

entendre...O.R.L

LE BIMESTRIEL DE L'ACTUALITÉ O.R.L.

VOIE D'ADMINISTRATION INTRANASALE : ou comment viser plus haut

Pour tout ORL, la voie endo- ou intranasale est devenue synonyme d'abord chirurgical des cavités sinusiennes et de la base du crâne antérieure. Avant tout pourtant, elle constitue une modalité d'administration médicamenteuse largement utilisée en pratique médicale. La riche vascularisation de la muqueuse respiratoire nasale permet de fait un passage rapide du principe actif dans la circulation sanguine, ce qui lui évite le passage gastro-intestinal et le métabolisme hépatique et lui confère une biodisponibilité rapide et prévisible. Cependant, cette absorption systémique ne résout pas le problème de la barrière hémato-encéphalique qui reste un obstacle infranchissable à la quasi-totalité des molécules médicamenteuses à visée neurologique.

Pour surmonter cet écueil, de nombreux auteurs ont développé la voie d'administration intranasale au travers de la muqueuse non respiratoire mais olfactive.

Cette approche non invasive semble une alternative aux voies systémiques, orale ou parentérale, et ouvre de passionnantes perspectives thérapeutiques pour nombre d'affections centrales. Elle représente une démarche analogue à celle de la voie trans-tympanique aujourd'hui largement utilisée en otologie.

Quoique les applications n'en concernent pas, pour l'heure, directement notre spécialité, elle mérite d'être portée à la connaissance des ORL dont la familiarité avec la zone de transport considérée les mettra sans doute à contribution dans le développement de nouvelles techniques d'administration.

en 2 mots

- La voie intranasale représente une alternative non invasive aux modalités systémiques classiques, orale ou parentérale, d'administration médicamenteuse.
- Elle consiste à déposer le principe actif au contact de la muqueuse olfactive et non respiratoire afin de lui faire emprunter la voie des nerfs olfactif et accessoirement trigéminal.
- Elle contourne ainsi la barrière hémato-encéphalique qui représente un obstacle infranchissable à la quasi-totalité des molécules médicamenteuses à visée neurologique.
- Elle permet à celles-ci d'atteindre des concentrations intracérébrales efficaces tout en évitant leurs effets systémiques.
- Elle ouvre des perspectives thérapeutiques séduisantes pour nombre d'affections neurologiques.

Passer le crible

La zone olfactive, de surface restreinte (environ 10-20 cm²) dans l'espèce humaine, est située tout haut dans la fosse nasale à la face inférieure de la lame criblée. Outre de cellules de soutien et de cellules basales fonctionnant comme progénitrices des autres types cellulaires, son épithélium est composé de *fibres trigéminales* issues de la branche ophtalmique et surtout de *cellules olfactives*. Ces dernières sont des neurones non myélinisés, bipolaires, envoyant un prolongement vers la couche muqueuse nasale captant la molécule odorante (ou autres) et un autre vers les cellules mitrales du bulbe olfactif au travers de la lame criblée.

Deux mécanismes président au transport des molécules en direction du cerveau :

i) *intracellulaire* par endocytose ou pinocytose neuronale, diffusion le long de l'axone, puis exocytose dans le bulbe olfactif. Le même processus se reproduit jusqu'aux sites encéphaliques visés. Ce type de translocation est extrêmement lent, prenant environ 24 heures à la molécule pour atteindre le cerveau ;
 ii) *extracellulaire* selon lequel la molécule traverse l'épithélium par les espaces paracellulaires ou certaines « tight junctions » plus ou moins sélectives, atteint la lamina propria sous-épithéliale, suit l'espace périneural entre neurone et gaine de Schwann puis diffuse dans les espaces sous-arachnoïdiens. Cette translocation extracellulaire semble prédominante, la molécule pouvant être détectée dans le cerveau en moins d'une heure. L'adjonction de facteurs contrôlant le degré des « tight junctions » représente un axe de travail visant à favoriser ce deuxième mode de transport.

Fait important, ces deux mécanismes de transport intra- ou extraneuronal se déroulent également dans le nerf trijumeau, ce qui, comme décrit plus loin, permet d'envisager d'élargir la cible des structures encéphaliques à traiter.

Pic ? Cap ? Croc ? Non pommeau !

Pour avoir quelques chances d'emprunter les deux voies décrites ci-dessus, le principe actif doit satisfaire au moins trois conditions : être liposoluble pour diffuser au travers de la couche muco-ciliaire, avoir une taille et une structure compatibles avec les contraintes anatomiques, et être administré de telle sorte qu'il puisse atteindre la zone olfactive.

En effet, une molécule médicamenteuse administrée par gouttes nasales ou par spray traditionnel, n'atteint que rarement la zone olfactive, même après application d'un vasoconstricteur. L'utilisation d'un nébuliseur ou d'un aérosol ultrasonique améliore le dépôt de particules inférieures à 10 microns à la partie supérieure des fosses nasales ; à condition toutefois de bloquer toute inspiration ou de renifler énergiquement par la narine controlatérale afin d'éviter une inhalation pulmonaire. Mais les doses atteintes à la muqueuse olfactive semblent limitées.

Récemment, de nombreux dispositifs ont été développés utilisant des pulses d'air comprimé ou des ultrasons pour propulser le principe actif en l'orientant vers la zone de déposition recherchée.

Expérimentalement chez le rat, plus de 50% de la dose ainsi administrée atteint l'épithélium olfactif. Chez l'homme, le franchissement de la barrière hémato-encéphalique

obtenu par cette technique semble attesté par les effets cliniques observés chez certains patients. Mais l'appareil le plus performant à ce jour semble être celui utilisant une propulsion buccale bi-directionnelle. Le sujet souffle dans un embout buccal relié par un tube flexible à un embout introduit dans l'une des narines. Cette expiration forcée propulse ainsi dans la fosse nasale un bolus aérien contenant poudre ou liquide, tout en élevant le voile, ce qui prévient une fuite oropharyngée et provoque un flux aérien de sortie dans l'autre narine.

Les perspectives thérapeutiques sont telles qu'elles stimulent actuellement de nombreuses recherches pharmacologiques visant à optimiser la configuration de la molécule, et surtout en nanotechnologiques avec le développement de transporteurs appliquant la stratégie du « cheval de Troie ».

Il est intéressant de noter que des études utilisant une molécule marquée ont objectivé un marquage du tronc cérébral et du cervelet, suggérant que les fibres trigéminales situées dans l'épithélium olfactif puissent également jouer un rôle de transport. Ceci ouvre la voie à des sprays buccaux visant la fosse postérieure et non le seul étage antérieur !

À la fin de l'envoi...

Au-delà de son application topique, la voie d'administration intranasale est porteuse de potentialités thérapeutiques nouvelles. Elle permet en effet l'obtention de concentrations intracérébrales efficaces de molécules médicamenteuses tout en évitant leurs effets systémiques. Ainsi en est-il de la maladie d'Alzheimer pour laquelle, comme dans le diabète de type 2, une résistance à l'insuline semble constituer

un facteur pathogénique avéré. Les premières études administrant l'insuline intra-nasale montrent un effet favorable sur certaines fonctions cognitives alors que le risque d'hypoglycémie devient négligeable. Mais c'est une grande variété de neuropeptides voire d'agents antimitotiques qui, à l'avenir, sont susceptibles d'être utilisés dans des affections aussi variées que le stress post-traumatique, les troubles du sommeil et de la mémoire, les accidents vasculaires cérébraux et la pathologie maligne de la base du

crâne antérieure.

En attendant la vertigineuse promesse des greffes de cellules souches.

Conclusion

Si la lame criblée est classiquement considérée comme une fenêtre au travers de laquelle le cerveau peut observer le monde extérieur, elle apparaît aujourd'hui comme une voie de passage laissant à l'inverse entrevoir l'univers cérébral...

La voie intra-nasale constitue ainsi

une alternative prometteuse, non invasive, aux modalités classiques d'administration.

Elle permet d'envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques susceptibles de révolutionner le traitement d'affections neuropsychiatriques, dégénératives, vasculaires ou tumorales.

Articles à lire

Agrawal M et al. Nose-to-brain drug delivery : an update on clinical challenges and progress towards approval of anti-Alzheimer drugs. J Control Dis 2018 ; 139-77.

Crowe TP et al. Mechanism of intranasal drug delivery directly to brain. Life Sci 2018 ; 195 : 44-52.

Pires A et al. Intranasal drug delivery : how, why and what for ? J Pharm Pharm Sci. 2009 ; 12(3) : 288-311.

Falcone JA et al. Intranasal administration as a route for drug delivery to the brain : evidence for a unique pathway for albulmin. J Pharmacol Exp Ther 2014 ; 351 : 54-60.

Djupesland PG et al. The nasal approach to delivering treatment for brain diseases : an anatomic, physiologic, and delivery technology overview. Therapeutic Deliv 2014 ; 5 : 709-33.

Chen H et al. A new brain drug delivery strategy : focused ultrasound-enhanced intranasal drug delivery. PLoS ONE 9(10) : e108880 doi : 10.1371.

Lochhead JJ, Thorne RG. Intranasal delivery of biologics to the central nervous system. Adv Drug Deliv Rev. 2012 ; 64(7) : 614-28.

Un accompagnement personnalisé pour vos patients !



entendre

La force d'un réseau,
l'implication d'un indépendant

L'audioprothésiste Entendre est un indépendant qui s'engage personnellement et engage son équipe pour la satisfaction totale de vos patients.

Un accueil et un accompagnement personnalisés de vos patients tout au long des différentes étapes de leur appareillage.

Des produits et des services à la pointe de la technologie et de l'innovation, proposés par un réseau national.

Une des meilleures centrales d'achats en France, vos patients bénéficieront des meilleurs produits au meilleur prix.

entendre
...et la vie recommence

www.entendre.com