

## Chapitre III: Voies de la délivrance ciblée

### III.1. Introduction

Le domaine de l'administration de médicaments est un domaine de recherche très important car il affecte la vie de millions de patients chaque année. L'introduction de médicaments dans le corps humain peut être accomplie par plusieurs voies anatomiques. Afin d'atteindre l'objectif thérapeutique, le choix de la voie d'administration la plus appropriée est d'une importance incontestable. Par conséquent, plusieurs facteurs doivent être pris en considération lors de l'administration d'un médicament, à savoir ses propres propriétés, la maladie à traiter et le temps thérapeutique souhaité. Les systèmes d'administration de médicaments améliorent l'efficacité thérapeutique et l'innocuité des médicaments en améliorant leurs profils d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion (ADME).

### III.2. Administration des médicaments

Les médicaments sont introduits dans l'organisme par différentes voies. Ils peuvent être Avalés (voie orale) injectés dans une veine (voie intraveineuse, IV), dans le muscle (voie intramusculaire, IM), dans l'espace situé autour de la moelle épinière (voie intrathécale) ou sous la peau (voie sous-cutanée, SC), introduits dans le rectum (voie rectale) ou le vagin (voie vaginale), vaporisés dans le nez et absorbés par les membranes nasales (voie nasale), inspirés dans les poumons, le plus souvent par la bouche (inhalation), ou par la bouche et le nez (nébulisation), appliqués sur la peau (voie cutanée) pour une action locale (topique) ou administrés à travers la peau par un patch (transdermique) étendue à tout l'organisme pour un effet (systémique). Toute voie a des objectifs spécifiques et présente des avantages et des inconvénients.

#### III.2.1. Voie orale



De nombreux médicaments peuvent être administrés par voie orale, notamment les liquides, les gélules, les comprimés ou les comprimés à mâcher. La voie orale est la plus souvent utilisée, car

c'est la plus pratique et, habituellement, la plus sûre et la moins coûteuse. Cependant, elle présente des limites liées à la façon dont le médicament traverse le tube digestif. Dans le cas des médicaments administrés par voie orale, la phase d'absorption peut débuter au niveau de la bouche ou de l'estomac mais, habituellement, la plupart des médicaments sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le médicament passe par la paroi intestinale et le foie avant d'être transporté jusqu'au site cible par la circulation sanguine. La paroi intestinale et le foie modifient chimiquement (métabolisent) de nombreux médicaments en diminuant la quantité du produit actif qui gagne la circulation sanguine. C'est pourquoi ces médicaments sont souvent utilisés par voie intraveineuse à des doses réduites, pour un même effet.

Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, les aliments et les autres médicaments présents dans le tube digestif peuvent modifier la quantité réellement absorbée et la vitesse d'absorption. C'est pourquoi certains médicaments doivent être pris à jeun, d'autres pendant les repas ou en dehors de certains autres traitements et d'autres ne doivent pas du tout être pris par voie orale. Certains médicaments administrés par voie orale irritent le tube digestif. Par exemple, l'aspirine, ainsi que la majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), peuvent léser la paroi de l'estomac et de l'intestin grêle, provoquer des ulcères ou aggraver ceux qui préexistent. D'autres médicaments sont mal absorbés ou absorbés de façon irrégulière par le tube digestif ou sont détruits par l'acidité et les enzymes digestives dans l'estomac.

**Pour surmonter ces limitations, plusieurs méthodes ont été étudiées et les nanoparticules sont également un outil utile dans l'administration orale. Il a été démontré qu'ils peuvent protéger les médicaments protéiques et peptidiques de la dégradation enzymatique et augmenter leur faible perméabilité à travers l'épithélium intestinal. Plus précisément, les nanoparticules peuvent être absorbées par un temps de séjour accru dans les entérocytes, en ciblant des récepteurs spécifiques à la surface. Dans ce domaine, les polymères jouent une fonction cruciale.**

Quand la voie orale est impossible, il existe d'autres voies d'administration :

- Lorsqu'un patient ne peut rien prendre par la bouche,
- Lorsque le médicament doit être administré rapidement ou à doses précises ou très élevées,
- Lorsque le médicament est absorbé de façon irrégulière par le tube digestif.

### III.2.2. Parentéral

Il y a eu des recherches approfondies sur l'administration des médicaments par des dispositifs polymères biodégradables depuis que les sutures chirurgicales biorésorbables sont entrées sur le marché il y a deux décennies. Parmi les différentes classes de polymères biodégradables, les poly (esters) aliphatiques thermoplastiques tels que le poly (lactide) (PLA), le poly (glycolide) (PGA), et notamment le copolymère de lactide et de glycolide dénommé poly (lactidéco- glycolide) (PLGA) ont suscité un intérêt considérable en raison de leur excellente bio-compatibilité, biodégradabilité et résistance mécanique. [55] Ils sont faciles à formuler en divers dispositifs pour transporter une variété de classes de médicaments telles que des vaccins, des peptides, des protéines et des micromolécules. Plus important encore, ils ont été approuvés par l'administration des aliments et des médicaments (FDA) des États-Unis pour l'administration de médicaments.

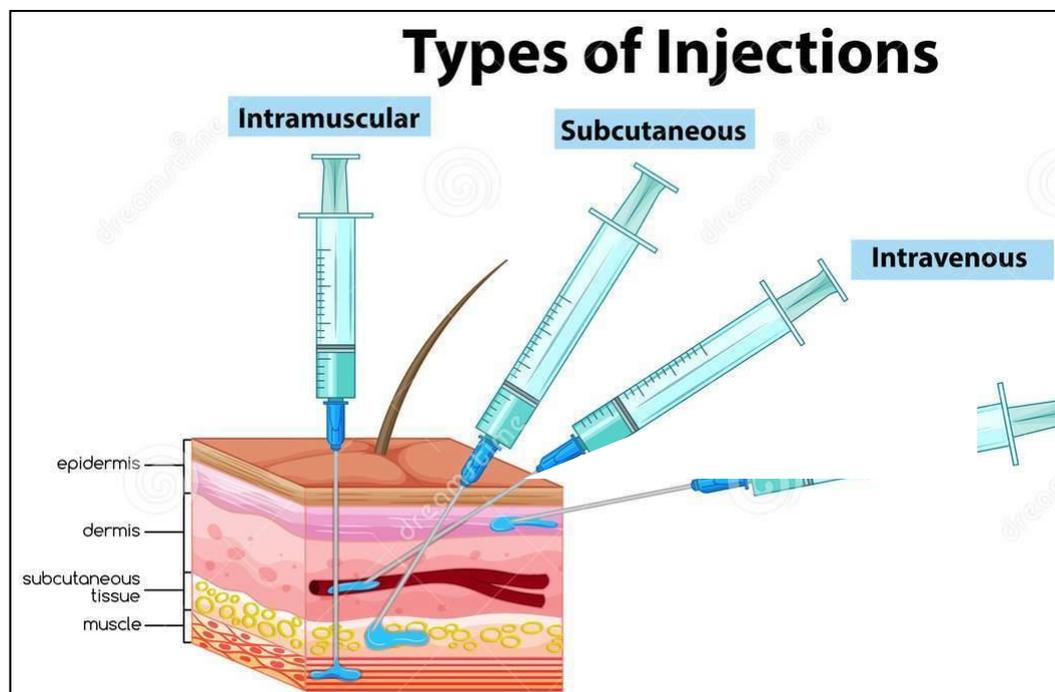
L'administration par injection (administration parentérale) comprend les voies suivantes

Sous-cutanée (sous la peau)

Intramusculaire (dans un muscle)

Intraveineuse (dans une veine)

Intrathécale (autour de la moelle épinière)



### III.2.2.1. Voie sous-cutanée



Pour cette voie, une aiguille est introduite dans le tissu adipeux situé juste sous la peau. Une fois injecté, soit le médicament pénètre dans les vaisseaux sanguins de petit diamètre (capillaires) et est transporté par la circulation sanguine, soit il gagne la circulation par les vaisseaux lymphatiques (Système lymphatique : Contribue à la défense contre les infections). Les médicaments composés de grosses protéines, tels que l'insuline, atteignent en général la circulation sanguine par les vaisseaux lymphatiques, car leur passage du tissu adipeux aux capillaires est très lent. La voie sous-cutanée est utilisée pour de nombreux médicaments protéiques qui seraient détruits dans le tube digestif s'ils étaient administrés par voie orale.

### III.2.2.2. Voie intramusculaire



Elle est préférée à la voie sous-cutanée lorsqu'il est nécessaire d'administrer des volumes plus importants de médicaments. On utilise alors une aiguille plus longue pour atteindre les muscles situés sous la peau et la graisse. Les médicaments sont habituellement injectés dans le muscle du bras, de la cuisse ou de la fesse. La vitesse d'absorption du médicament dans la circulation sanguine dépend en partie du débit sanguin au niveau du muscle : plus le débit sanguin est faible, plus l'absorption est lente.

### III.2.2.3. Voie intraveineuse

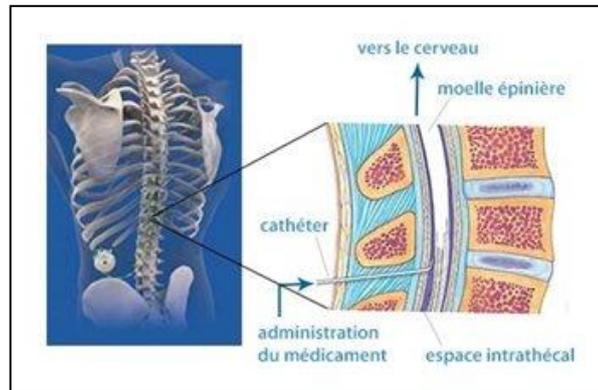


Dans le cas de cette voie, une aiguille est introduite directement dans une veine. Une solution contenant le médicament peut être administré en bolus ou par perfusion continue. Dans le cas d'une perfusion, le soluté est administré par gravité (à partir d'une poche en plastique souple) ou le plus souvent par le biais d'une pompe à perfusion à l'aide d'un tube fin et souple (cathéter) inséré dans une veine située habituellement sur l'avant-bras (**Figure.III.1**). La voie intraveineuse est la meilleure façon d'administrer une dose précise, de façon rapide et contrôlée, dans tout l'organisme. Elle est également utilisée pour les solutions irritantes qui, si elles étaient administrées par voie sous-cutanée ou intramusculaire, seraient douloureuses et endommageraient les tissus. Une injection intraveineuse est parfois plus difficile à pratiquer qu'une injection sous-cutanée ou intramusculaire, car il peut être difficile d'insérer l'aiguille ou le cathéter dans une veine, surtout si les personnes sont obèses. Lorsqu'il est administré par voie intraveineuse, le médicament passe immédiatement dans la circulation sanguine et a un effet plus rapide que lorsqu'il est administré par d'autres voies. C'est pourquoi les médecins surveillent attentivement les personnes ayant reçu une telle injection pour voir si le médicament est efficace ou provoque des effets secondaires indésirables. Par ailleurs, l'effet d'un médicament administré par voie intraveineuse a tendance à durer moins longtemps. C'est pourquoi certains médicaments doivent être administrés par perfusion continue pour que leur effet reste constant.



**Figure.III.1.** Perfusion par gravité à partir d'une poche en plastique souple ou par le biais d'une pompe à perfusion.

### III.2.2.4. Voie intrathécale



Pour cette voie une aiguille est introduite entre deux vertèbres lombaires dans l'espace situé autour de la moelle épinière. Le médicament est alors injecté dans le canal rachidien. On pratique souvent une petite anesthésie locale autour du site de l'injection. Cette voie d'administration est employée quand on attend du médicament un effet rapide, ou local, au niveau du cerveau, de la moelle épinière ou des méninges, par exemple pour traiter des infections de ces structures. Les anesthésiques et les analgésiques (comme la morphine) sont parfois administrés de cette manière.

### III.2.3. Voie rectale

Bien que le gros intestin soit un site potentiel d'absorption de médicaments, certaines difficultés sont impliquées dans l'administration locale efficace de médicaments au côlon en contournant l'estomac et l'intestin grêle. En outre, des conditions de pH différentielles et un long temps de transit pendant le passage des formulations médicamenteuses de la bouche au côlon créent de nombreuses difficultés techniques dans la délivrance sûre de médicaments au côlon. Cependant, les développements récents de systèmes d'administration de médicaments dans la circulation systémique par absorption colique représentent un nouveau mode d'introduction de molécules peptidiques et protéiques et de médicaments qui sont mal absorbés par le tractus gastro-intestinal supérieur (GI). De nombreux médicaments pris oralement peuvent également être administrés par voie rectale sous forme de suppositoires. Dans ce cas, le médicament est mélangé à une substance cireuse qui se dissout ou se liquéfie après avoir été introduite dans le rectum. La paroi du rectum étant mince et très irriguée, le médicament est absorbé rapidement. Les suppositoires sont prescrits à des personnes qui ne peuvent pas prendre de médicaments par voie orale parce qu'elles éprouvent des nausées, des difficultés de déglutition ou qu'elles sont soumises à des restrictions alimentaires, comme c'est souvent le cas avant ou après une intervention chirurgicale. Les médicaments pouvant être administrés par voie rectale incluent le paracétamol (pour la fièvre), le diazépam (pour les convulsions) et les laxatifs (pour la constipation). Il peut être nécessaire d'administrer par injection des médicaments irritants sous forme de suppositoires.

### III.2.4. Voie vaginale

Certains médicaments peuvent être administrés par voie vaginale chez les femmes sous forme de solution, de gélule, de crème, de gel ou d'ovule. Le médicament est lentement absorbé par la paroi vaginale. Cette voie est souvent utilisée pour administrer des oestrogènes aux femmes au moment de la ménopause pour soulager les symptômes vaginaux tels que la sécheresse, la sensibilité et les rougeurs.

### III.2.5. Voie nasale



Pour être inhalé et absorbé par la mince muqueuse qui tapisse le tractus nasal, un médicament doit être administré sous forme de petites gouttes pulvérisées dans l'air. Une fois absorbé, le médicament pénètre dans la circulation sanguine. Les médicaments pris par voie nasale agissent en général rapidement. Certains peuvent irriter le tractus nasal. La nicotine (pour arrêter de fumer), la calcitonine (pour traiter l'ostéoporose), le sumatriptan (pour soulager les migraines) et les corticostéroïdes (pour lutter contre les allergies) figurent parmi les médicaments pouvant être administrés par voie nasale.

### III.2.6. Inhalation



Les médicaments inhalés par la bouche doivent être pulvérisés en particules plus petites que celles administrées par voie nasale pour que le médicament puisse passer par la trachée et parvenir

aux poumons. La profondeur à laquelle les gouttelettes peuvent parvenir dans les poumons dépend de leur taille ; plus les gouttelettes sont petites, plus elles pénètrent profondément, ce qui augmente la quantité de médicament absorbé. Une fois dans le poumon, elles sont absorbées dans la circulation sanguine.

Les médicaments administrés par cette voie sont relativement peu nombreux dans la mesure où l'inhalation doit être soigneusement contrôlée pour s'assurer que les personnes reçoivent la quantité précise de médicaments dans un laps de temps donné. En outre, un équipement spécial peut être nécessaire pour administrer le médicament par voie inhalée. Habituellement, cette méthode est utilisée pour administrer des médicaments agissant spécifiquement sur les poumons, tels que les anti-asthmatiques en aérosol conditionnés dans des doseurs (appelés inhalateurs), et pour l'administration des gaz utilisés en anesthésie générale.

### III.2.7. Nébulisation

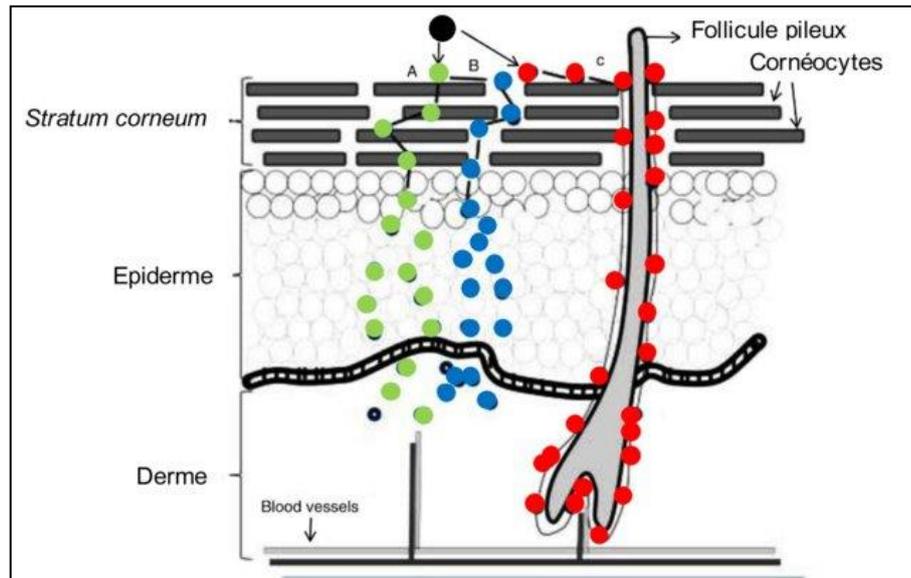


Tout comme avec l'inhalation, les médicaments administrés par nébulisation (par la bouche et le nez) doivent être transformés en aérosol (petites particules) pour atteindre les poumons. La nébulisation requiert l'utilisation de dispositifs spéciaux, le plus fréquemment des nébuliseurs ultrasoniques ou à jet. L'utilisation correcte de ces dispositifs permet d'optimiser la quantité de médicament administrée aux poumons. Les médicaments nébulisés incluent la tobramycine (pour la mucoviscidose), la pentamidine (pour la pneumonie causée par *Pneumocystis jirovecii*) et l'albutérol (pour les crises d'asthme).

Les effets secondaires peuvent inclure ceux qui surviennent lorsque le médicament est directement déposé dans les poumons (tels que la toux, le sifflement, l'essoufflement et l'irritation pulmonaire), la propagation du médicament dans l'environnement (affectant éventuellement d'autres personnes que celle prenant le médicament), et la contamination du dispositif utilisé pour la nébulisation (particulièrement lorsqu'il est réutilisé et nettoyé de manière inadéquate). L'utilisation adéquate du dispositif permet d'éviter les effets secondaires.

### III.2.8. Voie cutanée

Les médicaments appliqués sur la peau sont habituellement utilisés pour leur effet local, notamment pour le traitement des troubles cutanés superficiels tels que le psoriasis, l'eczéma, les infections de la peau (virales, bactériennes ou mycosiques), le prurit et la sécheresse de la peau. Le médicament est mélangé à des substances inactives. Selon la consistance de ces dernières, la forme peut être une pommade, une crème, une lotion, une solution, une poudre ou un gel.

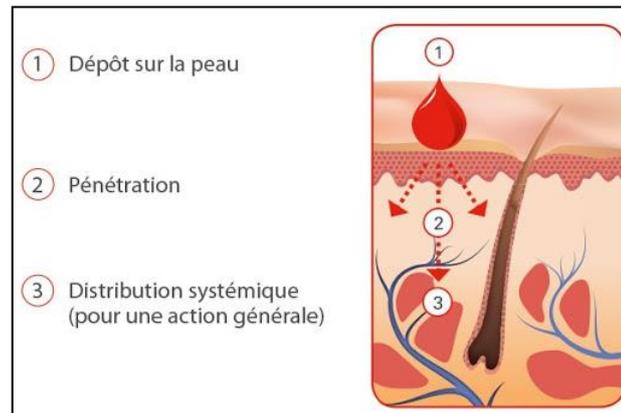


**Figure.III.2.** Schéma de la pénétration cutanée de molécules par la voie transépidermale regroupant la voie intracellulaire (A) et la voie intercellulaire (B) ou par la voie des annexes cutanées (C).

### III.2.9. Voie transdermique

Le système d'administration transdermique de médicament a une importance significative pour le traitement systémique car il est capable d'éviter le métabolisme hépatique de premier passage, de maintenir des taux sanguins constants pendant une période plus longue, de diminuer les effets secondaires, de diminuer les effets gastro-intestinaux qui se produisent en raison d'un contact local avec la muqueuse gastrique.

L'administration réussie du médicament à travers la peau nécessite les étapes séquentielles suivantes (**Figure.III.3**) : (1) dissolution et diffusion des molécules de médicament dans le véhicule dans la surface de la peau, (2) partition du médicament dans la couche cornée (CC), (3) diffusion du médicament dans la CC, et (4) le partage du médicament dans l'épiderme et le derme et son absorption dans la circulation sanguine.



**Figure.III.3.** Les étapes de l'administration du médicament à travers la peau.

Certains médicaments sont administrés à l'ensemble de l'organisme par des patchs appliqués sur la peau. Ces médicaments sont parfois mélangés avec des substances chimiques (telles que l'alcool) dont l'effet est d'augmenter la pénétration à travers la peau pour atteindre la circulation sanguine sans injection. Grâce au patch, le médicament peut être administré lentement et de façon continue pendant plusieurs heures ou plusieurs jours, voire pour des durées plus longues. En conséquence, la quantité de médicament dans le sang peut être maintenue à un niveau relativement constant. Les patchs sont particulièrement utiles pour les médicaments qui sont rapidement éliminés de l'organisme. Administrés par d'autres voies, ils doivent en effet être pris plus fréquemment. Cependant, les patchs peuvent parfois irriter la peau. Leur emploi est également limité par la vitesse à laquelle le médicament est capable de pénétrer dans la peau. Ils ne sont utilisés que pour des médicaments devant être pris à des doses quotidiennes peu élevées. Ces médicaments sont, p. ex., la nitroglycérine (pour les douleurs thoraciques), la scopolamine (pour le mal des transports), la nicotine (pour l'arrêt du tabac), la clonidine (pour l'hypertension artérielle) et le fentanyl (comme analgésique).

