



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE n° 33

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 22/03/2024

Par M. SAGE Cédric
Né le 15 janvier 1997 à Lyon (69)

L'ADMINISTRATION INTRANASALE : TOUR D'HORIZON DE SON UTILISATION
ACTUELLE, ELARGISSEMENT DE SON APPLICATION THERAPEUTIQUE PAR
L'INNOVATION GALENIQUE

JURY

Présidente de jury : Samira AZZOUZ-MAACHE
Directeur de thèse : Didier VIEILLY
Membre du jury : Mathieu TOURIER

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Président de l'Université
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche
Vice-Président du Conseil d'Administration
Vice-Présidente de la Commission Formation
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires
Directeur général des services

Frédéric FLEURY
Hamda BEN HADID
Didier REVEL
Christophe VITON
Jean François MORNEX
Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)
Doyen de l'UFR d'Odontologie
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales

Gilles RODE
Philippe PAPAREL
Claude DUSSART
Jean-Christophe MAURIN
Jacques LUAUTÉ
Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)
Directeur de Polytech Lyon
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)
Directeur de l'Observatoire de Lyon
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)
Directrice du Département-composante Informatique

Kathrin GIESELER
Bruno ANDRIOLETTI
Guillaume BODET
Emmanuel PERRIN
Michel MASSENZIO
Nicolas LEBOISNE
Bruno GUIDERDONI
Pierre CHAREYRON
Rosaria FERRIGNO
Saida BOUAZAK BRONDEL

ISPB - Faculté de Pharmacie Lyon

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES :

SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**

Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**

Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)
Monsieur Guillaume PLET (ATER)

- **BIOPHYSIQUE**

Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH-HDR)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)

SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**

Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)

- **ECONOMIE DE LA SANTE**

Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (PR-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)

- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**

Madame Maryem RHANOUI (MCU)

- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**

Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)

- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBAULT (PU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH-HDR)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)
- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
Monsieur François HALLE (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
Madame Isabelle KERZAON (MCU)
Monsieur Serge MICHALET (MCU)
- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
Madame Delphine HOEGY (MCU-PH)
Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)

PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
Madame Léa PAYEN (PU-PH)
Madame Francesca ANGILERI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY (AHU)
- **PHYSIOLOGIE**
Madame Elise BELAIDI (PU)
Madame Kiao Ling LIU (MCU)
Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**

Monsieur Laurent BOURGUIGNON (PU-PH)
Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
Monsieur Roger BESANCON (MCU)
Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur Romain GARREAU (AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Agnès DUBOIS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
Madame Anaïs NOMBEL (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)
Madame Floriane LAUMAY (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE - BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU-HDR)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Table des matières

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS, ACRONYMES ET SIGLES	8
LISTE DES ANNEXES	11
LISTE DES FIGURES	12
LISTE DES TABLEAUX	15
INTRODUCTION.....	16
1. CAVITE NASALE.....	17
1.1 GENERALITES	17
1.2 ANATOMIE DE LA CAVITE NASALE (2)	17
1.2.1 Structure et délimitations.....	17
1.2.2 Vascularisation de la cavité nasale (2).....	20
1.2.2.1 Vascularisation artérielle	20
1.2.2.2 Vascularisation veineuse.....	22
1.2.3 Innervation de la cavité nasale (2).....	23
1.3 PHYSIOLOGIE DE LA CAVITE NASALE	24
1.3.1 Délimitations physiologiques de la cavité nasale	24
1.3.2 Muqueuse nasale.....	26
1.3.2.1 Mucus et drainage muco-ciliaire	27
1.3.2.2 Olfaction.....	28
1.4 IMMUNOLOGIE DE LA CAVITE NASALE	29
2. ADMINISTRATION INTRANASALE.....	32
2.1 GENERALITES DES VOIES D'ADMINISTRATION	32
2.2 VOIE INTRANASALE	34
2.2.1 Galénique.....	34
2.2.1.1 Les différentes formes galéniques administrées par voie intranasale (45).....	35
2.2.1.1.1 Solution	35

2.2.1.1.2	Dispersion	36
2.2.1.1.2.1	Suspension.....	36
2.2.1.1.2.2	Emulsion	36
2.2.1.1.2.3	Aérosol.....	37
2.2.1.1.2.4	Gel.....	37
2.2.1.1.3	Poudre.....	38
2.2.1.2	Les différents types de contenants existants (dispositifs d'administration) (46)...	38
2.2.1.2.1	Les dosettes de gouttes pour instillation nasale	38
2.2.1.2.2	Les sprays ou pulvérisateurs.....	39
2.2.1.2.3	Atomisation.....	41
2.2.1.2.4	Inhalation par fumigation et par nébulisation.....	42
2.2.2	Conditionnement (57)	45
2.3	AVANTAGES DE LA VOIE INTRANASALE	47
2.3.1	Aspect peu invasif de la voie intranasale	47
2.3.2	Observance.....	47
2.3.3	Facteurs économiques.....	48

3. CRITERES RELATIFS A L'ELABORATION D'UN MEDICAMENT ADMINISTRE

PAR VOIE INTRANASALE.....49

3.1	GENERALITES	49
3.2	ASPECTS PHYSICO-CHIMIQUES DU PRINCIPE ACTIF.....	49
3.2.1	Poids moléculaire, solubilité et volume d'administration.....	49
3.2.2	pH physiologique et pKa du principe actif.....	50
3.2.3	Osmolalité et isotonie.....	52
3.2.4	Tropisme cellulaire	52
3.3	PHARMACOCINETIQUE (68).....	54
3.3.1	Variations selon la voie d'administration	55
3.3.2	Délai d'action	56
3.3.3	Biodisponibilité	57
3.3.4	Demi-vie.....	57
3.3.5	Clairance	58
3.3.6	Volume de distribution.....	58
3.4	FACTEURS PHYSIOLOGIQUES.....	58
3.4.1	Barrière hémato-encéphalique et voie « nose to brain »	59

3.4.2	Clairance muco-ciliaire	61
3.4.3	Enzymes et transporteurs d'efflux (81)	62
3.4.3.1	Systèmes enzymatiques (4)	62
3.4.3.2	Systèmes de transport	62
3.4.4	Débit sanguin	63
3.4.5	Pathologies limitant l'utilisation de la voie intranasale.....	63
3.4.5.1	Rhinites allergiques et inflammatoires	63
3.4.5.2	Polypes nasaux (17)	63
3.4.5.3	Déviations de la cloison nasale (17)	65
3.4.5.4	Epistaxis (17)	66
3.4.5.5	Mucoviscidose.....	67
3.4.6	Irritation de la muqueuse due à l'administration intranasale.....	67
4.	INDICATIONS CIBLEES PAR L'ADMINISTRATION INTRANASALE	68
4.1	GENERALITES	68
4.2	RHINITE (84).....	68
4.2.1	Définition et mécanismes	68
4.2.2	Traitements existants (46).....	69
4.2.2.1	Les antibiotiques	69
4.2.2.2	Les glucocorticoïdes	69
4.2.2.3	Les vasoconstricteurs.....	70
4.2.2.4	Les antihistaminiques	71
4.2.2.5	Les antiseptiques	71
4.2.2.6	Autres anti-inflammatoires.....	71
4.2.2.7	Les décongestionnants hypertoniques	71
4.2.2.8	Autres décongestionnants	71
4.2.3	Intérêt de la voie intranasale.....	72
4.3	ACCES DOULOUREUX PAROXYSTIQUE	72
4.3.1	Définition et mécanismes	72
4.3.2	Traitements existants (46).....	73
4.3.2.1	Mécanisme d'action des opioïdes	73
4.3.2.2	Les différentes molécules de la famille des opioïdes (95)	74
4.3.3	Intérêt de la voie intranasale.....	75
4.4	MIGRAINE.....	76

4.4.1	Définition et mécanismes	76
4.4.2	Traitements existants (46).....	76
4.4.3	Intérêt de la voie intranasale.....	78
4.5	DEPRESSION	78
4.5.1	Définition et mécanismes	78
4.5.2	Traitements existants (46).....	79
4.5.3	Intérêt de la voie intranasale.....	80
4.6	ADMINISTRATION D'ANTIDOTE	81
4.6.1	Hypoglycémie sévère chez le diabétique	82
4.6.1.1	Définition et mécanisme.....	82
4.6.1.2	Traitements du diabète (46)	83
4.6.1.2.1	Diabète de type 1.....	83
4.6.1.2.2	Diabète de type 2.....	83
4.6.1.2.3	Diabète insipide	84
4.6.1.3	Risque hypoglycémique aux traitements du diabète	85
4.6.1.4	Traitements de l'hypoglycémie sévère existants (46)	85
4.6.1.5	Intérêt de la voie intranasale	86
4.6.2	Surdosage aux opioïdes	86
4.6.2.1	Définition et mécanismes	86
4.6.2.2	Traitements existants (46)	88
4.6.2.3	Intérêt de la voie intranasale	90
4.7	GRIPPE	90
4.7.1	Définition et mécanismes	90
4.7.2	Traitements de la grippe existants (46).....	91
4.7.3	Intérêt de la voie intranasale.....	92
4.8	EPILEPSIE ET ANXIETE.....	93
4.8.1	Définition et mécanismes	93
4.8.2	Epilepsie et traitements existants	94
4.8.3	Anxiété et traitements existants	95
4.8.4	Intérêt de la voie intranasale.....	95
4.9	SYNDROME DE PRADER-WILLI.....	96
4.9.1	Définition et mécanismes	96
4.9.2	Traitements existants (46).....	96
4.9.3	Intérêt de la voie intranasale.....	97

5. INNOVATIONS ET ELARGISSEMENT DES APPLICATIONS	98
5.1 GENERALITES	98
5.2 HYDROGELS.....	99
5.2.1 Définition	99
5.2.2 Classification des hydrogels.....	100
5.2.3 Hydrogel de poloxamères.....	101
5.2.3.1 Gels thermosensibles composés de poloxamères.....	103
5.2.4 Hydrogels mucoadhésifs.....	104
5.2.4.1 Définition	104
5.2.4.2 Polymères mucoadhésifs	105
5.3 LIPOSOMES	106
5.3.1 Composition des liposomes.....	107
5.3.1.1 Phospholipides.....	107
5.3.1.2 Cholestérol	109
5.3.2 Classification des liposomes	111
5.4 EXCIPIENTS NATURELS.....	112
5.5 AUTRES INNOVATIONS GALENIQUES POTENTIELLES	114
CONCLUSION.....	115
ANNEXES.....	116
BIBLIOGRAPHIE	160

Remerciements

Tout d'abord, je tiens à remercier mon jury de participer à ma soutenance.

Samira, merci d'avoir été présente durant toutes ces années d'études, d'avoir été là pour discuter de mon orientation, et également d'avoir participé à l'acquittement de mes amendes de stationnement !

Monsieur Vieilly, merci de m'avoir donné goût à l'officine. Merci à vous ainsi qu'à Bénédicte, Amandine et Annabelle.

Mathieu, le binôme des mauvais plans, merci d'être là et d'accepter de partir à l'aventure ces dix prochaines années !

Je remercie tout particulièrement le principal relecteur de ce travail, Gilles, sans qui mes compétences informatiques, bien que médiocres encore aujourd'hui seraient encore proches du néant. Merci pour ton coup de main et pour tes conseils en général !

Un immense merci à ma famille toute entière d'avoir été là toutes ces années. C'est toujours un plaisir de vous voir. A tous mes grands-parents, qui me manquent et dont que je n'ai assez profité. A Maman et Papa, de m'avoir toujours laissé faire mon chemin comme je l'entendais. A Daniel, pour toutes les discussions et sujets de débat que nous pouvons avoir, pour les réflexions et les remises en question, mais aussi pour les joies de la cave et de la vigne ! A Cyndie et Cyrille, qui m'ont vu grandir et m'ont permis d'échapper à l'autorité parentale ! A mes nièces, qui grandissent trop vite et que je regrette de ne pas voir plus souvent. Je vous aime.

Un tendre remerciement à mon amour répondant aux doux noms de Oma, Sousou, Soum, Ma pipou, Mimou et plus récemment de Ganglion. Soumia, merci d'être là tous les jours et de me supporter de manière indéfectible. Merci pour ta joie de vivre. A nous deux. Je t'aime.

Merci également à ma belle-famille, pour leur gentillesse et leur humour. Merci à Big pour son soutien (financier ! haha) dans nos projets.

Un grand merci à tous mes amis avec qui j'ai partagé de nombreuses années sur les bancs de l'école et en dehors (les Degens de Bellegarde notamment). La liste est longue, je ne vous énumère pas mais les anecdotes que j'ai vécu avec chacun d'entre vous sont nombreuses et je ne les oublie pas !

A tous mes collègues d'officine et d'industrie. C'est un plaisir d'avoir travaillé (ou de travailler avec vous). Merci à la bande de Meximieux pour leur humour.

Liste des abréviations, acronymes et sigles

µm, nm : micromètre, nanomètre

AAC : Autorisation d'Accès Compassionnel

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

ATP : Adénosine TriPhosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BS : BioSurfactant

CAPB : CocAmidoPropyl Bétaïne

CGRP : Calcitonin Gene-Related Peptide (en français : peptide relié au gène de la calcitonine)

cm² : centimètre carré

CMC : Concentration Micellaire Critique

CN : Cavité Nasale (ou fosses nasales)

CT : Commission de la Transparence

Da, kDa : dalton, kilodalton

DPP-4 : Dipeptidyl Peptidase-4

DT1, DT2 : Diabète de Type 1, Diabète de Type 2

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

g, mg : gramme, milligramme

g/L : gramme par litre

GALT : Gut-Associated Lymphoid Tissue (en français : tissu lymphoïde associé au tube digestif)

GLP-1 : Glucagon-Like Peptide-1 (en français : peptide ressemblant au glucagon)

GLUT-1 ou GLUT-3 : GLUcose Transporter 1 (or 3) (en français : transporteur de glucose 1(ou 3))

HAS : Haute Autorité de Santé

HC : HydroCortisone

HIC : Hémorragie Intra-Cérébrale

HPMC : HydroxyPropylMéthylCellulose

HSA : Hémorragie Sous-Arachnoïdienne

IgA : immunoglobuline A

IGF-1 ou IGF-2 : Insulin-like Growth Factor-1 (or 2), (en français : facteur de croissance 1 (ou 2) insulino-mimétique)

IM : IntraMusculaire

IN : IntraNasal

IRSNA : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

IV : IntraVeineux

L, mL : Litre, millilitre

MA : Maladie d'Alzheimer

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (en français : tissu lymphoïde associé aux muqueuses)

MLV : MultiLamellar Vesicles (en français : liposomes multilamellaires)

mmol : millimole

MMP9 : MétalloProtéinase Matricielle 9 (ou métalloprotéase matricielle 9)

NALT : Nasal-Associated Lymphoid Tissue (en français : tissu lymphoïde associé à la cavité nasale)

NT : neurotransmetteur

NtB : Nose to Brain (en français : du nez vers le cerveau)

PA : Principe Actif

PEO : polyoxyde d'éthylène

PF : Produit Fini

pH : potentiel Hydrogène

pKa : constante de dissociation acide

PL : phospholipide

PO : Per Os, ou voie orale

PPO : polyoxyde de propylène

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SC : Sous-Cutané

SI : Système Immunitaire

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

SPW : Syndrome de Prader-Willi

T[°]_{sol-gel} : température de transition solution-gel

TGI : Tractus Gastro-Intestinal

TPGS : d- α -Tocophéryl Polyéthylène Glycol 1000 Succinate

UI : Unité Internationale

ULV : UniLamellar Vesicles (en français : liposomes unilamellaires)

VA : Voie d'Administration

VAS, VAI : Voies Aériennes Supérieures, Voies Aériennes Inférieures

Liste des annexes

Annexe 1: notice d'utilisation de Baqsimi® 3mg, poudre nasale en récipient unidose (164)

Annexe 2 : notice d'utilisation de Fluenz Tetra®, vaccin antigrippal vivant atténué quadrivalent, nasal (165)

Annexe 3: notice d'utilisation de Imigrane® 10mg/0.1mL, solution pour pulvérisation nasale (166)

Annexe 4: notice d'utilisation de Nyxoid® 1.8mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (167)

Annexe 5: notice d'utilisation de Ocytocine® 44.44 Unités internationales/mL (UI/mL), solution pour pulvérisation nasale (168)

Annexe 6: notice d'utilisation de PecFent® 100 microgrammes/pulvérisation (ou 400 microgrammes/pulvérisation), solution pour pulvérisation nasale (169)

Annexe 7: notice d'utilisation de Pivalone® 1%, suspension nasale (170)

Annexe 8: notice d'utilisation de Spravato® 28mg, solution pour pulvérisation nasale (171)

Annexe 9: protocole d'administration de naloxone par voie intranasale en cas d'overdose aux opioïdes (172)

Annexe 10: protocole d'administration de naloxone par voie injectable en cas d'overdose aux opioïdes (172)

Liste des figures

<i>Figure 1 : voies aériennes supérieures et inférieures (3)</i>	18
<i>Figure 2 : coupe sagittale de la cavité nasale (6)</i>	19
<i>Figure 3 : coupe coronale de la cavité nasale (7)</i>	20
<i>Figure 4 : vue latérale de la vascularisation artérielle du septum nasal (7)</i>	21
<i>Figure 5 : vue latérale de la vascularisation artérielle des parois latérales de la cavité nasale (7)</i>	22
<i>Figure 6 : vue antérolatérale de la vascularisation veineuse de la cavité nasale (7)</i>	23
<i>Figure 7 : vue médiale de l'innervation des parois latérales de la cavité nasale (7)</i>	24
<i>Figure 8 : coupe sagittale de la cavité nasale divisée par région physiologique (8)</i>	25
<i>Figure 9 : épithélium de la muqueuse nasale (16)</i>	26
<i>Figure 10 : épithélium olfactif (21)</i>	29
<i>Figure 11 : anneau de Waldeyer (27)</i>	30
<i>Figure 12 : fléchettes utilisées pour la chasse (38)</i>	32
<i>Figure 13 : seringue BD Emerald™ (volume 5mL) aiguille intramusculaire 50mm 21G (40)</i>	32
<i>Figure 14 : comprimé avec applicateur buccal d'Actiq® 200µg (fentanyl) destiné à l'administration buccale, par voie transmuqueuse (42)</i>	33
<i>Figure 15 : suppositoire, destiné à la voie rectale (43)</i>	33
<i>Figure 16 : dosettes de sérum physiologique pour instillation nasale (47)</i>	38
<i>Figure 17 : conditionnements primaire et secondaire d'Actisoufre®, dispositif d'administration intranasale au « coup-par-coup » ou en continu (48)</i>	39
<i>Figure 18 : dispositif d'administration intranasale multidoses, « coup-par-coup » (49)</i>	40
<i>Figure 19 : dispositif d'administration intranasale à usage unique, ne délivrant qu'une seule dose (50)</i>	40
<i>Figure 20 : embout nasal nébuliseur MAD 300® (MAD : mucosal atomization device, en français : dispositif d'atomisation mucosal), pour l'administration d'une dose unique (51)</i> .	41
<i>Figure 21 : conditionnements primaire et secondaire du Perubore® (52)</i>	42
<i>Figure 22 : inhalateur nasal utilisé pour le conditionnement du Vicks Inhaler® (53)</i>	43
<i>Figure 23 : illustration de l'utilisation du Vicks Inhaler® (54)</i>	43
<i>Figure 24 : fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique (55)</i>	44
<i>Figure 25 : comprimés sous blisters, conditionnement primaire très utilisé dans l'industrie pharmaceutique (58)</i>	45

<i>Figure 26 : conditionnement secondaire du Doliprane® 500mg, 16 gélules (59)</i>	<i>45</i>
<i>Figure 27 : évolution de la forme prédominante de la molécule selon son pKa et le pH du milieu (64)</i>	<i>51</i>
<i>Figure 28 : structures moléculaires du méthotrexate (66) et du triméthoprime (67)</i>	<i>53</i>
<i>Figure 29 : « chemin vasculaire » emprunté par un principe actif selon la voie d'administration utilisée (69)</i>	<i>55</i>
<i>Figure 30 : absorption d'un principe actif administré par voie intranasale (51)</i>	<i>56</i>
<i>Figure 31 : absorption d'un principe actif via la voie "nose to brain" (77)</i>	<i>60</i>
<i>Figure 32 : coupe sagittale de la cavité nasale avec mise en évidence de polypes nasaux (85)</i>	<i>64</i>
<i>Figure 33 : polypes nasaux dans la cavité nasale (6)</i>	<i>65</i>
<i>Figure 34 : schéma d'une déviation de la cloison nasale (86)</i>	<i>65</i>
<i>Figure 35 : photo d'une déviation de la cloison nasale (87)</i>	<i>66</i>
<i>Figure 36 : conditionnement primaire du Pivalone® 1% (91)</i>	<i>70</i>
<i>Figure 37 : conditionnements primaires de PecFent® 100µg et 400 µg/pulvérisation (93) ...</i>	<i>73</i>
<i>Figure 38 : conditionnement primaire d'Imigrane® 20mg/pulvérisation (97)</i>	<i>77</i>
<i>Figure 39 : conditionnement primaire de Spravato® 28mg (98)</i>	<i>80</i>
<i>Figure 40 : conditionnements primaire et secondaire du Baqsimi® 3mg (101)</i>	<i>86</i>
<i>Figure 41 : conditionnements primaire et secondaire + notice d'utilisation de Prenoxad® 0.91mg/mL (104)</i>	<i>89</i>
<i>Figure 42 : conditionnements primaire et secondaire de Nyxoid® 1.8mg (105)</i>	<i>89</i>
<i>Figure 43 : conditionnements primaire et secondaire de Fluenz Tetra® (108)</i>	<i>92</i>
<i>Figure 44 : conditionnements primaire et secondaire de Syntocinon® (ocytocine) (114)</i>	<i>97</i>
<i>Figure 45 : nombre de publications scientifiques relatives aux hydrogels entre 1995 et 2010 (117)</i>	<i>100</i>
<i>Figure 46 : différents stimuli externes des hydrogels dits « intelligents » (119)</i>	<i>101</i>
<i>Figure 47 : groupements hydrophobes constitutifs des polymères utilisés pour la formulation d'hydrogels thermosensibles (120)</i>	<i>101</i>
<i>Figure 48 : structure d'un copolymère de poloxamères (121)</i>	<i>102</i>
<i>Figure 49 : mécanisme de gélification de poloxamères dans l'eau (125)</i>	<i>103</i>
<i>Figure 50 : contact puis consolidation de la mucoadhésion (128)</i>	<i>105</i>
<i>Figure 51 : liposome et ses différents types de principes actifs encapsulables et de ligands utilisables (132)</i>	<i>106</i>
<i>Figure 52 : structure de la phosphatidylcholine, exemple de phospholipide (138)</i>	<i>107</i>

Figure 53 : structure moléculaire du cholestérol (139)..... 110
Figure 54 : schéma des MLV, ULV (LUV sur la figure) et SUV (143)..... 111

Liste des tableaux

<i>Tableau 1 : types de dispersions existantes selon les phases mélangées.....</i>	<i>36</i>
<i>Tableau 2 : avantages de la voie intranasale pour les indications ciblées de la partie 0.....</i>	<i>98</i>
<i>Tableau 3 : poloxamères les plus fréquemment utilisés et caractéristiques (122)</i>	<i>103</i>
<i>Tableau 4 : avantages et perspectives des hydrogels thermoréversibles.....</i>	<i>104</i>
<i>Tableau 5 : propriétés physico-chimiques des principales molécules mucoadhésives.....</i>	<i>105</i>
<i>Tableau 6 : différents groupements variables existants et constituants des phospholipides.</i>	<i>108</i>
<i>Tableau 7 : principaux phospholipides utilisés pour l'élaboration de liposomes</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 8 : classification des liposomes selon leur lamellarité et leur taille (vesicles = liposomes).....</i>	<i>111</i>

Introduction

Depuis des siècles, l'Homme a cherché des moyens efficaces pour délivrer des médicaments et traiter diverses maladies. Parmi les nombreuses voies d'administration (VA) étudiées, l'administration intranasale (IN) se distingue par son potentiel unique. La cavité nasale (CN), avec sa vaste surface muqueuse et son accès direct au cerveau, offre une opportunité précieuse d'améliorer l'absorption de nombreux médicaments tout en évitant certains obstacles physiologiques inévitables via d'autres VA.

La voie IN est utilisée pour administrer des médicaments destinés à traiter des pathologies locales, telles que les rhinites inflammatoires et/ou allergiques. Elle est également utilisée pour un usage systémique. Grâce aux avancées de la recherche et à l'innovation galénique, elle est devenue une voie potentiellement prometteuse pour traiter de nouvelles indications. L'approche "Nose to brain" (NtB, en français : « du nez vers le cerveau ») est un témoignage de cette capacité unique, grâce à laquelle les molécules médicamenteuses peuvent contourner la barrière hémato-encéphalique (BHE) et atteindre directement le système nerveux central (SNC).

Néanmoins et malgré bon nombre d'avantages, l'administration IN n'est pas exempte d'inconvénients. Cette thèse se propose de fournir un tour d'horizon complet de l'utilisation actuelle de l'administration IN. La compréhension détaillée de l'anatomie, de la physiologie et de l'immunologie de la CN est essentielle pour optimiser l'utilisation de cette VA. Nous parcourons les différents modes d'administration par voie IN existants, les facteurs à prendre en considération pour garantir une administration efficace, ainsi que les diverses indications médicales ciblées par cette voie. En terminant avec les innovations galéniques récentes, leurs applications et leurs nouvelles indications thérapeutiques potentielles, nous chercherons à offrir une vision complète et actualisée de cette VA peu commune.

1. Cavité nasale

1.1 Généralités

La CN, plus qu'une simple voie d'entrée pour l'air que nous respirons, joue un rôle multifonctionnel essentiel dans notre physiologie. Structurellement complexe, elle est conçue non seulement pour filtrer, humidifier et réchauffer l'air entrant, mais également pour servir de premier rempart immunitaire contre les pathogènes aériens (1). Cette zone, riche en vaisseaux sanguins et en terminaisons nerveuses, offre un environnement unique pour l'absorption rapide de substances, ce qui la rend particulièrement attractive pour l'administration de médicaments. Toutefois, cette même complexité anatomique et physiologique présente certaines problématiques à résoudre pour une administration efficace des médicaments.

1.2 Anatomie de la cavité nasale (2)

1.2.1 Structure et délimitations

Les voies aériennes (ou respiratoires) constituent le chemin emprunté par l'air, en entrant par la bouche et le nez, jusqu'aux poumons. Elles sont visibles dans leur intégralité sur la figure 1.

On distingue les voies aériennes supérieures (VAS), des voies aériennes inférieures (VAI).

Les VAS sont constituées de :

- La CN, délimitée par certains os du crâne et de la face ;
- La cavité buccale ;
- Le pharynx, conduit musculo-membraneux, divisé en trois segments (nasopharynx, oropharynx et laryngopharynx) ;
- Le larynx, conduit cartilagineux.

Les VAI, intrathoraciques sont constituées de :

- La trachée, conduit fibro-cartilagineux ;
- Les bronches souches, au nombre de deux et qui font suite à la trachée ;
- Les poumons, organe respiratoire d'une capacité d'environ 5 litres chez l'adulte ;
- Les alvéoles pulmonaires, où a lieu les échanges gazeux entre l'air inspiré et le sang.

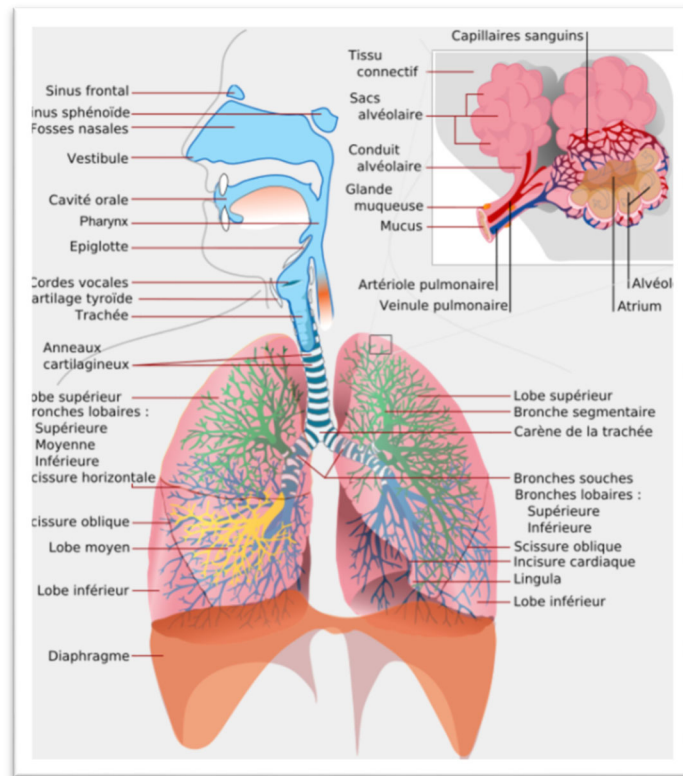


Figure 1 : voies aériennes supérieures et inférieures (3)

La CN, sculptée dans l'os maxillaire et séparée en deux par une cloison nasale cartilagineuse (ou septum) crée deux voies nasales distinctes, a un volume moyen de 15 millilitres (mL) et une surface de 150 cm² chez l'adulte (4,5). Chaque voie nasale comprend trois cornets nasaux, visibles sur la figure 2 :

- Le cornet nasal inférieur qui est un os de la face, indépendant ;
- Les cornets nasaux moyens et supérieurs, portés par l'os ethmoïde.

A noter que les sinus représentés sur les figure 1 Figure 2 sont des cavités aériennes osseuses tapissées de muqueuse, excrétrices de mucus. Ils servent entre autres à réduire le poids de la partie antérieure du crâne et de la face.

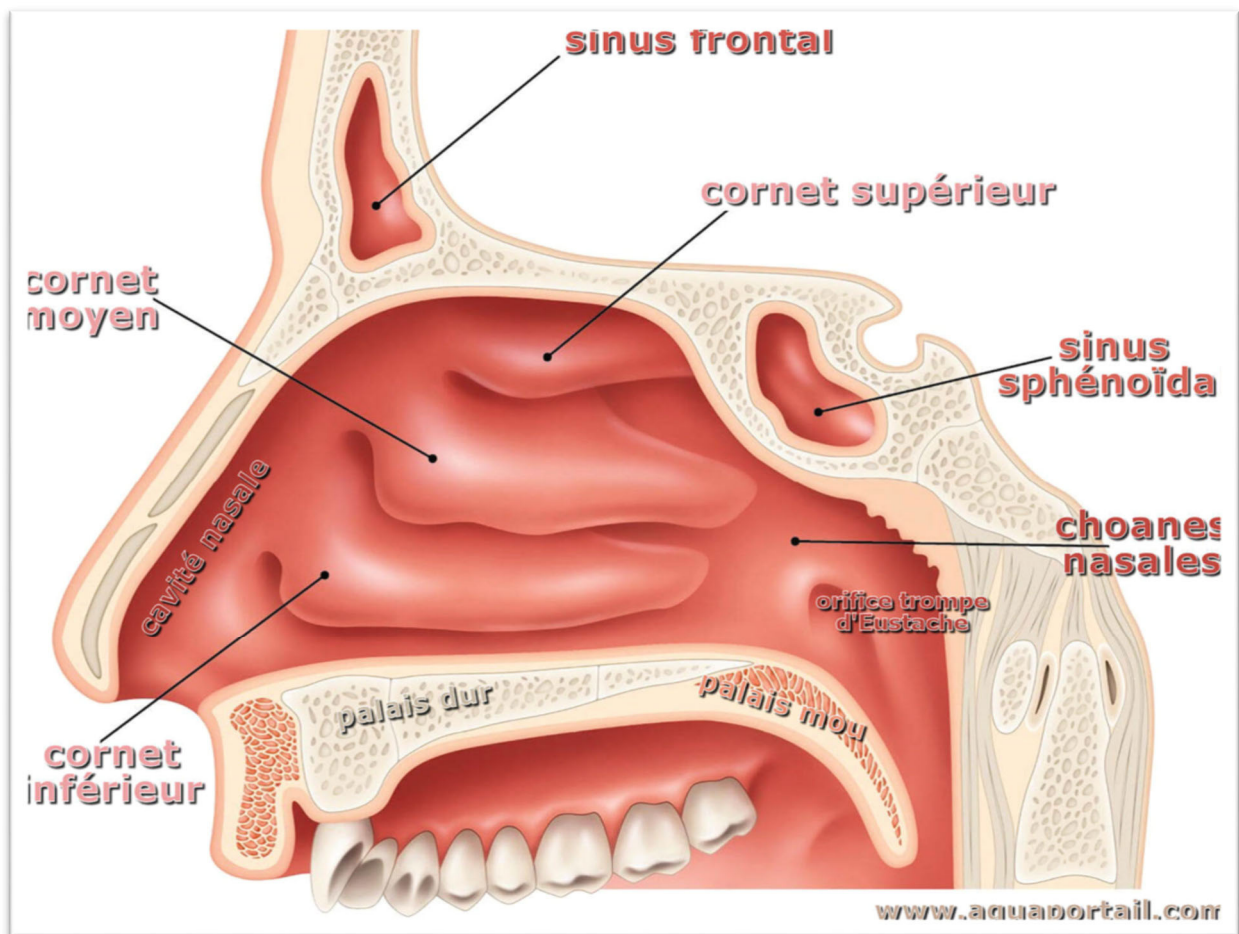


Figure 2 : coupe sagittale de la cavité nasale (6)

Sur la figure 3, nous pouvons observer en jaune la cloison nasale qui sépare en deux et de façon symétrique la CN, appelée également les « fosses nasales ».

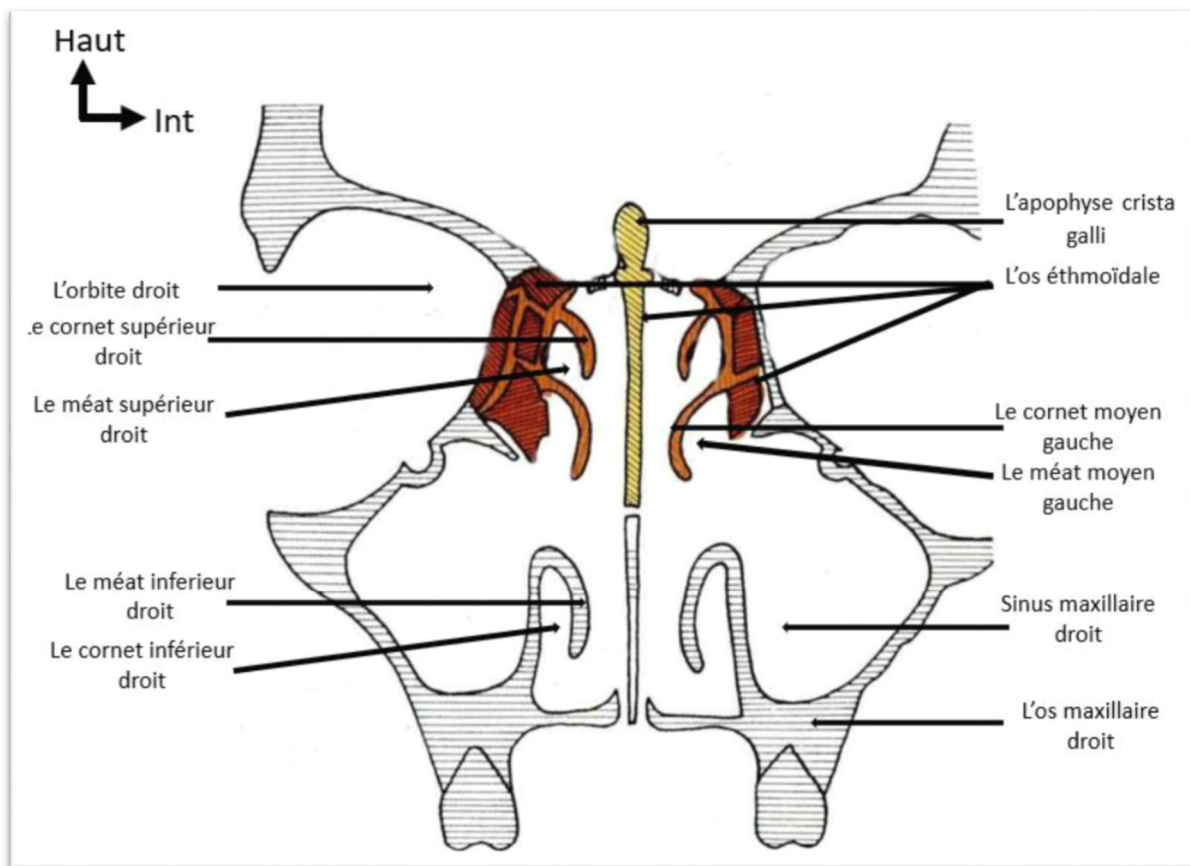


Figure 3 : coupe coronale de la cavité nasale (7)

1.2.2 Vasularisation de la cavité nasale (2)

La vascularisation d'un organe ou d'une structure est essentielle à son fonctionnement. Elle permet via le système artériel, l'apport de nutriments et du dioxygène indispensables à la vie des cellules. Le système veineux se charge de drainer le sang pauvre en nutriments et riche en dioxyde de carbone ainsi que les déchets issus de ces mêmes cellules.

1.2.2.1 Vasularisation artérielle

La cavité nasale est remarquablement vascularisée, et cela est capital pour une administration IN de médicaments à action systémique. La vascularisation artérielle de cette région anatomique est principalement assurée par des branches des artères carotides internes et externes, représentées sur les figure 4 et figure 5:

- Système carotidien externe :

- Artère sphéno-palatine : ramification de l'artère maxillaire, issue du foramen sphéno-palatin. Elle permet la vascularisation des cornets nasaux via ses branches latérales, et celle du septum nasal via sa branche médiale ;
- Artère du septum nasal, ramification de l'artère labiale supérieure.

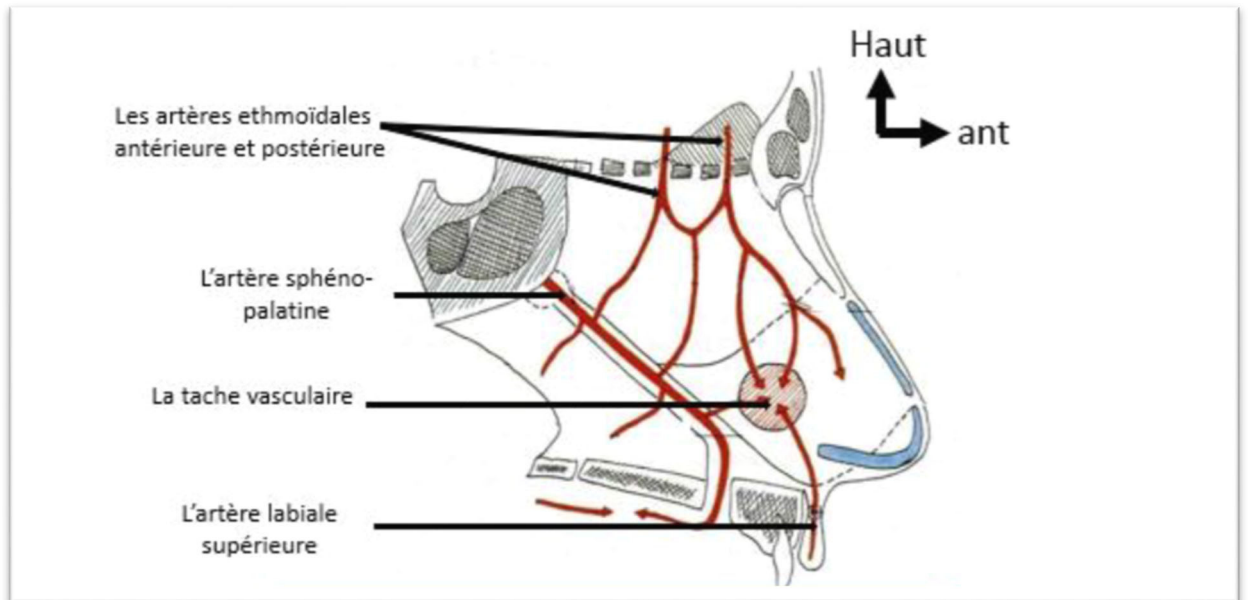


Figure 4 : vue latérale de la vascularisation artérielle du septum nasal (7)

- Système carotidien interne :
 - Artères ethmoïdales antérieure et postérieure : ramifications de l'artère ophtalmique, elle-même issue de l'artère carotide interne. Elles passent par les foramens ethmoïdaux et la lame criblée pour arriver dans la CN.

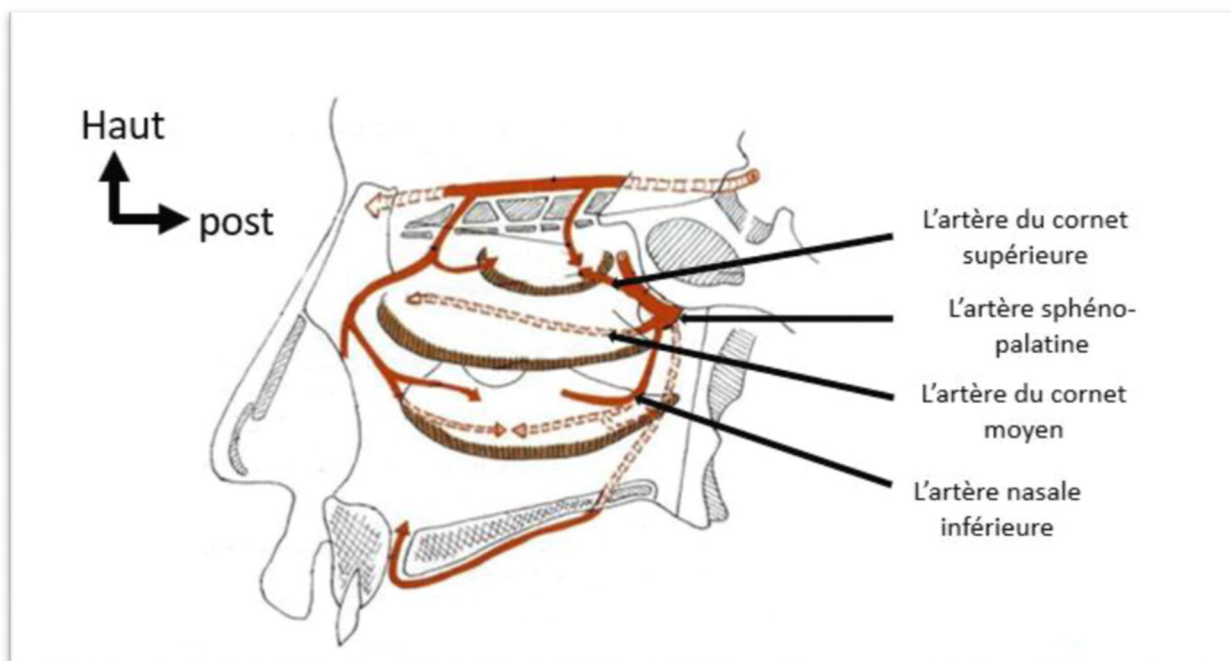


Figure 5 : vue latérale de la vascularisation artérielle des parois latérales de la cavité nasale (7)

Une anastomose est une connexion de deux circuits vasculaires, permettant en cas d'obstruction d'un vaisseau sanguin, d'assurer l'irrigation de la partie anatomique concernée. L'anastomose des artères septales localisée au niveau antérieur du septum nasal est appelée tâche vasculaire. Dans le cas d'épistaxis (saignements du nez), c'est cette anastomose de vaisseaux qui est lésée.

1.2.2.2 Vascularisation veineuse

La vascularisation veineuse de la CN représentée sur la figure 6, parcourt plus ou moins le même trajet que sa vascularisation artérielle. On retrouve :

- Les veines ethmoïdales ;
- Les veines sphéno-palatines ;
- Les veines nasales antérieures et les veines labiales supérieures.

Les veines de la CN s'anastomosent avec les veines ophtalmiques (voir figure 6), le drainage du sang se fait vers les structures oculaires et orbitales.

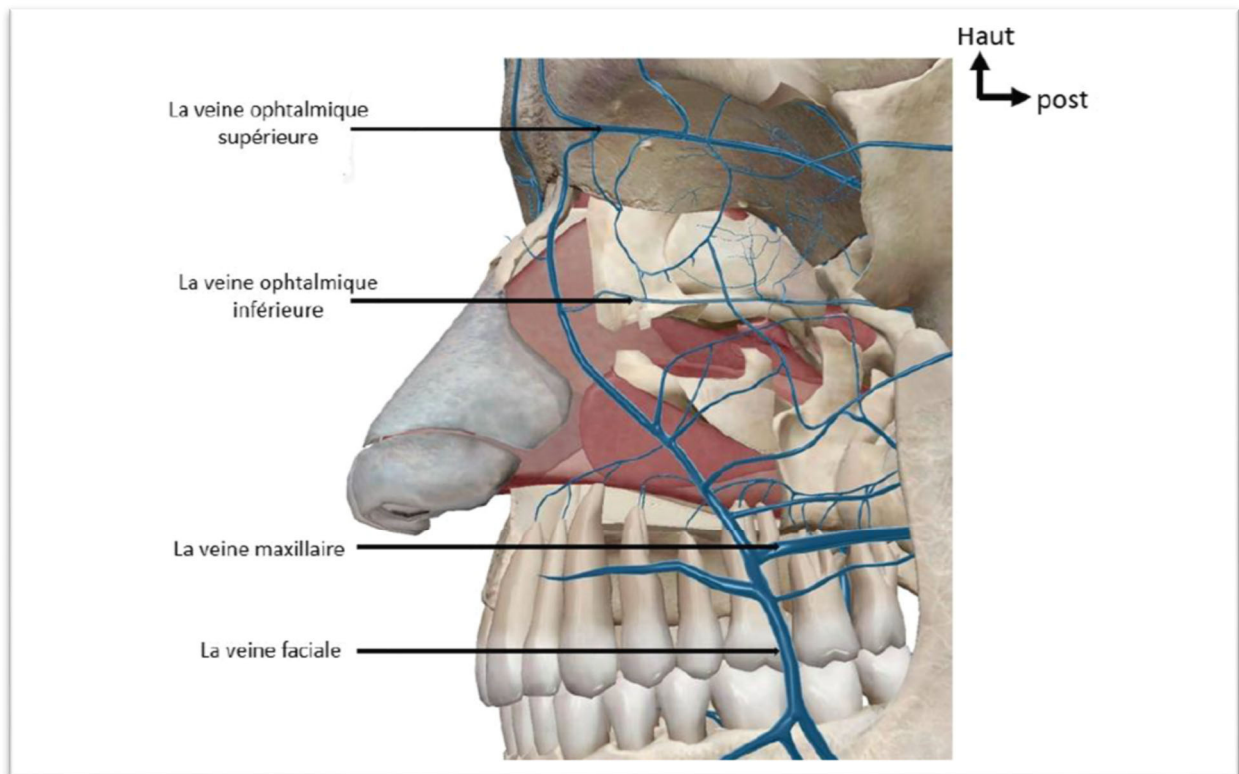


Figure 6 : vue antérolatérale de la vascularisation veineuse de la cavité nasale (7)

1.2.3 Innervation de la cavité nasale (2)

L'innervation de la CN est issue des ramifications de différents nerfs représentés sur la figure 7 :

- **Le nerf trijumeau**, plus gros nerf de la face est à la fois sensitif et moteur. Il est séparé en deux (une partie par hémiface). Deux ramifications innervant la CN proviennent du nerf trijumeau :
 - Le nerf ophtalmique, sensitif qui a pour ramification les nerfs ethmoïdaux antérieur et postérieur ;
 - Le nerf maxillaire, sensitif et végétatif, qui a pour ramification les nerfs des cornets moyen et inférieur ;
- **Le nerf olfactif**, sensitif et dont les ramifications se situent dans la région olfactive. Ce sont ces ramifications qui permettent l'olfaction (voir 1.3.2.2). Les axones des neurones le constituant traversent la plaque cribreuse de l'os ethmoïde.

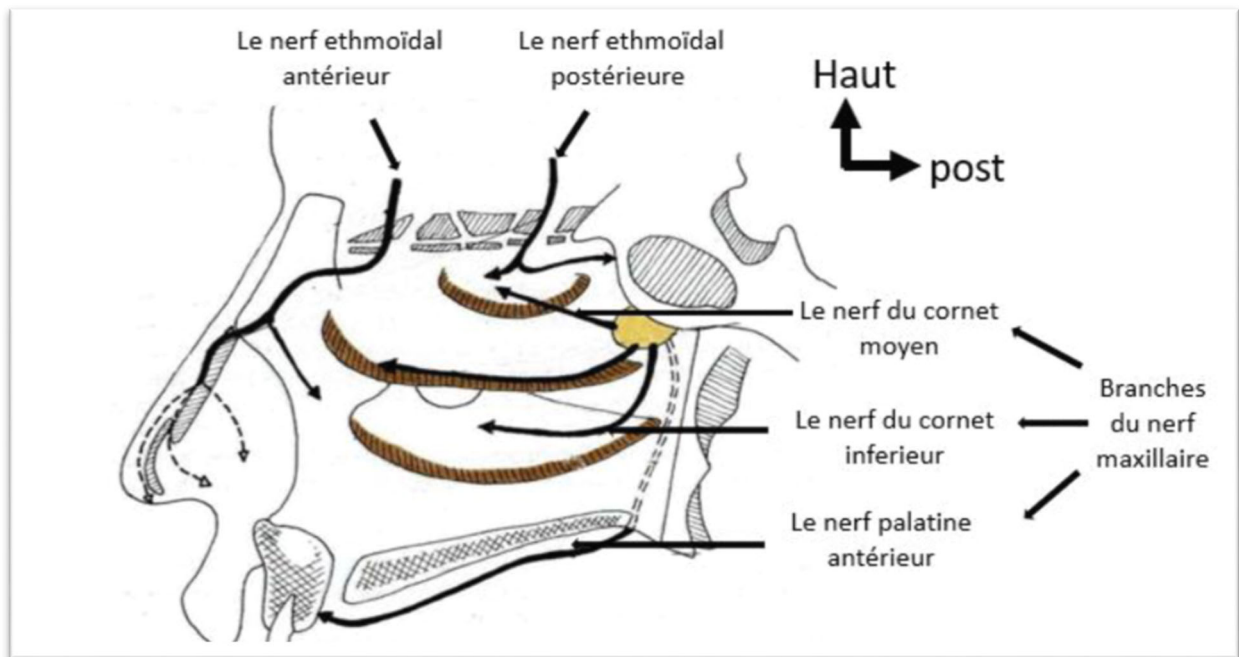


Figure 7 : vue médiale de l'innervation des parois latérales de la cavité nasale (7)

L'innervation de la CN sera revue dans les parties 1.3.2.2 et 3.4.1 car elle y joue un rôle fondamental.

1.3 Physiologie de la cavité nasale

Outre la ventilation, la CN remplit la fonction essentielle de protection en filtrant les éléments nuisibles apportés par l'air inspiré comme les poussières et les grosses particules. Elle joue un rôle crucial dans le réchauffement et l'humidification de l'air avant qu'il n'atteigne les VAI. Elle possède également des fonctions sécrétoires nécessaires pour son rôle de protection contre les pathogènes, et joue un rôle majeur dans le processus olfactif.

1.3.1 Délimitations physiologiques de la cavité nasale

L'intérêt des cornets nasaux est d'augmenter la surface de la CN permettant ainsi de filtrer et réchauffer une plus grande quantité d'air à chaque inspiration. Ces cornets délimitent anatomiquement la CN. On peut distinguer également trois zones physiologiquement distinctes :

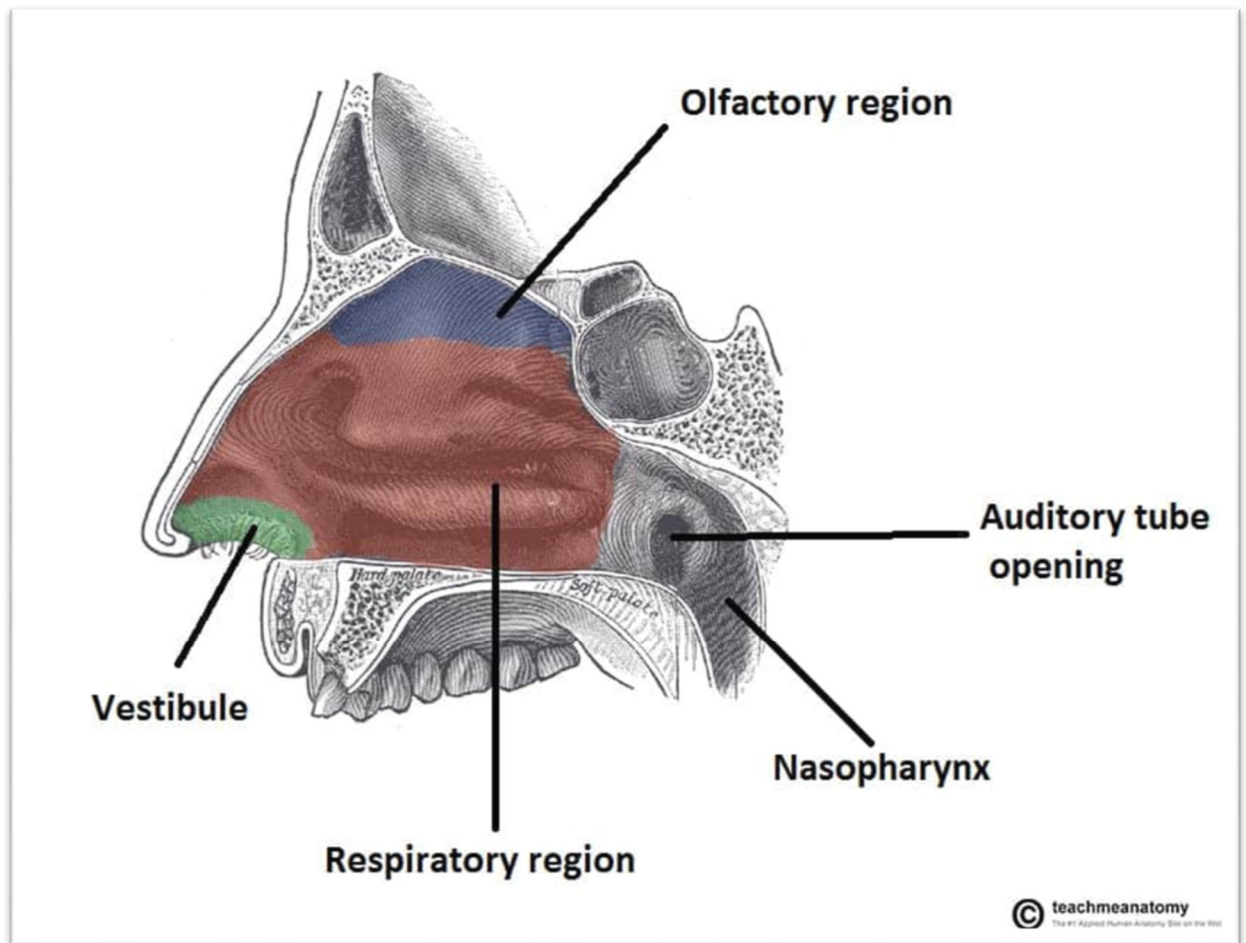


Figure 8 : coupe sagittale de la cavité nasale divisée par région physiologique (8)

- **La région vestibulaire** (en vert sur la figure 8) : elle correspond aux narines dont la paroi est majoritairement cartilagineuse (ailes du nez) (9). C'est ici que sont filtrées les particules grâce aux poils nasaux ;
- **La région respiratoire** (en rouge sur la figure 8) : elle constitue la majeure partie de la CN et comprend les cornets inférieurs et moyens (9). Elle permet l'humidification et la régulation de l'air inhalé ;
- **La région olfactive** (en bleu sur la figure 8) : située dans le cornet nasal supérieur, elle est centre de l'olfaction. Elle représente 10 % de la CN et contient des récepteurs olfactifs et des cils fixes (10,11). Cette zone a une superficie d'environ 2,5 centimètres carrés (cm²) et contient 50 millions de cellules réceptrices sensorielles (12). C'est la seule partie du SNC directement connectée à l'extérieur. Cette région est intéressante pour l'absorption de médicaments par la voie NtB avec une action pharmacologique dans le SNC (13).

1.3.2 Muqueuse nasale

La CN est majoritairement tapissée par de la muqueuse nasale couvrant les cornets, la région olfactive et la région respiratoire. Cette muqueuse, richement vascularisée, se compose d'un épithélium respiratoire. Constituée d'un épithélium (partie superficielle) et d'un tissu conjonctif le supportant (partie profonde, appelée le aussi chorion), la muqueuse est une membrane qui tapisse toutes les cavités de l'organisme (14).

Un épithélium est un tissu formé par différents types de cellules juxtaposées et qui recouvre une surface. A titre d'exemple, la peau est composée d'un épithélium spécifique : l'épiderme. Il est totalement différent de l'épithélium intestinal ou de l'épithélium respiratoire (qui compose entre autres la muqueuse nasale).

Concernant l'épithélium respiratoire qui recouvre la majeure partie des voies aériennes, sa composition cellulaire sera fonction de sa localisation ; par exemple, nous retrouverons des cellules excrétrices de surfactant pulmonaire (pneumocytes de type 2) dans les alvéoles pulmonaires mais pas dans la CN.

L'épithélium respiratoire de la CN, constituant de la muqueuse nasale, est un épithélium pseudostratifié et cilié (15), visible sur la figure 9 :

- Pseudostratifié : Son aspect donne l'illusion d'une superposition de plusieurs couches bien que n'en comportant qu'une (aspect stratifié). La raison est que les noyaux cellulaires sont situés à différents niveaux dans la couche cellulaire. Dans un épithélium pseudostratifié, toutes les cellules sont en contact avec la lame basale (assemblage de protéines et de glycoprotéines sur lequel repose les cellules épithéliales), qui sépare l'épithélium de la sous-muqueuse (tissu conjonctif) ;
- Cilié : l'épithélium présente des cils sur la surface des cellules ciliées.

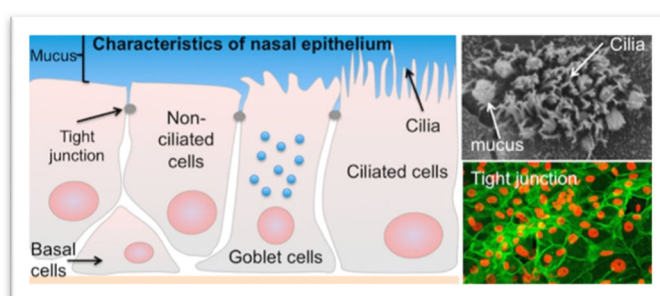


Figure 9 : épithélium de la muqueuse nasale (16)

Cet épithélium est composé de différents types cellulaires représentés également sur la figure 9 :

- Cellules ciliées : composées d'un cil en surface (extension du cytoplasme), elles permettent le mouvement du mucus et des particules retenues ;
- Cellules caliciformes : représentent 5 à 15% des cellules de l'épithélium nasal (17). Sécétrices de mucus, qui retient les particules ;
- Cellules basales (ou de réserve), à partir desquelles se différencient les cellules spécialisées (voir ci-dessus) (17).

Les cellules ciliées et caliciformes participent au drainage muco-ciliaire.

La sous-muqueuse comprend des glandes tubuleuses (de forme cylindrique) et séreuses (sécétrices de sérum) permettant l'humidification de la CN. Contrairement aux cellules caliciformes, ces glandes ne dépendent pas de certains facteurs (baisse de la température ambiante, augmentation de l'humidité, contamination de l'air inhalé par un agent pathogène...) pour sécréter leur contenu (9,15).

1.3.2.1 Mucus et drainage muco-ciliaire

Composé principalement d'eau, le mucus joue un rôle dans l'humidification de l'air inspiré et dans la défense immunitaire. Le mucus nasal, d'une épaisseur d'environ 10 à 15 μm , comprend deux couches et est légèrement acide (18). Sa couche superficielle repose sur l'extrémité des cils. Elle est visqueuse (car riche en glycosaminoglycanes). La couche profonde, plus fluide permet le battement ciliaire. Sous l'action des cils, la couche superficielle glisse en direction du nasopharynx permettant ainsi le drainage des grosses poussières présentes dans l'air inhalé et retenues par le mucus. Elle est composée principalement d'eau, de mucines, d'électrolytes, de lipides, d'enzymes protéolytiques, et d'immunoglobulines (contribuant à la défense immunitaire) (19). Elle s'associe aux cils pour éliminer les agents pathogènes et les particules, limitant leur présence dans la CN (12).

Les mucines, composants majeurs du mucus, sont des glycoprotéines à haut poids moléculaire. Elles ont différentes fonctions :

- Leur fort pouvoir hygroscopique (capacité à absorber l'eau) contribue à maintenir une viscosité du mucus optimale ;

- Leur structure collante aide à piéger les particules et micro-organismes évitant ainsi qu'ils atteignent la muqueuse nasale ;
- Leur maillage moléculaire facilite le drainage du mucus par les cils des cellules ciliées ;
- Elles participent à l'immunité grâce à leur capacité à lier certains anticorps, permettant la neutralisation des pathogènes présents et l'information du système immunitaire (SI) par les cellules immunocompétentes (20).

Le drainage mucociliaire, régulé par les cils mobiles, est le principal mécanisme d'élimination des substances et agents pathogènes piégés dans le mucus. Les cils (des cellules ciliées) participent au transport du mucus vers le nasopharynx (zone anatomique de VAS qui fait suite à la CN).

A noter que, outre les différents types de cellules positionnés en fonction de leur localisation, l'épithélium respiratoire, possède un autre type de cellules ciliées dans les VAI. Elles permettent dans ce cas la remontée du mucus produit par les cellules pulmonaires. Les mucus d'origine pulmonaire et de la CN convergent au niveau de la gorge pour ensuite être avalé (passe dans le tractus gastro intestinal (TGI)) ou craché.

1.3.2.2 Olfaction

L'olfaction (ou le sens de l'odorat) est un processus qui voit son origine dans la région olfactive de la CN. Située dans sa partie supérieure, elle est tapissée d'épithélium olfactif, schématisé sur la figure 10.

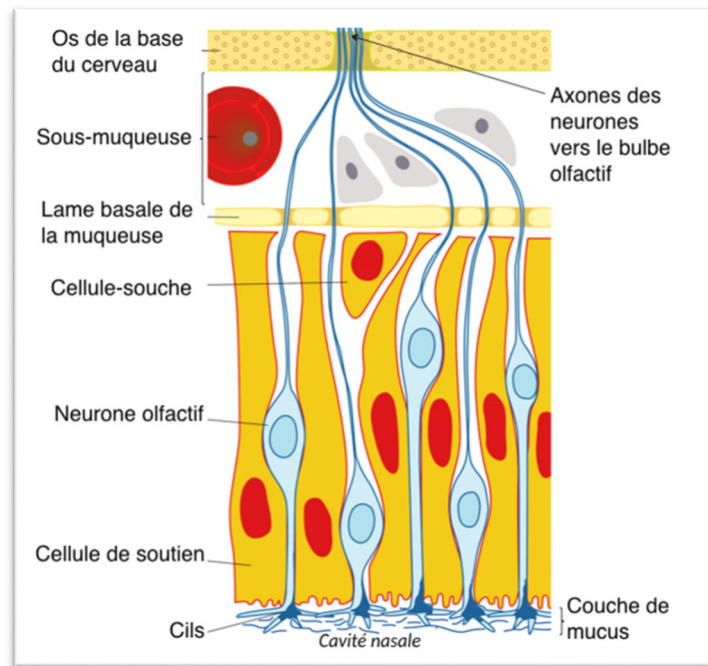


Figure 10 : épithélium olfactif (21)

Cet épithélium est constitué de cellules sensorielles olfactives composées de neurones à un axone dotés de cils olfactifs. Elles s'étendent dans le mucus nasal. Lorsque des molécules odorantes transportées par l'air inhalé se lient aux récepteurs situés sur ces cils, elles déclenchent une réponse chimique convertie en signal électrique. Ce dernier est alors transmis le long de l'axone du neurone, traverse la lame criblée de l'os ethmoïde et rejoint le bulbe olfactif dans le cerveau. Ces neurones sont les ramifications du nerf olfactif. Son rôle est uniquement sensoriel et pas moteur (22).

Au niveau du bulbe olfactif, les signaux sont traités et envoyés vers le cortex olfactif pour être analysés. C'est là que les signaux sont interprétés comme des odeurs particulières pouvant générer des réponses émotionnelles et mémorielles (22).

1.4 Immunologie de la cavité nasale

Une grande quantité d'air passe quotidiennement par la CN, de 12 000 à 17 000L (23). L'immunologie de la CN joue un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les pathogènes inhalés. Elle est dotée d'un SI complexe, dont l'élément clé est le nasal-associated lymphoid tissue (NALT, en français : tissu lymphoïde associé à la cavité nasale). Il fonctionne de la même manière que la plaque de Peyer de l'intestin (24). Le NALT fait partie intégrante de l'Anneau de Waldeyer représenté sur la figure 11. C'est un anneau de tissu lymphoïde (dans lequel résident les lymphocytes et autres cellules du SI) qui recouvre une partie du pharynx ainsi

que des amygdales pharyngées, adénoïdes (au-dessus de la luette), tubaires (autour de la trompe d'Eustache), palatines et linguales (9). On retrouve cet anneau chez les rongeurs (rendant ces derniers adaptés à l'étude de vaccins) (25,26).

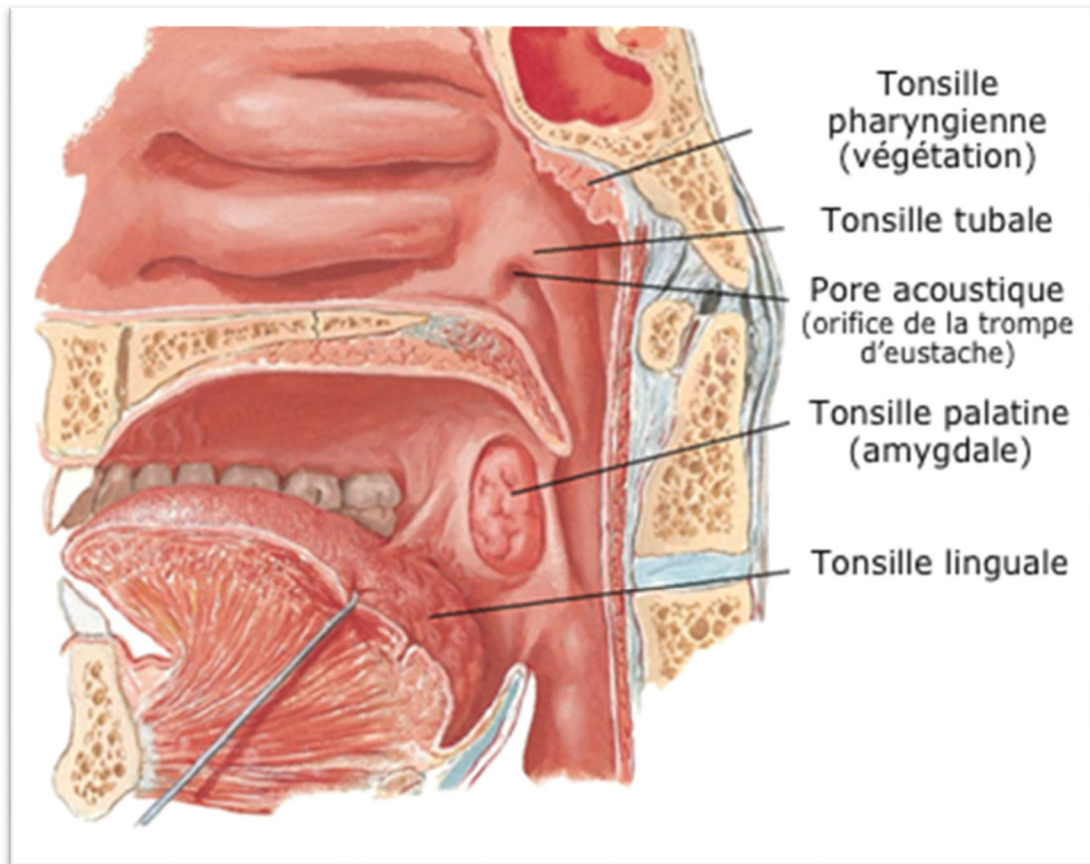


Figure 11 : anneau de Waldeyer (27)

Le NALT joue un rôle central dans l'induction de l'immunité nasale contre les pathogènes inhalés. Contrairement au « gut-associated lymphoid tissue » (GALT, en français « tissu lymphoïde associé au tube digestif »), l'organogenèse du NALT est programmée pour s'activer dès la naissance puis mûrir en réponse aux antigènes environnementaux (28). Ces structures agissent comme des postes avancés immunitaires, identifiant les antigènes présents dans l'air inspiré et initiant une réponse immunitaire adaptative. Ces amygdales sont recouvertes d'un épithélium pavimenteux (composé de plusieurs couches de cellules, aplaties en surface). Elles présentent des cryptes qui augmentent la zone de contact avec les antigènes. Les cellules « microfoldes » (cellules M) situées dans ces cryptes jouent un rôle essentiel dans la capture et le transport des antigènes vers les cellules immunitaires sous-jacentes (29,30).

La NALT contient une gamme complète de cellules immunocompétentes, telles que les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ et CD8+, les macrophages et divers sous-ensembles de cellules dendritiques (31).

De plus, les cellules épithéliales nasales participent à l'immunité en produisant des cytokines et des chimiokines qui aident à réguler l'activité des cellules immunitaires. Ainsi, la cavité nasale représente une interface critique entre l'environnement extérieur et le SI, jouant un rôle vital dans la surveillance et la protection contre les infections (32).

Les voies normales d'entrée des agents pathogènes dans l'organisme (telles que les voies respiratoires par inhalation et le TGI par ingestion) sont tapissées de muqueuses. Elles sont ainsi un lieu de choix pour une réaction immunitaire efficace. Il a été démontré qu'une stimulation nasale par des antigènes induit des réponses immunitaires humorale et cellulaire robuste. Elle affecte le SI à la fois au niveau systémique et muqueux. La voie nasale provoque une réponse spécifique en anticorps et plus durable que celle de la voie per os (PO, ou voie orale). En effet, elle induit une sécrétion d'immunoglobulines A (IgA) résistantes à la dégradation enzymatique, dans les muqueuses (33). La défense immunitaire cellulaire est principalement assurée par les lymphocytes T cytotoxiques. L'immunisation des muqueuses peut également entraîner la production d'immunoglobulines G sériques(34,35). La réponse immunitaire induite par le NALT peut également influencer des sites muqueux distants grâce à la spécificité des intégrines et les récepteurs de chimiokines qui guident la migration des cellules immunitaires (36).

En résumé, le tissu lymphoïde nasal joue un rôle crucial dans la régulation des réponses immunitaires cellulaires et humorales, tant locale que distante. Cette caractéristique rend la voie nasale particulièrement pertinente pour l'administration de vaccins, comparée à d'autres sites mucosaux .

2. Administration Intranasale

2.1 Généralités des voies d'administration

Depuis l'aube de l'humanité, la voie PO a été la première voie utilisée pour administrer des substances à des fins médicales. Parallèlement, les premiers hommes utilisaient l'application topique de substances et l'inhalation de fumée comme remède. Les injections, bien que couramment utilisées à partir du XVII^e siècle, trouvent leur origine dans des pratiques préhistoriques, comme l'usage de flèches et fléchettes empoisonnées illustré par la figure 12 (37).



Figure 12 : fléchettes utilisées pour la chasse (38)

L'injection IV d'opium a été introduite au XVII^e siècle. Les injections sous-cutanées (SC) ont commencé à être pratiquées dans la seconde moitié du XIX^e siècle (39). C'est cette époque qui voit le développement de seringues plus sophistiquées (voir figure 13) permettant l'amélioration des administrations parentérales.



Figure 13 : seringue BD Emerald™ (volume 5mL) aiguille intramusculaire 50mm 21G (40)

Aujourd'hui, une vaste gamme de médicaments et de dispositifs couvre toutes les VA telles que parentérales (IV, SC, intramusculaire (IM), intradermique), mucoales (PO, buccale (voir figure 14), IN, pulmonaire, sublinguale, intra rectale (voir figure 15)...les tissus muqueux de notre organisme représentant une surface de plus de 400 mètres carrés (41)).



Figure 14 : comprimé avec applicateur buccal d'Actiq® 200µg (fentanyl) destiné à l'administration buccale, par voie transmuqueuse (42)

Selon leurs caractéristiques, certaines voies sont privilégiées pour des usages spécifiques. Ainsi, la voie IV est souvent choisie pour la gestion de la douleur à cause de sa rapidité d'action. A contrario, la majorité des vaccins sont administrés par voie IM ou SC dans le but de produire une réponse immunitaire satisfaisante. La voie PO demeure la plus courante pour les médicaments systémiques éligibles à cette voie, traitant des maladies chroniques comme l'hypertension ou le diabète.



Figure 15 : suppositoire, destiné à la voie rectale (43)

La voie IN a longtemps été utilisée pour des médicaments à action locale contre les allergies, la congestion nasale et les infections respiratoires. Récemment, cette voie est devenue un axe de recherche important pour l'administration de médicaments et de vaccins à action systémique.

2.2 Voie intranasale

Par comparaison avec les autres méthodes et comme nous l'avons déjà souligné, l'administration par voie IN offre plusieurs avantages. Il s'agit de la riche vascularisation de la muqueuse nasale et de sa vaste surface d'absorption qui favorisera l'absorption du PA, étape primordiale pour assurer son efficacité. De plus, la voie NtB (voir 3.4.1) est une voie prometteuse pour de nombreuses molécules agissant sur le SNC. Cependant, à l'instar des autres VA, la voie IN présente les inconvénients liés au rôle physiologique des fosses nasales et leur anatomie. Bien évidemment, on trouvera d'autres pathologies (étudiée dans la partie suivante) incompatibles avec la voie IN. Pour surmonter plusieurs de ces problèmes, des innovations galéniques récentes ou potentielles (que nous verrons plus tard) peuvent ou pourront améliorer l'efficacité globale de cette VA.

2.2.1 Galénique

La galénique est la science qui étudie la mise en forme des produits pharmaceutiques. C'est un domaine indispensable dans l'élaboration d'un nouveau traitement qui participera à son efficacité et à sa sécurité.

Un médicament est constitué d'une ou plusieurs substance(s) active(s) : le PA. C'est lui qui confère l'effet pharmacologique recherché (44). Mais il ne constitue jamais à lui seul le médicament. Il est obligatoirement accompagné d'une ou plusieurs molécule(s) : les excipients. Ils assurent plusieurs fonctions telles que (44) :

- Le diluant qui permet par exemple l'obtention d'un comprimé de taille suffisante dans le cas où la dose thérapeutique du PA est trop faible pour sa conception (45);
- Le conservateur qui permet d'assurer la conservation du PA et de garantir une utilisation optimale ;
- Le solubilisant qui permet de mettre en solution le PA, dans le but d'obtenir un médicament sous forme liquide, plus facile à administrer qu'un comprimé pour un enfant en bas âge ou une personne ayant des problèmes de déglutition par exemple ;

- L'édulcorant qui permet l'administration d'un PA par voie PO en masquant son goût difficilement acceptable s'il s'était retrouvé seul (très souvent amer) ;
- Le modificateur de pH qui permet d'amener le pH d'un PA proche du pH physiologique ;
- Le modulateur de libération qui permet de prolonger l'effet d'un PA en modifiant sa vitesse de libération et donc d'absorption. L'innocuité de l'excipient doit également être démontrée.

Même si de nombreux médicaments sont présentés sous plusieurs formes, d'autres, que ce soit à cause du caractère physico-chimiques des PA ou des excipients, ne seront éligibles qu'à une VA.

De fait, chaque forme galénique présentant avantages et inconvénients. Sa sélection, fonction du PA, de son mécanisme d'action et de l'indication thérapeutique devra être opérée très soigneusement.

2.2.1.1 Les différentes formes galéniques administrées par voie intranasale (45)

Dans cette partie nous verrons les différentes formes galéniques existantes ainsi que les moyens mis en œuvre pour leur administration. Nous nous focaliserons également sur les innovations galéniques actuellement étudiées pour étendre le champ des indications thérapeutiques via la voie IN.

2.2.1.1.1 Solution

Une solution est un mélange homogène (constitué d'une seule phase) obtenu par dissolution d'un soluté dans un solvant. Généralement, le soluté est le PA et le solvant l'excipient. La solution peut être aqueuse ou huileuse. Sa viscosité, son pH, et sa concentration en PA sont des facteurs déterminants pour l'efficacité du traitement. Une attention particulière est nécessaire pour assurer la stabilité du médicament dans la solution et prévenir toute irritation potentielle de la muqueuse nasale.

Les solutions nasales sont simples à formuler et à administrer bien que leur temps de contact avec la muqueuse puisse être bref et limiter son absorption.

2.2.1.1.2 Dispersion

Une dispersion est un mélange hétérogène dans lequel on trouve plusieurs phases non dissoutes. La phase dispersée, minoritaire, est constituée de particules. Ces dernières sont donc dispersées dans une phase continue dispersante majoritaire. Ce mélange est dit hétérogène car les différentes phases sont visibles à l'œil nu (ou au microscope pour les très petites particules), contrairement à une solution qui n'est, après mélange, constituée que d'une seule phase. Les différents types de dispersions existantes sont présentés dans le tableau 1.

Tableau 1 : types de dispersions existantes selon les phases mélangées

Milieu/phase		Phase dispersée (minoritaire)				
		Gaz	Liquide	Solide		
				$x < 1\text{nm}$	$1\text{nm} < x < 1\mu\text{m}$	$x > 1\mu\text{m}$
Phase continue (majoritaire)	Gaz	gaz	aérosol		aérosol	aérosol
	Liquide	mousse	émulsion	solution	susp. coll.	suspension
	Solide	mousse	gel		solide	solide

2.2.1.1.2.1 Suspension

Une suspension est une dispersion où une phase solide (minoritaire) est dispersée dans un liquide (majoritaire). Selon la taille des particules solides, elle peut être grossière (particules > 1 micromètre (μm)) ou colloïdale (particules comprises entre 1 nanomètre (nm) et $1\mu\text{m}$). Dans le cas d'une solution liquide-solide, les particules solides rendent le mélange homogène car leur taille est inférieure à 1nm. Les suspensions IN sont utilisées pour des médicaments insolubles ou instables en solution. La clé de leur efficacité réside dans la taille et la stabilité des particules en suspension. Elles doivent être suffisamment petites pour ne pas irriter la muqueuse nasale tout en restant en suspension de manière homogène.

Elles nécessitent une homogénéisation constante pour éviter la sédimentation de ces particules solides dans le contenant qui conduirait à délivrer une quantité de PA non maîtrisée lors de l'administration du médicament, notamment pour les contenants multidoses.

2.2.1.1.2.2 Emulsion

Une émulsion est une dispersion où les deux phases sont liquides et généralement non miscibles (c'est-à-dire incapable de se mélanger dans des conditions normales, comme l'huile et l'eau par

exemple). Leur formulation nécessite un équilibre entre la phase aqueuse et la phase huileuse pour assurer une distribution uniforme du médicament (et donc une concentration en PA invariable) et une absorption efficace. Pour se faire, on utilise comme excipient un tensioactif afin de modifier la tension superficielle entre les surfaces des deux phases et permettre leur mélange. La mayonnaise est un bon exemple pour illustrer ce mécanisme : c'est une émulsion composée de deux phases, l'une aqueuse (la moutarde) l'autre huileuse (l'huile de tournesol par exemple), et d'un tensioactif pour permettre le mélange (la lécithine du jaune d'œuf).

Les émulsions offrent une alternative pour administrer des PA lipophiles par la voie IN. Mais à l'instar de la mayonnaise qui peut « tomber », l'émulsion doit être stable et ne pas « déphaser » au risque de rendre cette administration inefficace voire dangereuse.

Selon la phase majoritaire (huileuse ou aqueuse) et le ratio des deux, on peut définir trois types d'émulsions :

- Les **pommades** : très pauvres en phase aqueuse (dispersée), elles sont très épaisses. Idéales pour l'hydratation de la peau (ou plutôt « l'anti-déshydratation » de la peau), appliquée par voie cutanée ;
- Les **crèmes** : phase huileuse majoritaire (dispersante), mais pas autant que pour les pommades. Son effet est moins occlusif que celui des pommades, elle est plus vite absorbée par voie cutanée ;
- Les **lotions** : plus riches en phase aqueuse que les deux dispersions ci-dessus. Beaucoup plus liquide.

2.2.1.1.2.3 Aérosol

Un aérosol est une dispersion d'un liquide (phase dispersée) dans un gaz (phase dispersante). L'inversion des proportions (gaz minoritaire dispersé dans un liquide majoritaire) permet d'obtenir une dispersion appelée mousse (comme une mousse à raser par exemple). Les aérosols nasaux ont la capacité de couvrir uniformément la muqueuse nasale permettant une distribution rapide et efficace du médicament. Leur formulation doit garantir la taille adéquate des particules pour une absorption optimale du PA.

2.2.1.1.2.4 Gel

Souvent confondu avec la crème, le gel n'est pas une émulsion car sa phase dispersée est solide. Les gels nasaux sont utilisés pour leur adhérence et leur temps de contact prolongés avec la muqueuse nasale. Ils sont intéressants pour augmenter la durée de libération d'un PA.

2.2.1.1.3 Poudre

Une poudre est une phase unique solide. Le grand avantage de cette forme est qu'elle confère une bonne stabilité au PA et une longue durée de conservation (puisque, hormis l'humidité résiduelle, l'eau est absente de la formulation). Le défi avec les poudres est de garantir une dispersion efficace dans la CN sans provoquer d'irritation et, in fine, une absorption optimale à travers la muqueuse nasale.

Les poudres nasales représentent une alternative intéressante, notamment pour les molécules instables en solution, mais en conséquence, requièrent des dispositifs d'administration spécifiques.

2.2.1.2 Les différents types de contenants existants (dispositifs d'administration) (46)

La sélection du dispositif d'administration doit garantir son adéquation avec la forme galénique à contenir.

2.2.1.2.1 Les dosettes de gouttes pour instillation nasale

L'administration de gouttes se fait par instillation nasale. Introduites dans la CN goutte à goutte, à partir de dosettes à usage unique (illustrées par la figure 16), leur utilisation diminue le risque d'une administration excessive.



Figure 16 : dosettes de sérum physiologique pour instillation nasale (47)

2.2.1.2.2 Les sprays ou pulvérisateurs

Les sprays nasaux ou pulvérisateurs sont des contenants qui peuvent être :

- **Pressurisés** s'ils contiennent un aérosol. Dans ce cas, c'est la phase dispersante qui permettra la propulsion dans la CN de la phase dispersée (où se trouve le PA). Le dispositif peut être à « coup-par-coup » (une pression, quelle que soit sa durée, ne va délivrer qu'une dose et il sera nécessaire d'appuyer à nouveau pour en administrer une seconde), ou bien en « continu » (l'administration durera tant que la pression est maintenue sur le dispositif), comme le dispositif représenté sur la figure 17 ;



Figure 17 : conditionnements primaire et secondaire d'Actisoufre®, dispositif d'administration intranasale au « coup-par-coup » ou en continu (48)

- **Non pressurisés**, généralement le dispositif est au « coup-par-coup », comme représenté sur la figure 18 ;



Figure 18 : dispositif d'administration intranasale multidoses, « coup-par-coup » (49)

- **A usage unique**, le spray n'est utilisable qu'une seule fois puisqu'il ne va délivrer qu'une seule et unique dose, comme le dispositif représenté sur la figure 19.



Figure 19 : dispositif d'administration intranasale à usage unique, ne délivrant qu'une seule dose (50)

Les sprays nasaux doivent produire un aérosol (dans le cas d'une formulation liquide) uniforme pour assurer une couverture efficace de la muqueuse nasale. La conception du pulvérisateur déterminera directement la taille des gouttelettes et la distribution du médicament.

Cependant, les sprays peuvent conduire à un dépôt indésirable de petites particules dans les VAI, comme les poumons et les bronches. Pour éviter cela, le diamètre des particules doit être supérieur à 10 μm . En deçà, elles risqueraient de se déposer dans les poumons. Un autre avantage de l'administration par sprays par rapport aux gouttes est qu'ils n'imposent pas une position particulière de la tête.

2.2.1.2.3 Atomisation

L'atomisation nasale est une méthode sophistiquée qui permet de convertir les solutions et suspensions en particules encore plus fines, assurant une distribution homogène et une absorption encore plus rapide du PA. Elle est notamment utilisée par les services d'urgences pour l'administration de fentanyl dans les cas de fractures ou autres traumatismes très douloureux.

L'embout nasal MAD 300®, visible sur la figure 20, est adaptable sur différentes tailles de seringues (volume de 1 à 3mL) afin de libérer le médicament sous forme de fines particules (30 à 100 μm). Le dispositif présente un volume mort de 0,06mL.



Figure 20 : embout nasal nébuliseur MAD 300® (MAD : mucosal atomization device, en français : dispositif d'atomisation mucosal), pour l'administration d'une dose unique (51)

2.2.1.2.4 Inhalation par fumigation et par nébulisation

Il existe différentes techniques d'inhalation pour permettre d'atteindre la CN et également les VAI. Ces techniques diffèrent selon le but du traitement, la pathologie ciblée et le matériel à utiliser. La fumigation consiste à inhaler des substances afin de décongestionner la CN par exemple.

Cela peut également servir à atteindre les poumons, dans le cas de pathologies pulmonaires productives (afin d'évacuer les expectorations qui bouchent les bronches et gênent la respiration). On peut utiliser le Perubore® illustré par la figure 21, qui est une capsule gélatineuse remplie d'un mélange d'huiles essentielles (thym rouge, lavande et romarin). Mélangée à de l'eau bouillante dans un récipient, il faut ensuite inhaler les vapeurs dégagées.

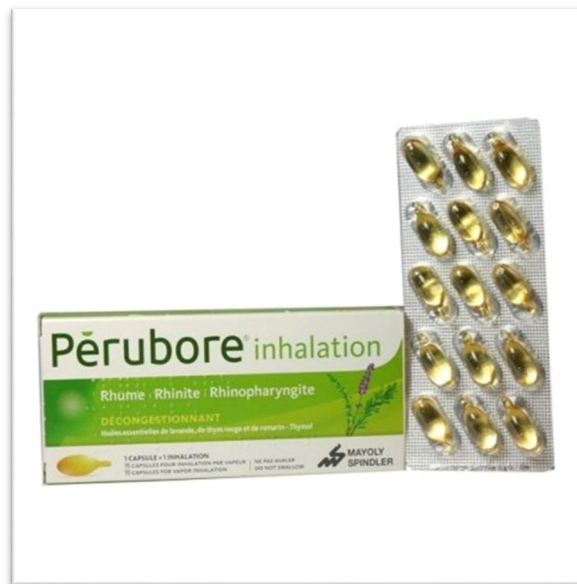


Figure 21 : conditionnements primaire et secondaire du Perubore® (52)

Un autre dispositif peut être utilisé pour l'inhalation par fumigation ; l'inhalateur de Vicks inhaler®, visible sur la figure 22. Le dispositif comporte un petit tube perforé à ses extrémités, et contient un tampon imprégné de camphre et de lévomenthol (extrait de l'huile essentielle de menthe poivrée).



Figure 22 : inhalateur nasal utilisé pour le conditionnement du Vicks Inhaler® (53)

En mettant la partie perforée du tube dans la narine et en inspirant par le nez (voir illustration de la figure 23), on permettra à l'air ambiant de passer à travers le tube en entraînant les produits issus de l'évaporation des PA à l'extrémité du tube placée sur la narine et leur inhalation.



Figure 23 : illustration de l'utilisation du Vicks Inhaler® (54)

L'aérosolthérapie met en œuvre un autre dispositif utilisé pour l'inhalation de PA. Il est utilisé pour le traitement de maladies comme l'asthme, les sinusites, les pneumonies ou la mucoviscidose.

Un nébuliseur est nécessaire pour transformer une forme galénique, qu'elle soit une solution, une poudre ou une suspension, en un aérosol pouvant atteindre facilement les VAI (la phase dispersante est l'air ambiant et la phase dispersée est le médicament). Utilisé principalement

pour des pathologies pulmonaires, il permet aussi de traiter certaines sinusites et pathologies de la CN (infections et inflammation).

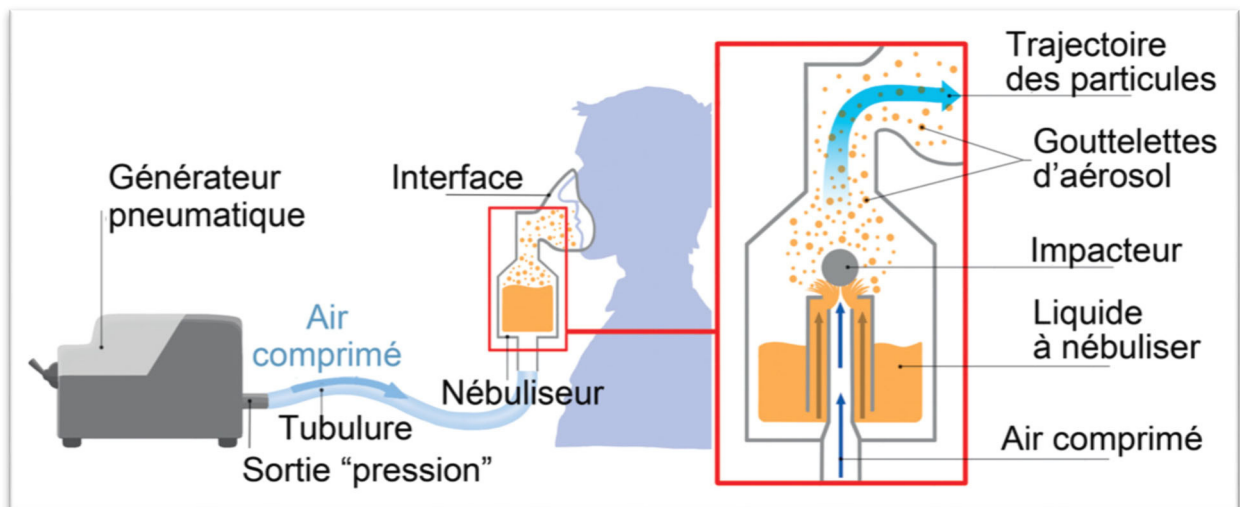


Figure 24 : fonctionnement d'un nébuliseur pneumatique (55)

Il existe trois types de nébuliseur (56) :

- Le **nébuliseur pneumatique**, illustré par la figure 24 : un compresseur envoie de l'air dans le réservoir qui contient le ou les PA, qui vont se retrouver pulvérisés grâce à l'effet Venturi. Cela permet au PA sous forme d'aérosol d'atteindre les alvéoles pulmonaires. C'est l'appareil de référence pour les pathologies pulmonaires ;
- Le **nébuliseur sonore** : c'est un nébuliseur pneumatique mais qui génère également des vibrations. Elles vont modifier le trajet de l'aérosol lors de l'inspiration en le forçant à rester dans les VAS et ne pas aller dans les bronches. Il est plutôt utilisé pour traiter les sinusites ;
- Le **nébuliseur manosonique** : outre la nébulisation et la génération de vibrations, il provoquera également des surpressions de manière discontinue ; cela permet d'atteindre certains endroits difficiles d'accès comme la trompe d'eustache (conduit reliant le rhinopharynx à l'oreille moyenne). Il est indiqué dans le cas d'affections tubotympaniques (otite séreuse par exemple).

2.2.2 Conditionnement (57)

Le conditionnement désigne l'emballage du produit fini (PF). Il va garantir sa stabilité et maintenir dans le temps une capacité optimale d'administration. Les conditionnements sont dits primaires ou secondaires :

- Le **conditionnement primaire** ; il s'agit des éléments en contact direct avec le PF. Il peut s'agir d'un blister en aluminium et en plastique pour des comprimés (voir figure 25) ou d'un flacon en verre avec son dispositif de bouchage pour une solution destinée à l'administration IN...).



Figure 25 : comprimés sous blisters, conditionnement primaire très utilisé dans l'industrie pharmaceutique (58)

Le conditionnement primaire sera d'autant plus élaboré et spécifique que les critères qualitatifs du PF le seront. Il devra par exemple, garantir la stérilité d'une solution injectable. De fait, son conditionnement primaire pourra être un dispositif médical stérile telle une seringue préremplie ;

- Le **conditionnement secondaire** ; il englobe un ou plusieurs conditionnements primaires, (voir figure 26, le conditionnement primaire étant un blister unique).



Figure 26 : conditionnement secondaire du Doliprane® 500mg, 16 gélules (59)

Il offre une protection supplémentaire contre les dommages physiques, facilite le stockage, la distribution et l'identification du produit (on trouve sur ce conditionnement des informations supplémentaires qui ne sont pas systématiquement inscrites sur le conditionnement primaire, comme le code barre, le datamatrix, etc...).

Concernant les produits administrés par voie IN, plusieurs critères importants doivent être pris en considération pour le conditionnement :

- La protection du PF photosensibles contre les rayons ultraviolets de la lumière naturelle afin d'éviter son altération et garantir sa stabilité (les flacons contenant des solutions pour pulvérisations nasales sont souvent opaques pour cette raison) ;
- La protection du PF contre l'humidité, facteur d'instabilité surtout pour les poudres, généralement très hygroscopiques ;
- L'étanchéité du conditionnement primaire est impérative afin d'éviter toute fuite ou évaporation du PF ;
- Le dosage précis : le volume de PF doit être identique à chaque administration. Ainsi la surpression présente dans un spray nasal multidoses et la morphologie de la buse sont étudiés pour garantir la sortie d'un volume identique à chaque délivrance et donc l'administration de la bonne quantité de PA et éviter un éventuel sous-dosage ou surdosage. Cela s'applique également pour un dispositif à dose unique ;
- La compatibilité chimique du conditionnement primaire généralement conforme aux monographies de la Pharmacopée Européenne. Le PF réagit avec la matière composant ce dernier d'autant plus si la durée de conservation est longue. C'est la raison pour laquelle les études réglementaires de stabilité sont réalisées avec le même conditionnement primaire. Ainsi on utiliserait un flacon en verre plutôt qu'en plastique pour conditionner une solution corrosive délétère pour le plastique afin d'éviter la perte d'étanchéité du conditionnement primaire et la présence de fragments ou de particules du conditionnement dans le PF. Cet exemple, purement théorique, est uniquement destiné à illustrer l'importance du choix du matériau de ce conditionnement car il est peu probable qu'un produit corrosif avec un pH extrême et donc éloigné du pH physiologique de la CN soit administré par voie IN ;
- La protection du PF contre les contaminations extérieures : certains médicaments administrés par voie IN doivent être stériles, notamment ceux destinés à traverser la

muqueuse nasale avant de rejoindre la circulation sanguine. Pour d'autres, la stérilité n'est pas requise ; néanmoins, le conditionnement doit assurer une protection contre les contaminations extérieures, biologiques ou non.

2.3 Avantages de la voie intranasale

Les avantages décrits dans cette sous-partie sont valables pour toute administration par voie IN quelle que soit l'indication thérapeutique. Dans la partie 0 de notre travail, nous verrons les autres avantages qu'apporte cette VA par rapport aux autres voies utilisées pour chaque indication.

2.3.1 Aspect peu invasif de la voie intranasale

L'un des principaux avantages de l'administration de médicaments par voie IN est son caractère non invasif, ce qui en fait une méthode d'administration de choix. Contrairement aux injections IV ou IM qui nécessitent une aiguille, qui présentent un risque infectieux important et qui peut causer parfois inconfort, anxiété voire douleur, l'administration IN se fait simplement en déposant le médicament dans les narines. Cette méthode est donc particulièrement adaptée à certains patients comme la population pédiatrique ou les personnes ayant des difficultés d'accès veineux. Il est important de souligner que la comparaison de l'aspect invasif de deux VA se fait préférentiellement sur les voies IV et IN, car elles ont toutes les deux un court délai d'action. Il ne serait pas judicieux de faire ce type de comparaison entre la voie IN et la voie PO, qui bien que peu invasive également a un délai d'action beaucoup plus long.

2.3.2 Observance

Un aspect crucial pour l'efficacité d'un traitement est son observance par le patient. Parfois, cette dernière peut être compromise même par voie PO, notamment lorsqu'un traitement existe uniquement sous forme de comprimés et qu'il est indiqué pour un enfant ou un patient atteint de troubles de la déglutition. La voie IN peut permettre une meilleure adhésion aux régimes thérapeutiques, surtout dans les traitements à long terme ou nécessitant une réponse rapide, comme les crises de migraine ou certains troubles psychiatriques. En outre l'auto-administration, bien que possible par voie injectable (anti-coagulants par voie IM sur plusieurs jours à la suite d'une fracture par exemple), est encore plus simple à mettre en place par voie IN. Cela favorise l'autonomie du patient et réduit sa dépendance à l'assistance médicale.

2.3.3 Facteurs économiques

Un aspect non négligeable est le coût d'une administration par voie IN.

Prenons l'exemple un traitement déjà existant par voie injectable et qui soit administrable aussi sûrement et efficacement par voie IN.

Quand il est injectable, le coût de fabrication augmente de façon substantielle puisqu'il devra inclure les opérations de stérilisation du PF et de conditionnement primaire (bouchon, flacon, seringue, poche de perfusion...), de tout équipement en contact avec le produit durant toutes les étapes de productions jusqu'à la mise sous forme pharmaceutique (notamment pour les vaccins injectables ne pouvant pas être stérilisé dans leur contenant final) mais également du dispositif d'administration (aiguilles, cathéters...). Une partie de ces coûts sont évitables dans le cas d'une fabrication du même PA destiné à l'administration par voie IN. Certes il y aura des coûts annexes comme les frais administratifs (pour obtenir une nouvelle autorisation de mise sur le marché (AMM) auprès des autorités de santé pour la nouvelle forme IN), d'investissement (nouvelles lignes de production) et d'achat (nouveaux conditionnements primaire et secondaire...) Mais le coût de recherche et développement sera réduit car il y aura moins d'études à réaliser sur le PA puisque déjà connu (bien que des études de galénique et de pharmacocinétique associée à la voie IN soient inévitables), et le temps de production probablement plus court.

Cela sera bénéfique également pour les entités telles que :

- la sécurité sociale puisque les remboursements seront réduits ;
- l'hôpital public, via une économie sur les coûts de formation des praticiens et professionnels de santé administrant le médicament (le temps de formation à l'administration IN est beaucoup court que pour l'administration injectable) et sur le temps passé à administrer le médicament, mais également sur les coûts matériels (dispositifs médicaux supplémentaires utilisés pour une administration par voie IV). Un dernier aspect à prendre en considération pour potentiellement réduire les coûts opérationnels est la possibilité d'auto-former à l'administration IN les patients souffrant de maladies chroniques (ce ne sera évidemment pas réalisable pour le fentanyl en cas de traumatisme aigu).

Tous ces facteurs socio-économiques font de l'administration IN une option attrayante tant pour les systèmes de santé que pour les patients.

3. Critères relatifs à l'élaboration d'un médicament administré par voie intranasale

3.1 Généralités

Dans cette partie essentielle, nous plongeons dans l'analyse des facteurs clés influençant l'efficacité de l'administration IN d'un médicament. Après avoir exploré les bases de la galénique et des dispositifs d'administration dans le chapitre précédent, nous nous concentrerons désormais sur les aspects physico-chimiques, pharmacocinétiques et physiologiques qui déterminent la réussite d'une formulation intranasale. Cette partie examine en détail comment les caractéristiques intrinsèques des PA s'articulent avec les dynamiques pharmacocinétiques, et influencent leur absorption et leur efficacité thérapeutique. Une attention particulière est accordée aux facteurs physiologiques et pathologiques, qui peuvent considérablement modifier l'efficacité et l'intérêt de cette VA. Cette analyse a pour but de souligner l'importance d'une compréhension approfondie des multiples paramètres qui interviennent dans la conception de médicaments administrées par voie IN.

3.2 Aspects physico-chimiques du principe actif

L'étude de la structure d'un PA est fondamentale. C'est cette dernière qui permet de comprendre où et par quel mécanisme agit le PA dans notre organisme. Son lieu d'action est déterminant ; si ce dernier a une action systémique, son absorption par la muqueuse nasale est indispensable.

3.2.1 Poids moléculaire, solubilité et volume d'administration

Avant d'être absorbés, les PA sont libérés dans le mucus nasal ; la solubilité et la vitesse de dissolution du PA sont déterminantes. Une liposolubilité trop élevée de la molécule médicamenteuse empêche sa dissolution optimale dans le mucus et donc son absorption par la muqueuse. De plus, la mucine présente dans le mucus nasal peut former des liaisons avec les molécules de poids moléculaire trop élevé et empêcher leur passage. En effet, le réseau de polymères formé par la mucine et les enzymes protéolytiques peut rapidement dégrader le PA dans la CN (60).

Les PA de petite taille traversent plus ou moins aisément l'épithélium nasal (1,60) :

- Ceux de moins de 300 Da passent facilement à travers la muqueuse nasale et sont rapidement absorbés quelles que soient leurs propriétés lipophiles ou hydrophiles ;
- Pour les PA ayant un poids moléculaire entre 300 Da (dalton) et 1 kDa (kilo dalton), leur caractère lipophile ou hydrophile joue un rôle crucial. S'il est lipophile il peut traverser par diffusion passive à travers la bicouche lipidique de la membrane cellulaire, tandis que le PA hydrophile emprunte la voie paracellulaire par les jonctions intercellulaires (60) ;
- Ceux avec un poids moléculaire supérieur à 1 kDa rencontrent des difficultés à passer par voie paracellulaire. Et même très lipophile, un PA supérieur à ce poids moléculaire sera mal absorbé par la membrane.

Il faut donc trouver un compromis entre poids moléculaire et affinité chimique (lipophile/hydrophile) du PA pour une absorption optimale. Ce dernier doit être :

- Suffisamment hydrophile pour permettre sa dissolution optimale dans le mucus et atteindre rapidement la muqueuse sans être dégradé ;
- Suffisamment lipophile pour pouvoir être absorbé de façon optimale par la muqueuse (de manière générale, la voie intracellulaire (par la bicouche lipidique de la membrane) est toujours plus efficace que la voie paracellulaire (par les jonctions) en termes de quantité de PA absorbé) ;
- D'un poids moléculaire convenable pour éviter les liaisons avec le mucus et être absorbé davantage par la muqueuse.

Le volume de médicament administré par voie IN joue un rôle direct sur son absorption. Des études ont indiqué que le volume optimal ne devrait pas dépasser 200 μ L, car au-delà le drainage muco-ciliaire (voir partie 1.3.2.1) risque d'éliminer le PA avant son absorption (61).

3.2.2 pH physiologique et pKa du principe actif

Le pH naturel de la muqueuse nasale est légèrement acide, se situant entre 6,4 et 6,8 (62). Pour éviter toute irritation, les formes galéniques administrées par voie IN doivent avoir un pH assez proche. Cependant, certains facteurs tels que l'humidité ou les pathologies comme la rhinite allergique et la sinusite peuvent altérer ce pH physiologique.

Un autre paramètre important pour évaluer la capacité d'administration d'un PA par voie IN est la constante de dissociation acide (pK_a) du PA (63). Prenons l'exemple de la cocaïne médicamenteuse utilisée par voie IN en Suisse comme anesthésiant local suite à un traumatisme (fracture du nez...). D'après la figure 27, le pK_a d'une molécule correspond à la valeur du pH auquel elle se trouve à moitié sous forme ionisée (ici un sel, le plus souvent du chlorhydrate de cocaïne) et à moitié sous forme non ionisée (une base libre).

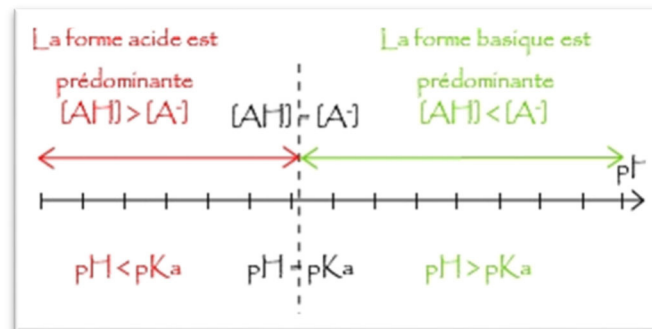


Figure 27 : évolution de la forme prédominante de la molécule selon son pK_a et le pH du milieu (64)

Le pK_a de la cocaïne est d'environ 8.6., Cela signifie qu'à un pH physiologique, une partie significative de la cocaïne est sous forme de base libre. Cette dernière, plus liposoluble, peut donc traverser plus facilement les membranes biologiques rendant son absorption par la muqueuse nasale élevée. Cette forme peut également être fumée (absorption par inhalation) puisque stable à température élevée. En revanche, la forme sel de la cocaïne est plus soluble dans l'eau et moins volatile la rendant inadaptée à la vaporisation et à l'inhalation.

C'est la raison pour laquelle la cocaïne consommée illégalement par inhalation (fumée) est vendue sous forme de « crack » qui correspond à la forme base libre de la molécule. Cela explique également pourquoi ce crack n'est pas sniffé puisque très peu soluble dans l'eau et donc dans le mucus nasal (composé en majorité d'eau) et donc peu absorbé. La cocaïne en poudre (sous forme de sel) sera donc privilégiée pour une administration IN.

La forme base libre de la cocaïne illustre également bien le compromis entre liposolubilité et hydrosolubilité d'un PA nécessaire pour être efficacement absorbée par voie IN (vus dans la partie 3.2.1) : une forte liposolubilité permet de traverser efficacement la muqueuse nasale sans pour autant que ce paramètre soit excessif afin de se solubiliser suffisamment dans le mucus nasal au préalable.

3.2.3 Osmolalité et isotonie

L'osmolalité est une mesure de la concentration des particules dissoutes dans une solution. Elle dépend du nombre total de molécules d'un soluté par kilogramme de solvant (généralement l'eau). Elle est exprimée en osmoles par kilogramme.

Prenons l'exemple de la dissolution de sel de cuisine dans l'eau. Plus vous ajoutez de sel, plus l'eau devient salée en parallèle de l'augmentation de son osmolalité. Dans le corps humain, l'osmolalité est importante car elle aide à réguler l'équilibre des fluides entre les différentes parties du corps. Si l'osmolalité est trop élevée ou trop basse, cela entraîne des dérèglements électrolytiques, et les cellules peuvent rétrécir ou gonfler en réponse aux différences de concentration en solutés intra et extracellulaire.

L'osmolalité d'une forme galénique est un paramètre important ; si cette dernière est hypertonique (avec une osmolalité plus élevée que le milieu dans lequel elle est administrée) ou à l'inverse hypotonique, le mouvement des cils des cellules ciliées peut être perturbé, impacter le drainage muco-ciliaire et donc l'absorption du PA associé à la forme galénique. Un produit administré par voie IN (tout comme par voie IV) doit être isotonique (osmolalités du produit et du milieu d'administration égales). L'utilisation d'excipients tels que le chlorure de sodium ou le glucose peut s'avérer nécessaire pour atteindre l'isotonie (65).

3.2.4 Tropisme cellulaire

Le tropisme cellulaire d'un PA correspond à son affinité pour un type cellulaire, d'un même organisme ou de différents organismes. Plus le tropisme cellulaire d'un PA est élevé pour une cellule donnée, plus il sera distribué dans les tissus ou organes riches en cellules cibles. Voici deux exemples pour illustrer ce phénomène :

- Généralement les molécules utilisées dans le traitement des cancers par chimiothérapie ont un tropisme cellulaire pour les cellules cancéreuses mais également pour les cellules saines. Lors de l'étape de distribution, la difficulté sera de cibler uniquement la tumeur dans la mesure où le tropisme n'est pas très sélectif et impactera bon nombre de
- cellules saines. Face à ce problème affectant les traitements par chimiothérapie, les progrès actuels consistent surtout à mieux cibler les tumeurs en amenant le plus possible la molécule active dans la tumeur afin de limiter les nombreux effets indésirables résultant de ce genre de traitements ;

- Le méthotrexate et le triméthoprime (respectivement à gauche et à droite sur la figure 28) possèdent une structure moléculaire assez proche et un mécanisme d'action similaire. Ils inhibent une enzyme particulière, la dihydrofolate réductase, empêchant ainsi certaines réactions essentielles à la survie de la cellule cible, entraînant sa mort.

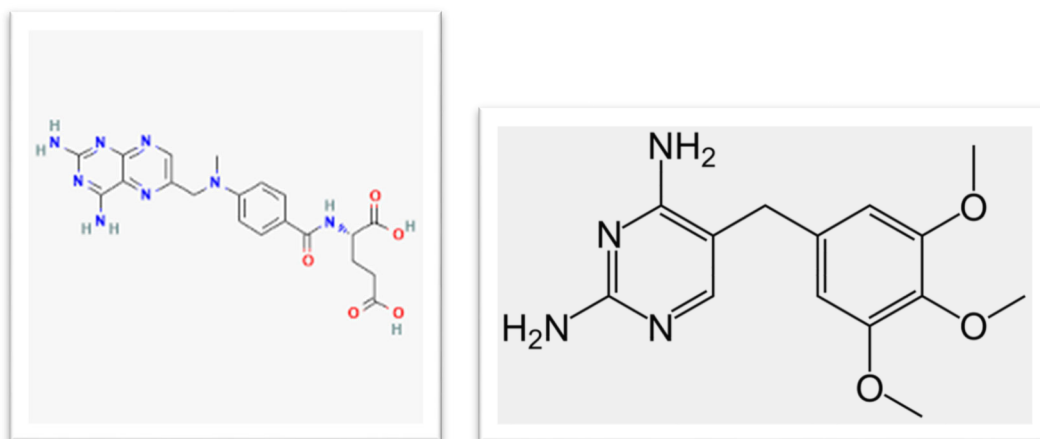


Figure 28 : structures moléculaires du méthotrexate (66) et du triméthoprime (67)

Pourtant, leurs indications thérapeutiques sont complètement différentes :

- Le méthotrexate est un anticancéreux de la famille des antimétabolites également utilisé pour le traitement de certaines maladies auto-immunes humaines ;
- Le triméthoprime est un antibiotique, indiqué pour certaines infections bactériennes.

Malgré une cible enzymatique et un mécanisme d'action identiques, la variation de tropisme entre les deux molécules leur confère des indications thérapeutiques complètement différentes. Lors d'une infection bactérienne et même s'il est distribué dans un organisme humain, le triméthoprime aura tendance à cibler en majorité les cellules bactériennes, contrairement au méthotrexate qui ciblera notre organisme et qui, de fait, générera des effets indésirables beaucoup plus nombreux et importants.

3.3 Pharmacocinétique (68)

La pharmacocinétique est l'étude du devenir d'un PA dans l'organisme. C'est l'observation de l'impact de ce dernier sur le PA. Généralement, la pharmacocinétique est composée de quatre étapes, regroupées sous le sigle « ADME » qui vont se dérouler dès la phase d'administration du PA :

- **A, pour Absorption** : processus qui permet au PA de passer de son site d'administration à la circulation sanguine ;
- **D, pour Distribution** : une fois dans le sang, le PA est distribué dans l'organisme. Cette distribution va dépendre de plusieurs facteurs :
 - L'affinité du PA pour sa cible et également son tropisme cellulaire (voir partie 3.2.4) ;
 - La capacité du PA à traverser les barrières physiologiques, comme la BHE ;
 - La liaison du PA aux protéines plasmatiques ou non ;
 - Son volume de distribution (voir partie 3.3.6) ;
- **M, pour Métabolisation** (ou biotransformation) : c'est le processus par lequel le médicament est chimiquement transformé en un ou plusieurs métabolites, généralement par les enzymes métaboliques hépatiques. Ces réactions ont pour but de solubiliser le PA dans le but de l'éliminer plus rapidement via la voie rénale (via urine) ou digestive (via bile puis fèces). La fraction distribuée de PA n'est pas toujours entièrement métabolisée ;
- **E, pour Elimination** : dernière étape de pharmacocinétique, où le PA (si partiellement métabolisé) et les métabolites sont éliminés principalement par les reins mais également via d'autres voies minoritaires (bile, sueur, expiration...).

Différents paramètres pharmacocinétiques sont analysés ci-dessous même s'ils n'ont pas tous un impact quant au choix d'une possible administration IN d'un PA.

3.3.1 Variations selon la voie d'administration

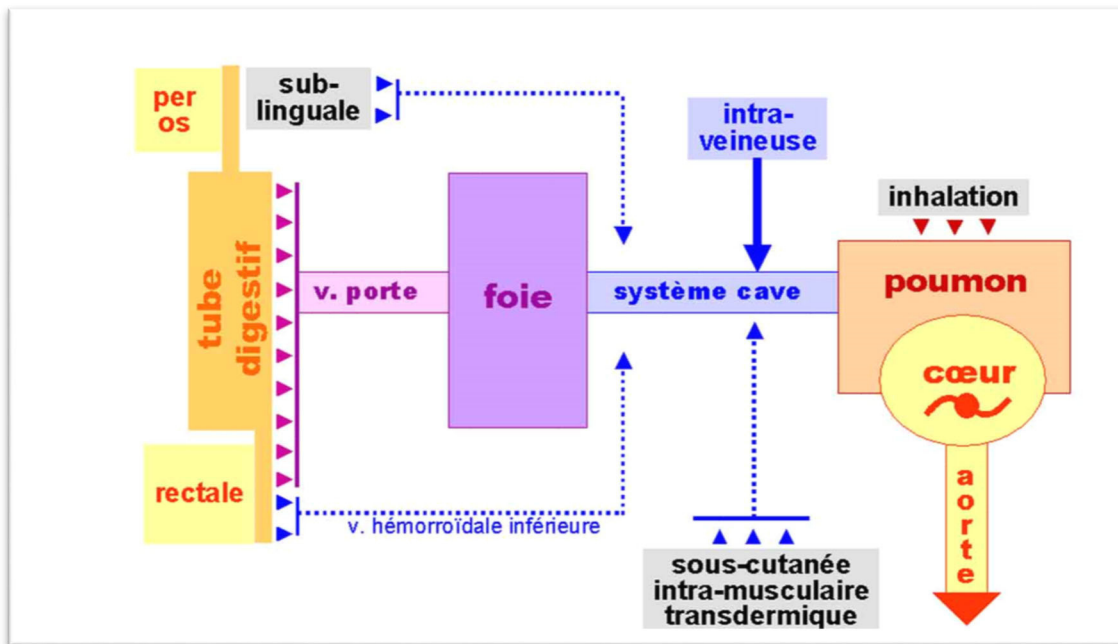


Figure 29 : « chemin vasculaire » emprunté par un principe actif selon la voie d'administration utilisée (69)

Le chemin emprunté par le PA dans la circulation sanguine impacte fortement sa distribution et sa métabolisation. Les différents trajets possibles sont illustrés par la figure 29 et sont fonction de la VA. Cet aspect est important pour les PA à action systémique. Concernant ceux à usage local, l'intérêt est d'avoir une action sur le lieu d'administration, même si une fraction de PA peut passer dans la circulation et avoir un effet systémique (le plus souvent négligeable). La voie PO conduit les PA à travers le TGI où ils sont absorbés dans la circulation sanguine irriguant ce dernier (œsophage, estomac, intestin grêle, gros colon, rectum...), puis arrivent à la veine porte et finalement au foie. Le PA peut subir un effet de premier passage hépatique (EPPH), c'est-à-dire une métabolisation qui peut inactiver une fraction du PA avant d'atteindre la circulation générale. Certaines voies permettent d'éviter l'EPPH, notamment les voies parentérales, la voie par inhalation, la voie sublinguale et une partie de la voie rectale (veines hémorroïdales inférieures). Toutefois, le PA peut subir d'autres effets de premier passage indésirables tels que l'effet de premier passage pulmonaire ou digestif. A noter que dans certains cas, l'EPPH est utile dans le cas d'administration de « prodrogues », PA inactifs qui, métabolisés par le foie lors de l'EPPH, donneront des métabolites actifs avec un effet thérapeutique.

La figure 29 ne présente pas l'administration IN. La fraction de PA administrée par cette voie passant dans la circulation sanguine n'a pas réellement d'intérêt pour les médicaments destinés à une action locale. Quant à ceux à visée systémique, la fraction de PA absorbée au niveau de la région olfactive finira par atteindre le SNC via la voie NtB (voir 3.4.1) et l'autre fraction absorbée au niveau de la région respiratoire (richement vascularisée) se retrouvera dans la circulation systémique sans subir d'EPPH, d'après la figure 30.

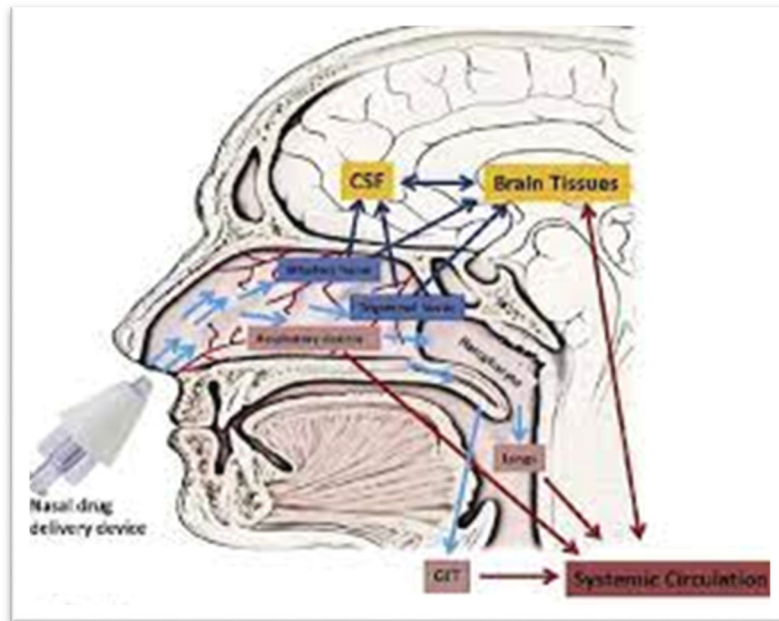


Figure 30 : absorption d'un principe actif administré par voie intranasale (51)

Chaque VA présente avantages et inconvénients à prendre en compte, les rendant plus adaptées pour un PA donné que pour un autre. Par exemple l'insuline utilisée pour traiter le diabète, est systématiquement injectée par voie parentérale car un passage par le TGI détruirait une trop grande quantité, conduisant à une fraction active restante absorbée dérisoire et donc inefficace.

3.3.2 Délai d'action

Le délai d'action d'un médicament est le temps qui sépare son administration du moment où son action pharmacologique a lieu. Pour certaines indications, un délai d'action court est crucial. On peut citer les crises de migraine, d'épilepsie ou d'anxiété, une douleur aigue paroxystique consécutive à un traumatisme (notamment dans un contexte d'urgence, pour un patient ayant subi une fracture) et enfin pour une anesthésie...

La VA ayant le plus court délai d'action reste la voie IV pour un médicament à usage systémique. Le PA, directement dans le sang a une biodisponibilité (BDS) de 100% puisque les étapes de dissolution et d'absorption sont contournées. Il n'aura plus qu'à rejoindre sa cible.

Le délai d'action par voie IN varie selon les propriétés physico-chimiques du PA (que nous verrons plus bas). Si ces propriétés sont adaptées pour cette VA, la riche vascularisation de la muqueuse nasale peut permettre un délai assez court variant de 2 ou 3 minutes à 1/4 d'heure.

C'est un délai d'action tout-à-fait correct si on le compare au délai inhérent à la voie PO qui nécessite un temps de digestion au préalable avant son absorption. Par ailleurs, il subira également l'EPPH.

Ainsi, la voie IN offre un avantage significatif quant à son délai d'action, améliorant l'efficacité et la réactivité des soins médicaux.

3.3.3 Biodisponibilité

La BDS est un facteur pharmacocinétique qui désigne la fraction de PA qui atteint la circulation systémique, et donc est rendu disponible pour exercer son action pharmacologique sur sa cible. Elle est exprimée en pourcentage de la dose administrée. La VA de référence est la voie IV avec une BDS de 100% dans la mesure où le PA est injecté directement dans la circulation systémique. Une biodisponibilité propre peut être définie pour chaque PA associé à sa VA. Il y a peu de chance qu'une molécule médicamenteuse avec une BDS très faible par voie IN soit utilisée pour cette VA sauf si l'effet pharmacologique induit est suffisant et/ou que les autres VA ne peuvent être utilisées.

Par exemple le fentanyl, principalement administré par voie transdermique, n'est pas utilisé par voie PO puisque sa biodisponibilité par voie mucoale est bien supérieure (environ 31% par voie PO (70) contre environ 90% par voie transdermique).

3.3.4 Demi-vie

La demi-vie d'un PA est le temps nécessaire pour que sa concentration plasmatique diminue de moitié. Cela permet d'estimer sa durée d'action et d'ajuster la fréquence d'administration pour maintenir une concentration plasmatique dans l'intervalle thérapeutique et éviter une toxicité en cas de surdosage ou une perte d'efficacité en cas de sous-dosage.

Pour un PA à demi-vie courte comme la naloxone par exemple, il peut être nécessaire d'administrer au patient victime d'un surdosage aux opiacés plusieurs doses à intervalle régulier

afin de le maintenir éveillé et d'éviter un arrêt respiratoire jusqu'à ce que l'organisme élimine l'opiacé responsable de la surdose (voir 4.6.2.2).

A l'instar des autres VA, il est donc indispensable de prendre en considération ce paramètre pharmacocinétique lors d'une administration par voie IN.

3.3.5 Clairance

La clairance est un paramètre pharmacocinétique qui mesure la capacité de l'organisme à éliminer un PA. Elle est définie comme le volume de sang complètement épuré du PA par unité de temps. Elle est généralement exprimée en millilitres par minute (mL/min) ou en litres par heure (L/h). Elle intègre le métabolisme (généralement hépatique) et l'excrétion (souvent rénale) du médicament.

Comme pour la demi-vie, ce paramètre influence la dose et la fréquence d'administration de PA et doit être pris en considération quelle que soit la VA utilisée. La clairance élevée d'un PA nécessite une fréquence d'administration élevée afin de maintenir une concentration plasmatique dans l'intervalle thérapeutique.

3.3.6 Volume de distribution

Le volume de distribution est un paramètre pharmacocinétique exprimé en L. C'est le volume théorique dans lequel la quantité totale de PA serait uniformément répartie et aurait, partout dans l'organisme, une concentration identique à la concentration plasmatique. Un volume de distribution faible indique que le PA reste principalement dans le compartiment vasculaire, l'inverse, qu'il est largement distribué dans tous les tissus du corps. Ce paramètre est très influencé par plusieurs facteurs tels que la liposolubilité du PA, sa liaison aux protéines plasmatiques, l'âge et le poids du patient, etc...

A noter que la demi-vie, la clairance et le volume de distribution d'un PA sont des paramètres invariables quelle que soit la VA utilisée, contrairement à la BDS et au délai d'action.

3.4 Facteurs physiologiques

Les facteurs physiologiques conduisant au choix d'une administration par voie IN d'un PA sont nombreux. Ils peuvent interagir avec le médicament et diminuer l'absorption du PA. Par contre il existe d'autres facteurs qui peuvent s'avérer être une aubaine potentielle pour l'utilisation de la voie IN dans certains contextes.

Les facteurs pathologiques pouvant potentiellement faire barrage à une administration de PA par la voie IN seront également étudiés.

3.4.1 Barrière hémato-encéphalique et voie « nose to brain »

La BHE et le liquide céphalo-rachidien jouent un rôle crucial en séparant le cerveau de son apport sanguin et en régulant son environnement interne. Les jonctions serrées entre les cellules endothéliales (l'endothélium est la couche monocellulaire qui tapisse l'ensemble des vaisseaux sanguins de l'organisme) des capillaires cérébraux de la BHE limitent le passage de certaines substances en permettant uniquement aux molécules lipophiles de petite taille de traverser (d'où la difficulté de trouver des PA aux propriétés physico-chimiques optimales pour accéder au SNC). Les macromolécules comme les peptides et les protéines ne peuvent généralement pas accéder au SNC via la BHE. Mais un mécanisme encore peu connu et toujours en cours d'étude permettrait de contourner cette dernière : la voie NtB (71,72).

Le fonctionnement de la voie NtB et son impact sur l'administration IN d'un PA n'est pas complètement élucidé. Du fait de la proximité de la CN et du cerveau, seulement séparés par la plaque cribreuse de l'os ethmoïde, le passage de PA est possible par la voie nerveuse (voir figure 31). Cependant, il faut rappeler que la densité élevée de vaisseaux sanguins de la CN favorise l'absorption de PA via la circulation systémique (73,74). Mais la voie NtB serait une alternative de contournement de la BHE prometteuse pour bon nombre de traitements. Pour les traitements IN à action systémique, le mécanisme exact par lequel le PA parvient au cerveau reste un sujet de débat parmi les scientifiques ; en effet il est difficile de déterminer la quantité exacte de PA qui atteint directement le cerveau via la voie NtB (75,76). Une partie de PA pouvant également être transportée via le système lymphatique (73).

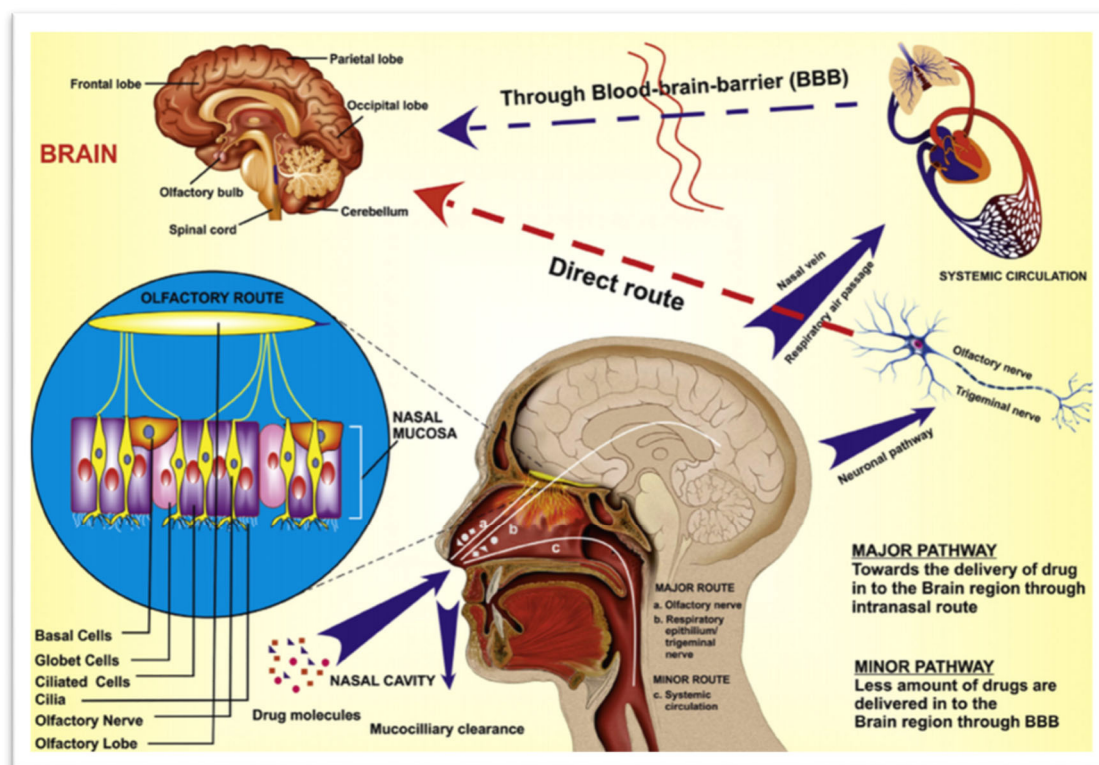


Figure 31 : absorption d'un principe actif via la voie "nose to brain" (77)

La voie NtB décrit le passage majoritaire du PA via les nerfs olfactifs par voie intraneuronale et extraneuronale :

- Par la voie intraneuronale, les neurones olfactifs capturent le PA par endocytose ou pinocytose, et l'acheminement vers le bulbe olfactif où il est libéré par exocytose. De là, le médicament se disperse dans les différentes régions du cerveau via les projections axonales. Ce processus assez long peut prendre de quelques heures à quelques jours ;
- Par voie extraneuronale, le passage du PA se fait à travers les espaces paracellulaires des cellules olfactives en atteignant la lamina propria avant d'être transporté vers l'espace sous-arachnoïdien par l'espace périneural. Ce processus plus rapide dure jusqu'à 30 minutes (78,79).

Le court délai d'action du transport extracellulaire le rend très pertinent pour l'administration de PA par voie IN.

Les nerfs trijumeaux, qui innervent à la fois l'épithélium nasal et la muqueuse olfactive, présentent des mécanismes de transport similaires, intracellulaire ou extracellulaire (78). Ils jouent cependant un rôle plus modeste dans le mécanisme de la voie NtB.

Le PA dont la cible pharmacologique est située dans le cerveau, est efficacement absorbé dans la CN par la circulation sanguine s'il est lipophile et de faible poids moléculaire (61). A l'inverse, ce ne sera pas le cas pour les PA :

- Hydrophiles ;
- De poids moléculaire élevé ;
- De faible demi-vie ;
- Qui subissent un métabolisme de premier passage important ;
- Qui subissent une dégradation enzymatique importante ;
- Qui ont une forte liaison aux protéines plasmatiques.

C'est dans ce cas de figure que l'absorption par voie NtB peut être utile comme en psychiatrie notamment, où de nombreux PA ont pour cible pharmacologique le cerveau. La difficulté de ces derniers à franchir la BHE a pour conséquence de nombreux effets indésirables dus à leur action sur d'autres organes et leurs fonctions.

3.4.2 Clairance muco-ciliaire

A ne pas confondre avec la clairance (voir 3.3.5). Cette dernière désigne la capacité d'un organisme à éliminer un PA. C'est le volume (exprimé en mL ou L) de sang entièrement « nettoyé » du PA par unité de temps (par heure ou minute). Il existe différents types de clairances, principalement rénale et hépatique. Elles varient physiologiquement avec l'âge. Son évaluation est cruciale pour déterminer la dose à administrer d'un PA donné : en effet, plus la clairance d'un PA est élevée, plus son élimination sera rapide ; il est alors nécessaire d'administrer une dose plus élevée pour avoir un effet thérapeutique convenable. C'est un paramètre pharmacocinétique de phase d'élimination (E) d'un PA.

La clairance muco-ciliaire quant à elle, caractérise la phase d'absorption (A) d'un PA. C'est un critère étroitement lié au drainage muco-ciliaire. Ce dernier est un processus de transport lié au mouvement physique du mucus dans les voies respiratoires, par l'action coordonnée des cils des cellules ciliées qui permet l'élimination des sécrétions muqueuses et des particules et micro-organismes piégés.

Le PA administré dans la CN, qui subit cette clairance muco-ciliaire est éliminé en 21 minutes environ (80). Ce phénomène réduit le temps de séjour du PA dans la CN, diminuant ainsi son

absorption par la muqueuse nasale. La densité de cellules ciliées varie selon la région de la CN (voir 1.3.1). Elevée dans la région du nasopharynx, la clairance sera donc plus rapide que dans une zone proche de la région vestibulaire. De plus, la viscosité de la forme galénique joue un rôle important dans le mouvement des cils : une formulation trop visqueuse pourra entraver la mobilité normale des cils.

3.4.3 Enzymes et transporteurs d'efflux (81)

L'efficacité de l'administration IN de PA est influencée de manière significative par les systèmes d'enzymes présents dans la CN. Ces composants biologiques jouent un rôle crucial dans le métabolisme et le transport des substances à travers la muqueuse nasale. Ces mécanismes de défense naturels de l'organisme sont conçus initialement pour le protéger des toxines. Pour optimiser l'administration IN de PA, il est crucial de comprendre et prendre en compte leur interaction avec les systèmes enzymatiques et de transport de la muqueuse nasale. La recherche dans ce domaine vise à développer des stratégies pour surmonter ces barrières telles que l'utilisation de modulateurs de transporteurs d'efflux ou la modification chimique des médicaments pour permettre d'améliorer leur absorption nasale et donc leur BDS.

3.4.3.1 Systèmes enzymatiques (4)

Les enzymes présentes dans cette dernière, telles que les cytochromes P450, peuvent métaboliser les PA avant qu'ils n'atteignent la circulation systémique influençant ainsi leur concentration plasmatique et leur action pharmacologique. Par exemple, les isoenzymes du cytochrome P450 et les glutathion-S-transférases interviennent dans le métabolisme local de substances comme la nicotine, la cocaïne et certains décongestionnants. Les peptidases et les protéases peuvent réduire l'absorption de peptides ou protéines à visée thérapeutique, tandis que les endopeptidases et les carboxypeptidases décomposent plusieurs types de molécules comme la bradykinine et les neuropeptides.

3.4.3.2 Systèmes de transport

Les transporteurs d'efflux, comme la glycoprotéine P, peuvent activement expulser les PA de la muqueuse nasale vers la CN, réduisant ainsi leur absorption, leur BDS et donc leur efficacité. La glycoprotéine P est un système de transport membranaire fonctionnant grâce à l'adénosine triphosphate (ATP). On la retrouve à divers endroits tels que la BHE, la région olfactive et les cellules ciliées de l'épithélium nasal. Aussi, lorsqu'un PA stéroïdien est administré dans la CN, cela peut augmenter l'expression de ce système de transport réduisant ainsi sa BDS. Des

recherches ont démontré que la glycoprotéine P peut entraver l'absorption de certains antidépresseurs (81,82).

3.4.4 Débit sanguin

La CN étant fortement vascularisée, elle bénéficie d'un flux sanguin crucial pour l'absorption des PA. Ainsi, les vasodilatateurs comme l'hydralazine et la clonidine peuvent augmenter cette absorption, tandis que les vasoconstricteurs tels que la pseudoéphédrine (que l'on retrouve dans la spécialité Dolirhume®, voir 4.2.2.3) et la phényléphrine ont tendance à la réduire (1). Un traitement à visée décongestionnante de ce type peut entraver l'absorption concomitante d'un PA à autre visée thérapeutique, par exemple le fentanyl (voir 0) qui voit son absorption réduite d'environ 20% (83).

3.4.5 Pathologies limitant l'utilisation de la voie intranasale

L'administration IN de médicaments peut être significativement influencée par diverses pathologies affectant la CN en modifiant la fonction de la muqueuse nasale et en altérant l'absorption des médicaments. Pour les patients souffrant de telles pathologies, une adaptation de la dose, de la formulation ou de la VA peut être nécessaire pour garantir l'efficacité du traitement. La prise en compte de ces variables est cruciale pour optimiser l'administration IN et assurer l'efficacité thérapeutique des médicaments.

3.4.5.1 Rhinites allergiques et inflammatoires

L'inflammation et le gonflement associés à la rhinite peuvent réduire la surface disponible pour l'absorption tandis que des sécrétions excessives peuvent diluer le médicament et entraver son contact avec la muqueuse. De plus, les pathologies affectant la perméabilité de la muqueuse comme les infections ou les réactions allergiques peuvent modifier la pénétration des médicaments et affecter leur absorption. Cela n'empêche évidemment pas que les traitements par voie IN indiqués pour la rhinite soient utilisés puisqu'ils ont pour but de réduire l'inflammation locale. C'est avec d'autres indications thérapeutiques que l'efficacité de l'administration IN du traitement associé peut être compromise (84).

3.4.5.2 Polypes nasaux (17)

Les polypes nasaux (voir figure 32) sont des excroissances bénignes et indolores présentes dans les voies nasales ou les sinus. L'origine de ces polypes peut être due à l'exposition à un

allergène (pollens, acariens...) ou en cas de syndrome inflammatoire et infectieux chronique (sinusite).

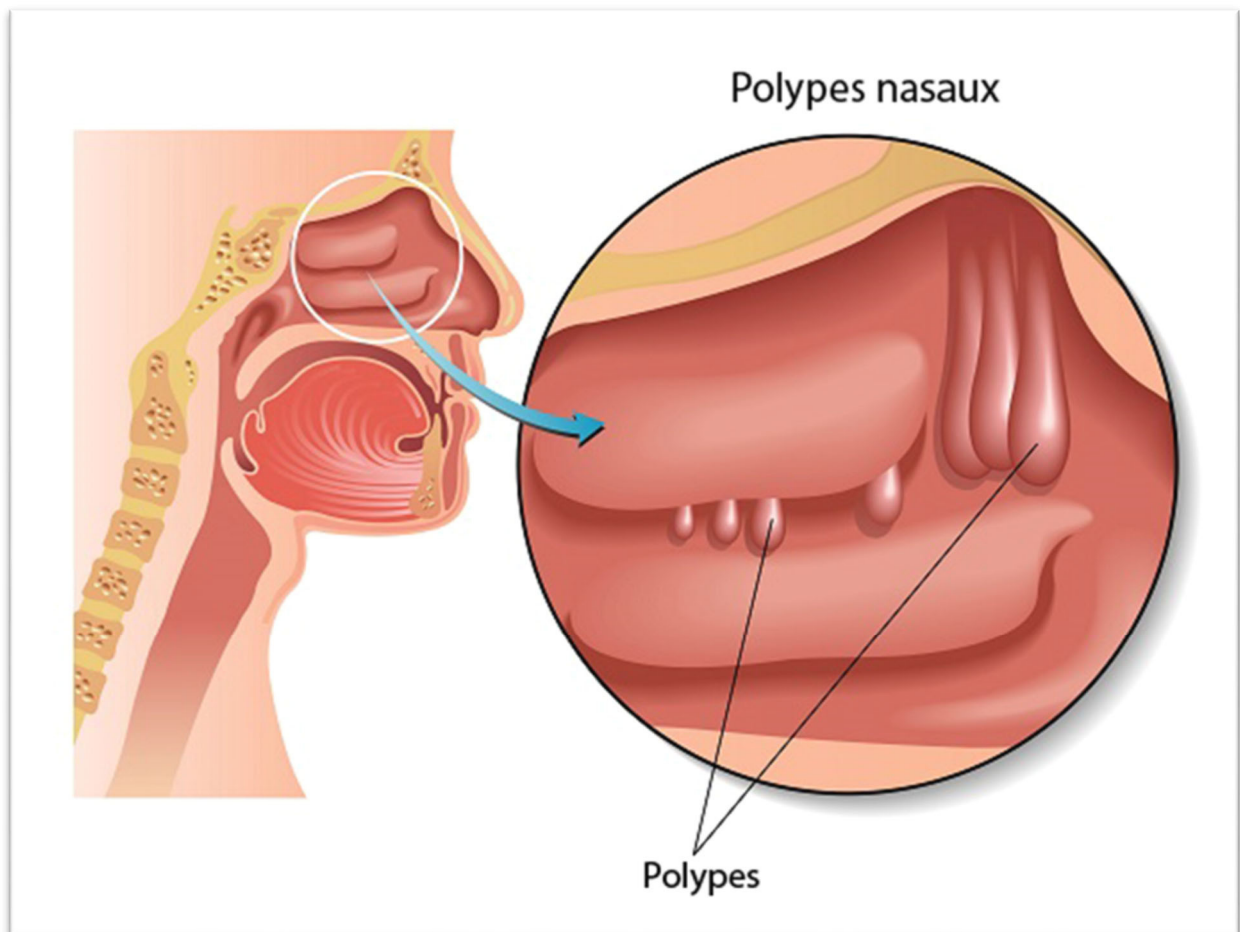


Figure 32 : coupe sagittale de la cavité nasale avec mise en évidence de polypes nasaux (85)

En raison de leur nature encombrante, ces polypes peuvent obstruer partiellement ou totalement les voies nasales (voir figure 33), empêchant ainsi le passage et la distribution uniforme du médicament. Cette obstruction peut diminuer l'efficacité du médicament en réduisant la surface de contact avec la muqueuse nasale et par conséquent réduire la quantité de médicament qui atteint sa cible, qu'elle soit locale ou systémique. Il est donc crucial d'évaluer la présence et l'étendue des polypes nasaux chez les patients destinés à recevoir des traitements par voie IN afin d'assurer une efficacité optimale du médicament et d'éviter des complications potentielles.

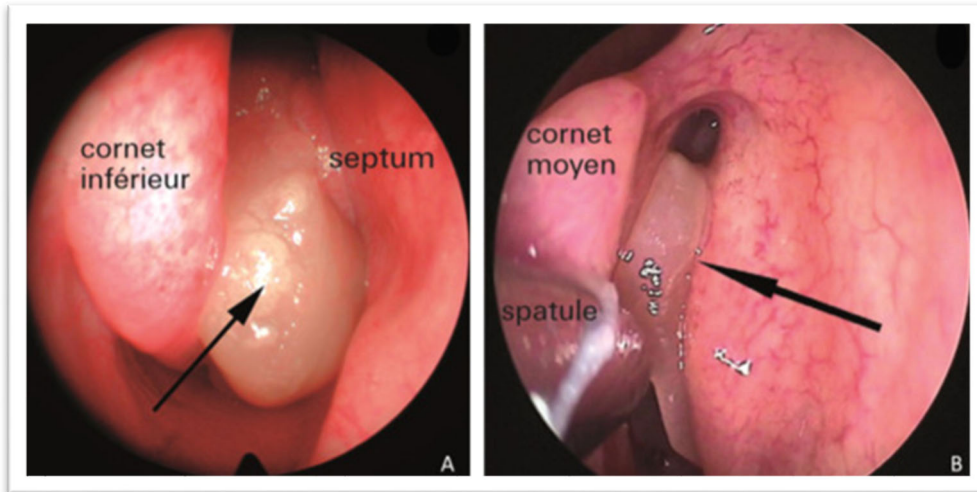


Figure 33 : polypes nasaux dans la cavité nasale (6)

3.4.5.3 Déviation de la cloison nasale (17)

La déviation de la cloison nasale, représenté sur la figure 34 et la figure 35 signifie que le septum qui sépare les deux fosses nasales est déplacé d'un côté. Elle peut être due à une malformation congénitale ou faire suite à un traumatisme du nez (accident, coup...). Une faible déviation n'aura pas beaucoup d'impact pour le patient. En revanche, une déviation très prononcée peut être à l'origine d'un côté trop obstrué, menant à une congestion permanente et un fort risque infectieux dû au mauvais drainage des sinus.

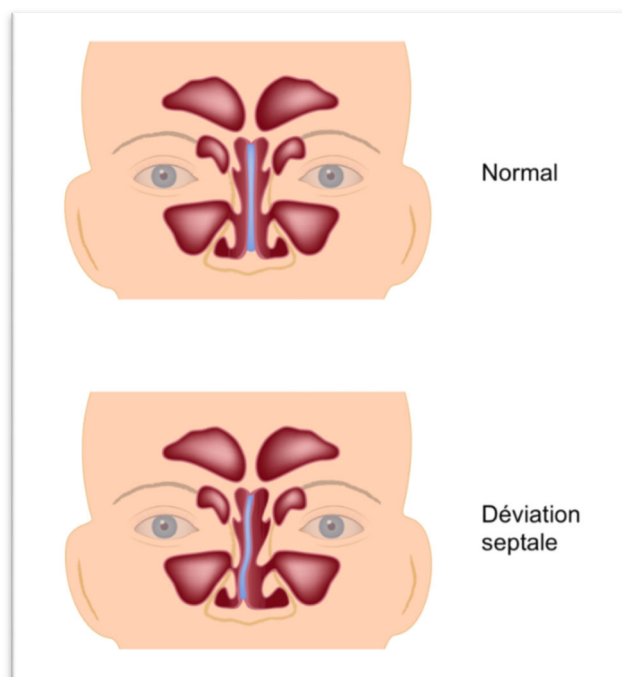


Figure 34 : schéma d'une déviation de la cloison nasale (86)

Cette anomalie anatomique peut donc influencer la distribution uniforme du médicament dans la CN et donc son absorption. Il est donc crucial de tenir compte de la possibilité de variations individuelles significatives qui pourraient impacter l'efficacité thérapeutique des médicaments administrés par cette voie, comme l'état anatomique de la CN du patient dans le cas d'une administration par voie IN.



Figure 35 : photo d'une déviation de la cloison nasale (87)

3.4.5.4 Epistaxis (17)

L'épistaxis, communément connue sous le nom de saignement de nez, est le plus souvent bénigne mais parfois la conséquence de problèmes sous-jacents plus graves. Provoqué par la lésion de vaisseaux sanguins irriguant la muqueuse nasale, il peut résulter d'un mouchage trop vigoureux, d'un choc reçu sur le nez ou même d'un écouvillonnage nasopharyngé un peu trop violent. Lors d'un épisode d'épistaxis, non seulement la capacité d'absorption de la muqueuse nasale est altérée, mais il y a aussi un risque de perte de médicament dû au saignement lui-même en empêchant partiellement la dose d'atteindre sa cible (locale ou systémique). De plus, en cas de saignements fréquents, les patients peuvent être réticents à utiliser des traitements administrés par cette voie et il peut en résulter une mauvaise observance du traitement. Par conséquent, l'évaluation de la fréquence et de la gravité des épisodes d'épistaxis est essentielle pour garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments administrés par voie IN.

3.4.5.5 Mucoviscidose

La mucoviscidose est une maladie génétique chronique affectant principalement les poumons et le système digestif. Elle touche le tissu épithélial de nombreuses glandes exocrines notamment au niveau de la CN, des VAI, du TGI (pancréas, foie, vésicule biliaire, intestin grêle...) Une des principales conséquences de cette maladie est la surproduction de mucus épais et collant. Au niveau de la muqueuse nasale, cela a pour conséquence une faible absorption du PA. Néanmoins, un des traitements symptomatiques de la mucoviscidose permet la fluidification et la diminution des sécrétions de mucus. On peut donc considérer qu'une personne atteinte de mucoviscidose et correctement traitée ne devrait pas subir de modifications majeures en termes d'efficacité du traitement IN administré.

3.4.6 Irritation de la muqueuse due à l'administration intranasale

L'administration de PA par voie IN peut parfois entraîner une irritation de la muqueuse nasale. Elle peut résulter de divers facteurs tels que la nature chimique du PA et des excipients utilisés dans la formulation ou la fréquence d'administration. Les symptômes d'irritation comprennent une sécheresse nasale, une sensation de brûlure, des démangeaisons, ou une épistaxis, qui peuvent compromettre le confort du patient et son observance. De plus, une irritation chronique ou répétée peut endommager la muqueuse nasale et affecter potentiellement son intégrité et sa fonction. Dans certains cas, l'irritation peut également provoquer une inflammation et entraîner un gonflement de la muqueuse nasale pouvant interférer sur l'uniformité de la distribution du PA dans la CN. Pour minimiser ces effets, il est crucial de choisir des formulations adaptées et de surveiller attentivement la réaction du patient à l'administration IN particulièrement pour des traitements à long terme. L'ajustement de la formulation, l'utilisation de dispositifs d'administration améliorés ou la recherche de traitements alternatifs peuvent être nécessaires pour assurer l'efficacité du traitement.

4. Indications ciblées par l'administration intranasale

4.1 Généralités

Nous traitons dans cette partie des indications et pathologies pour lesquelles des spécialités administrées par voie IN sont utilisées. Après une brève explication de la pathologie ciblée, nous évoquons les traitements actuels existants, toutes VA confondues. Puis nous feront un approfondissement de ceux administrés par voie IN.

La plupart des spécialités citées possèdent une AMM et sont commercialisées en France. De fait, leurs indications figurent dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Cependant, certaines spécialités ne possèdent pas l'AMM pour l'indication associée ; le cas échéant, il sera précisé si elles font l'objet d'autres autorisations (ATU, AAC...), ou si elles sont utilisées dans un cadre hors AMM.

Nous restons focalisés sur l'utilisation de la voie IN en France. Les spécialités commercialisées dans d'autres pays, ne feront pas l'objet de notre attention dans cette partie.

4.2 Rhinite (84)

4.2.1 Définition et mécanismes

La rhinite est une inflammation de la muqueuse nasale. Elle est caractérisée par un ensemble de symptômes (88):

- La rhinorrhée (ou écoulement nasal), qui est une sécrétion excessive de mucus produit par la muqueuse nasale ;
- La congestion nasale, qui est un gonflement de la muqueuse nasale, responsable de la sensation de nez bouché ;
- Les démangeaisons nasales, due à l'irritation de la muqueuse nasale ;
- Les éternuements, réflexe causé par l'irritation de la muqueuse.

La rhinite peut avoir différentes étiologies (89):

- Allergique, suite à une réaction à un ou plusieurs allergènes tels que le pollen, les poils d'animaux, la poussière ou les acariens ;

- Infectieuse, le plus souvent causée par des virus, temporaire et qui se résout d'elle-même ;
- Vasomotrice, pouvant être due à un changement brusque de température de l'air inhalé ou suite à la consommation d'épices ou d'alcool ;
- Autres facteurs ; iatrogénique ou chimique (agents irritants).

La conséquence principale de la rhinite est l'inflammation de la muqueuse nasale. Une inflammation est une réponse biologique induite par le SI pour aider à combattre les agents responsables (infectieux ou autres) et réparer les tissus lésés. Elle apparaît rapidement après l'exposition de la muqueuse à l'agent en question. Cette inflammation est caractérisée par des signes locaux tels que la rougeur, la chaleur, le gonflement et la douleur. Ces signes sont dus à l'augmentation du flux sanguin vers la zone affectée et à l'accumulation de globules blancs et autres cellules immunitaires (90).

4.2.2 Traitements existants (46)

Il existe de nombreux traitements pour la rhinite. Le choix du traitement est effectué en fonction de différents critères, notamment la visée thérapeutique, l'étiologie et les symptômes présents. L'indication de ces familles de molécules existantes et leurs mécanismes d'actions sont vus ci-dessous.

4.2.2.1 Les antibiotiques

Ils sont utilisés dans le cas d'une rhinite d'origine bactérienne (infectieuse). Ils permettent l'éradication de la bactérie responsable. Cependant, la majorité des rhinites d'origine infectieuse sont virales, et se résolvent le plus souvent d'elles-mêmes. Le but d'un tel traitement peut donc être curatif (éradiquer le germe responsable), ou prophylactique (éviter une surinfection bactérienne suite à une rhinite virale, ou la propagation d'une rhinite bactérienne vers les sinus provoquant une sinusite).

Exemple d'antibiotique commercialisé sous forme de pommade IN : Bactroban® (mupirocine) indiqué pour l'éradication du portage nasal de *Staphylococcus aureus* ou sa prévention.

4.2.2.2 Les glucocorticoïdes

Cette famille de molécules synthétiques qui ressemblent structurellement aux hormones stéroïdiennes sécrétées par les glandes corticosurrénales, exercent une action anti-inflammatoire sur l'intégralité de notre organisme.

De nombreuses spécialités avec une administration IN contiennent des glucocorticoïdes (46) :

- Le Nasonex® (mométasone), suspension pour pulvérisation nasale ;
- Le Pivalone® (tixocortol), suspension pour pulvérisation nasale, représentée sur la figure 36, et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 7 ;
- Le Rhinomaxil® (béclométhasone), suspension pour pulvérisation nasale ;
- Le Rhinocort® (budésonide), suspension pour pulvérisation nasale ;
- Le Derinox® (prednisolone), solution pour pulvérisation nasale.



Figure 36 : conditionnement primaire du Pivalone® 1% (91)

Les glucocorticoïdes par voie IN présentent certaines contre-indications telles que (46) :

- Infection virale, fongique ou bactérienne ;
- Epistaxis ;
- Ulcère digestif.

4.2.2.3 Les vasoconstricteurs

Les vasoconstricteurs permettent de diminuer l'afflux sanguin au niveau de la CN et donc de réduire le gonflement de la muqueuse et la congestion provoquée par l'inflammation. On retrouve par exemple des vasoconstricteurs dans le Dolirhume® ou l'Actifed® (comprimés contenant de la pseudoéphédrine). Toutefois, ces molécules sont à utiliser avec précaution car elles ne sont pas sélectives et agissent donc sur des vaisseaux sanguins situés ailleurs dans l'organisme. Contre-indiqué pour les personnes souffrant de pathologies cardiaques, d'hypertension ou de glaucome.

4.2.2.4 Les antihistaminiques

Ils sont indiqués pour la rhinite allergique. Lors d'une réaction allergique, certaines cellules immunitaires libèrent en grande quantité de l'histamine. Cette molécule va alors se fixer sur des récepteurs histaminiques localisés à divers endroits dans l'organisme et induire des symptômes allergiques : prurit (démangeaisons), vasodilatation (inflammation et œdème), contraction des bronches (asthme) et tachycardie. Les antihistaminiques sont des traitements à visée symptomatique et/ou de fond. Ils n'empêchent pas la survenue de la réaction allergique (donc absence de visée prophylactique ou curative) mais permettent une réduction des symptômes qui en résultent. On retrouve des antihistaminiques dans certaines formulations à administration IN comme le Ryaltris® (olopatadine) ou sous forme PO comme l'Alairgix® (cétirizine).

4.2.2.5 Les antiseptiques

Leur action est à visée prophylactique car elle ralentit la prolifération des germes présents dans la CN et responsables de l'inflammation. On retrouve des molécules antiseptiques dans le Derinox® (nitrate de naphazoline et prednisolone) et le Prorhinel Rhume® (bromure de benzododécinium).

4.2.2.6 Autres anti-inflammatoires

Leur action permet de diminuer les symptômes qui découlent de l'inflammation (congestion nasale notamment). Les principaux sont l'Actisoufre® (solution pour pulvérisation nasale/buccale qui contient du monosulfure de sodium) et le Rhinotrophyl® (solution pour pulvérisation nasale qui contient du ténoate d'éthanolamine).

4.2.2.7 Les décongestionnantes hypertoniques

Le plus connu est le Sterimar® (solution nasale qui contient de l'eau de mer). L'eau de mer riche en chlorure de sodium (sel de mer) en fait une solution hypertonique qui, au contact de la muqueuse nasale, permet la sortie d'eau des cellules de cette dernière (voir 3.2.3). Cela a pour effet un drainage de la CN (en se mouchant), utile en cas de rhinorrhée.

4.2.2.8 Autres décongestionnants

On peut utiliser de nombreuses huiles essentielles pour la décongestion nasale, comme celles d'*Eucalyptus radiata*, de *Melaleuca quinquenervia* (niaouli) ou de *Mentha piperita* (menthe poivrée). L'inhalation par fumigation est aussi très utile, comme celles du Perubore® ou du

Vicks inhaler®. A noter que certaines huiles essentielles utilisées pour la décongestion nasale peuvent aussi avoir des propriétés antiseptiques, utiles en cas de rhinite infectieuse.

4.2.3 Intérêt de la voie intranasale

Dans le cas de la rhinite, la voie IN semble toute choisie pour un usage local puisque ce sont les CN qui sont inflammées. Cette VA permet également d'éviter bon nombre d'effets secondaires systémiques inévitables par voie PO, notamment ceux des glucocorticoïdes (induit principalement sur le court terme des troubles du sommeil et une inflammation gastrique) et des antihistaminiques (sommolence, céphalées et douleurs abdominales). Également non invasive et très bien tolérée, elle constitue un atout essentiel pour l'arsenal thérapeutique contre la rhinite, notamment pour la population pédiatrique, très sujette à ce type de pathologie.

Concernant le Pivalone®, une des spécialités les plus vendues en première intention dans le cadre de « manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx », la commission de transparence (CT) de la haute autorité de santé (HAS) du 21 septembre 2016 juge que son service médical rendu (SMR) reste modéré (92).

4.3 Accès douloureux paroxystique

4.3.1 Définition et mécanismes

La douleur paroxystique est caractérisée par des épisodes soudains et intenses de douleur, extrêmement inconfortables et parfois débilissants. Sa fréquence peut varier selon son origine. Elle peut être la conséquence de certaines pathologies chroniques comme la sclérose en plaque, la neuropathie diabétique ou le zona. Elle peut également survenir suite à un traumatisme aigu comme une fracture. Elle est souvent localisée dans une zone spécifique du corps. Elle peut, dans certains cas, être associée à des douleurs chroniques. Cet accès paroxystique a généralement un fort impact sur la qualité de vie du patient. La gestion de cette douleur est importante, Après avoir déterminé sa nature et son étiologie, il est important pour le patient de soulager cette douleur par traitement médicamenteux ou tout acte le permettant.

4.3.2 Traitements existants (46)

Il existe une multitude de traitements indiqués dans le traitement de la douleur en général. Concernant les accès paroxystiques, la majeure partie des traitements se concentrent sur une famille de molécules appelée « opioïdes », en particulier le fentanyl. Cette molécule existe sous plusieurs formes administrées par voie mucoale :

- Abstral® et Recivit®, sous forme de comprimés sublinguaux ;
- Effentora®, sous forme de comprimé gingival (absorption du PA par la gencive) ;
- Actiq®, sous forme d'applicateur buccal (absorption du PA par la joue) ;
- Instanyl® et PecFent®, sous forme de sprays nasaux. Ce dernier est illustré par la figure 37. Sa notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 6 .



Figure 37 : conditionnements primaires de PecFent® 100µg et 400 µg/pulvérisation (93)

4.3.2.1 Mécanisme d'action des opioïdes

Les récepteurs opioïdes sont présents sur les terminaisons des fibres nerveuses de type A delta et C. On retrouve ces fibres nerveuses à différents endroits de l'organisme, en majorité dans le cerveau, la moelle épinière et le TGI. Il existe plusieurs types de récepteurs opioïdes : μ (mu), δ (delta) et κ (kappa). La liaison entre les opioïdes à ces récepteurs inhibe l'activité des fibres

nerveuses nociceptives ; ils inhibent la libération de neurotransmetteurs (NT) pro-nociceptifs comme la substance P et le glutamate. Cette inhibition réduit l'activation des neurones de la moelle épinière qui transmettent les signaux de douleur au cerveau. Par l'activation des récepteurs opioïdes, les opioïdes diminuent la sensibilité des fibres nerveuses à la douleur et modulent la réponse des neurones de la moelle épinière qui reçoivent et traitent les signaux de douleur. Les opioïdes agissent également sur les centres supérieurs du cerveau en envoyant des signaux de modulation descendante vers la moelle épinière (94).

En résumé, le lien entre les fibres nerveuses de la nociception et les récepteurs opioïdes est central dans le ressenti de la douleur. Les opioïdes réduisent l'efficacité de la transmission des signaux de douleur par ces fibres, soit directement au niveau de leur terminaison dans la moelle épinière, soit par l'activation des voies de modulation descendante qui influencent leur activité. Tous ces mécanismes conduisent à une diminution de la perception de la douleur.

4.3.2.2 Les différentes molécules de la famille des opioïdes (95)

Le terme « opioïdes » regroupe un large panel de molécules. On retrouve :

- les opiacés, molécules extraites naturellement du pavot à opium (comme la codéine, la papavérine, ou la morphine) ;
- les molécules hémi-synthétiques donc synthétisées à partir des opiacés cités précédemment (comme l'héroïne, dérivé hémi-synthétique de la morphine ou la désomorphine, dérivé hémi-synthétique de la codéine),
- et enfin les molécules synthétiques, issues d'une synthèse totale (comme le fentanyl, la méthadone, la buprénorphine ou l'oxycodone).

Toutes ces molécules ont une action sur les récepteurs opioïdes. Cependant, leur structure moléculaire leur confère une action pharmacologique et une pharmacocinétique propre à chacune d'elle. On retrouve différentes indications thérapeutiques pour cette famille de molécules :

- Antitussive, notamment pour la codéine et la pholcodine ;
- Analgésique et antalgique, avec différents termes pour définir l'intensité de la douleur :
 - Soulager la douleur, comme le Topalgic® (tramadol à libération immédiate ou prolongée) (palier 2) ;

- Douleurs intenses ou rebelles aux antalgiques de niveau plus faible, comme l'Actiskenan® (morphine à libération immédiate) ;
 - Douleurs persistantes intenses ou rebelles aux autres analgésiques, comme le Skenan® (morphine à libération prolongée) ;
 - Traitement des accès douloureux paroxystiques (voir 0) ;
 - Analgésique utilisé durant une anesthésie et pouvant également être utilisé pour calmer la douleur dans un autre cadre (péridurale par exemple), comme le Fentanyl injectable® (en ampoule, 500µg/10mL). A noter que son usage est réservé aux anesthésistes-réanimateurs et aux urgentistes. Ce sont donc uniquement ces spécialistes qui peuvent également l'utiliser (dans un cadre hors AMM) via la voie IN avec le dispositif MAD-300 (voir 2.2.1.2.3).
- Traitement de la dépendance aux opioïdes, notamment la buprénorphine et la méthadone.

4.3.3 Intérêt de la voie intranasale

Il est important de noter que la voie IN n'est pas adaptée pour toutes les molécules opioïdes. Une seule est commercialisée sous cette forme : le fentanyl. Ce dernier possède une BDS par voie IN compatible avec une administration efficace, d'environ 71% (70). Cette molécule est aussi beaucoup administrée par voie transdermique (sous forme de patch) pour cette même raison. A titre de comparaison, administrer par voie IN de la morphine ne serait pas efficace, car sa BDS est très faible par cette VA, et son volume d'administration est limité.

Les intérêts de la voie IN dans cette indication sont le délai d'action (environ 5 minutes) par comparaison à la voie PO et une administration moins invasive comparée à la voie injectable.

D'après l'avis de la CT de la HAS du 30 novembre 2016, la spécialité Pecfent® a un SMR important dans l'indication de l'AMM. Cependant, malgré l'intérêt de la voie IN, la même commission considère que son amélioration du service médical rendu (ASMR) est nulle par rapport aux spécialités déjà existantes (96).

4.4 Migraine

4.4.1 Définition et mécanismes

Une crise de migraine est un type de mal de tête primaire, souvent intense et incapacitant, qui peut être accompagné d'autres symptômes. Les migraines sont typiquement caractérisées par une douleur pulsatile, généralement d'un seul côté de la tête. Elles peuvent durer de quelques heures à plusieurs jours. Les mécanismes physiologiques sous-jacents aux migraines sont complexes et ne sont pas entièrement compris. Historiquement, on pensait que les migraines étaient principalement dues à des changements vasculaires, comme la vasoconstriction suivie de vasodilatation des artères intracrâniennes. Cependant, cette théorie a été partiellement remise en question et l'accent est désormais également mis sur les aspects neurologiques.

Les migraines sont associées à l'activation du système trigéminovasculaire qui inclut le nerf trijumeau (un nerf majeur de la tête) et les vaisseaux sanguins environnants. Cette activation entraîne la libération de neuropeptides comme la substance P, le peptide relié au gène de la calcitonine (calcitonin gene-related peptide, ou CGRP) et les neurokinines. Ce sont ces libérations qui vont causer une inflammation et une dilatation des vaisseaux sanguins du cerveau.

De nombreux facteurs peuvent déclencher des migraines tels que le stress, certains aliments, les changements hormonaux, les perturbations du sommeil, et les changements environnementaux. La génétique joue un rôle dans la susceptibilité aux migraines. Des mutations de certains gènes ont été associées à des formes héréditaires de migraine. Un déséquilibre en NT tel que la sérotonine joue également un rôle dans l'apparition des migraines.

Certaines migraines sont précédées ou accompagnées d'une « aura », qui peut inclure des perturbations visuelles, des engourdissements, des picotements ou des difficultés à parler. L'aura est liée à un phénomène appelé « dépolarisation corticale propagée » correspondant à une vague d'activité électrique se déplaçant à travers le cortex cérébral.

4.4.2 Traitements existants (46)

La compréhension des mécanismes de la migraine a évolué au fil du temps, menant au développement de nouvelles thérapies ciblées comme les antagonistes du CGRP. Le traitement des migraines est généralement personnalisé et inclus un traitement de fond pour prévenir les crises de migraine, et un traitement de crise.

Concernant les traitements de fond, on retrouve différents médicaments dont l'indication principale n'est pas le traitement de fond de la migraine. Ce sont principalement :

- Des antihypertenseurs, comme les bêta-bloquants ;
- Des anticonvulsivants, comme l'acide valproïque ;
- Des antidépresseurs, comme la famille des antidépresseurs tricycliques ;
- Et, plus récemment, des anticorps monoclonaux qui vont cibler le CGRP impliqué dans la crise

On remarque que ces traitements agissent par divers mécanismes d'action pour prévenir au mieux les crises de migraine. Leur efficacité est toutefois relative.

Concernant les traitements de crise, une famille de molécules est largement utilisée : ce sont les triptans. On les utilise également comme traitement des algies vasculaires de la face. Leur mécanisme d'action est la stimulation des récepteurs de la sérotonine impliqués dans la dilatation des vaisseaux sanguins. Cela a pour effet une réduction de l'effet vasodilatateur. Ce mécanisme d'action est similaire à certaines molécules dérivées de l'ergot de seigle telle que la dihydroergotamine. Plusieurs spécialités contenant ce type de molécules sont disponibles :

- Imigrane® (sumatriptan), sous la forme de spray nasal (illustré par la figure 38, et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 3), de comprimé par voie PO ou d'une présentation injectable ;



Figure 38 : conditionnement primaire d'Imigrane® 20mg/pulvérisation (97)

- Relpax® (élétriptan), sous la forme de comprimés par voie PO ;
- Zomig® (zolmitriptan), sous la forme de comprimé par voie PO ;

- Diergospray® (dihydroergotamine), sous la forme d'un spray nasal.

Attention toutefois aux nombreuses contre-indications concernant les molécules de la famille des triptans :

- Antécédents d'infarctus du myocarde ;
- Angor d'effort ou de repos ;
- Hypertension artérielle non contrôlée,
- Antécédent d'infarctus cérébral ;
- Syndrome de Raynaud ;
- Syndrome de Wolff-Parkinson-White;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- Insuffisance rénale sévère ;
- ...

4.4.3 Intérêt de la voie intranasale

Pour le traitement des crises de migraine aiguës, l'Imigrane® sous forme de spray nasal représente une option thérapeutique pertinente. Son délai d'action, plus rapide que celui des formes PO, est essentiel pour traiter efficacement les migraines, en particulier chez les patients qui éprouvent des nausées ou des vomissements pendant leurs crises. En ciblant rapidement ces symptômes, l'Imigrane® par voie IN aide les patients à reprendre leur activité plus rapidement, améliorant ainsi leur bien-être et leur capacité à gérer cette condition chronique et souvent débilitante.

4.5 Dépression

4.5.1 Définition et mécanismes

La dépression est un trouble mental courant caractérisé par une tristesse persistante, une perte d'intérêt ou de plaisir dans les activités habituelles ainsi qu'une gamme d'autres symptômes émotionnels et physiques. Elle affecte l'humeur, les pensées, les comportements et le bien-être général d'une personne. Les symptômes peuvent varier en gravité, allant de légers à sévères et peuvent inclure des changements d'appétit, des troubles du sommeil, de la fatigue, des

sentiments de désespoir ou de culpabilité, des difficultés de concentration, et des pensées suicidaires. La dépression est causée par une combinaison de facteurs génétiques, biologiques, environnementaux et psychologiques. Des déséquilibres cérébraux de certains NT au niveau de la fente synaptique (espace entre les neurones), comme la sérotonine et la noradrénaline, sont souvent impliqués. Les événements stressants de la vie, comme la perte d'un être cher, des difficultés relationnelles, professionnelles ou financières, peuvent également déclencher ou aggraver la dépression.

4.5.2 Traitements existants (46)

Le traitement de la dépression implique généralement une combinaison de thérapie médicamenteuse, comme les antidépresseurs, et de psychothérapie. Dans certains cas, d'autres interventions, telles que la thérapie électroconvulsive ou la stimulation magnétique transcrânienne, peuvent être utilisées. La prise en charge de la dépression est individualisée et dépend de la sévérité des symptômes et de la réponse du patient aux traitements.

Les principaux antidépresseurs utilisés sont administrés par voie PO :

- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase comme le Moclamine® (moclobémide), enzyme de la fente synaptique dégradant les monoamines (sérotonine, dopamine, noradrénaline) ;
- Les antidépresseurs tricycliques, comme l'Anafranil® (clomipramine) et le Laroxyl® (amitriptyline) ;
- Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS), comme le Prozac® (fluoxétine) et le Deroxat® (paroxétine) ;
- Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline (IRSNA), comme l'Effexor® (venlafaxine) ;
- Les antidépresseurs tétracycliques, comme le Norset® (mirtazapine).

Globalement, les mécanismes d'action de ces différents traitements tendent tous vers une augmentation de la concentration des monoamines dans le cerveau, puisqu'une baisse de cette dernière est observée chez le patient dépressif. Certains de ces traitements sont indiqués pour traiter d'autres pathologies résultant d'un déséquilibre en NT telle que la maladie de parkinson.

4.5.3 Intérêt de la voie intranasale



Figure 39 : conditionnement primaire de Spravato® 28mg (98)

Le Spravato® (illustré par la figure 39 et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 8), dont le PA est l'eskétamine (énantiomère de la kétamine), représente une innovation dans le traitement de certaines formes de dépression sévère, notamment celles résistantes aux traitements classiques. Destiné à l'usage hospitalier, il possédait une ATU dès septembre 2019, puis a finalement obtenu son AMM en 2020. C'est la seule spécialité à base d'eskétamine disponible sur le marché français avec cette indication. Son mécanisme d'action diffère complètement de ceux des traitements antidépresseurs classiques. La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) des neurones glutamatergiques. Son action sur ces récepteurs confère de nombreuses propriétés à ce PA dont l'usage premier était l'anesthésie. Ce mécanisme partiellement compris est encore étudié pour sa potentielle utilité dans le traitement de la douleur d'autres dépendances telles que l'alcoolisme.

Attention toutefois aux contre-indications de cette spécialité :

- Hypersensibilité au PA ;
- Risque grave lié à l'augmentation possible de la tension artérielle ;
- Anévrismes vasculaires ;
- Antécédents d'hémorragie cérébrale ;
- Accident cardio-vasculaire de moins de 6 semaines.

En tant que spray IN, le Spravato® offre une méthode d'administration directe et non invasive, facilitant son utilisation par les patients. Cette action rapide sur les symptômes dépressifs est particulièrement cruciale pour les patients souffrant de dépression résistante aux traitements, où la rapidité d'action peut être un facteur déterminant dans la gestion de la maladie. Cependant, en raison de son potentiel d'effets secondaires comme des altérations de la perception ou une augmentation de la tension artérielle, l'administration de Spravato® doit être effectuée sous surveillance médicale stricte. Sa prescription est généralement réservée aux cas où les autres options thérapeutiques se sont avérées inefficaces. Il joue donc bien le rôle de traitement de deuxième ligne dans le management de la dépression sévère.

La CT de la HAS du 24 juin 2020 rappelle que Spravato® est « indiqué chez les adultes pour le traitement d'épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. » Toujours d'après la commission, le SMR du Spravato® en association à un ISRS ou un IRSNA, est considéré comme faible chez les patients adultes de moins de 65 ans, voire insuffisant dans une situation hors AMM. L'ASMR de cette spécialité est nulle (99).

4.6 Administration d'antidote

Un antidote est une molécule utilisée dans les cas où le pronostic vital du patient est engagé. Il permet de « renverser la tendance » en contrecarrant les effets d'une substance toxique pour l'organisme. Cette substance peut être d'origine physiologique et sans effet délétère pour l'organisme à sa dose physiologique normale. L'antidote peut agir de différentes manières :

- En neutralisant la substance toxique ; c'est le cas des chélateurs qui se lient aux métaux lourds ;
- En bloquant la substance toxique et par conséquent ses effets ; c'est le cas des antagonistes aux récepteurs aux opioïdes dans le cas de surdosage (ou overdose), cas que nous verrons plus tard ;
- En accélérant l'élimination de la substance toxique et donc ses effets ; par exemple en stimulant son excrétion rénale ;
- En rétablissant les fonctions physiologiques altérées par la substance toxique ; par exemple le méthylène bleu est utilisé pour rétablir la capacité du sang à transporter l'oxygène dans les cas d'intoxications à certains agents réducteurs, comme le cyanure ;

- En corrigeant un déséquilibre biochimique causé par la substance toxique ; c'est le cas du glucagon, hormone hyperglycémisante qui va rétablir le taux de glucose dans le sang (glycémie) suite à une hypoglycémie sévère. Ce cas est étudié ci-dessous.

4.6.1 Hypoglycémie sévère chez le diabétique

4.6.1.1 Définition et mécanisme

Le diabète est une pathologie chronique définie par une glycémie élevée. Cette pathologie résulte d'un défaut de production ou d'action de l'insuline (hormone hypoglycémisante) (100). Soit le pancréas ne produit plus suffisamment d'insuline, soit il en produit mais les réactions métaboliques physiologiques résultant de l'action de l'insuline au niveau cellulaire sont insuffisantes : l'organisme devient « résistant » à l'insuline.

Les quatre principaux types de diabète sont :

- Le diabète de type 1 (DT1), qui est une maladie auto-immune. Le SI attaque les cellules pancréatiques productrices d'insuline (dites cellules bêta des îlots de Langerhans) les empêchant de produire de l'insuline. Le DT1 est principalement diagnostiqué chez les jeunes enfants et plus rarement chez les adultes. La cause de cette réaction auto-immune n'est pas connue même si plusieurs pistes dont les facteurs génétiques et environnementaux sont envisagés et étudiés ;
- Le diabète de type 2 (DT2), qui se caractérise par une résistance à l'insuline et/ou une production insuffisante de l'hormone hypoglycémisante. Il apparaît généralement à l'âge adulte et est souvent associé à l'obésité. Une mauvaise alimentation sur le long terme stimule de façon excessive la production d'insuline par le pancréas qui finit par ne plus en produire suffisamment. Les cellules (notamment celles du foie, des muscles et des tissus adipeux) deviennent résistantes à l'insuline réduisant l'entrée du glucose dans les cellules et ne permettant pas la diminution de la glycémie. C'est la forme la plus courante de diabète à l'échelle mondiale. Contrairement au DT1, le DT2 n'est pas une pathologie auto-immune. Leurs points communs sont l'hyperglycémie et les conséquences qui en découlent ;
- Le diabète gestationnel, qui apparaît pendant la grossesse et disparaît à l'accouchement. Ce n'est donc pas une pathologie chronique, à la différence du DT1 et du DT2. La tolérance au glucose peut être modifiée pendant la première moitié de la grossesse en augmentant la sensibilité à l'insuline qui provoquera des phases d'hypoglycémie. Lors

de la seconde moitié, la production d'hormones placentaires réduira la sensibilité à l'insuline, entraînant ainsi des phases d'hyperglycémie ;

- Le diabète insipide, qui se caractérise par une incapacité à réguler la quantité d'eau dans le corps en raison de défaillances de la vasopressine (hormone antidiurétique).

4.6.1.2 Traitements du diabète (46)

Il existe différents traitements indiqués pour le diabète. Leur objectif est de réguler la glycémie afin de prévenir les complications liées à la maladie. Le traitement varie selon le type de diabète incriminé.

4.6.1.2.1 Diabète de type 1

Le traitement du DT1 consiste à suppléer la sécrétion d'insuline de l'organisme. L'insuline est administrée généralement par voie SC à l'aide d'un stylo prérempli ou grâce à une pompe à insuline qui délivrera le PA en temps réel en fonction de la glycémie. Il existe deux types d'insuline :

- A action lente, comme les insulines Lantus® ou Toujeo® (insuline glargine) ; généralement administrée une fois par jour, à la même heure. La structure de cette insuline permet sa libération prolongée ;
- A action rapide, comme l'insuline Novorapid® (insuline asparte) ; généralement administrée en période post-prandiale afin de mimer la sécrétion physiologique d'insuline par le pancréas. Sa posologie est propre à chaque patient. Elle peut également être administrée si besoin par voie IV par le personnel soignant.

4.6.1.2.2 Diabète de type 2

L'arsenal thérapeutique utilisé pour le traitement du DT2 est plus vaste que celui utilisé pour le DT1. Le choix du ou des traitement(s) utilisé(s) repose sur son efficacité et varie selon le patient :

- Les insulines à action lente ou rapide, utilisées comme pour le DT1, dans le cas où la sécrétion d'insuline est insuffisante et non stimulables (par certains traitements cités ci-dessous) ;
- Les glinides, comme le Novonorm® (répaglinide) ou les sulfamides hypoglycémiantes comme le Diamicon® (gliclazide), qui augmentent la sécrétion d'insuline pancréatique ;

- Les biguanides normoglycémiantes comme Glucophage® (metformine), utilisés pour diminuer l'insulinorésistance des cellules et la néoglucogenèse dans le cas où la sécrétion d'insuline est insuffisante pour exercer son action hypoglycémiant ;
- Les agonistes du récepteur du glucagon-like peptide-1 (GLP-1). C'est une incrétine autrement dit une hormone intestinale qui stimule la sécrétion d'insuline et inhibe celle du glucagon). On trouve le Trulicity® (dulaglutide), le Victoza® (liraglutide) ou l'Ozempic® (sémaglutide), prescrits pour certains patients atteints de DT2. Certaines de ces molécules peuvent également diminuer l'appétit, d'où certains cas de mésusage (hors AMM) pour traiter l'obésité ;
- Les gliflozines, inhibiteurs sélectifs du co-transporteur sodium-glucose dépendant 2 (SGLT2), comme le Jardiance® (empagliflozine), qui permet d'augmenter la glycosurie (l'élimination du glucose par les urines) afin d'abaisser la glycémie ;
- Les gliptines, comme l'Eucreas® (metformine et vildagliptine, inhibiteur de la dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4), enzyme qui inactive les incrétones comme le GLP-1) ; l'inhibition de DPP-4 augmente la concentration de GLP-1 et par conséquent la sécrétion d'insuline.

Ces traitements sont souvent utilisés en association. L'utilisation d'insuline est utilisée uniquement dans le cas où l'organisme en sécrète de façon insuffisante.

La mesure de la glycémie peut être associée à une mesure de l'hémoglobine glyquée. Cela permet d'apprécier l'efficacité du traitement et de limiter les complications à long terme du diabète. En effet, cette molécule, résultant de la liaison de l'hémoglobine à un glucide, reflète la glycémie sur trois mois. Sa valeur normale est comprise entre 4 et 6% de l'hémoglobine totale.

4.6.1.2.3 Diabète insipide

Le traitement existant est la desmopressine, molécule synthétique qui va mimer l'action de l'hormone antidiurétique (vasopressine), responsable de la pathologie car en quantité insuffisante. Ce traitement existe sous forme PO (Minirinmelt®), injectable (Minirin® injectable) et sous forme de spray IN (Minirin®). A noter que cette molécule peut être administrée par voie IN (Octim®) à des concentrations plus élevées afin de favoriser la synthèse physiologique de certains facteurs de coagulation pour les patients atteints de la maladie de Willebrand ou l'hémophilie de type A.

4.6.1.3 Risque hypoglycémique aux traitements du diabète

Certains traitements utilisés contre le diabète peuvent générer une hypoglycémie non souhaitée. Cela peut être la conséquence d'un dosage inadapté ou d'un surdosage accidentel, notamment d'insuline, de sulfamide hypoglycémiant ou de glinides. Les signes d'une hypoglycémie sont :

- Tremblements, palpitations, anxiété et faim, qui sont les premiers signaux d'alarme ;
- Troubles de la concentration, confusion, maux de tête, vision brouillée et troubles de la parole si l'hypoglycémie persiste ;
- Perte de la conscience par la suite.

La gravité potentielle de la situation exige une action immédiate. Les premières mesures sont la surveillance de la glycémie, l'arrêt de toute activité et l'absorption de sucres rapides (15g de sucre en morceaux par exemple). Cette prise doit être rapidement suivie d'une collation afin de prévenir le risque de rechutes.

Dans les cas graves d'hypoglycémies (sévères), la personne perd conscience et n'est plus en mesure de s'alimenter pour augmenter sa glycémie rapidement. La partie suivante présente les traitements existants administrés dans ce genre de situation.

4.6.1.4 Traitements de l'hypoglycémie sévère existants (46)

Le traitement consiste à administrer du glucagon. Il est généralement administré par un tiers dans la mesure où le patient n'est plus en mesure d'ingérer du glucose pour contrer l'hypoglycémie, ni de se faire lui-même l'injection.

Il existe sous forme injectable par voie SC ou IM : le Glucagen kit®. C'est un kit à conserver au frigo composé d'une poudre (le glucagon) et d'un solvant. Le mélange est à reconstituer avant injection.

Un second traitement (très récent puisque l'AMM date d'octobre 2020) est composé du même PA mais sa VA est différente ; c'est le Baqsimi®, illustré par la figure 40 et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 1. Ce dispositif permet l'administration IN de l'hormone hyperglycémiant. Son délai d'action est inférieur à quinze minutes. Au-delà, il est nécessaire d'administrer une solution de glucose par voie IV pour palier l'hypoglycémie.



Figure 40 : conditionnements primaire et secondaire du Baqsimi® 3mg (101)

4.6.1.5 Intérêt de la voie intranasale

Le délai d'action du glucagon par sa voie injectable est de 5 à 20 minutes ; il est assez similaire à celui administré par voie IN. L'intérêt de cette VA réside dans son invasivité réduite même si cet aspect est secondaire en cas d'urgence. Il est également beaucoup plus aisé d'utiliser un dispositif tel que Baqsimi® que de devoir reconstituer le mélange de poudre et de solvant du Glucagen kit® extemporanément.

L'autre avantage de la spécialité Baqsimi® est sa conservation puisqu'il peut se conserver à température ambiante.

D'après la CT de la HAS du 24 mars 2021, la spécialité Baqsimi® bénéficie d'un SMR « important dans le traitement des hypoglycémies sévères chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans et plus ayant un DT1 ou un DT2 traité par insuline ». Dans ce contexte, cette spécialité est remboursée depuis janvier 2022 par la sécurité sociale. Concernant l'ASMR de cette spécialité, elle est considérée comme « mineure par rapport au glucagon injectable » pour cette même indication (102).

4.6.2 Surdosage aux opioïdes

4.6.2.1 Définition et mécanismes

Le surdosage aux opioïdes est une urgence médicale grave et un problème croissant de santé publique dans de nombreux pays. Les opioïdes recouvrent à la fois des médicaments sur

ordonnance pour la douleur ainsi que des drogues illégales comme l'héroïne. Ils agissent en se liant aux récepteurs opioïdes dans le cerveau, entraînant analgésie, euphorie et une forte dépendance. Le surdosage se produit lorsque la quantité de produit consommé dépasse la capacité du corps à le métaboliser, entraînant des effets majeurs tels que la dépression respiratoire et la perte de conscience pouvant entraîner la mort (103). Ces conséquences sont exacerbées par la disponibilité croissante de puissants opioïdes de synthèse tels le fentanyl, cause de plus en plus de surdosages. La compréhension des facteurs de risque, des signes d'alerte et des mesures de prévention est essentielle pour lutter contre cette épidémie silencieuse, réduire le nombre de décès et limiter l'impact de cette crise de santé publique.

Le mécanisme d'action des opioïdes est décrit dans la partie 4.3.2.1. Même si la consommation excessive des deux types d'opioïdes peut entraîner un surdosage, il est dépendant de plusieurs facteurs :

- La **molécule et son dosage** : certains opioïdes sont plus puissants que d'autres. Dans le traitement de la douleur, il existe une équianalgésie entre les différents opioïdes. On va comparer le dosage d'un opioïde avec un autre (ou la comparaison du dosage d'une même molécule mais administrée par deux VA différentes) nécessaires pour obtenir le même effet thérapeutique. Par exemple, 10mg de morphine par voie PO équivaut à :
 - Une administration par voie PO de 50mg de tramadol 60mg de codéine ou 5mg d'oxycodone ;
 - 5mg de morphine par voie SC ;
 - 3.33mg de morphine par voie IV, etc... ;
- La **VA utilisée** : si la surdose d'opioïde est administrée par voie IV, le surdosage survient très rapidement ; si elle est administrée par voie PO, il surviendra beaucoup plus lentement ;
- La **fréquence d'administration** de plusieurs doses d'opioïdes : un surdosage peut survenir suite à deux administrations trop rapprochées. Prenons le cas d'une prise par voie PO pour laquelle l'effet analgésique ne paraît pas venir assez rapidement, le patient peut reprendre plus rapidement une seconde pensant que la première n'a pas été efficace. De fait, le surdosage adviendra après la seconde prise.

4.6.2.2 Traitements existants (46)

Le traitement d'un surdosage aux opioïdes consiste à utiliser un antagoniste des récepteurs aux opioïdes : la naloxone. Elle a une affinité beaucoup plus élevée (que les molécules opioïdes responsables du surdosage) pour ces récepteurs, ce qui a pour effet de « chasser » des récepteurs la molécule responsable du surdosage. La naloxone permet de restaurer une respiration normale chez le patient intoxiqué. Il est parfois nécessaire d'administrer plusieurs fois l'antidote au patient surdosé. En effet la demi-vie de la naloxone étant d'environ 1 heure, l'effet antagoniste de cette dernière est de courte durée. De fait, si la molécule surdosée a été absorbée en très grande quantité et que sa demi-vie est (généralement) plus élevée que celle de l'antidote, l'opioïde surdosé se fixera à nouveau sur les récepteurs dès élimination de la naloxone, générant à nouveau une overdose. Le patient doit donc être surveillé suffisamment longtemps pour l'éviter et lui administrer au besoin l'antidote. Dans certains cas d'overdose, les molécules responsables étant tellement puissantes, surtout quand administrées par une VA dont le délai d'action est court et la BDS élevée (inhalation, IV...), que l'administration de plusieurs doses de naloxone est nécessaire pour réveiller le patient. Dans certains cas, cela reste insuffisant et le patient décède.

Les spécialités IN à base de naloxone possèdent une ATU depuis 2016. Aujourd'hui, plusieurs spécialités sous AMM sont disponibles :

- Prenoxad®, forme injectable par voie IM et illustré par la figure 41 ainsi que ses légendes numérotées ;
 - 1 : seringue préremplie (conditionnement primaire) ;
 - 2 : aiguille hypodermique 21G ;
 - 3 : notice d'utilisation ;
 - 4 : contenant en plastique (conditionnement secondaire).



Figure 41 : conditionnements primaire et secondaire + notice d'utilisation de Prenoxad® 0.91mg/mL (104)

- Narcan®, forme injectable par voie IV et sous forme de spray nasal ;
- Nyxoid®, sous AMM depuis septembre 2021 (illustré par la figure 42, et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 4), Nalscue® et Ventizolve®, sous forme de sprays nasaux.



Figure 42 : conditionnements primaire et secondaire de Nyxoid® 1.8mg (105)

Les protocoles d'administration de naloxone par voies IN et injectable sont respectivement détaillées dans les annexe 9 et Annexe 10.

Les formes Nalscue® et Prenoxad® sont disponibles dans les établissements de santé, les centres de soins et d'accompagnement en addictologie (CSAPA), les centres d'accueil et

d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD). De plus, Prenoxad® est disponible en pharmacie sans ordonnance (106).

4.6.2.3 Intérêt de la voie intranasale

Pour cette indication, la voie IN requiert certaines conditions indispensables pour assurer l'efficacité du traitement et notamment son délai d'action, car c'est un traitement d'urgence. La spécialité Nyxoid® contient deux sprays à usage unique. Si l'administration de la première dose ne suffit pas à améliorer l'état du patient dans les deux à trois minutes suivantes, la deuxième dose peut être administrée dans l'autre narine. A noter que cette administration est généralement effectuée par le personnel soignant dès leur arrivée sur les lieux de l'overdose, ou, pour les personnes à risques (qui prennent un traitement de substitution aux opioïdes ou qui sont toxicomaniaques), par un tiers sur place avant l'arrivée des secours. En effet, 0 à 80% des overdoses surviennent en présence de témoins capables d'intervenir.

Comme pour le Baqsimi®, la facilité d'utilisation par un tiers non formé du Nyxoid® est mise en avant (car peu invasif par rapport à la naloxone injectable), même si cette caractéristique négligeable au regard du caractère d'urgence.

Il est crucial de rappeler que l'utilisation de ces formes de Naloxone ne remplace pas les soins médicaux complets et la surveillance dans un établissement de santé. Les effets secondaires possibles de la Naloxone chez les patients dépendants aux opiacés incluent des nausées, des vomissements à fortes doses, de l'agitation, de l'agressivité et un syndrome de sevrage aigu. Cependant, ces effets indésirables sont mineurs comparés aux avantages en cas d'intoxication aiguë.

D'après la CT de la HAS du 05 février 2020, le SMR de Nyxoid® est considéré comme important et son ASMR mineure, en tant que « traitement d'urgence des surdosages aux opioïdes, connu ou suspecté, se manifestant par une dépression respiratoire et/ou du SNC, à la fois dans un environnement non médical et un environnement de soins » (107).

4.7 Grippe

4.7.1 Définition et mécanismes

La grippe, également connue sous le nom de "influenza", est une infection respiratoire aiguë causée par un virus à acide ribonucléique, de la famille des orthomyxoviridés, principalement par les virus influenza de type A et B. Ils sont les principaux responsables des gripes dites

saisonniers. Elle est contagieuse et sans restriction d'âge. Il existe également des virus de type C, qui causent des maladies aux symptômes plus légers, et de type D, qui affectent principalement le bétail et qui ne sont pas connus pour infecter l'homme.

Les symptômes de la grippe sont variables et comprennent généralement de la fièvre, des frissons, des maux de tête, des douleurs musculaires, une fatigue extrême, une toux sèche, un mal de gorge et un écoulement ou une congestion nasale. Chez certains individus, la grippe peut entraîner des complications graves comme une pneumonie.

La grippe se transmet principalement par les gouttelettes respiratoires expulsées lorsqu'une personne infectée tousse, éternue ou parle. Elle peut également se propager en touchant des surfaces contaminées par le virus, puis en touchant son visage même si ce n'est pas la principale voie de transmission. Elle a tendance à être saisonnière, avec des pics d'activité pendant les mois d'hiver dans chaque hémisphère.

Même si la majorité de la population se rétablit de la grippe sans complication, certains groupes, comme les personnes âgées, les jeunes enfants, les femmes enceintes et les personnes atteintes de certaines affections chroniques, peuvent subir des complications graves voire mortelles.

La grippe est donc une maladie respiratoire contagieuse importante, avec, chaque année, un impact significatif sur la santé publique mondiale.

4.7.2 Traitements de la grippe existants (46)

Trois catégories de traitements contre la grippe sont disponibles (curatifs, prophylactiques et symptomatiques) :

- Les antiviraux à **visée curative**, qui sont des inhibiteurs de la neuraminidase et efficaces contre les virus de type A et B :
 - Tamiflu® (oseltamivir) sous forme PO ou injectable. A noter que la forme injectable possède une ATU nominative ;
 - Dectova® et Relenza® (zanamivir), respectivement par voie injectable et par inhalation par voie PO.
- Mantadix® (amantadine), molécule indiquée contre la maladie de Parkinson, mais qui possède également la **prophylaxie** de la grippe et des infections respiratoires dues exclusivement au virus *influenzae* de type A, comme indication dans son AMM. Son

utilisation est préconisée lors de l'apparition d'un foyer grippal supposée ou avérée à *Myxovirus influenzae A* ;

- Plusieurs vaccins antigrippaux :
 - Influvac tetra®, Vaxigrip tetra®, Efluelda® et Fluenz tetra®, tous administrés par voie IM ;
 - Fluenz tetra®, administré par voie IN.
- Autres traitements à visée **symptomatique** :
 - antipyrétiques et antalgiques pour la fièvre et les courbatures ;
 - décongestionnants pour la rhinite inflammatoire fréquemment retrouvée chez les patients atteints de la grippe. Cependant l'utilisation de glucocorticoïdes décrit dans le cas d'une infection virale peut être contre-indiquée (voir 4.2.2.2).

La prescription d'antiviraux ne doit pas se substituer aux vaccins antigrippaux, au regard de la protection imparfaite de ce dernier (30 à 70% selon les années et l'âge du sujet).

4.7.3 Intérêt de la voie intranasale



Figure 43 : conditionnements primaire et secondaire de Fluenz Tetra® (108)

La vaccination par voie IN se présente comme une méthode innovante et efficace pour administrer des vaccins en offrant plusieurs avantages par rapport aux méthodes traditionnelles.

C'est le cas de Fluenz Tetra® (illustré par la figure 43, et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 2), recommandée chez les enfants qui n'ont jamais été vaccinés contre la grippe, et pour lesquels une dose de rappel sera nécessaire un mois plus tard. Concernant les contre-indications à ce vaccin, on trouve :

- Déficit immunitaire ;
- Asthme sévère ;
- Allergie vraie aux protéines de l'œuf et de poulet ;
- Temporairement : hyperthermie ou maladie infectieuse évolutive.

Cette vaccination utilise la muqueuse nasale comme site d'administration en tirant partie de sa richesse en cellules immunitaires et de sa capacité à induire une réponse immunitaire locale et systémique. En administrant le vaccin à l'endroit où de nombreux agents pathogènes pénètrent naturellement dans notre organisme, la vaccination IN mime l'infection naturelle et vise à renforcer la réaction du SI. Cela est particulièrement pertinent pour les vaccins contre les maladies respiratoires où l'induction d'une réponse immunitaire locale dans les voies aériennes peut être cruciale pour une protection efficace. De plus, cette méthode peu invasive par rapport à la voie IM majoritairement utilisée pour la vaccination, améliore l'acceptabilité et l'accessibilité de la vaccination. Les recherches en cours pour élargir la gamme de vaccins disponibles par cette voie proposent la vaccination par la voie IN comme une avancée prometteuse dans le domaine de l'immunologie préventive.

D'après la CT de la HAS du 20 décembre 2023, Fluenz Tetra® a un SMR important pour les enfants avec ou sans comorbidités. Concernant son ASMR, la spécialité « n'apporte pas d'amélioration dans la prévention de la grippe saisonnière chez les enfants avec comorbidités âgés de 2 à 17 ans révolus » (109).

4.8 Epilepsie et anxiété

4.8.1 Définition et mécanismes

Physiologiquement, l'activité neuronale est régulée par un équilibre entre signaux excitateurs et inhibiteurs. Le passage des signaux électriques de neurones en neurones constitue la base du fonctionnement du cerveau. De cette transmission découle l'essence même de la vie telle que l'utilisation des muscles, la réflexion, la mémoire, les émotions, le sommeil mais également

toutes les fonctions automatisées et indépendantes de notre volonté comme les défenses immunitaires, la respiration, etc...

Tout dysfonctionnement ou déséquilibre des échanges de NT au niveau des synapses ou des signaux électriques neuronaux peut entraîner des conséquences néfastes. Ils sont incriminés dans de nombreuses pathologies et symptômes comme notamment l'anxiété et l'épilepsie. Cependant ces échanges de NT peuvent également être modulés dans un but thérapeutique afin de corriger des dérèglements responsables de certaines pathologies ; c'est le cas des traitements antiépileptiques, anxiolytiques, antidépresseurs, antipsychotiques, etc.

4.8.2 Épilepsie et traitements existants

L'épilepsie est une maladie neurologique qui s'exprime sous la forme de crises. Elles sont la conséquence de décharges électriques excessives et anormales dans les neurones du cerveau (5). Durant une crise d'épilepsie, l'équilibre neuronal est perturbé, l'excitation est excessive et l'inhibition insuffisante. Les signes cliniques sont des convulsions, une perte de conscience, des spasmes musculaires et des expériences sensorielles inhabituelles (110).

Les différents traitements antiépileptiques existants sont des traitements de fond à prendre par voie PO permettant d'éviter la survenue de crise. On retrouve principalement (46) :

- Le Keppra® (lévétiracétam) ; anticonvulsivant, de la famille des pyrrolidines, utilisé également dans le traitement de certains troubles bipolaires. Son mécanisme d'action n'est pas clairement élucidé ;
- Le Lamictal® (lamotrigine) ; antiépileptique utilisé également pour la prévention des épisodes dépressifs dans la bipolarité et le trouble de la personnalité borderline (TBD). Son mécanisme d'action induit une inhibition de la libération de glutamate au niveau des synapses (l'effet activateur du glutamate sur le SNC se retrouve diminué) ;
- L'Urbanyl® (clobazam), de la famille des benzodiazépines, et qui abaisse le seuil épileptogène (donc anticonvulsivante). Son mécanisme d'action consiste à faciliter la liaison du GABA à son récepteur et ainsi d'augmenter l'effet inhibiteur sur le SNC de ce dernier ;
- La Dépakine® (acide valproïque), antiépileptique utilisé également pour ses propriétés thymorégulatrices, antidépresseives et anxiolytiques. Son mécanisme d'action est d'inhiber la GABA transaminase, enzyme participant à la dégradation du GABA au

niveau des synapses, ce qui a pour effet d'augmenter la concentration synaptique du NT et augmenter son effet inhibiteur sur le SNC.

4.8.3 Anxiété et traitements existants

L'anxiété est un état psychologique caractérisé par des sentiments d'inquiétude, de nervosité ou de peur. Elle est souvent accompagnée de symptômes physiques tels que palpitations, sueurs, et troubles du sommeil (111). Même si elle représente une réaction normale face à certaines situations stressantes, elle peut devenir excessive ou chronique et évoluer vers un trouble anxieux nécessitant une intervention médicale.

L'anxiété comprend différents intitulés retrouvés dans le RCP de ses spécialités, comme :

- Le trouble anxieux généralisé ;
- Le trouble d'anxiété sociale (ou phobie sociale) ;
- Le trouble panique (avec ou sans agoraphobie) ;
- Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

Les traitements conventionnels de l'anxiété (46) intègrent des thérapies comportementales et l'utilisation de médicaments comme certains antidépresseurs (voir 4.5.2), de la famille des benzodiazépines tels que le Xanax® (alprazolam), le Valium® (diazépam), le Seresta® (oxazépam), etc (112).

4.8.4 Intérêt de la voie intranasale

En France, l'administration de benzodiazépines par voie IN pour le traitement des crises d'épilepsie et d'anxiété pourtant courantes, se fait dans un cadre hors AMM. Ainsi le midazolam, dont les indications AMM se limitent à la prémédication avant anesthésie, la sédation (Hypnovel®, par voie injectable) et également les crises convulsives aiguës prolongées (Buccolam®), est fréquemment utilisé par voie IN(113). L'intérêt du Buccolam®, absorbé par la muqueuse buccale, est que la personne en crise peut difficilement déglutir et avaler le médicament. On reconnaît alors également l'avantage potentiel de la voie IN dans ce contexte. Par ailleurs, cette VA réduisant le délai d'action, constitue un facteur important en cas de crise. Les professionnels de santé recourent donc à cette méthode dans un cadre hors AMM, en se basant sur des preuves cliniques et des recommandations internationales mais se doivent d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque pour chaque patient.

Bien que les traitements IN pour l'anxiété soient encore limités, des recherches sont en cours pour développer et tester de nouvelles molécules. Ainsi, des études ont exploré l'utilisation IN de l'ocytocine, hormone déjà utilisée par voie IN, comme traitement symptomatique dans le SPW (voir 4.9.3) et comme traitement potentiel pour certains troubles anxieux même si cette approche demeure encore à un stade expérimental.

4.9 Syndrome de Prader-Willi

4.9.1 Définition et mécanismes

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est une maladie génétique rare qui affecte de nombreuses parties du corps. Ce syndrome est causé par une anomalie génétique sur le chromosome 15. Les principaux symptômes sont :

- Hypotonie musculaire ;
- Problèmes de comportement et d'apprentissage ;
- Hyperphagie et obésité ;
- Caractéristiques physiques distinctives ;
- Problèmes endocriniens ;

Le diagnostic du SPW se fait généralement par des tests génétiques. Le traitement est multidisciplinaire et vise à gérer les symptômes et à améliorer la qualité de vie en incluant une supervision stricte de l'alimentation, des programmes d'exercice, des thérapies comportementales et des interventions éducatives adaptées.

4.9.2 Traitements existants (46)

Il n'existe pas de traitement curatif pour le SPW. Les seuls traitements indiqués sont symptomatiques.

L'ocytocine par voie IN est indiquée dans le traitement des nouveau-nés et les nourrissons de moins de 6 mois. Ce traitement est initié le dès que possible après diagnostic. L'ocytocine est une hormone qui joue un rôle important dans les processus sociaux et émotionnels. Dans le contexte du SPW, cette molécule a semblé pertinente en raison de ses effets sur le comportement et la régulation des émotions. Son utilisation permet :

- L'amélioration des interactions sociales et émotionnelles ;

- La réduction des comportements compulsifs et anxieux ;
- La régulation de l'appétit.

4.9.3 Intérêt de la voie intranasale

L'ocytocine existe sous forme injectable mais n'est pas indiquée dans le cas du SPW. De fait, elle est utilisée via cette VA pour favoriser les contractions utérines en début d'accouchement, en chirurgie obstétricale et en cas d'atonie utérine consécutive à une hémorragie de la délivrance.

La seule spécialité qui possède une AAC indiquée pour le traitement des symptômes du SPW est commercialisée sous forme d'une solution pour pulvérisation nasale, illustrée par la figure 44 et dont la notice d'utilisation est détaillée dans l'annexe 5. Peu invasive par comparaison à la voie injectable, elle est plus aisée à administrer au nouveau-né et au nourrisson.



Figure 44 : conditionnements primaire et secondaire de Syntocinon® (ocytocine) (114)

5. Innovations et élargissement des applications

5.1 Généralités

Nous observons dans la partie 0 de notre travail que, malgré les avantages qu'apportent l'administration par voie IN (voir tableau 2), l'ASMR de bon nombre de spécialités est limitée voire insuffisante.

Tableau 2 : avantages de la voie intranasale pour les indications ciblées de la partie 0

Indication	Avantage(s) lié(s) à l'utilisation de la voie IN
Rhinite	<ul style="list-style-type: none">Action locale (topique)
Douleur aiguë paroxystique	<ul style="list-style-type: none">Absorption par la voie NtB
	<ul style="list-style-type: none">Moins invasif (vs voie injectable)
Migraine	<ul style="list-style-type: none">Absorption par la voie NtB
	<ul style="list-style-type: none">Délai d'action réduit (vs voie PO)
SPW	<ul style="list-style-type: none">Moins invasif (vs voie injectable)
Dépression	<ul style="list-style-type: none">Absorption par la voie NtB
	<ul style="list-style-type: none">Unique VA pour le Spravato® indiqué pour la dépression
Hypoglycémie sévère	<ul style="list-style-type: none">Moins invasif (vs voie injectable)
	<ul style="list-style-type: none">Administration par un tiers plus aisée (vs voie injectable)
	<ul style="list-style-type: none">Conservation à température ambiante (vs Glucagen kit®)
Surdosage opiacés	<ul style="list-style-type: none">Absorption par la voie NtB
	<ul style="list-style-type: none">Administration par un tiers plus aisée (vs voie injectable)

Dans cette partie, nous allons découvrir les avancées galéniques actuelles, permettant d'améliorer certains facteurs vus dans la partie 3, cruciaux pour un effet thérapeutique efficace. L'objectif de ces innovations est de proposer des spécialités par voie IN pouvant traiter de nouvelles indications jusque-là encore inexplorées.

Une des grandes problématiques de l'administration IN est le transport du PA vers son site d'absorption. Nous avons vu précédemment que ce dernier fait face à de nombreux « freins physiologiques », qui réduisent son temps de contact à la muqueuse nasale, et par conséquent son absorption. Les technologies présentées ci-dessous sont destinées à améliorer le temps de contact au site d'absorption du PA, augmenter sa BDS et, le cas échéant, ralentir sa dégradation.

5.2 Hydrogels

Sur le marché actuel, il existe des formulations pharmaceutiques spécialement conçues pour faciliter l'administration de PA par voie IN. Des formulations innovantes ont émergé. Elles permettent l'administration de liquides à température ambiante facilitant l'application dans la CN. De plus, ces formulations ont la particularité de se gélifier en réagissant à la température corporelle, prolongeant ainsi le temps de contact avec la muqueuse (115). Cette formulation s'appelle un hydrogel thermosensible.

5.2.1 Définition

Les hydrogels sont composés d'un réseau tridimensionnel de mailles polymériques reliées entre elles par des liaisons physiques ou chimiques. L'expansion d'un gel repose sur la réaction d'un ou de plusieurs monomères induisant une polymérisation qui formera un réseau tridimensionnel. Ce réseau réticulé peut absorber des quantités considérables d'eau ou de fluides biologiques, créant ainsi une matrice gélifiée (116). A la différence d'autres matériaux synthétiques, les hydrogels imitent les propriétés de porosité et le réseau hydraté d'un tissu naturel les rendant ainsi adaptés à l'environnement. Le phénomène de diffusion passive est le mécanisme de libération de PA incorporés dans une matrice d'hydrogel le plus étudié.

Les premières applications médicales des hydrogels remontent aux années 1950, avec les travaux de Wichterle *et al.* pour des applications ophtalmiques, suivies par Lim *et al.* qui ont réalisé la première synthèse d'hydrogel synthétique. Les études sur le sujet sont peu nombreuses les premières décennies, puis on observe depuis la fin des années 1990 un engouement croissant de la communauté scientifique et industrielle pour ces avancées technologiques, illustré par la figure 45. De nombreuses études émergent, se concentrant sur le développement de nouveaux types d'hydrogels, ainsi que sur leur structure et leur biocompatibilité. Outre le domaine de la santé, d'autres secteurs tels que l'industrie agroalimentaire, l'ingénierie tissulaire et la cosmétologie participent activement au développement de nouveaux monomères, étoffant ainsi les possibilités de formulation galénique.

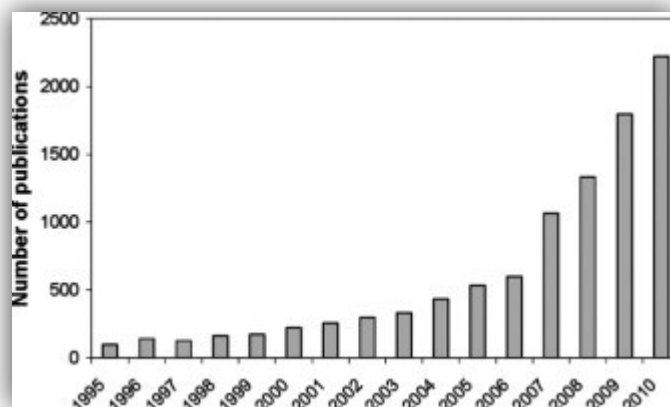


Figure 45 : nombre de publications scientifiques relatives aux hydrogels entre 1995 et 2010 (117)

5.2.2 Classification des hydrogels

Les hydrogels sont classés selon différents critères :

- Source du polymère : naturelle ou synthétique. Les polymères naturels peuvent facilement engendrer une immunogénicité et provoquer une réponse inflammatoire. Cependant, ils ont l'avantage d'être biocompatibles et non toxiques ;
- Stabilité : les hydrogels peuvent être chimiquement stables ou se dégrader puis être dissous (118) ;
- Nature de la réticulation (point d'assemblage polymérique) : certains hydrogels sont dits "réversibles" ou "physiques" lorsque les liaisons entre les polymères sont de force faible (liaison ionique, liaison hydrogène ou hydrophobes). À l'inverse, les hydrogels peuvent être "permanents" ou "chimiques" lorsque leur réseau polymérique est lié de manière covalente ;
- Durée de vie dans l'organisme ;
- Sensibilité de l'hydrogel aux stimuli externes.

On définit un hydrogel « intelligent » par sa capacité à réagir à différents stimuli externes. En réponse à ces derniers, il va subir des modifications de structure et de propriétés physico-chimiques (volume de gonflement, perméabilité, résistance mécanique, etc...). Les différents stimuli « réactifs » de l'hydrogel intelligent sont illustrés par la figure 46.

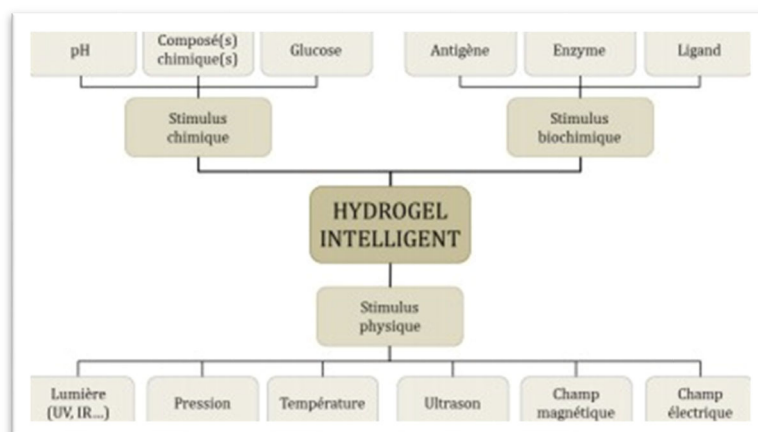


Figure 46 : différents stimuli externes des hydrogels dits « intelligents » (119)

Certains stimuli notamment la température, sont potentiellement intéressants dans le cadre d'une administration IN ; cette dernière se situant entre 32 et 35°C dans la CN (9), il sera judicieux d'utiliser un hydrogel thermosensible pouvant gélifier à cette température, prolongeant ainsi son temps de contact avec la muqueuse nasale.

5.2.3 Hydrogel de poloxamères

Les hydrogels thermosensibles sont généralement d'origine synthétique. Ils possèdent des groupements hydrophobes comme méthyl, éthyl ou propyl (voir figure 47).

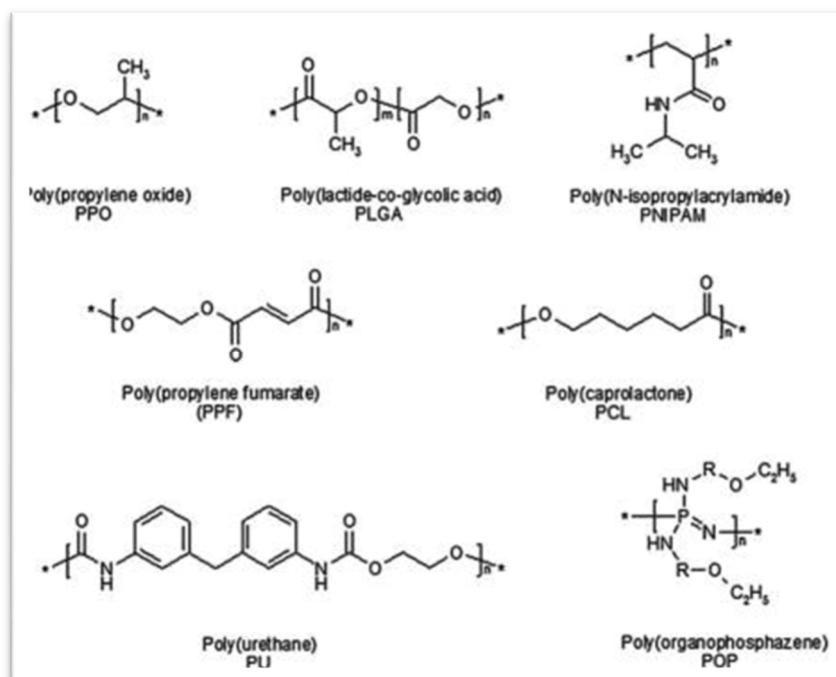


Figure 47 : groupements hydrophobes constitutifs des polymères utilisés pour la formulation d'hydrogels thermosensibles (120)

Ces gels thermosensibles peuvent gonfler ou se rétracter selon la température.

Certains peuvent être thermoréversibles, c'est-à-dire que les molécules le constituant ne sont pas liées de manière covalente. Cela va permettre une transition de la forme en solution (molécules libres) vers une forme gélifiée (molécules liées), par opposition au gonflement-rétrécissement des hydrogels non thermoréversibles. Cette transition physique a lieu à une température dite *température de transition solution-gel* ($T^{\circ}_{\text{sol-gel}}$).

Les gels thermosensibles et thermoréversibles sont formulés à partir de poloxamères, copolymères triblocs constitués :

- d'un centre hydrophobe ; le polyoxyde de propylène (PPO) ;
- et de deux chaînes latérales hydrophiles similaires ; le polyoxyde d'éthylène (PEO).

Sa structure est illustrée par la figure 48. Ces facteurs amphiphiles jouent le rôle de tensioactifs non ioniques, et possèdent également des propriétés dispersantes, émulsifiantes, solubilisantes et détergentes, selon Rowe *et al.*

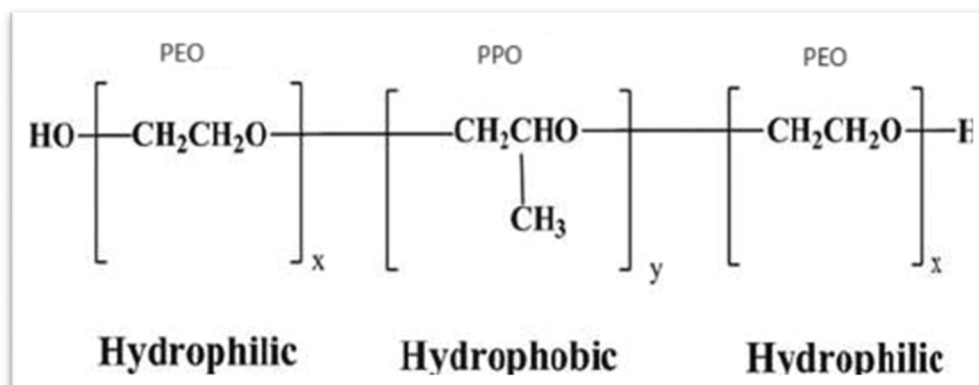


Figure 48 : structure d'un copolymère de poloxamères (121)

Le ratio des deux différents motifs constituant le copolymère définit le poids moléculaire de ce dernier, qui se décline en différents types. Les plus couramment utilisés sont définis dans le tableau 3 (122). L'utilisation de ces copolymères permet la fabrication d'hydrogels transparents, incolores et lavables à l'eau (dans le cas d'un usage cutané). Leur innocuité et leur biodégradabilité sont reconnues (123).

Tableau 3 : poloxamères les plus fréquemment utilisés et caractéristiques (122)

Poloxamères	Etat physique	Nombre motifs PO	Nombre motifs EO	Poids moléculaire (g/mol)
407	solide	95-105	54-60	9840-14600
338	solide	137-146	42-47	12700-17400
237	solide	60-68	35-40	6840-8830
188	solide	75-85	25-30	7680-9510
124	liquide	10-15	18-23	2090-2360

5.2.3.1 Gels thermosensibles composés de poloxamères

Dans un hydrogel constitué de poloxamères, la $T^{\circ}_{\text{sol-gel}}$ varie également selon la pression du milieu et la concentration en copolymères. A basse température (lorsque $T^{\circ} < T^{\circ}_{\text{sol-gel}}$), les motifs hydrophiles de PEO sont entourés de molécules d'eau, sous forme de solution. Au-delà d'une certaine concentration, appelée « concentration micellaire critique » (CMC), les copolymères vont interagir entre eux, en raison de la création d'interactions hydrophobes entre les blocs de PPO. Il en résulte une organisation sous forme de micelles, qui forment de petites vésicules sphériques avec un noyau hydrophobe (PPO) entouré de blocs hydrophiles (PEO). Cette formation micellaire permet l'encapsulation et la solubilisation de PA hydrophobes (124). Puis lorsque $T^{\circ} > T^{\circ}_{\text{sol-gel}}$, les micelles vont former un réseau tridimensionnel, qui aboutit à la formation d'un gel pouvant stocker une importante quantité d'eau. Ce mécanisme de gélification est illustré par la figure 49.

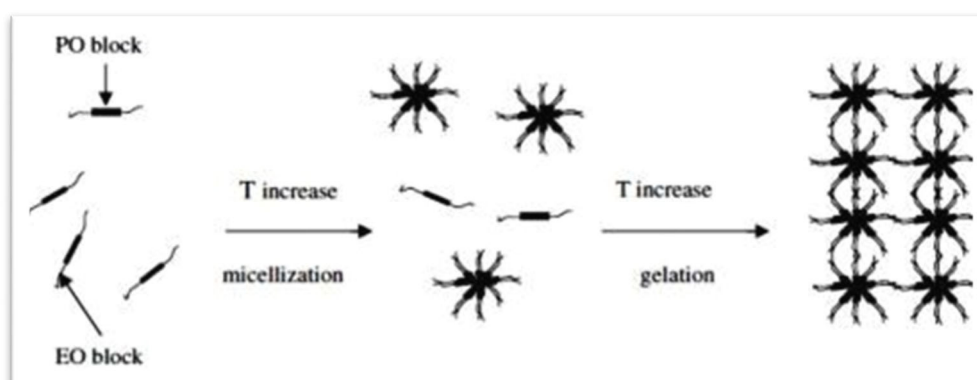


Figure 49 : mécanisme de gélification de poloxamères dans l'eau (125)

Il est donc envisageable par ce mécanisme d'administrer un hydrogel thermoréversible par voie IN sous forme d'une solution contenant le PA hydrophile, qui pourra gélifier à une $T^{\circ}_{\text{sol-gel}}$ égale

à celle de la muqueuse nasale. Les avantages d'une telle administration sont listés dans le tableau 4.

Tableau 4 : avantages et perspectives des hydrogels thermoréversibles

Etat de solution	Etat gélifié
<ul style="list-style-type: none"> • Administration aisée • Ajustement de la dose facilité • Mélange homogène • Stérilisation possible (éviter l'ajout de conservateur antimicrobien) 	<ul style="list-style-type: none"> • Maîtrise de la cinétique de libération • Possibilité de gélification ciblée « in situ » • Propriétés de bioadhésion permettant une action locale et prolongée

5.2.4 Hydrogels mucoadhésifs

5.2.4.1 Définition

Les hydrogels mucoadhésifs sont une forme appropriée pour améliorer la rémanence du gel formé dans la cavité IN. La mucoadhésion est un concept utilisé dans le domaine de la formulation galénique dès les années 1980 (126). La mucoadhésion est l'attachement d'une molécule synthétique ou naturelle à la muqueuse (ou au mucus sécrété, selon Mathiowitz *et al.*). Les principales pistes expliquant ce phénomène sont les interactions physico-chimiques entre un excipient de la formulation et les mucines retrouvées dans le mucus (127) :

- Théorie d'adsorption : elle repose sur les interactions atomiques de surfaces entre excipients et mucus, forces de Van der Waals, liaisons hydrogènes, interactions hydrophobes...). Ces interactions demeurent réversibles ;
- Théorie de diffusion-interpénétration : ce phénomène est dépendant de la chaîne de polymères constituant l'excipient. Il est fonction du coefficient de diffusion et du temps de contact entre l'excipient et le mucus, et est responsable de l'enchevêtrement entre polymères et mucines ;
- Théorie des interactions électroniques : la mucine est une molécule chargée négativement ; des transferts d'électrons peuvent avoir lieu selon la nature électrique de l'excipient mucoadhésif. L'adhésion créée est fonction des forces d'attraction présentes à l'interface mucus-excipient.

Ces différentes théories qui surviennent de façon simultanée ou successive, permettent d'expliquer le phénomène de mucoadhésion.

Une étape de consolidation survient systématiquement après contact (voir figure 50).

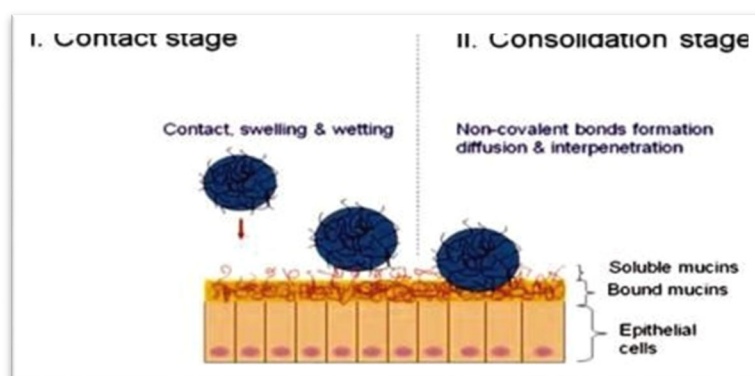


Figure 50 : contact puis consolidation de la mucoadhésion (128)

5.2.4.2 Polymères mucoadhésifs

Les poloxamères, utilisés pour leurs propriétés thermosensibles ou thermoréversibles ne sont pas les molécules les plus mucoadhésives existantes (125). D'autres molécules, comme l'hydroxypropylméthylcellulose (HPMC), le chitosan ou la gomme gellane sont plus appropriées. Leurs principales propriétés physico-chimiques sont illustrées par le tableau 5.

Tableau 5 : propriétés physico-chimiques des principales molécules mucoadhésives

Polymère bioadhésif		Propriétés physicochimiques
Chitosan		<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire $8,6 \times 10^4$ Da • Viscosité 15-4000 cps (1% solution aqueuse) • Soluble dans l'eau froide • Gélifiant, épaississant
HPMC		<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire d'environ 105 Da • Viscosité <2000 cps (1 % solution acide acétique) • Soluble en milieu acide • Gélifiant
Gomme gellane		<ul style="list-style-type: none"> • Poids moléculaire d'environ 500 kDa • Gélifiant, épaississant

Ces molécules sont ajoutées aux hydrogels de poloxamères afin de leur conférer une propriété mucoadhésive. Le chitosan d'origine fongique ou animale, permet la création de liaisons hydrogènes et hydrophobes entre ses fonctions amines primaires et les groupements sulfoniques et l'acide sialique du mucus (129,130). L'HPMC dérive de la cellulose. La gomme gellane, d'origine bactérienne, a fait l'objet d'études comme excipient dans le cadre de la formulation d'un vaccin contre la grippe administré par voie IN (131).

5.3 Liposomes

Pour protéger un PA présent dans un hydrogel thermosensible et mucoadhésif destiné à la voie IN, l'utilisation d'un vecteur peut être nécessaire. Ce dernier permet également de mieux contrôler et d'améliorer la durée d'action de ce PA. De nombreuses recherches sont en cours sur les vecteurs micro et nanoparticulaires, capables d'encapsuler des PA fragiles ou incapables de franchir seul les barrières biologiques de l'organisme, voire toxiques et nécessitant une distribution restreinte pour que la concentration de PA reste dans l'intervalle thérapeutique. Les liposomes sont des vecteurs de choix car ils permettent l'encapsulation de PA grâce à leur nature amphiphile. Il est même possible d'encapsuler de l'ADN.

Les liposomes sont des vecteurs personnalisables car il est possible de greffer de nombreux éléments chimiques et biologiques, illustrés par la figure 51.

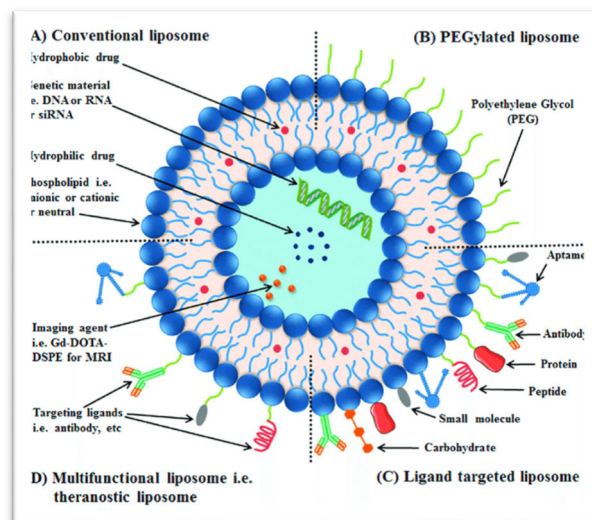


Figure 51 : liposome et ses différents types de principes actifs encapsulables et de ligands utilisables (132)

Cette polyvalence apporte un potentiel d'innovation thérapeutique important dans le traitement de nombreuses pathologies. Il est important de souligner que ce vecteur est biocompatible, biodégradable et non toxique (133).

5.3.1 Composition des liposomes

La voie NtB est une cible importante pour l'administration de vecteurs par voie IN puisqu'elle améliore la biodisponibilité intracérébrale des PA transportés. Parmi les différents vecteurs pouvant être utilisés (microparticules (81), nanoparticules à base de chitosan (134), nanoparticules lipidiques solides (135), etc...), les liposomes se distinguent en assurant le transport de PA hydrophiles ou lipophiles (136).

Le mot « liposome » provient des termes grecs « lipos » signifiant gras, et « soma » signifiant corps. Il a vu le jour dans les années 1960 dans les recherches sur les cellules de Bangham *et al* (137).

Le liposome est composé d'une ou plusieurs doubles couches de phospholipides (PL), qui forment une enveloppe externe lipophile ; le noyau quant à lui est hydrophile (voir figure 51).

5.3.1.1 Phospholipides

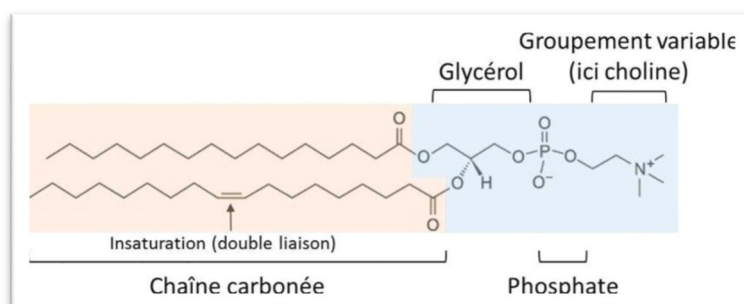
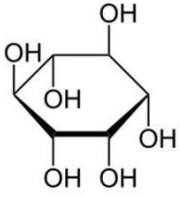


Figure 52 : structure de la phosphatidylcholine, exemple de phospholipide (138)

Les PL sont composés d'une tête hydrophile et polaire (partie bleue de la figure 52), composée d'un groupement phosphate lui-même lié à un groupement variable (voir tableau 6). Cette tête est rattachée à une queue apolaire et lipophile (partie rose de la figure 52) qui résulte de l'association de deux acides gras estérifiés liés à une molécule de glycérol.

Tableau 6 : différents groupements variables existants et constituants des phospholipides

Nom du phospholipide	Abréviation	Groupe associé au phosphate
Phosphatidylcholine	PC	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_3^+$
Phosphatidyléthanolamine	PE	$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_3^+$
Phosphatidylsérine	PS	$-\text{CH}_2-\text{CH}-(\text{COO})\text{NH}_3^+$
Phosphatidylinositol	PI	
Phosphatidylglycérol	PG	$-\text{CH}_2\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$

Les têtes hydrophiles sont orientées vers l'intérieur du liposome où se trouve le PA vectorisé, ainsi qu'à l'extérieur du vecteur, en contact avec l'environnement. La bicouche lipidique, composée des queues de PL est hydrophobe et permet d'accueillir des PA lipophiles.

Les acides gras estérifiés de cette queue peuvent être insaturés (comporter des doubles liaisons, voir figure 52). Cette insaturation détermine l'orientation spatiale des chaînes d'acides gras et donc leur configuration.

Une représentation tridimensionnelle des formes occupées par les PL révélerait des structures variées, telles que des trapèzes, des cônes (avec une petite tête polaire et des acides gras insaturés) ou encore des rectangles (avec des acides gras saturés).

Ce polymorphisme du PL est retrouvé naturellement dans les membranes biologiques dont il est le principal constituant. Il contribue ainsi à la courbure de ces dernières et joue un rôle structurel crucial en modifiant sa rigidité. Cette rigidité, généralement déterminée par la quantité d'interactions faibles telles que les forces de Van des Waals, est modulée par le degré d'insaturation et la longueur des chaînes d'acides gras du PL.

Une queue hydrophobe plus longue permet un plus grand nombre d'interactions faibles, augmentant la rigidité de la membrane cellulaire. Inversement, une insaturation des chaînes d'acides gras induit un décalage des lipides dans la bicouche lipidique, et diminue leur contact entre eux et donc la rigidité de la structure. Cela permet également une augmentation de la perméabilité membranaire aux ions et aux molécules d'eau.

La $T^{\circ}_{\text{sol-gel}}$ de chaque PL est unique et variable selon sa composition (chargés électriquement ou neutre, acides gras insaturés ou saturés, etc...). Cette caractéristique est cruciale pour le choix du PL pour l'élaboration d'un liposome, la détermination des conditions optimales de sa fabrication et de sa conservation. Ces propriétés peuvent directement influencer le coût de production du liposome (selon le procédé d'extraction utilisé dans le cas d'un PL d'origine naturelle, ou la synthèse utilisée dans le cas d'un PL d'origine synthétique). Les PL les plus utilisés pour la fabrication de tels vecteurs sont représentés dans le tableau 7.

Tableau 7 : principaux phospholipides utilisés pour l'élaboration de liposomes

Type	Nom	Abréviation	Saturations	Charge	
Naturels	Phosphatidylcholine de jaune d'œuf	EPC	N/A	Neutre	
	Phosphatidylcholine de soja	SPC			
Synthétiques	Dimyristoylphosphatidylcholine	DMPC	14:0		
	Distéaroylphosphatidylcholine	DPPC	16:0		
	Dioleoylphosphatidylcholine	DSPC	18:0		
	Dimyristoylphosphatidyléthanolamine	DOPC	18:1		
	Dipalmitoylphosphatidyléthanolamine	DMPE	14:0		
	Distéaroylphosphatidyléthanolamine	DPPE	16:0		
	Dioleoylphosphatidyléthanolamine	DSPE	18:0		
	Dimyristoylphosphatidylglycérol	DOPE	18:1		-1
	Dipalmitoylphosphatidylglycérol	DMPG	14:0		
	Distéaroylphosphatidylglycérol	DPPG	16:0		
	Dioleoylphosphatidylglycérol	DSPG	18:0		
	Dipalmitoyl acide phosphatidique	DOPG	18:1		
	Dipalmitoylphosphatidylsérine	DPPA	16:0	- 1	

5.3.1.2 Cholestérol

Une autre molécule, très utilisée pour la fabrication des liposomes, est le cholestérol. Ce lipide amphiphile, découvert en 1758 par le pharmacien François Poulletier de la Salle, appartient à la famille des stérols. Le terme provient du grec « chole » signifiant bile, et « stereos » signifiant solide. Il a été attribué par Eugène Chevreul à la molécule découverte par Poulletier quelques décennies plus tôt.

La structure moléculaire du cholestérol comprend un noyau tétracyclique lié à une chaîne hydrocarbonée, illustrée par la figure 53.

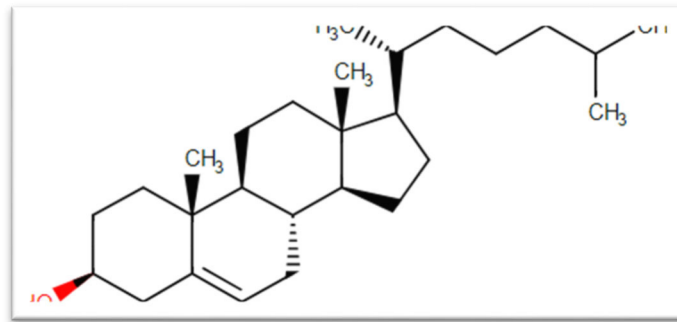


Figure 53 : structure moléculaire du cholestérol (139)

Cette molécule a une place centrale dans de nombreux processus physiologiques et biochimiques de notre organisme :

- C'est un constituant de la membrane cellulaire, et elle agit sur la rigidité de ces dernières, et donc sur l'absorption cellulaire, la déformation et le mouvement des constituants de cette membrane ;
- Elle entre dans la composition de la gaine de myéline ;
- Issue en partie d'une synthèse endogène hépatique, elle est le précurseur de nombreuses molécules essentielles telles que :
 - Hormones stéroïdiennes, composées également du noyau tétracyclique ;
 - Cholécalférol (vitamine D3) ;
 - Sels biliaires, qui facilitent la digestion des lipides notamment ;
 - L'ubiquinone, qui intervient dans la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries.

A l'inverse des PL, le cholestérol ne possède pas de bicouche lipidique. Sa conformation et son centre lipophile lui permettent de s'insérer entre deux PL, orientant sa partie polaire (hydrophile car composée d'une fonction alcool -OH, en rouge sur la figure 53) vers le milieu aqueux.

L'incorporation de molécules de cholestérol dans la préparation d'un liposome va améliorer sa stabilité *in vitro* (140). Cette insertion favorise l'ordre et l'empilement des lipides au sein de la bicouche et améliore sa capacité à retenir les PA hydrophiles encapsulés. Cependant, un ajout

trop important de cholestérol peut entraîner la rupture de la bicouche lipidique et donc diminuer fortement la stabilité et la capacité de vectorisation du liposome (141).

5.3.2 Classification des liposomes

Les différents types de liposomes peuvent être classés selon leurs facteurs physico-chimiques. A titre d'exemple, le tableau 8 compare la lamellarité (i.e. leur nombre de bicouches de PL) des liposomes ainsi que leur taille (142).

Tableau 8 : classification des liposomes selon leur lamellarité et leur taille (vesicles = liposomes)

Lamellarité des liposomes		Diamètre moyen des liposomes (en nanomètre)	Nombre de bicouches
Multilamellar Vesicles (MLV)		>500	> 5 bicouches
Oligolamellar Vesicles (OLV)		100 à 500	environ 5 bicouches
Unilamellar Vesicles (ULV)	Small (SUV)	20 à 100	1 bicouche
	Large (LUV)	100 à 1000	
	Giant (GUV)	>1000	

Les ULV comportent une seule bicouche de PL, renfermant un unique compartiment central aqueux (voir figure 54).

Les MLV quant à eux, présentent une organisation concentrique de bicouches de PL, de tailles décroissantes, séparées à chaque fois par un milieu aqueux (voir figure 54).

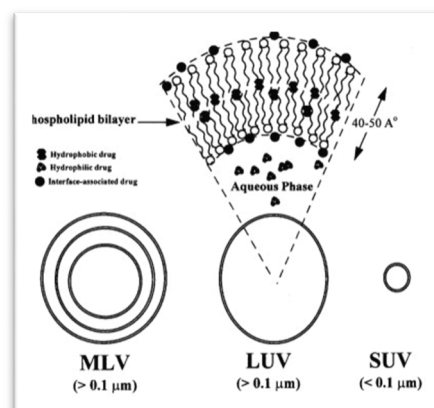


Figure 54 : schéma des MLV, ULV (LUV sur la figure) et SUV (143)

De la lamellarité du liposome découle sa taille. Ce facteur est important, car il nous indique le devenir du vecteur dans l'organisme, en déterminant sa demi-vie et le mécanisme physiologique permettant son élimination. La taille du liposome est également proportionnelle à sa capacité d'encapsulation du PA.

5.4 Excipients naturels

Le rôle physiologique du mucus et du drainage muco-ciliaire, bien qu'essentiel pour l'organisme, est un obstacle pour l'administration de PA par voie IN. Les PA sont reconnus comme étrangers à l'organisme. La structure de l'épithélium nasal, sa composition cellulaire et les jonctions serrées intercellulaires représentent un obstacle supplémentaire pour le passage des PA à travers la muqueuse pour atteindre le système vasculaire. En raison de ces difficultés, des agents auxiliaires peuvent être nécessaires pour surmonter ces limites (144). Bien que de nombreuses approches aient été étudiées pour améliorer la perméation des médicaments à travers la muqueuse nasale, la plus fréquemment employée est l'inclusion d'activateurs d'absorption dans la formulation galénique, tels que les surfactants (145). Ces derniers sont des molécules amphiphiles capables d'améliorer l'absorption des médicaments de différentes manières : en perturbant la membrane cellulaire, en ouvrant transitoirement les jonctions serrées ou en empêchant la dégradation enzymatique des médicaments (145,146). Parmi les différentes molécules qui appartiennent au groupe des activateurs de perméation classés comme surfactants, on trouve les biosurfactants (BS). Ces derniers suscitent l'intérêt car ils correspondent mieux à la tendance actuelle de la communauté scientifique qui recherche des matériaux plus respectueux de l'environnement pouvant être obtenus à partir de ressources naturelles (146–148). Certains micro-organismes tels que les levures, les bactéries et champignons filamenteux peuvent produire différentes substances, incluant les BS, en utilisant simplement un ensemble de sources de carbone et d'énergie pour leur croissance (146). Outre le fait qu'il s'agit de composés naturels, l'aspect attrayant d'un point de vue industriel est l'avantage que peuvent avoir les BS sur les tensioactifs chimiques et synthétiques. En effet, les BS sont des molécules biodégradables présentant un bon profil de sécurité. Ils présentent également une excellente tolérance à la température et au potentiel hydrogène (pH). En outre, ils possèdent un large spectre d'activités biologiques utiles pour des applications biomédicales et pharmaceutiques (149).

Dans une récente étude réalisée par Abruzzo *et al*, les chercheurs ont récemment isolé un nouveau BS à partir de la souche humaine *Lactobacillus gasseri* BC9 (150), une bactérie

probiotique ayant une influence positive sur la santé humaine (151) et dont la manipulation ne nécessite pas d'environnement biosécurisé. BC9-BS est une molécule de type peptidique, dont la partie hydrophobe est constituée de chaînes d'hydrocarbures de différentes longueurs, et dont la partie hydrophile comprend les acides aminés suivant : histidine, thréonine et valine (150). Le BC9-BS a été testé pour améliorer l'administration IN de l'hydrocortisone (HC), dont la principale indication est l'insuffisance surrénalienne hypophysaire. Le but de l'étude est de démontrer l'augmentation de la solubilité de l'HC en présence de BS. L'interaction de la BS avec la mucine a également été étudiée. La capacité du BC9-BS à agir en tant qu'agent solubilisant et améliorateur de perméation, ainsi que sa capacité à interagir avec le principal composant de la couche de mucus, ont été comparées à celles de deux autres agents tensioactifs : Le d- α -tocophéryl polyéthylène glycol 1000 succinate (TPGS), tensioactif non ionique qui représente les améliorateurs de perméation les plus avancés cliniquement dans l'administration nasale (152), et la cocamidopropyl bétaine (CAPB), un tensioactif zwitterionique doux fréquemment utilisé dans l'industrie cosmétique (153). En ce qui concerne leur toxicité, il convient de noter qu'aucun des agents tensioactifs étudiés n'a été signalé comme toxique aux concentrations de la présente étude. Les résultats de l'étude démontrent la capacité du BC9-BS à augmenter la solubilité de l'HC, ainsi que sa perméabilité. Il convient de noter que l'activité du BC9-BS en tant qu'agent solubilisant et améliorateur de l'absorption était déjà visible à la plus faible concentration testée, celle à laquelle le BS s'est également avéré capable d'interagir la mucine du mucus nasal. En ce qui concerne les surfactants utilisés comme référence, le BS présente certaines caractéristiques communes : il présente un potentiel mucoadhésif comme la bétaine et une activité solubilisante égale à celle d'un surfactant non ionique. Outre son efficacité, le BC9-BS est considéré comme plus avantageux que ses équivalents synthétiques car il est produit à partir de sources renouvelables et, s'agissant d'un BS, il serait plus facilement biodégradable et moins toxique que des surfactants chimiques. Pour mieux comprendre le rôle des BS en tant qu'excipients innovants, les études futures devraient examiner leur efficacité pour améliorer l'administration de médicaments présentant des caractéristiques physico-chimiques différentes ; il serait pertinent d'évaluer l'effet de l'inclusion de BS dans différents types de formulations visant à améliorer l'administration IN de PA.

5.5 Autres innovations galéniques potentielles

Les hydrogels et les liposomes font partie d'une vaste gamme d'innovations galéniques toujours en cours d'étude. Dans le cadre de l'immunologie et de la vaccination par voie IN, on retrouve par exemple :

- Les complexes immunostimulants (ISCOM) ; ces nanostructures d'environ 40nm sont composées de saponine et de cholestérol (154). Recouverte d'acide glucuronique, leur surface est chargée négativement. Cela permet leur couplage avec un antigène d'intérêt via une interaction hydrophobe ou électrostatique (155). L'utilisation d'un tel vecteur permet d'augmenter l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) et d'accroître la réponse immunitaire (156);
- Les biovecteurs synthétiques biomimétiques supramoléculaires (SMBV™) ; issus des recherches de la société française Biovector Therapeutics S.A, ces particules sphériques sont composées d'un noyau de polysaccharides entouré d'une bicouche lipidique (similaire au liposome), pour une taille avoisinant les 50 à 100nm (157). Les biovecteurs permettraient d'accueillir des molécules labiles, protégées de l'environnement IN. Le temps de résidence dans la CN de ces particules peut atteindre 12 heures après administration (158). L'efficacité de ce vecteur provient également de son interaction avec la muqueuse et sa capacité à être internalisé par les cellules présentatrices d'antigènes (159).

Dans un cadre plus général, différents types de nanosystèmes (dont les liposomes appartiennent) sont étudiés, tels que :

- Les nanoparticules lipidiques solides. Leur taille varie de 0.1nm à 1µm. Le PA est dissout ou dispersé dans une matrice composée d'un lipide solide, qui contrôle la libération de la molécule médicamenteuse (160) ;
- Les nanoparticules lipidiques nanostructurées dont la structure est similaire au vecteur précédent, à la différence que sa matrice se compose également d'une huile. Cela permet d'augmenter la quantité de PA encapsulé (161);
- Les nano- et microémulsions, utilisées pour leur capacité d'encapsulation de PA et leur facilité de production à grande échelle (162). Attention cependant à leur stabilité limitée durant le stockage (163).

Conclusion

Ce travail nous offre un aperçu global et approfondi de l'administration IN, mettant en lumière ses avantages mais également la difficulté à formuler une spécialité qui satisfait tous les aspects de cette VA. Il nous permet d'apprécier le vaste champ d'application thérapeutique de cette dernière, et son potentiel toujours en cours de recherche et d'expérimentation.

Son aspect peu invasif, sa bonne observance et son impact économique compensent la complexité des critères à prendre en considération pour réaliser une administration IN efficace et aux effets indésirables limités. La diversité des moyens d'administration et des formes galéniques existantes pour cette VA permet de couvrir un certain nombre d'indications thérapeutiques avec succès. Et malgré la faible ASMR de la majeure partie des spécialités concernées, ce travail nous permet de comprendre l'importance croissante de la voie IN comme solution alternative et source d'études.

Il est clair que la voie IN regorge de notions encore peu comprises et non pleinement explorées, comme la voie NtB.

Les nouvelles perspectives galéniques étudiées par voie IN, qui se popularisent actuellement dans d'autres VA notamment les voies PO et cutanée, prouvent déjà leur intérêt dans l'optimisation de critères (pharmacocinétiques, physiologiques, physico-chimiques...) déterminants pour une administration IN optimale. Bientôt, nous comprendrons leur utilité pour de nouvelles indications comme l'antibiothérapie locale, le traitement de l'hémorragie intracérébrale, la maladie d'Alzheimer, la vaccination de maladies infectieuses et l'oncologie.

En somme, ce travail témoigne de l'immense potentiel de l'administration IN, et souligne l'importance de la recherche et de l'innovation pour exploiter pleinement cette dernière et proposer des spécialités nouvelles, sûres et efficaces.

Annexes

Annexe 1: notice d'utilisation de Baqsimi® 3mg, poudre nasale en récipient unidose (164)

Notice : Information du patient

Baqsimi 3 mg poudre nasale en récipient unidose glucagon

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice?:

1. Qu'est-ce que Baqsimi et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant que Baqsimi vous soit administré
3. Comment Baqsimi est utilisé
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Baqsimi
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Baqsimi et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de Baqsimi est le glucagon, qui appartient à un groupe de médicaments appelés hormones glycoénergétiques. Il est utilisé pour traiter l'hypoglycémie sévère (taux très bas de sucre dans le sang) chez les personnes ayant un diabète. Il s'utilise chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 4 ans ou plus.

Le glucagon est une hormone naturelle produite par le pancréas. Il fonctionne dans le sens opposé à celui de l'insuline et augmente le taux de sucre dans le sang. Il fait cela en transformant le sucre stocké dans le foie, appelé « glycogène », en glucose (une forme de sucre que le corps utilise comme énergie). Le glucose entre ensuite dans la circulation sanguine et augmente le taux de sucre dans le sang, ce qui diminue les effets de l'hypoglycémie.

Vous devez toujours avoir Baqsimi avec vous et dire à vos amis et famille que vous l'avez.

2. Quelles sont les informations à connaître avant que Baqsimi vous soit administré

Informations importantes

Si vous courez un risque d'hypoglycémie sévère, vous devez toujours avoir Baqsimi à portée de main :

- indiquez aux membres de votre famille, à vos amis ou à vos collègues l'endroit où vous conservez ce médicament et expliquez-leur quand et comment l'utiliser. Tout retard dans le traitement pourrait être nocif. Il est important qu'ils sachent utiliser Baqsimi avant que vous en ayez besoin.

N'utilisez jamais Baqsimi :

- si vous êtes allergique au glucagon ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez un phéochromocytome, qui est une tumeur de la glande surrénale (une glande au-dessus de vos reins).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Baqsimi :

- si vous avez une tumeur du pancréas appelée insulinoïme ;
- si vous n'avez pas suffisamment de glycogène dans le foie. Cela peut se produire :
 - en cas de privation de nourriture ;
 - si votre glande surrénale ne produit pas suffisamment de cortisol ou d'aldostérone ;
 - si vous souffrez d'hypoglycémie chronique.

Si vous n'êtes pas sûr que l'une des situations énoncées ci-dessus vous concerne, interrogez votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Baqsimi.

Après administration de Baqsimi, mangez dès que possible pour éviter une nouvelle hypoglycémie. Prenez une source de sucre d'action rapide, comme un jus de fruit ou un soda sucré.

Enfants

Baqsimi n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 4 ans en raison de l'absence d'études dans cette classe d'âge.

Autres médicaments et Baqsimi

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Les médicaments suivants peuvent modifier le mode d'action de Baqsimi :

- L'insuline, utilisée pour traiter le diabète. L'insuline a un effet opposé au glucagon sur les taux de sucre dans le sang.
- L'indométacine, utilisée pour traiter les douleurs et raideurs au niveau des articulations. L'indométacine réduit les effets du glucagon.

Baqsimi peut modifier l'action des médicaments suivants :

- La warfarine, utilisée pour prévenir les caillots sanguins. Baqsimi peut augmenter l'effet anticoagulant de la warfarine.
- Les bêta-bloquants, utilisés pour traiter la pression artérielle élevée et les battements cardiaques irréguliers. Baqsimi peut augmenter la pression artérielle et le pouls. Cet effet dure peu de temps.

Grossesse et allaitement

Si vous avez une hypoglycémie alors que vous êtes enceinte ou que vous allaitez, vous pouvez utiliser Baqsimi.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Attendez que les effets de l'hypoglycémie se soient dissipés avant de conduire un véhicule ou d'utiliser des outils ou des machines.

3. Comment Baqsimi est utilisé

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Expliquez à votre famille, vos amis, vos collègues ou votre soignant comment utiliser Baqsimi. Ils auront besoin de savoir comment l'utiliser avant que vous en ayez besoin.

Baqsimi est administré sous forme d'une dose unique de 3 mg.

Instructions pour l'administration de Baqsimi

1. Retirez le film plastique en tirant sur la bandelette rouge.
2. Ouvrez le couvercle et retirez le récipient unidose du tube.

Attention : N'appuyez pas sur le piston avant insertion dans la narine, sinon, la dose unique du récipient unidose sera perdue.

Administration de la dose

1. Tenez le récipient unidose entre le pouce et les doigts. Ne testez pas le dispositif avant utilisation, car il ne contient qu'une seule dose de glucagon et il ne peut pas être réutilisé.
2. Insérez doucement l'embout dans une narine jusqu'à ce que le doigt touche l'extérieur du nez.
3. Appuyez avec votre pouce sur le piston jusqu'au bout. La dose est entièrement délivrée lorsque la ligne verte sur le piston n'est plus visible.
4. Si la personne en hypoglycémie est inconsciente, tournez-la sur le côté pour éviter qu'elle ne s'étouffe.
5. Après avoir administré la dose, contactez immédiatement une assistance médicale.
6. Encouragez la personne en hypoglycémie à manger dès que possible. Un encas très sucré empêchera une nouvelle baisse de la glycémie.

Lisez attentivement le « manuel d'utilisation » avant d'utiliser Baqsimi.

Si une dose trop élevée de Baqsimi vous a été administrée

Une dose trop élevée de Baqsimi peut provoquer des nausées et des vomissements. Cela peut aussi augmenter la pression artérielle et la fréquence du pouls. Il n'est habituellement pas nécessaire d'administrer un traitement spécifique.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables très fréquents qui peuvent affecter plus de 1 personne sur 10 utilisant ce médicament sont :

- Nausées (mal au cœur) et vomissements
- Maux de tête
- Gêne nasale et autres effets comme des démangeaisons nasales, des éternuements, un écoulement nasal ou une sensation de nez bouché et un saignement nasal
- Modification de l'odorat
- Irritation de la gorge et toux
- Yeux larmoyants

Les effets indésirables fréquents qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10 utilisant ce médicament sont :

- Augmentation de la pression artérielle
- Démangeaison et yeux rouges
- Démangeaison de la peau
- Modification du goût

Les effets indésirables peu fréquents qui peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 100 utilisant ce médicament sont :

- Augmentation du rythme cardiaque

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité de ce médicament.

5. Comment conserver Baqsimi

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, le tube et le récipient unidose après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Ne pas conserver à une température supérieure à 30°C.

Conservez le récipient unidose dans le tube scellé par un film plastique jusqu'à l'emploi afin de le protéger de l'humidité.

Si le tube a été ouvert, le récipient unidose peut avoir été exposé à l'humidité. Cela pourrait empêcher le médicament de fonctionner comme prévu. Examinez périodiquement le tube scellé par un film plastique. Si le tube a été ouvert, remplacez le médicament.

Ne jeter aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Baqsimi

- La substance active est le glucagon. Chaque récipient unidose délivre de la poudre nasale contenant 3 mg de glucagon.
- Les autres composants sont la bêta-cyclodextrine et la dodécylphosphocholine

Comment se présente Baqsimi et contenu de l'emballage extérieur

Baqsimi est une poudre nasale blanche à blanchâtre dans un récipient unidose (poudre nasale).

Chaque récipient unidose contient une seule dose de glucagon en poudre nasale.

Baqsimi est conditionné dans une boîte contenant 1 ou 2 récipients unidoses scellés individuellement dans un tube en plastique. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées dans votre pays.

Annexe 2 : notice d'utilisation de *Fluenz Tetra*®, vaccin antigrippal vivant atténué quadrivalent, nasal (165)



Fluenz Tetra® Vaccin antigrippal vivant atténué quadrivalent, nasal Fiche d'information à destination des professionnels de santé

Composition :

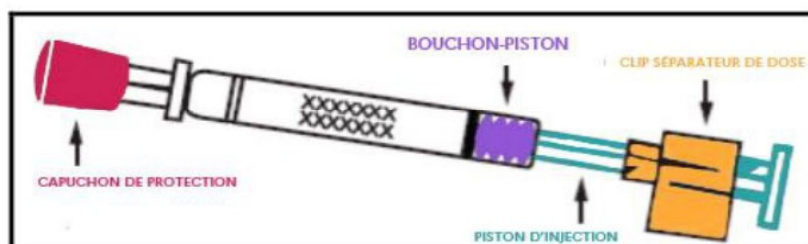
La composition du vaccin nasal en termes de virus grippaux annuels est la même que celle des vaccins injectables.

Indications

Prévention de la grippe chez les enfants et adolescents âgés de **24 mois à moins de 18 ans**.

Posologie et schéma de vaccination

0,1mL administré **dans chaque narine**, soit 0,2mL au total par dose. Chez les enfants n'ayant pas été auparavant vaccinés contre la grippe saisonnière, une seconde dose (0,2mL) devra être administrée 1 mois plus tard.



Contre-indications :

- Enfant de moins de 2 ans.
- Hypersensibilité aux excipients (gélatine, gentamicine).
- Réaction allergique sévère (anaphylaxie) aux œufs ou aux protéines de l'œuf (ovalbumine).
- Asthme sévère ou une respiration sifflante en cours.
- Déficit immunitaire en raison d'une pathologie ou d'un traitement immunosuppresseur.
- Traitement par salicylés, en raison de l'association du syndrome de Reye avec les salicylés et l'infection par un virus de la grippe de type sauvage.

Le Fluenz Tetra® n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Effets indésirables :

Ce sont les mêmes que ceux des vaccins anti-grippaux classiques auxquels il faut ajouter :

- Congestion nasale/rhinorrhée : très fréquente.
- Epistaxis : peu fréquente.

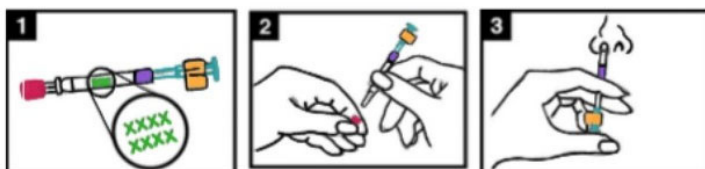
Délivrance/Conservation du produit

Une prescription médicale est obligatoire pour la délivrance du produit. Il sera délivré au patient sous forme d'un applicateur correspondant à une dose de vaccin. Ce vaccin se conserve entre 2°C et 8°C. Le prescripteur prescrira d'emblée les deux doses si nécessaire. Le cas échéant, le pharmacien réservera deux doses afin de garantir un schéma vaccinal complet.

Mode d'emploi

Ne pas injecter FluenzTetra®

Mouchage préalable si nécessaire



1 VERIFIER LA DATE DE PEREMPTION

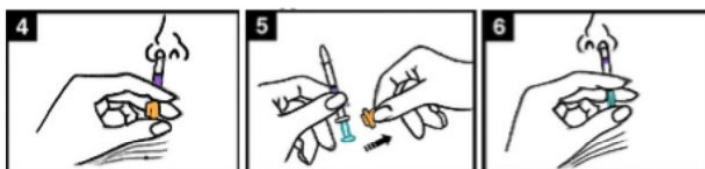
Le produit doit être utilisé avant la date indiquée sur l'étiquette de l'applicateur

2 PREPARER L'APPLICATEUR

Retirez le capuchon de protection en caoutchouc. Ne retirez pas le clip séparateur de dose situé à l'autre extrémité de l'applicateur

3 PLACEZ L'APPLICATEUR

Placez le patient avec le buste à la verticale, puis insérez l'embout à l'entrée de la narine de façon à ce que le produit soit bien administré dans le nez.



4 PUSSEZ LE PISTON

Poussez le piston d'un seul mouvement, le plus rapide possible, jusqu'à ce que le séparateur de dose en bloque la progression.

5 RETIREZ LE CLIP SEPARATEUR DE DOSE

Pour administrer le produit dans l'autre narine, pincez puis retirez le séparateur du piston.

6 PULVERISEZ DANS L'AUTRE NARINE

Placez l'embout à l'entrée de l'autre narine. Puis d'un seul mouvement le plus rapide possible, poussez le piston pour libérer la dose restante de vaccin.

Inutile d'inhaler profondément ou de renifler

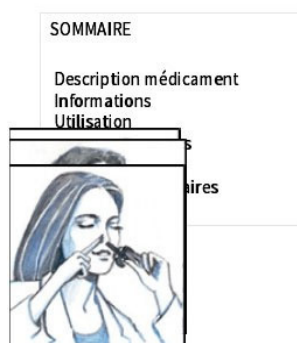
Comme pour toute vaccination, disposer d'un traitement médical approprié et s'assurer d'une surveillance, afin de prendre en charge une éventuelle réaction anaphylactique ou d'hypersensibilité grave suite à l'administration du produit.

Pour en savoir plus

- FluenzTetra® : European Medicinal Agency : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fluenz>
- Fluenz Tetra® : Mes vaccins.net : <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/521-fluenz-tetra>
- Avis de la haute autorité de santé du 1er octobre 2020 relatif à la place du vaccin FluenzTetra® dans la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière chez les enfants de plus de 2 ans : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3212033/fr/avis-n-2020-0054/ac/seesp-du-1-er-octobre-2020-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-relatif-a-la-place-de-fluenz-tetra-vaccin-vivant-attenué-quadrivalent-administré-par-voie-intra-nasale-dans-la-strategie-de-vaccination-contre-la-grippe-saisonniere-chez-les-enfants-de-plus-de-2-ans
- RCP du Fluenz Tetra® (base de données publique des médicaments) : <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62818082#>
- Infovac : <https://www.infovac.fr/>
- Vaccination info service : <https://vaccination-info-service.fr/>
- Société française de pédiatrie : www.sfpediatrie.com

Fiche réalisée par Robert Cohen et Marion Ashman - 05/12/2020

Annexe 3: notice d'utilisation de Imigrane® 10mg/0.1mL, solution pour pulvérisation nasale (166)



Fiche info

Résumé des caractéristiques du produit

Notice

IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale - Notice patient



ANSM - Mis à jour le : 08/10/2021

Dénomination du médicament

IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale
Sumatriptan

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale ?
3. Comment utiliser IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ? ↕

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : AGONISTES SELECTIFS DES RECEPTEURS 5-HT₁ - N02CC01

Ce médicament est indiqué dans le traitement de la crise de migraine avec ou sans aura (sensation subjective passagère qui précède la crise de migraine, très variable d'un sujet à l'autre et qui touche l'audition, la vue ...).

La forme solution pour pulvérisation nasale est particulièrement adaptée à la crise de migraine s'accompagnant de nausées et de vomissements.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale ? ↴

N'utilisez jamais IMIGRANE 10 mg/0,1 mL, solution pour pulvérisation nasale

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez des antécédents d'infarctus du myocarde.
- si vous souffrez de certaines maladies cardiovasculaires ou d'antécédents de maladies cardiovasculaires tels que l'angine de poitrine (caractérisée par des douleurs violentes localisées au niveau de la poitrine et pouvant s'étendre dans le bras gauche), des troubles de la circulation périphérique (notamment au niveau des doigts et des orteils), ...
- si vous avez des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de mini AVC appelé accident ischémique transitoire (AIT).
- si vous souffrez d'hypertension artérielle modérée ou sévère et hypertension artérielle légère non contrôlée par un traitement.
- si vous avez une maladie grave du foie.
- si vous l'utilisez en association à certains autres médicaments utilisés également dans le traitement de la migraine (ergotamine et dérivés de l'ergotamine, y compris le méthysergide ou les médicaments de la famille des triptans/agonistes 5-HT₁).

si vous l'utilisez en association aux IMAO (iproniazide, nialamide, toloxatone, moclobémide (médicaments utilisés dans le traitement de la dépression), sélégiline (médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson)). Le sumatriptan ne doit pas être utilisé dans les deux semaines suivant l'arrêt d'un traitement par IMAO.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Avertissements et précautions

Mises en garde spéciales

- Ce médicament n'a pas été suffisamment étudié chez les sujets de plus de 65 ans et de moins de 12 ans, c'est pourquoi il n'est pas recommandé d'utiliser ce médicament chez ces personnes.
- Le diagnostic de migraine doit avoir été clairement établi par votre médecin.
- Ce médicament n'est pas indiqué au cours des migraines accompagnées de paralysie, de paralysie oculaire ou de migraine "basilaire".
- Une sensation d'oppression ou des douleurs au niveau de la poitrine, parfois intenses, pouvant s'étendre au niveau de la gorge, peuvent survenir dans les minutes suivant l'administration du médicament; contactez alors votre médecin et ne prenez pas de dose supplémentaire de ce médicament.
- La fréquence d'effets indésirables peut être augmentée par l'association avec des préparations contenant du millepertuis.
- Comme avec les autres traitements de la crise de migraine, si vous prenez trop d'IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale vos maux de tête peuvent s'aggraver et/ou survenir plus souvent. Si cela se produit, votre médecin pourra vous demander d'arrêter d'utiliser IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale.
- Ce médicament ne doit pas être administré en cas d'allergie connue aux sulfamides (risque d'allergie croisée).
- Ce médicament doit être utilisé avec prudence en cas d'hypertension légère contrôlée par un traitement.

Précautions d'emploi

Prévenez le médecin, en cas de :

- Présence de facteurs de risque cardiovasculaire (femme après la ménopause, âge (homme de plus de 40 ans), tabagisme ou prise de médicaments destinés à arrêter de fumer, ...);
- Antécédents de crises convulsives. Ce médicament est susceptible d'augmenter le risque de survenue de convulsions;
- Traitement concomitant par certains antidépresseurs notamment la fluvoxamine, la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram, la sertraline, l'escitalopram, le milnacipran ou la venlafaxine. Si vous présentez plusieurs des symptômes suivants : diarrhée, accélération du rythme cardiaque, fièvre, sueurs, tremblements ou contractions musculaires involontaires, agitation, confusion mentale, hallucinations, prévenez immédiatement votre médecin.

Ceux-ci peuvent être les signes d'une réaction appelée syndrome sérotoninergique (voir rubrique « Prise ou utilisation d'autres médicaments »).

- Maladie du rein ou du foie.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale.

Enfants

Sans objet.

Autres médicaments et IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale

Vous ne devez pas prendre ce médicament en même temps que certains autres médicaments utilisés dans le traitement de la migraine (notamment l'ergotamine et les dérivés de l'ergotamine, y compris le méthysergide ou les médicaments de la famille des triptans/agonistes 5-HT₁); **un délai de 24 heures** doit être respecté entre l'arrêt de ces médicaments et l'administration de sumatriptan.

De même, l'ergotamine et les dérivés de l'ergotamine, y compris le méthysergide ne doivent pas être administrés dans les **6 heures** qui suivent une administration de sumatriptan. Quant aux médicaments de la famille des triptans/agonistes 5-HT₁ il faut attendre 24 heures après la prise de sumatriptan avant de les administrer.

En revanche, vous pouvez prendre du paracétamol, de l'acide acétylsalicylique ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Vous ne devez pas prendre ce médicament en même temps que certains médicaments utilisés dans le traitement de la dépression (IMAO (iproniazide, nialamide, toloxatone, moclobémide)) ou le traitement de la maladie de Parkinson (sélégiline); **respectez un délai de 2 semaines** entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du traitement par le sumatriptan.

Si vous prenez ce médicament alors que vous êtes traité par un antidépresseur tel que la fluoxétine, la paroxétine, le citalopram, la sertraline, l'escitalopram, le milnacipran ou la venlafaxine, prévenez votre médecin immédiatement. Cette association peut provoquer rarement une réaction liée à un excès de sérotonine (appelé syndrome sérotoninergique) produisant les symptômes suivants : diarrhée, accélération du rythme cardiaque, fièvre, sueurs, tremblements ou contractions musculaires involontaires, agitation, confusion mentale, hallucinations.

Vous devez informer votre médecin de tout médicament que vous prenez déjà ou que vous avez récemment pris, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance en particulier pour traiter la migraine, la dépression, ou l'aide à l'arrêt du tabac.

IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale avec des aliments et boissons

Sans objet.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de ce médicament est **déconseillée** pendant la grossesse ou en cas d'allaitement, sauf avis contraire de votre médecin.

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous découvrez que vous êtes enceinte pendant le traitement, consultez votre médecin : lui seul pourra adapter le traitement à votre état.

Vous devez éviter d'allaiter votre enfant pendant 12 heures suite à la prise d'IMIGRANE. Le lait collecté pendant cette période doit être éliminé.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ainsi que la migraine peuvent entraîner une somnolence. Dans ce cas, conduire un véhicule ou utiliser une machine peut être dangereux.

IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale contient

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale? ↴

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Posologie

Ce médicament peut être administré chez l'adolescent (à partir de 12 ans) et chez l'adulte (de 18 à 65 ans).

- **Adultes de plus de 18 ans et de moins de 65 ans :**

Ne pas administrer plus de 2 pulvérisations par 24 heures et bien respecter un délai de 2 heures entre les 2 administrations.

- **Adolescents entre 12 ans et 17 ans :**

Le dosage de 20 mg/0,1 ml n'est pas adapté pour l'adolescent.

Ne pas administrer plus de deux pulvérisations de 10 mg de sumatriptan solution pour pulvérisation nasale par 24 heures.

- Traitement du mal de tête au cours de la crise de migraine : une seule pulvérisation administrée dans une seule narine.
- En l'absence de soulagement, au cours d'une crise, l'administration d'une seconde dose n'apporte pas de bénéfice supplémentaire.
- En cas de soulagement après la première prise puis de réapparition de la douleur dans les 24 heures, une seconde dose pourra être administrée, à condition de respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre les 2 administrations.

Mode d'administration

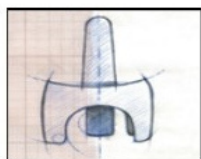
Pulvérisation nasale.

Description de l'étui

- L'étui contient un, deux, six, douze ou dix-huit pulvérisateurs pour administration nasale, emballés séparément sous blister. Chaque pulvérisateur contient une dose de sumatriptan.
- N'ouvrez le blister que si vous êtes sur le point d'utiliser un pulvérisateur ; chaque pulvérisateur est commercialisé dans un blister pour vous aider à le maintenir propre et intact. Si vous enlevez un pulvérisateur du blister ou si vous le maintenez dans le blister ouvert, il est possible que son fonctionnement en soit altéré.
- Gardez dans l'étui les pulvérisateurs maintenus dans leur blister. Cet étui permet de les protéger de la lumière et de tout risque d'endommagement.

Description des différentes parties du pulvérisateur nasal

- L'embout arrondi : partie à introduire dans la narine. La solution pour pulvérisation provient de l'interstice situé sur le dessus de l'embout.
- Le dispositif de maintien : partie à maintenir durant l'utilisation du pulvérisateur nasal.
- Le poussoir bleu : après actionnement de celui-ci, la totalité de la dose de solution pour pulvérisation est introduite en une fois dans la narine. Le poussoir ne fonctionne qu'une fois, aussi ne pas appuyer avant d'avoir introduit l'embout dans la narine car l'on risque de perdre la dose.



1

Voir rubrique description ci-dessous.

Instruction concernant la manipulation :

Le pulvérisateur nasal ne doit être retiré du blister qu'immédiatement avant utilisation.

2

- Dans un premier temps, adopter une position confortable, la position assise étant tout à fait possible ;
- Se moucher en cas de rhume ou de nez bouché ;
- Retirer le pulvérisateur nasal de son blister.

3

- Maintenir le pulvérisateur nasal avec précaution ;

- A ce stade, ne pas encore appuyer sur le poussoir bleu.

4

Etape précédant l'introduction du pulvérisateur dans le nez.

- Presser fermement sur une narine pour la boucher ;
- Expirer lentement par la bouche.

5

Etape d'introduction du pulvérisateur dans le nez, prêt à l'emploi.

- Introduire l'embout dans l'autre narine d'environ 1 cm ;
- Incliner légèrement la tête vers l'arrière comme indiqué sur le dessin et fermer la bouche ;
- Inspirer lentement par le nez et en même temps presser fermement le poussoir bleu avec le pouce ;
- Le poussoir peut opposer une légère résistance et l'on peut entendre un déclic lors de son utilisation ;
- Retirer le pulvérisateur du nez ainsi que l'index qui maintient l'autre narine bouchée ;
- Inspirer doucement par le nez pour permettre au produit de bien rester dans la narine ;
- Expirer par la bouche ;
- Après utilisation du pulvérisateur, le nez peut sembler pris et l'on peut également ressentir un léger goût dans la bouche. Ces sensations sont normales et passeront rapidement ;
- Après une seule utilisation, le pulvérisateur est vide. Le jeter dans un endroit sûr.
- Il est recommandé d'administrer le médicament le plus rapidement possible dès l'apparition des maux de tête ;
- Ne pas utiliser ce médicament à titre préventif.

Fréquence d'administration

- Il est recommandé de prendre le sumatriptan dès l'apparition des maux de tête ou des symptômes pouvant être associés à une crise de migraine comme les nausées, les vomissements ou une sensibilité gênante à la lumière (photophobie).

Durée du traitement

- Ne pas utiliser ce médicament à titre préventif.

Si vous avez utilisé plus d'IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale que vous n'auriez dû :

Avertir immédiatement un médecin qui prendra les dispositions nécessaires.

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS? ↴

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Ce médicament peut entraîner chez certaines personnes des effets plus ou moins gênants.

Réactions allergiques : demander de l'aide immédiatement

Les effets indésirables suivants peuvent survenir mais leur fréquence est inconnue :

Manifestations allergiques plus ou moins sévères incluant une éruption cutanée avec ou sans démangeaison, une respiration sifflante, un gonflement des paupières, du visage ou des lèvres, ou un choc.

Si vous ressentez un de ces symptômes juste après avoir pris IMIGRANE,

→ **N'en prenez plus et contactez immédiatement votre médecin**

Effets indésirables liés à la forme pharmaceutique

Très fréquent : goût désagréable

Fréquent : irritation légère et transitoire ou sensation de brûlure au niveau du nez ou de la gorge et épistaxis (saignements du nez).

Effets indésirables généraux

Certains des symptômes indiqués ci-dessous peuvent être associés aux symptômes de la migraine.

Effets indésirables fréquents :

(affectent jusqu'à 1 personne sur 10)

- Douleur, sensations de lourdeur, de pression ou d'oppression dans n'importe quelle partie du corps, notamment la

poitrine ou la gorge ou sensations inhabituelles telles que engourdissements, fourmillements, diminution de la sensibilité, sensations de chaleur ou de froid. Ces effets peuvent être intenses mais sont le plus souvent transitoires.

Si ces effets persistent ou s'aggravent (en particulier la douleur à la poitrine),

→ **Contactez immédiatement votre médecin ou l'hôpital.** Chez un petit nombre de patients, ces symptômes peuvent être liés à une crise cardiaque.

Autres effets indésirables fréquents :

- Nausées, vomissements qui peuvent aussi être dus à la crise de migraine.
- Fatigue ou somnolence.
- Vertiges, sensation de faiblesse, bouffées de chaleur.
- Augmentation transitoire de la tension artérielle après le traitement (hypertension).
- Difficulté respiratoire.
- Douleurs musculaires.

Effets indésirables très rares :

(affectent jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Perturbations mineures des enzymes du foie. Si vous faites un test sanguin pour vérifier vos fonctions hépatiques, parlez à votre médecin de la prise d'IMIGRANE.

Certains patients peuvent être affectés par d'autres effets indésirables mais leur fréquence exacte n'est pas connue :

- Crises convulsives, tremblements, dystonie (contraction douloureuse des muscles), raideur de la nuque.
- Troubles de la vision (qui peuvent aussi être dus à la crise de migraine elle-même) : papillotement, baisse de la vision, vision double, mouvements oscillatoires et quelquefois rotatoires du globe oculaire, lacune fixe dans le champ visuel, pertes de la vision qui peuvent être permanentes dans certains cas.
- Problèmes cardiaques : ralentissement ou accélération du rythme des battements du cœur (bradycardie ou tachycardie), palpitations, troubles du rythme cardiaque, angine de poitrine (sensation de douleur au niveau de la poitrine), infarctus du myocarde.
- Diminution de la tension artérielle (hypotension).
- Troubles de la circulation des doigts et des orteils, souvent déclenchés par le froid (Syndrome de Raynaud).
- Lésions intestinales d'origine vasculaire (colites ischémiques).
- Diarrhée.
- Si vous avez eu une blessure récente ou si vous avez une inflammation (rhumatisme ou inflammation du côlon, par exemple), vous pouvez ressentir une douleur ou une aggravation de la douleur au niveau de la blessure ou de l'inflammation.
- Douleurs articulaires.
- Anxiété.
- Difficultés à avaler.
- Sudation excessive.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de Santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance – Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale ? ↴

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

Conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS ↴

Ce que contient IMIGRANE 10 mg/0,1 ml, solution pour pulvérisation nasale ↴

- La substance active est :

Sumatriptan10,00 mg

Pour une ampoule.

- Les autres composants sont :

Dihydrogénophosphate de potassium, hydrogénophosphate de sodium anhydre, acide sulfurique, hydroxyde de sodium, eau

Annexe 4: notice d'utilisation de Nyxoid® 1.8mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose (167)

Notice : Informations de l'utilisateur

**Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale en récipient unidose
naloxone**

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère).
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale
3. Comment Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale doit-il être administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale et dans quels cas est-il utilisé

Ce médicament contient la substance active naloxone. La naloxone inverse temporairement les effets des opioïdes comme l'héroïne, la méthadone, le fentanyl, l'oxycodone, la buprénorphine et la morphine.

Le Nyxoid est indiqué dans le traitement d'urgence du surdosage aux opioïdes, connus ou suspectés, chez les adultes et adolescents âgés de plus de 14 ans. Les signes du surdosage incluent :

- Des problèmes respiratoires,
- Une somnolence importante,
- L'absence de réponse à un bruit fort ou au toucher.

Si vous êtes une personne à risque de surdosage en opioïdes, vous devriez toujours avoir votre Nyxoid avec vous. Nyxoid a un effet de courte durée, inversant les effets des opioïdes seulement pendant le temps que vous attendez les services de secours. Il ne s'agit pas d'un substitut aux soins médicaux d'urgence. Nyxoid est destiné à être utilisé par des personnes formées.

Informez toujours vos amis et votre famille que vous avez du Nyxoid sur vous.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

N'utilisez jamais Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

Si vous êtes allergique à la naloxone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale vous sera délivré uniquement après que vous ou la personne pouvant prendre soin de vous avez reçu les explications sur son utilisation.

Il doit être administré immédiatement et ne remplace pas les soins médicaux d'urgence.

- **Les secours doivent être contactés si un surdosage aux opioïdes est suspecté.**

Les signes et symptômes d'un surdosage aux opioïdes peuvent réapparaître après l'administration du spray nasal. Le cas échéant, des doses supplémentaires peuvent être administrées 2 à 3 minutes après la première administration en utilisant un nouveau pulvérisateur. Après avoir reçu ce médicament, le patient doit être étroitement surveillé jusqu'à l'arrivée des secours.

Situations à surveiller

- Si vous êtes physiquement dépendant aux opioïdes ou si vous avez reçu des doses élevées d'opioïdes (par exemple de l'héroïne, de la méthadone, du fentanyl, de l'oxycodone, de la buprénorphine ou de la morphine). Vous pouvez avoir des symptômes de sevrage importants avec ce médicament (voir la rubrique 4 plus loin dans cette notice, dans la partie « Situations à surveiller »).
- Si vous prenez des opioïdes pour contrôler une douleur. La douleur pourrait augmenter lors de l'administration de Nyxoid.
- Si vous utilisez de la buprénorphine. Nyxoid peut ne pas complètement inverser la dépression respiratoire.

Informez votre médecin si vous avez des lésions à l'intérieur de votre nez car cela pourrait affecter le fonctionnement de Nyxoid.

Enfants et adolescents

Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale ne doit pas être utilisé chez les enfants ou les adolescents de moins de 14 ans.

Administration de Nyxoid peu avant un accouchement

Informez votre sage-femme ou votre médecin si vous avez reçu Nyxoid peu avant ou pendant l'accouchement.

Votre nouveau-né pourrait présenter un **syndrome de sevrage aux opioïdes brutal**, ce qui pourrait mettre sa vie en danger s'il n'est pas traité.

Surveillez les symptômes suivants chez votre bébé dans les premières **24 heures** après sa naissance :

- convulsions (crises)
- augmentation des pleurs
- réflexes accrus.

Autres médicaments et Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir ce médicament.

Si Nyxoid vous est donné alors que vous êtes enceinte ou allaitez, votre bébé doit être étroitement surveillé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après avoir pris ce médicament, vous ne devez pas conduire d'automobiles, de machines ou entreprendre toute autre activité demandant une attention particulière ou une aptitude physique spécifique pendant au moins 24 heures, car les effets des opioïdes peuvent réapparaître.

Nyxoïd contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement «sans sodium».

3. Comment Nyxoïd 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale doit-il être administré

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère) en cas de doute.

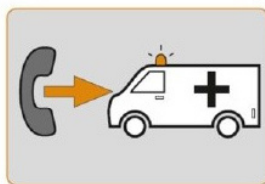
Une formation sur la façon d'utiliser Nyxoïd sera dispensée avant de vous le distribuer. Voici ci-dessous un guide étape par étape.

Instructions pour un bon usage de Nyxoïd 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

1. Vérifiez les symptômes et la réponse.

- **Vérifiez la présence d'une réponse afin de déterminer si la personne est consciente.** Vous pouvez crier son nom, secouer doucement ses épaules, parler fortement dans ses oreilles, frotter sa poitrine (son sternum), pincer ses oreilles ou ses ongles.
- **Vérifiez les voies aériennes et la respiration.** Libérez la bouche et le nez de toute obstruction. Vérifiez la respiration pendant 10 secondes, la poitrine bouge-t-elle ? Pouvez-vous entendre des bruits de respiration ? Pouvez-vous sentir le souffle sur la joue ?
- **Vérifiez la présence de signes de surdosage**, comme : aucune réaction au toucher ou au bruit, respiration lente et irrégulière ou absence de respiration, ronflement, halètement, déglutition, ongles ou lèvres bleus ou violets.
- **Si un surdosage est suspecté, il faut administrer Nyxoïd.**

2. Appelez une ambulance. Nyxoïd ne se substitue pas aux soins médicaux d'urgence.



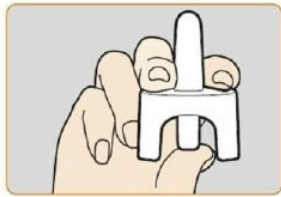
3. Tirez sur le coin au dos de la plaquette pour retirer le pulvérisateur nasal de l'emballage. Placez le pulvérisateur nasal à portée de main.



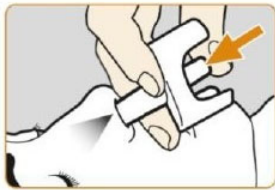
4. Allongez le patient sur le dos. Soutenez sa nuque et inclinez sa tête en arrière. Dégagez tout ce qui pourrait obstruer le nez.



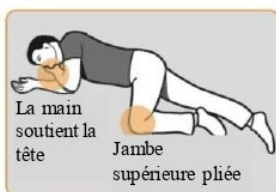
5. Tenez le pulvérisateur nasal avec votre pouce positionné sur le bas du piston et l'index et le majeur sur les deux côtés de l'embout. **N'amorcez pas ou ne testez pas Nyxoid avant de l'utiliser** car il ne contient qu'une seule dose de naloxone et ne peut pas être réutilisé.



6. Insérez doucement l'embout du dispositif dans **une narine**. **Appuyez fermement** sur le piston **jusqu'à obtention du clic** pour administrer la dose. Retirez l'embout de la narine après avoir administré la dose.



7. Placez ensuite le patient en **position latérale de sécurité** sur le côté avec la bouche ouverte orientée vers le sol et restez avec le patient jusqu'à ce que les secours arrivent. Soyez attentif à toute amélioration au niveau de la respiration du patient, de sa vigilance et de sa réaction au bruit et au toucher.



8. Si l'état du patient **ne s'améliore pas** dans les **2 à 3 minutes**, une **deuxième dose peut être administrée**. Soyez vigilant, même si le patient se réveille, il peut de nouveau être inconscient et cesser de respirer. Si cela se produit, une deuxième dose peut être immédiatement administrée. Cela peut être réalisé **alors que le patient est en position latérale de sécurité**.
9. Si le patient ne répond pas aux deux doses, d'autres doses peuvent être administrées (si disponible). Restez avec le patient et continuez à le surveiller afin de détecter une amélioration jusqu'à l'arrivée des secours qui lui administreront un autre traitement.

Chez les patients inconscients ou qui ne respirent pas normalement, d'autres gestes pouvant leur sauver la vie doivent être effectués si possible.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, posez-les à votre médecin ou pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables ci-dessous sont susceptibles de survenir avec ce médicament.

Situations à surveiller

Nyxoïd peut provoquer des **symptômes de sevrage aigu** si le patient est dépendant aux opioïdes. Les symptômes peuvent notamment être : le syndrome de sevrage comporte, impatiences, irritabilité, hyperesthésie (augmentation de la sensibilité de la peau), nausées (malaise), vomissements, douleur gastro-intestinale (crampes d'estomac), spasmes musculaires (contractions soudaines de vos muscles, courbatures), dysphorie (mauvaise humeur ou sensation d'humeur inconfortable), insomnie (difficulté à dormir), anxiété, hyperhidrose (sudation excessive), horripilation (chair de poule, frissonnements, tremblements), tachycardie (fréquence cardiaque rapide), pression artérielle augmentée, bâillements, pyrexie (fièvre). Des modifications comportementales, notamment, comportement violent, nervosité et excitation, peuvent également être observées.

Les symptômes de sevrage aigu surviennent peu fréquemment (peuvent concerner jusqu'à 1 personne sur 100).

Informez votre médecin si vous ressentez un de ces symptômes.

Les effets indésirables très fréquents (peuvent concerner plus de 1 patient sur 10) sont :

- Sensation de malaise (nausées)

Les effets indésirables fréquents (peuvent concerner entre 1 et 10 patients sur 100)

- Sensation de vertige, céphalées
- Fréquence cardiaque rapide
- Tension artérielle élevée, tension artérielle faible
- Malaise (vomissements)

Les effets indésirables peu fréquents (peuvent concerner entre 1 et 10 patients sur 1 000) sont :

- Tremblement
- Fréquence cardiaque lente
- Sudation
- Rythme cardiaque irrégulier
- Diarrhée
- Sécheresse de la bouche
- Respiration rapide

Très rare : peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- Des réactions allergiques comme un gonflement du visage, de la bouche, des lèvres ou de la gorge, choc allergique
- Rythme cardiaque irrégulier potentiellement mortel, crise cardiaque
- Accumulation de liquide dans les poumons
- Problèmes de peau comme démangeaison, éruption cutanée, rougeur, gonflement, desquamation sévère de la peau.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier(ère). Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage, sur la plaquette et l'étiquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne pas congeler.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale

- La substance active est la naloxone. Chaque pulvérisateur nasal contient 1,8 mg de naloxone (sous forme de chlorhydrate dihydraté).
- Les autres composants sont le citrate trisodique dihydraté (E331), le chlorure de sodium, l'acide chlorhydrique (E507), l'hydroxyde de sodium (E524) et l'eau purifiée (voir « Nyxoid contient du sodium » dans la rubrique 2).

Qu'est-ce que Nyxoid 1,8 mg, solution pour pulvérisation nasale et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament contient de la naloxone sous la forme d'une solution transparente, incolore à jaune pâle dans un pulvérisateur nasal prérempli, solution en récipient unidose (pulvérisateur nasal, solution).

Ce médicament est conditionné dans une boîte contenant 2 pulvérisateurs nasaux individuellement emballés dans des plaquettes thermoformées. Chaque pulvérisateur contient une dose unique de naloxone.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Mundipharma Corporation (Ireland) Limited
Millbank House
Arkle Road
Sandyford Industrial Estate
Dublin 18
Irlande

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

Ocytocine

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ?
3. Comment utiliser Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QU'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ?

Classe pharmacothérapeutique : HORMONE POST-HYPOPHYSIAIRE - code ATC : H01B B02

L'ocytocine contenue dans ce médicament est une hormone synthétique identique à l'hormone naturelle produite par le corps humain.

Ce médicament est préconisé dans le traitement des nouveau-nés et nourrissons de moins de 6 mois atteints du syndrome de Prader-Willi. Le traitement doit être initié le plus tôt possible après diagnostic.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ?

N'utilisez jamais Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale :

- si vous êtes allergique à l'ocytocine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6.

Avertissements et précautions

L'administration concomitante de l'ocytocine avec des médicaments pouvant augmenter l'intervalle QT est déconseillée.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale.

Autres médicaments et Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement et fertilité

Sans objet.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les instructions de cette notice ou les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Posologie

La posologie recommandée est d'une pulvérisation dans chaque narine, une fois par jour à heure régulière, et de préférence le matin.

La durée de traitement est de huit semaines.

Mode d'administration

Ocytocine 44,44 UI/mL est destinée à une administration par voie nasale uniquement.

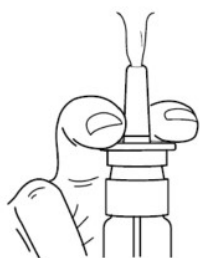
Première utilisation : amorçage du spray nasal

Avant la première utilisation du spray, il est nécessaire d'amorcer le spray selon les instructions ci-dessous :

1. Retirer le capuchon protecteur.

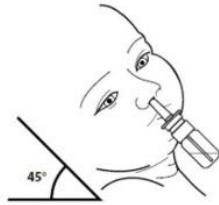
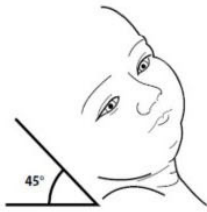


2. Maintenir l'extrémité du spray éloignée du visage et des yeux.
3. Appuyer avec l'index et le majeur sur les ailettes de l'extrémité de la pompe du spray nasal **10 fois** en maintenant le spray verticalement.



Utilisation quotidienne du spray nasal

1. Retirer le capuchon protecteur.



2. Avant chaque utilisation, essuyer l'embout du spray avec du coton imbibé de sérum physiologique.
3. Chaque jour avant chaque utilisation, amorcer le spray une fois, en position verticale
4. Allonger l'enfant en plaçant un oreiller sous sa tête ou maintenir le bébé dans vos bras. La tête de l'enfant doit être inclinée vers l'arrière d'environ 45°.
5. Pour administrer une dose, placer l'extrémité de l'embout du spray nasal dans la narine de l'enfant et appuyer une fois sur la pompe du spray pour administrer une dose dans une narine. Répéter une seconde fois dans l'autre narine.

S'il n'est pas possible de pulvériser le produit dans l'autre narine (par exemple présence d'une sonde d'alimentation naso-gastrique), administrer deux pulvérisations dans la même narine.

Il est important d'incliner la pompe de façon à ce que le tube plongeur aspire le produit à partir de la partie la plus profonde du liquide à l'intérieur du flacon.
6. Après chaque utilisation, nettoyer l'embout du spray avec un coton imbibé de sérum physiologique, et remettre le capuchon protecteur sur l'extrémité de l'embout du spray.
7. Conserver le spray, tête en haut, à température ambiante.

Si vous avez utilisé plus d'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

Sans objet.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Aucun problème de sécurité n'a été observé pendant la durée des études. Aucun effet indésirable lié à l'administration d'ocytocine intranasale n'a été signalé pour aucun des paramètres spécifiquement surveillés. Les événements observés étaient principalement liés à la maladie et à la prématurité/au jeune âge des patients.

L'ocytocine par voie intranasale est autorisée chez la femme enceinte dans certains pays, pour une autre indication (facilitation de l'allaitement). Les effets indésirables connus chez l'adulte sont : maux de tête, nausées, dermatite allergique et gêne ou irritation nasale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon. Ne démarrez pas un flacon si le produit expire dans les 4 semaines suivantes. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture, à conserver au réfrigérateur à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

Après ouverture, à conserver en dessous de 25 °C, pendant une durée maximale de 4 semaines.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale

- La substance active est : ocytocine
Quantité correspondant à ocytocine 73,8* µg
*Pour une pulvérisation. Une pulvérisation (45 microlitres) contient 3,32 microgrammes d'ocytocine.
- Les autres composants sont :
Propylparabène, méthylparabène, chlorobutanol hémihydraté, acétate de sodium trihydraté, phosphate de sodium anhydre dibasique, acide citrique anhydre, acide acétique, chlorure de sodium, sorbitol, glycérol, eau pour préparation injectable.

Qu'est-ce qu'Ocytocine 44,44 UI/mL, solution pour pulvérisation nasale et contenu de l'emballage extérieur

Ce médicament se présente sous forme de solution pour pulvérisation nasale. Boîte de 1 flacon de 5 mL.

Titulaire du médicament

OT4B

81 BOULEVARD LAZARE CARNOT RESIDENCE CAP WILSON- BOÎTE A6
31 000 Toulouse
FRANCE

Exploitant

Intsel Chimos

1 rue Royale
162 Bureaux de la Colline
92210 Saint Cloud
France

Fabricant

Creapharm Clinical Supplies

ZA Air-Space, avenue de Magudas,
Le Haillan, 33187, France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Autres

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Annexe 6: notice d'utilisation de PecFent® 100 microgrammes/pulvérisation (ou 400 microgrammes/pulvérisation), solution pour pulvérisation nasale (169)

Notice : information de l'utilisateur

PecFent 100 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale
PecFent 400 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale
fentanyl

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PecFent et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PecFent
3. Comment utiliser PecFent
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PecFent
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que PecFent et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que PecFent

PecFent contient du fentanyl, qui est un puissant médicament dont l'action consiste à soulager la douleur, appelé antalgique opioïde ou antalgique morphinique.

Dans quels cas PecFent est-il utilisé

PecFent est utilisé pour soulager les accès douloureux paroxystiques chez les patients adultes atteints d'un cancer.

- Les accès douloureux paroxystiques sont des douleurs qui surviennent brutalement.
- Ils surviennent malgré la prise de votre antalgique morphinique habituel (comme la morphine, le fentanyl, l'oxycodone ou l'hydromorphone) pour soulager vos douleurs persistantes.

PecFent ne doit être utilisé que chez les adultes qui prennent déjà quotidiennement d'autres antalgiques opioïdes pour le traitement des douleurs de fond d'origine cancéreuse.

Comment PecFent agit-il

PecFent se présente sous la forme de solution pour pulvérisation nasale.

- Lorsque vous pulvérisez PecFent dans le nez, les toutes petites gouttelettes vaporisées forment une fine couche de gel.
- Le fentanyl est absorbé rapidement par la muqueuse nasale et entre dans la circulation sanguine.
- Cela signifie que le médicament pénètre rapidement dans votre corps pour soulager les douleurs paroxystiques.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PecFent

N'utilisez jamais PecFent :

- si vous êtes allergique au fentanyl ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;

- si vous ne prenez pas régulièrement des médicaments de type opioïde sous ordonnance (p. ex. codéine, fentanyl, hydromorphone, morphine, oxycodone, péthidine) tous les jours à intervalles réguliers depuis au moins une semaine pour contrôler votre douleur persistante. Si vous ne prenez pas ces médicaments, vous **ne devez pas** utiliser PecFent, car cela peut augmenter le risque que votre respiration devienne dangereusement lente et/ou superficielle, voire qu'elle s'arrête ;
- si vous souffrez de douleurs de courte durée autres que des accès douloureux paroxystiques ;
- si vous avez des difficultés importantes à respirer ou si vous avez un syndrome respiratoire obstructif sévère ;
- si vous êtes traité(e) par des médicaments contenant de l'oxybate de sodium.

N'utilisez pas PecFent si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus. En cas de doute, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre PecFent.

Avertissements et précautions

Tenir PecFent hors de portée des enfants.

- Vous devez conserver PecFent dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant lorsque vous ne l'utilisez pas, même après avoir effectué les 8 pulvérisations qu'il contient. En effet, PecFent pourrait mettre en danger la vie d'un enfant qui le prendrait accidentellement.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser PecFent si :

- depuis quelques temps vous ne prenez plus la même dose de votre traitement opioïde quotidien pour vos douleurs persistantes ;
- vous avez des problèmes respiratoires tels que asthme, respiration sifflante ou essoufflement ;
- vous avez reçu une blessure sévère à la tête ;
- vous avez des problèmes cardiaques, notamment une fréquence cardiaque lente ;
- vous avez une pression artérielle basse (hypotension) ou un faible volume sanguin (hypovolémie) ;
- vous avez des problèmes au foie ou aux reins. En effet cela pourrait avoir un effet sur l'élimination du médicament par votre organisme ;
- si vous prenez des antidépresseurs ou des neuroleptiques, veuillez consulter la rubrique « **Autres médicaments et PecFent** ».

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant d'utiliser PecFent.

- Pour les sportifs, l'utilisation de PecFent peut induire des résultats positifs lors des contrôles antidopage.

Il pourra être nécessaire que votre médecin vous surveille plus étroitement si :

- vous-même ou un membre de votre famille avez déjà fait un usage abusif, ou été dépendant(e) de l'alcool, de médicaments sur prescription ou de substances illicites (« addiction ») ;
- vous fumez ;
- vous avez déjà présenté des troubles de l'humeur (dépression, anxiété ou un trouble de la personnalité) ou si vous avez été suivi(e) par un psychiatre pour d'autres troubles de la santé mentale.

L'utilisation répétée de PecFent peut entraîner une dépendance et un abus, ce qui peut conduire à un surdosage potentiellement mortel. En cas de préoccupation à propos du risque de développer une dépendance à Pecfent, il est important que vous consultiez votre médecin.

Consultez votre médecin pendant l'utilisation de PecFent si :

- vous avez des saignements de nez récurrents – il pourra vous conseiller un autre traitement ;
- vous avez l'impression que PecFent devient moins efficace pour traiter vos accès douloureux paroxystiques ;

- vous présentez une douleur ou une sensibilité accrue à la douleur (hyperalgésie) qui ne répond pas à la dose plus élevée de votre médicament prescrite par votre médecin ;
- vous pensez que vous être en train de devenir dépendant(e) à PecFent ;
- vous présentez une association des symptômes suivants : nausées, vomissements, anorexie, fatigue, faiblesse, sensations vertigineuses et pression artérielle basse. Ensemble, ces symptômes peuvent être le signe d'une maladie pouvant engager le pronostic vital appelée insuffisance surrénalienne, dans laquelle les glandes surrénales ne produisent pas suffisamment d'hormones ;
- vous avez présenté dans le passé une insuffisance surrénalienne ou un manque d'hormones sexuelles (hypoandrogénie, ou déficit androgénique) lors de l'utilisation de médicaments opioïdes.

Troubles respiratoires liés au sommeil

PecFent peut provoquer des troubles respiratoires liés au sommeil tels que des apnées du sommeil (pauses respiratoires au cours du sommeil) et une hypoxémie (faible taux d'oxygène dans le sang) liée au sommeil. Les symptômes associés comprennent des arrêts de la respiration pendant le sommeil, des réveils nocturnes dus à un essoufflement, des difficultés à rester endormi(e) ou une somnolence excessive pendant la journée. Si vous ou une personne de votre entourage remarquez ces symptômes, contactez votre médecin. Une réduction de la dose pourra être envisagée par votre médecin.

Enfants et adolescents

PecFent ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Autres médicaments et PecFent

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, avant d'utiliser PecFent, vous devez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment l'un des médicaments suivants :

- les médicaments qui pourraient vous rendre somnolent comme les somnifères, les tranquillisants, les myorelaxants, les médicaments contre l'anxiété tels que les benzodiazépines (p. ex. diazépam) ou les médicaments contre les allergies (antihistaminiques). L'utilisation de PecFent en même temps que des médicaments qui rendent somnolent augmente le risque de somnolence, de difficultés à respirer (dépression respiratoire), de coma, et peut engager le pronostic vital. **Contactez votre médecin si vous présentez l'un de ces symptômes.** Pour cette raison, l'utilisation de PecFent avec des sédatifs ne doit être envisagée que lorsqu'il n'existe pas d'alternatives thérapeutiques. Cependant, si votre médecin prescrit PecFent avec des médicaments sédatifs, il doit limiter la dose et la durée du traitement. **Informez votre médecin de tous les médicaments sédatifs que vous prenez et suivez strictement ses instructions concernant les doses.** Il pourrait être utile d'apprendre à vos amis ou à vos proches à reconnaître les signes et symptômes mentionnés ci-dessus ;
- les médicaments utilisés dans la dépression et appelés inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO). Indiquez à votre médecin ou votre pharmacien si vous avez pris un IMAO dans les 2 semaines précédant l'utilisation de PecFent. Le risque d'effets indésirables augmente si vous prenez des médicaments tels que certains antidépresseurs ou neuroleptiques. PecFent peut interagir avec ces médicaments et il est possible que vous développiez des altérations de votre état mental (p. ex. agitation, hallucinations, coma) et d'autres effets tels qu'une température corporelle supérieure à 38 °C, une augmentation de la fréquence cardiaque, une instabilité de la pression artérielle, une exagération des réflexes, une rigidité musculaire, un manque de coordination et/ou des symptômes gastro-intestinaux (p. ex. nausées, vomissements, diarrhée). Votre médecin vous dira si PecFent est approprié pour vous ;
- tout médicament administré par le nez utilisé pour le soulagement de la congestion nasale (contenant par exemple de l'oxymétazoline) ;
- tout médicament qui pourrait avoir un effet sur la façon dont votre organisme élimine PecFent, tel que :
 - les médicaments contre l'infection par le VIH (tels que le ritonavir, le nelfinavir, l'amprénavir ou le fosamprénavir) ;
 - les médicaments, utilisés dans le traitement des infections fongiques (mycoses) tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou le fluconazole ;

- les médicaments contre les infections bactériennes (tels que la troléandomycine, la clarythromycine, l'érythromycine) ;
- l'aprépitant – utilisé en cas de nausées sévères ;
- le diltiazem et le vérapamil – utilisés dans le traitement de l'hypertension ou de maladies cardiaques ;
- autres antalgiques appelés agonistes/antagonistes partiels comme la buprénorphine, la nalbuphine, ou la pentazocine ; vous pourriez présenter des symptômes de syndrome de sevrage (nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblement et transpiration excessive) en prenant ces médicaments.

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre PecFent.

N'utilisez aucun autre produit administré par le nez pendant au moins les 15 minutes suivant l'utilisation de PecFent.

PecFent avec des aliments, boissons et de l'alcool

- Ne buvez pas d'alcool tant que vous utilisez PecFent. Cela peut accroître le risque de survenue d'effets indésirables graves.
- Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant le traitement par PecFent. Cela peut modifier la façon dont votre organisme élimine PecFent.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

- N'utilisez pas PecFent si vous êtes enceinte ou susceptible de le devenir, sauf sur avis médical.
- N'utilisez pas PecFent pendant l'accouchement. Cela pourrait provoquer des problèmes respiratoires chez le nouveau-né.
- N'utilisez pas PecFent si vous allaitez. En effet, le médicament peut passer dans le lait maternel et entraîner des effets indésirables chez l'enfant allaité.
- Vous ne devriez pas commencer l'allaitement avant au moins 5 jours après la dernière dose de PecFent.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

- Demandez à votre médecin si vous pourrez conduire ou utiliser des outils ou des machines sans danger pendant votre traitement avec PecFent.
- PecFent peut provoquer étourdissements, somnolence et troubles de la vision qui peuvent affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Si c'est le cas, ne conduisez pas et n'utilisez pas d'outils ou de machines.
- Ne conduisez pas ou n'utilisez pas d'outils ou de machines tant que vous ne savez pas comment vous réagissez à la prise du médicament.

PecFent contient du parahydroxybenzoate de propyle (E216)

Peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées) et, exceptionnellement, des bronchospasmes (si vous n'utilisez pas correctement le pulvérisateur nasal).

3. Comment utiliser PecFent

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

PecFent existe en deux dosages : un flacon contenant 100 microgrammes par pulvérisation et un flacon contenant 400 microgrammes par pulvérisation. Assurez-vous que vous utilisez le dosage que le médecin vous a prescrit.

Quelle dose prendre

- Une dose nécessaire pour traiter un accès douloureux paroxystique peut consister en 1 pulvérisation ou 2 pulvérisations (une dans chaque narine). Votre médecin vous indiquera combien de pulvérisations (1 ou 2) vous devrez prendre pour traiter votre accès douloureux paroxystique.
- **Ne prenez pas une dose plus élevée que celle prescrite par votre médecin pour chaque accès douloureux paroxystique.**
- N'utilisez pas PecFent plus de 4 fois par jour.
- Vous devrez attendre au moins 4 heures avant de prendre la dose de PecFent suivante.

Dose de départ (dose initiale)

- La dose de départ est de 100 microgrammes.
- Elle comporte une seule pulvérisation dans une narine effectuée avec le flacon contenant 100 microgrammes par pulvérisation.
- Reportez-vous au chapitre « Comment utiliser le flacon de PecFent » pour les instructions relatives à l'administration des pulvérisations.

Détermination de la dose adéquate (phase de titration)

- Votre médecin vous aidera ensuite à trouver la bonne dose qui soulagera vos accès douloureux paroxystiques. Il est très important de respecter les consignes de votre médecin.
- Décrivez votre douleur à votre médecin et dites-lui comment PecFent agit. Votre médecin décidera s'il convient de procéder à un changement de dose.
- Ne changez pas la dose par vous-même.

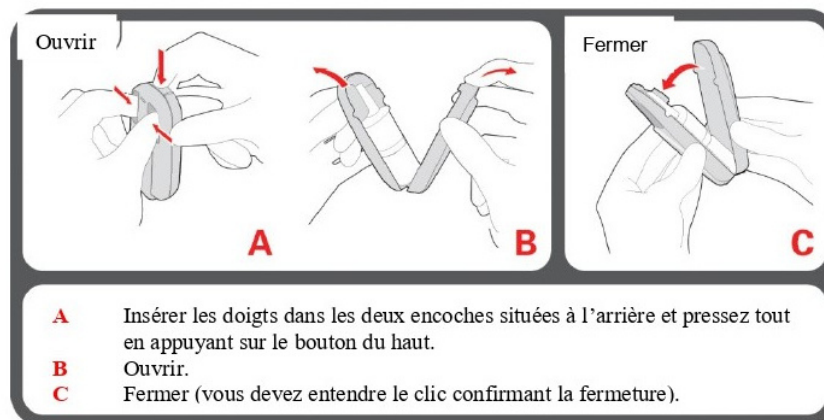
Une fois trouvée la dose adéquate

- Indiquez à votre médecin si la dose de PecFent ne soulage pas vos accès douloureux paroxystiques. Votre médecin décidera s'il convient de procéder à un changement de dose. **Ne modifiez pas la dose de PecFent ou de vos autres médicaments antalgiques par vous-même.**
- Si vous présentez plus de 4 accès douloureux paroxystiques par jour, vous devez en informer immédiatement votre médecin car votre traitement de fond habituel contre la douleur cancéreuse pourrait être modifié. Votre médecin pourra ensuite modifier la dose de PecFent, si nécessaire.

Si vous avez un doute concernant l'adéquation de la dose ou la quantité de PecFent à prendre, interrogez votre médecin.

Comment utiliser le flacon de PecFent

Pour ouvrir et fermer l'emballage extérieur avec sécurité enfant

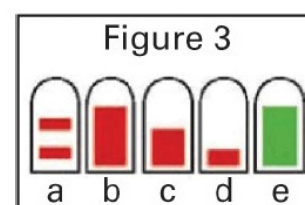
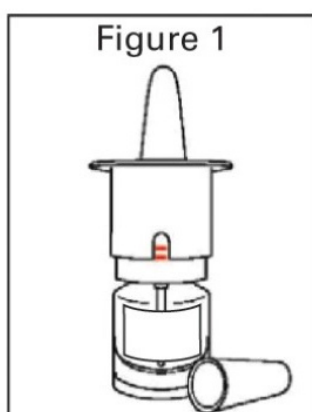


Préparation du flacon de PecFent avant emploi

Avant d'utiliser un flacon de PecFent neuf, vous devez le préparer à l'emploi. Pour ce faire, vous devez l'amorcer.

Pour amorcer le flacon, veuillez suivre les instructions ci-dessous :

1. Un flacon de PecFent neuf affiche deux traits rouges dans la fenêtre du compteur de doses situé dans la partie supérieure en plastique blanc du flacon (Figure 1 et Figure 3a).
2. Retirez le capuchon de protection en plastique transparent qui recouvre l'embout nasal (Figure 1).
3. Tenez le pulvérisateur nasal loin de vous (ou d'autres personnes).
4. Tenez le pulvérisateur nasal PecFent en position verticale, la partie supérieure pointant vers le haut, avec votre pouce positionné sous le flacon, tandis que votre index et votre majeur se positionnent sur les ailettes repose-doigt situées de chaque côté de l'embout nasal (Figure 2).
5. Appuyez fermement sur les ailettes repose-doigt jusqu'à ce que vous entendiez un « clic », puis relâchez les ailettes (Figure 2). Vous entendrez un deuxième « clic » et vous ne devriez plus voir qu'une seule barre rouge dans la fenêtre du compteur de doses (Figure 3b).
6. Répétez l'étape 5 trois fois de suite. À chaque répétition de l'étape 5, la barre rouge va diminuer progressivement pour laisser apparaître finalement une barre verte dans la fenêtre du compteur de doses (Figure 3b-e). La barre verte indique que le pulvérisateur nasal PecFent est prêt à l'emploi.
7. Essuyez l'embout nasal avec un mouchoir en papier que vous jetterez ensuite dans les toilettes.
8. Si vous n'utilisez pas le médicament immédiatement, remettez en place le capuchon de protection, puis replacez le flacon PecFent dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant. Si vous n'avez pas utilisé PecFent pendant 5 jours, le flacon doit être réamorcé en effectuant une pulvérisation.



Comment utiliser PecFent

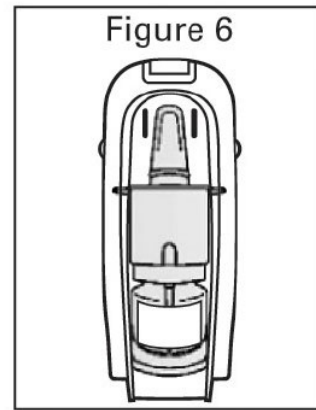
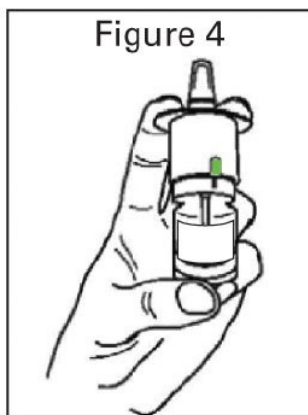
PecFent ne doit être utilisé qu'en pulvérisations dans les narines.

1. Vérifiez que la fenêtre du compteur de doses affiche une barre verte ou un nombre (Figure 4) : ceci confirme que le flacon de PecFent a été amorcé (voir « Préparation du flacon de PecFent avant emploi » ci-dessus).
2. Mouchez-vous si vous en avez besoin.
3. Mettez-vous en position assise, votre tête bien droite.
4. Retirez le capuchon de protection de l'embout nasal.
5. Tenez le flacon de PecFent en plaçant le pouce sous le flacon et l'index et le majeur sur les ailettes repose-doigt (Figure 4).
6. Introduisez l'embout nasal dans la narine, pas trop profondément (environ 1 cm). Dirigez-le vers la paroi interne du nez, ce qui aura pour effet d'incliner légèrement le flacon (Figure 5).
7. Fermez l'autre narine avec un doigt de l'autre main (Figure 5).
8. Appuyez fermement sur les ailettes repose-doigt de façon à vaporiser PecFent dans la narine. Lorsque vous entendez un clic, relâchez les ailettes. Remarque : Il est possible que vous ne sentiez pas l'administration de la pulvérisation – ne vous fiez pas à cette impression pour conclure que le pulvérisateur n'a pas fonctionné – fiez-vous au clic sonore et au nombre indiqué sur le compteur.

9. Inspirez doucement par le nez et expirez par la bouche.
10. Le nombre indiqué sur le compteur va avancer d'une unité après chaque utilisation ; il indique le nombre de pulvérisations ayant été utilisées.
11. Si votre médecin a prescrit une deuxième pulvérisation, répétez les étapes 5 à 9, en utilisant l'autre narine.

Ne prenez jamais une dose supérieure à celle prescrite par votre médecin pour le traitement d'un seul accès douloureux paroxystique.

12. Remettez le flacon dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant après chaque utilisation. Tenez le médicament hors de la vue et de la portée des enfants (Figure 6).
13. Après l'utilisation du pulvérisateur nasal restez en position assise pendant 1 minute au moins.



Nombre de pulvérisations dans un flacon de PecFent

Chaque flacon de PecFent contient 8 pulvérisations à pleine dose.

- Après la première pulvérisation le nombre 1 s'affiche dans la fenêtre du compteur de doses. Ce nombre augmente à chaque utilisation du pulvérisateur. Lorsque vous voyez un « 8 » rouge dans la fenêtre du compteur de doses, cela signifie que le flacon est terminé et que vous ne pourrez plus pulvériser une pleine dose avec ce flacon.

Élimination des flacons de PecFent non utilisés

- Si vous voyez un chiffre autre que « 8 » dans la fenêtre du compteur de doses, cela signifie que **VOUS N'AVEZ PAS** utilisé les 8 pulvérisations du flacon ; il reste encore des doses de PecFent dans le flacon.
- **Vous devez éliminer les doses de PecFent restant dans le flacon** en dirigeant le pulvérisateur nasal loin de vous (et loin d'autres personnes) et en pressant et relâchant les ailettes repose-doigt jusqu'à ce que le chiffre « 8 » s'affiche dans la fenêtre du compteur de doses.

Lorsque vous voyez le chiffre « 8 » dans la fenêtre du compteur de doses, il reste encore du médicament dans le flacon, que vous devez vider.

- En dirigeant le pulvérisateur loin de vous (et loin d'autres personnes), vous devrez presser et relâcher quatre fois de plus les ailettes repose-doigts.
- Vous ressentirez une certaine augmentation de la résistance en appuyant et les ailettes repose-doigts ne se déplaceront que légèrement.
- Vous **N'ENTENDREZ PAS** de clic en appuyant.
- Le compteur restera sur le chiffre « 8 ».
- Remettez le capuchon de protection sur le pulvérisateur.
- Replacez le flacon dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.
- Demandez à votre pharmacien d'éliminer les flacons vides (voir « **Comment conserver PecFent** »).

Si le pulvérisateur nasal PecFent se bloque ou ne fonctionne pas correctement

- Si le pulvérisateur est bloqué, tout en évitant de pointer le pulvérisateur vers vous ou en direction d'autres personnes, appuyez fermement sur la pompe. Cela devrait lever le blocage.
- Si votre pulvérisateur nasal ne fonctionne toujours pas correctement, n'utilisez plus le flacon défectueux et prenez un flacon neuf. Informez le médecin de ce qu'il s'est passé. **N'essayez jamais de réparer vous-même le pulvérisateur nasal ou de le démonter.** Il pourrait ensuite délivrer une dose incorrecte.

N'utilisez pas le flacon de PecFent et utilisez un flacon neuf :

- S'il s'est écoulé plus de 60 jours depuis que vous avez amorcé ou utilisé le flacon pour la première fois.

Si vous avez utilisé plus de PecFent que vous n'auriez dû

- Si vous avez utilisé plus de PecFent que vous n'auriez dû, vous pourriez vous sentir somnolent, nauséux, avoir des vertiges ou avoir une respiration lente ou superficielle. Dans les cas graves, l'utilisation d'une quantité excessive de PecFent peut également entraîner un coma. Si vous avez beaucoup de vertiges, si vous êtes très somnolent ou si votre respiration est lente ou superficielle, appelez une ambulance ou demandez à quelqu'un d'en appeler une immédiatement.

Si vous arrêtez d'utiliser PecFent

Si vous n'avez plus d'accès douloureux paroxystiques, vous devez contacter votre médecin avant d'arrêter PecFent et suivre ses instructions. Cependant, vous devez continuer à prendre votre traitement opioïde habituel pour traiter votre douleur cancéreuse. Il se peut que votre médecin doive vérifier la posologie de votre traitement de fond.

Si vous arrêtez d'utiliser Pecfent, vous pourrez présenter des symptômes de sevrage similaires aux effets indésirables éventuels du médicament. En cas d'apparition de symptômes de sevrage, contactez votre médecin. Il déterminera si vous avez besoin d'un médicament pour réduire ou supprimer les symptômes de sevrage.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Appelez une ambulance ou demandez à quelqu'un d'en appeler une immédiatement si :

- vous êtes pris de vertiges ou d'un malaise importants ;
- vous êtes très somnolent ;
- votre respiration devient lente ou superficielle ;
- votre peau devient moite et froide, est pâle, votre pouls est faible ou si vous présentez d'autres signes de choc.

Si vous ou votre aidant remarquez l'un des effets indésirables ci-dessus, appelez une ambulance immédiatement.

Effets indésirables fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10) :

- désorientation (perte des repères)
- altération du goût
- vertiges
- nausées ou vomissements
- somnolence, maux de tête

- saignements de nez, gêne dans le nez (par exemple sensation de brûlure nasale), nez qui coule
- constipation
- démangeaisons

Effets indésirables peu fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100) :

- infection pulmonaire
- gorge ou nez douloureux, irrité ou enflammé
- toux, éternuement, rhume, modifications du liquide produit par le nez
- réaction allergique, éruption cutanée
- perte ou augmentation de l'appétit, prise de poids
- déshydratation, sensation de soif
- mésusage du médicament
- hallucinations/délire (voir ou entendre des choses qui n'existent pas), état confus
- dépression, inquiétude, lenteur ou nervosité
- manque de concentration ou hyperactivité
- perte de mémoire
- sensation exagérée de bien-être
- baisse de la vigilance ou de la capacité de réaction, perte de conscience
- convulsions (crises d'épilepsie)
- contractions ou tremblements musculaires
- perte du goût, perte ou altération de l'odorat
- difficulté d'élocution
- coloration bleue de la peau
- vertige, chute, malaise
- température et circulation ne fonctionnant pas correctement, bouffées de chaleur ou fièvre, frissons, transpiration excessive,
- gonflement des tissus mous
- faible tension artérielle
- blocage des voies respiratoires
- essoufflement
- saignement vaginal
- déchirure dans l'intestin ou inflammation de la muqueuse de l'estomac
- engourdissement ou fourmillements dans la bouche, sur la langue ou dans le nez, ou autres problèmes de langue, ulcères de la bouche, bouche sèche
- diarrhée
- haut-le-cœur, douleurs à l'estomac, indigestion
- articulations endolories ou douloureuses
- émission d'urine difficile ou impossible
- douleur thoracique
- sentiment de fatigue ou de faiblesse, difficultés à se mouvoir
- modifications des cellules du sang (détectées par des analyses de laboratoire)
- augmentation du taux de sucre dans le sang
- présence de protéines dans les urines

Autres effets indésirables (fréquence indéterminée [la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles])

- problèmes respiratoires graves
- rougeur du visage et du cou
- insomnie
- syndrome de sevrage (pouvant se manifester par l'apparition des effets indésirables suivants : nausées, vomissements, diarrhée, anxiété, frissons, tremblement et transpiration excessive)
- pharmacodépendance (addiction)
- utilisation abusive

Un traitement de longue durée par le fentanyl pendant la grossesse peut provoquer des symptômes de sevrage chez le nouveau-né pouvant engager le pronostic vital (voir rubrique 2).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V*](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver PecFent

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants. PecFent pourrait mettre en danger la vie d'un enfant qui le prendrait accidentellement.

- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver à une température ne dépassant pas 25 °C.
- Ne pas congeler.
- Conserver le flacon dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant, à l'abri de la lumière.
- Toujours conserver le flacon de PecFent, même vide, dans l'emballage extérieur avec sécurité enfant.
- Ne pas utiliser plus de 60 jours après la première utilisation (amorçage ou utilisation pour traiter un épisode de douleur paroxystique).
- Un flacon de PecFent périmé ou qui n'est plus utilisé contient encore suffisamment de médicament pour nuire à d'autres personnes, notamment aux enfants. PecFent ne doit pas être jeté au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Tous les flacons de PecFent qui ne seront plus utilisés devront être éliminés dès que possible en suivant les instructions figurant à la section *Élimination des flacons de PecFent non utilisés*. Tous les flacons vides devront être replacés dans le boîtier de sécurité enfant et éliminés en les rapportant à la pharmacie ou selon les exigences nationales.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient PecFent

La substance active est le fentanyl.

- *PecFent 100 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale*
Chaque ml de solution contient 1 000 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
1 pulvérisation (100 microlitres) contient 100 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
- *PecFent 400 microgrammes/pulvérisation, solution pour pulvérisation nasale*
Chaque ml de solution contient 4 000 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).
1 pulvérisation (100 microlitres) contient 400 microgrammes de fentanyl (sous forme de citrate).

Les autres composants (excipients) sont : pectine (E440), mannitol (E421), alcool phényléthylique, parahydroxybenzoate de propyle (E216), saccharose, eau purifiée et acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium pour ajustement du pH.

Qu'est-ce que PecFent et contenu de l'emballage extérieur

Le médicament est une solution pour pulvérisation nasale, incolore et transparente ou quasi transparente. Elle est contenue dans un flacon en verre transparent, muni d'une pompe doseuse. La pompe possède un compteur de pulvérisations qui émet un clic, ce qui vous permet d'entendre et de voir que la pulvérisation a bien été administrée et un bouchon protecteur. Une fois amorcé (prêt à

l'emploi), le flacon de PecFent délivre 8 pulvérisations à pleine dose. Chaque flacon de PecFent est fourni dans un emballage muni d'une sécurité enfant.

Les flacons de PecFent dans leur emballage muni d'une sécurité enfant se présentent en boîtes contenant 1, 4 ou 12 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Kyowa Kirin Holdings B.V.

Bloemlaan 2,

2132NP Hoofddorp

Pays-Bas

Fabricant

L. Molteni & C. dei F. LLi Alitti Società di Esercizio S.p.A

Strada Statale 67 Tosco Romagnola,

Fraz. Granatieri – 50018 Scandicci (FI)

Italie

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

Fiche info

Résumé des caractéristiques du produit

Notice

PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale - Notice patient



ANSM - Mis à jour le : 18/08/2022

Dénomination du médicament

PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale
Tixocortol pivalate

Encadré

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ?
3. Comment utiliser PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISÉ ? ↗

Classe pharmacothérapeutique : CORTICOÏDE POUR USAGE LOCAL (R : Système respiratoire) – code ATC : R01AD07.

Ce médicament est indiqué, pour une utilisation dans les narines seulement, dans les manifestations inflammatoires et allergiques du rhino-pharynx : rhinites allergiques, rhinites saisonnières, rhinites congestives aiguës et chroniques, rhinites vaso-motrices.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ? ↗

N'utilisez jamais PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale dans les cas suivants :

- si vous êtes allergique au tixocortol pivalate ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament, mentionnés dans la rubrique 6,
- si vous avez une épistaxis (saignements de nez),
- si vous avez une infection virale au niveau de la muqueuse nasale,
- si vous avez une infection fongique locale,
- si vous avez subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme nasal récent.

EN CAS DE DOUTE, VOUS DEVEZ DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

Avertissements et précautions

Précautions d'emploi

A utiliser après mouchage ou nettoyage soigneux du nez.

Contactez votre médecin en cas de vision floue ou d'autres troubles visuels.

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale.

Enfants et adolescents

Sans objet.

Autres médicaments et PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale avec des aliments et boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement qu'après évaluation approfondie du rapport bénéfice-risque pour la mère et pour le fœtus ou l'enfant.

D'une façon générale, il convient de demander conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament ne devrait pas affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale contient de l'alcool benzylique.

PIVALONE 1 POUR CENT contient 50 mg d'alcool benzylique par flacon de 10 ml de suspension nasale, équivalent à 5 mg/ml d'alcool benzylique. L'alcool benzylique peut provoquer une légère irritation locale et peut également provoquer des réactions allergiques.

3. COMMENT UTILISER PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ? ↴

Posologie

SE CONFORMER A LA PRESCRIPTION MEDICALE.

Mode et voie d'administration

Pour une utilisation dans les narines seulement, ne pas pulvériser dans les yeux ou la bouche.

Ne pas avaler.

Mode d'emploi

- 1 - **Agiter énergiquement** le flacon de bas en haut avant chaque utilisation.

Puis ôter le capuchon de protection.



- 2 - **Amorcer la pulvérisation** par 4 à 5 pressions successives avant la première utilisation et éventuellement au cours du traitement.



- 3 - Introduire l'embout verticalement dans la narine et pressez à fond.

Remettre le capuchon de protection après chaque utilisation.



Durée du traitement

La durée d'administration de ce médicament sera la plus courte possible (quelques jours). Se conformer à l'ordonnance de votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale que vous n'auriez dû

Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Dans tous les cas, se conformer à l'ordonnance de votre médecin. Ne pas augmenter ou diminuer la dose sans l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale

Sans objet.

Si vous arrêtez d'utiliser PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale

Sans objet.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ? ↴

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets suivants ont été rapportés avec une fréquence non déterminée (la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles) :

Des réactions indésirables, soit épistaxis, soit à type de sécheresse de la muqueuse nasale, soit de type allergique, d'œdèmes (infiltration de liquide dans les tissus superficiels du visage et/ou des muqueuses et exceptionnellement laryngé) ont été signalées. Elles cèdent à l'arrêt du traitement.

Des douleurs nasales peuvent apparaître en début de traitement.

Vision floue.

Très rarement : possibilité de glaucome (augmentation de la pression à l'intérieur de l'œil), cataracte (opacification du cristallin de l'œil).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, ou si certains effets indésirables deviennent graves, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet

indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables un événement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ? ↗

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le conditionnement extérieur après EXP.

Après la première ouverture, PIVALONE 1 POUR CENT doit être utilisé dans un délai de 60 jours.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale ↗

- La substance active est :

Tixocortol pivalate 1,000 g
Pour 100 g de suspension nasale.

- Les autres composants sont :

Chlorure de N-cétylpyridinium, alcool benzylique (E 1519) (voir rubrique 2 « PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale contient de l'alcool benzylique »), chlorure de sodium, phosphate monosodique dihydraté, soluté officinal d'hydroxyde de sodium, eau purifiée.

Qu'est-ce que PIVALONE 1 POUR CENT, suspension nasale et contenu de l'emballage extérieur ↗

Ce médicament se présente sous forme de suspension pour pulvérisation nasale. Flacon pulvérisateur en polyéthylène de 10 ml avec pompe doseuse et embout nasal.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché ↗

PFIZER HOLDING FRANCE
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Exploitant de l'autorisation de mise sur le marché ↗

PFIZER
23-25, AVENUE DU DOCTEUR LANNELONGUE
75014 PARIS

Fabricant ↗

FARMEA
10 RUE BOUCHE THOMAS
ZAC D'ORGEMONT
49000 ANGERS

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen ↗

Sans objet.

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres ↗

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'ANSM (France).

Notice : Information du patient

Spravato 28 mg, solution pour pulvérisation nasale eskétamine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice

1. Qu'est-ce que Spravato et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Spravato
3. Comment utiliser Spravato
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Spravato
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Spravato et dans quels cas est-il utilisé

Qu'est-ce que Spravato

Spravato contient la substance active eskétamine. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments appelés antidépresseurs et vous a été prescrite pour traiter votre dépression.

Dans quels cas Spravato est-il utilisé

Spravato est utilisé chez les adultes pour réduire les symptômes de la dépression, comme la tristesse, l'anxiété ou le sentiment d'inutilité, les troubles du sommeil, les modifications de l'appétit, la perte d'intérêt pour ses activités favorites, le sentiment d'être ralenti. Il est donné, conjointement avec un autre antidépresseur, si vous avez essayé au moins 2 autres médicaments antidépresseurs mais qu'ils ne vous ont pas aidé.

Spravato est également utilisé chez l'adulte afin de réduire rapidement les symptômes de la dépression dans une situation nécessitant un traitement immédiat (également appelée urgence psychiatrique).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Spravato

N'utilisez jamais Spravato

- si vous êtes allergique à l'eskétamine, à un traitement semblable appelé kétamine utilisé en anesthésie, ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez déjà présenté certaines affections, telles que :
 - un anévrisme (faiblesse dans la paroi d'un vaisseau sanguin, où il s'élargit ou se bombe)
 - un saignement dans le cerveau
- si vous avez récemment eu une crise cardiaque (dans les 6 dernières semaines)
En effet, Spravato peut entraîner une augmentation temporaire de la pression artérielle pouvant conduire à des complications graves dans ces maladies.

N'utilisez pas Spravato si vous êtes concerné(e) par l'une des situations décrites ci-dessus. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Spravato - votre médecin décidera si vous pouvez ou non utiliser ce médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Spravato si vous avez :

- un problème cardiaque qui n'est pas bien contrôlé, tel que : faible débit dans les vaisseaux sanguins du cœur souvent associé à une douleur thoracique (comme une angine de poitrine), une pression artérielle élevée, une maladie des valves cardiaques ou une insuffisance cardiaque
- déjà eu des problèmes d'irrigation sanguine du cerveau (comme un AVC)
- déjà eu des problèmes liés à l'abus de drogues - médicaments délivrés sur ordonnance ou produits illégaux
- déjà souffert d'une affection appelée psychose - dans laquelle l'on croit en des choses qui ne sont pas vraies (délires) ou l'on voit, ressent ou entend des choses qui n'existent pas (hallucinations)
- déjà souffert d'une affection appelée trouble bipolaire, ou symptômes de manie (dans laquelle vous devenez très hyperactif ou très excité)
- déjà présenté une hyperactivité thyroïdienne qui n'est pas correctement traitée (hyperthyroïdie)
- déjà eu des problèmes pulmonaires causant des difficultés respiratoires (insuffisance pulmonaire), y compris une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO)
- une apnée de sommeil et que vous êtes en extrême surpoids
- déjà eu des battements cardiaques lents ou rapides entraînant un essoufflement, des palpitations ou une gêne thoracique, des étourdissements ou un évanouissement
- subi un grave traumatisme crânien ou présenté des problèmes graves au niveau du cerveau, en particulier avec une augmentation de la pression dans le cerveau
- des problèmes hépatiques sévères.

Si vous êtes dans l'une de ces situations (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin avant d'utiliser Spravato. Votre médecin décidera si vous pouvez ou non utiliser ce médicament.

Aggravation de la dépression

Informez votre médecin ou adressez-vous immédiatement à l'hôpital le plus proche si vous pensez à vous faire du mal ou au suicide, à n'importe quel moment.

Il pourra peut-être vous être utile de discuter avec un membre de votre famille ou un ami proche si vous êtes déprimé(e) et de leur demander s'ils pensent que votre dépression s'aggrave ou s'ils s'inquiètent de votre comportement. Vous pouvez leur demander de lire cette notice.

Pression artérielle

Spravato peut augmenter votre pression artérielle pendant environ 1 à 2 heures après l'avoir utilisé donc votre pression artérielle sera mesurée avant de commencer à utiliser Spravato et après son utilisation.

Si votre pression artérielle est élevée avant l'utilisation de ce médicament, votre médecin décidera si vous devez commencer le traitement ou attendre que votre pression artérielle soit plus basse. Si votre pression artérielle monte après l'utilisation de ce médicament et reste haute pendant plus de quelques heures, il est possible que vous ayez besoin d'effectuer d'autres examens.

La prise d'une dose de ce médicament peut provoquer une augmentation temporaire de votre pression artérielle. Votre pression artérielle sera contrôlée avant et après l'utilisation de ce médicament. Si vous ressentez une douleur à la poitrine, un essoufflement, des maux de tête sévères et soudains, un changement de la vision, ou des convulsions (crises) après avoir utilisé ce médicament, parlez-en immédiatement au personnel médical.

Informez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations suivantes pendant l'utilisation de Spravato

- troubles de l'attention, difficultés de jugement et de réflexion (voir aussi « Conduite de véhicules et utilisation de machines » et « Quels sont les effets indésirables éventuels »).

Pendant et après chaque utilisation de ce médicament, votre médecin examinera votre état de santé et décidera de la durée de votre surveillance.

- somnolence (sédation), évanouissement, vertiges, sensation de rotation, anxiété, ou sentiment de déconnexion de vous-même, de vos pensées, de vos sentiments, de l'espace et du temps (dissociation), difficultés à respirer (dépression respiratoire). Informez immédiatement le personnel médical si vous sentez que vous ne pouvez pas rester éveillé ou si vous sentez que vous allez vous évanouir.
- douleur lorsque vous urinez ou observation de sang dans votre urine - il peut s'agir de signes de problèmes de la vessie. Ces problèmes peuvent survenir avec des doses élevées d'un médicament semblable (appelé kétamine) utilisé sur une période prolongée.

Informez votre médecin si vous vous trouvez dans l'une des situations ci-dessus pendant la prise de Spravato.

Patients âgés (65 ans et plus)

Si vous êtes une personne âgée (65 ans et plus), vous ferez l'objet d'une surveillance étroite, car vous pourriez présenter un risque plus élevé de chute lorsque vous commencez à vous déplacer après le traitement.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament à des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. En effet, Spravato n'a pas été étudié dans ce groupe d'âge pour la dépression résistante.

Autres médicaments et Spravato

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

L'utilisation de Spravato avec certains médicaments peut provoquer des effets indésirables. Informez impérativement votre médecin si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter des troubles neurologiques ou des douleurs sévères (par exemple, benzodiazépines, opioïdes), ou des médicaments ou boissons contenant de l'alcool
- des stimulants tels que ceux utilisés dans les maladies comme la narcolepsie ou les médicaments pour le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité) (par exemple, amphétamines, méthylphénidate, modafinil, armodafinil)
- des médicaments pouvant augmenter votre pression artérielle, tels que les hormones thyroïdiennes, les médicaments contre l'asthme comme les dérivés de la xanthine, les médicaments contre les saignements après l'accouchement (ergométrine) et les médicaments pour le cœur comme la vasopressine.
- des médicaments contre la dépression ou la maladie de Parkinson appelés les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) (par exemple, tranylcypromine, sélégiline, phénelzine).

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Contraception

Si vous êtes en âge de procréer, vous devez utiliser une contraception pendant le traitement. Discutez avec votre médecin des méthodes de contraception appropriées.

Grossesse

N'utilisez pas Spravato si vous êtes enceinte.

Si vous devenez enceinte pendant le traitement par Spravato, parlez-en à votre médecin immédiatement - afin de décider si vous devez arrêter le traitement et en savoir plus sur les autres options de traitement.

Allaitement

N'utilisez pas Spravato si vous allaitez. Si vous allaitez, discutez avec votre médecin avant de prendre Spravato. Votre médecin discutera avec vous pour savoir si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter l'utilisation de ce médicament. Votre médecin tiendra compte du bénéfice de l'allaitement pour vous et votre enfant, et du bénéfice du traitement pour vous.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Spravato peut entraîner une somnolence, une sensation vertigineuse et d'autres effets secondaires pouvant avoir un impact temporaire sur votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines et à accomplir des activités nécessitant votre entière vigilance. Après avoir reçu ce médicament, ne prenez pas part à ce type d'activités avant le lendemain après un sommeil réparateur.

3. Comment utiliser Spravato

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin en cas de doute.

Vous utiliserez le dispositif pour pulvérisation nasale Spravato vous-même - sous la surveillance de votre médecin ou d'un autre professionnel de santé au sein d'un établissement de soins, tel que le cabinet de votre docteur ou l'hôpital.

Votre médecin ou un autre professionnel de santé vous montrera comment utiliser le dispositif pour pulvérisation nasale (**voir aussi le feuillet « Instructions d'utilisation »**).

Quelle quantité utiliser

Votre médecin déterminera si vous devez prendre 1, 2 ou 3 dispositifs pour pulvérisation nasale et la fréquence à laquelle vous devez vous rendre à l'hôpital pour l'administration.

- Un dispositif pour pulvérisation nasale délivre deux pulvérisations (une pulvérisation par narine)
- Spravato est utilisé deux fois par semaine pendant les 4 premières semaines

Si le traitement est poursuivi :

- Spravato est généralement utilisé une fois par semaine pendant les 4 semaines suivantes
- Ensuite, Spravato est généralement utilisé soit une fois par semaine ou une fois toutes les 2 semaines

Pendant et après chaque utilisation de ce médicament, votre médecin vous examinera et décidera de la durée pendant laquelle vous resterez sous surveillance.

Aliments et boissons

Certains patients utilisant Spravato peuvent présenter des nausées ou des vomissements. Vous devez éviter de manger pendant 2 heures avant le traitement et éviter de boire des liquides pendant 30 minutes avant l'utilisation de ce médicament.

Pulvérisateurs par voie nasale

Si vous avez besoin de corticoïdes ou de décongestionnants sous forme de pulvérisateurs par voie nasale, évitez de les utiliser dans l'heure précédant votre traitement par Spravato.

Si vous avez utilisé plus de Spravato que vous n'auriez dû

Vous utiliserez ce médicament sous la surveillance de votre médecin à son cabinet ou à l'hôpital. Il est donc peu probable que vous en utilisiez trop.

Si vous utilisez trop de Spravato, vous aurez plus de risques de présenter des effets secondaires (voir « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).

Si vous arrêtez d'utiliser Spravato

Il est important de bien vous présenter lors des rendez-vous planifiés, pour que ce médicament soit efficace.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets secondaires suivants, informez votre médecin.

Très fréquents (pouvant affecter plus d'1 personne sur 10)

- sensation d'être déconnecté(e) de vous-même, de vos pensées, de vos sensations et des choses qui vous entourent
- sensation vertigineuse
- maux de tête
- sensation de somnolence
- modification du goût
- diminution des sensations ou de la sensibilité, y compris autour de la bouche
- sensation de tête qui tourne (« vertiges »)
- vomissements
- nausées
- élévation de la pression artérielle

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- sensation d'anxiété
- sentiment de joie extrême (« euphorie »)
- sensation de confusion
- sensation d'être détaché(e) de la réalité
- sensation d'irritabilité
- voir, ressentir, entendre ou sentir des choses qui ne sont pas là (hallucinations)
- sensation d'agitation
- les yeux, les oreilles, ou le sens du toucher sont en quelque sorte dupés ou trompés (quelque chose qui n'est pas ce qu'il semble être)
- crises de panique
- modification de la perception du temps
- sensation inhabituelle dans la bouche (comme des picotements ou une sensation de fourmillement)
- tremblements musculaires
- difficultés à penser
- forte envie de dormir et baisse d'énergie
- difficultés à parler
- difficultés à se concentrer
- vision floue
- bourdonnements d'oreilles persistants (acouphènes)
- sensibilité accrue au bruit et aux sons
- battements cardiaques rapides
- pression artérielle élevée
- inconfort nasal
- gorge irritée
- mal de gorge
- sécheresse nasale, y compris des croûtes sèches dans le nez
- démangeaisons au niveau du nez
- diminution des sensations ou de la sensibilité dans la bouche
- bouche sèche
- transpiration excessive
- besoin fréquent d'uriner

- douleur à la miction
- besoin impérieux d'uriner
- sensation d'état anormal
- sensation d'ébriété
- sensation de faiblesse
- pleurs
- sensation de modification de la température corporelle

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- pensées, paroles et mouvements physiques ralentis
- détresse émotionnelle
- sensation d'inconfort ou de tension
- mouvements oculaires rapides que vous ne pouvez pas contrôler
- hyperactivité
- augmentation de la salivation
- sueurs froides
- problèmes de marche

Rares (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- difficultés à respirer (dépression respiratoire)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V.

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Spravato

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et l'étiquette. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Spravato

La substance active est : l'eskétamine.

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine, équivalent à 28 mg d'eskétamine.

Les autres composants sont :

Acide citrique monohydraté

Edétate disodique

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Eau pour préparations injectables

Comment se présente Spravato et contenu de l'emballage extérieur

Spravato est une solution pour pulvérisation nasale. Ce médicament est une solution incolore, transparente, fournie dans un dispositif pour pulvérisation nasale à usage unique.

Spravato est disponible en boîtes de 1, 2, 3, ou 6 dispositifs pour pulvérisation nasale et en conditionnements multiples contenant 12 dispositifs pour pulvérisation nasale (4 boîtes de 3) ou 24 dispositifs pour pulvérisation nasale (8 boîtes de 3).

Chaque dispositif pour pulvérisation nasale est emballé individuellement dans un blister scellé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.


Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Janssen-Cilag International NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Fabricant

Janssen Pharmaceutica NV
Turnhoutseweg 30
B-2340 Beerse
Belgique

Annexe 9: protocole d'administration de naloxone par voie intranasale en cas d'overdose aux opioïdes (172)




Administration de la naloxone par voie nasale


POSSIBLE SURDOSE D'OPIOÏDES : QUOI FAIRE

RECONNAÎTRE UNE POSSIBLE SURDOSE D'OPIOÏDES

La personne a pu consommer des drogues ou des médicaments et elle présente les signes suivants :



Absence de réaction au bruit ou à la douleur



Respiration difficile, ronflante ou absente

La personne semble inconsciente

1 TENTEZ DE LA FAIRE RÉAGIR PAR LE BRUIT OU LA DOULEUR



CRIEZ son nom
PARLEZ-LUI fort


FROTTEZ le centre de sa poitrine (sternum) avec force

Elle ne réagit pas

2 APPELEZ OU FAITES APPELER 911

SI VOUS ÊTES SEUL(E) ET SANS TÉLÉPHONE :

- Administrez une dose de naloxone.
- Faites des compressions thoraciques pendant 2 min.
- Placez la personne sur le côté.
- Allez appeler le 911 et suivez leurs instructions.




Elle ne réagit pas

3 ADMINISTREZ UNE DOSE DE NALOXONE



A Placez la personne sur le dos. Inclinez sa tête vers l'arrière en supportant son cou.




B Retirez le vaporisateur de l'emballage : **ne le testez pas!**

TENEZ-LE de cette façon




C Insérez le bout dans une narine. Appuyez fermement avec votre pouce.



Elle ne réagit pas

4 FAITES SANS TARDER DES COMPRESSIIONS THORACIQUES

FAITES 2 compressions par seconde de 5 cm de profondeur




COMMENCEZ la RCR si formé(e), en utilisant le masque barrière

Elle ne réagit pas 3 min. après l'administration

5 ADMINISTREZ UNE AUTRE DOSE DE NALOXONE DANS L'AUTRE NARINE

RÉPÉTEZ LES ÉTAPES 4 ET 5 tant que la personne ne réagit pas



Vous n'avez plus de naloxone ? Continuez les compressions thoraciques ou la RCR jusqu'à l'arrivée des secours



SI LA PERSONNE SE RÉVEILLE...
Placez-la sur le côté : expliquez-lui ce qui vient de se passer et parlez-lui de l'importance d'être vue par un professionnel de la santé. Après une surdose, les risques d'en refaire une autre sont élevés car la naloxone agit seulement sur une courte période de temps. Dites-lui qu'elle ne devrait pas consommer d'opioïdes dans les heures qui suivent pour éviter une autre surdose. Demeurez avec elle en attendant les secours. La loi sur les bons samaritains apporte une protection pour les témoins ou victimes de surdose.

!

- Conserver la naloxone à une température modérée et la protéger de la lumière
- Vérifier la date d'expiration
- Laisser le vaporisateur dans sa boîte jusqu'à son utilisation

Pour plus d'informations, visitez Quebec.ca/opioïdes

Adapté d'une affiche réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux



21-235-08PA © Gouvernement du Québec, 2022

158

(CC BY-NC-ND 4.0) SAGE

Annexe 10: protocole d'administration de naloxone par voie injectable en cas d'overdose aux opioïdes (172)

Administration de la naloxone par injection

POSSIBLE SURDOSE D'OPIOÏDES : QUOI FAIRE

La personne a pu consommer des drogues ou des médicaments et elle présente les signes suivants :

RECONNAÎTRE UNE POSSIBLE SURDOSE D'OPIOÏDES

Absence de réaction au bruit ou à la douleur

Respiration difficile, ronflante ou absente

La personne semble inconsciente

1

TENTEZ DE LA FAIRE RÉAGIR PAR LE BRUIT OU LA DOULEUR

CRIEZ son nom
PARLEZ-LUI fort

FROTTEZ le centre de sa poitrine (sternum) avec force

Elle ne réagit pas

2

APPELEZ OU FAITES APPELER 911

SI VOUS ÊTES SEUL(E) ET SANS TÉLÉPHONE :

- Injectez une dose de naloxone.
- Faites des compressions thoraciques pendant 2 min.
- Placez la personne sur le côté.
- Allez appeler le 911 et suivez leurs instructions.

Elle ne réagit pas

3

INJECTEZ UNE DOSE DE NALOXONE

A Retirez le capuchon

ou

Cassez l'ampoule

B Aspirez la naloxone

C Injectez la naloxone dans le muscle de la cuisse ou de l'épaule (à 90°)

Elle ne réagit pas

4

FAITES SANS TARDER DES COMPRESSIIONS THORACIQUES

FAITES 2 compressions par seconde de 5 cm de profondeur

ou

COMMENCEZ la RCR si formé(e), en utilisant le masque barrière

Elle ne réagit pas 3 min. après l'injection

5

INJECTEZ UNE AUTRE DOSE DE NALOXONE

RÉPÉTEZ LES ÉTAPES 4 ET 5 tant que la personne ne réagit pas

!

Vous n'avez plus de naloxone ? Continuez les compressions thoraciques ou la RCR jusqu'à l'arrivée des secours

SI LA PERSONNE SE RÉVEILLE...

Placez-la sur le côté : expliquez-lui ce qui vient de se passer et parlez-lui de l'importance d'être vue par un professionnel de la santé. Après une surdose, les risques d'en refaire une autre sont élevés car la naloxone agit seulement sur une courte période de temps. Dites-lui qu'elle ne devrait pas consommer d'opioïdes dans les heures qui suivent pour éviter une autre surdose. Demeurez avec elle en attendant les secours. La loi sur les bons samaritains apporte une protection pour les témoins ou victimes de surdose.

!

- Conserver la naloxone à une température modérée et la protéger de la lumière
- Vérifier la date d'expiration
- Ne pas remplir les seringues à l'avance
- Injecter la naloxone à travers des vêtements légers est possible
- Disposer des seringues et des aiguilles usagées de façon sécuritaire

Pour plus d'informations, visitez Quebec.ca/opioides

Adapté d'une affiche réalisée par l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

21-235-07WFA © Gouvernement du Québec, 2022

Bibliographie

1. Arora, P.; Sharma, S.; Garg, S. Permeability Issues in Nasal Drug Delivery. *Drug Discov. Today*. 2002, 7 (18), 967–975.
2. Netter F, Machado C. Atlas Netter d'anatomie humaine, 8ème édition. Elsevier Masson. 2023. 684 p.
3. Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Les voies aériennes [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain1a_3.html
4. Graff, C. L.; Pollack, G. M. Nasal Drug Administration: Potential for Targeted Central Nervous System Delivery. *J. Pharm. Sci.* 2005, 94 (6), 1187–1195.
5. Kapoor, M.; Cloyd, J. C.; Siegel, R. A. A Review of Intranasal Formulations for the Treatment of Seizure Emergencies. *J. Control. Release*. 2016, 237, 147–159.
6. Bartier S, Coste A, Bequignon E. Stratégies de prise en charge de la polypose nasosinusienne primitive de l'adulte. *Rev Mal Respir.* 1 févr 2021;38(2):183-98.
7. Fosses-nasales.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2022/02/Fosses-nasales.pdf>
8. www.google.com [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Titre : The Nasal Cavity - Structure - Vasculature - Innervation ... Disponible sur: https://www.google.com/imgres?imgurl=https://teachmeanatomy.info/wp-content/uploads/Sagittal-Section-of-the-Nasal-Cavity-The-Three-Anatomical-Regions.jpg&tbnid=dHxI_lys8iCTDM&vet=12ahUKEwjI0cKct5CDAXXAV6QEHfleBCKQMygFegQIARBa.i&imgrefurl=https://teachmeanatomy.info/head/organs/the-nose/nasal-cavity/&docid=7_pFuaILhoePzM&w=816&h=619&q=sch%C3%A9ma+vestibule+nasal&client=firefox-b-d&ved=2ahUKEwjI0cKct5CDAXXAV6QEHfleBCKQMygFegQIARBa&sfr=vfe&source=sh/x/im/can/1
9. R. Dahl, N. Mygind, Anatomy, physiology and function of the nasal cavities in health and disease, *Adv. Drug Del. Rev.* 29 (1998) 3–12.
10. Chapman, C. D.; Frey, W. H.; Craft, S.; Danielyan, L.; Hallschmid, M.; Schiöth, H. B.; Benedict, C. Intranasal Treatment of Central Nervous System Dysfunction in Humans. *Pharm. Res.* 2013, 30 (10), 2475–2484.
11. Luskin, M. B.; Price, J. L. The Topographic Organization of Associational Fibers of the Olfactory System in the Rat, Including Centrifugal Fibers to the Olfactory Bulb. *J. Comp. Neurol.* 1983, 216 (3), 264–291.
12. A. Pires, A. Fortuna, G. Alves, A. Falcao, Intranasal drug delivery: how, why and what for? *J. Pharm. Pharm. Sci.* 12 (2009) 288–311.
13. M. Friede, M.T. Aguado, Need for new vaccine formulations and potential of particulate antigen and DNA delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.* 57 (2005) 325–331.

14. A.B. Lansley, Mucociliary clearance and drug delivery via the respiratory tract, *Adv. Drug Del. Rev.* 11 (1993) 299–327.
15. M.I. Ugwoke, R.U. Agu, N. Verbeke, R. Kinget, Nasal mucoadhesive drug delivery: background, applications, trends and future perspectives, *Adv. Drug Del. Rev.* 57 (2005) 1640–1665.
16. Primary Air–Liquid Interface Culture of Nasal Epithelium for Nasal Drug Delivery | Molecular Pharmaceutics [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.5b00852>
17. Beule, A.G., 2010. Physiology and pathophysiology of respiratory mucosa of the nose and the paranasal sinuses. *Curr. Top. Otorhinolaryngol. – Head Neck Surg.* 9, 1865–11011.
18. Wilson, W.R., Allansmith, M.R., 1976. Rapid, atraumatic method for obtaining nasal mucus samples. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 85, 391–393.
19. M. Kaliner, J.H. Shelhamer, B. Borson, J. Nadel, C. Patow, Z. Marom, Human respiratory mucus, *Am. Rev. Respir. Dis.* 134 (1986) 612–621.
20. Sarkar, M.A., 1992. Drug metabolism in the nasal mucosa. *Pharm. Res.* 9, 1–9.
21. Nez et cerveau [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: https://project.crn.fr/docs/questions/nez_cerveau/
22. S. Mathison, R. Nagilla, U.B. Kompella, Nasal route for direct delivery of solutes to the central nervous system: fact or fiction? *J. Drug Target.* 5 (1998) 415–441.
23. Cole, P., 1992. Nasal and oral airflow resistors. Site, function, and assessment. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 118, 790–793.
24. A.S. Debertin, T. Tschernig, A. Schurmann, T. Bajanowski, B. Brinkmann, R. Pabst, Coincidence of different structures of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) in the respiratory tract of children: no indications for enhanced mucosal immunostimulation in sudden infant death syndrome (SIDS), *Clin. Exp. Immunol.* 146 (2006) 54–59.
25. Liang, B., Hyland, L., Hou, S., 2001. Nasal-associated lymphoid tissue is a site of long-term virus-specific antibody production following respiratory virus infection of mice. *J. Virol.* 75 (11), 5416–5420.
26. Kuper, C.F., Koornstra, P.J., Hameleers, D.M., Biewenga, J., Spit, B.J., Duijvestijn, A.M., Breda, P.J., Sminia, T., 1992. The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunol. Today* 13, 219–224.
27. Research AVLC. Les tonsilles [Internet]. v.l.c. research - OPHYS. 2015 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://blogglophys.wordpress.com/2015/05/18/les-tonsilles/>
28. Fukuyama, S., Hiroi, T., Yokota, Y., Rennert, P.D., Yanagita, M., et al., 2002. Initiation of NALT organogenesis is independent of the IL-7R, LT β R, and NIK signaling pathways but requires the Id2 gene and CD3–CD4+CD45+ cells. *Immunity* 17, 31–40.

29. Cesta, M.F., 2006. Normal structure function and histology of mucosa-associated lymphoid tissue. *Toxicol. Pathol.* 34, 599–6.
30. Howie, A.J., 1980. Scanning and transmission electron microscopy on the epithelium of human palatine tonsils. *J. Pathol.* 130, 91–98.
31. *J. Gen. Virol.* 85, 2407–2419. Marasini, N., Skwarczynski, M., Toth, I., 2017. Intranasal delivery of nanoparticle-based vaccines. *Ther. Deliv.* 8 (3), 151–167.
32. Jahnsen, Frode L., Gran, Einar, Haye, Rolf, Brandtzaeg, Per, 2004. Human nasal mucosa contains antigen-presenting cells of strikingly different functional phenotypes. *Am. J. Resp. Cell Mol. Biol.* 30.
33. Kaetzel, C.S., 2005. The polymeric immunoglobulin receptor: bridging innate and adaptive immune responses at mucosal surfaces. *Immunol. Rev.* 206, 83–99.
34. G.G. MacPherson, L.M. Liu, Dendritic cells and Langerhans cells in the uptake of mucosal antigens, *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 236 (1999) 33–53.
35. E.J. Kunkel, E.C. Butcher, Plasma-cell homing, *Nat. Rev., Immunol.* 3 (2003) 822–829.
36. Nizard, M., Diniz, M.O., Roussel, H., Tran, T., Ferreira, L.C.S., Badoual, C., Tartour, E., 2014. Novel strategies and applications for the control of pathogens and tumors at mucosal sites. *Hum. Vacc. Immunother.* 10 (8), 2175–2187.
37. Macht DI. The history of intravenous and subcutaneous injecting of drugs. *The Journal of the American Medical Association* 1916. LXVI.
38. Borneo-darts-quiver-with-accessories-BO271d [Internet]. Under the Bo. 2019 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: https://underthebo.com/?attachment_id=41047&lang=fr
39. Barsoum, N., Kleeman, C., 2002. Now and then, the history of parenteral fluid administration. *Am. J. Nephrol.* 22 (2–3), 284–289.
40. MDL Médical [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Seringues BD Emerald™ avec aiguille 3 pièces - LD Medical. Disponible sur: <https://www.ld-medical.fr/seringues/1774-seringue-bd-emerald-avec-aiguille.html>
41. Kraehenbuhl, J.P., Neutra, M.R., 2013. Mucosal vaccines: Where do we stand? *Curr. Top. Med. Chem.* 13, 2609–2628.
42. What are the uses of Actiq? [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.vinmec.com/en/pharmaceutical-information/use-medicines-safely/what-are-the-uses-of-actiq/>
43. Salomon D. Destination Santé. 2020 [cité 17 mars 2024]. Médicaments pour Bébé : l'intérêt du suppositoire - A la une. Disponible sur: <https://destinationsante.com/medicaments-pour-bebe-linteret-du-suppositoire.html>
44. Pifferi G, Santoro P, Pedrani M. Quality and functionality of excipients. *Il Farm.* janv 1999;54(1-2):1-14.

45. Le Hir A. Abrégé de Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 8ème édition., MASSON. 2001.
46. Vital Durand D, Le Jeune C. Dorosz, Guide pratique des médicaments, 43ème édition. MALOINE. 2024.
47. Dosette de sérum physiologique stérile | APEI [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://apei-asso.com/produit/dosette-de-serum-physiologique-sterile-5-ml-paquet-de-5-dosettes/>
48. Actisoufre pulvérisation nasale/buccale 100ml - Pharmacie Cap3000 [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-cap3000.com/nez-bouche/40778-actisoufre-sol-pulv-f-100ml.html>
49. Vente en gros Pompe Nasale de produits à des prix d'usine de fabricants en Chine, en Inde, en Corée, etc. | Global Sources [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://french.globalsources.com/manufacturers/pompe-nasale.html>
50. Silgan Dispensing Présentation de solutions centrées sur le patient, dont la nouvelle solution intranasale, le système nasal Monodose, à l'ISPC de Barcelone - Silgan Dispensing Systems [Internet]. Silgan Systèmes de distribution. 2023 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://silgandispensing.com/fr/news/silgan-dispensing-showcases-patient-centric-solutions-including-new-intranasal-solution-monodose-nasal-system-at-cphi-barcelona/>
51. Baleine J, Milesi C, Cambonie G. Sédation et analgésie intranasale chez le nouveau-né. Périnatalité. sept 2021;13(3):150-6.
52. Pérubore Inhalation 15 Capsules [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-en-ligne.com/medicaments/3825-perubore-inhalation-15-capsules-3400949317066.html>
53. Stick inhalateur huile essentielle pour le nez. Inhalateur de poche. [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://vanessences.fr/diffuseurs-d-huiles-essentielles/802-stick-inhalateur-huile-essentielle-pour-le-nez.html>
54. Vicks Inhaler Contre la Congestion Nasale | VICKS [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://gamme-vicks.fr/fr-fr/parcourir-les-produits/decongestionnants/vicks-inhaler>
55. Coste G. Les techniques d'aérosolthérapie par nébulisation. Actual Pharm. 1 févr 2019;58(583):49-53.
56. Association mieux prescrire, éditeur. Prescrire. avr 2008;(294).
57. ANSM. Guide des Bonnes Pratiques de Fabrication. ANSM. 2023.
58. FR A. Les avantages des blisters à médicaments [Internet]. Arapack.FR. 2018 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://arapack.fr/avantages-blisters-a-medicaments/>
59. DOLIPRANE 500 mg boîte de 16 gélules - Médicament conseil - Pharmacie Prado Mermoz [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.pharmacie-prado-mermoz.com/DOLIPRANE-500-mg/p/4/758/20555/>

60. L. Illum, Nasal drug delivery: new developments and strategies, *Drug Discov. Today* 7 (2002) 1184–1189.
61. S. Grassin-Delyle, A. Buenestado, E. Naline, C. Faisy, S. Blouquit-Laye, L.J. Couderc, M. Le Guen, M. Fischler, P. Devillier, Intranasal drug delivery: an efficient and non-invasive route for systemic administration: focus on opioids, *Pharmacol. Ther.* 134 (2012) 366–379.
62. A. Kumar, A.N. Pandey, S.K. Jain, Nasal-nanotechnology: revolution for efficient therapeutics delivery, *Drug Deliv.* 23 (2016) 681–693.
63. H.R. Costantino, L. Illum, G. Brandt, P.H. Johnson, S.C. Quay, Intranasal delivery: physicochemical and therapeutic aspects, *Int. J. Pharm.* 337 (2007) 1–24.
64. Ressources Superprof - Cours théoriques, leçons et exercices [Internet]. 2023 [cité 17 mars 2024]. PH & PKA : Réactions des Acides et Bases Avec l'Eau. Disponible sur: <https://www.superprof.fr/ressources/physique-chimie/physique-chimie-terminale-s/reaction-eau.html/>
65. P.G. Djupesland, R.A. Mahmoud, J.C. Messina, Accessing the brain: the nose may know the way, *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 33 (2013) 793–794.
66. PubChem. Methotrexate [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/126941>
67. Triméthoprime. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Trim%C3%A9thoprime&oldid=207090963>
68. CPT Pharmacom Syst Pharma - 2016 - Krekels - Book Review Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Data Analysis - Concepts.pdf.
69. Absorption [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/pharmacocinetique/36-etapes-du-devenir-du-medicament/74-absorption>
70. Dale O, Hjortkjær R, Kharasch ED. Nasal administration of opioids for pain management in adults. *Acta Anaesthesiol Scand.* août 2002;46(7):759-70.
71. R.A. Segal, G.M. Kepler, J.S. Kimbell, Effects of differences in nasal anatomy on airflow distribution: a comparison of four individuals at rest, *Ann. Biomed. Eng.* 36 (2008) 1870–1882.
72. M.I. Alam, S. Beg, A. Samad, S. Baboota, K. Kohli, J. Ali, A. Ahuja, M. Akbar, Strategy for effective brain drug delivery, *Eur. J. Pharm. Sci.* 40 (2010) 385–403.
73. M.E. Meredith, T.S. Salameh, W.A. Banks, Intranasal delivery of proteins and peptides in the treatment of neurodegenerative diseases, *AAPS J.* 17 (2015) 780–787.
74. S.V. Dhuria, L.R. Hanson, W.H. Frey 2nd., Intranasal delivery to the central nervous system: mechanisms and experimental considerations, *J. Pharm. Sci.* 99 (2010) 1654–1673.
75. L. Kozlovskaya, M. Abou-Kaoud, D. Stepensky, Quantitative analysis of drug delivery to the brain via nasal route, *J. Control. Rele.*

76. Y. Feng, H. He, F. Li, Y. Lu, J. Qi, W. Wu, An update on the role of nanovehicles in nose-to-brain drug delivery, *Drug Discov. Today* 23 (2018) 1079–1088.
77. ResearchGate [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Mechanism of drug transport from the nasal cavity to the brain through... Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Mechanism-of-drug-transport-from-the-nasal-cavity-to-the-brain-through-the-neuronal_fig4_356414014
78. V. Bourganis, O. Kammona, A. Alexopoulos, C. Kiparissides, Recent advances in carrier mediated nose-to-brain delivery of pharmaceuticals, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 128 (2018) 337–362.
79. T.P. Crowe, M.H.W. Greenlee, A.G. Kanthasamy, W.H. Hsu, Mechanism of intranasal drug delivery directly to the brain, *Life Sci.* 195 (2018) 44–.
80. Merkus, F.W., Verhoef, J.C., Schipper, N.G., Martin, E., 1998. Nasal mucociliary clearance as a factor in nasal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 29 (.
81. G. Rassa, E. Soddu, M. Cossu, A. Brundu, G. Cerri, N. Marchetti, L. Ferraro, R.F. Regan, P. Giunchedi, E. Gavini, A. Dalpiaz, Solid microparticles based on chitosan or methyl-beta-cyclodextrin: a first formulative approach to increase the nose-to-brain transport of deferoxamine mesylate, *J. Control. Release* 201 (2015) 68–77.
82. C.L. Graff, G.M. Pollack, P-Glycoprotein attenuates brain uptake of substrates after nasal instillation, *Pharm. Res.* 20 (2003) 1225–1230.
83. Nave R, Sides EH, Colberg T, Meng X, Lahu G, Schmitt H. 718 PHARMACOKINETICS OF INTRANASAL FENTANYL SPRAY (INFS) IN SUBJECTS WITH SEASONAL ALLERGIC RHINITIS WITH AND WITHOUT PRIOR ADMINISTRATION OF OXYMETAZOLINE. *Eur J Pain* [Internet]. sept 2009 [cité 18 mars 2024];13(S1). Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1016/S1090-3801%2809%2960721-7>
84. Mérault C. La rhinite allergique: fréquence du diagnostic étiologique et motifs de non diagnostic en Haute Normandie.
85. Polypes nasaux : causes, symptômes & traitements | Creapharma [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.creapharma.ch/polypes-nasaux.htm>
86. Déviation de la cloison nasale | Polyclinique Centre-Ville [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://pcvmontreal.com/orl/pathologies-orl/nez-et-sinus/deviation-de-la-cloison-nasale>
87. Cloison Nasale Déviée : Les Solutions [Internet]. 2021 [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.lachirurgieesthetique.org/chirurgie-esthetique/visage/rhinoplastie/cloison-nasale-deviee-solutions>
88. Demoly P, Didier A, De Blay F, Vervloet D, Devillier P. Taille de l'effet thérapeutique dans les essais cliniques de la rhinite allergique saisonnière. *Rev Fr Allergol.* mars 2011;51(2):84-94.

89. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* nov 2012;130(5):1049-62.
90. Recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la rhinite allergique (épidémiologie et physiopathologie exclues) - Texte long. *Rev Mal Respir.* 2010;
91. Médicament | Avenir Pharma [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.avenir-pharma.fr/produit/17>
92. CT-15356_PIVALONE_PIS_RI_Avis2_CT15356.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15356_PIVALONE_PIS_RI_Avis2_CT15356.pdf
93. s.r.o N. PecFent | Novatin s.r.o. [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.novatin.com/en/medicines/pecfent/>
94. Ding H, Kiguchi N, Yasuda D, Daga PR, Polgar WE, Lu JJ, et al. A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates. *Sci Transl Med.* 29 août 2018;10(456):eaar3483.
95. Landry Y, Gies JP, Sick E. *Pharmacologie, Des cibles à la thérapeutique* 4ème édition. DUNOD. 2019. 509 p.
96. pecfent - ct- 9366.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-03/pecfent_-_ct-_9366.pdf
97. Imigran «GlaxoSmithKline» - Felleskatalogen [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.felleskatalogen.no/medisin/imigran-glaxosmithkline-560014>
98. SPRAVATO Esketamine Nasal Spray for Hard-to-Treat Depression - CareWell Health Medical Center [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Disponible sur: <https://carewellhealth.org/spravato/>
99. CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf
100. Ibrahim M, Baker J, Cahn A, Eckel RH, El Sayed NA, Fischl AH, et al. Hypoglycaemia and its management in primary care setting. *Diabetes Metab Res Rev.* nov 2020;36(8):e3332.
101. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Baqsimi. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/baqsimi>
102. CT-18963_BAQSIMI_PIC_INS_AvisDef_CT18963.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18963_BAQSIMI_PIC_INS_AvisDef_CT18963.pdf
103. Lefebvre C, Tasiemski A, Salzet M. Peptides opioïdes, substances opiacées et réponse immunitaire. *médecine/sciences.* 2000;16(2):235.

104. Le Quotidien du Pharmacien [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Overdose : une triste fin pour Nalscue. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/industrie/overdose-une-triste-fin-pour-nalscue>
105. Addiction F. Fédération Addiction. 2022 [cité 17 mars 2024]. Prévention des surdoses : la naloxone sous forme de spray nasal est désormais disponible. Disponible sur: <https://www.federationaddiction.fr/thematiques/prevention-des-surdoses-la-naloxone-sous-forme-de-spray-nasal-est-desormais-disponible/>
106. Nalscue® versus Prenoxad® [Internet]. Addictovigilance Paris. 2019 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://addictovigilance.aphp.fr/2019/05/28/nalscue-prenoxad/>
107. CT-18238_NYXOID_PIC_INS_AvisDef_CT18238.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18238_NYXOID_PIC_INS_AvisDef_CT18238.pdf
108. Dupont-Besnard M. Numerama. 2023 [cité 17 mars 2024]. Le premier vaccin contre la grippe à auto-administrer dans le nez arrive aux États-Unis. Disponible sur: <https://www.numerama.com/sciences/1542572-le-premier-vaccin-contre-la-grippe-a-auto-administrer-dans-le-nez-arrive-aux-etats-unis.html>
109. CT-13920_FLUENZ_TETRA_PIC_INS_Avis3_CT13920.pdf [Internet]. [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-13920_FLUENZ_TETRA_PIC_INS_Avis3_CT13920.pdf
110. B. Vazquez, O. Devinsky, Epilepsy and anxiety, *Epilepsy Behav.* 4 (2003) 20–25.
111. C. Brandt, M. Mula, Anxiety disorders in people with epilepsy, *Epilepsy Behav.* 59 (2016) 87–91.
112. D.S. Baldwin, I.M. Anderson, D.J. Nutt, B. Bandelow, A. Bond, J.R.T. Davidson, J.A. den Boer, N.A. Fineberg, M. Knapp, J. Scott, H.-U. Wittchen, Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders: recommendations from the British Association for Psychopharmacology, *J. Psychopharmacol.* 19 (2005) 567–596.
113. Lahat E. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ.* 8 juill 2000;321(7253):83-6.
114. Pinterest [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Syntocinon: Oxytocin nasal spray | Hand soap bottle, Spray, Nasal spray. Disponible sur: <https://www.pinterest.com/pin/385057836884194393/>
115. Edsman K, Carlfors J, Petersson R. Rheological evaluation of poloxamer as an in situ gel for ophthalmic use. *Eur J Pharm Sci.* avr 1998;6(2):105-12.
116. Renukuntla J, Vadlapudi AD, Patel A, Boddu SHS, Mitra AK. Approaches for enhancing oral bioavailability of peptides and proteins. *Int J Pharm.* avr 2013;447(1-2):75-93.

117. 114. Van Vlierberghe S, Dubruel P, Schacht E. Biopolymer-based hydrogels as scaffolds for tissue engineering applications: a review. *Biomacromolecules*. 2011 May 9;12(5):1387–408.
118. Hoffman AS. Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*. 2002;
119. R.H. Parikh, R.J. Patel, Nanoemulsions for intranasal delivery of riluzole to improve brain bioavailability: formulation development and pharmacokinetic studies, *Curr. Drug Deliv*. 13 (2016) 1130–1143.
120. Hoare TR, Kohane DS. Hydrogels in drug delivery: Progress and challenges. *Polymer*. avr 2008;49(8):1993-2007.
121. Shubhra QTH, Tóth J, Gyenis J, Feczko T. Poloxamers for Surface Modification of Hydrophobic Drug Carriers and Their Effects on Drug Delivery. *Polym Rev*. 2 janv 2014;54(1):112-38.
122. Patel HR, Patel RP, Patel MM. Poloxamers: A pharmaceutical excipients with therapeutic behaviors.
123. Safety Assessment of Poloxamers 101, 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403, and 407, Poloxamer 105 Benzoate, and Poloxamer 182 Dibenzoate as Used in Cosmetics. *Int J Toxicol*. mars 2008;27(2_suppl):93-128.
124. Lucia A, Toloza AC, Guzmán E, Ortega F, Rubio RG. Novel polymeric micelles for insect pest control: encapsulation of essential oil monoterpenes inside a triblock copolymer shell for head lice control. *PeerJ*. 20 avr 2017;5:e3171.
125. Dumortier G, Grossiord JL, Agnely F, Chaumeil JC. A Review of Poloxamer 407 Pharmaceutical and Pharmacological Characteristics. *Pharm Res*. 29 nov 2006;23(12):2709-28.
126. Mansuri S, Kesharwani P, Jain K, Tekade RK, Jain NK. Mucoadhesion: A promising approach in drug delivery system. *React Funct Polym*. mars 2016;100:151-72.
127. Andrews GP, Donnelly L, Jones DS, Curran RM, Morrow RJ, Woolfson AD, et al. Characterization of the Rheological, Mucoadhesive, and Drug Release Properties of Highly Structured Gel Platforms for Intravaginal Drug Delivery. *Biomacromolecules*. 14 sept 2009;10(9):2427-35.
128. J.D. Smart, The basics and underlying mechanisms of mucoadhesion, *Adv. Drug Del. Rev*. 57 (2005) 1556–1568.
129. Sogias IA, Williams AC, Khutoryanskiy VV. Why is Chitosan Mucoadhesive? *Biomacromolecules*. 1 juill 2008;9(7):1837-42.
130. Rossi S, Ferrari F, Bonferoni MC, Caramella C. Characterization of chitosan hydrochloride–mucin interaction by means of viscosimetric and turbidimetric measurements. *Eur J Pharm Sci*. juin 2000;10(4):251-7.

131. Bacon A, Makin J, Sizer PJ, Jabbal-Gill I, Hinchcliffe M, Illum L, et al. Carbohydrate Biopolymers Enhance Antibody Responses to Mucosally Delivered Vaccine Antigens. Moore RN, éditeur. *Infect Immun.* oct 2000;68(10):5764-70.
132. Riaz M, Riaz M, Zhang X, Lin C, Wong K, Chen X, et al. Surface Functionalization and Targeting Strategies of Liposomes in Solid Tumor Therapy: A Review. *Int J Mol Sci.* 9 janv 2018;19(1):195.
133. Pattni BS, Chupin VV, Torchilin VP. New Developments in Liposomal Drug Delivery. *Chem Rev.* 14 oct 2015;115(19):10938-66.
134. Muntimadugu, E.; Dhommatai, R.; Jain, A.; Challa, V. G. S.; Shaheen, M.; Khan, W. Intranasal Delivery of Nanoparticle Encapsulated Tarenflurbil: A Potential Brain Targeting Strategy for Alzheimer's Disease. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016, 92, 224–234.
135. X. Zheng, X. Shao, C. Zhang, Y. Tan, Q. Liu, X. Wan, Q. Zhang, S. Xu, X. Jiang, Intranasal H102 peptide-loaded liposomes for brain delivery to treat Alzheimer's disease, *Pharm. Res.* 32 (2015) 3837–3849.
136. Narayan, R.; Singh, M.; Ranjan, O.; Nayak, Y.; Garg, S.; Shavi, G. V.; Nayak, U. Y. Development of Risperidone Liposomes for Brain Targeting through Intranasal Route. *Life Sci.* 2016, 163, 38–45.
137. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC. Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. *J Mol Biol.* août 1965;13(1):238-IN27.
138. Avanti Polar Lipids (en-US) [Internet]. [cité 17 mars 2024]. Avanti Polar Lipids, Inc. | Smarter Innovation Through Quality. Disponible sur: <https://avantilipids.com/>
139. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 4 janv 2018;46(D1):D1074-82.
140. Semple SC, Chonn A, Cullis PR. Influence of Cholesterol on the Association of Plasma Proteins with Liposomes. *Biochemistry.* 1 janv 1996;35(8):2521-5.
141. El-Samaligy MS, Afifi NN, Mahmoud EA. Increasing bioavailability of silymarin using a buccal liposomal delivery system: Preparation and experimental design investigation. *Int J Pharm.* févr 2006;308(1-2):140-8.
142. Rongen HAH, Bult A, Van Bennekom WP. Liposomes and immunoassays. *J Immunol Methods.* mai 1997;204(2):105-33.
143. Sharma A. Liposomes in drug delivery: Progress and limitations. *Int J Pharm.* 26 août 1997;154(2):123-40.
144. Rohrer J, Lupo N, Bernkop-Schnürch A. Advanced formulations for intranasal delivery of biologics. *Int J Pharm.* déc 2018;553(1-2):8-20.
145. Ghadiri M, Young P, Traini D. Strategies to Enhance Drug Absorption via Nasal and Pulmonary Routes. *Pharmaceutics.* 11 mars 2019;11(3):113.

146. Santos D, Rufino R, Luna J, Santos V, Sarubbo L. Biosurfactants: Multifunctional Biomolecules of the 21st Century. *Int J Mol Sci.* 18 mars 2016;17(3):401.
147. Bjerk TR, Severino P, Jain S, Marques C, Silva AM, Pashirova T, et al. Biosurfactants: Properties and Applications in Drug Delivery, Biotechnology and Ecotoxicology. *Bioengineering.* 13 août 2021;8(8):115.
148. Naughton PJ, Marchant R, Naughton V, Banat IM. Microbial biosurfactants: current trends and applications in agricultural and biomedical industries. *J Appl Microbiol.* juill 2019;127(1):12-28.
149. Ceresa C, Fracchia L, Fedeli E, Porta C, Banat IM. Recent Advances in Biomedical, Therapeutic and Pharmaceutical Applications of Microbial Surfactants. *Pharmaceutics.* 30 mars 2021;13(4):466.
150. Abruzzo A, Giordani B, Parolin C, Vitali B, Protti M, Mercolini L, et al. Novel mixed vesicles containing lactobacilli biosurfactant for vaginal delivery of an anti- *Candida* agent. *Eur J Pharm Sci.* janv 2018;112:95-101.
151. Abruzzo A, Giordani B, Parolin C, De Gregorio PR, Foschi C, Cerchiara T, et al. *Lactobacillus crispatus* BC1 Biosurfactant Delivered by Hyalurosomes: An Advanced Strategy to Counteract *Candida* Biofilm. *Antibiotics.* 1 janv 2021;10(1):33.
152. Maher, Casettari, Illum. Transmucosal Absorption Enhancers in the Drug Delivery Field. *Pharmaceutics.* 15 juill 2019;11(7):339.
153. Gholami A, Golestaneh M, Andalib Z. A new method for determination of cocamidopropyl betaine synthesized from coconut oil through spectral shift of Eriochrome Black T. *Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc.* mars 2018;192:122-7.
154. B. Morein, B. Sundquist, S. Hoglund, K. Dalsgaard, A. Osterhaus, ISCOM, a novel structure for antigenic presentation of membrane-proteins from enveloped viruses, *Nature* 308 (1984) 457–460.
155. M.J. Pearse, D. Drane, ISCOMATRIX® adjuvant for antigen delivery, *Adv. Drug Del. Rev.* 57 (2005) 465–474.
156. D.L. Watson, N.A. Watson, C. Fossum, K. Lovgren, B. Morein, Interactions between immune-stimulating complexes (ISCOMs) and peritoneal mononuclear leukocytes, *Microbiol. Immunol.* 36 (1992) 199–203.
157. I. De Miguel, L. Imbertie, V. Rieumajou, M. Major, R. Kravtsoff, D. Betbeder, Proofs of the structure of lipid coated nanoparticles (SMBV (TM)) used as drug carriers, *Pharm. Res.* 17 (2000) 817–824.
158. M.L. Bryant, P. Brown, N. Gurevich, I.R. McDougall, Comparison of the clearance of radiolabelled nose drops and nasal spray as mucosally delivered vaccine, *Nucl. Med. Commun.* 20 (1999) 171–174.
159. E. Prieur, D. Betbeder, F. Niedergang, M. Major, A. Alcover, J.L. Davignon, C. Davrinche, Combination of human cytomegalovirus recombinant immediateearly protein

- (ie1) with 80 nm cationic biovectors: protection from proteolysis and potentiation of presentation to CD4+ t-cell clones in vitro, *Vaccine* 14 (1996) 511–520.
160. R.H. Muller, K. Mader, S. Gohla, Solid lipid nanoparticles (SLN) for controlled drug delivery - a review of the state of the art, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50 (2000) 161–177.
161. A. Beloqui, M.Á. Solinís, A. Rodríguez-Gascón, A.J. Almeida, V. Préat, Nanostructured lipid carriers: promising drug delivery systems for future clinics, *Nanomedicine* 12 (2016) 143–161.
162. Y. Singh, J.G. Meher, K. Raval, F.A. Khan, M. Chaurasia, N.K. Jain, M.K. Chourasia, Nanoemulsion: Concepts, development and applications in drug delivery, *J. Control. Release* 252 (2017) 28–49.
163. N. Anton, T.F. Vandamme, Nano-emulsions and micro-emulsions: clarifications of the critical differences, *Pharm. Res.* 28 (2011) 978–985.
164. notice baqsimi [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191216146478/anx_146478_fr.pdf
165. notice fluenz tetra [Internet]. Disponible sur: https://sante.gouv.fr/IMG/pdf/fiche_fluenz_tetra.pdf
166. notice imigrane intranasal [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67876328&typedoc=N>
167. notice nyxoid [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220915156779/anx_156779_fr.pdf
168. notice ocytocine [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2021/12/20/notice-ocytocine-notifie.pdf>
169. notice pecfent [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160273/anx_160273_fr.pdf
170. notice pivalone [Internet]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65832411&typedoc=N>
171. notice spravato [Internet]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20221209157561/anx_157561_fr.pdf
172. Canada S. Surdosage d'opioïde [Internet]. 2017 [cité 18 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/opioides/surdose.html>

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon et l'Université Claude Bernard Lyon 1 n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

L'ISPB - Faculté de Pharmacie de Lyon est engagé dans une démarche de lutte contre le plagiat. De ce fait, une sensibilisation des étudiants et encadrants des thèses a été réalisée avec notamment l'incitation à l'utilisation d'une méthode de recherche de similitudes.

SAGE Cédric

L'administration intranasale : tour d'horizon de son utilisation actuelle, élargissement de son application thérapeutique par l'innovation galénique

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 173 p.

RESUME

L'administration intranasale est une voie aux multiples facettes. Majoritairement utilisée pour des applications locales, elle tend de plus en plus à être utilisée comme voie d'administration systémique. En plongeant dans l'univers complexe de la cavité nasale et de son rôle physiologique, il est facile de saisir son intérêt potentiel et croissant pour la recherche et l'administration de substances. Cette passerelle directe vers le cerveau appelée voie « Nose to Brain », encore incomprise et sous-estimée, possède un potentiel immense dans de nombreuses applications thérapeutiques en permettant de s'affranchir de la barrière hémato-encéphalique, limite infranchissable pour de nombreux principes actifs. Ce potentiel, couplé aux innovations galéniques améliorant certains facteurs déterminants pour une administration intranasale efficiente, nous laisse entrevoir le futur de cette voie d'administration et les nouveautés médicales qui en découleront prochainement.

MOTS CLES

INTRANASAL, GALENIQUE, THERAPEUTIQUE

JURY

Samira AZZOUZ-MAACHE

Didier VIEILLY

Mathieu TOURIER

DATE DE SOUTENANCE

22/03/2024

ADRESSE DE L'AUTEUR

65 rue de saint cyr, allée A – 69009 LYON