ce traitement pendant une semaine.

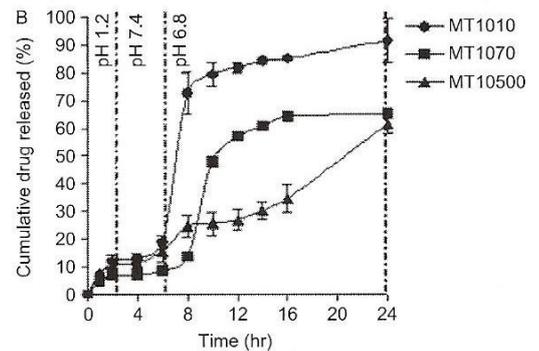
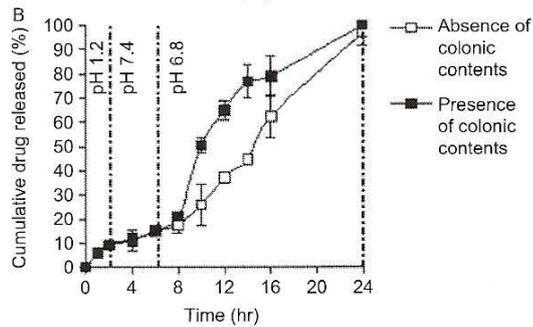
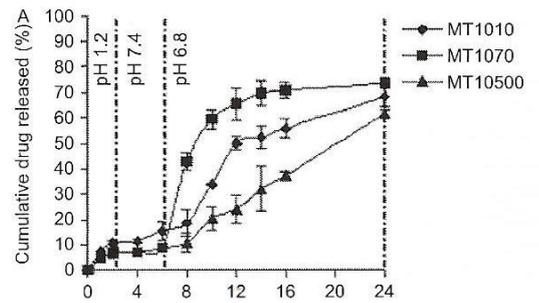
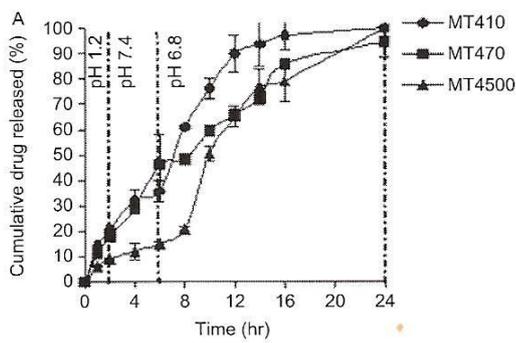
Au bout des sept jours, les animaux sont sacrifiés et le contenu luminal de leurs estomacs, intestins grêles, cæcums et colons est prélevé et transféré dans des milieux tampons contenant 0,5% de SLS (Sodium Lauryl Sulfate).

Les matrices testées sont placées dans des milieux de dissolution selon le protocole suivant :

- HCl 0,1 N + 0,5% SLS pendant 2 heures
- PBS (Phosphate Buffer Solution) pH 7,4 + 0,5% SLS pendant 4 heures
- PBS pH 6,8 + 0,5% SLS + 4% de contenu luminal de cæcum et colon de rat pendant 18 heures. Cette dissolution est réalisée sous atmosphère d'azote pour reproduire les conditions anaérobies.

A des temps prédéterminés, des échantillons ont été prélevés puis analysés en HPLC (Chromatographie Liquide Haute Performance) afin de définir le taux de principe actif dissous.

Les résultats de cette étude montrent tout d'abord que plus le dextran utilisé a une taille moléculaire élevée, plus la libération du principe actif est faible. Il existe un phénomène de rétention du principe actif. Ces résultats montrent également que les enzymes dégradant spécifiquement le dextran entraînent une augmentation significative de la quantité de principe actif libéré. Ceci est vrai quelque soit le ratio principe actif/dextran.



Libération du principe actif en absence (a) ou en présence (b) de contenu luminal colique de rat [7]

Ces deux constatations montrent qu'il est important de bien choisir le polymère entrant dans la composition d'une matrice médicamenteuse afin d'éviter le phénomène de rétention du principe actif et d'avoir une libération maximale au site d'action par la spécificité enzymatique.

Pour cette étude, le dextran MT 10500 avait été choisi comme formulation idéale.

b. Avec colite expérimentale

Pour cette partie de l'étude, une colite expérimentale a été induite chez un groupe de rats. Pour cela on a introduit, sous anesthésie, un cathéter de 8cm dans l'anus des rats et on a injecté 2mL d'une solution d'acide acétique à 4%.

Il a été formé 5 groupes de 6 rats :

- groupe sain sans induction de colite.
- groupe contrôle recevant des comprimés de dextran sans principe actif.
- groupe de référence 1 recevant une suspension de mésalamine dans de la CMC (Carboxy Méthyl Cellulose).
- groupe de référence 2 recevant une suspension de budésonide dans de la CMC.
- groupe test recevant la formulation optimale choisie (MT 10500).

L'administration des solutions est débutée 24 heures après l'induction de la colite expérimentale, elle est journalière et dure cinq jours.

24 heures après l'administration de la dernière dose, les animaux sont euthanasiés et les 8 derniers centimètres de leur colon sont prélevés, ouverts et rincés.

Les segments prélevés sont étudiés selon plusieurs critères :

Ils sont pesés et le ratio $\frac{\text{poids mouillé}}{\text{longueur}}$ est calculé.

Ce ratio définit un critère d'atteinte

Les atteintes macroscopiques sont étudiées et un score est donné en fonction de leur sévérité :

- 0 : pas d'atteinte
- 1 : érythème et inflammation sans ulcère
- 2 : inflammation et ulcère
- 3 : ulcère et nécrose

La surface de l'inflammation et de l'ulcère est mesurée.

La somme du score macroscopique et de la surface ulcérée définit l'index d'ulcère.

Enfin les modifications morphologiques sont évaluées par la sévérité et l'étendue de l'inflammation ainsi que par les dommages causés aux villosités.

Les résultats de cette étude ont montré que le groupe contrôle présentait des signes d'atteinte digestive correspondant aux symptômes de la maladie de Crohn chez l'homme (diarrhées, perte de poids, hémorragies, ulcères).

Dans le groupe recevant la formule de dextran choisie (MT 10500) tous les paramètres étudiés sont diminués par rapport au groupe contrôle prouvant l'efficacité du traitement.

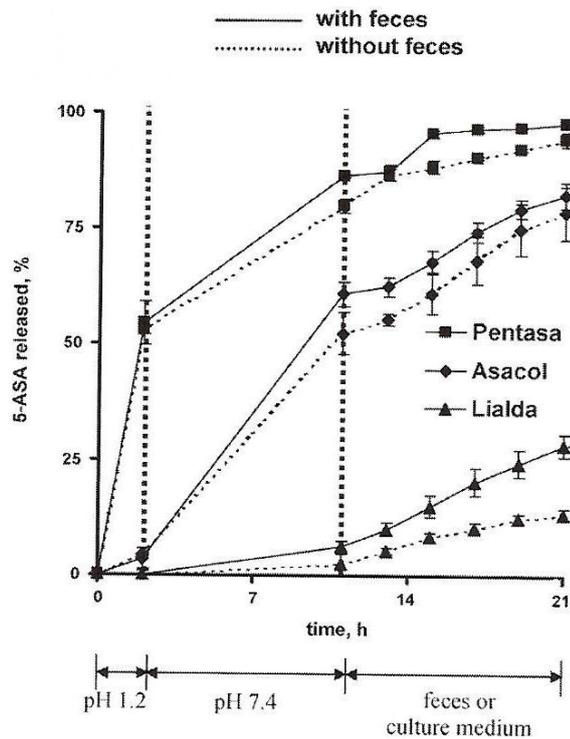
Malgré les résultats encourageants obtenus par cette étude, il n'est pas possible de considérer le modèle animal comme entièrement satisfaisant. En effet, les résultats obtenus n'ont pas été significatifs pour tous les paramètres étudiés. Il convient donc de rechercher d'autres pistes afin de tester les formulations obtenues. La recherche s'oriente donc vers le modèle humain.

3. Essais chez l'homme

Avant de tester les formulations in vivo chez l'homme, on a d'abord cherché à mettre en évidence l'influence de la flore colique sur la libération du principe actif. La flore bactérienne colique est en effet très développée avec notamment la présence de *Bifidobactéries* et d'*Escherichia coli*.

Afin de réaliser ces tests, on a donc utilisé des selles fraîches humaines.

Une équipe lilloise a comparé la libération du principe actif de plusieurs médicaments commercialisés en présence ou non de selles fraîches. Il a été mis en évidence que la présence des enzymes bactériennes coliques entraîne une libération plus importante et plus rapide du principe actif. [5]



Libération de divers principes actifs selon la présence ou non de selles fraîches [5]

Néanmoins l'utilisation de selles fraîches n'est pas une méthode fiable à 100%. En effet la composition de la flore colique varie énormément selon les individus mais également chez un même sujet selon les périodes.

Il existe également des différences importantes dans la composition de la flore colique selon que le sujet est sain ou malade.

Chez un sujet sain, le côlon est surtout colonisé par des *Bifidobactéries*, des *Bacteroides* et par *E.coli*. C

Chez un sujet atteint de maladie de Crohn on observe une diminution de la quantité de *Bifidobactéries*, d'*E.coli*, et le développement d'entérobactéries (*E.coli* lactase -, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*)[2]

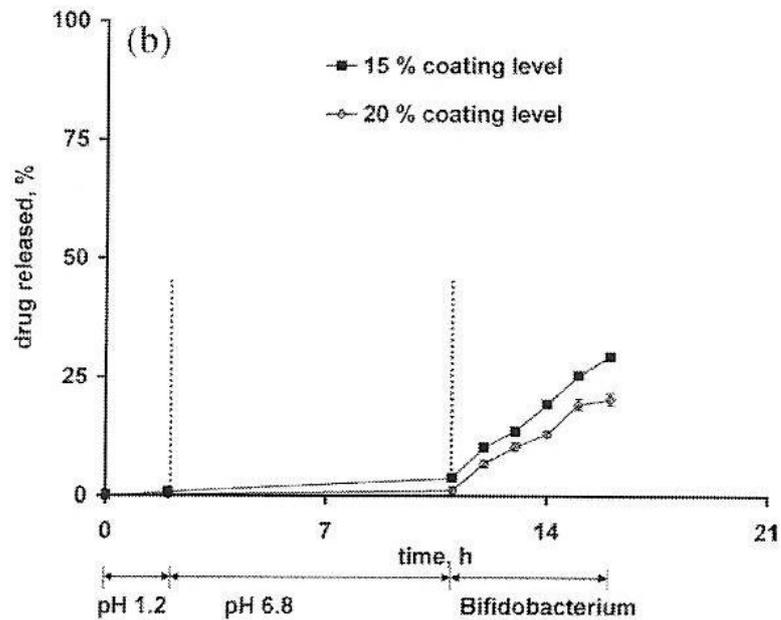
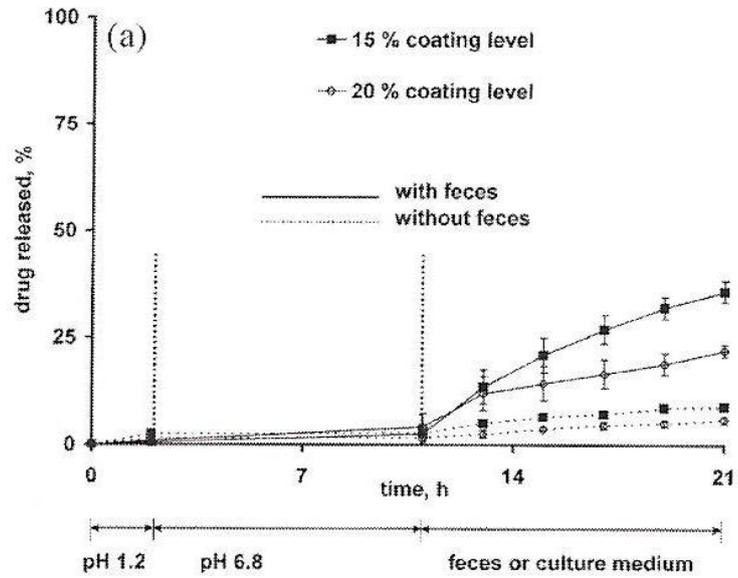
	Healthy subjects	Crohn's Disease	Ulcerative Colitis
Number	10	11	5
Mean age	40+/-15	32+/-12	36+/-20
<i>Columbia blood agar</i>			
Mean total counts [log UFC/g]	9.88+/-0.48	9.15+/-1.30	9.88+/-0.5'
Number of strains	28	34	14
Mean	2.8	3.1	2.8
<i>Anaerobes</i>			
<i>Bacteroides</i>	9	10	3
<i>Prevotella</i>	2	2	2
<i>Fusobacterium</i>	3	3	2
<i>Veillonella</i>	0	0	1
<i>Clostridium</i>	0	5	1
<i>Bifidobacterium</i>	9	3	1
Other Gram + rods	3	2	2
Gram + cocci	1	2	0
<i>Aerobes</i>			
Enterobacteria	1	3	2
<i>Escherichia coli</i>	1	2	1
<i>Citrobacter freundii</i>	0	1	1
<i>Lactobacillus</i>	0	2	0
<i>Streptococcus</i>	0	2	0
<i>McConkey agar</i>			
Mean counts	6.30+/-1.19	7.16+/-1.48	8.01+/-1.06
Number of strains	10	14	7
<i>Escherichia coli</i>	10	6	4
<i>E. coli lac-</i>	0	1	0
<i>Citrobacter freundii</i>	0	3	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	1	1
<i>Klebsiella oxytoca</i>	0	2	0
<i>Enterobacter cloacae</i>	0	1	0
Other Gram - rods	0	0	1

*Différences de composition de la flore colique
chez des sujets sains ou atteints de MICI [2]*

Ce changement de composition de la flore colique pourrait avoir un impact majeur sur la libération du principe actif. C'est en effet principalement les *Bifidobactéries* qui dégradent les polysaccharides complexes.

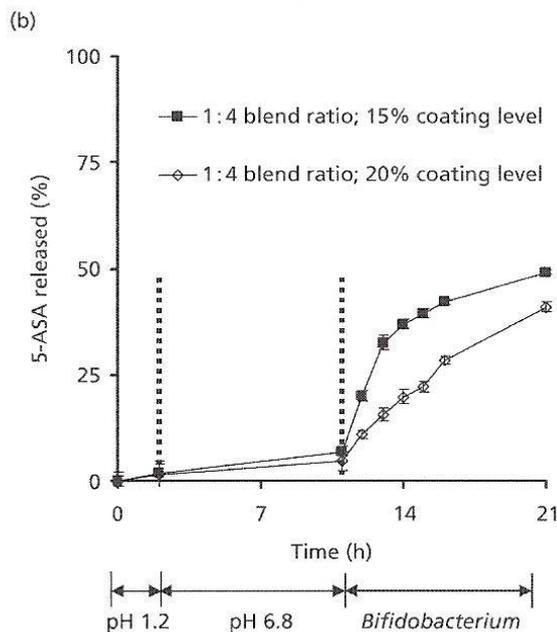
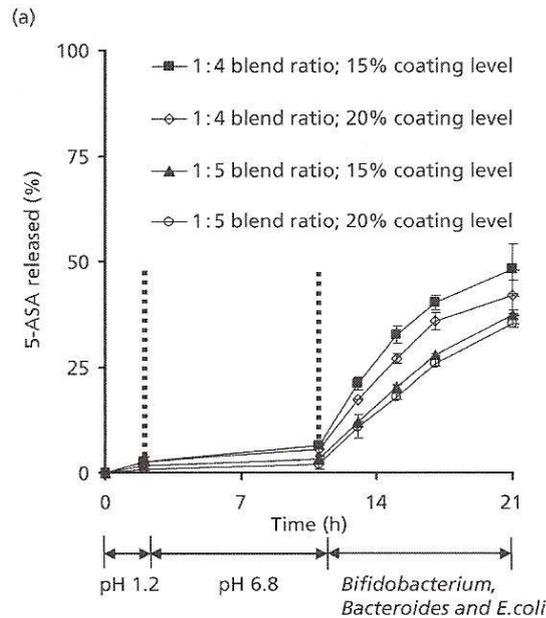
Ces réflexions sur les modifications de la flore bactérienne lors d'une pathologie inflammatoire ainsi que les limites à l'utilisation de selles fraîches pour des tests de routine (altération rapide, impossibilité de congélation ou lyophilisation sans modification), ont incité les chercheurs à trouver un milieu de substitution contenant les souches bactériennes les plus importantes.

On a d'abord comparé la libération du principe actif entre un milieu contenant des selles fraîches et un milieuensemencé par des *Bifidobactéries*. [3] Il a été mis en évidence une similitude dans le profil de libération du principe actif.



Profil de libération du principe actif en présence de selles fraîches ou d'un milieuensemencé par des *Bifidobactéries* [3]

On a ensuite comparé la libération du principe actif entre un milieu contenant des selles fraîches et un milieuensemencé par un cocktail de 3 bactéries : *Bifidobactéries*, *Bacteroides*, *E.coli*. [6] Cette étude à montré que cette association de bactéries permettait de reproduire encore plus fidèlement le profil de libération du principe actif en présence de selles fraîches.



Libération du principe actif en présence d'un milieuensemencé par un cocktail de 3 souches (*Bifidobacterium*, *Bacteroides* et *E.coli*) (a) ou d'un milieuensemencé par *Bifidobacterium* (b) [6]

4. Discussion

La synthèse de toutes ces études m'a permis de comprendre le cheminement complexe nécessaire à la mise au point d'une nouvelle formulation permettant le colon targeting. La forme galénique contribue en effet de manière importante à l'efficacité et à la tolérance du médicament.

En ce qui concerne le colon targeting, de nombreux polysaccharides ont été testés et plusieurs d'entre eux semblent prometteurs. Par exemple l'amidon de pois semble très intéressant. C'est un composé totalement naturel, que l'on peut facilement extraire et qui ne présente aucune toxicité pour l'organisme.

Il a été montré dans l'étude réalisée sur cet extrait que des polymères amidon de pois/éthylcellulose en proportion 1 pour 2 avaient une très bonne résistance mécanique. Ils présentent en outre une teneur en eau et une perte de masse après simulation de la digestion tout à fait compatibles avec le colon targeting. La stabilité à long terme des comprimés est également excellente.

Aujourd'hui les recherches semblent limitées lors des tests « in vivo ». Il n'est en effet pas facile de se procurer en routine des selles fraîches de sujets atteints de maladie inflammatoires de l'intestin. Il est de plus compliqué de réaliser un milieu de culture reproduisant fidèlement le cocktail de bactéries présentes dans le côlon. Rappelons également qu'on observe de nombreuses variations dans la composition de la flore bactérienne entre un sujet « sain » et un sujet atteint de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Il est donc essentiel aujourd'hui de préciser la composition ainsi que l'influence de la flore colique sur la libération du médicament afin de définir un « milieu de culture standardisé » permettant d'étudier encore plus précisément le colon targeting.

Conclusion

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont des pathologies qui sont fréquentes mais encore mal connues. Elles peuvent rester latentes pendant de longues périodes et « se réveiller » sous l'effet d'un agent déclencheur (stress, émotion, infection...). Les poussées inflammatoires sont généralement douloureuses, invalidantes et nécessitent parfois un traitement chirurgical.

Les molécules utilisées aujourd'hui sont efficaces pour traiter les poussées inflammatoires et prolonger les périodes de rémission. Elles présentent néanmoins des effets indésirables et en particulier des atteintes sur les muqueuses digestives saines. Il est donc préférable de cibler la libération du médicament au niveau colique.

Le Colon Targeting est une méthode particulièrement intéressante pour administrer les médicaments spécifiquement au niveau du site d'action. La recherche de nouvelles formulations est toutefois longue et difficile car de nombreux facteurs doivent être pris en considération (caractéristiques physico-chimiques du film, profil de libération du principe actif en milieu de dissolution...)

Suite à la synthèse des différentes publications étudiées, il apparaît nécessaire de mettre au point un milieu de culture reproduisant fidèlement la flore bactérienne présente au niveau colique en période de poussée inflammatoire. Il est en effet difficile de se procurer en routine des échantillons de selles fraîches de patients atteints de MICI. On remarque également qu'il existe de nombreuses variations de composition entre individus.

Comme nous l'avons vu, on s'oriente aujourd'hui vers un cocktail de 3 souches bactériennes : Bifidobactéries, *Bacteroides*, *E.coli*

Bibliographie

- [1] <http://www.informapharmascience.com/ddi>
Ehab R. Bendas 2009
Development and in vitro evaluation of mesalamine delayed release pellets and tableted reservoir type pellets
- [2] Colon targeting with bacteria-sensitive film adapted to the disease state
- [3] Journal of applied polymer science. Vol 119, 1176-1184
Youness Karrout 2010
Peas starch-based film coatings for site specific drug delivery to the colon
- [4] <http://www.informapharmascience.com/ddi>
Youness Karrout 2009
Characterization of ethylcellulose starch-based film coatings for colon targeting
- [5] European journal of pharmaceutical sciences www.elsevier.com/locate/ejps
Youness Karrout 2009
Novel polymeric film coatings for colon targeting : Dry release from coated pellets
- [6] Journal of pharmacy and pharmacology (JPP 2010, 62 : 1676-1684)
Youness Karrout 2010
Enzymatically degraded 6 HP-PG : ethylcellulose film coatings for colon targeting in inflammatory bowel disease patients
- [7] <http://www.informahealthcare.com/drd>
Fatemeh Ahmadi 2010
Preparation and in vitro/in vivo evaluation of dextran matrix tablets of budesonide in experimental ulcerative colitis in rats
- [8] <http://www.informahealthcare.com/phd>
Ghassan Z. Abdullah 2010
Preparation and in vitro evaluation of mebeverine HCl colon targeted dry delivery system

- [9] <http://www.informahealthcare.com/phd>
Nandkishor Kotagale 2009
Eudragit-S, Eudragit-L and cellulose acetate phthalate coated polysaccharide tablets for colonic targeted delivery of azathioprine
- [11] http://www.passeportsante.net/fr/Maux/Problemes/Fiche.aspx?doc=cancer_colon_pm
- [12] www.canceronet.com rubrique cancer colorectal
- [13] Guide thérapeutique 5^{ème} édition
- [14] Doroz 2007 27^{ème} édition
- [15] Dictionnaire VIDAL 2007
- [16] <http://www.intestinfo.com> (Décembre 2008)
rubriques maladie de Crohn et Recto-colite hémorragique
- [17] <http://www.passeportsante.net> (Décembre 2008)
- [18] HAS : guide affection de longue durée Maladie de Crohn de Mai 2008
- [19] AFA : La maladie de Crohn, information pour les patients et leur famille
- [20] <http://www.afa.asso.fr/les-mici/maladie-de-crohn>
- [21] <http://www.afa-asso.fr/les-mici/recto-colite-hemmorragique.html>
- [22] HAS : guide affection de longue durée Recto-colite hémorragique évolutive de Mai 2008
- [23] <http://www.wipo.int>
WO/2004/016248 Galenic formulation for colon targeted delivery of active principles
- [24] <http://www.wipo.int>
WO/2003/030874 Pharmaceutical composition for releasing an active substance at the colon

UNIVERSITE DE LILLE II
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
ANNEE UNIVERSITAIRE 2011/2012

Nom : Quiévreux
Prénom : Julien

Titre de la thèse : Libération colique des médicaments dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Mots-clés : colon-targeting, maladie de Crohn, recto-colite hémorragique, cancer colorectal, flore colique, polysaccharides

Résumé :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent principalement la maladie de Crohn, la recto-colite hémorragique et le cancer colorectal. Ces pathologies peuvent toucher tout ou partie du tube digestif. Elles évoluent par poussées inflammatoires entrecoupées de périodes de rémission plus ou moins longues. Les traitements utilisés pour traiter ces maladies sont efficaces mais peuvent avoir des effets délétères sur la muqueuse digestive saine. Il est donc essentiel de mettre au point des formulations galéniques permettant d'administrer précisément les principes actifs au niveau des zones atteintes. Il s'agit du Colon targeting.

De nombreuses études ont porté sur des films polymériques composés de polysaccharidique d'origines diverses (végétale, animale...) associés à de l'éthylcellulose. Les objectifs de ces études sont de définir les paramètres galéniques (teneur en eau, perte de masse, épaisseur d'enrobage...) compatibles avec le Colon targeting. Il s'agit ensuite d'étudier les profils de libération du principe actif en milieu de dissolution, d'abord in vitro, puis en présence de selles fraîches humaines.

L'objectif des chercheurs aujourd'hui est de mettre au point un milieu de culture de substitution permettant de réaliser des tests de routine.

Membres du jury :

Président: Neut Christel, Maitre de conférence en Bactériologie-Virologie à la faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur : Karrout Youness, Maitre de conférence en Parmacotechnie clinique à la faculté de pharmacie de Lille.

Membres extérieurs : Casanova Monique, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine à Hergnies