

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A.MIRA-BEJAIA



جامعة بجاية
Tasdawit n Bgayet
Université de Béjaïa

Ref.....

Faculté de technologie
Département de génie des procédés

Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de

MASTER EN GENIE DES PROCEDES

Spécialité : Génie des procédés pharmaceutique

Intitulé du mémoire

Elaboration et caractérisation d'un
médicament antiépileptique

Présenté par :

✚ M^{elle} : KEISSA ZEGGANE
✚ M^{elle} : YAMINA BIBI

Encadré par :

Pr F.REZGUI

Année Universitaire : 2019/2020

Dédicace

Je dédie ce mémoire:

A tous ceux qui m'ont supporté, encouragé et soutenu.

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du
secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien,
tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son
assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi
modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle
gratitude.*

*A la mémoire mon père disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien
maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance
de la part de sa fille qui a toujours prié pour le salut de son âme.*

*Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu
de toi.*

*La présence et le soutien de mes sœurs m'ont permis de relativiser les
obstacles de la vie et m'ont encouragée à toujours aller vers l'avant*

*La patience et l'encouragement de mon copain m'ont aidé à surmonter
toutes les difficultés rencontrées au cours de cette mémoire. Pour avoir*

être si patient, un grand merci

A toute ma Famille

A tous mes Amies

KEISSA

Dédicace

Je dédie ce mémoire:

A tous ceux qui m'ont supporté, encouragé et soutenu.

*Sans oublier tous les professeurs que ce soit du primaire, du moyen, du
secondaire ou de l'enseignement supérieur.*

*Ma mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien,
tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son
assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi
modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternelle
gratitude.*

*Mon père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues années de
sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse
Dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ;*

*Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu
de toi.*

*La présence et le soutien de ma sœur m'ont permis de relativiser les
obstacles de la vie et m'ont encouragée à toujours aller vers l'avant*

Mes frères Achour et Hakim et leurs enfants Yani, Aylan et Ilyana.

Toute ma grande famille, qui m'ont soutenus et crus en moi lors de mon parcours.

Tous mes amis, et ma binôme Keissa et toute ma promotion de Génie pharmaceutique.

A tous ceux que j'ai oubliés qui m'ont apporté d'aide et soutien durant ces années de

YAMINA

Remerciement

Louange à Dieu

on tient tout d'abord à remercier

le bon Dieu le tout puissant qui nous a éclairé

le bon chemin et qui nous a donné la santé et nous a

permis de réaliser ce modeste travail dans les

meilleures conditions

on remercie particulièrement :

Le Professeur REZGUI Farouk

Un très grand merci à nos chers parents pour leurs

innombrables sacrifices,

nos frères et sœurs ainsi que nos ami(e)s

A toute la promotion de Master –Génie des Procédés

2019-2020

Sommaire

Dédicaces

Remerciements

Liste des Figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 04

Chapitre I

Revue bibliographique

I. Généralités sur l'industrie pharmaceutique et le médicament 06

I.1 L'industrie pharmaceutique 06

I.1.1 Les ateliers de production 06

I.1.2 Les laboratoires de contrôle 06

I.2 Type d'industrie pharmaceutique 07

I.3 L'industrie pharmaceutique mondiale 08

I.4 L'industrie pharmaceutique en Algérie 08

I.4.1 La production pharmaceutique en Algérie 09

I.4.2 Les principaux investisseurs 09

I.5 Présentation du groupe Hikma 10

I.5.1 Historique 10

I.5.2 Les produits de hikma pharma 11

I.5.3 La gamme des produits Hikma 11

I.5.4 Les sites de production de Hikma pharma 11

I.2 Généralités sur les médicaments	12
I.2.1 Introduction	12
I.2.2 Définition du médicament	13
I.2.2.1 Les éléments constitutifs du médicament	13
I.2.3 Dénomination des médicaments	14
I.2.3.1 Le nom chimique d'un médicament	14
I.2.3.2 Le nom générique d'un médicament	14
I.2.3.3 Le nom commerciale d'un médicament	14
I.2.4 Types de médicaments	14
I.2.5 Formes pharmaceutiques et voies d'administration des médicaments	15
I.2.6 Les Comprimés	16
I.2.6.1 Définition	16
I.2.6.2 Composition d'un comprimé	17
I.2.6.2.1 Principe actif	17
I.2.6.2.2 Les excipients	17
I.2.6.3 Avantages et inconvénients des comprimés	20
I.2.6.4 Les catégories des comprimés	21
I.2.6.4.1 Les comprimés à libération conventionnelle	21
I.2.6.4.2 Comprimés à libération modifiée	22

Chapitre II

Procédés de fabrication des comprimés

II .Méthodes de production des comprimés	25
II.1 Granulation	25
II.2 Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange)	26
II.2.1 La pesée	26

II.2.2 Broyage	27
II.2.3 Tamisage	28
II.2.4 Calibrage	28
II.2.5 Mélange	29
II.3. Le procédé de compression	31
II.4. méthode de production de comprimés	33
II.4.1 Caractéristiques d'obtention d'un comprimé	33
II.4.2 Outils de compression	34
II.4.2.1 Principes de fonctionnement	34
II.4.3 Opérations annexes à la fabrication	37
II.5. Contrôle des comprimés	37
II.5.1 Contrôle des matières premières	38
II.5.2 Contrôle en cours de fabrication	38

Chapitre III

Principe actif Lévétiracétam

III. Principe actif (lévétiracétam)	40
III.1 Historique	40
III.2 Définition	44
III.3 Données physico-chimiques	40
III.3.1 Structure	40
III.3.2 Description	41
III.3.3 Caractéristiques physiques	42
III.3.3 Données de sécurité	45
III.4 Propriétés pharmacocinétiques	45
III.5 Propriétés pharmacodynamiques	46

III.6 Posologie et mode d'administration	48
III.7 Pharmacologie du lévétiracétam	49
III.8. Métabolisme	49
III.9. Indications thérapeutiques	50
III.10.Effets indésirables	50
III.11.Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions	51
III .12.Mises en garde et précautions	52
III.14.Médicaments existants	54
III.15.Cas d'usage	54

Chapitre IV

I'épilepsie et les médicaments antiépileptiques

IV. 1.Généralités sur la maladie épileptique	55
IV .1.1. Introduction	55
IV .1 .2.Définition de l'épilepsie	55
IV.1 .3 Classification des épilepsies	56
IV.1.3.1 Classification des crises épileptiques	56
IV.1.3.2 Classification syndromique des épilepsies	58
IV .1.4 La physiologie de l'épilepsie	59
IV.1.5 Ethologie de l'épilepsie	59
IV.1.6. Que faire en cas de crise d'épilepsie	60
IV.1.7 Le traitement de l'épilepsie	60
IV. 2.Les médicaments antiépileptiques	61
IV.2.1 Introduction	61
IV.2.2 Définition	62
IV.2.3 Classification des médicaments antiépileptiques	62

IV.2.4 Les propriétés physicochimiques	63
IV.2.5 Pharmacocinétique	63
Conclusion	64
Références bibliographiques	

LISTE DES FIGURES

Chapitre I

Figure I.1 : Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique	07
Figure I.2 : Le signe du groupe HIKMA	10
Figure I.3. Constitution des médicaments	13
Figure I.4 : composition des comprimés	17

Chapitre II

Figure II.1 : Mélangeurs cubique	29
Figure II.2 : mélangeurs a double cuve en "V" ou en "Y"	30
Figure II.3 : Mélangeurs a ruban ou type pétrin	30
Figure II.4 : Mélangeurs a vis helicoidale	31
Figure II.5 : Mélangeurs palnetaire	31
Figure II.6 : Machine à comprimé alternative	32
Figure II.7 : Schéma du principe de fonctionnement d'une machine à comprimé alternative	32
Figure II.8 : Presse rotative Kilian RTS 24	33
Figure II.9 : Procédés d'obtention d'un comprimé	34
Figure II.10 : Schéma des étapes de compression : remplissage	35
Figure II.11 : Schéma des étapes de compression : arasage	36
Figure II.12 : Schéma des étapes de compression : compression	36
Figure II.13 : Schéma des étapes de compression : éjection	37

Chapitre III

Figure III.1 : Structure de la molécule de lévétiracétam	41
Figure III.2 : Le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre du lévétiracétam.	42
Figure III.3 : thermogramme de DSC du lévétiracétam.	43
Figure III.4 : Spectre d'absorbance ultraviolette du lévétiracétam dans le méthanol.	44
Figure III.5 : Spectre TF-IR de Lévétiracetam.	44

Chapitre IV

Figure IV .1 : Représentation d'un neurone	56
--	----

Liste des tableaux

Chapitre I

Tableau I.1: Les formes galéniques les plus courantes	15
Tableau I.2 : Avantages et inconvénients des comprimés	20

Chapitre III

Tableau <i>III.1</i> : Structure des quatre impuretés du lévétiracétam	41
--	----

Liste des abréviations

R&D : recherche et développement

OTC : Over-the-Counter. Produits dits de "conseil" vendus en pharmacie mais non remboursés par la sécurité sociale.

IQViA : est un leader dans la fourniture d'informations, de technologies innovantes et de services d'étude de recherche sous contrat utilisant la donnée et la science pour aider les acteurs de santé à trouver de meilleures solutions pour les patients.)

UNOP : Union nationale des opérateurs de la pharmacie)

MENA : MENA en anglais « Middle East and North Africa », ANMO ou MOAN en français. Sont des acronymes utilisés pour désigner une région du monde comportant l'Afrique du Nord et le Moyen-Orient.

FDA : «Food and Drug Administration» c'est une administration américaine des denrées alimentaires et des médicaments.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

DCI : dénomination commune internationale.

LP : libération prolongée

PA : principe actif

CPs : comprimés

IPC : In Process Control

AMM : autorisation de mise sur le marché

LVT : lévétiracétam

LEV : lévétiracétam

SNC : système nerveux central

EEG : électroencéphalographiques

ZE : zone épileptogène

MAEs : médicaments antiépileptiques

Introduction

Introduction

L'industrie pharmaceutique est le secteur économique stratégique qui regroupe les activités de recherche, de fabrication et de commercialisation des médicaments pour la médecine humaine ou vétérinaire. C'est une des industries les plus rentables et importantes économiquement dans le monde. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé, un important moteur de croissance de l'économie mondiale et ont joué un rôle prépondérant dans la hausse de la qualité et l'espérance de vie des populations au cours des derniers siècles. [1 ; 2]

En Algérie, le gouvernement a investi dans la promotion de la production nationale, en particulier dans le marché du médicament afin de réduire les factures d'importation et devenir ainsi une plate forme de production de générique vu que sa consommation ne cesse d'augmenter. Le marché du médicament, en Algérie est largement dominé par des groupes étrangers, parmi les plus importants investisseurs Hikma pharma qui est classée en deuxième place. L'industrie pharmaceutique algérienne entend étendre ses activités à l'exploration, ce qui est une évolution logique si les compétences et les ressources humaines existantes sont prises en compte. [1 ; 3]

Le médicament obéit à une réglementation contraignante et s'inscrit dans un circuit de fabrication et de mise à disposition des professionnels et des patients très encadrés et strictement surveillés. D'où la qualité des médicaments est un des majeurs soucis des professionnels des services de santé et des patients et ceci reste aussi un défi majeur pour la santé publique. Plusieurs mécanismes pour l'assurance de la qualité des produits pharmaceutiques ont été développés au cours des années, appuyés par plusieurs directives. [5]

Le développement galénique est donc une partie importante, visant à présenter le principe actif sous une forme galénique, en vue de son administration et de sa conservation. Il consiste plus particulièrement à choisir la voie d'administration (orale, percutané...) et la forme galénique (comprimé, gélule...). Parmi toutes les voies d'administration, la voie orale a toujours suscité un grand intérêt.

Comme tout produit industriel, le produit pharmaceutique doit assurer une compétitivité au sein d'un marché en plein croissance et sur lequel il peut être validé qu'après avoir obtenu

l'aval des autorités sanitaires. Dans ce sens, on va essayer de faire une étude sur un procédé d'élaboration et de caractérisation d'un médicament antiépileptique de l'industrie pharmaceutique «HIKMA-PHARMA» Alger.

L'épilepsie est une maladie neurologique qui existe depuis fort longtemps mais qui a été considérée différemment selon les époques jusqu'à ce que le développement de la neurologie contribue à redonner à la maladie sa définition de dérèglement cérébral. Aujourd'hui, les médicaments permettent aux malades des pays développés d'accéder à une meilleure qualité de vie reste à en faire bénéficier également aux malades du tiers-monde. [6]

L'objectif de ce travail est l'étude et caractérisation d'un produit pharmaceutique antiépileptique : **VETRAM** ® 500mg au niveau de l'industrie pharmaceutique (Hikma-Alger).

Ce mémoire est devisé en quatre (04) chapitres :

- Le premier chapitre est une revue bibliographique consacré à la présentation de différentes notions fondamentales sur les médicaments et les comprimés et à la présentation de l'industrie pharmaceutique, HIKMA PHARM.
- Le deuxième chapitre représente le procédé de fabrication des comprimés.
- Le troisième chapitre illustre des généralités sur le principe actif **lévétiracetam**.
- Le quatrième chapitre est réservé pour l'épilepsie, ses classifications et ses différents traitements et pour les médicaments antiépileptiques.

Chapitre I :
Revue bibliographique

I. Généralités sur l'industrie pharmaceutique et le médicament**I.1 L'industrie pharmaceutique :**

L'industrie pharmaceutique a pour but de faire du profit en inventant, développant et commercialisant des médicaments à usage humain ou vétérinaire. Cette activité est exercée par les laboratoires pharmaceutiques et les sociétés de biotechnologie et reste un secteur clé et important moteur de croissance de l'économie mondiale. Outre son importance économique, l'industrie pharmaceutique a un impact direct très important sur le bien être social. [1 ; 7]

L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la recherche-développement de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers et de choisir la forme la plus appropriée pour la conservation et la libération du principe actif. L'industrie est responsable de la copie du prototype en grand nombre pour une distribution nationale et internationale.

Dans l'industrie pharmaceutique, on trouve deux grandes entités :

- Les ateliers de production ;
- Les ateliers de contrôle.

I.1.1 Les ateliers de production :

Les ateliers sont séparés en autant de formes à fabriquer et on y trouve :

- ✓ Formes sèches (comprimés, gélules) ;
- ✓ Formes liquides (sirops,);
- ✓ Formes pâteuses (pommades, suppositoires).

Des ateliers doivent être totalement séparés des autres :

Des parties communes :

- ✓ La centrale de pesée ;
- ✓ La laverie ;
- ✓ Le conditionnement secondaire.

I.1.2 Les laboratoires de contrôle :

Ils comportent aussi plusieurs unités :

- ✓ Le contrôle physicochimique : identité, pureté, dosage ;
- ✓ Le contrôle galénique. (le temps de délitement, la dureté, l'uniformité de masse, ...) ;
- ✓ Le contrôle microbiologique : unité séparée des autres.

Les contrôles pharmacologiques et toxicologiques sont effectués essentiellement au niveau de la recherche et développement. [8]

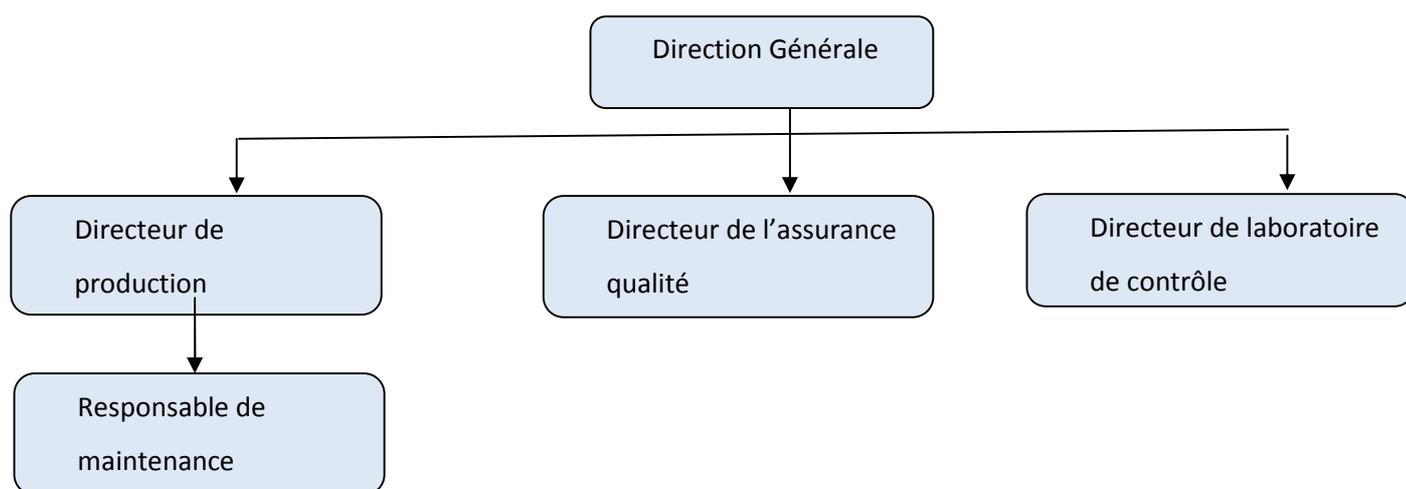


Figure I.1 : Organisation d'une entreprise de production pharmaceutique.

[8]

I.1.3 Type d'industrie pharmaceutique

D'un point de vue réglementaire et juridique, il existe trois types d'industries pharmaceutiques à savoir les concepteurs de molécules princeps, les génériqueurs et ceux qui conçoivent des produits d'automédication au grand public.

- Les concepteurs de molécules nouvelles ou sociétés innovantes, sont généralement engagés à tous les niveaux de la chaîne d'activité pharmaceutique : R&D pharmaceutique, Production primaire (production du principe actif d'un médicament, i.e. de la substance chimique en vrac), R&D galénique, Production secondaire ("enrobage" du médicament, i.e. formulation du médicament), Contrôle de qualité, Marketing, Ventes, Distribution.

- Les producteurs de produits grand public et de "marques multi-sources" (pas de brevet). Leurs activités R&D se concentrent essentiellement sur le développement de nouvelles formules, plutôt que sur la découverte de nouvelles entités chimiques.
- Les producteurs de génériques, spécialisés dans les préparations dérivées des principes actifs qui ne sont plus protégés par des brevets et qui sont vendus sans promotion active (La promotion des génériques est de moindre importance que les OTC). [9]

I.1.4 L'industrie pharmaceutique mondiale :

En 2018, le marché mondial du médicament a dépassé 1046 milliards de dollars de chiffre d'affaires (environ 928 milliards d'euros), en croissance de 5 % par rapport à 2017. Le marché américain (Etats-Unis) reste le plus important, avec 45% du marché mondial, loin devant les principaux marchés européens (Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni et Espagne), qui réalisent 15,7 % de parts de marché, le Japon (7,1 %) et les pays émergents (Chine et Brésil), 10,4 %.

La France demeure le deuxième marché européen derrière l'Allemagne. Toutefois, elle voit sa part de marché reculer de 2,2 points en dix ans. Une étude IQViA, publiée en janvier 2019 confirme cette tendance : la France perdrait deux places à l'horizon 2023, se faisant dépasser par l'Italie et le Brésil (The Global Use of Medicine in 2019 and Outlook to 2023).

I.1.5 L'industrie pharmaceutique en Algérie :

Le marché algérien des produits pharmaceutiques est porteur et il est au cours de développer par son industrie pharmaceutique locale, afin de minimiser le prix des médicaments importés et augmenter la production de générique. [10]

A partir des différents documents produits par le Ministère de la santé, l'UNOP (Union nationale des opérateurs de la pharmacie) on trouve :

-Un marché d'une valeur globale qui peut être estimée en 2011 à environ 300 milliards de dollars qui a connu une croissance très rapide ces dernières années. Jusqu'à présent, cette croissance a été portée essentiellement par importation, à court terme la facture étrangère a été multipliée par presque six.

-La production nationale est en augmentation, avec 35% de part de marché actuel.

-Le médicament générique occupe moins de 35% de la consommation contre 65% de médicaments princeps.

I.1.5.1 La production pharmaceutique en Algérie :

La production pharmaceutique locale en Algérie a augmenté au cours des cinq dernières années pour atteindre une valeur de 1 milliard de dollars, cela est dû au fait que plus de 48 importateurs de médicaments exploitent désormais plus de 75 unités de production nationale.

Cependant, la production algérienne de médicaments couvrirait 70% de la consommation intérieure en 2016 à travers 314 produits privés, 150 distributeurs pour les grossistes et 9600 pharmaciens, sur un marché estimé à 3,7 milliards de dollars. [11]

L'Algérie offre toujours un potentiel important pour les sociétés pharmaceutiques internationales en raison de la forte préférence des consommateurs pour les médicaments de marque qui représentant environ 80% du total des ventes de produits pharmaceutiques en Algérie. [12]

I.1.5.2 Les principaux investisseurs : [10]

Les plus importants investissements du secteur pharmaceutique en Algérie:

- Le français Sanofi-Aventis est n°1, avec 13 % de parts de marché (320 millions \$ en 2009);
- HikmaPharma (164.863.013 dollars);
- Saïdal (149.187.464 dollars);
- GSK (141.958.937 dollars);
- Novartis (129.138.999 dollars);
- Pfizer (111.323.448 dollars);
- Le danois Novo Nordisk (85.264.536 dollars) ;
- L'américain MSD (85.264.536 dollars) ;
- Le français Roche diagnostics (85.264.536 dollars) et Astrazeneca (85.264.536 dollars).

I.1.6 Présentation du groupe Hikma : [13]

L'entreprise a été fondée par Samih Darwazah avec deux principes directeurs, la qualité et l'intégrité. Hikma s'engage à respecter la conformité et s'efforce de maintenir un programme de conformité d'entreprise actif et efficace. L'entreprise continue à faire évoluer le programme de conformité d'entreprise pour répondre aux besoins changeants de l'entreprise et à l'environnement juridique et réglementaire en évolution.



Figure I.2 : Le signe du groupe HIKMA [13]

I.1.6.1 Historique : [13]

Fondée il y a plus de 40 ans par Samih Darwazah, Hikma a toujours eu pour objectif de fournir des médicaments abordables de grande qualité aux personnes qui en ont besoin.

Le groupe Hikma pharma a été fondé en Jordanie en 1978, comme l'un des principaux fournisseurs de génériques de marque et de produits sous licence.

En 1980 la société a renforcé sa présence dans la région MENA et établi la première usine de fabrication dans la région.

Au début des années 1990 grâce aux acquisitions importantes en Tunisie et en Arabie saoudite Hikma a renforcé sa force dans la région MENA et s'est positionné comme l'un des principaux fournisseurs de génériques dans la région et à l'international.

En 2005, le Groupe est entré à la Bourse de Londres, générant un produit brut.

La société est actuellement présente ici en Algérie, plus précisément à Staoueli dans le domaine de la fabrication des médicaments, production typiquement algérienne.

I.1.6. 2 Les produits de hikma pharma : [13]

La gamme des produits hikma fournis plus de 690 produits aux patients du monde entier. Des médicaments de haute qualité accessibles aux personnes qui en ont besoin. Les catégories thérapeutiques comprennent les anti-infectieux, cardiovasculaires, le système nerveux central, le diabète, l'oncologie, la gestion de la douleur et les voies respiratoires.

✓ Produits Européens :

Médicaments de haute qualité pour l'évolution des besoins des patients.

Une large gamme de médicaments injectables pour traiter les maladies dans toutes les catégories thérapeutiques, notamment les anti-infectieux, la gestion de la douleur, le système nerveux central et l'oncologie.

✓ Produits Américains :

Médicaments de haute qualité pour traiter une gamme de conditions.

En réponse à l'évolution des besoins des personnes, la gamme de médicaments est développée en permanence, en mettant l'accent sur des produits et des systèmes de distribution différenciés. Actuellement, il y'a la fabrication des centaines de médicaments génériques aux États-Unis.

✓ Produits MENA :

Des médicaments de haute qualité pour des besoins changeants en réponse aux besoins en constante évolution des personnes, la gamme de médicaments proposés est élargie pour les catégories thérapeutiques chroniques telles que le système nerveux central, cardiovasculaire, le diabète et l'oncologie. Actuellement plus de 275 médicaments génériques de marque fournis dans la région MENA et les marchés émergents.

I.1.6.3 Les sites de production de Hikma pharma : [13]**❖ Site de production de Jordanie :**

L'un des principaux fournisseurs de génériques de marque et de produits sous licence.

❖ Site de production MENA :

La première usine de fabrication inspectée par la FDA dans la région.

❖ Site de production de Portugal :

Cette usine est produite pour la fabrication stérile de produits pharmaceutiques injectables.

Grâce au développement réussie au Portugal et le succès de la livraison de médicaments dans la région MENA, la société est entrée sur le marché américain en acquérant West-Ward Pharmaceuticals. L'entreprise a aussi réalisé d'autres possessions en Tunisie et en Arabie saoudite.

❖ Site de production d'Italie :

Cette usine est spécialisée en activité injectable qui s'est développée dans le segment lyophilisé du marché des injectables.

❖ Site de production d'Algérie :

Spécialisé pour la production de pénicilline et développé l'activité Injectable.

❖ Site de production des Etats-Unis :

Contribué à transformer la position de la société sur le marché américain et à développer l'activité non injectable aux États-Unis. Acquisition d'autres sites, tels que Ribosepharm en Allemagne et Alkan en Egypte.

I.2 Généralités sur les médicaments :**I.2.1 Introduction :**

L'industrie pharmaceutique a longtemps été considérée comme un univers profitable et lucratif. Cependant, aujourd'hui, la mise au point de nouvelles molécules est de plus en plus difficile et de plus en plus rare. Ainsi, une firme pharmaceutique est capable de créer environ dix médicaments par an contre une trentaine dans les années soixante-dix. En parallèle, on voit apparaître au début des années quatre-vingt de nouvelles législations dans le monde permettant la mise en place de médicaments génériques sur le marché économique [9]

I.2.2 Définition du médicament :

Le médicament est une substance administrée en qualité de remède, aussi, il est défini comme une composition qui possède des propriétés curatives, préventives ou administrée en vue d'établir un diagnostic. Un médicament est le plus souvent destiné à guérir, à soulager ou à prévenir des maladies humaines ou animales. [9]

Le médicament est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé « OMS » Un médicament est toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales. Il est administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, de corriger ou de modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique”.

I.2.2.1 Les éléments constitutifs du médicament:

Un médicament est un mélange de molécules qui ont des rôles différents il comprend une partie active qui faite d'un ou plusieurs principes actifs, et une partie inactive faite d'un ou plusieurs excipients. Comme le représente (la figure I.3).

Les principes actifs ou substances actives : il y en a un, deux ou trois par médicament. Ce sont les molécules qui ont un effet thérapeutiques (qui soignent). Leurs noms sont sur la boîte et en tête de liste de la composition. Exemples : ibuprofène, caféine, paracétamol ...

Les excipients : Ce sont des substances inactives par elle-même mais qui facilite l'administration et la conservation du principe actif. Ils servent à lui donner une forme, à l'aromatiser, à favoriser son assimilation et n'ont pas d'effet thérapeutique.

Certains excipients, dits "excipients à effets notoires", peuvent provoquer des allergies ou des intolérances chez certaines personnes. [14]



Figure I.3. Constitution des médicaments.

I.2.3 Dénomination des médicaments :

Un médicament a un nom chimique, une dénomination internationale commune (DCI) et un nom commercial.

I.2.3.1 Le nom chimique d'un médicament :

Le nom chimique (ou scientifique) correspond à celui de la substance qui compose le médicament. Il est surtout utilisé par les chercheurs.

I.2.3.2 Le nom générique d'un médicament

C'est la dénomination commune internationale DCI attribuée par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), Elle est composée à partir de segments-clés qui renseignent notamment sur l'origine et le mode d'action pharmacologique du produit.

La DCI n'appartient à personne et doit être prononçable dans toutes les langues et c'est elle qui permet d'identifier une substance dans tous les pays.

I.2.3.3 Le nom commerciale d'un médicament

Le nom commercial qualifié aussi de marque ou de pharmaceutique est choisi par le producteur du médicament. Cette appellation est généralement courte et facile à mémoriser, mais à la différence de la DCI, il pourra différer d'un pays à l'autre.

I.2.4 Types de médicaments : [14]

Il existe deux types de médicaments : princeps et les génériques.

❖ Les médicaments appelés, « princeps » ou « originaux » :

Ou aussi de marque parce qu'ils bénéficient d'un brevet or quand ce médicament n'est plus protégé par un brevet, d'autres laboratoires peuvent se mettre à fabriquer des médicaments contenant la même substance active, appelés "médicaments génériques".

❖ Les médicaments génériques :

Présente la même composition qualitative et quantitative en substances actives, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la substance de référence (princeps). Ils sont moins cher que les médicaments originaux car ils ne nécessitent pas de programme de recherche fondamentale ; du fait que la/les molécule(s) qui les composent a/ont déjà été étudié(es) et testées.

I.2.5 Formes pharmaceutiques et voies d'administration des médicaments :

Sont les présentations pratiques des médicaments qui permettent leur administration elles sont obtenue en choisissant les excipients adaptés. La forme pharmaceutique est en général choisie de manière à ce que les principes actifs atteignent le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps auxquels ils sont destinés, comme elle permet aussi d'adapter un médicament aux contraintes particulières d'un patient.

La nature de ces formes dépend de la voie d'administration possible ou choisie, mais plusieurs formes sont utilisables par la même voie. Un principe actif peut être présenté sous diverses formes. [15 ; 16]

Les différentes formes galéniques les plus courantes sont résumées dans le tableau suivant:

Tableau I.1: Les formes galéniques les plus courantes [16]

VOIES	FORMES PRINCIPALES
Orale	Formes solides : comprimés, gélules Formes liquides : préparation buvables
Parentérale	Solution, émulsions, suspensions, formes vectorisées
Rectale	Formes semi-solides : suppositoires Formes pâteuse : pommades, crèmes Formes liquides : lavements

Vaginale	Formes semi-solides : ovules Formes solide : comprimés gynécologiques Formes liquides : solutions
Ophthalmique	Formes liquides : collyres Formes pâteuse : pommades
Oto-rhino-laryngologique(ORL)	Formes liquides : solutions aérosolisées
Pulmonaire	Formes liquides : solutions, suspensions aérosolisées
Percutanée	Formes pâteuses : crèmes, pommades, gels, formes adhésives

I.2.6 Les Comprimés :

I.2.6.1 Définition : [16]

La pharmacopée européenne définit les comprimés comme : "des préparations solides contenant une unité de prise d'un ou plusieurs principe actif .Ils sont généralement obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particule".

La forme « comprimé » est une dose unitaire solide contenant une unité de prise d'une ou plusieurs substances actives. Les comprimés ont comme avantages de bien se conserver, de convenir aux traitements ambulatoires et de pouvoir être fabriqués industriellement avec précision et un taux de rendement élevé, Ils sont obtenus en agglomérant par compression un volume constant de particules ou par un autre procédé de fabrication approprié tel que l'extrusion, le moulage ou la lyophilisation.

Les comprimés destinés à la voie orale ; certains sont avalés ou croqués, néanmoins certains d'entre eux doivent être préalablement dissous dans l'eau avant administration (ex :comprimés effervescents), et certains doivent séjourner dans la bouche pour y libérer la

substance active(les comprimés sublinguaux), Certains comprimés peuvent être introduits sous la peau (les comprimés d'implantation).

I.2.6.2 Composition d'un comprimé :

Les comprimés sont constitués d'un ou plusieurs principes actifs et les excipients :

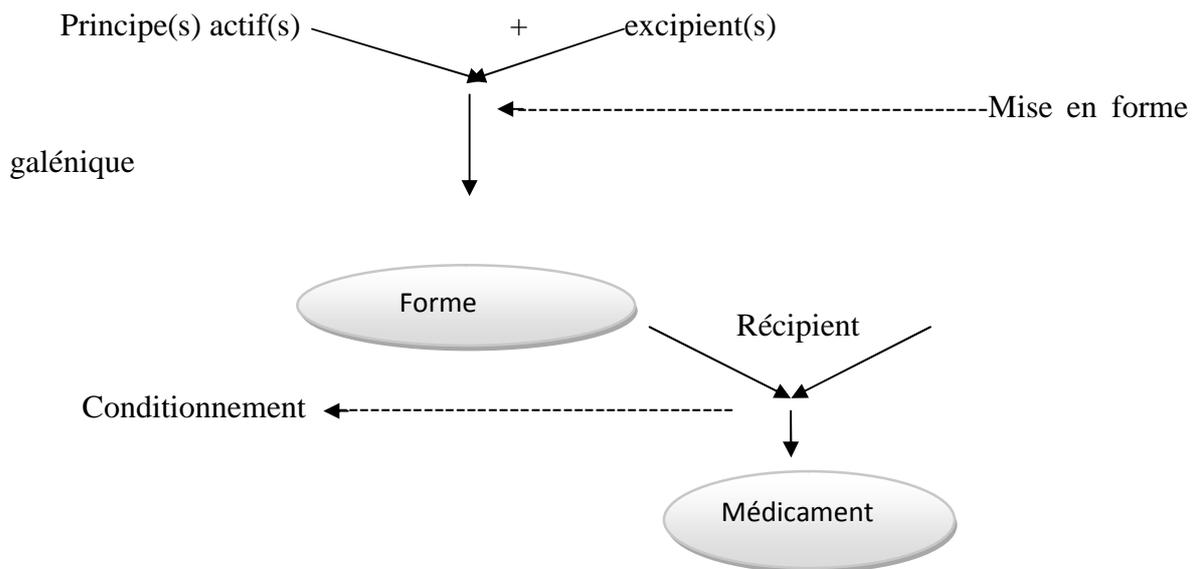


Figure I.4 : composition des comprimés.

I.2.6.2.1 Principe actif :

Le principe actif, aussi appelé substance active peut exister sous plusieurs formes cristallines ou sous la forme de dérivés tels que sels, hydrates...le choix se fait en fonction du mode d'administration et de considération de stabilité, de solubilité et de biodisponibilité. [16]

Les principes actifs sont destinés à traiter ou à prévenir une maladie, leur dosage est réalisé en fonction de la puissance de leur action ; et de leur devenir dans l'organisme et de la tolérance du sujet vis-à-vis de cette action.

I.2.6.2.2 Les excipients :

Les excipients sont des substances d'origine chimique ou naturelle qui facilitent l'utilisation du médicament mais ne présentent pas d'effet curatif ou préventif, Elles sont inactives vis à vis de la pathologie. Mais leur présence est indispensable pour assurer la conservation du

médicament, lui donner un volume et une présentation utilisables par le malade et permettre son identification.

La fonction d'un excipient est de servir de vecteur (véhicule ou base) au principe actif, ou d'entrer dans la composition du vecteur contribuant ainsi à certaines propriétés du produit, telles que la stabilité, le profil biopharmaceutique, l'aspect et l'acceptabilité pour le patient et la facilité de fabrication.

Néanmoins, il est primordial de noter qu'un tel adjuvant peut modifier de façon importante l'activité d'un principe actif ; d'où, très souvent, la nécessité de refaire des essais cliniques après un changement d'excipient. [17 ; 18]

❖ **Les grandes familles d'excipients:**

- Les excipients liquides: eau, alcool éthylique, propylène-glycol.
- Les glycérides: huiles végétales, etc.
- Les cires: cire blanche, lanoléine, cire de carnauba, etc.

Les hydrocarbures et silicones: huiles de vaseline, paraffine, huiles de silicones, etc.

Les sucres, dérivés des sucres et macromolécules hydrophiles: saccharose, lactose, sorbitol, amidons, gommes (arabique, adragante...), alginates, cellulose et dérivés (méthylcellulose), protéines (gélatines...), produits de synthèse (polyvidone, P.E.G.), etc.

Les produits minéraux: silice, talc, silicates divers (kaolin, bentonites...), oxyde de titane, etc.

Les surfactifs: surfactifs ioniques (anioniques et cationiques) et surfactifs non ioniques, etc.

[17]

Peu de principes actifs peuvent être comprimés seuls. Ils nécessitent la présence d'adjuvants, dont les fonctions principales sont les suivantes : [19 ; 16]

a) Les diluants :

Jouent un rôle important dans l'ajustement de la masse du comprimé lorsque la quantité de principe actif n'est pas suffisante pour obtenir des dimensions et un volume satisfaisants.

Ce sont des poudres dites inertes ; choisies en fonction de leur propriétés secondaires : hydro solubilités ; pouvoir absorbant ou adsorbant ; PH ; neutralité ; l'acidité....etc. Parmi les diluants on a : le lactose ; cellulose ; l'amidon....etc

b) Les liants ou agglutinants :

Excipients qui assurent la cohésion d'un mélange de poudres et permettent la réalisation de comprimés, susceptibles d'exercer simultanément la fonction de diluant, ont en outre la propriété de renforcer ou favoriser les liaisons interparticulaires et permettent de diminuer la force de compression. Ils sont utilisés soit à l'état sec, soit le plus souvent en solution aqueuse ou alcoolique. Parmi ces liants, certains créent un enchevêtrement entre les particules à agglomérer, c'est le cas des dérivés cellulosiques et de certains polymères ou copolymères ; d'autres, de point de fusion peu élevé, sont susceptibles, lors de l'élévation de température induite au cours de la compression, de former des ponts interparticulaires (certains corps gras, acides, polyéthylène glycol de haut poids moléculaire).

La plupart des excipients hydrophiles qui donnent des solutions visqueuses peuvent être employées comme liants : gomme arabique ; méthyle cellulose ; gélatine ; amidon.

c) Les lubrifiants :

Ils sont divisés en deux groupes en fonction de leur action, les lubrifiants d'écoulement et les lubrifiants de compression :

- **Lubrifiant d'écoulement :** amélioration de la fluidité du grain donc du remplissage de la chambre de compression ce qui est important pour la régularité de masse. Comme lubrifiants qui améliorent la fluidité du grain, on peut citer: le talc, les amidons, les poudres de silice ...etc;
- **Lubrifiants de compression :**
 - la diminution de l'adhérence de la poudre au poinçon et à la matrice (talc, esters...);
 - la réduction des frictions entre les particules pendant la compression ce qui assure une meilleure transmission de la force de compression (stéarate de magnésium...). En excès ils diminuent la cohésion des comprimés.

A ces trois rôles importants viennent s'ajouter un intérêt supplémentaire des lubrifiants : ils donnent un bel aspect, brillant et non poussiéreux aux comprimés.

d) Les délitants ou désagréant :

Ils accélèrent la désintégration du comprimé : donc aussi la dispersion du principe actif dans le suc digestif (la libération du principe actif dans l'organisme) ou dans l'eau en détruisant la structure stable de la forme pharmaceutique par réaction chimique et/ou physique. Le rôle de cette catégorie d'excipient est essentiellement d'ordre biopharmaceutique. Ce sont soit :

- des produits de solution de solubilité qui diffère de celle du principe actif (hydrosoluble si le principe actif est liposoluble) ;
- des produits gonflant dans l'eau. Ils favorisent la pénétration de l'eau dans le comprimé puis l'écartement des grains.

I.2.6.3 Avantages et inconvénients des comprimés : [19]

Présentés dans le tableau suivant :

Tableau I.2 : Avantages et inconvénients des comprimés.

Avantages de comprimés	Inconvénients des comprimés
<ul style="list-style-type: none"> - Leur production nécessite peu d'étapes de préparation et s'effectue à des cadences élevées d'où un prix de revient moindre ; - un dosage précis par unité de prise ; - un emploi facile en raison de leur volume réduit et de leur solidité suffisante pour subir les manipulations de conditionnement et de transport ; - la saveur souvent désagréable des principes actifs, moins perceptible qu'en milieu liquide, peut être masquée par enrobage ; - c'est une forme très intéressante pour les principes actifs peu solubles ; 	<ul style="list-style-type: none"> - Si le délitement n'est pas rapidement assuré, il y a un risque pour la muqueuse digestive ; - La mise au point est délicate Pas de principe actif liquide ; - Nécessité d'utiliser de nombreux excipients qui peuvent présenter des effets secondaires.

- c'est un milieu sec et condensé favorable à une bonne conservation ;	
--	--

I.2.6.4 Les catégories des comprimés :

Selon la pharmacopée Européenne on distingue plusieurs catégories de comprimés destinés à la voie orale :

- Les comprimés nus ou non enrobés ;
- Les comprimés enrobés ;
- Les comprimés effervescents ;
- Les comprimés solubles ;
- Les comprimés dispersibles ;
- Les comprimés orodispersibles ;
- Les comprimés gastro-résistants ;
- Les comprimés à libération modifiée ;
- Les comprimés à utiliser dans la cavité buccale ;
- Les lyophilisats oraux.

Les comprimés peuvent être classés en deux catégories selon le type de libération :

- ❖ Les comprimés à libération conventionnelle ;
- ❖ Les comprimés à libération modifiée.

I.2.6.4.1 Les comprimés à libération conventionnelle :

Les formes à libération conventionnelle (immédiate) sont des formes pour lesquelles la libération du principe actif n'a pas fait l'objet d'une modification délibérée résultant de la mise en œuvre d'une formulation particulière et/ou d'un procédé de fabrication spécial. Le profil de dissolution du principe actif dépend essentiellement de ses propriétés intrinsèques.

➤ Les comprimés nus ou non enrobés :

Les comprimés non enrobés comprennent des comprimés à couche unique et des comprimés à couches multiples disposées parallèlement ou concentriquement. Les

premiers résultent d'une seule compression, les autres de compressions successives. Ils peuvent être de formes très diverses, sécables ou non. Ils se désagrègent rapidement. [20]

➤ **Les comprimés enrobés :**

Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou plusieurs couches de mélange de substances diverses telles que : résines naturelles ou synthétiques, gommés, gélatine, charges insolubles inactives, sucres, substances plastifiantes, polyols, cires, colorants autorisés par l'Autorité compétente et, parfois, aromatisants et substances actives. [20]

- ❖ Quand l'enrobage est épais et a base de sucre, le comprimé est dit dragéifié.
- ❖ Quand l'enrobage est très mince et a base de polymère filmogène, le comprimé est dit pelliculé.

Les principales raisons d'enrober les comprimés sont les suivantes :

- Rendre plus agréable l'administration de médicament lorsque ce dernier a un goût (amertume) ou une odeur désagréable et ainsi faciliter leur administration et améliorer l'observance ;
- Protéger les principes actifs sensibles de la lumière et les agents atmosphérique ;
- prévenir certaines incompatibilités ;
- Modifier la libération des principes actifs. [16]

Le temps de désagrégation est plus long que celui des comprimés nus, et dépend du type d'enrobage : inférieur à 30 minutes pour les comprimés pelliculés et inférieur à 60 minutes pour les comprimés dragéifiés. [20]

I.2.6.4.2 Comprimés à libération modifiée

Sont des comprimés, enrobés ou non, qui sont préparés avec des excipients spéciaux ou par des procédés particuliers, ou les deux, visant à modifier la vitesse, le lieu ou le moment de libération de la (ou des) substance(s) active(s). [20]

❖ Les comprimés à libération prolongée (forme LP) :

La vitesse de libération plus lente a pour but d'obtenir un taux de PA le plus constant possible dans l'organisme tout en diminuant le nombre de prises. [18]

La forme LP comprend, les comprimés monophasique, les comprimés polyphasique, les comprimés multigrains, et les comprimés dont le temps de résidence dans le tube digestif est augmenté, tel que les comprimés flottants ou les comprimés bioadhésifs. [16]

❖ Les comprimés à libération retardée :

Les comprimés à libération retardée sont des formes galéniques où le principe actif est libéré à un moment ou un lieu différent par rapport à la forme conventionnelle administrée par la même voie. Ils sont essentiellement les comprimés gastrorésistants, Ce sont des comprimés à libération modifiée destinés à résister au suc gastrique et à libérer la ou les substances actives dans le suc intestinal.

Ces comprimés sont généralement obtenus en les recouvrant d'un enrobage gastrorésistant (acétophtalate de cellulose en solution à 15% dans l'acétone, alcool éthylique ou isopropylique).

Ils sont généralement utilisés pour les principes actifs irritants pour l'estomac ou pour protéger certains principes actifs sensibles à l'acidité des sucs digestifs. [20]

❖ Les comprimés à libération accélérée : [20]

Les comprimés à libération accélérée sont des préparations dont la vitesse de libération de la substance active est plus rapide que celle de la forme à libération conventionnelle destinée à la même voie d'administration. Elles sont généralement administrées après mise en solution.

▪ Les comprimés effervescents :

Les comprimés effervescents sont des comprimés non enrobés contenant généralement des substances acides et des carbonates ou bicarbonates qui réagissent rapidement en

présence d'eau en libérant du dioxyde de carbone. Ils sont destinés à être dissous ou dispersés dans l'eau avant administration, en donnant une boisson gazeuse.

Le but de ces comprimés est de faciliter la prise ou l'absorption. Ils sont utilisés pour administrer des principes actifs dont on souhaite une action rapide.

- **Les comprimés solubles**

Les comprimés solubles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés. Ils sont destinés à être dissous dans l'eau avant administration. La solution peut être légèrement opalescente en raison de la présence d'excipients ajoutés lors de la fabrication des comprimés.

- **Les comprimés dispersibles :**

Les comprimés dispersibles sont des comprimés non enrobés ou des comprimés pelliculés destinés à être dispersés dans de l'eau avant administration, en donnant une dispersion homogène.

- **Les comprimés orodispersibles :**

Les comprimés orodispersibles sont des comprimés non enrobés destinés à être placés dans la bouche où ils se dispersent rapidement avant d'être avalés.

- **Les lyophilisats oraux :**

Les lyophilisats oraux sont des préparations solides destinées à être placées dans la bouche, soit à être dispersées (ou dissoutes) dans de l'eau avant administration.

Chapitre II

Procédés de fabrication des comprimés

II .Méthodes de production des comprimés

Plusieurs opérations unitaires sont nécessaires afin de transformer un ensemble de poudres en comprimés prêts à l'usage. La fabrication de comprimés se déroule en plusieurs étapes distinctes. Chacune de ces étapes est déterminante afin d'assurer la qualité du produit final. Lors de la fabrication d'un comprimé, il est nécessaire dans un premier temps de former des grains qui seront ensuite séchés puis compactés pour former des comprimés.

II.1 Granulation : [16]

La granulation est précédée du mélange des poudres c'est-à-dire du ou des principes actifs avec une partie des adjuvants. L'opération est réalisée dans des mélangeurs classiques pour poudres : mélangeurs à chute libre surtout ou mélangeur malaxeurs.

Dans le cas des comprimés, le but de la granulation est surtout de modifier la texture du mélange pour augmenter sa densité, ceci afin qu'il coule bien dans la matrice et qu'il y ait le moins d'air possible entre les particules. la présence d'air en proportion importante gênerait la compression.

Les deux modes de granulation les plus utilisés sont la granulation par voie humide et la granulation par voie sèche.

❖ La granulation par voie humide :

Le liquide de mouillage est le plus souvent l'eau, seule ou additionnée de liant. Cependant l'eau n'est pas sans inconvénients. Elle peut favoriser l'altération des principes actifs et ceci d'autant plus qu'il faut sécher le granulé par la chaleur et que la durée de chauffage est plus longue avec l'eau qu'avec les liquides organiques plus volatils. Après l'eau, le solvant le plus utilisé est l'alcool plus ou moins dilué. L'alcool est aussi préféré lorsque le principe actif est trop soluble dans l'eau, ce qui donne une pâte trop molle et par la suite des comprimés trop durs.

Le mouillage se fait dans des malaxeurs de différents types : malaxeurs type pétrin, mélangeurs planétaire, mélangeurs à vis hélicoïdale et mouvement planétaireetc.

La granulation elle-même est réalisée dans des graduateurs rotatifs ou oscillants et le séchage dans des étuves à plateaux ou des séchoirs à lit fluidisé.

➤ **Phases de granulation humide :**

- Nucléation : apparition du nucléi sous effet de la répartition du liant (produit à base de cellulose par exemple pour augmenter la liaison entre les particules) et de l'agitation mécanique;
- Transition : phase de croissance contrôlée du grain ;
- Grossissement : phase de réunion de plusieurs grains entre eux. Liquide se trouvant à la surface -----> création liaisons entre grains avec déformation plastique à la surface. Lorsque l'on fabrique un grain à partir de poudre, on a à chaque étape l'eau qui se lie pour soit commencer à former les particules, soit augmenter la taille du grain.

La granulation humide est une opération longue mais largement utilisée en pharmacie.

❖ **La granulation par voie sèche :**

Elle n'est utilisée que lorsque le principe actif ne supporte ni l'humidité ni le séchage par la chaleur ou qu'il est trop soluble dans l'eau ou l'alcool. Ce procédé est plus long que le précédent et revient donc plus cher surtout si les briquettes sont faites sur des alternatives.

La fabrication est plus poussiéreuse et l'usure des machines est assez importante au cours de la fabrication des briquettes, le rendement est meilleur avec un compacteur.

Quel que soit la méthode, le grain obtenu doit être constitué de particules de taille et de forme telle que le remplissage ultérieur de la chambre de compression se fait aussi régulièrement que possible. La présence de la poudre fine sur le grain peut être intéressante pour un meilleur remplissage et pour réduire le minimum les inclusions d'air. [16]

Avant la compression sont ajoutés les derniers adjuvants. Cette dernière addition se fait dans des mélangeurs fermés.

II.2 Opérations préliminaires (pesée, tamisage, mélange) [2]

Sont considérées comme opérations préliminaires, les opérations pharmaceutiques ayant lieu avant l'étape de compression ou de mise en gélules, qui va donner sa forme définitive ou quasi définitive à la forme orale solide.

II.2.1 La pesée

La pesée est, aujourd'hui, généralement réalisée dans des zones de production dédiées, appelées centrales de pesées. Contrairement à la pesée en zone de production, la pesée en

centrale de pesées permet d'isoler la pesée, de limiter les risques et d'avoir des équipements parfaitement adaptés à cette étape.

Le principe de la pesée est d'obtenir les quantités de produits et de matières nécessaires à l'élaboration d'un lot pharmaceutique.

Que ce soit la pesée de petites quantités ou de quantités plus importantes, ces pesées sont tracées dans le dossier de lot. Les balances utilisées doivent être reliées un service permettant l'impression de tickets pour assurer la traçabilité de la pesée.

II.2.2 Broyage

Le broyage va permettre de diminuer la taille des particules d'une poudre, grâce à une contrainte mécanique qui lui est imposée. De la taille des particules, vont dépendre plusieurs facteurs comme la vitesse de dissolution, l'homogénéité de répartition des mélanges pulvérulents, la stabilité des dispersions, la plus ou moins bonne conservation des produits, la biodisponibilité des PA ou encore d'éventuelles interactions physico-chimiques.

Il existe de nombreux broyeurs différents, dont le choix va reposer sur divers éléments (finesse souhaitée du produit, la température maximale admissible, etc.).

Plus un produit est finement séparé en particules élémentaires, plus la surface de contact sera augmentée. Cela va donc augmenter les réactions chimiques et L'homogénéité du mélange ou la rapidité du séchage vont également être augmentés.

Pour un broyage grossier, le choix du broyeur se fait en fonction de la dureté de la matière. On privilégiera notamment des broyeurs à marteaux pour des produits tendres et peu abrasifs, des broyeurs pendulaires quand les produits ont une dureté moyenne, des broyeurs à boulets ou à billes pour des produits durs et des broyeurs vibrants pour des produits tendres et collants comme le talc ou le stéarate de magnésium.

Pour un broyage moyen, les équipements privilégiés seront des broyeurs à attrition ou des broyeurs à aiguilles.

Pour un broyage plus fin, on utilisera un broyeur à jet d'air, avec lequel le produit va être soumis à des jets d'air continus, qui vont provoquer des collisions entre les différentes particules qui vont s'éclater en particules fines. Ce procédé possède l'avantage de ne pas causer d'échauffement ni d'adhérence de la poudre aux parois de la chambre de broyage.

D'autres équipements sont adaptés à la fragmentation de produits sensibles à la chaleur ou de produits difficiles à broyer comme des moulins oscillants.

II.2.3 Tamisage

Le tamisage consiste à séparer par la taille les particules d'une poudre, en les faisant passer à travers une maille de tamis ; les poudres passées à travers le tamis étant de dimensions inférieures à la maille du tamis.

Le tamisage permet également de définir la granulométrie d'une poudre ; qui peut avoir un impact important sur la compressibilité de celle-ci.

On dénombre trois domaines d'application principaux pour le tamisage :

- Le tamisage « de sécurité », qui permet d'éliminer d'éventuels corps étrangers dans la matière à utiliser. Ce tamisage rapide se fait sur un tamis à mailles relativement grosses.
- Le tamisage granulométrique, qui permet d'éliminer les particules dont la taille est supérieure à celle des mailles du tamis. Au contraire, le tamisage peut aussi permettre de récupérer les particules d'une taille supérieure. Ainsi, un double tamisage est envisageable pour récupérer des poudres d'une taille particulière ;
- Le tamisage, permettant le démottage des amas de matières, qui va casser les amas de poudres, qui ont pu se créer par le transport et le stockage des matières (via des tassements ou via l'humidité environnante).

II.2.4 Calibrage

Le calibrage est une opération qui consiste à réduire la taille de particules ou d'agglomérats grossiers par des moyens mécaniques appropriés.

Contrairement au tamisage ou au broyage, le calibrage peut intervenir à différents stades de la fabrication : avant ou après granulation. En effet, après une granulation humide, il permet d'uniformiser la taille des granulés et de favoriser un séchage régulier. Après un séchage ou après une granulation sèche, il va augmenter la surface spécifique, il va améliorer l'uniformité de teneur par augmentation du nombre de particules par unité de masse et va améliorer l'écoulement en favorisant le remplissage des matrices lors de la compression.

II.2.5 Mélange

Le mélange consiste en une association, la plus homogène possible, de plusieurs substances solides, liquides ou gazeuses. Le résultat doit être homogène ; chaque fraction ou dose prélevée au hasard devant contenir tous les constituants dans les mêmes proportions que dans la totalité de la préparation.

❖ **Type des mélangeurs :**

➤ **Dans une officine:**

Mortier et pilon: sont utilisés pour :

- Mélange de petites quantités ;
- Granulométries voisines ;
- Dilution progressive.

➤ **Dans l'industrie**

Tambours- mélangeurs:

- Mélangeurs cylindrique: Mélangeur à tambour rotatif
- Mélangeurs cubiques : mélangeurs a double cuve en "V" ou en "Y"

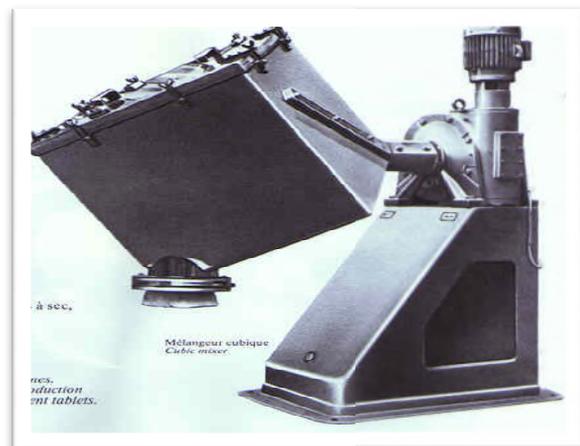
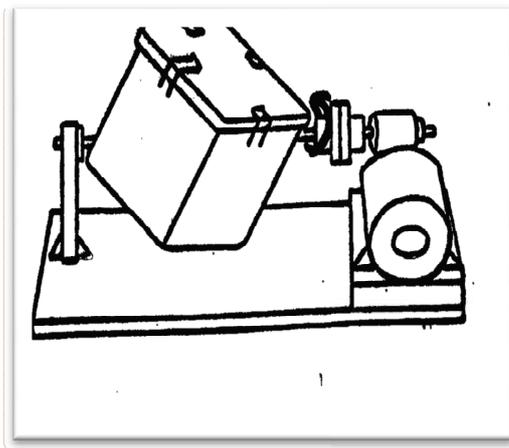


Figure II.1 : Mélangeurs cubique.

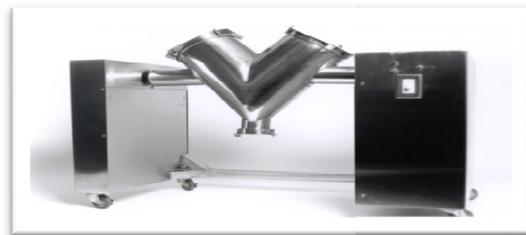
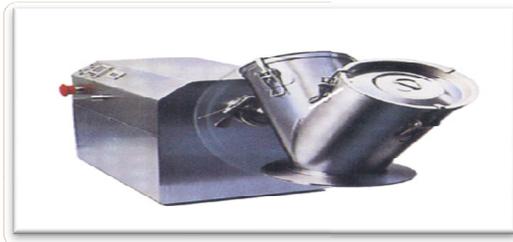
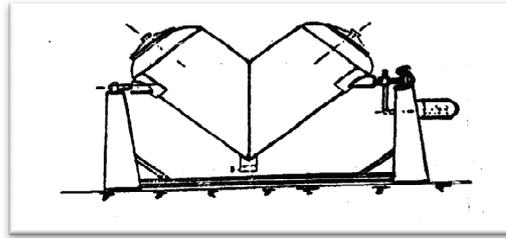


Figure II.2 : mélangeurs a double cuve en “V” ou en “Y”.

Mélangeurs-malaxeurs:

- Mélangeurs a ruban ou type pétrin ;
- Mélangeurs a vis helicoidale;
- Mélangeurs palnetaire.

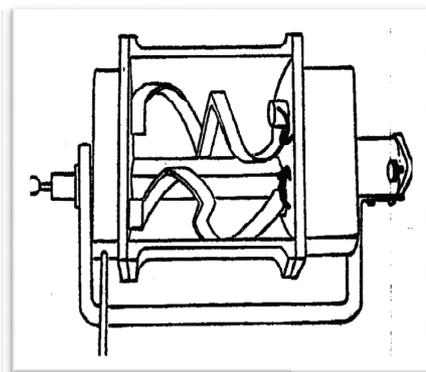


Figure II.3 : Mélangeurs a ruban ou type pétrin.

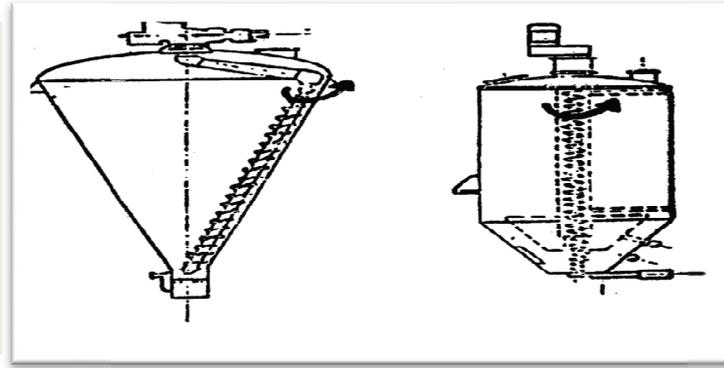


Figure II.4 : Mélangers à vis hélicoïdale.

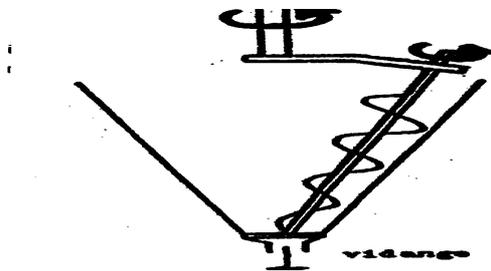


Figure II.5 : Mélangers palnetaire.

II.3. Le procédé de compression [21]

Le procédé de compression est une étape complexe et précise, nécessitant une connaissance approfondie de l'appareil utilisé, du mélange de grain à compressé et du résultat final à obtenir. La maîtrise de ces trois éléments permet l'obtention d'un comprimé final satisfaisant aux exigences de la Pharmacopée Européenne.

Dans les années 1900, des machines à comprimer alternatives (**Figure II.6**) étaient utilisées. Elles possèdent une capacité de production allant de 1500 à 6000 comprimés par heure.



Figure II.6 : Machine à comprimé alternative [21]

Le principe de fonctionnement de la machine à comprimé alternative repose sur les mouvements des poinçons supérieurs et inférieurs. Le grain est chargé dans la trémie d'alimentation puis le sabot va permettre de distribuer la poudre. Après remplissage, la matrice est arasée par le retrait du sabot. La descente du poinçon supérieur permet d'effectuer la compression et la formation du comprimé qui va être éjecté par le retrait du poinçon supérieur et la montée du poinçon inférieur.

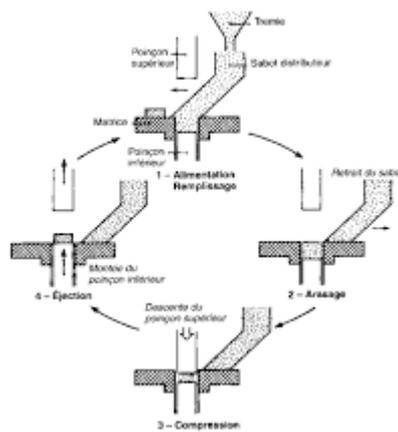


Figure II.7 : Schéma du principe de fonctionnement d'une machine à comprimé alternative [21]

Depuis plusieurs années, elles ont été remplacées par des presses rotatives (figure 3). Ces dernières ont une cadence de production plus importante, 50 000 à 1 000 000 comprimés par heures pour les plus performantes. Ce gain de temps représente un avantage financier indéniable pour les industries pharmaceutiques.



Figure II.8 : Presse rotative Kilian RTS 24 [21]

II.4. méthode de production des comprimés

II.4.1 Caractéristiques d'obtention d'un comprimé [22]

Bien que le procédé de fabrication de comprimé soit simple, sa réalisation se révèle assez complexe. En effet, il ne suffit pas de placer la poudre de comprimé dans une matrice et d'y exercer une force de compression entre deux poinçons. La poudre à comprimer doit avoir des propriétés physiques et mécaniques particulières :

La fluidité du mélange de la poudre est importante pour pouvoir assurer un remplissage précis et rapide de la matrice de compression.

- L'homogénéité de la granulométrie doit permettre d'éviter les risques de démixage. La composition doit être sensiblement la même dans chaque comprimé, notamment pour les substances actives ;

- Le taux d'humidité du grain ou de la poudre à comprimer doit être contrôlé. Une poudre trop sèche diminuera la cohésion entre les particules, augmentant la friabilité du comprimé et son risque de repasser à l'état de poudre. Alors qu'une poudre ou un grain trop humide risque d'apporter des problématiques de collage avec l'outillage de compression.

L'utilisation de certaines matières est incompatible avec la mécanique de l'opération de compression. En effet, la compression génère une émission d'énergie sous forme de chaleur, rendant impossible l'utilisation de matières premières thermosensibles. Les matières abrasives sont également contre-indiquées car elles peuvent potentiellement endommager l'outillage de compression.

En réalité, très peu de principes actifs peuvent être comprimés directement. L'addition de plusieurs excipients et la réalisation d'opérations préalables de fabrication comme la granulation, sont souvent nécessaires à l'obtention d'un comprimé. (Voir la figure II.9).

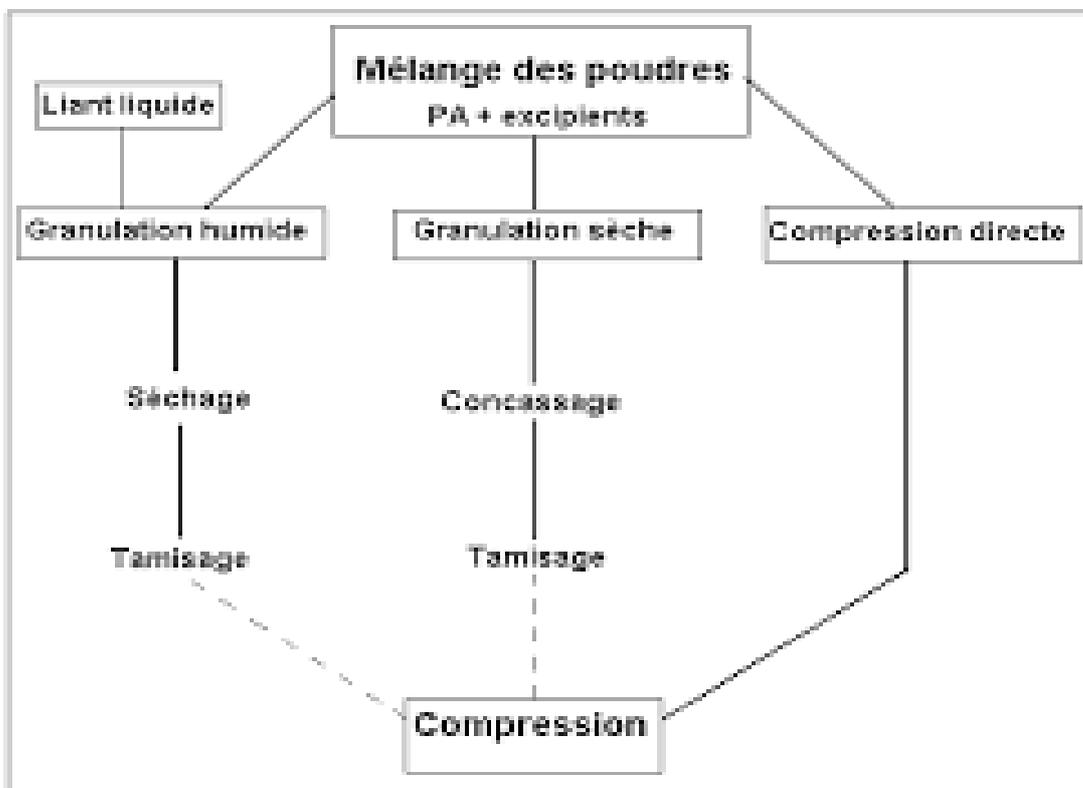


Figure II.9 : Procédés d'obtention d'un comprimé [22]

II.4.2 Outils de compression [23]

II.4.2.1 Principes de fonctionnement

L'unité fonctionnelle d'une presse à comprimer, appelée station de compression, est constituée de trois éléments, définissant la chambre de compression:

- Les bords latéraux de la chambre sont constitués par la matrice. Celle-ci définit la taille et la forme du comprimé ;

- Les bords inférieur et supérieur de la chambre correspondent respectivement aux poinçons inférieur et supérieur. Leur forme et leur gravure déterminent l'aspect des surfaces du comprimé.

L'étape de compression met en œuvre des poudres non transformées (compression directe) ou des poudres granulées (granulation humide ou sèche). A l'échelle d'une station de compression, le procédé est réalisé selon quatre étapes distinctes :

- **Remplissage** : avec le poinçon inférieur en position basse et le poinçon supérieur en position haute, les matrices se remplissent de manière régulière et au maximum à l'aide des sabots distributeurs contenant la poudre ou le grain à comprimer. Ceux-ci sont alimentés par une trémie. La hauteur de remplissage de la matrice correspond au volume de poudre accueilli dans la matrice à chaque cycle, elle-même correspondant à la masse de poudre, Il est réglé par la descente du poinçon inférieur. La figure présente les éléments d'une presse au moment du remplissage. [23]



Figure II.10 : Schéma des étapes de compression : remplissage

- **Dosage** : Le poinçon inférieur est ensuite entraîné par la tourelle sur la came de dosage, qui va permettre une régulation du remplissage. [22]

- **Arasage :** Le retrait du sabot d'alimentation permet l'arasage de la poudre excédentaire. La quantité de poudre est donc ajustée précisément au volume défini précédemment lors de cette étape, comme illustré dans (la figure II.11) [23]



Figure II.11 : Schéma des étapes de compression : arasage

- **Pré-compression :**

La descente du poinçon supérieur s'effectue en même temps qu'une légère montée du poinçon inférieur afin d'enlever l'air interparticulaire au sein du grain et de donner une préforme au comprimé. La pré-compression n'est pas obligatoire. [21 ; 22]

- **Compression :**

Le comprimé se forme par l'écart à nouveau réduit entre les deux poinçons. La pression exercée sur le grain à comprimer est encore augmentée par le passage des tourelles au niveau des galets de compression supérieur et inférieur. [21]

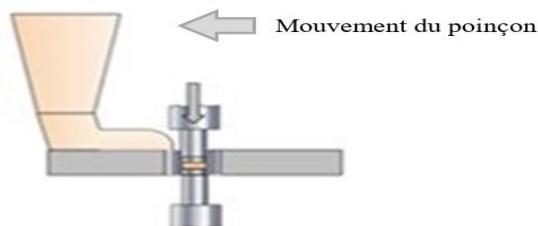


Figure II.12 : Schéma des étapes de compression : compression

• Ejection du comprimé :

L'éjection du comprimé de la matrice est provoquée par la montée du poinçon inférieur jusqu'au niveau supérieur de la matrice. Ceci fait remonter le comprimé sur la tourelle.
[23]

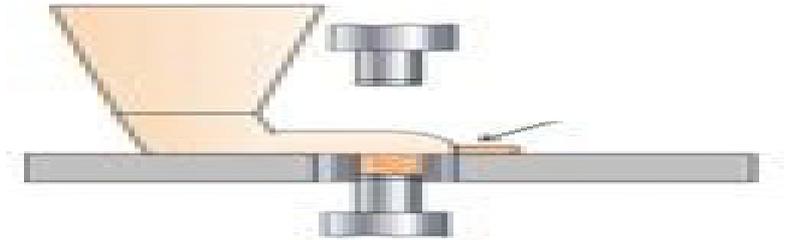


Figure II.13 : Schéma des étapes de compression : éjection.

II.4.3 Opérations annexes à la fabrication

- **Dépoussiérage :** A la sortie des machines de compression, les Cp non enrobés sont en général poussiéreux. Il faut les débarrasser de la poudre qui les accompagne par passage dans des systèmes à brosses ou sur des tamis vibrants ou encore par aspiration.
- **Conditionnement :** Les Cps non enrobés sont couramment conditionnés dans des boîtes, des tubes ou des flacons en verre, en métal ou en matière plastique. Ils y sont mobilisés par un tampon de coton ou un ressort en matière plastique pour éviter qu'ils s'entrechoquent et s'effritent au cours des transports. Dans certains cas, il y a intérêt à les protéger de l'humidité (conditionnement étanche et cartouche de déshydratant) ou de la lumière (conditionnement opaque). Cependant, la tendance actuelle pour les Cps non enrobés est au conditionnement unitaire dans des emballages unitaires en plastique transparent alvéolaire appelés blisters ou dans des bandes de complexes en aluminium ou en papier plastifié. Cette présentation assure la protection individuelle de chaque Cp et permet son identification jusqu'au moment de l'administration.

II.5. Contrôle des comprimés : [24]

Contrôles de fabrication Des contrôles sont réalisés tout au long de la production, pour assurer la qualité des médicaments. Avant le début de la fabrication, des tests d'identification sont réalisés sur les matières premières. En cours de compression, des contrôles sont également

réalisés sur chaque étape du procédé de fabrication ; ce sont les IPC (In Process Control), qui permettent d'ajuster les paramètres de fabrication pour coller au plus près des spécifications établies et déposées dans le dossier d'enregistrement de l'AMM. En fin de production, des contrôles qualité sont effectués par le laboratoire de contrôle sur les produits finis et semi-finis (impuretés, microbiologie, aspect visuel,... etc.). [22]

II.5.1 Contrôle des matières premières :

- Contrôle d'identité et de pureté
- La vérification des propriétés physique et mécanique, en particulier la forme cristalline et la ténuité des poudres conformément aux exigences préétablie en fonction des conditions de fabrication choisies et du mode d'action désiré.

II.5.2 Contrôle en cours de fabrication :

Les contrôles se font sur la poudre ou le grain, puis sur les comprimés en cours de compression.

❖ Sur le grain :

- Contrôle sur l'humidité résiduelle ;
- Contrôle sur l'écoulement ;
- Contrôle sur l'aptitude au tassement ;
- Contrôle sur l'analyse granulométrique.

❖ Sur le comprimé :

Des prélèvements périodique de comprimés sont effectués a fin de vérifier la régularité :

- La masse : le poids du comprimé est mesuré grâce à une balance électronique très précise.
- La dureté : mesurer a l'aide d'un duromètre qui donne la force nécessaire pour provoquer la rupture du comprimé par écrasement. [24]

❖ Contrôle des comprimés terminés :**• Aspect :**

C'est un contrôle visuel qui permet de détecter et de noter les anomalies (clivage, décalottage, rugosité,...) ainsi que l'aspect général des comprimés (brillance, régularité de couleur,...etc).

• La dureté (Résistance à la rupture):

L'essai de dureté, significatif dans les procédures de contrôle de qualité et de développement des formulations. Cette analyse évalue la force requise pour écraser un comprimé en appliquant sur celui-ci une force diamétrale.

-souvent associé aux mesures de longueur et de diamètre, la dureté consiste à exercer une pression sur le comprimés jusqu'à son point de rupture. Deux méthodes existant : à vitesse constant ou à force constante.

• Friabilité :

Les comprimés sont placés dans un appareil dans lequel ils subissent des collisions et des chutes pendant un temps déterminé.

• Rendement massique :

Le rendement massique est calculé à partir de la quantité de matière sèche déposée théorique et celle réellement déposée.

Chapitre III

PRINCIPE ACTIF Lévétiracétam

III. Principe actif (lévéti racétam)

III.1 Historique :

Le lévéti racétam (LEV) est l'un des nouveaux médicaments antiépileptiques, commercialisé dans le monde seulement depuis 2000. Il a été initialement approuvé aux États-Unis uniquement comme traitement d'appoint pour les crises partielles. Cependant, des essais plus récents lui ont valu son approbation en tant que traitement d'appoint pour les crises tonico-cloniques généralisées primaires... un récent essai comparatif de monothérapie lui a valu l'approbation pour une utilisation en monothérapie initiale dans l'Union européenne, mais pas aux États-Unis. . En outre, l'approbation et la commercialisation récentes d'une préparation intraveineuse ont ajouté à la polyvalence de ce MAE. [25]

On pense que le lévéti racétam a une efficacité à large spectre, et en raison de l'absence d'interactions pharmacodynamiques significatives avec d'autres médicaments antiépileptiques, le lévéti racétam est un choix intéressant pour le traitement des convulsions associées aux troubles épileptiques de l'enfant.

Ces dernières années, des études en ouvert qui ont examiné l'utilisation du lévéti racétam comme traitement d'appoint chez les populations pédiatriques ont rapporté des taux de réponse (une réduction de la fréquence des crises d'au moins 50%) allant de 20 à 60%. [26]

III.2 Définition :

Le lévéti racétam (LVT) est un nouveau médicament antiépileptique appelé monothérapie de première intention dans l'épilepsie partielle avec ou sans généralisation secondaire ainsi que dans l'épilepsie généralisée, en particulier l'épilepsie myoclonique chez l'enfant. Il est indiqué chez l'adulte et l'adolescent de plus de 16 ans. [27] C'est un médicament anticonvulsivant de la famille des pyrrolidine. [28]

III.3 Données physico-chimiques : [29]

III.3.1 Structure :

La formule brute du lévéti racétam est $C_8H_{14}N_2O_2$, comme le montre (figure III.1) ci-dessous, qui est un dérivé de la pyrrolidone: (2S) -2- (2-oxopyrrolidin-1-yl) butanamide. La pyrrolidone consiste en un cycle pyrrolidine avec une cétone attachée. Cette molécule n'est pas chimiquement liée aux substances actives anticomitiales existantes.

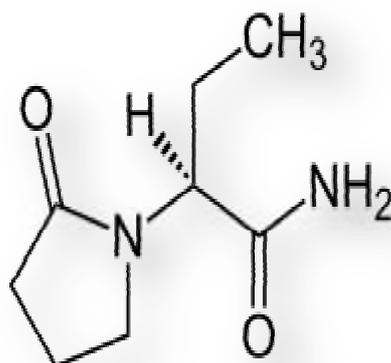


Figure III.1 : Structure de la molécule de lévétiracétam [28]

- Sa masse molaire est de 170,21 g/mol-1.
- pKa et pH :

Le pKa du lévétiracétam est inférieur à -2; il ne peut être déterminé avec précision en raison de l'instabilité chimique de la forme protonée. La forme protonée du lévétiracétam apparaît à des valeurs de H_0 situées entre -1 et -2. [30]

- Les quatre impuretés du lévétiracétam sont représentées dans le tableau ci-dessous, avec leur nomenclature :

Tableau III.1 : Structure des quatre impuretés du lévétiracétam. [30]

Impureté A : acide (2RS)-2-oxopyrrolidin-1-yl) butanoïque.	Impureté B : (2Z)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl) but-2-énamide
Impureté C : Pyridin-2-ol	Impureté D : (2R)-2-(2-oxopyrrolidin-1-yl)butanamide = (R)étiracétam

III.3.2 Description :

Le lévétiracétam est une poudre cristalline blanche à blanc cassé avec une légère odeur et un goût amer. C'est un médicament antiépileptique disponible en 250 mg, 500 mg et Comprimés à 750 mg pour administration par voie orale. [31]

III.3.3 Caractéristiques physiques :

A. Solubilité

Il est très soluble dans l'eau (104,0 g / 100 ml). Il est librement soluble dans le chloroforme (65,3 g / 100 ml) et dans méthanol (53,6 g / 100 ml), soluble dans l'éthanol (16,5 g / 100 ml), peu soluble dans l'acétonitrile (5,7 g / 100 ml) et pratiquement insoluble dans le n-hexane. (Les limites de solubilité sont exprimées en g / 100 ml de solvant). [31]

B. le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre

La figure III.2 montre le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre obtenu sur un diffractomètre en utilisant un rayonnement de cuivre K α (1,5406Å°).

L'instrument était équipé d'un détecteur à scintillation et l'échantillon a été scanner sur l'intervalle de 2 degrés 2 θ à 50 degrés 2 θ à une vitesse de balayage de 2 degrés / min.

Le diagramme de diffraction des rayons X démontre la nature cristalline du lévétiracétam et se caractérise par une forte diffusion à des angles de diffraction caractéristiques 2 θ . [32]

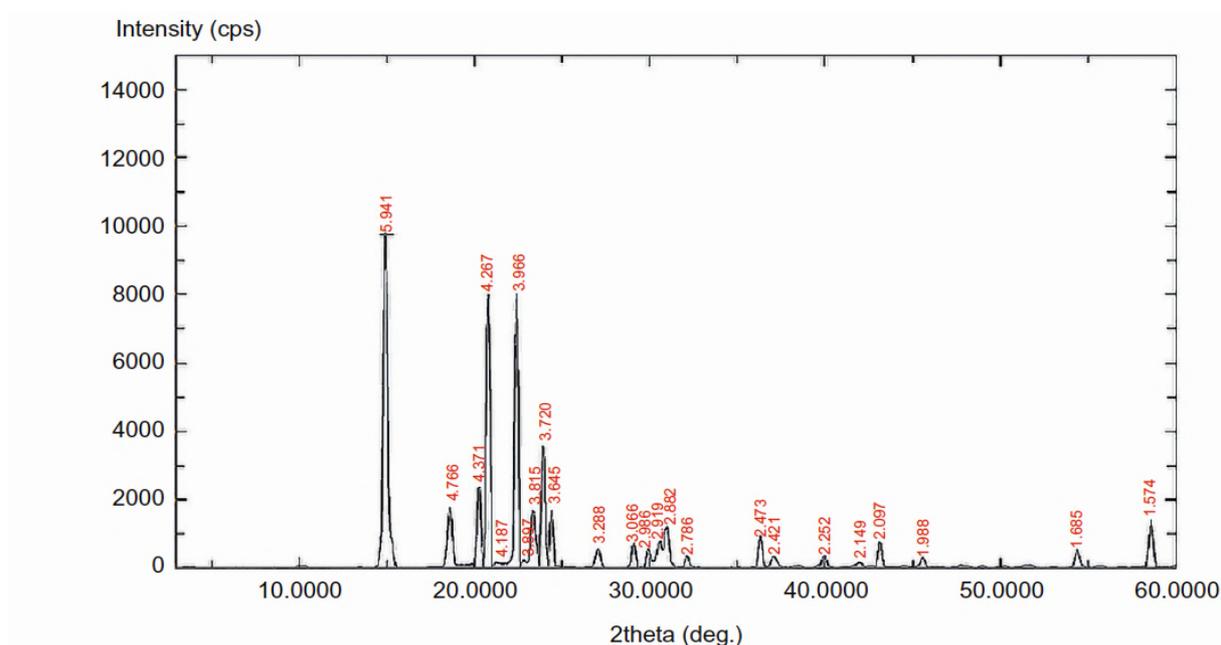


Figure III.2 : Le diagramme de diffraction des rayons X sur poudre du lévétiracétam.

C. Méthodes d'analyse thermique [32]

▪ Comportement de fusion

Point de fusion : 117°C

La calorimétrie différentielle à balayage (DSC) est la technique d'analyse thermique la plus utilisée, elle a été réalisée afin d'évaluer les propriétés thermiques et thermotropes du lévétiracétam. Un calorimètre à balayage différentiel DSC-60 équipé d'un refroidisseur intermédiaire a été utilisé pour l'analyse calorimétrique.

L'Étalonnage de l'échelle de température et d'enthalpie a été réalisée en utilisant un étalon indium / zinc. Les échantillons ont été scellés hermétiquement et chauffés dans des casseroles en aluminium sur un intervalle de 25 à 300 ° C à une vitesse constante de 10 ° C / min.

L'atmosphère inerte était maintenue en purgeant l'azote gazeux à un débit de 50 ml / min.

Le thermogramme DSC du lévétiracétam présente un pic endothermique significatif environ 120 ° C, correspondant à son point de fusion

Figure III.3 représente le thermogramme de DSC du lévétiracétam

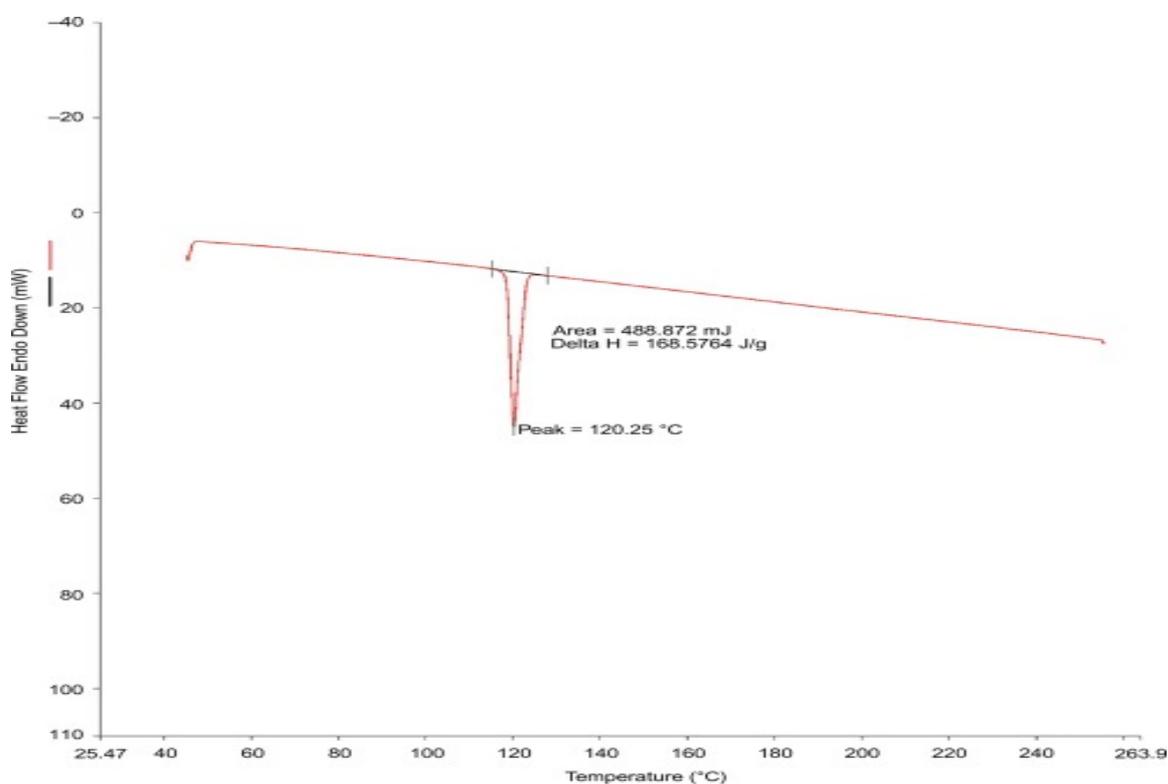


Figure III.3 : thermogramme de DSC du lévétiracétam.

D. Spectroscopie [32]

- Spectroscopie UV-visible :

L'absorbance ultraviolette (UV) du lévétiracétam dissous dans le méthanol a été scannée de 200 à 400 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV / vis.

Le composé a présenté dans son spectre d'absorbance un maximum de 205nm.

Comme représentée sur la Figure III.4

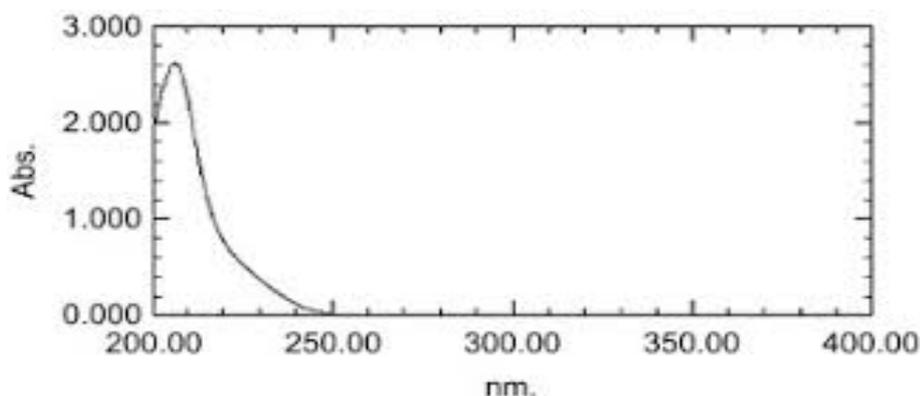


Figure III.4 : Spectre d'absorbance ultraviolette du lévétiracétam dans le méthanol.

- **Spectroscopie infrarouge [32]**

La Figure III.5 nous montre le spectre infrarouge à transformée de fourrier (FT-IR) du lévétiracétam pour l'intervalle 400–4000 /cm.

Le spectre présente des pics d'absorption chacun attribué a un type de liaison particulier : Le pique d'absorption a 3196.43 /cm attribuer a la liaison (N_H), 1675.84, 1649.8 (C_O), 1383.68 (C_N), 1082.83 (C_C), et 702.926, 636.394, 545.756 /cm

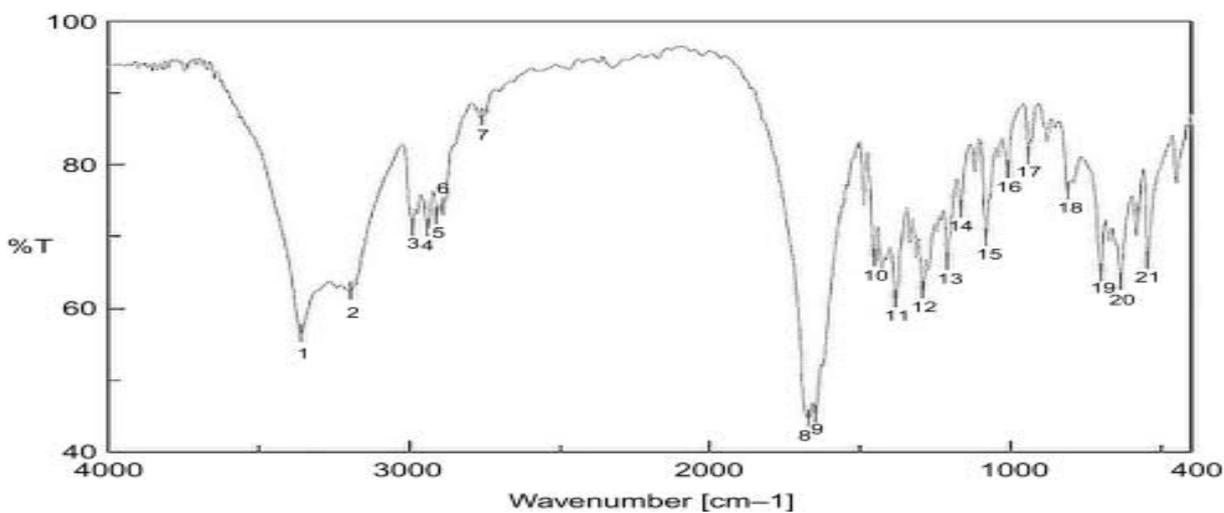


Figure III.5 : Spectre TF-IR de Lévétiracetam.

III.3.3 Données de sécurité:

Le lévétiracétam est toxique en cas d'ingestion. Les symptômes sont la fatigue, la faiblesse, de la somnolence, des douleurs à la bouche ou à la langue ou des changements de comportement. En cas d'ingestion, il faut immédiatement rincer la bouche, voire appeler un centre antipoison si la quantité ingérée est importante. Le lévétiracétam peut également irriter les yeux. En cas

de contact avec les yeux, rincer immédiatement la zone avec de l'eau pendant plusieurs minutes, et si possible, retirer toutes les lentilles de contact. En cas de contact avec la peau, rincer abondamment et immédiatement la zone. En cas d'inhalation, le patient doit être amené à l'air frais, même à l'extérieur, et doit maintenir une posture confortable pour respirer profondément. Par conséquent, ce produit doit être utilisé avec des gants et des lunettes de sécurité pour réduire le risque d'exposition. Il doit également être manipulé et stocké dans un endroit bien ventilé. Le stockage doit être placé dans un conteneur fermé. Une fois ces conteneurs vides, ils doivent être acheminés vers un centre de traitement des déchets dédié à la destruction des produits chimiques. Le lévétiracétam émet des fumées toxiques en cas d'incendie. Cependant, en cas d'incendie, il n'y a pas de mesures spécifiques contre le lévétiracétam. Par conséquent, des mesures générales doivent être prises; en d'autres termes, de l'eau pulvérisée, de la poudre sèche ou de la mousse doivent être utilisées pour éteindre le feu. Le lévétiracétam est stable dans des conditions normales. De même, il n'y a pas de réaction dangereuse dans les conditions normales d'utilisation. [29]

III.4 Propriétés pharmacocinétiques : [33]

- **Absorption :** Le lévétiracétam est une substance très soluble et perméable. Il est rapidement absorbé après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est proche de 100 %.
- **Distribution :** Ni le lévétiracétam ni son métabolite principal, ne se lient de façon significative aux protéines plasmatiques (< 10 %).

Le volume de distribution du lévétiracétam est d'environ 0,5 à 0,7 l/kg, une valeur proche de celui de l'eau échangeable.

- **Elimination :**
La principale voie d'élimination est urinaire, représentant environ 95 % de la dose.
- **Biotransformation :**
Le lévétiracétam n'est pas largement métabolisé dans le corps humain. La voie métabolique principale (24% de la dose) consiste en l'hydrolyse enzymatique du groupe acétamide. La production du principal métabolite ucb L057 n'a rien à voir avec les iso-formes du cytochrome P450 Hépatique.
- **Sujet âgé : [34]**

Chez le sujet âgé, la demi-vie augmente d'environ 40 % (10 à 11 heures), ce qui s'explique par la diminution de la fonction rénale dans cette population.

➤ **Insuffisance rénale : [34]**

Le taux de clairance corporelle apparente du lévétiracétam et de ses principaux métabolites est lié au taux de clairance de la créatinine. Par conséquent, il est recommandé d'ajuster la dose d'entretien quotidienne de lévétiracétam en fonction du taux de clairance de la créatinine des patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère.

Chez les patients adultes anuries atteints d'insuffisance rénale terminale, la demi-vie entre les séances de dialyse est d'environ 25 heures et la demi-vie pendant la dialyse est d'environ 3,1 heures.

➤ **Insuffisance hépatique : [34]**

Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, le taux de clairance du lévétiracétam n'a pas changé de manière significative. Chez la plupart des sujets atteints d'insuffisance hépatique sévère, le taux de clairance du lévétiracétam a été réduit de plus de 50% en raison d'une insuffisance rénale associée.

III.5 Propriétés pharmacodynamiques :

➤ **Mécanisme d'action :**

Le mécanisme d'action du lévétiracétam n'est pas complètement clair. Des essais *in vitro* et *in vivo* suggèrent que le lévétiracétam ne modifie pas les caractéristiques cellulaires de base ni la neurotransmission normale.

Des études *in vitro* montrent que le lévétiracétam agit sur les concentrations calciques intra-neuronales en inhibant partiellement les canaux calciques de type-N et en réduisant la libération du calcium des réserves intra-neuronales. De plus, le lévétiracétam inverse partiellement l'effet inhibiteur du zinc et des béta-carbolines sur les canaux GABAergiques et GLYCINergiques.

L'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique est contributive au mécanisme d'action antiépileptique du médicament. [33]

De plus, des études en laboratoire ont montré que le lévétiracétam est associé à un site spécifique dans le tissu cérébral des rongeurs. Ce site de liaison est la protéine 2A de la vésicule synaptique qui semble être impliquée dans la fusion vésiculaire et l'élimination des cellules des neurotransmetteurs. [35]

Le lévétiracétam et ses analogues montrent un degré d'affinité pour la protéine 2A de la vésicule synaptique associée au pouvoir de protection contre les crises dans le modèle d'épilepsie des souris audiogènes. Cette découverte indique que l'interaction entre le lévétiracétam et la protéine 2A de la vésicule synaptique semble contribuer au mécanisme d'action antiépileptique du médicament. [35]

➤ **Effets pharmacodynamique :**

La pharmacocinétique du lévétiracétam a été étudiée chez des adultes sains, les adultes et les patients pédiatriques épileptiques, les sujets âgés et les sujets atteints d'insuffisance rénale et hépatique. [31]

Le lévétiracétam induit chez l'animal une protection contre les crises sur un grand nombre de modèles de convulsions de type partielles et primaires généralisées sans avoir un effet pro-convulsivant. Le métabolite principal est inactif. Chez l'homme, une activité dans les épilepsies partielles et généralisées (décharge épileptiforme / réponse photo paroxystique), a confirmé le large spectre du profil pharmacologique du lévétiracétam. Efficacité clinique et tolérance En association dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire de l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 1 mois épileptiques:

Chez l'adulte, l'efficacité du lévétiracétam a été démontrée dans trois études doubles aveugles contrôlées versus placebo aux doses de 1000 mg, 2000 mg ou 3000 mg par jour, répartis en deux prises sur une durée de traitement allant jusqu'à 18 semaines. Dans une analyse poolée, le pourcentage de patients atteignant une réduction de 50 % ou plus de la fréquence des crises partielles par semaine par rapport à la valeur de base à dose stable (12/14 semaines) était de 27,7 %, 31,6 % et 41,3 % pour les patients traités respectivement par 1000, 2000 ou 3000 mg de lévétiracétam et de 12,6 % pour les patients sous placebo.

Population pédiatrique Chez les enfants (de 4 à 16 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie lors d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo incluant 198 patients sur 14 semaines de traitement. Dans cette étude, les patients recevaient du lévétiracétam à dose fixe soit 60 mg/kg/jour (répartis en 2 prises). 44,6 % des patients traités par lévétiracétam et 19,6 % des patients sous placebo ont présenté une réduction de 50 % ou plus par rapport à la valeur initiale de la fréquence des crises partielles par semaine. Avec un traitement maintenu à long terme, 11,4 % des patients étaient libres de crise depuis au moins 6 mois et 7,2 % des patients depuis au moins un an.

Chez les jeunes enfants (de 1 mois à moins de 4 ans), l'efficacité du lévétiracétam a été établie au cours d'une étude en double aveugle, contrôlée contre placebo, incluant 116 patients avec une durée de traitement de 5 jours. Au cours de cette étude, les patients ont reçu une dose quotidienne de 20 mg/kg, 25 mg/kg, 40 mg/kg ou 50 mg/kg de solution buvable, en suivant le schéma d'augmentation progressive des doses indiqué pour leur âge. Dans cette étude, une dose de 20 mg/kg/jour augmentée progressivement jusqu'à 40 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons d'un mois à moins de six mois et une dose de 25 mg/kg/jour augmentée progressivement jusqu'à 50 mg/kg/jour a été utilisée pour les nourrissons et les enfants de 6 mois à moins de 4 ans. La dose quotidienne totale a été administrée en deux prises par jour. Le critère principal d'efficacité a été le taux de patients répondeurs (pourcentage de patients présentant une réduction de la fréquence quotidienne moyenne des crises partielles supérieure ou égale à 50 %, par rapport à la période de référence) évalué par une lecture centralisée en aveugle sur une vidéo-EEG de 48 heures. [36]

III.6 Posologie et mode d'administration :

- En monothérapie pour adulte et adolescent plus de 16 ans la dose initiale recommandée est de 250 mg deux fois par jour et elle doit être augmentée après deux semaines pour atteindre une dose thérapeutique de 500 mg deux fois par jour. La dose peut être augmentée à nouveau de 250 mg deux fois par jour toutes les deux semaines en fonction de la réponse clinique. La dose maximale est de 1500 mg deux fois par jour.
- traitement en association pour adulte pesant plus de 50 kg La dose thérapeutique initiale est de 500 mg 2 fois par jour. Cette dose peut être débutée dès le premier jour de traitement.

En fonction de la réponse clinique et de la tolérance, la dose quotidienne peut être augmentée jusqu'à 1500 mg 2 fois par jour. Les augmentations et diminutions posologiques peuvent se faire par paliers de 500 mg 2 fois par jour toutes les 2 à 4 semaines. [33]

III.7 Pharmacologie du lévétiracétam

Le LEV est rapidement et presque complètement absorbé après une prise orale, avec des concentrations plasmatiques maximales environ une heure après l'administration. Les aliments réduisent la concentration plasmatique maximale de 20% et la retardent de 1,5 heure, mais ne réduisent pas la biodisponibilité du LEV.

Il existe une relation linéaire entre la dose de LEV et sa concentration sérique sur une gamme de doses de 500 à 5 000 mg. La liaison de LEV aux protéines.

Le métabolisme du LEV ne dépend pas du système enzymatique du cytochrome P450 hépatique. Il est principalement excrété inchangé par les reins, avec seulement 27% environ métabolisés. La principale voie métabolique est l'hydrolyse du groupe acétamide dans le sang. Le métabolite résultant généré est inactif.

La demi-vie plasmatique du LEV est de 7 ± 1 heures chez l'adulte, mais peut être prolongée en moyenne de 2,5 heures chez le sujet âgé, probablement en raison d'une diminution de la clairance de la créatinine avec l'âge. Chez les patients présentant une insuffisance rénale, un ajustement posologique est nécessaire, en fonction de la clairance de la créatinine. L'absence de métabolisme hépatique et de liaison aux protéines, à moins de 10%, prédisent l'absence d'interactions pharmacocinétiques. [25]

III.8 Métabolisme

Le lévétiracétam n'est pas fortement métabolisé chez l'homme. La principale voie métabolique est l'hydrolyse enzymatique du groupe acétamide, qui produit le métabolite acide carboxylique,

ucb L057 (24% de la dose) et ne dépend d'aucune isoenzyme hépatique du cytochrome P450.

Le métabolite principal est inactif dans les modèles de crises animales. Deux métabolites mineurs ont été identifiés comme le produit de l'hydroxylation du cycle 2-oxo-pyrrolidine (2% de la dose) et de l'ouverture du 2-cycle oxo-pyrrolidine en position 5 (1% de la dose). Il n'y a pas d'interconversion énantiomérique de lévétiracétam ou son principal métabolite. [31]

III.9 Indications thérapeutiques : [33]

LEVETIRACETAM est indiqué en association :

- Dans le traitement des crises partielles avec ou sans généralisation secondaire chez l'adulte, l'adolescent, l'enfant et le nourrisson à partir de 1 mois présentant une épilepsie ;
- Dans le traitement des crises myocloniques chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans souffrant d'épilepsie myoclonique juvénile ;
- Dans le traitement des crises convulsives primaires généralisées chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans souffrant d'épilepsie idiopathique.

III.10 Effets indésirables : [27]

Les effets secondaires sont de survenue rare et ils diminuent avec le temps:

- des effets gastro-intestinaux : anorexie, diarrhée, dyspepsie, nausées ;
- des effets neurologiques et psychiatriques à type de changement de comportement, agressivité, colère, anxiété, confusion, hallucination, irritabilité, dépression, changement d'humeur, insomnie, nervosité, troubles psychotiques, tremblements, vertiges et diplopie ;
- des effets dermatologiques à type de rashes ;
- des atteintes hématologiques à type de neutropénie, pancytopenie et thrombopénie.

Les effets indésirables les plus courants sont la rhinopharyngite, la somnolence (envie de dormir), les maux de tête, la fatigue et les étourdissements. Au début du traitement ou lorsque la dose est augmentée, les effets indésirables tels que somnolence, fatigue et étourdissements peuvent être plus fréquents. Cependant, avec le temps, ces effets diminueront progressivement. [33]

III.11 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : [34]**❖ Médicaments antiépileptiques**

Des études cliniques chez l'adulte ont montré que le lévétiracétam n'affecte pas la concentration plasmatique des autres antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine, acide valproïque, phénobarbital, lamotrigine, gabapentine et primidone). Et ceux-ci n'ont aucun effet pharmacocinétique du lévétiracétam.

❖ Probenécide

Il a été démontré que le probénécide (500 mg quatre fois par jour), un inhibiteur de la sécrétion tubulaire rénale, inhibe la clairance rénale des principaux métabolites, mais pas du lévétiracétam. Cependant, la concentration de ce métabolite est encore très faible.

❖ Méthotrexate

Il est rapporté que la co-administration de lévétiracétam et de méthotrexate réduira le taux de clairance du méthotrexate, entraînant ainsi une augmentation / prolongation de la concentration sanguine de méthotrexate à des niveaux potentiellement toxiques. Les patients

traités par les deux médicaments doivent surveiller attentivement les taux plasmatiques de méthotrexate et de lévétiracétam.

❖ **Contraceptifs oraux et autres interactions pharmacocinétiques**

La prise de 1000 mg de lévétiracétam par jour n'a pas modifié la pharmacocinétique des contraceptifs oraux (éthinyloestradiol et lévonorgestrel); les paramètres endocriniens (hormone lutéinisante et progestérone) sont restés inchangés. La prise quotidienne de 2000 mg de lévétiracétam n'affecte pas la pharmacocinétique de la digoxine et de la warfarine. Le temps de prothrombine n'a pas changé. L'association avec la digoxine, les contraceptifs oraux et la warfarine n'affectera pas la pharmacocinétique du lévétiracétam.

❖ **Laxatifs**

Lorsque le laxatif osmotique macrogol est administré simultanément avec le lévétiracétam par voie orale, des cas individuels de réduction de l'efficacité du lévétiracétam ont été rapportés. Par conséquent, une heure avant et une heure après la prise de lévétiracétam, le polyéthylène glycol ne doit pas être pris par voie orale. Par conséquent, Macrogol ne doit pas être pris par voie orale pendant une heure avant et une heure après la prise de Lévétiracétam.

❖ **Nourriture et alcool**

L'absorption du lévétiracétam n'est pas affectée par la consommation alimentaire, mais le taux d'absorption est légèrement réduit. Il n'y a pas de données sur l'interaction du lévétiracétam avec l'alcool.

III .12 Mises en garde et précautions : [30]

Le lévétiracétam est interdit aux patients allergiques à ce médicament ou à tout composant du médicament ou à ses composants d'emballage.

➤ **Troubles neurologiques :**

L'effet du traitement sur l'aptitude à conduire et à utiliser la machine n'a pas été étudié. Étant donné que la sensibilité du médicament peut varier d'un patient à l'autre, certains patients peuvent ressentir de la somnolence ou d'autres symptômes du système nerveux central (SNC) après le début du traitement ou l'augmentation de la dose. Par conséquent,

les patients qui doivent exercer certaines compétences, telles que la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines, doivent être traités avec prudence.

➤ **Dépendance et tolérance :**

Comme avec tous les antiépileptiques, le levetiracetam doit être arrêté progressivement pour réduire le risque d'augmentation de la fréquence des crises.

➤ **Troubles psychiatriques :**

Parmi diverses indications, des idées et des comportements suicidaires de patients traités avec des anticonvulsivants ont été rapportés. Il est important de surveiller si tous les patients prenant des anticonvulsivants ont des indications, s'il y a des idées suicidaires ou des signes de comportement, et prendre les mesures de traitement appropriées si nécessaire.

➤ **Troubles cutanés :**

• **Réactions d'hypersensibilité :**

Des réactions allergiques cutanées sévères d'hypersensibilité cutanée ont été rapportées après un traitement par le lévétiracétam chez les adultes et les enfants, y compris le syndrome de Stevens Johnson, une nécrose épidermique toxique et des réactions d'hypersensibilité affectant plusieurs organes. Une telle réaction peut être fatale. Certains patients doivent être hospitalisés, mais les décès sont rares. Il est impossible de prédire si une éruption cutanée légère peut se transformer en une réaction cutanée sévère. Si une hypersensibilité est suspectée et peut être attribuée à d'autres causes, le traitement par le lévétiracétam doit être interrompu.

➤ **Populations particulières :**

• **Enfants (< 18 ans) :**

La sécurité et l'efficacité du lévétiracétam n'ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans.

• **Personnes âgées (≥ 65 ans) :**

Étant donné que la fonction rénale des personnes âgées peut être diminuée et que le lévétiracétam est principalement excrété par les reins, le risque d'effets indésirables peut augmenter en présence de lésions rénales. Une étude pharmacocinétique chez 16 sujets

âgés (61 à 88 ans) ayant reçu une ou deux doses orales par jour pendant 10 jours a montré une diminution du taux de clairance d'environ 40%. Cette diminution peut être due à une fonction rénale diminuée chez ces personnes âgées. Par conséquent, des précautions doivent être prises lors de la détermination de la dose chez les patients âgés et il peut être utile de surveiller leur fonction rénale.

- **Femmes en âge de procréer : [34]**

Un avis médical professionnel doit être fourni aux femmes en âge de procréer. Les femmes doivent réévaluer le lévétiracétam lorsqu'elles envisagent une grossesse. Comme tous les antiépileptiques, faut éviter l'arrêt soudain de lévétiracétam, car il peut provoquer des crises épileptiques et avoir de graves conséquences pour les femmes et les enfants à naître. La monothérapie doit être privilégiée dans la mesure du possible, car le traitement par plusieurs médicaments antiépileptiques pourrait être associé à un risque plus élevé de malformations congénitales par rapport à une monothérapie en fonction des antiépileptiques associés.

- **Grossesse : [34]**

De nombreuses données après-vente sur l'exposition des femmes enceintes au lévétiracétam en monothérapie n'ont pas suggéré de risque accru de malformations congénitales majeures. Il n'existe que des données limitées sur le développement neurologique des enfants recevant le lévétiracétam en monothérapie in utero. Cependant, les études épidémiologiques actuelles (environ 100 enfants) ne suggèrent pas un risque accru de troubles du développement neurologique ou de retards. Si un traitement clinique est jugé nécessaire après une évaluation soigneuse, le lévétiracétam peut être utilisé pendant la grossesse. Dans ce cas, la dose efficace la plus faible est recommandée.

- **Allaitement : [34]**

L'allaitement n'est pas recommandé car le lévétiracétam passe dans le lait maternel. Cependant, si un traitement par le lévétiracétam est nécessaire pendant l'allaitement, l'importance de l'allaitement doit être prise en compte pour évaluer le rapport bénéfice/risque du traitement.

- **Fertilité : [34]**

Aucun effet sur la fertilité n'a été trouvé dans les études animales. Les données cliniques ne sont pas disponibles et les risques potentiels pour l'homme sont inconnus.

III .14.Médicaments existants :

Lévétiracétam comprimés, solution buvable, solution injectable. [27]

III .15.Cas d'usage :

Le lévétiracétam est recommandé pour traiter l'épilepsie. [35]

Chapitre IV

L'ÉPILEPSIE ET LES MÉDICAMENTS

ANTIÉPILEPTIQUES

IV. 1 Généralités sur la maladie épileptique

IV .1.1 Introduction :

L'épilepsie est la troisième maladie neurologique chez les personnes âgées après les accidents vasculaires cérébraux et la maladie d'Alzheimer. Le terme "épilepsie" vient du grec et signifie "saisir par surprise"

[37 ;38]

Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), l'épilepsie est "une affection neurologique chronique qui touche toute les populations du monde. Elle se caractérise par des crises récurrentes se manifestant par de brefs épisodes de tremblements involontaires touchant une partie du corps ou l'ensemble du corps. [38]

IV .1.2 Définition de l'épilepsie :

L'épilepsie est une Maladie neurologique qui traduit une anomalie du fonctionnement cérébral. Cette anomalie se manifeste par des épisodes paroxystiques appelée crises épileptiques.

Il faut différencier entre crise épileptique et épilepsie :

Le mot épilepsie regroupe plusieurs formes, il n'existe pas une épilepsie mais diverses formes d'épilepsie. [39]

La maladie épileptique « l'épilepsie » était définie par la répétition de façon chronique, chez un même sujet, de crises de nature épileptique spontanée. Cette définition a récemment évolué. Le concept central de la nouvelle définition est une altération persistante dans le cerveau qui augmente la probabilité des crises ultérieures.

L'épilepsie n'est donc plus définie par la répétition de plusieurs crises mais par la survenue d'au moins une crise épileptique associée à une perturbation cérébrale persistante qui peut entraîner la survenue d'autres crises. [39]

Une crise d'épilepsie est un symptôme, pas une maladie. Elle est définie par l'apparition transitoire de signes et/ou de symptômes dues à un dérèglement soudain et transitoire de l'activité électrique du cerveau , parfois accompagnées d'une altération de la conscience secondaire à une décharge anormale, excessive et hypersynchrone de neurones (représenté

dans la figure figure IV.1). Le patient ne se rend pas compte de ce qui arrive, il n'entend plus, ne voit plus, ne peut plus parler. Les crises durent de quelques secondes à quelques minutes, et sont suivies d'un retour à l'état normal. [37 ; 39 ; 40 ; 41]

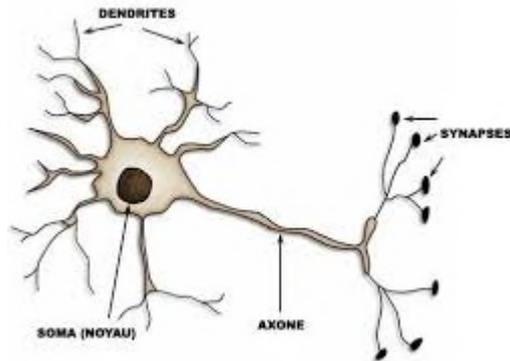


Figure IV.1 : Représentation d'un neurone [41]

IV.1.3 Classification des épilepsies [38 ; 41]

Tout d'abord, nous allons étudier les différents types de crises d'épilepsie, et ensuite nous verrons la classification des syndromes épileptiques :

IV.1.3.1 Classification des crises épileptiques :

L'épilepsie peut être focale, généralisée ou les deux. Dans certains cas, cela ne sera pas apparent ("inconnu"). De nombreux syndromes comprennent plus d'un type de crise. [42]

❖ Crises généralisées :

Les crises généralisées impliquent l'ensemble du cerveau.

a. Les crises tonico-cloniques :

La plus connue est la crise tonico-clonique ou « Grand Mal » qui se manifeste sur le corps entier, accompagnée d'une perte de connaissance complète. Ce type de crise se déroule en 3 phases :

- Phase tonique : à début brutal parfois accompagné d'un cri, généralement sans signe annonciateur (d'où le risque de chute). Elle se manifeste par une perte de connaissance et des contractions toniques avec révulsion des yeux, d'une apnée avec cyanose, d'une hypersécrétion bronchique et salivaire, d'une tachycardie, et parfois d'une morsure latérale de la langue. Elle dure en générale 10 à 20 secondes ;
- Phase clonique : secousses intenses synchrones et bilatérales dues au relâchement intermittent de la contraction tonique. Elles s'espacent pour s'arrêter brutalement après 20 à 30 secondes ;
- Phase résolutive ou post-critique : coma hypotonique avec relâchement musculaire complet (accompagné parfois d'une perte urinaire ou fécale). La respiration est ample et bruyante : c'est le stertor. Le patient reprend lentement connaissance au bout de quelques minutes voire quelques dizaines de minutes avec parfois une confusion mentale qui peut durer plusieurs heures.

b. Les absences

Appelées aussi « Petit Mal » pour les différencier de celles vues précédemment, les absences se caractérisent par une perte de contact de quelques secondes, souvent diagnostiquées pendant l'enfance.

c. Les crises myocloniques

Ce type de crise se caractérise par une contraction musculaire soudaine et brève de type bilatéral et symétrique. Le patient peut alors lâcher des objets ou encore tomber si les spasmes touchent les jambes. Il n'y a pas de perte de conscience.

d. Crises cloniques : ce sont des contractions musculaires rythmiques.

e. Crises atoniques : il y a une perte du tonus musculaire ainsi qu'une perte de conscience.

f. Crises toniques : le patient est en hyperextension. Ce sont des crises qui sont brèves et qui apparaissent surtout pendant le sommeil.

❖ Crises focales (crises partielles) [38]

Elles sont caractérisées par les symptômes que présente le patient. On ne parle plus de crises focales simples, complexes ou de crises partielles secondairement généralisées comme c'était le cas dans les classifications précédentes. En voici quelques exemples :

- Crises sans altération de la conscience (avec des symptômes moteurs ou végétatifs)
- Crises se manifestant uniquement par des phénomènes sensoriels ou psychiques
- Crises avec altération de la conscience
- Crises évoluant vers une crise bilatérale, convulsive.

❖ Crises inconnues[38]

Il s'agit de spasmes épileptiques. Les connaissances actuelles ne permettent pas de classer ces crises comme généralisées, focales ou les deux. D'où le terme « inconnues ».

❖ Crises « non classées » [38]

Ce sont des crises qui ne peuvent être classées dans une des trois catégories précédentes.

IV.1.3.2 Classification syndromique des épilepsies [41]

L'approche syndromique des épilepsies permet de faire la distinction entre « crise d'épilepsie » et « maladie épileptique ». L'intérêt de la classification syndromique est de repérer des situations de pronostics et de traitements différents. Certains syndromes peuvent conduire à ne pas proposer de traitement médicamenteux, d'autres peuvent être aggravés par certains médicaments antiépileptiques, ou à l'inverse être très bien traités par certains autres. L'autre intérêt de cette classification est de pouvoir mieux appréhender le pronostic d'une épilepsie et donc d'informer plus clairement le patient sur la suite de sa prise en charge.

Un syndrome épileptique est défini par de nombreux paramètres :

- Les types de crises
- L'âge du patient lors des premières crises
- Les anomalies électroencéphalographiques (EEG)

- L'étiologie
- Les circonstances des crises
- L'état du patient : antécédents familiaux, handicap, retard mental, maladies...
Cette classification s'articule autour de 2 axes principaux : le type de crise (généralisée, partielle ou indéterminée) et l'étiologie (idiopathique, symptomatique ou cryptogénique).
- Epilepsie idiopathique : elle n'a pas de cause sous-jacente apparente (lésion). La cause génétique est à présumer. Les données cliniques et l'EEG permettent de les identifier sans imagerie.
- Epilepsie symptomatique : comme son nom l'indique, ce type d'épilepsie résulte d'une lésion cérébrale diffuse ou focale, évolutive ou fixée, reconnue par l'imagerie (traumatisme, hypoxie à la naissance, infection, tumeur cérébrale...), ou encore d'une anomalie biologique.
- Epilepsie cryptogénique : l'étiologie n'est pas connue mais l'origine lésionnelle est suspectée sans pouvoir l'affirmer par l'imagerie.

Chez les enfants, le syndrome peut être défini selon 3 axes : âge, type de crise (partielle ou généralisée) et l'étiologie (symptomatique/cryptogénique ou idiopathique).

IV .1.4 La physiologie de l'épilepsie :

Physiologiquement, les crises épileptiques sont des manifestations cliniques causées par une activation anormale, transitoire et paroxystique d'un groupe de neurones dans le cerveau. Les manifestations dépendent de la localisation anatomique et de la propagation de la décharge neuronale anormale. [43]

IV.1.5 Étiologie de l'épilepsie :

Les causes de l'épilepsie sont diverses et très complexes, c'est pourquoi il y a tant d'épilepsie. Ils peuvent être divisés en deux catégories : celles provoquées par une lésion et celles sans lésion.

L'épilepsie causée par une blessure peut être causée par un métabolisme, une tumeur, une infection, des maladies vasculaires du système nerveux central ou même des anomalies de l'organisation du cerveau. Elle peut être le résultat d'hématomes ou de maladies neurodégénératives ou même de maladies rares. [44]

Parmi les causes les plus fréquentes de l'épilepsie chez l'adulte, on trouve : les maladies cérébrovasculaires, les traumatismes crâniens, les hémorragies intracrâniennes, les tumeurs cérébrales et les maladies neurodégénératives.[42]

IV.1.6. Que faire en cas de crise d'épilepsie:

Si la crise est accompagnée de convulsions, il est recommandé de rester calme et de prendre certaines mesures:

- allonger la personne et la placer en position latérale de sécurité ;
- protéger la tête de la personne en crise contre d'éventuelles blessures ;
- ne pas empêcher ses mouvements ;
- ne rien mettre dans sa bouche ;
- rester avec la personne jusqu'à la fin de la crise et la réconforter.

Au cas où les crises se succèdent et si la personne a des difficultés à respirer, faut appeler les secours. [45]

IV.1.7 Le traitement de l'épilepsie :

➤ **Pharmacologique :**

De nouveaux traitements antiépileptiques sont régulièrement mis sur le marché et peuvent offrir une large gamme thérapeutique. [46]

Le traitement de l'épilepsie est principalement médicamenteux. Les anticonvulsivants aident à éliminer ou à réduire la fréquence des crises. Pour être efficace, la prise doit être régulière quotidiennement. Cependant, environ un cinquième des cas d'épilepsie sont résistants aux médicaments. Ensuite, la chirurgie peut être envisagée. [45]

➤ **La chirurgie :[38]**

La chirurgie concerne l'épilepsie chronique, handicapantes, résistante aux médicaments et chronique qui est accessible chirurgicalement et sans rapport avec la lésion évolutive dans laquelle l'ablation de la zone d'épilepsie ne conduira pas à une déficience ou au moins à une déficience qui a été jugée avant l'intervention. Comme accepté par le patient et les médecins.Son but est de supprimer les crises par exérèse des structures corticales primitivement affectées par les décharges épileptiques.

Chapitre IV : L'ÉPILEPSIE ET LES MÉDICAMENTS ANTIÉPILEPTIQUES

Il existe deux principaux types de chirurgie: palliative et curative.

✓ **Les interventions palliatives :**

L'intervention palliative vise à améliorer l'état du patient, plutôt que de rechercher une guérison complète de l'épilepsie.

- ✓ **Les interventions curatives :** Les interventions curatives visent les patients qui ont une épilepsie partielle pharmaco-résistante avancée pendant au moins deux ans. La zone d'épilepsie doit être située dans une zone qui ne provoque pas de défauts neurologiques ou neuropsychologiques significatifs.

Elles regroupent les techniques de léSIONECTOMIE, cortectomie, lobectomie, résection multilobaire, hémisphérectomie et la technique de gamma-knife.

Le traitement antiépileptique doit se poursuivre après au moins deux ans d'intervention, puis diminuer progressivement. Le patient est considéré comme guéri lorsqu'il n'a pas de crise après 5 ans d'intervention.

➤ **Stimulation du nerf vague :**

Compte tenu des multiples critères qui doivent être remplis pour envisager l'éradication de la **zone épileptogène (ZE)**, de nombreux cas ne sont pas concernés par la chirurgie "curative".

C'est pourquoi des solutions "palliatives" sont envisagées, dans le but de réduire la fréquence des crises et / ou la gravité des conséquences. L'une de ces solutions est la stimulation du nerf vague. [47]

➤ **Gamma knife (Radiothérapie) :**

Le gamma knife est une intervention chirurgicale consistant à irradier la zone épileptique par des faisceaux convergents avec une puissance de radiation très élevée. La radiochirurgie est non invasive et ne détruit que les cellules défectueuses.

IV. 2. Les médicaments antiépileptiques :

IV.2.1 Introduction :

Depuis la découverte des barbituriques en 1910, un très grand nombre de MAEs ont vu le jour, notamment au cours de ces 20 dernières années. Dix nouveaux MAEs ont été mis à la disposition des patients : la gabapentine, l'oxcarbazépine, la tiagabine, le vigabatrin, le

felbamate, la prégabaline, le zonisamide, le lévétiracétam la lamotrigine et le topiramate. De façon générale, ces nouveaux antiépileptiques n'ont pas montré une efficacité supérieure à celle des molécules dites de première génération (phénobarbital, phénytoïne, valproate de sodium, carbamazépine) dans les épilepsies partielles de l'adulte. Leurs principaux avantages résideraient, pour certaines molécules, dans une meilleure tolérance, liée à de moindres effets secondaires, et à moins d'interactions médicamenteuses. [39]

IV.2.2 Définition : [48]

Les médicaments antiépileptiques (MAE), encore appelés « anticonvulsivants », appartiennent à des classes chimiques diverses. Leurs effets pharmacologiques sont nombreux et propres à chaque type de molécule. Les antiépileptiques sont efficaces dans le contrôle de la survenue des crises convulsives chez 50 à 80% des patients mais présentent des effets secondaires fréquents.

Les caractéristiques de l'antiépileptique idéal sont bien identifiées : [48]

- Rapport efficacité/tolérance élevé ;
- Absorption rapide et totale après prise orale ;
- Relation linéaire du rapport dose/taux plasmatique ;
- Faible liaison aux protéines plasmatiques ;
- Grand volume de distribution et petit volume d'élimination ;
- Absence du pouvoir inducteur hépatique et des métabolites actifs ;
- Demi-vie longue autorisant une prise quotidienne unique ;
- Disponibilité d'une forme injectable.

IV.2.3 Classification des médicaments antiépileptiques [48]

Il existe plusieurs classifications des médicaments antiépileptiques :

- a) Classification Selon l'ordre chronologique d'apparition :
- b) Les médicaments antiépileptiques sont classés en médicaments de première génération (MAE mis sur le marché avant les années 2000) et deuxième génération (MAE mis sur le marché après les années 2000). [49]
- c) Classification selon l'efficacité

Dans cette classification, on distingue :

- Les antiépileptiques majeurs : Ils suppriment la majorité des crises lorsqu'ils sont employés seuls (en monothérapie).
- les antiépileptiques mineurs : Ils peuvent agir seuls mais ils sont plus efficaces en association.

IV.2.4 Les propriétés physicochimiques : [49]

Les constantes physicochimiques : température de fusion (FC°), solubilité, pKa, longueur d'onde maximale d'absorption (λ_{max}) des médicaments antiépileptiques sont différentes d'un médicament à un autre (appartiennent à des classes chimiques différentes), et la plupart ont l'apparence d'une poudre cristalline blanche.

IV.2.5 Pharmacocinétique : [49]

Les caractéristiques pharmacocinétiques des molécules antiépileptiques sont diverses. Les molécules de la première génération ont une dynamique non linéaire différente de la deuxième génération.

Conclusion

Conclusion

L'épilepsie est une maladie complexe, multiple et mal connue du grand public qui touche dans le monde entier, entre 40 et 50 millions de personnes dont 10 millions vivent en Afrique. Les épilepsies symptomatiques sont les plus courantes. Elles représentent près de 70% des épilepsies chez l'adulte et sont régulièrement partielles, c'est-à-dire leur localisation est dans l'un des hémisphères et elles commencent dans une zone bien localisée, appelée zone épileptogène (ZE). D'après notre recherche bibliographique on a constaté que si la crise reste locale, on parle de crises focalisées, mais si elle évolue on parle d'une crise deuxièmement généralisée. Les épilepsies du lobe temporal sont les plus courantes. Dans certains cas, les crises partielles présentent une pharmaco-résistance. Après un bilan médical, si la ZE est bien localisée, accessible et que son exérèse ne met pas en risque la santé du patient, un traitement envisageable est la chirurgie. Par conséquent, la localisation et la délimitation de cette zone est une étape cruciale pour conduire au succès de l'intervention.

Le traitement, tout aussi complexe et multiple, est contraignant et pas toujours efficace à 100%. Des alternatives non médicamenteuses existent afin de traiter le plus souvent des résistances à la thérapie médicamenteuse. Un des facteurs essentiels dans l'efficacité du traitement est l'observance et la bonne connaissance des traitements.

Un traitement symptomatique par les médicaments antiépileptiques vise à éliminer ou à réduire la fréquence des crises tout en minimisant les effets indésirables. Cependant, ceux-ci, étant souvent de marge thérapeutique étroite et de variabilité pharmacocinétique inter et interindividuelles importante, rendent difficile la gestion de l'épilepsie chez les patients qui en souffrent. Pour ce, un suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques est recommandé pour le contrôle de leurs fourchettes thérapeutiques.

Les recherches récentes donnent de l'espoir quant au traitement des formes d'épilepsie échappant à tous traitements.

La suppression des crises, l'amélioration de la qualité de vie, la prévention des complications neurologiques, cognitives et sociales de l'épilepsie chronique constituent l'objectif à attendre de tout traitement de l'épilepsie.

Le lévétiracétam est un médicament antiépileptique efficace avec des avantages potentiels pour d'autres maladies neurologiques et psychiatriques. Il est utilisé en médecine pour traiter l'épilepsie, en particulier pour le traitement de trois types de crises chez les adultes

et les enfants. Il est utilisé comme un traitement d'appoint pour les crises partielles ou focales (principalement chez les adultes et enfants âgés de 4 ans et plus), pour le traitement des crises myocloniques (chez les patients âgés de 12 ans ou plus), et pour le traitement des crises tonico-cloniques chez les adultes et les enfants

(âgés de 6 ans ou plus).

Le lévétiracétam n'est pas recommandé pour une utilisation dans les maladies non épileptiques jusqu'à ce que davantage de données soient disponibles à partir d'essais plus importants.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- [1] http://www.mdipi.gov.dz/IMG/pdf/Rapport_sectoriel_Industrie_Pharmaceutique_-_PDF.pdf
- [2] S.Boughrara, « Analyse du cycle de vie environnemental des médicaments », université de M'hamed Bougara-Boumerdes, mémoires du Magister, (2009).
- [3] <http://www.ipco-co.com/IJBES/vol7/Issue2/87.pdf>
- [5] F.K.Benattia, « La qualité microbiologique des médicaments ' », université Abou Bekr Belkaid Tlemcen, mémoire de Master, (2012).
- [6] <https://www.aae-epilepsie.com/Histoire-de-l-epilepsie.html>
- [7] <https://wikimemoires.net/2013/08/lindustrie-pharmaceutique-en-france-quelques-chiffres/>,
- [8] G.Hanane et I.Zahra, « Etude comparative de deux médicaments, Motilium et Nausedium : Etude qualitative et statistique », Université Djilali Bounaâma - Khemis Miliana, mémoire de Master, (2015).
- [9] B.H –Nassim, «le positionnement strategique du medicament generique », université Abou Bekr-Belkaid Tlemcen, mémoire de Magister, (2011)
- [10] Ministère de l' Industrie, de la Petite et Moyenne, Rapports sectoriels,« L'industrie pharmaceutique, Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie». 2011.
- [11] <http://www.santemaghreb.com/algerie/poivue92.htm>
- [12] <https://www.elwatan.com/edition/contributions/les-enjeux-de-lindustrie-pharmaceutique-algerienne-07-03-2020>
- [13] <https://www.hikma.com>
- [14] <https://sites.google.com/site/spcmmegauthier/cours-de-seconde-1/cours-de-seconde/chap-iii-les-medicaments>.
- [15] http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/enseignements/poly_pharmacologie_generale.pdf
- [16] Le Hir «Pharmacie galénique», bonnes pratiques de fabrication des médicaments, 10ème édition.
- [17] <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1998/26interchimie.htm#:~:text=Les%20excipients%20et%20l'utilisation,pour%20la%20formulation%20des%20m%C3%A9dicaments&text=Les%20excipients%2C%20nomm%C3%A9s%20C3%A9galeme>

[nt%20%22v%C3%A9hicules,la%20conservation%20du%20principe%20m%C3%A9dicamenteux.](#)

- [18] [https://www.slideshare.net/fibustier/"chapitre-6-l-excipients](https://www.slideshare.net/fibustier/)
- [19] J. Ribet, « fonctionnalisation des excipients: applicatin a la cellulose et des saccharoses », thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'université de limoges, (2003).
- [20] V.Grenouilleau, « Modification galénique des formes orale sèche amélioration des pratiques en gériatrie », thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Bordeaux 2, (2014).
- [21] M.Dubald, « Etude et criblages des paramètres d'un procédé d'enrobage en turbine », Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, Université de Limoges, (2016).
- [22] M. charles-vianney Mouton, « validation d'un process pharmaceutique appliquée a une forme orale solide », Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie, université de Lille, (2018).
- [23] Lucile Kowalski, « étude des corrélations entre simulateur de compression et une presse à comprimer industriel », Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie, université Grenoble Alpes, (2019).
- [24] M.Chaïb, « contribution a la formulation d'un comprimé dispersible du Prédnisone a 20mg », mémoire de master, université de Blida1, (2016)
- [25] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2526377/>
- [26] [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(16\)00039-X/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(16)00039-X/fulltext)
- [27] (<https://pharmacomedicale.org/>)
- [28] <https://fr.wikipedia.org/wiki/L%C3%A9v%C3%A9tirac%C3%A9tam>)
- [29] Mme de Vaujany Angélique, « mise sous forme pharmaceutique du lévétracétam dans le cadre d'un essai clinique institutionnel : formulation galénique et étude de stabilité des produits finis », université Claude Bernard-Lyon1, thèse de doctorat, (2015).
- [30]https://www.sivem.ca/documents/1728598/1728692/20170615+Levetiracetam+P_Mf_ctl+%23+206068/66db16f6-640e-4a98-8f96-27b9c1f347e3
- [31]https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/021035s040,021505s0071bl.pdf

- [32] H. Arabiah, Department of Pharmaceutical Chemistry, College of Pharmacy, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia.
- [33] <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>: résumé des caractéristiques du produit lévétiracetam
- [34] https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/levetiracetam-ratiopharm-epar-product-information_fr.pdf
- [35] Vidal 2013
- [36] <https://www.doctissimo.fr/principe-actif-10319-LEVETIRACETAM.htm>
- [37] A-L Viteau, « Crise d'épilepsie de novo chez le sujet âge de plus de 65 ans dans un service de soins de suite et réadaptation », Université Paris Val-de-marne Créteil, thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, (2007).
- [38] A Matsar, « Point sur la prise en charge et l'observance de l'épilepsie chez l'enfant en ambulatoire », thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Picardie Jules Verne, (2016)
- [39] R Chebbai, « efficacité et tolérance du Topiramate en add-on thérapie dans les épilepsies pharmaco-résistantes : étude observationnelle (à propos de 40 cas) », thèse pour l'obtention du doctorat en médecine, université Sidi Mouhamed ben Abdellah, Maroc (2019).
- [40] L. Le Verger, « Premières crises d'épilepsie non provoquées : expérience du CHU d'Angers de 2009 à 2014 et prescriptives », thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, université d'Angers, (2016).
- [41] M. Delepierre, « Apport de l'eslicarbazépine (ZEBINIX®) dans la prise en charge thérapeutique des épilepsies partielles », thèse en vue du diplôme d'état de docteur en pharmacie, université de Lille (2018).
- [42] R. Ghchime, « Exploration d'un système nerveux autonome dans l'épilepsie du lobe temporal au Maroc « contribution clinique et physiopathologique du SDEP », thèse de doctorat, Université Mohammed V de Rabat, (2018).
- [43] E. Auditeau, « Bases rationnelles de l'utilisation des plantes dans l'épilepsie : vers une amélioration de l'accessibilité au traitement dans les pays en développement », thèse de doctorat, Université de Limoges, (2018).
- [44] <https://www.allodocteurs.fr/>
- [45] <https://www.sciencesetavenir.fr/l-epilepsie-definition-symptomes-traitement>

- [46] <https://www.revmed.ch> Pharmacologie et épilepsie : un point sur les nouveaux-nouveaux antiépileptiques
- [47] (<https://www.fondation-epilepsie.fr/>)
- [48] B.Souhila et B.S.Fadia, «Intérêt du dosage des antiépileptiques après traitement au long court chez des patients stabilisés cliniquement et électrophysiologiquement, au service de Neurophysiologie Clinique et explorations fonctionnelles du système nerveux, du C.H.U. de Tlemcen », mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie, Université Abou Bekr Belkaid, (2016).
- [49] Z.Moussaoui et S.Tahraoui, « suivi thérapeutique pharmacologique des antiépileptiques : acide valproïque carbamazépine et phénobarbital au service de neurologie, CHU Tizi Ouzou », université de Mouloud Mammeri Tizi Ouzou, (2018).