

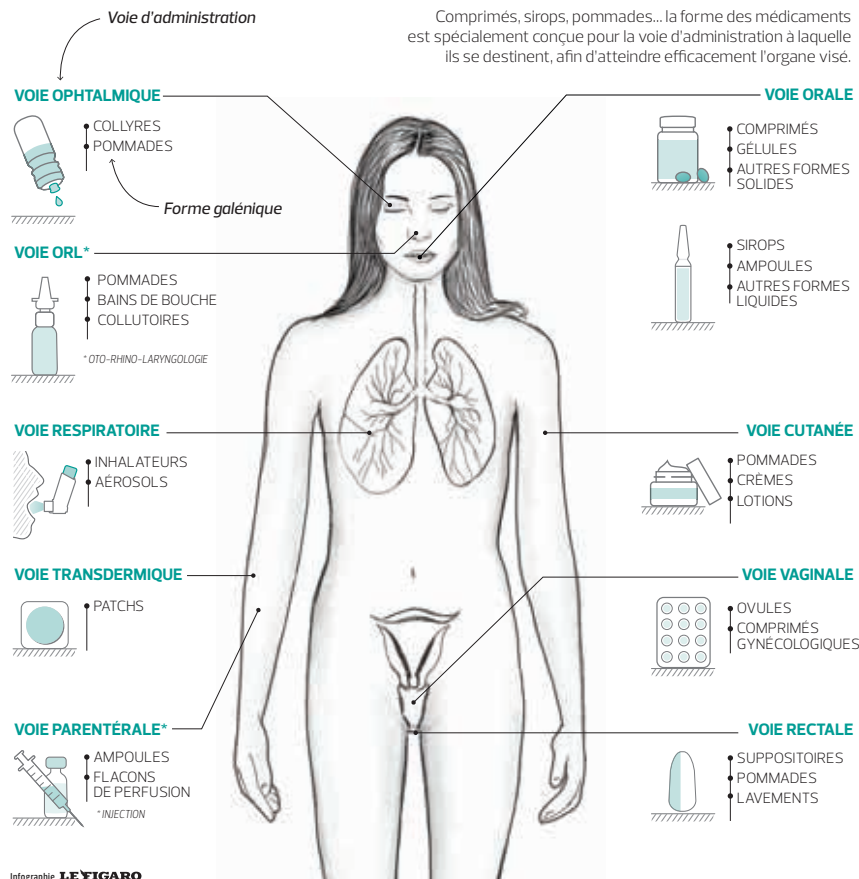
12 DOSSIER SANTÉ

# Pilule, patch, collyre... Comment la forme d'un médicament joue sur son efficacité

Choisir telle ou telle forme pharmaceutique ne doit rien au hasard : celle-ci compte autant que la substance active, car elle lui permet d'arriver à son site d'action au bon moment, et à la bonne dose. Plongée dans les mystères de la galénique...

ANNE PRIGENT @AnnePrigent

**PHARMACOLOGIE** Le savez-vous ? La plupart des médicaments sont à base de warfarine, une molécule qui vous sera prescrite comme médicament anticoagulant le jour où vous aurez une embolie pulmonaire. La différence entre les deux ? La dose, évidemment. Mais surtout, sa présentation. Ce qu'on appelle dans le monde pharmaceutique la « forme galénique ». Un élément bien moins anodin qu'on pourrait le penser... « Un médicament, c'est une substance active et une forme galénique. C'est bien la forme galénique qui fait le médicament », explique le Pr Patrick Couvreur, professeur de pharmacie à l'université Paris-Saclay, membre des Académies de médecine et de pharmacie. Lorsque nous avons un comprimé pour un mal de tête, que nous appliquons une pommade contre un eczéma, que nous mettons un collyre pour soigner une conjonctivite, que nous nous servons d'un aérosol contre l'asthme, que nous injectons de l'insuline, nous utilisons des formes galéniques différentes. « L'objectif de ces formes est d'optimiser l'administration et l'action de la substance active qui est la molécule ayant l'activité thérapeutique », souligne le Pr Odile Chambin, présidente de l'Association francophone des enseignants en pharmacie galénique. Et permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé, le mieux possible et à la quantité souhaitée, relève d'une alchimie complexe qui doit prendre en compte de nombreux paramètres. « L'un des principaux objectifs est de choisir une voie d'administration simple et la moins désagréable possible pour les patients », expose le Pr Juergen Siepmann, professeur de galénique à la faculté de pharmacie de Lille. C'est notamment la raison pour laquelle les formes orales sont les plus courantes, représentant 80 % des formes pharmaceutiques.



Infographie LE FIGARO

## En pédiatrie, le défi d'une « préparation sur mesure avec un procédé industriel »

IAN SOULAÏROL est pharmacien hospitalier, responsable de l'unité de préparation des médicaments au CHU Nîmes et maître de conférences à l'université de Montpellier et à l'Institut Charles-Gerhardt de Montpellier. Il nous explique pourquoi les formes pédiatriques sont particulièrement complexes à mettre au point, et évoque la solution par impression 3D sur laquelle portent ses recherches.

**LE FIGARO.** - Pourquoi a-t-on tant de difficultés à mettre au point des formes galéniques en pédiatrie ?

**Ian SOULAÏROL.** - Plusieurs facteurs expliquent cette difficulté. La principale étant la diversité de la population pédiatrique, qui concerne aussi bien des enfants prématurés que des adolescents de 12 ans. Outre la variabilité de poids et de tailles entre ces enfants, il y a des différences physiologiques liées à la maturité du système enzymatique ou du PH gastrique. Autant de raisons qui nécessitent de pouvoir adapter les doses à chaque âge de l'enfant. Il faudrait des études cliniques pour chaque tranche d'âge, ce qui est difficile à réaliser même si la législation européenne a fait bouger les choses.

**Quelle est la forme galénique la plus adaptée aux enfants à l'heure actuelle ?**

Faute de mieux, ce sont les formes liquides. Elles permettent de faire varier les doses tout en pouvant être produites de façon industrielle. Le problème des formes liquides, c'est que certaines substances actives ne sont pas stables dans l'eau ou qu'il faut leur ajouter des conservateurs qui peuvent poser problème chez les plus jeunes. Les formes solides sont également sources d'erreur d'administration, il faut en effet les donner avec des pipettes qui ne sont pas toutes graduées de la même façon, ce qui peut entraîner des confusions. Les pharmaciens peuvent également préparer des gélules avec la dose nécessaire pour l'enfant. Avant 6 ans, elles ne sont pas destinées à être avalées mais à être ouvertes pour verser leur contenu soit dans un liquide ou de la nourriture. Mais cela ne garantit pas une précision parfaite de l'administration de la quantité de substance active, ce qui peut poser problème pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

Vos recherches portent sur l'impression 3D de médicaments. Expliquez-nous comment cela fonctionne et quel en serait l'avantage ?



80 % des formes pharmaceutiques sont des médicaments par voie orale. ALEXO/STOCK.ADOBE.COM

## Le potentiel des nanovecteurs mis en lumière par les vaccins à ARN messager

TOUT le crédit du succès rencontré par les vaccins contre le Sars-CoV-2 ne revient pas au seul ARN messager. Il doit aussi beaucoup à son transporteur. « Sans les nanoparticules lipidiques dans lesquelles l'ARN messager a été encapsulé, rien n'aurait été possible », explique le Pr Patrick Couvreur, professeur de pharmacie à l'université Paris-Saclay, membre de l'Académie de pharmacie.

En effet, ces minuscules gouttelettes de graisse qui imitent les membranes de nos cellules permettent à la molécule d'ARN messager d'y pénétrer, ce qu'elle ne pourrait faire seule. « Elles protègent aussi l'ARN messager qui se dégrade rapidement dans l'organisme », précise le Pr Elias Fattal, professeur de galénique à l'université Paris-Saclay, et qui a dirigé l'Institut Galien Paris-Saclay, une unité mixte de recherche traitant de la conception de médicaments.

Cette technologie utilisée sur des millions de personnes est le résultat de nombreuses années de recherche. Les nanoparticules sont en effet un mode de transport de substance active développé depuis plusieurs décennies. De la taille d'une centaine de nanomètres, soit de 10 à 100 fois plus petites qu'une cellule vivante, elles sont constituées de matériaux inertes vis-à-vis de l'organisme, généralement biodégradables. « Ces nanovecteurs modifient complètement la distribution des médicaments d'aller dans des tissus et des cellules au niveau desquels le médicament administré sous une forme galénique traditionnelle ne pourrait pas pénétrer », souligne Patrick Couvreur. Les premières recherches ont surtout concerné le cancer, puisqu'en ciblant mieux la tumeur on pouvait espérer moins d'effets toxiques sur les cellules saines.

La première génération de ces particules avait un effet assez limité. De fait, elles étaient reconnues comme étrangères par le système immunitaire et donc détruites par les macrophages au niveau du foie, ce qui réduisait leur utilisation au traitement du cancer du foie. « L'étape suivante a été de modifier la surface des nanoparticules afin de les rendre

grégation du comprimé dans le tube digestif », précise le Pr Odile Chambin. Attention toutefois aux comprimés effervescents : ils contiennent du sel, déconseillé chez certaines personnes.

À l'inverse, certaines formes vont ralentir la diffusion des principes actifs. Ce sont les formes à libération prolongée. « Elles permettent de maintenir des concentrations sanguines stables et prolongées afin de traiter sans dépasser les seuils de concentration éventuellement toxiques », explique le Pr Patrick Couvreur. Il est alors possible de réduire le nombre de prises du médicament tout en étalant l'effet thérapeutique dans le temps, ce qui peut être utile.

**« L'un des principaux objectifs est de choisir une voie d'administration simple et la moins désagréable possible pour les patients »**

Pr JUERGEN SIEPMANN, PROFESSEUR DE GALÉNIQUE À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE LILLE

le par exemple dans la prise en charge de la douleur. « Cela peut aussi favoriser l'observance pour les pathologies chroniques puisqu'on diminue le nombre de prises par jour », affirme le Pr Pierre Tchoreloff. Pour autant, la forme comprimée n'est pas la plus adaptée si l'on souhaite avoir une diffusion de principe actif pendant des semaines, voire des mois. Pour cela, il existe des patchs, des implants ou des injections intramusculaires à libération prolongée qui libèrent leur contenu pendant plusieurs jours, plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Les injections mensuelles, voire bimensuelles sont des formes d'administration proposées par exemple dans la prise en charge du VIH ou de la schizophrénie.

**« Les nanovecteurs permettent d'aller dans des tissus et des cellules au niveau desquels le médicament administré sous une forme galénique traditionnelle ne pourrait pas pénétrer »**

Pr PATRICK COUVREUR, PROFESSEUR DE PHARMACIE À L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY

Une fois les nanoparticules parvenues au voisinage de la tumeur, elles doivent y pénétrer. Comment font-elles ? « Grâce à leur très petite taille elles vont passer à travers les vaisseaux qui servent à alimenter la tumeur et qui sont plus perméables que les vaisseaux normaux », précise le Pr Fattal.

Les chercheurs visent désormais l'étape suivante qui permettra d'être encore plus sélectif. « L'objectif est d'ajouter des anticorps ou des peptides à la surface des nanoparticules afin de reconnaître spécifiquement les cellules à atteindre. Mais cette troisième génération est beaucoup plus difficile à mettre au point », conclut Patrick Couvreur. ■

SANTÉ

# Radiologie : et si vous n'achetez plus vos produits de contraste ?



DOCTEUR FRANCK CLAROT  
• Radiologue, président de la Fédération nationale des médecins radiologues (FNMR) Eure-Seine-Maritime.

**IMAGERIE MÉDICALE** Les simples techniques d'imagerie médicale ne permettent pas toujours de visualiser l'ensemble des organes et des vaisseaux. C'est pourquoi les radiologues utilisent parfois une injection intraveineuse d'un produit améliorant le contraste ou permettant de visualiser certains phénomènes ou pathologies : en IRM, ils sont basés sur le gadolinium, une « terre rare », et au scanner, sur des dérivés de l'iode. On les appelle produits de contraste (PDC), parce qu'ils permettent de faire apparaître « en blanc » certaines lésions.

À ce jour, ces PDC sont fournis par les pharmaciens aux patients, sur prescription médicale, du demandeur de l'examen ou du radiologue. Leur conditionnement est figé, en kit dose unique : un patient, une boîte. Cela devrait changer...



Les produits de contraste permettent de faire apparaître « en blanc » certaines lésions. SFAM PHOTO/SHUTTERSTOCK

Plus de 8000 produits pharmaceutiques sont commercialisés en France, chacun pouvant avoir plusieurs formes pharmaceutiques. Il existe environ 2800 substances actives entrant dans la composition des médicaments. (Source: Leem)

## TOUT CE QUI N'EST PAS SUBSTANCE ACTIVE EST EXCIPIENT

Dans un médicament, tout ce qui n'est pas la substance active est désigné sous le terme générique d'excipient. Il permet d'améliorer la fabrication du médicament et de faciliter son administration. L'excipient est indispensable à l'obtention des caractéristiques fondamentales souhaitées pour la forme choisie. Il peut servir par exemple de diluants pour donner de la masse aux substances actives faiblement dosées, ou encore d'agents déliants pour que les comprimés puissent se désagréger. Les excipients sont également la pour améliorer l'efficacité du principe actif ou encore pour en faciliter la conservation. L'excipient est choisi pour sa bonne tolérance. Néanmoins, certains d'entre eux, le lactose ou l'huile d'arachide par exemple, peuvent poser problème chez des personnes sensibles (allergiques ou présentant un syndrome d'intolérance particulier). C'est ce qu'on appelle les excipients à effets notoires. D'autres ne sont pas adaptés à certaines populations, comme l'éthanol, inadaptes chez les enfants. Si un médicament générique contient la même quantité et qualité de principe actif que son principe, les excipients en revanche peuvent varier et le médicament avoir alors un aspect, une couleur ou un goût différents. A. P.



DOCTEUR JEAN-PHILIPPE MASSON  
• Radiologue, président national de la FNMR.

### Rationaliser les soins

Pourquoi ce changement ? Pour des raisons essentiellement d'économie de santé et de rationalisation du parcours de soins, après propositions de la Fédération nationale des médecins radiologues (FNMR) reprises par l'Assurance-maladie. Dans un rapport de juillet 2022, la Caisse nationale d'assurance-maladie (Cnam) proposait de limiter le « mésusage » des PDC et de « simplifier le parcours de soins des patients qui, aujourd'hui, passent par l'officine pour se procurer ces produits... et (de) limiter le gaspillage de produits achetés par les patients, mais non utilisés » (proposition 30). « Les dépenses liées aux produits de contraste sont deux à quatre fois plus importantes (en France) que celles constatées dans les autres pays européens », indiquait aussi le directeur

général de la Cnam, Thomas Fatôme, au Sénat, mi-octobre 2022. L'article 49 de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2023 a donné jusqu'à fin avril aux radiologues et à la Cnam pour conclure un nouvel accord sur la pertinence des actes et l'intégration des produits de contraste scanner et IRM dans ce qu'on appelle le « forfait technique » (un montant versé par l'Assurance-maladie aux structures de radiologie en sus de l'acte, permettant l'entretien et le fonctionnement des machines). Les avancées sont donc claires : mais si la FNMR est prête, cela semble plus compliqué pour la Cnam...

pas d'injection quand l'obtenir a été long et compliqué...

Pour la collectivité, des gains en termes de pertinence de réalisation des examens et des économies de santé sont attendus, chiffrés en 2022 par la Cnam à 75 millions d'euros par an pour « un poste à fort enjeu financier » dans le sens « d'une rationalisation du parcours de soins, comme cela se fait partout dans le monde » indiquait aussi récemment Philippe Bessel, président de la Fédération des syndicats pharmaceutiques de France. De plus, une franche diminution des déchets représentés par les contenants individuels et les effluents de produits de contraste dans les eaux usées marquera un gain très significatif pour la planète.

### 75 millions à économiser

Pour les patients, le parcours sera facilité, il n'y aura plus de passage nécessaire en officine, plus de risque d'erreur, plus de commande à passer, tout sera géré chez le radiologue et optimisé. Il n'y aura plus besoin de prescription en amont, ce qui limitera les erreurs, les produits inutiles et jetés, la gestion du recyclage ou de l'incompréhension de l'absence finale d'utilisation du PDC, relevant uniquement de la décision du radiologue. Il est en effet parfois difficile de faire comprendre que l'examen ne nécessite

La balle est donc dans le camp de l'ANSM et de l'Assurance-maladie, qui doivent autoriser et organiser le produit multiplicatifs, et dans celui de l'État qui doit rassurer les pharmaciens sur cette perte de monopole évaluée selon eux à 290 millions d'euros de chiffre d'affaires. Nous sommes à deux doigts d'une évolution notable, bénéfique aux patients, aux praticiens, à l'Assurance-maladie, à la société et à la planète. Il se serait dommage de rester dans le flou du produit de contraste. ■

# Intoxication à la cocaïne : en hausse chez les enfants aussi !



PROFESSEUR ISABELLE CLAUDET  
• Pédiatre, chef du pôle enfants, chef des urgences pédiatriques, hôpital de Toulouse.

**PÉDIATRIE** La cocaïne est en seconde position des drogues les plus consommées en Europe en 2019, 213 tonnes ont été saisies, témoin d'une expansion du marché européen. En France, ce niveau de circulation se traduit par une multiplication des saisies par un facteur 40 entre 2015 (643 kg) et 2021 (26,5 tonnes). La pureté de la cocaïne augmente, et son prix reste stable, sa livraison s'est « ubérisée » via des « centres d'appels dédiés ». Un autre indicateur de la circulation réside dans l'analyse des eaux usées des grandes villes européennes (projet Score), dont Paris qui se situe en 10<sup>e</sup> position sur les 75 villes incluses. Deux régions sont plus exposées : l'Occitanie par sa proximité avec l'Espagne, base pour les trafiquants colombiens en Europe, et l'Île-de-France (Paris en particulier), zone de transit vers la Belgique et les Pays-Bas, mais aussi zone de réception via ses aéroports. Le port du Havre est une autre zone d'arrivée du trafic, via des conteneurs maritimes en provenance des Antilles (23 tonnes saisies en 2021).

De façon superposable à l'épidémie silencieuse d'intoxications pédiatriques par cannabis, qui continue de progresser de façon alarmante (3,6 pour 100 000 enfants de moins de 15 ans exposés en 2020, contre 0,7 pour 100 000 en 2010), nos services d'urgences pédiatriques s'inquiètent d'un nombre croissant d'enfants de moins de 15 ans exposés et intoxiqués à la cocaïne. Une étude nationale analysant les admissions pour cette rai-

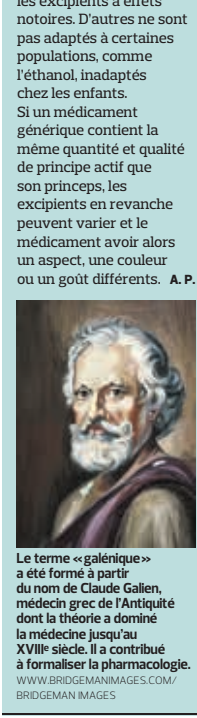
son, et leur évolution entre 2010 et 2020, a montré une progression par un facteur 8 en onze ans. 60 % (45 enfants) du nombre total de cas se sont présentés dans les deux dernières années. Durant la dernière année de la pandémie de Covid-19, le taux national d'admission aux urgences pédiatriques pour ce motif était même plus élevé que l'année précédente (3,3 pour 100 000 admissions en 2020, versus 2,8 pour 100 000 en 2019). 46 % des enfants intoxiqués étaient âgés de moins de 6 ans, 16 % de 6 à 13 ans, 38 % de 14 ans. Le taux global national d'intoxication/exposition de la population pédiatrique est passé de 0,3 à 6 pour 1 million entre 2010 et 2020, et de 0 à 3 pour 1 million chez les moins de 6 ans. Ces données ont été comparées aux appels reçus par les centres antipoison et de toxicovigilance français sur la même période. Ils rapportent 130 appels pour exposition à la cocaïne (âge inférieur à 6 ans chez 57 %, 48 % des cas dans les trois dernières années. Le nombre total d'appel pour ce type d'exposition a été multiplié par 32.

Les cas graves suivent la tendance. 83 % de ceux recensés dans l'étude ont eu lieu entre 2017 et 2020. La majorité des enfants a été hospitalisée, 12 d'entre eux en réanimation ou en soins intensifs (67 % avaient moins de 6 ans). Les symptômes étaient essentiellement neurologiques (agitation, convulsions, hypertension) ou cardio-vasculaires (accélération du rythme cardiaque, élévation ou chute de la pression artérielle). L'augmentation de la gravité pourrait être en lien avec une plus grande pureté et/ou la présence d'autres substances. Les analyses toxicologiques ont en effet permis de mettre en évidence 18 autres substances chez 46 enfants, essentiellement chez des adolescents (72 %), mais aussi, de façon plus inquiétante, chez de jeunes enfants âgés de moins de 6 ans (cannabis 31 %, amphétamines 25 %). Certaines de ces autres substances sont des adultérants (produits de coupe) comme le levamisole ou la lidocaïne.

### Victimes collatérales

L'intoxication survient au domicile ou dans un lieu public selon l'âge ; chez les plus jeunes elle a lieu par ingestion, chez les plus âgés par « sniffing » ou en fumant du crack. Plus des deux tiers des parents de jeunes enfants intoxiqués se sont déclarés consommateurs. Un tiers des enfants a fait l'objet d'un placement par décision judiciaire. Une fois de plus, les enfants sont des victimes collatérales de l'évolution de la consommation des drogues les plus courantes, la moitié d'entre eux sont âgés de moins de 6 ans et un quart de ce groupe d'âge développeront une intoxication grave admettra une réanimation. Les parents consommateurs devraient être mieux informés des risques encourus par une exposition accidentelle de leurs enfants, afin de limiter ce risque émergent de santé publique. ■

Résultats complets à paraître dans la revue « Clinical Toxicology ».



Le terme « galénique » a été formé à partir du nom de Claude Galien, médecin grec de l'Antiquité dont la théorie a dominé la médecine jusqu'au XVIII<sup>e</sup> siècle. Il a contribué à formaliser la pharmacologie. WWW.BRIDGEMANIMAGES.COM/BRIDGEMAN IMAGES