

MENTION « SCIENCES DU MÉDICAMENT »
Parcours M2 : PHARMACOTECHNIE ET BIOPHARMACIE

Informations indispensables

Laboratoire d'accueil : CITHEFOR

Adresse complète du lieu du stage : Campus Brabois Santé, UR CITHEFOR, Bâtiment AB 1er étage 9 avenue de la Forêt de Haye 54505 Vandoeuvre-Lès-Nancy

Nom de la personne responsable : KOWOUI Koffi

Numéro de téléphone : 03 72 74 72 27

Adresse e-mail : koffi.kowouvi@univ-lorraine.fr

Dates de stage : 20 janvier – 18 juillet 2025

Titre du Sujet : Formulation et caractérisation de nanoparticules de Prednisolone pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde par voie sublinguale.

Présenter en 1 à 3 pages maximum (1) le contexte de la problématique du sujet, (2) les objectifs du stage et (3) un résumé du programme de travail.

Le contexte et la problématique du sujet

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie auto-immune inflammatoire systémique chronique qui touche plusieurs articulations, généralement au niveau des poignets, des mains et des doigts. Elle se caractérise par une inflammation des articulations synoviales entraînant des dommages au cartilage articulaire, aux os, aux tendons et aux ligaments, suivis d'une perte de fonction (1). La prévalence de la PR est constante dans le monde, à environ 0,5 à 1,0 %. La PR peut survenir à n'importe quel âge, mais l'incidence atteint les valeurs les plus élevées entre 30 et 50 ans, et la maladie est 2 à 3 fois plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (2,3).

La PR est une maladie complexe dont l'étiologie précise reste encore inconnue, malgré les avancées de ces dernières années. La pathogenèse de la PR implique une interaction complexe entre les facteurs génétiques et environnementaux, encourageant l'activation anormale du système immunitaire responsable des dommages articulaires (figure 1).

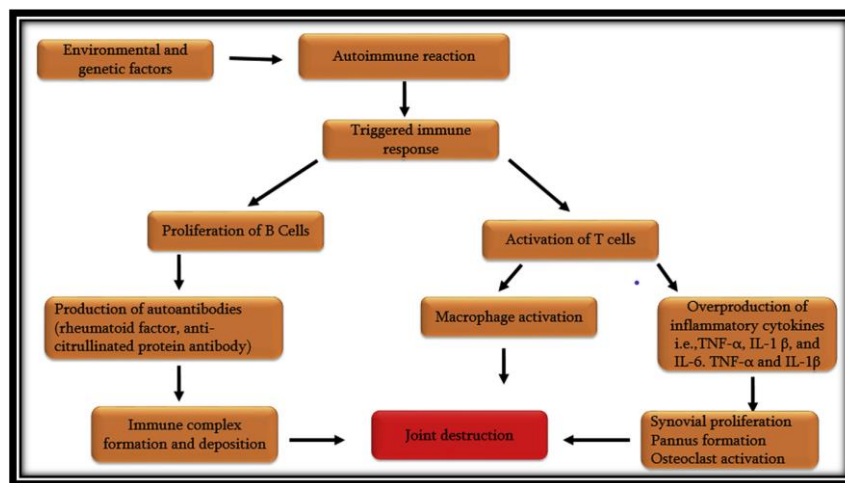


Figure 1 : Physiopathologie de la polyarthrite rhumatoïde (1).

Les traitements actuels de la PR se déclinent en médicaments de traitement d'action immédiate et en médicaments de traitement de fond systématique. Le traitement d'action immédiate est utilisé dans les traitements de crise lors des poussées inflammatoires, afin de réduire la douleur et l'inflammation sur une courte durée. Pour les traitements de crise, les glucocorticoïdes (GC) comme par exemple la prednisone (molécule de référence) ou la dexaméthasone, sont utilisés en première intention. Ces molécules sont combinées à un traitement de fond systématique qui se base sur une utilisation de médicaments antirhumatismaux modificateur de la maladie (ARMM, ou DMARD pour « Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug »). Tous les patients à qui sont prescrits les GC ou les ARMMs doivent être suivis de près pour surveiller leur efficacité et leurs nombreux effets secondaires. Les effets indésirables des GC sont multiples : des affections psychiatriques (ex : insomnie), mais également des effets indésirables plus graves affectant notamment le système endocrinien, le métabolisme et l'équilibre électrolytique. Ils sont surtout à craindre à doses importantes ou lors d'un traitement prolongé sur plusieurs mois. Ils sont dose-dépendants (dose journalière et dose cumulée). La posologie minimale utile, en l'ajustant aux besoins du patient, doit donc être prescrite.

Un grand nombre de médicaments sont actuellement disponibles sur le marché pour le traitement de la PR pour différentes voies d'administration et sous des formes conventionnelles comme les injectables, les comprimés et les capsules pour tenter de répondre au mieux aux différents besoins des patients. Néanmoins, les doses et la fréquence de prise sont élevées risquant de diminuer le niveau d'observance des patients. La biodisponibilité orale reste limitée souvent liée à des problèmes d'instabilité. Enfin, les effets secondaires en lien avec leur prise sont nombreux et ne peuvent être évités. La recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques est donc encore d'actualité. Une des stratégies envisagées est le développement de nanoparticules (NPs) vectorisant efficacement l'actif, diminuant ainsi les doses administrées. Ainsi, des micelles polymériques de dexaméthasone (4), des NPs associant la dexaméthasone et le méthotrexate (5), des liposomes de dexaméthasone (6), des dendrimères de méthotrexate (7) ont été développés.

Les objectifs du stage

Le projet propose le développement d'un vecteur innovant sous forme de NPs permettant de répondre aux objectifs suivants :

- *augmenter la stabilité de la substance active* i) en la protégeant jusqu'au site d'action grâce à l'encapsulation, ii) en proposant une forme pharmaceutique finale sèche qui confère une stabilité accrue
- *optimiser l'activité anti-inflammatoire et diminuer les effets secondaires* i) en diminuant les doses et ii) en proposant à terme des associations par le même vecteur de plusieurs actifs agissant sur les différentes voies de l'inflammation.
- *diminuer les doses administrées par une augmentation de la biodisponibilité de la substance active* : une libération contrôlée de la substance active par l'utilisation d'une forme pharmaceutique adaptée à la voie sublinguale sera visée, contournant ainsi l'effet de premier passage hépatique de la voie orale.

Résumé du programme de travail

Le travail se fera en plusieurs étapes :

- Formulation des NPs à l'aide de différentes techniques (nanoprécipitation, film lipidique, ...) avec variation des paramètres de formulation
- Caractérisation physicochimique des nanoparticules obtenues
 - Taille (diamètre hydrodynamique), d'indice de polydispersité (PDI) et de potentiel zêta (charge de surface des NPs) par diffusion dynamique de la lumière DLS à l'aide du Zetasizer Nano ZS (Malvern Panalytical, FR)
 - Microscopie électronique en transmission MET afin de prendre connaissance de leur forme et taille, et de croiser ces résultats avec ceux obtenus en DLS
 - Evaluation des interactions entre les différentes molécules qui composent les NPs par spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier FT-IR et par calorimétrie différentielle à balayage DSC

- Détermination du taux d'encapsulation
 - Evaluation de la cinétique de libération par dialyse
 - Etude de stabilité colloïdale
- Evaluation de la cytocompatibilité par la viabilité cellulaire et de l'activité anti-inflammatoire.

Références

- 1- Syed A, Devi VK. Potential of targeted drug delivery systems in treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 1 oct 2019;53:101217.
- 2- Gravallesse EM, Firestein GS. Rheumatoid Arthritis — Common Origins, Divergent Mechanisms. *New England Journal of Medicine*. 9 févr 2023;388(6):529-42.
- 3- Pai DR, Prakash VM, Kumar TMP. Current Developments in Therapeutic Drug Targeting for the Management of Rheumatoid Arthritis: An Emerging Paradigm. *CRT [Internet]*. 2019 [cité 4 mars 2024];36(6). Disponible sur: <https://www.dl.begellhouse.com/journals/3667c4ae6e8fd136,077131d95cffda98,74f131e6062ca646.html>
- 4- Wang Q, Jiang J, Chen W, Jiang H, Zhang Z, Sun X. Targeted delivery of low-dose dexamethasone using PCL–PEG micelles for effective treatment of rheumatoid arthritis. *Journal of Controlled Release*. 28 mai 2016;230:64-72.
- 5- Kumar V, Leekha A, Tyagi A, Kaul A, Mishra AK, Verma AK. Preparation and evaluation of biopolymeric nanoparticles as drug delivery system in effective treatment of rheumatoid arthritis. *Pharm Res*. 1 mars 2017;34(3):654-67.
- 6- Hu L, Luo X, Zhou S, Zhu J, Xiao M, Li C, et al. Neutrophil-Mediated Delivery of Dexamethasone Palmitate-Loaded Liposomes Decorated with a Sialic Acid Conjugate for Rheumatoid Arthritis Treatment. *Pharm Res*. 10 mai 2019;36(7):97.
- 7- Pandey PK, Maheshwari R, Raval N, Gondaliya P, Kalia K, Tekade RK. Nanogold-core multifunctional dendrimer for pulsatile chemo-, photothermal- and photodynamic- therapy of rheumatoid arthritis. *Journal of Colloid and Interface Science*. 15 mai 2019;544:61-77.